

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

На правах рукописи

Хастиева Диляра Ринатовна

Систолическая функция левого желудочка и качество жизни пациентов с
инфарктом миокарда и дефицитом железа

3.1.20– кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

профессор, доктор медицинских наук Н.Р. Хасанов

Казань – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1. Определение дефицита железа.....	10
1.1. Гомеостаз железа.....	12
1.2. Патолофизиологические аспекты влияния дефицита железа на сердце.....	15
1.3. Влияние дефицита железа на прогноз и качество жизни пациентов с сердечной недостаточностью	18
1.4. История лечения дефицита железа у пациентов с сердечной недостаточностью.....	20
1.5. Влияние дефицита железа на течение ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда	22
1.5.1. Влияние дефицита железа и его коррекции на систолическую функцию левого желудочка.....	25
1.5.2. Влияние дефицита железа и его коррекции на качество жизни и функциональную способность	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	29
2.1. Дизайн исследования	29
2.2. Клиническая характеристика пациентов	33
2.3. Лабораторные методы исследования	36
2.4. Оценка систолической функции левого желудочка	39
2.5. Оценка качества жизни.....	40
2.6. Методы статистической обработки	40
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
3.1. Анализ структурно-функционального состояния миокарда в группах пациентов с дефицитом железа и без дефицита железа в первые 24 часа после инфаркта миокарда	42
3.2. Анализ систолической функции левого желудочка пациентов в группах пациентов с дефицитом железа и без дефицита железа в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда	43

3.3. Анализ клинических, лабораторных характеристик и эхокардиографических параметров у пациентов с дефицитом железа в зависимости от компенсации дефицита железа	47
3.4. Анализ систолической функции левого желудочка в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда у пациентов с дефицитом железа в зависимости от компенсации дефицита железа.....	54
3.5. Анализ ассоциации изменения систолической функции левого желудочка и статуса железа.....	58
3.6. Анализ качества жизни пациентов в группах пациентов с дефицитом железа и без дефицита железа в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда.....	61
3.7. Анализ качества жизни пациентов в группах с компенсированным дефицитом железа и сохраняющимся дефицитом железа в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда	64
3.8. Анализ лабораторных показателей в группах с компенсированным дефицитом железа и сохраняющимся дефицитом железа в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда	69
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	71
ВЫВОДЫ	79
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	80
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	81
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	82
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	85
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	101
Приложение 1. Канзасский опросник больных кардиомиопатией.....	103

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Дефицит железа (ДЖ) является «скрытой пандемией», занимая первое место среди 38 наиболее распространенных заболеваний человека, имея доказанные негативные влияния на функции организма, в том числе деятельность сердечно-сосудистой системы, вне зависимости от присутствия анемии [20, 82, 92]. Широко распространены и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС), занимающие 1-е место в структуре смертности у взрослого населения в развитых странах, в т.ч. в Российской Федерации (46,3% от общего числа смертельных исходов) [27]. На настоящий момент ДЖ признан самостоятельной терапевтической мишенью при сердечной недостаточности (СН), что отражено в рекомендациях Европейского Общества Кардиологов от 2021 г. и российских рекомендациях по лечению пациентов с СН: всем пациентам с СН необходимо периодическое определение статуса железа и его лечение у симптоматических пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) для улучшения симптомов, качества жизни и уменьшения рисков повторных госпитализаций [11].

Одной из наиболее частых причин СН, несмотря на значительные успехи в лечении ИБС и острого коронарного синдрома, в частности, за последние два десятилетия, остается инфаркт миокарда (ИМ) [59]. В рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), целью которых было изучение влияния ДЖ и его коррекции на течение СН, доля пациентов с ИБС составляла 39,4% – 65%, а пациентов, перенесших ИМ, достигало 60% [35, 43, 67, 81].

Дисфункция левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ИМ не только является предиктором развития у них СН и ухудшения качества жизни, но и ассоциирована с увеличением риска смерти. Кроме прочего, отсутствие восстановления систолической функции ЛЖ в виде увеличения ФВ ЛЖ у пациентов через 6 недель после ИМ независимо связано с шестикратным увеличением риска остановки сердца и четырехкратным увеличением риска смерти от всех причин [68].

Возможные последствия влияния ДЖ, вне зависимости от анемии, на пациентов, перенесших ИМ, изучены менее подробно, чем таковые у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [94]. Однако, исходя из накопленных данных, ДЖ в данном случае является не менее важной коморбидностью и возможной перспективной точкой приложения в терапии пациентов с ИМ.

По некоторым данным, у пациентов с ИМ дефицит железа ассоциируется со снижением систолической функции ЛЖ и худшим прогнозом. Так, по данным С. Silva и соавт. (2021 г.) ДЖ у пациентов с ИМ был показан независимым предиктором смерти или тяжелой ХСН, а также при последующем наблюдении, наряду с анемией, дисфункции левого желудочка [114]. В работе С. Huang и соавт. (2014 г.) было показано, что более высокий уровень железа связан с положительной динамикой систолической функции левого желудочка в течение 6 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда [122]. Т. Zeller и соавт. (2018 г.) продемонстрировали, что у пациентов с инфарктом миокарда и дефицитом железа увеличивается риск возникновения повторного ИМ и сердечно-сосудистой смерти [31]. Представленный в 2020 г. метаанализ с участием 2821 пациента с острым коронарным синдромом (ОКС) показал, что пациенты с исходным ДЖ могут иметь худший отдаленный прогноз [82]. По данным О. Мериño и соавт. (2016 г.), ДЖ был связан с худшим функциональным статусом и выраженным снижением качества жизни через 30 дней после ОКС [90].

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день имеется небольшое количество исследований, нацеленных на изучение влияния коррекции ДЖ на систолическую функцию ЛЖ. По данным Н.С. Белоусовой и соавт. (2011 г.), применение препаратов железа на фоне базисной терапии ИБС при ДЖ влияло на процессы ремоделирования миокарда у пациентов после перенесенного ИМ, способствуя значимому уменьшению индекса массы миокарда ЛЖ ($103,4 \pm 18,4$ г/м² до применения препаратов железа и $101,5 \pm 19,2$ г/м² после, $p < 0,0001$) и увеличению ФВ ЛЖ [3,6].

Однако в исследование включались пациенты не в острый период инфаркта миокарда и не оценивалась степень компенсации ДЖ. В экспериментальных моделях ИМ крыс было продемонстрировано, что внутривенное введение железа в острый период ИМ безопасно и ассоциировано с уменьшением зон некроза и меньшим ремоделированием миокарда [69]. Еще меньше данных об эффектах коррекции ДЖ, оказываемых на качество жизни пациентов с ИМ. Безусловно, данные крупных клинических исследований, демонстрируют, что коррекция ДЖ внутривенными препаратами железа улучшает показатели качества жизни не только у пациентов с хронической, но и острой СН [51, 52, 128], в том числе и у пациентов, имеющих ишемическую природу СН [68]. Однако данные эффекты рассмотрены в контексте СН, но не ИМ. Таким образом, учитывая большую распространенность ДЖ (до 56%) [89] и роль данного состояния при ИМ, вопрос коррекции ДЖ и ее эффектов, оказываемых на систолическую функцию и качество жизни пациентов с ИМ, представляется актуальным.

Цель исследования

Изучить возможность улучшения систолической функции левого желудочка и качества жизни пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST путем коррекции дефицита железа.

Задачи исследования

1. Изучить систолическую функцию левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и наличием дефицита железа в первые 24 часа после госпитализации.

2. Изучить изменение фракции ФВ ЛЖ и индекса суммарной подвижности миокарда левого желудочка (ИСПМ ЛЖ) у пациентов с дефицитом железа на фоне его коррекции и с нормальным уровнем железа в течение 12 месяцев после перенесенного ИМ.

3. Оценить изменение ФВ ЛЖ и ИСПМ ЛЖ у пациентов с ИМ и ДЖ в зависимости от компенсации ДЖ.

4. Сравнить параметры качества жизни пациентов с инфарктом миокарда и дефицитом железа и с нормальным статусом железа в течение 12 месяцев после перенесенного ИМ.

5. Изучить изменение качества жизни пациентов с ИМ и дефицитом железа в зависимости от компенсации ДЖ.

Научная новизна

Представлены данные о систолической функции левого желудочка, оцененные путем исследования ФВ ЛЖ и ИСПМ ЛЖ, и о качестве жизни пациентов, оценённого с помощью Канзасского опросника больных кардиомиопатией в течение 12 месяцев после ИМ в зависимости от наличия ДЖ. Доказано, что изменение систолической функции левого желудочка и качества жизни у пациентов в течение 12 месяцев после ИМ зависит от наличия ДЖ. Продемонстрировано, что компенсация имеющегося ДЖ у пациентов с ИМ ассоциирована с улучшением систолической функции ЛЖ в виде увеличения фракции выброса левого желудочка и уменьшением ИСПМ ЛЖ, и улучшением качества жизни в виде увеличения суммарного клинического показателя Канзасского опросника больных кардиомиопатий (КССQ) в течение 12 месяцев после ИМ. Показано, что сохраняющийся ДЖ ассоциирован с отсутствием улучшения систолической функции ЛЖ и качества жизни в течение 12 месяцев после ИМ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования несут в себе новые данные о роли диагностики и коррекции ДЖ у пациентов с ИМ. Полученные данные свидетельствуют о положительных эффектах коррекции дефицита, оказываемых на улучшение систолической функции сердца и качество жизни пациентов в течение 12 месяцев после ИМ. Полученные данные демонстрируют необходимость рассматривать дефицит железа как самостоятельную терапевтическую мишень в ведении пациентов с ИМ, что позволит улучшить диагностику и лечение данного

сопутствующего инфаркту миокарда состояния. Материал, полученный в ходе работы, используется в процессе обучения студентов и ординаторов на кафедре пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО Казанский ГМУ и в практической работе отделений кардиологии ГАУЗ ГKB №7 им. М.Н. Садыкова г. Казани.

Методология и методы исследования

Методология диссертационной работы основана на принципах общенаучного и медицинского познания, доказательной медицины, практической реализуемости и организована в соответствии с поставленными целью и задачами. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом и построен на системном подходе с использованием современных клинических, лабораторных и статистических методов. Обзор научной литературы, посвящённой теме диссертационной работы, проведен полно и планомерно путем изучения российских и зарубежных источников информации.

Положения, выносимые на защиту

1. Успешная коррекция дефицита железа у пациентов с инфарктом миокарда ассоциирована с улучшением систолической функции ЛЖ в виде увеличения фракции выброса левого желудочка и уменьшения ИСПМ ЛЖ в течение 12 месяцев.
2. Успешная коррекция дефицита железа у пациентов с инфарктом миокарда ассоциирована с улучшением качества жизни в виде увеличения суммарного клинического показателя КССQ в течение 12 месяцев.
3. Сохраняющийся на фоне лечения дефицит железа ассоциирован с отсутствием улучшения систолической функции левого желудочка и качества жизни у пациентов в течение 12 месяцев после ИМ.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Результаты работы докладывались на Российских национальных конгрессах кардиологов (Санкт Петербург, 2021 г.; Москва, 2023 г.), на конгрессе «ACC Middle East and Eastern Mediterranean 2023» (Афины, 2023 г.), на XVI-ой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье человека XXI века. Качество жизни» (Казань, 2024 г.), на LXXVII Всероссийской образовательной сессии для врачей (Онлайн, 2024 г.), на конкурсе молодых ученых в рамках международной научно-практической конференции кардиологов «Инновационные подходы к решению проблем современной кардиологии» (Ташкент, 2024 г.). По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 4 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации диссертационных исследований по специальности 3.1.20 – кардиология, из них 3 статьи в журнале, индексируемом в международной базе Scopus.

Личный вклад соискателя

Автор провел обзор литературы по теме научной работы, определил наиболее актуальную для изучения цель и сформулировал задачи. Автором лично проведены набор материала, наблюдение за пациентами в течение 12 месяцев с последующим анализом и интерпретацией полученных данных. Автором лично подготовлены к печати публикации по теме исследования. Вклад автора в работу является определяющим при выполнении всех этапов исследования, оформлении и апробации работы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение дефицита железа

Дефицит железа – состояние, характеризующееся недостаточной доступностью железа для удовлетворения потребностей организма, которое может присутствовать как с анемией, так и без нее [110]. Несмотря на высокую распространенность, в том числе в развитых странах, ДЖ остается недостаточно диагностированным из-за отсутствия международного единообразия диагностических тестов и пороговых значений [52,98].

Для диагностики ДЖ используют такие показатели крови как сывороточное железо, ферритин, коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ), общую железосвязывающую способность сыворотки крови, уровень растворимых рецепторов трансферрина (рТФР) и гепсидин. Последние два показателя имеют самую сильную корреляцию с истощением железа в костном мозге и могут обеспечить лучшее распознавание абсолютного и функционального ДЖ [57]. Однако определение данных маркеров в повседневной клинической практике ограничено ввиду их малодоступности и дороговизны, в связи с чем наиболее часто для диагностики ДЖ используют ферритин сыворотки крови, который прямо пропорционален накоплению железа в макрофагах и гепатоцитах, тем самым отражает запас всего железа в организме. Однако ферритин выступает и в роли неспецифичного маркера воспаления. Таким образом, при ассоциации ДЖ с воспалительным процессом или хроническим заболеванием интерпретация сывороточного ферритина становится двусмысленной и не очевидной [85]. В связи с чем возникает вопрос необходимости установления диагностических критериев ДЖ у пациентов с хроническими заболеваниями, в том числе с ИБС и ХСН.

Всемирная организация здравоохранения определила уровень ферритина в сыворотке <15 мкг/л у взрослых и <12 мкг/л у детей как экстремальное истощение запасов железа [137].

В практических рекомендациях французского департамента здравоохранения, опубликованных в 2017 году, был установлен порог сывороточного ферритина как 100 мкг/л у пациентов с хроническими патологиями, такими как воспалительные заболевания кишечника и ХСН. Однако некоторые авторы склонны считать, что уровень ферритина не дает точного определения запасов железа [76].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов, опубликованных в 2018 году, предлагают совместное измерение и оценку концентрации ферритина в сыворотке и КНТЖ. Согласно указанным рекомендациям ДЖ определяется как уровень ферритина ниже 100 мкг/л (абсолютный ДЖ) или от 100 до 299 мкг/л при КНТЖ ниже 20 % (функциональный ДЖ) у пациентов с ХСН [121].

Помимо системного ДЖ, в исследованиях особое внимание уделяется определению содержания железа в миоците для диагностики миокардиального ДЖ (МДЖ), который заслуживает отдельного рассмотрения ввиду того, что влияние ДЖ на кардиомиоцит представляется логически связанным с собственно клеточным регулированием гомеостаза железа. По данным Н. Zhang и соавт. (2022 г.), исследовавших как инвазивно, так и посредством магнитно-резонансной томографии (МРТ) содержание железа в миокарде пациентов, подвергшихся процедуре трансплантации, МДЖ широко распространен на более поздних стадиях ХСН [108]. По данным другого исследования, проводившегося Р. Leszek и соавт. (2012 г.), из показателей сывороточного ДЖ только рТФР коррелировал с МДЖ [109]. Таким образом, МДЖ, являясь распространенным состоянием у пациентов с ХСН, не всегда может быть обнаружен посредством определения сывороточных маркеров содержания железа. Однако для неинвазивного определения содержания железа в миокарде в приведенных исследованиях использовалась МРТ, что малодоступно в рутинной клинической практике. В связи с этим, несмотря на перспективность и представляющуюся важность исследования МДЖ, исследование и коррекция системного ДЖ являются более доступными и имеют доказанный положительный эффект.

1.1. Гомеостаз железа

В организме человека содержится от 3 до 5 г железа, которое представлено в форме гемовых и негемовых соединений [14]. Значение железа, как одного из основных микроэлементов, необходимых для нормальной жизнедеятельности человеческого организма, не вызывает сомнений. Входя в состав гемоглобина (Hb), миоглобина, цитохромов, а также каталазы, пероксидазы и других ферментов, железо участвует в транспорте кислорода, окислительном метаболизме клеток, клеточном дыхании, обеспечивая тем самым нормальную жизнедеятельность человеческого организма. Кроме того, оно участвует в синтезе белков, влияет на количество и функциональные свойства Т-лимфоцитов, выполняет ряд других функций. Не менее важно, что железо обеспечивает цитотоксические процессы, благодаря образованию реактивных форм кислорода [11, 98, 123].

Метаболизм железа является сложным процессом, который включает в себя хранение, использование, транспорт, разрушение и повторное его использование. Всасывание железа происходит в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки. Наибольшую роль в этом процессе играют клетки, находящиеся в эпителиальном слое дуоденального отдела – энтероциты, которые с помощью протеинов - транспортер двухвалентных металлов (DMT-1), дуоденальный цитохром В (DcytB), гепестин, фактор высокого (HFE), железо-регуляторный элемент (IRE) и железо-регуляторный белок (IRP) – регулируют абсорбцию железа. Затем оно связывается с ферропортином и гепестином и переносится через мембрану в плазму. Церулоплазмин обеспечивает присоединение трехвалентного железа к апотрансферрину, что превращает его в трансферрин, переносящий железо к клеткам-потребителям.

Пищевое железо является не единственным источником поступления микроэлемента в организм – большая его часть поступает обратно в русло из фагосом макрофагов после фагоцитоза стареющих эритроцитов. Железо разрушенных эритроцитов с помощью белков транспортеров почти полностью возвращается в кровоток в составе трансферрина.

Регуляцию захвата железа в тонком кишечнике и его выход из депонирующих макрофагов осуществляет пептид гепсидин, который синтезируется в печени. Гепсидин является отрицательным регулятором метаболизма железа. Увеличение количества железа в организме стимулирует синтез гепсидина, активация гепсидина уменьшает всасывание микроэлемента в кишечнике и его транспорт из макрофагального депо в плазму. Гепсидин блокирует любой транспорт железа из разных клеток и тканей, включая энтероциты, макрофаги, плаценту. В свою очередь, уменьшение абсорбции железа в кишечнике с постепенным истощением транспортного пула железа приводит к угнетению синтеза гепсидина в печени. В соответствии с принципом обратной связи восстанавливается как захват железа энтероцитами, так и выход его из тканевых макрофагов [28, 106, 134, 135].

Однако синтез гепсидина зависит не только от содержания железа в организме, но и от воздействия индукторов воспаления – липополисахаридов. Так, R. Fleming и W. Sly (2001 г.) предположили, что именно гепсидин ответственен за так называемую анемию воспаления, или анемию хронических воспалительных заболеваний, сущность которой заключается в прекращении реабсорбции и транспорта железа в результате увеличенного синтеза гепсидина [54]. Было показано, что у пациентов с ИБС и ХСН увеличивается уровень гепсидина, что нарушает абсорбцию железа в кишечнике и блокирует высвобождение железа из макрофагов вследствие блокады гепсидином функции ферропортина [7,54]. В исследованиях на крысах было показано, что рибонуклеиновая кислота и белок гепсидина активируются как в ишемизированной части инфарктного сердца, так и в сыворотке крови животных через 24 часа после инфаркта миокарда [129]. У людей уровень гепсидина в сыворотке повышается уже через 4 часа после ИМ, независимо от уровня сывороточного железа и маркеров воспаления [122].

Следующим этапом железо транспортируется к органам и тканям в составе трансферрина. Большая часть железа транспортируется в костный мозг – к местам синтеза гемоглобина, а его меньшая часть доставляется другим клеткам –

потребителям, имеющим рецепторы для трансферрина. В основном это активно пролиферирующие клетки с высокой потребностью в железе [13].

Передача железа из трансферрина в клетку осуществляется с помощью трансферриновых рецепторов (TrfR), которые, связываясь с трансферрином, образуют комплекс TrfR–трансферрин, который погружается внутрь эндоплазматической везикулы – эндосомы. Затем, благодаря эндоцитозу эндосома, окисляется до H^+ - аденозинтрифосфат (АТФ), что позволяет трехвалентному железу освободиться от трансферрина и оказаться внутри клетки и, в конце концов, оказаться в митохондриях. Каким образом железо доставляется в митохондрии, пока точно неизвестно, но есть предположение, что в этом процессе участвует белок DMT-1.

«Невостребованное» железо хранится в виде запаса в составе ферритина и гемосидерина, структура которых обеспечивает изоляцию агрессивных ионов железа от внутренней среды организма. Эти белки создают депо железа. Печень располагает наиболее значительными запасами железа, которое при необходимости может быстро освобождаться для метаболических процессов [13].

Причинами ДЖ у пациентов с ССЗ может быть абсолютное снижение запасов железа в результате потерь железа; причиной тому могут быть злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта, которые могут быть диагностированы примерно у 10% пациентов с СН [104]; это могут быть физиологические потери, формирующие ДЖ в течение жизни (например, беременность, период лактации, особенности менструального цикла) [5, 77]. Другой причиной может быть нарушение потребления и всасывания железа, причиной чему могут быть онкологические заболевания, вегетарианство, недоедание, глистные инвазии, заболевания желудочно-кишечного тракта; при СН причиной может быть отек слизистой кишечника [97]. Повышение риска ДЖ у пациентов может наблюдаться на фоне приёма антитромбоцитарных препаратов, нестероидных противовоспалительных средств, антикоагулянтов, ингибиторов протонной помпы и антацидов [79].

В отличие от абсолютного ДЖ, функциональный ДЖ представляет собой состояние дисбаланса между потребностью в железе и доступностью железа в сыворотке, которое возникает несмотря на достаточные запасы железа в организме [58]. Функциональный ДЖ чаще всего наблюдается в условиях системного воспаления и/или инфекций, при которых воспалительные цитокины стимулируют повышенную выработку гепсидина и, таким образом, приводят к нарушению абсорбции железа в кишечнике и нарушению высвобождения железа из макрофагов [133]. При снижении биодоступности железа возникает железодефицитный эритропоэз. Цитокины также могут влиять на выработку ферропортина и клеточный транспорт железа гепсидин-независимыми путями, ослабляя активность эндогенного эритропоэтина и сокращая продолжительность жизни эритроцитов [136].

1.2. Патофизиологические аспекты влияния дефицита железа на сердце

Сердце является одним из наиболее метаболически активных органов в организме человека. Для своей жизнедеятельности кардиомиоциты нуждаются в большом количестве энергии, продуцируемой, в основном, в митохондриях, которыми изобилуют клетки сердца. Митохондрии продуцируют энергию посредством катализования топлива, такого как глюкоза, жирные кислоты и кетоновые тела. Для получения АТФ из этих питательных веществ необходимо окислительное фосфорилирование, для которого важно достаточное количество железа. Помимо выработки АТФ, митохондрии также участвуют в контроле клеточного Ca^{2+} , генерации активных форм кислорода, гибели клеток, синтезе пиримидина, аминокислот и липидов [32]. Одним из микроэлементов, необходимых для нормальной работы митохондрий, является железо. Почти треть всего железа кардиомиоцитов распределена в митохондриях [138]. Кроме того, митохондрии кардиомиоцитов содержат на 50 – 150% больше железа по сравнению с другими клетками. Системный ДЖ, даже в отсутствие анемии, приводит к

снижению содержания железа в клетках сердца. В условиях ДЖ кардиомиоциты не могут в достаточном объеме транспортировать и использовать кислород, что приводит к митохондриальной дисфункции, снижению числа митохондрий, изменению их структуры, снижению синтеза АТФ, переключению с процессов окисления жирных кислот на анаэробный гликолиз, а также увеличению выработки молочной кислоты, снижению митохондриальному биогенезу, повышенному высвобождению митохондриального цитохрома С (и, следовательно, запуску механизмов апоптоза) и экспрессии активных форм азота. ДЖ в миокарде приводит к серьезному повреждению и эндоплазматического ретикулула (ЭПР) с образованием крупных перинуклеарных вакуолей. Данные изменения наблюдались уже через 4 дня нахождения кардиомиоцитов в условиях низкого содержания железа. При восполнении запасов железа синтез АТФ, митохондриальное дыхание, структура ЭПР восстанавливались. Таким образом было показано, что клеточные эффекты ДЖ обратимы [83].

Снижение концентрации внутриклеточного железа ведет к ускорению апоптоза и снижению жизнеспособности здоровых кардиомиоцитов [65]. У пациентов с сердечной недостаточностью гипоксия ухудшает жизнеспособность кардиомиоцитов в условиях ДЖ сильнее, чем при избытке железа. При гипоксии железо может оказывать кардиопротективное действие, снижая уровень атрофии и апоптоза не только в кардиомиоците, но и в скелетных мышцах, что объясняет повышенную утомляемость скелетных мышц и нарушение толерантности к физической нагрузке у пациентов с сердечной недостаточностью с сопутствующим ДЖ [71]. В условиях острой ишемии и некроза миокарда уровень железа в кардиомиоците повышается как результат защитной реакции клетки [50]. У пациентов с ДЖ не наблюдается такого резкого повышения сердечного железа, в связи с чем во время острого ИМ кардиомиоциты могут быть предрасположены к более значительной атрофии и апоптозу при ИМ [129]. Кроме того, было показано, что макрофаги, накапливающиеся в сердечной мышце во время ИМ, поглощают железо и, как следствие, смещают свой иммунологический профиль в сторону противовоспалительного фенотипа [112]. В связи с чем можно предположить, что

железо оказывает защитное иммуномодулирующее действие на макрофаги, что приводит к уменьшению зоны некроза и благотворному глобальному ремоделированию левого желудочка в случае ОКС [39].

Наряду с изменениями в структуре клетки и функционирования органелл снижается и сократительная способность миокарда. В экспериментах *in vitro* было показано, что в условиях низкого содержания железа площадь и скорость сокращения кардиомиоцита снижается в 2 раза. Нарушение сократительной функции полностью восстанавливалось после добавления трансферрин-связанного железа, однако релаксация кардиомиоцитов восстанавливалась лишь частично. Эти данные свидетельствуют о том, что диастолическая функция миокарда имеет более стойкие нарушения, в то время как систолическая функция может улучшаться при восполнении содержания железа. Таким образом, низкие уровни внутриклеточного железа приводят к стойкому снижению диастолической функции, что продемонстрировано *in vitro* и подтверждено наблюдениями из клинической практики [78].

J. Toblli и соавт. (2014 г.) показали, что даже без полной коррекции анемии внутривенное введение сахарозы железа обратило вспять вызванное анемией ремоделирование сердца, предотвратило фиброз сердца и улучшило сердечную функцию за счет уменьшения интенсивности окислительного/нитрозативного стресса и воспаления в миокарде [53]. Результаты опубликованного в 2021 г. исследования, в котором моделировалось сочетание анемии и ИМ у мышей, демонстрируют увеличение ударного объема и сердечного выброса при коррекции анемии препаратом железа, что может объяснять возможное влияние ДЖ на миокард пациентов, перенесших ИМ [119].

Однако, по мнению A. Paterek и соавт. (2021 г.) сердце, напротив, чрезвычайно устойчиво к системному ДЖ. А содержание железа в кардиомиоцитах не восполняется после коррекции системного ДЖ, в связи с чем автор объясняет положительные эффекты, оказываемые коррекцией ДЖ на класс ХСН и толерантность к физической нагрузке, не столько положительным влиянием восполнения системного ДЖ на сердце, сколько на скелетную мускулатуру [42, 44].

Кроме прочего, некоторые небольшие исследования не обнаружили положительного эффекта, оказываемого коррекцией ДЖ на ремоделирование и функцию сердца [44, 74].

В совокупности эти исследования подчеркивают важность адекватного контроля уровня железа и свидетельствуют о том, что ДЖ может играть причинную роль в патогенезе дисфункции миокарда как при ХСН, так и при ИМ (рисунок 1).

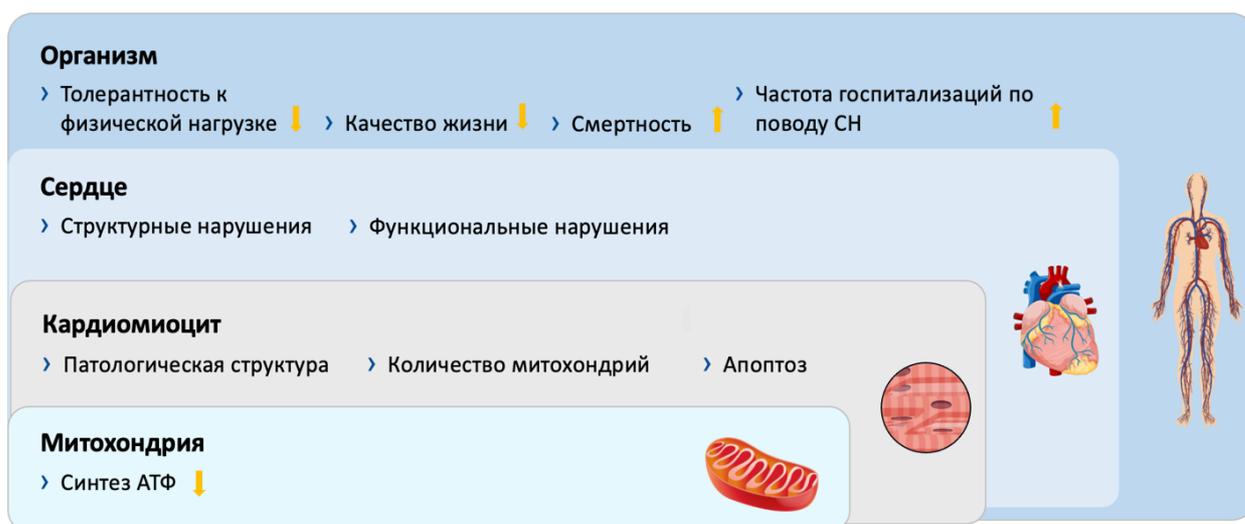


Рисунок 1 – Патофизиологическое воздействие ДЖ на различных структурных уровнях организма при сердечно-сосудистых заболеваниях [32,84,138]

Примечание: АТФ – аденозинтрифосфат, СН – сердечная недостаточность.

1.3. Влияние дефицита железа на прогноз и качество жизни пациентов с сердечной недостаточностью

ХСН в сочетании с ДЖ является объектом активного изучения на протяжении последних 18 лет. Распространенность ДЖ у пациентов с ХСН составляет 36-75% [80]. У каждого второго пациента с декомпенсацией сердечной недостаточности диагностируется ДЖ [61, 62]. По данным одномоментного наблюдательного исследования, нацеленного на изучение распространённости ДЖ

у пациентов госпитализированных по поводу СН в Российской Федерации, частота ДЖ среди госпитализированных больных СН очень высока и составляет 83,1%, и у меньше половины пациентов была диагностирована анемия [19].

Было установлено, что ДЖ является независимым предиктором снижения толерантности к физической нагрузке и качества жизни у пациентов с ХСН [42, 86]. Пациенты с ДЖ имеют более высокий функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA и более выраженные симптомы, такие как слабость, быстрая утомляемость [92].

По данным Р. Martens и соавт. (2017 г.) ДЖ повышает риск повторных госпитализаций у пациентов с сердечной недостаточностью как с анемией, так и с нормальным уровнем гемоглобина, в то время как анемия без ДЖ не влияет на риск повторных госпитализаций [61]. ДЖ так же повышает риск повторной госпитализации по поводу острой сердечной недостаточностью в течение 30 дней после выписки [81].

Рядом исследований было показано влияние ДЖ на выживаемость пациентов с сердечной недостаточностью [22, 42, 67]. Так в исследовании I. Klip и соавт. (2013 г.), включавшем 1506 пациентов с ХСН, ДЖ был определен как независимый предиктор смертности при ХСН [84]. В исследовании D. Okonko с соавт. (2011 г.) пациенты с анемией и ДЖ имели в 4 раза больший риск смерти в течении двух лет, чем у пациентов с нормальным уровнем железа и гемоглобина. Стоит отметить, что пациенты с КНТЖ <20% без анемии имели в 2 раза больший риск смерти чем пациенты с анемией, но с КНТЖ >20% [42].

Аналогичные результаты были получены и E. Jankowska с соавт. (2010 г.) – ДЖ независимо от наличия анемии оказывает негативное влияние на прогноз у больных с ХСН, уменьшая трехлетнюю выживаемость [72]. Неблагоприятное воздействие ДЖ на долгосрочный прогноз не зависит и от других показателей красной крови [80].

По данным анализа немецкого регистра RAID-HF, в котором наблюдались в течение одного года 505 больных с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (СНнФВ) и ДЖ, а также 418 пациентов с СНнФВ без

ДЖ, показатели смертности в течение 1 года были выше у пациентов в группе с ДЖ по сравнению с группой с нормальным уровнем железа. Данные различия в выживаемости были получены лишь в группе пациентов без анемии. У пациентов с анемией риск смерти в течение 1 года не зависел от уровня железа. На основании исследований авторы сделали выводы о необходимости определения ДЖ у больных СНиФВ даже без анемии для идентификации пациентов, имеющих высокий риск смертности [100].

1.4. История лечения дефицита железа у пациентов с сердечной недостаточностью

В поисках новых способов улучшения качества жизни исследователи из Тель-Авива в конце 1990-х начали лечить пациентов с анемией с СН с помощью комбинации подкожного эритропоэтина и внутривенного введения железосахарозного комплекса. Уже через 6 месяцев у пациентов значительно улучшилась средняя концентрация гемоглобина, ФВ ЛЖ и функциональный класс (ФК) по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) значительно улучшились за 6 месяцев лечения [132].

Полученные результаты повлекли за собой ряд исследований, направленных на изучение лечения анемии у пациентов с ХСН, кульминацией которых оказалось исследование нового длительно действующего стимулятора эритропоэза – дарбэпоэтина альфа. Исследование RED-HF, в котором 2278 пациентов с СН были рандомизированы в группы дарбэпоэтина альфа и плацебо, не принесло ожидаемых результатов: применение дарбэпоэтина альфа не оказывало влияние на число повторных госпитализаций, смерти от всех причин, случаев острого инфаркта миокарда, однако, увеличивало число тромботических событий [114].

Последующие исследования были направлены непосредственно на изучение применения железа у пациентов с ХСН. Впервые такие исследования включали больных с анемией, но, после ряда исследований, указывающих на независимое влияние ДЖ на ХСН, в них стали включать больных с ДЖ независимо от наличия

или отсутствия анемии. Использование пероральных форм препаратов, несмотря на удобство применения, при ХСН имеет ограничения, обусловленные нарушенной всасываемостью железа, а также низкой приверженностью больных к терапии из-за побочных эффектов, связанных с влиянием на желудочно-кишечный тракт [21]. Два исследования IRON-HF [95] и IRONOUT-HF [45] не доказали эффективность применения пероральных форм препаратов железа у пациентов СН: различий в динамике максимального потребления кислорода и теста 6-минутной ходьбы обнаружено не было, а уровень сывороточного ферритина и КНТЖ повысился лишь незначительно и только на конечном этапе исследования.

На сегодняшний день активно изучается применение внутривенных форм железа. Наиболее изученной формой для внутривенного введения железа является карбоксимальтозат железа (ЖКМ). В ходе трех крупных РКИ, сравнивающих эффект ЖКМ по сравнению с плацебо, в которых были включены пациенты с ДЖ (ДЖ определялся согласно уровню ферритина и КНТЖ, а уровень гемоглобина был в пределах 90 -150 г/л) было доказано, что применение ЖКМ не только значительно повышало гемоглобин и показатели железа, но и приводило к улучшению функционального класса по классификации NYHA, переносимости физических нагрузок и качества жизни при непродолжительном периоде наблюдения [51, 52].

В 2020 году были опубликованы результаты исследования AFFIRM – АНФ, в которое было включено 1100 пациентов, госпитализированных по поводу острой сердечной недостаточности, имеющих ДЖ. Пациенты были рандомизированы в группу применения ЖКМ и плацебо. В течение года в группе ЖКМ наблюдалось снижение числа повторных госпитализаций по причине СН на 26% по сравнению с группой плацебо, а количество комбинированной конечной точки, включающая сердечно-сосудистую смерть и количество повторных госпитализаций, было на 20% ниже в группе ЖКМ [51].

По результатам метаанализа, включающего 4 РКИ с участием 839 пациентов, 504 из которых получали ЖКМ, пациенты, принимавшие ЖКМ, имели более низкие показатели повторных госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (относительный

риск (ОР) = 0,59; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,40–0,88; $p = 0,009$). Лечение карбоксимальтозой железа также почти в 2 раза снизило частоту повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний ($p = 0,011$), а также количество повторных госпитализаций по сердечно-сосудистой системе и смертность от всех причин ($p = 0,009$) [47].

На сегодняшний день рекомендации по определению ДЖ и его коррекции не зависимо от анемии отражены в рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации и рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению ХСН (Ша А). Внутривенное введение железа карбоксимальтозата рекомендуется симптоматическим пациентам с ХСНнФВ и ДЖ с целью улучшения симптомов сердечной недостаточности, функциональных возможностей и качества жизни пациентов с ХСНнФВ [27].

1.5. Влияние дефицита железа на течение ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда

На сегодняшний день не остается сомнений – анемия является весомым фактором риска при ИБС. Пациенты с ИБС и сопутствующей анемией имеют более выраженную степень коронарной патологии, более высокие риски неблагоприятных исходов и более тяжелое течение заболевания. Кроме того, анемия выступает независимым предиктором возникновения острого ишемического повреждения миокарда вплоть до развития острого инфаркта миокарда [49, 101].

Согласно проведенным исследованиям, пациенты с анемией имеют более высокий риск неблагоприятных исходов после ОКС, чем пациенты без анемии [29]. Анемия является независимым предиктором госпитальной и общей смертности к концу первого года постинфарктного периода [66].

Уровень гемоглобина менее 110 г/л ассоциируется с большей зоной некроза и ишемией [33]. Переливание крови животным до уровня гемоглобина 100 г/л

уменьшало зону инфаркта и улучшало контрактильную возможность миокарда. Вместе с тем, переливание крови до уровня гемоглобина 120 г/л было связано с увеличением зоны инфаркта [46].

Наиболее частой причиной анемии у пациентов с ИБС является ДЖ [31], распространенность которого достигает 65% [90].

Выделяют несколько причин развития ДЖ в данной группе пациентов. Одна из причин высокой распространённости ДЖ у пациентов с ОКС связана с кровопотерей во время инвазивных процедур и применением антитромботической терапии [87]. Прием аспирина является независимым предиктором развития ДЖ у пациентов с ИБС [80]. Дефицит железа также может формироваться в течение жизни больного в связи с физиологическими (беременность, период лактации, особенности менструального цикла и старость) и патологическими причинами (нарушения пищеварения, вегетарианство, недоедание, глистные инвазии) [97]. Необходимо принимать во внимание повышение риска дефицита железа у пациентов с ИБС на фоне приёма нестероидных противовоспалительных средств, антикоагулянтов, ингибиторов протонной помпы и антацидов [79].

Несмотря на большую распространенность ДЖ у пациентов с ОКС, влияние ДЖ на пациентов с ИМ и ИБС до сих пор изучены недостаточно. Это может быть связано с тем, что скрининг ДЖ не проводится у пациентов без анемии, особенно в острый период заболевания [123]. Стоит отметить, что в крупных исследованиях, описанных выше, изучающих влияние ДЖ и его коррекцию на прогнозы пациентов с ХСН, распространенность ИБС, в частности пациентов с ИМ достигала 60% [35,52].

Более ранние работы свидетельствуют о связи повышенного уровня железа и риске возникновения ИМ. В исследовании J. Salonen и соавт. (1992 г.) при изучении финской популяции была продемонстрирована связь повышения уровня ферритина плазмы с увеличением риска развития ИМ [63]. М. Haidari и соавт. (2001 г.) было сообщено о положительной корреляции между концентрацией ферритина и преждевременным развитием стенозов коронарных артерий [34].

Кроме прочего, было показано, что регулярная донация крови снижает риск развития ишемических событий у доноров. Однако этот факт может быть связан с тем, что доноры крови ведут более здоровый образ жизни [133].

Существует ряд исследований последнего десятилетия, свидетельствующих об отрицательном влиянии ДЖ на развитие ИБС. Так два метаанализа с участием более 290 000 человек выявили обратную связь количества железа в организме с развитием ИБС [40, 64].

Немаловажно значение влияния ДЖ на исходы пациентов с ИБС. Наблюдение за более чем 2100 пациентами с установленным диагнозом ИБС (по результатам коронароангиографии) в течении 10 лет, в крупном исследовании LURIC установило связь ДЖ и смертности при ИБС. Пациенты с ДЖ, но не с анемией, подвержены более высокому риску сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин [93].

Одной из частых форм ИБС является ОКС, в связи с этим вопросы влияния ДЖ на пациентов с ИБС рассматриваются в том числе и в рамках ОКС. ДЖ увеличивает риск летального исхода у пациентов с ОКС как в течение 6 месяцев после ОКС [105], так и при более долгосрочном наблюдении – 4,7 лет [80].

По данным T. Zeller и соавт. (2018 г.), включающим наблюдение за 836 пациентами в течение 4 лет после госпитализации по поводу ОКС, ДЖ влияет на прогноз пациентов с инфарктом миокарда, увеличивая риск нефатального ИМ и сердечно-сосудистой смерти на 73% ($p = 0,04$) [31].

ДЖ также влияет на риск смерти и сердечно-сосудистых осложнений пациентов с ОКС во время госпитализации. По данным H. Fujinaga и соавт. (2013 г.) пациенты с ДЖ имеют более высокий риск смерти во время госпитализации, по сравнению с пациентами с нормальным уровнем железа (6,5% против 1,6%, $p = 0,03$) [55]. В исследовании J. Martins и соавт. (2016 г.) пациенты с ДЖ имели более высокий риск инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти во время госпитализации по поводу ОКС, чем пациенты без ДЖ [105]. Однако, по данным N. Cosentino и соавт. (2019 г.) у пациентов с ДЖ наблюдалось снижение рисков отрицательных исходов во время госпитализации [89].

Впервые анализ динамики статуса железа у пациентов, перенесших ОКС, был произведен М. Gürgöze и соавт. (2022 г.) У пациентов с ОКС в течение года многократно проверялся статус железа; устанавливалась связь между статусом железа и первичной конечной точкой – совокупность сердечно-сосудистой смертности и повторного нефатального ОКС, включая нестабильную стенокардию, требующую реваскуляризации. Было показано, что низкие уровни сывороточного железа и КНТЖ связаны с перечисленными неблагоприятными исходами у пациентов в течение 1 года после перенесенного ОКС [118].

1.5.1. Влияние дефицита железа и его коррекции на систолическую функцию левого желудочка

У пациентов с ИМ систолическая функция ЛЖ является наиболее важными прогностическими показателями выживаемости после ИМ [96]. Увеличение ФВ ЛЖ на 10% в течение 6 месяцев после ИМ ассоциировано с 8 кратным уменьшением общей смертности [37, 117]. Восстановление систолической функции ЛЖ связано с более благоприятными прогнозами в отношении прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и развития сердечной недостаточности [127]. ФВ ЛЖ на сегодняшний день является наиболее важным и широко используемым эхокардиографическим показателем для оценки систолической функции ЛЖ [103]. Другим эхокардиографическим параметром, отражающим систолическую функцию ЛЖ является суммарный индекс подвижности миокарда левого желудочка (ИСПМ ЛЖ), который, по некоторым данным превосходит ФВ ЛЖ в прогнозировании негативных исходов у пациентов после ИМ [116, 130]. Однако в исследованиях, нацеленных на изучение ДЖ у пациентов с ОКС, все же наиболее часто используют ФВ ЛЖ, в качестве параметра для оценки систолической функции ЛЖ. Имеется лишь небольшое количество данных в влиянии ДЖ на ФВ ЛЖ у пациентов после ИМ, еще меньше данных о влиянии коррекции ДЖ на сократительную способность миокарда.

Пациенты с уровнем ферритина ниже 100 нг/мл и ОКС изначально и через 30 дней после госпитализации имеют более низкую ФВ ЛЖ, по сравнению с пациентами с уровнем ферритина более 100 нг/мл [75]. В течение госпитализации по поводу ОКС ФВ ЛЖ в значимой степени снижается у пациентов с ДЖ, по сравнению с пациентами без ДЖ [90]. По данным С. Huang и соавт. (2014 г.) ДЖ ассоциировался с нарушением восстановления систолической функции ЛЖ у пациентов с ИМ через 6 месяцев после ЧКВ [123]. В работе J. Insete и соавт. (2021 г.) изучалось влияние ДЖ на ремоделирование миокарда ЛЖ у 141 пациента с впервые возникшем острым ИМ. У пациентов с ДЖ по результатам магнитно-резонансной томографии изначально наблюдалась большая зона некроза (22,8% vs 16,8% от массы ЛЖ, $p = 0,002$). Кроме того, ДЖ ассоциирован с более высокой вероятностью неблагоприятного ремоделирования ЛЖ и более обширной микрососудистой обструкцией [69]. Через 6 мес. увеличение ЛЖ и его ремоделирование наблюдалось у 37,8% пациентов с ДЖ и лишь у 14,1% пациентов с нормальным уровнем железа ($p = 0,004$). Полученные результаты были подтверждены авторами на модели ИМ у крыс [36]. Однако более долгосрочное влияние ДЖ на ФВ ЛЖ у пациентов с ОКС не сообщалось. По данным Н. С. Белоусовой и соавт. (2011 г.) применение препаратов железа на фоне базисной терапии ИБС при ДЖ влияло на процессы ремоделирования миокарда, способствуя значимому уменьшению индекса массы миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ), увеличению толерантности к физической нагрузке у пациентов после перенесенного ИМ [3]. В исследовании А. Paterec и соавт. (2021 г.) внутривенное введение железа карбоксимальтозата через 30 минут после ИМ крысам с нормальным статусом железа не влияло на систолическую функцию ЛЖ и его ремоделирование, на риск возникновения аритмий, на риск смерти после ИМ и оказалось абсолютно безопасным. Авторы отмечают, что все крысы имели одинаковый нормальный статус железа и влияние применения ЖКМ при наличии ДЖ требует дальнейшего изучения [72]. В исследовании Р. Wischmann и соавт. (2021 г.) ЖКМ вводился мышам с железodefицитной анемией через 1 ч. или 24 ч. после острого миокардиального повреждения. Было установлено, что введение

ЖКМ через 24 ч. после ИМ значительно снижало ремоделирование ЛЖ, выражающегося в снижении конечного систолического объема, а также приводило к уменьшению площади поврежденного ишемией миокарда, линейные размеры которой определялись методами девитальной визуализации. Данные положительные эффекты не наблюдались в группе плацебо и в группе, которой ЖКМ вводился через 1 часа после ИМ. Таким образом, авторы делают вывод не только о необходимости введения ЖКМ при ИМ в условиях ДЖ, но и важности соблюдения временных интервалов [119]. В работе J. Insete и соавт. (2021 г.) применение диеты, насыщенной железом, или введение сахарата железа крысам с ДЖ снижали выраженность оксидативного стресса и приводили к уменьшению площади некроза [69].

1.5.2. Влияние дефицита железа и его коррекции на качество жизни и функциональную способность

Установлено, что анемия является независимым предиктором ухудшения качества жизни у пациентов в течение 12 месяцев после ИМ [61]. В исследовании О. Мероño и соавт. (2017 г.) было показано, что пациенты с ДЖ независимо от анемии имеют меньшую дистанцию в тесте 6 минутной ходьбы (277 против 423 метров), $p = 0,009$), худшие результаты тредмил-теста и снижение качества жизни через 30 дней после ОКС, чем пациенты без ДЖ [90].

Несмотря на наличие данных о негативном влиянии ДЖ на качество жизни и функциональную способность пациентов с ИБС и доказательства улучшения качества жизни при коррекции ДЖ у пациентов с ХСН, вопрос влияния коррекции ДЖ на качество жизни пациентов после перенесенного ИМ изучен недостаточно. В субанализе исследования AFFIRM-АНФ было показано, что у пациентов с острой сердечной недостаточностью ишемической природы лучшие показатели качества жизни были в группе с коррекцией ДЖ [68].

Наиболее часто для оценки качества жизни у пациентов с ССЗ и ДЖ в исследованиях используют КССQ [41, 68].

Таким образом, анализа имеющейся литературы показал, что ДЖ часто встречается у пациентов с ИМ и увеличивает риск неблагоприятных исходов и, по некоторым данным, отрицательно влияет на систолическую функцию сердца и качество жизни. Таким образом, пациенты с ИМ являются целевой группой для коррекции железодефицитных состояний. Однако в будущем предстоит доказать, является ли восполнение дефицита железа у пациентов этой категории полезным и безопасным.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Исследование, выполненное на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и положениям Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. В исследование был включен 151 пациент, 96 мужчин (64%) и 55 женщин (36%), госпитализированных в отделения кардиологии ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 имени М.Н. Садыкова» г.Казани по поводу острого ИМ с подъемом сегмента ST в период 2022 – 2023 года. Всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие. Средний возраст пациентов составил 62 ± 11 лет.

Критерии включения в исследование:

1. Возраст старше 18 лет;
2. Наличие письменного информированного согласия;
3. ИМ с подъемом сегмента ST, установленного согласно IV универсальному определению ИМ (ESC, 2018 г.) [55];
4. Наличие зон акинезии и/или гипокинезии как минимум в двух соседних сегментах миокарда ЛЖ по результатам эхокардиографии (ЭХО-КГ), полученным в течение 24 ч. после ИМ;
5. Уровень гемоглобина > 90 г/л и < 150 г/л.

Критерии невключения в исследование:

1. Приобретённый гемосидероз или гемотрансфузии в анамнезе;
2. Наличие в анамнезе реакций гиперчувствительности к компонентам препаратов железа;

3. Использование парентеральных или пероральных препаратов железа и/или стимуляторов эритропоэза за последние 3 месяца;
4. Острая СН II-IV класса по Killip на скрининговом визите;
5. Гемодиализ или перитонеальный диализ, проводимым на момент включения или планируемым в последующие 6 месяцев, или скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м²;
6. Установленное заболевание печени или активный гепатит;
7. Текущее или недавнее (в предыдущие 3 года) злокачественное новообразование;
8. Активное желудочно-кишечное кровотечение;
9. Беременные, кормящие женщины;
10. Текущее или недавнее (в предыдущий 1 месяц) заболевание инфекционной природы;
11. Пациенты, не имеющие возможность явиться на запланированные визиты, поддерживать связь в течение 12 месяцев;

У всех пациентов ИМ был верифицирован согласно критериям, изложенным в Клинических рекомендациях Российского кардиологического общества по диагностике и лечению больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы [16, 17]. Всем пациентам реваскуляризирована инфарктсвязанная артерия, путем проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), а именно стентирование коронарной артерии в первые 2 часа от момента контакта с медицинским работником, согласно действующим рекомендациям [16, 17].

В первые сутки после госпитализации у всех пациентов были собраны данные анамнеза, проведено физикальное исследование, произведен анализ данных электрокардиограммы, коронарной ангиографии и ЧКВ, проведена трансторакальная ЭХО-КГ, оценено качество жизни и функциональная способность путем заполнения опросника KCCQ, произведен забор крови для исследования клинического и биохимического анализов крови, определен статус

железа. ДЖ устанавливался при снижении уровня ферритина плазмы <100 мкг/л (абсолютный ДЖ) или 100-299 мкг/л при КНТЖ <20% (относительный ДЖ).

В зависимости от наличия ДЖ, пациенты были разделены на 2 группы: 1 группу составили 83 пациента (54%) с ДЖ, в группу 2 вошло 68 пациентов (46%) с нормальным статусом железа. Всем пациентам с установленным ДЖ проводилась коррекция дефицита препаратами железа: сульфат железа «Сорбифер Дурулес» в дозе 100 мг 2 раза в сутки с продолжительностью приема 2 месяца, доза сульфата железа 100 мг 2 раза в сутки является начальной и средней рекомендуемой дозой согласно инструкции по применению, или ЖКМ с внутривенным введением препарата во время госпитализации и расчетом дозы исходя из массы тела и уровня гемоглобина, согласно инструкции по применению (500 мг или 1000 мг однократно). Оба препарата назначались согласно инструкции по применению, где в качестве показаний для применения значится дефицит железа [8].

Пациенты были приглашены на повторные визиты через 6 и 12 месяцев, во время которых проведены следующие процедуры: сбор данных анамнеза, физикальное исследование, ЭХО-КГ, заполнение КССQ, забор крови с целью определения уровня ферритина, сывороточного железа, КНТЖ.

После повторного определения статуса железа, в зависимости от компенсации ДЖ, были выделены 2 группы пациентов. Группу А составили 58 пациентов с компенсированным ДЖ, у которых при повторном определении статуса железа ДЖ выявлен не был. Группу Б составили 25 пациентов с сохраняющимся ДЖ, у которых по повторном определении статуса железа ДЖ был выявлен.

Схема дизайна исследования представлена на рисунке 2.

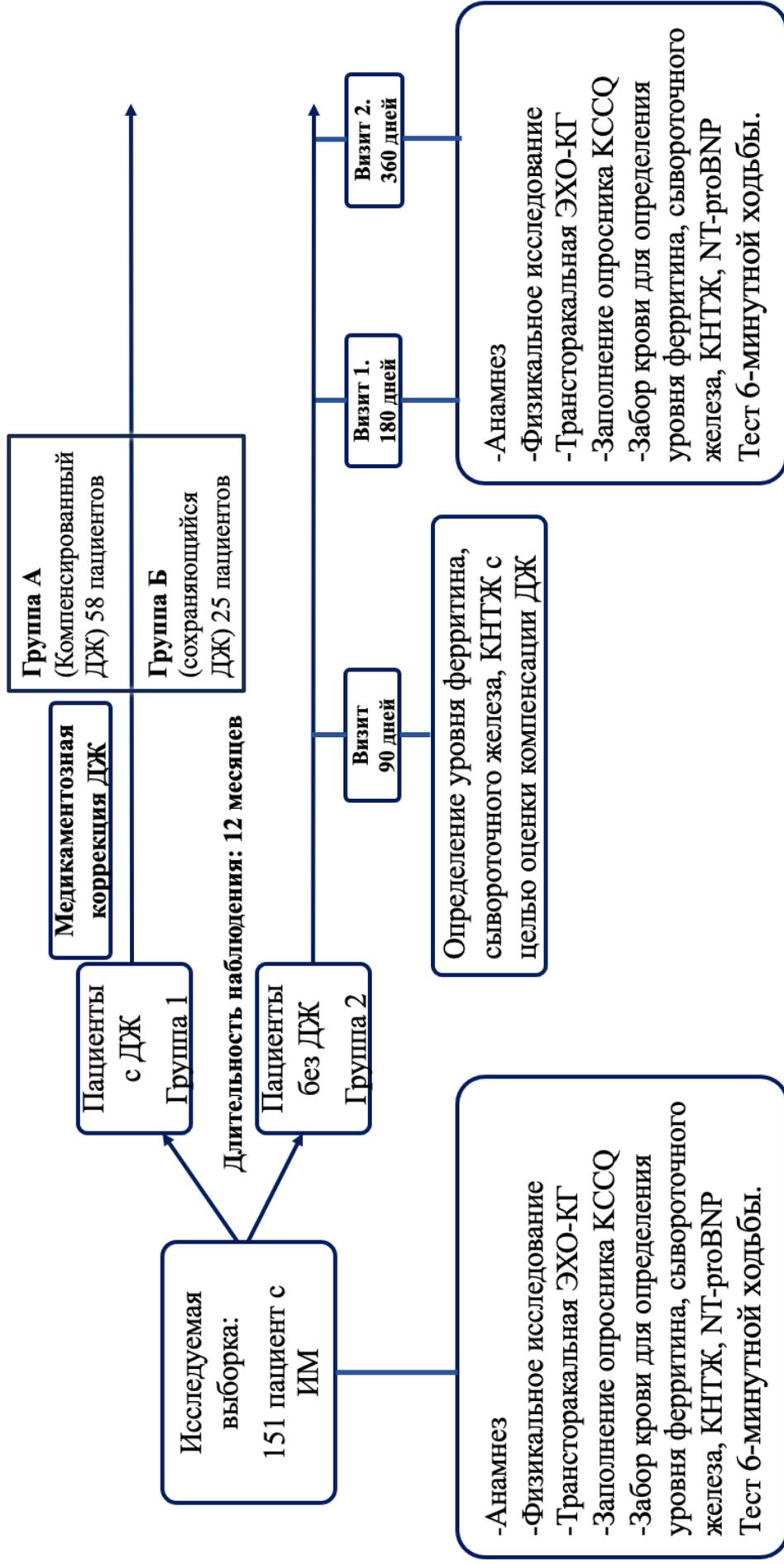


Рисунок 2 – Дизайн исследования

Примечание: ДЖ – дефицит железа, ИМ – инфаркт миокарда, КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом, ЭХО-КГ – трансторакальная эхокардиография, КСССQ – Канзасский опросник больных кардиомиопатией, NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

2.2. Клиническая характеристика пациентов

В 1 группу вошло 37 (43%) женщин и 46 (37%) мужчин. В группу 2 – 18 (26%) женщин и 50 (74%) мужчин ($p = 0,021$). Группы были сопоставимы по возрасту, большинству сопутствующих заболеваний и медикаментозной терапии. В группах исследования оценивалась частота встречаемости артериальной гипертензии (АГ), перенесенного ИМ, ЧКВ и коронарного шунтирования (КШ), перенесенного инсульта, сахарного диабета (СД), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), хронической болезни почек (ХБП). Оценивались симптомы и признаки ХСН, функциональная способность оценивалась путем проведения теста 6-минутной ходьбы.

Были выявлены различия лишь в частоте встречаемости фибрилляции предсердий (ФП)-в группе 1 число пациентов с ФП было выше, чем в группе 2 (9 (10,8%) и 0 (0%), $p = 0,004$). Все пациенты в группе 1 имели постоянную форму ФП.

В группе пациентов с ДЖ медиана индекса массы тела (ИМТ) в группах не отличалась. Обе группы не различались по количеству пациентов, курящих на данный момент или в прошлом. Группы были сопоставимы в отношении отягощенного семейного сердечно-сосудистого анамнеза. Клинико-демографические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-демографические характеристики пациентов

Показатель	Категории	Группа 1 n=83	Группа 2 N=68	p
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]		64 [58; 72]	60 [50; 69]	0,056
Пол, n (%)	Женщины	37 (67%)	18 (33%)	0,021
	Мужчины	46 (47%)	50 (53%)	

Продолжение таблицы 1

Показатель	Категории	Группа 1 n=83	Группа 2 N=68	p
ХСН, n (%)	Отсутствует	48 (57,8%)	44 (64,7%)	0,134
	ФК I	5 (6,0%)	6 (8,8%)	
	ФК II	22 (26,5%)	8 (11,8%)	
	ФК III	8 (9,6%)	10 (14,7%)	
АГ, n (%)		83(100%)	68 (100%)	1,0
ФП, n (%)		9 (10,8%)	0 (0,0%)	0,004
ИМ в анамнезе, n (%)		13 (15,7%)	6 (8,8%)	0,183
Инсульт, n (%)		4 (4,8%)	2 (2,9%)	0,691
ХОБЛ/Астма, n (%)		0 (0%)	6(5,8%)	0,170
ХБП, n (%)		5 (6,0%)	4 (5,9%)	1,000
ЧКВ в анамнезе, n (%)		15 (18,1%)	8 (11,8%)	0,283
КШ в анамнезе, n (%)		2 (4,3%)	0 (0%)	0,08
СД, n (%)		12(14%)	12 (17%)	0,052
Отягощенный семейный сердечно-сосудистый анамнез, n (%)		14 (17%)	10 (15%)	0,710
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q1; Q3]		29 [27; 31]	28 [26; 33]	0,574
Анамнез курения, n (%)		30 (36%)	34 (50%)	0,090
Тест 6-минутной ходьбы, Ме [Q1; Q3]		325 [250; 410]	400 [258; 450]	0,077

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, КШ – коронарное шунтирование, СД – сахарный диабет, ФК – функциональный класс, ХБП – хроническая болезнь легких, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Все пациенты в группах 1 и 2 получали терапию, согласно рекомендациям по ведению пациентов с ИМ, ИБС и ХСН [16, 17, 21, 27]. В связи с различиями в частоте встречаемости ФП, закономерно, были найдены и различия в частоте приема клопидогреля, тикагрелора и пероральных антикоагулянтов.

Такие группы препаратов как ингибиторы ангиотензин превращающего фермента / антагонистов рецепторов ангиотензина II (ингибиторы АПФ/АРА), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ 2), аспирин, бета-блокаторы, статины, эзимиб с одинаковой частотой принимались пациентами в обеих группах (таблица 2).

Таблица 2 – Группы принимаемых лекарственных препаратов

Группа препаратов	Группа 1	Группа 2	p
	n (%)	n (%)	
β-адреноблокаторы	83 (100%)	68 (100%)	1,0
Ингибиторы АПФ/АРА	83 (100%)	68 (100%)	1,0
Тиазидные диуретики	3 (3,6%)	3(4,4%)	0,9
Ингибиторы НГЛТ2	5 (6 %)	4 (6 %)	1,0
Ацетилсалициловая кислота	83 (100%)	68(100%)	1,0
Клопидогрел	9 (10,8%)	0 (0%)	0,004
Тикагрелор	74 (89%)	68 (100%)	0,004
ОАК	9 (10,8%)	0 (0%)	0,004
Статины	83(100%)	68(100%)	1
Эзимиб	9 (11%)	8 (11%)	1
Метформин	12 (14%)	12 (17%)	0,052

Примечание: АПФ - ангиотензин превращающий фермент, АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II, ОАК - пероральные антикоагулянты, НГЛТ2 - натрий-глюкозный котранспортер 2 типа.

На протяжении 12 месяцев наблюдения все пациенты продолжали принимать назначенную терапию и имели высокую приверженность к лечению. Приверженность к лечению оценивалась с помощью отечественного опросника приверженности терапии Т. Фофановой [18] и составила 15 ± 0 баллов (очень высокая приверженность) в обеих группах ($p = 1,0$).

Пациенты имели различную локализацию ИМ. У 76 (49%) пациентов был диагностирован ИМ передней стенки ЛЖ, у 61 (40%) – нижней стенки ЛЖ, у 2 (1%) был выявлен перегородочный ИМ и пациентов 6 (4%) имели переднебоковую локализацию ИМ. Частота встречаемости той или иной локализации ИМ не различалась в группах ДЖ и нормального статуса железа. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Локализация ИМ у пациентов в группах ДЖ и нормального статуса железа

Локализация ИМ	Группы		p
	Группа 1	Группа 2	
	n (%)	n (%)	
Передний	46 (55,4%)	32 (47,1%)	0,25
Нижней стенки	31 (37,3%)	30 (44,1%)	0,68
Межжелудочковой перегородки	0 (0,0%)	2 (2,9%)	0,31
Боковой	2 (2,4%)	2 (2,9%)	1,0
Переднебоковой	4 (4,8%)	2 (2,9%)	0,47

2.3. Лабораторные методы исследования

В первый день госпитализации оценивался клинический анализ крови с определением количества эритроцитов и их показатели, концентрации гемоглобина, лейкоцитов (с лейкоцитарной формулой), тромбоцитов, глюкозы, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, креатинина плазмы крови (с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ), общего белка, общего билирубина, С-реактивного белка (СРБ), определялась максимальная концентрация тропонина I, оценивалась концентрация

сывороточного железа, ферритина, КНТЖ, определение N-концевого пропептида мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови.

Для лабораторных исследований применялись анализаторы Sysmex XN-9000, Beckman Coulter AU 680, Beckman Coulter ACCESS 2.

Определение уровня NT-proBNP и повторные определения ферритина проводилось в центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России с использованием реактивов для иммуноферментного анализа (ИФА) концентрации N – терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови «NT-proBNP-ИФА-БЕСТ» А-9102 ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) и реактивов для иммуноферментного анализа концентрации ферритина 100-22 ИФА-ферритина.

Забор крови для ИФА осуществлялся в асептических условиях из локтевой вены в вакуумные пробирки. Правила холодной цепи строго соблюдались при хранении и транспортировке полученных образцов крови. Определение концентраций выполнялось в строгом соответствии с методиками, изложенными в приведенных наборах для ИФА.

Проведенные лабораторные исследования продемонстрировали у пациентов 1 группы меньшие величины Me уровня гемоглобина, гематокрита, среднего объема эритроцитов, средней концентрации гемоглобина в эритроците, меньшего числа лейкоцитов, меньшие величины Me ферритина, КНТЖ, сывороточного железа. В группе пациентов с ДЖ у 12 (15%) пациентов были выявлены признаки анемии, согласно критериям всемирной организации здравоохранения (гемоглобин < 120 г/л для женщин и ниже < 130 г/л у мужчин) [139]. Во 2 группе анемии не было ни у одного из пациентов. Число тромбоцитов, уровни NT-proBNP, глюкозы, СКФ, С- реактивного белка (СРБ), холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), Тропонина I, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ) не различались между группами. Сравнительная лабораторная характеристика пациентов в группах пациентов с ДЖ и нормальным статусом железа представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Лабораторная характеристика пациентов

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
Гемоглобин, г/л, Ме [Q1; Q3]	135 [128; 138]	140 [138; 145]	<0,001
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$, М \pm σ	5 \pm 0	5 \pm 0	0,980
Гематокрит, Ме [Q1; Q3]	41 [40; 44]	43 [41; 43]	0,031
MCV, Ме [Q1; Q3]	88 [86; 90]	90 [88; 93]	< 0,001
RDW, %, М \pm σ	13 \pm 1	13 \pm 1	0,126
МСН, пг, Ме [Q1; Q3]	324 [318; 332]	329 [325; 335]	< 0,001
Лейкоциты, $\times 10^9/л$, Ме [Q1; Q3]	9 [8; 10]	11 [8; 13]	0,004*
Тромбоциты, $\times 10^6/л$, М \pm σ	244 \pm 63	231 \pm 45	0,306
Холестерин общий, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	6 [5; 7]	6 [5; 7]	0,331
ЛПНП, ммоль/л, М \pm σ	4 \pm 1	4 \pm 1	0,103
Глюкоза, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	8 [6; 10]	9 [6; 12]	0,677
СКФ мл/мин/1,73м ² , Ме [Q1; Q3]	61 [52; 74]	65 [53; 74]	0,361
АЛТ, ед/л, Ме [Q1; Q3]	27 [17; 36]	27 [20; 50]	0,101
АСТ, ед/л, Ме [Q1; Q3]	35 [25; 76]	36 [26; 66]	0,919
Общий белок, г/л, Ме [Q1; Q3]	67 [65; 72]	66 [63; 70]	0,248
Тропонин I, нг/мл, Ме [Q1; Q3]	22,11 [2,22; 26,22]	19,08 [8,02; 24,9]	0,663
СРБ, мг/л, Ме [Q1; Q3]	5 [2; 9]	5 [3; 6]	0,905
КНТЖ, %, Ме [Q1; Q3]	15 [12; 18]	27 [23; 33]	<0,001
Сывороточное железо, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	8 [6; 10]	14 [11; 17]	<0,001
NT-proBNP, пг/мл, Ме [Q1; Q3]	319,46 [151,00; 901,00]	226,90 [147,22; 629,63]	0,265

Продолжение таблицы 4

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
Анемия, n (%)	12 (15%)	0 (0%)	<0,001

Примечание: ЛПНП–липопротеиды низкой плотности, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СРБ – С-реактивный белок, ИМТ – индекс массы тела, МСН – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCV – средний объем эритроцита, NT-proBNP – N концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, RDW-ширина распределения эритроцитов.

2.4. Оценка систолической функции левого желудочка

Систолическая функция левого желудочка оценивалась путем проведения трансторакальной эхокардиографии врачом отделения функциональной диагностики ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 имени М.Н. Садыкова» г.Казани. Количественная оценка выполнялась из стандартных позиций согласно Рекомендациям по количественной оценке структуры и функции камер сердца [61]. Эхокардиография проводилась на аппарате Vivid 85. В качестве параметров для оценки систолической функции ЛЖ были выбраны определения ФВ ЛЖ по методу Симпсона и ИСПМ ЛЖ. Последний показатель рассчитывается с использованием 16-ти сегментной модели: каждому сегменту присваивается балл в зависимости от наличия в этой зоне акинеза или гипокинеза: 3 балла – в случае выявления акинеза, 2 балла – гипокинеза, 1 балл – нормокинеза: затем, сумма баллов всех сегментов делится на количество сегментов (16) [117]. Улучшением систолической функции считалось повышение ФВ ЛЖ на 10% и более и любое снижение ИСПМ ЛЖ.

Помимо показателей систолической функции ЛЖ в первые сутки после госпитализации определялись следующие показатели: конечно-диастолический и конечно- систолический объемы ЛЖ (КДО и КСО, соответственно), объем левого

предсердия, стандартизированный к площади поверхности тела (индекс объема левого предсердия (ЛП)), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА).

2.5. Оценка качества жизни

Качество жизни оценено с использованием Канзасского опросника больных кардиомиопатией [41] (Приложение 1). Опросник КССQ заполнялся пациентами самостоятельно. Деление шкал производится путем приписывания каждому ответу порядкового значения, начиная с 1 для ответа, который соответствует наименьшему уровню функционирования, и суммирования пунктов внутри каждого домена. Пропущенные значения в каждом домене заполняются средним значением для отвеченных пунктов в том же самом домене. Баллы по шкалам приводятся к диапазону от 0 до 100 путем вычитания наименьшего возможного значения по шкале, разделенного на диапазон шкалы и умноженного на 100. Было оценено два суммарных показателя: показатель функционального статуса, объединяющий домены физических ограничений и симптомов (вопросы 1,3 – 8) и суммарный клинический показатель, который вычисляется с учетом функционального статуса и доменов качества жизни и социального ограничения (вопросы 1 – 15). Улучшение качества жизни считалось значимым при увеличении суммарного показателя на 10 и более баллов.

2.6. Методы статистической обработки

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.2.6 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с применением критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении полученные данные представлены в виде средних арифметических величин и их стандартных отклонений ($M \pm \sigma$). При распределении, отличавшимся от нормального, результаты описывали при помощи значений медианы, 25% и 75% квартилей ($Me [Q1; Q3]$). Сравнение средних величин при нормальном распределении проводили с помощью t-критерия Стьюдента, в случаях отсутствия нормального

распределения – использовали U-критерий Манна–Уитни. Сравнение номинальных данных проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса или точного критерия Фишера. В качестве количественной меры эффекта использовались показатели отношения шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ) и относительного риска с 95% доверительным интервалом (ОР; 95% ДИ).

Анализ корреляционных взаимосвязей между количественными переменными проводился с применением коэффициента ранговой корреляции (r) Спирмена.

Различия показателей считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Анализ структурно-функционального состояния миокарда в группах пациентов с дефицитом железа и без дефицита железа в первые 24 часа после инфаркта миокарда

Были изучены параметры эхокардиографического исследования, проведенного в первые 24 часа после госпитализации. Сравнимые параметры не отличались в группах. Медиана ФВ ЛЖ в группе 1 составила 50 [46; 55] %, в группе 2 – 48 [46; 54] % ($p=0,4$), медиана ИСМП ЛЖ в группе 1 составила 1,25 [1,19; 1,62], в группе 2 – 1,25 [1,12; 1,56] ($p = 0,3$). Данные эхокардиографического исследования представлены в таблице 5.

Таким образом, систолическая функция левого желудочка у пациентов с дефицитом железа и нормальным статусом железа не отличалась в первые сутки после госпитализации по поводу инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

Таблица 5 – Данные эхокардиографического исследования в первые 24 часа после ИМ в группах 1 и 2

Показатель	Группа 1 n=83	Группа 2 n=68	p
ММ ЛЖ, г (Ме [Q1; Q3])	188,00 [184,00; 235,00]	198,00 [168,00; 232,00]	0,9
ЛП, мл/м ² (Ме [Q1; Q3])	29,70 [25,15; 36,71]	27,60 [23,32; 33,78]	0,063
ФВ ЛЖ, % (Ме [Q1; Q3])	50,00 [46,00; 55,00]	48,00 [46,00; 54,00]	0,4
КДР, см (Ме [Q1; Q3])	4,70 [4,50; 4,90]	4,90 [4,40; 5,20]	0,1
КДО, мл (Ме [Q1; Q3])	85,00 [74,00; 102,00]	86,00 [75,00; 108,00]	0,5

Продолжение таблицы 5

Показатель	Группа 1 n=83	Группа 2 n=68	p
КСР, см (Ме [Q1; Q3])	3,40 [3,30; 3,60]	3,60 [3,30; 3,90]	0,2
СДЛА, мм рт. ст. (Ме [Q1; Q3])	28,00 [25,00; 36,00]	26,00 [24,00; 35,00]	0,3
ИСПМ ЛЖ (Ме [Q1; Q3])	1,25 [1,19; 1,62]	1,25 [1,12; 1,56]	0,3

Примечание: КДО – конечный диастолический объем, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ЛП – левое предсердие, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка.

3.2. Анализ систолической функции левого желудочка пациентов в группах пациентов с дефицитом железа и без дефицита железа в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда

Было оценено изменение ФВ ЛЖ в группах в течение 12 месяцев. В группе 1, у пациентов с ДЖ, Ме ФВ ЛЖ во время визита 1 (через 6 месяцев), составила 54 [46;58] %, что было статистически значимо выше результатов, полученных во время включения в исследование (в первые 24 часа после госпитализации) ($p < 0,001$). Ме ФВ ЛЖ во время визита 2 (через 12 месяцев) составила 55 [48; 58] %, что было статистически значимо выше Ме ФВ ЛЖ во время включения ($p < 0,001$) и статистически значимо выше Ме ФВ ЛЖ во время визита 1 ($p = 0,005$).

В группе пациентов с нормальным статусом железа Ме ФВ ЛЖ во время визита 1 составила 50 [47;58] %, что статистически не отличалось от результатов, полученных во время включения ($p = 0,2$). Ме ФВ ЛЖ во время визита 2 составила 55 [48 – 57] %, что было статистически значимо выше Ме ФВ ЛЖ в первые 24 часа после госпитализации ($p < 0,001$) и статистически значимо выше Ме ФВ ЛЖ во время визита 1 ($p < 0,001$).

Значимых различий Ме ФВ ЛЖ между группами во время визитов 1 и 2 найдено не было. Результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Сравнение ФВ ЛЖ в группах в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда

Группы	Этапы наблюдения			p
	ФВ ЛЖ _в (%)	ФВ ЛЖ ₁ (%)	ФВ ЛЖ ₂ (%)	
	Ме [Q ₁ ; Q ₃]	Ме [Q ₁ ; Q ₃]	Ме [Q ₁ ; Q ₃]	
Группа 1	50,0 [46,0; 55,0]	54,0 [46,0; 58,0]	55,0 [48,0; 58,0]	P _{B-1} < 0,001 P _{B-2} < 0,001 P ₁₋₂ = 0,005
Группа 2	48,0 [46,0; 54,0]	50,0 [47,0; 58,0]	55,0 [48,0; 57,0]	P _{B-1} = 0,2 P _{B-2} < 0,001 P ₁₋₂ < 0,001
p	0,4	0,607	0,427	–

Примечание: ФВ ЛЖ_в – фракция выброса левого желудочка в первые 24 часа после инфаркта миокарда, ФВ ЛЖ₁ – фракция выброса левого желудочка через 6 месяцев после инфаркта миокарда, ФВ ЛЖ₂ – фракция выброса левого желудочка через 12 месяцев после инфаркта миокарда.

Иной параметр, отражающий систолическую функцию левого желудочка – ИСПМ ЛЖ, также был оценен в группах в течение 12 месяцев после ИМ.

В группе пациентов с ДЖ Ме ИСПМ ЛЖ во время визита 1 составила 1,21 [1,06; 1,56], что было статистически значимо ниже результатов, полученных в первые 24 часа после госпитализации (p < 0,001). Ме ИСПМ ЛЖ во время визита 2 составила 1,12 [1,0; 1,05], что было статистически значимо ниже по сравнению с Ме ИСПМ ЛЖ во время включения (p < 0,001). Статистически значимых различий между Ме ИСПМ ЛЖ во время визита 1 и визита 2 установлено не было (p = 0,18).

В группе пациентов с нормальным статусом железа Ме ИСПМ ЛЖ во время визита 1 составила 1,25 [1,06; 1,5], что статистически не отличалось от результатов, полученных в первые 24 часа после госпитализации ($p = 0,175$). Ме ИСПМ ЛЖ во время визита 2 составила 1,19 [1,06; 1,31], что было статистически значимо ниже Ме ИСПМ ЛЖ во время включения ($p < 0,001$) и статистически значимо ниже Ме ИСПМ ЛЖ во время визита 1 ($p < 0,001$).

Не было найдено значимых различий Ме ИСПМ ЛЖ между группами во время визитов 1 и 2. Результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Сравнение ИСПМ ЛЖ в группах в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда

Группы	Этапы наблюдения			p
	ИСПМ ЛЖ _в	ИСПМ ЛЖ ₁	ИСПМ ЛЖ ₂	
	Ме [Q ₁ ; Q ₃]	Ме [Q ₁ ; Q ₃]	Ме [Q ₁ ; Q ₃]	
Группа 1	1,25 [1,19; 1,62]	1,21 [1,06-1,56]	1,12 [1,0-1,05],	$P_{в-1}=0,175$ $P_{в-2}<0,001$ $P_{1-2}=0,18$
Группа 2	1,25 [1,12; 1,56]	1,25 [1,06-1,5]	1,19 [1,06-1,31]	$P_{в-1}=0,175$ $P_{в-2}<0,001$ $P_{1-2}<0,001$
p	0,3	0,815	0,868	—

Примечание: ИСПМ ЛЖ_в – индекс суммарной подвижности миокарда левого желудочка в первые 24 часа после инфаркта миокарда, ИСПМ ЛЖ₁ – индекс суммарной подвижности миокарда левого желудочка через 6 месяцев после инфаркта миокарда, ИСПМ ЛЖ₂ – индекс суммарной подвижности миокарда левого желудочка через 12 месяцев после инфаркта миокарда.

Таким образом, в обеих группах наблюдалось улучшение систолической функции ЛЖ в виде увеличения ФВ ЛЖ и уменьшения ИСПМ ЛЖ.

Для того, чтобы оценить одинаково ли менялись показатели систолической функции ЛЖ была оценена разность между Ме ИСПМ ЛЖ через 6 месяцев и во время включения (Δ ИСПМ ЛЖ_{1-в}), и разность между Ме ИСПМ ЛЖ через 12 месяцев и во время скрининга (Δ ИСПМ ЛЖ_{2-в}) как внутри групп, так и в сравнении между группами. Статистически значимых различий между группами в Δ ИСПМ ЛЖ_{1-в} и Δ ИСПМ ЛЖ_{2-в} обнаружено не было. Δ ИСПМ ЛЖ_{1-в} в группе 1 составила $-0,06$ $[-0,19; -0,00]$, в группе 2 $-0,06$ $[-0,12; -0,06]$ ($p = 0,119$). В группе 1 Δ ИСПМ ЛЖ_{2-в} составила $-0,06$ $[-0,19; -0,00]$, в группе 2 $-0,06$ $[-0,12; -0,00]$ ($p = 0,574$).

Статистически значимых различий между группами не было найдено и в разности между Ме ФВ ЛЖ через 6 месяцев и во время скрининга (Δ ФВ ЛЖ_{1-в}), в разности между Ме ФВ ЛЖ через 12 месяцев и во время скрининга (Δ ФВ ЛЖ_{2-в}). Δ ФВ ЛЖ_{1-в} в группе 1 составила $1,00$ $[0,00;4,00]$, в группе 2 $1,50$ $[-1,00;3,00]$ ($p=0,228$). В группе 1 Δ ФВ ЛЖ_{2-в} составила $3,0$ $[1,00;6,00]$, в группе 2 $2,0$ $[0,00;5,00]$ ($p=0,333$). В результате, было обнаружено, что улучшение систолической функции ЛЖ было одинаковым в группах.

С целью оценки частоты улучшения систолической функции ЛЖ у пациентов в течение 12 месяцев после ИМ была оценена частота снижения ИСПМ ЛЖ от исходного значения в группах 1 и 2 через 12 месяцев после ИМ. У 53 (64%) пациентов в группе с ДЖ наблюдалось снижение ИСПМ ЛЖ. В группе пациентов с нормальным статусом железа у 44 (65%) участников наблюдалось снижение ИСПМ ЛЖ. Статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,914$). Через 12 месяцев в группе 1 у 10 (12%) пациентов наблюдалось увеличение ФВ ЛЖ на 10% от значения в первые 24 часа после госпитализации. В группе 2 увеличение ФВ ЛЖ на 10% наблюдалось у 2 пациентов (3%). Статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,06$). Частота увеличения ФВ ЛЖ и уменьшения ИСПМ ЛЖ представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Частота снижения ИСПМ ЛЖ и увеличения ФВ ЛЖ на 10% через 12 месяцев после инфаркта миокарда

Группы	Снижение ИСПМ ЛЖ		p
	Нет, n (%)	Да, n (%)	
1 группа	30 (36%)	53 (64%)	0,914
2 группа	24 (35%)	44 (65%)	
Группы	Увеличение ФВ ЛЖ на 10%		p
	Нет, n (%)	Да, n (%)	
1 группа	73 (88%)	10 (12%)	0,066
2 группа	66 (97%)	2 (3%)	

Таким образом, в ходе исследования динамики систолической функции левого желудочка было выявлено, что ее улучшение в виде нарастания ФВ ЛЖ и уменьшения ИСПМ ЛЖ от исходного значения в течение 12 месяцев после ИМ происходит как в группе пациентов с ДЖ на фоне коррекции, так и в группе с нормальным статусом железа. В группе пациентов с ДЖ на фоне коррекции улучшение систолической функции левого желудочка наблюдалось уже через 6 месяцев, тогда как в группе с исходно нормальным статусом железа только через 1 год наблюдения.

3.3. Анализ клинических, лабораторных характеристик и эхокардиографических параметров у пациентов с дефицитом железа в зависимости от компенсации дефицита железа

Согласно результатам, описанным в главе 3.2. систолическая функция ЛЖ улучшается в течение 12 месяцев как у пациентов с ДЖ на фоне коррекции, так и у пациентов с нормальным статусом железа. В связи с этим возникают вопросы, насколько ДЖ был скомпенсирован и какое влияние компенсация ДЖ оказывает

на систолическую функцию левого желудочка. Согласно дизайну исследования всем включенным пациентам были назначены препараты железа: 36 пациентам (43%) – внутривенное введение ЖКМ, 47 пациентам (57%) – таблетированный сульфат железа.

Через 12 месяцев у всех 36 (100%) пациентов, получивших ЖКМ, ДЖ был скомпенсирован. У 25 (53%) пациентов, принимающих сульфат железа, через 12 месяцев сохранялся ДЖ ($OP=82,7; 95\%DI: 4,7 - 142,02, p<0,001$). В соответствие с компенсацией ДЖ пациенты были распределены на две группы: группу А составили 58 пациентов (70%) с компенсированным ДЖ, в группу Б вошли 25 пациентов (30%) с сохраняющимся ДЖ.

Группы А и Б были сопоставимы по половому составу, возрасту и большинству сопутствующих заболеваний. Была оценена распространенность АГ, перенесенного ИМ, ЧКВ и КШ, инсульта, ХСН, ФП, ХОБЛ, ХБП, СД в группах. В группе А количество пациентов с СД было больше, чем в группе Б: 6 пациентов (10,3%) из группы А и 6 пациентов (24%) из группы Б ($p = 0,02$). Были выявлены статистические различия в распространённости функциональных классов ХСН в группах. В группе А преобладала доля пациентов с 2 ФК (18 пациентов (81,8%)), в группе Б преобладали пациенты с 3 ФК – 5 (38,5%) ($p = 0,009$). В группе Б у 4 пациентов (16%) был ишемический инсульт в анамнезе, в группе А ни один из пациентов не переносил ишемический инсульт ($p = 0,007$). Медиана индекса массы тела (ИМТ) и медиана результатов теста 6 минутной ходьбы в группах не отличалась. Не отличалось и количество пациентов с отягощенной наследственностью по сердечно сосудистым заболеваниям. Клинико-демографическая характеристика пациентов в группах А и Б представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Клинико-демографические характеристики пациентов в группах А и Б

Показатель	Категории	Группа А	Группа Б	p
Возраст, лет, Ме [Q1; Q3]		64 [58; 72]	62 [58; 72]	0,913
Пол, n (%)	Женщины	25 (43,1%)	12 (48,0%)	0,6
	Мужчины	33 (56,9%)	13 (52,0%)	
ХСН отсутствует, n (%)		36 (62,1%)	12 (48,0%)	0,3
ХСН, n (%)	ФК I	1 (4,5%)	4 (30,8%)	0,009
	ФК II	18 (81,8%)	4 (30,8%)	
	ФК III	3 (13,6%)	5 (38,5%)	
АГ, n (%)		58 (100%)	25 (100%)	1,0
ФП, n (%)		5 (8,6%)	4 (16,0%)	0,4
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)		8 (14%)	5(20%)	0,5
Инсульт, n (%)		0 (0%)	4 (16,0%)	0,007
ХОБЛ, n (%)		4 (6,9%)	0 (0%)	0,3
ХБП, n (%)		3 (5,2%)	2 (8,0%)	0,6
ЧКВ в анамнезе, n (%)		12 (20,7%)	3 (12,0%)	0,3
КШ в анамнезе, n (%)		0 (0%)	2 (8,0%)	0,07
СД, n (%)		6 (10,3%)	6 (24,0%)	0,02
Отягощенная наследственность, n (%)		10 (17,2%)	4 (16,0%)	0,1
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q1; Q3]		29 [27; 30]	28 [27; 31]	0,629
Тест 6 минутной ходьбы, Ме [Q1; Q3]		400 [250; 450]	400 [350; 450]	0,988

Примечание: КШ – коронарное шунтирование, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, ИМ – инфаркт миокарда, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек, ФК– функциональный класс, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Группы были сопоставимы по лекарственной терапии, за исключением метформина, который, в связи с большей частотой встречаемости СД в группе пациентов с сохраняющимся ДЖ, чаще принимали пациенты во второй группе: 6 пациентов (10,3%) из группы А и 6 пациентов (24%) из группы Б ($p=0,02$) Такие группы препаратов как ингибиторы АПФ/АРА, НГЛТ 2, аспирин, β -адреноблокаторы, статины, эзетимиб с одинаковой частотой принимались пациентами в обеих группах. Данные представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Группы принимаемых лекарственных препаратов.

Группа препаратов	Группа А	Группа Б	p
	n (%)	n (%)	
β -адреноблокаторы	58 (100%)	25 (100%)	1,0
Ингибиторы АПФ/АРА	58 (100%)	25 (100%)	1,0
Тиазидные диуретики	2 (3,4%)	1(4%)	1,0
Ингибиторы НГЛТ2	3 (5 %)	3 (12 %)	0,3
Ацетилсалициловая кислота	58 (100%)	25 (100%)	1,0
Клопидогрел	5 (9%)	4 (16,0%)	0,4
Тикагрелор	53 (91%)	21 (84%)	0,7
ОАК	5 (8,6%)	4 (16,0%)	0,4
Статины	58 (100%)	25 (100%)	1,0
Эзетимиб	6 (10%)	3 (12%)	1,0
Метформин	6 (10,3%)	6 (24,0%)	0,02

Примечание: АПФ - ангиотензин превращающий фермент, АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II, ОАК - пероральные антикоагулянты, НГЛТ2 - натрий-глюкозный котранспортер 2го типа.

Была проанализирована локализация ИМ в группах. Частота встречаемости той или иной локализации ИМ не различалась в группах А и Б. Данные представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Локализация ИМ у пациентов в группах А и Б

Локализация ИМ	ДЖ		р
	Группа А	Группа Б	
	n (%)	n (%)	
Передний	30 (52%)	16 (64%)	0,08
Нижней стенки	22 (38%)	9 (36%)	0,77
Боковой	2 (3%)	0 (0)	0,31
Переднебоковой	4 (7%)	0 (0)	0,07

Были проанализированы показатели клинического и биохимического анализа крови. Группы не отличались между собой по основным лабораторным показателям, в том числе по уровню гемоглобина, эритроцитов, показателям размера и формы эритроцитов, С-реактивного белка. В группе 1 уровень АЛТ был выше чем в группе 2 (30 [19; 43] ЕД/л и 20 [15; 29] ЕД/л, соответственно, $p < 0,01$) Однако, обе медианы значений находились в пределах лабораторной нормы. Результаты представлены в таблице 2. Анемия, согласно критериям всемирной организации здравоохранения (гемоглобин < 130 г/л у мужчин и < 120 г/л у женщин), была диагностирована у 10 (17%) пациентов в группе А и у 2 (8%) пациентов в группе Б, различия не были статистически значимыми ($p = 0,3$). Лабораторные показатели, а также скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м²), индекс массы тела (кг/м²) представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Основные лабораторные характеристики пациентов в группах А и Б

Показатель	Группа А	Группа Б	р
Гемоглобин, г/л, Ме [Q1; Q3]	135 [130; 138]	131 [126; 140]	0,381
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$, Ме [Q1; Q3]	5 [4; 5]	5 [4; 5]	0,835
Гематокрит, %, Ме [Q1; Q3]	41 [40; 44]	41 [39; 44]	0,487
MCV, Ме [Q1; Q3]	88 [86; 89]	87 [85; 91]	0,743
RDW (%), $M \pm \sigma$	13 \pm 1	14 \pm 1	0,579
MCH, пг, Ме [Q1; Q3]	29 [28; 30]	28 [28; 29]	0,525
Лейкоциты, $\times 10^9/л$, Ме [Q1; Q3]	8 [7; 11]	9 [8; 10]	0,131
Тромбоциты, $\times 10^6/л$, $M \pm \sigma$	231 \pm 45	244 \pm 63	0,306
Холестерин общий, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	6 [5; 6]	6 [5; 7]	0,502
ЛПНП, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	4 [3; 4]	4 [3; 4]	0,889
Глюкоза, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	8 [7; 11]	7 [6; 10]	0,176
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме [Q1; Q3]	61 [52; 74]	62 [57; 70]	0,578
АЛТ, ЕД/л, Ме [Q1; Q3]	30 [19; 43]	20 [15; 29]	0,011
АСТ, ЕД/л, Ме [Q1; Q3]	45 [25; 83]	29 [25; 43]	0,065
Общий белок, г/л, Ме [Q1; Q3]	68 [66; 72]	66 [64; 69]	0,207
Тропонин I, мкмоль/л, Ме [Q1; Q3]	24000 [5928; 26224]	20224 [2035; 27000]	0,784
СРБ, мг/л, Ме [Q1; Q3]	4 [3; 8]	5 [2; 9]	0,660
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q1; Q3]	29 [27; 33]	28 [26; 31]	0,125
Анемия, n (%)	10 (17%)	2 (8%)	0,33

Примечание: ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, СРБ – С-реактивный белок, ИМТ – индекс массы тела, МСН – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCV – средний объем эритроцита, RDW-ширина распределения эритроцитов.

Параметры ЭХО-КГ, проведенной в первые сутки после ИМ, не отличались в группах А и Б.

Показатели систолической функции левого желудочка в первые сутки после госпитализации были сопоставимы в группах с компенсированным и сохраняющимся ДЖ. Медиана ФВ ЛЖ в группах А и Б не отличались и составила 48 [45,25; 54,00] % в группе А и 53 [48,00; 54,00] % в группе Б ($p=0,072$). ИСПМ ЛЖ в группе А был 1,25 [1,19-1,62], в группе Б 1,25 [1,12-1,56] ($p=0,3$). Результаты представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Данные эхокардиографического исследования в первые 24 часа после ИМ в группах А и Б

Показатель	Группа А	Группа Б	p
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
ММ ЛЖ, г	207,00 [179,75; 235,00]	187,00 [184,00; 225,50]	0,668
ЛП, мл/м ²	32,09 [25,22; 36,71]	26,51 [22,63; 32,95]	0,063
ФВ ЛЖ, %	48,00 [45,25; 54,00]	53,00 [48,00; 54,00]	0,072
КДР, см	3,50 [3,30; 3,68]	3,40 [3,25; 3,60]	0,562
КДО, мл	85,00 [74,00; 102,00]	84,00 [75,00; 109,00]	0,892
КСР, см	3,50 [3,30; 3,68]	3,40 [3,25; 3,60]	0,562
СДЛА, мм рт.ст.	27,00 [25,00; 35,00]	28,00 [23,50; 36,00]	0,817
ИСПМ ЛЖ	1,25 [1,19;1,62]	1,25 [1,12;1,56]	0,3

Примечание: КДР – конечный диастолический размер левого желудочка, КСР – конечный систолический размер левого желудочка, ЛП – левое предсердие, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка, желудочка, КДО – конечный диастолический объем левого желудочка.

3.4. Анализ систолической функции левого желудочка в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда у пациентов с дефицитом железа в зависимости от компенсации дефицита железа

Было оценено изменение ФВ ЛЖ в группах в течение 12 месяцев. При проведении ЭХО-КГ через 6 месяцев было обнаружено статистически значимое увеличение Ме ФВ ЛЖ по сравнению с исходным у пациентов в группе А. Медиана ФВ ЛЖ через 6 месяцев составила 53 [46;58] % ($p < 0,001$). Через 12 месяцев наблюдалось увеличение Ме ФВ ЛЖ по сравнению с результатами, полученными через 6 месяцев ($p = 0,007$). Ме ФВ ЛЖ через 12 месяцев составила 55 [48;58] % и оставалась выше исходных значений ($p < 0,001$). В группе Б Ме ФВ ЛЖ через 6 и 12 месяцев не отличалась от исходной и составила, соответственно, 54 [48;57] % ($p=0,2$) и 55 [48;58] % ($p=0,3$) (таблица 14, рисунок 3).

Таблица 14 – Сравнение ФВ ЛЖ в группах А и Б в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда

Группы	Этапы наблюдения			P
	ФВ ЛЖ _в (%)	ФВ ЛЖ ₁ (%)	ФВ ЛЖ ₂ (%)	
	Ме [Q1; Q3]	Ме [Q1; Q3]	Ме [Q1; Q3]	
Группа А	48,0 [45,25; 54,0]	53,0 [46;58]	55,0 [48,0-58,0]	$p_{в-1} < 0,001$ $p_{в-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,007$
Группа Б	53,0 [48,0; 54,0]	54,0 [48,0-57,0]	55,0 [48,0-58,0]	$p_{в-1} = 0,2$ $p_{в-2} = 0,3$ $p_{1-2} = 0,16$
p	0,072	0,7	0,8	—

Примечание: ФВ ЛЖ_в – фракция выброса левого желудочка в первые 24 часа после инфаркта миокарда, ФВ ЛЖ₁ – фракция выброса левого желудочка через 6 месяцев

после инфаркта миокарда, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка через 12 месяцев после инфаркта миокарда.

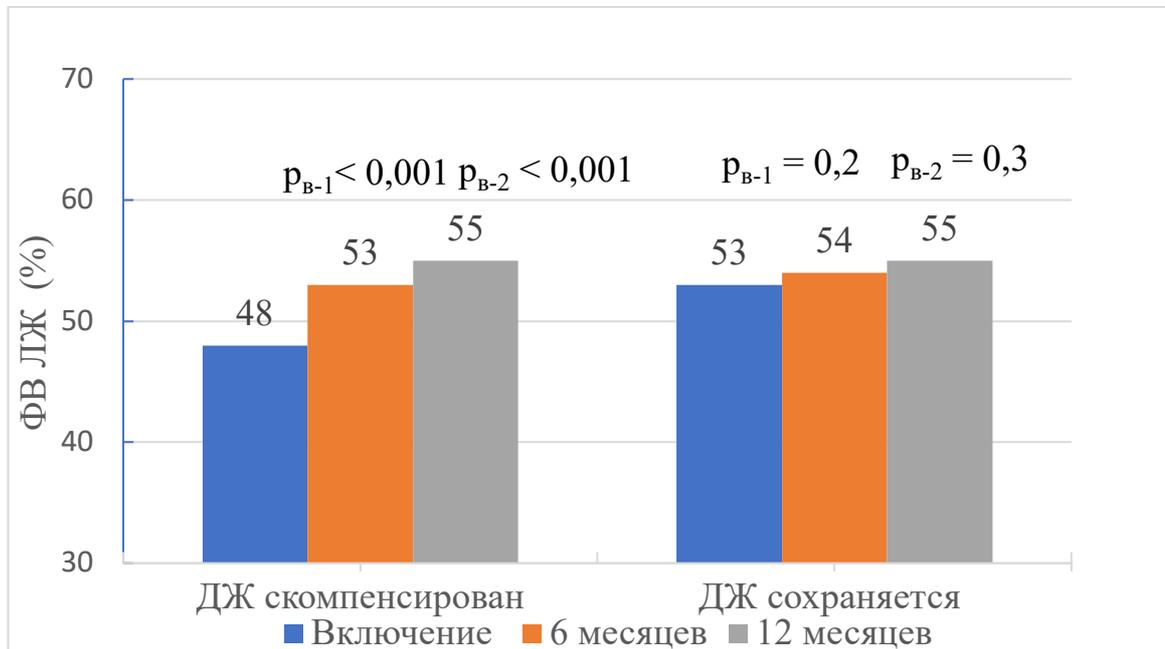


Рисунок 3 – Изменение фракции выброса ЛЖ в группах А и Б в течение 12 месяцев после ИМ

Примечание: p_{B-1} – значение p , полученное при сравнении Ме фракции выброса левого желудочка в первые 24 часа после инфаркта миокарда и через 6 месяцев после инфаркта миокарда, p_{B-2} – значение p , полученное при сравнении Ме фракции выброса левого желудочка в первые 24 часа после инфаркта миокарда и через 12 месяцев после инфаркта миокарда.

Были найдены отличия в разности между Ме ФВ ЛЖ через 12 месяцев и во время скрининга (Δ ФВ ЛЖ_{2-в}). В группе А Δ ФВ ЛЖ_{2-в} составила 4,23 [2,63;5,84]%, в группе Б – 0,75 [-1,88;3,38]% ($p=0,021$).

В первые сутки после ИМ Ме ИСПМ ЛЖ не отличалась между группами и была равна 1,25 [1,19;1,62] в группе А и 1,25 [1,12;1,56] в группе Б ($p=0,3$). В группе А медиана ИСПМ ЛЖ через 6 месяцев составила 1,19 [1,06;1,56], что было значимо ниже исходного значения ($p<0,001$). Через 12 месяцев наблюдалось некоторое снижение медианы ИСПМ ЛЖ по сравнению с значениями, полученными через 6

месяцев ($p=0,3$). Медиана ИСПМ ЛЖ через 12 месяцев составила 1,12 [1,0;1,44] и была статистически значимо ниже исходного уровня ($p<0,001$), что свидетельствует о улучшении систолической функции ЛЖ.

В группе Б медиана ИСПМ ЛЖ через 6 и 12 месяцев не отличалась от исходного уровня и, соответственно, составила 1,25 [1,12;1,5] ($p=0,5$) и 1,25 [1,0;1,5] ($p=0,3$) (таблица 15, рисунок 4).

Таблица 15 – Сравнение ИСПМ ЛЖ в группах А и Б в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда

Группы	Этапы наблюдения			p
	ИСПМ ЛЖ _в	ИСПМ ЛЖ ₁	ИСПМ ЛЖ ₂	
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
Группа А	1,25 [1,19; 1,62]	1,19 [1,06-1,56]	1,12 [1,0-1,44]	$p_{в-1} < 0,001$ $p_{в-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,3$
Группа Б	1,25 [1,12; 1,56]	1,25 [1,12-1,5]	1,25 [1,0-1,5]	$p_{в-1} = 0,5$ $p_{в-2} = 0,3$ $p_{1-2} = 0,15$
p	0,3	0,34	0,45	–

Примечание: ИСПМ ЛЖ_в – индекс суммарной подвижности миокарда левого желудочка в первые 24 часа после инфаркта миокарда, ИСПМ ЛЖ₁ – индекс суммарной подвижности миокарда левого желудочка через 6 месяцев после инфаркта миокарда, ИСПМ ЛЖ₂ – индекс суммарной подвижности миокарда левого желудочка через 12 месяцев после инфаркта миокарда.

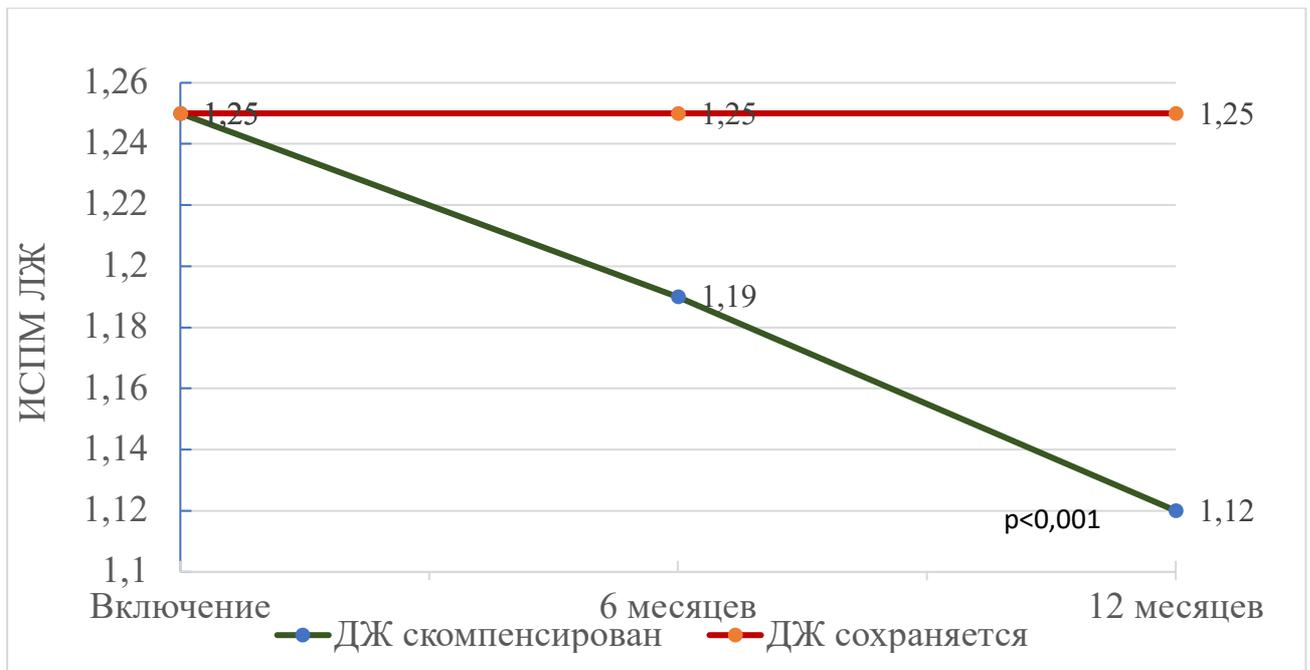


Рисунок 4 – Изменение суммарного индекса подвижности миокарда ЛЖ в группах А и Б в течение 12 месяцев после ИМ

Таким образом улучшение систолической функции ЛЖ в виде уменьшения ИСПМ ЛЖ и увеличения ФВ ЛЖ наблюдается лишь в группе с компенсированным ДЖ.

Была оценена частота снижения ИСПМ ЛЖ от исходного значения в группах А и Б через 12 месяцев после ИМ. У 37 (64%) пациентов в группе пациентов со скомпенсированным ДЖ наблюдалось снижение ИСПМ ЛЖ. В группе пациентов с сохраняющимся ДЖ у 16 (64%) участников наблюдалось снижение ИСПМ ЛЖ. Статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,986$).

Через 12 месяцев в группе со скомпенсированным ДЖ у 10 (17%) пациентов наблюдалось увеличение ФВ ЛЖ на 10% от значения в первые 24 часа после госпитализации. В группе с сохраняющимся ДЖ увеличение ФВ ЛЖ на 10% не наблюдалось ($p=0,028$) (таблица 16). Вероятность увеличения ФВ ЛЖ была в 1,5 раза выше в группе с компенсированным ДЖ по сравнению с группой с сохраняющимся ДЖ (ОР=1,5; 95%ДИ: 1,3-1,9).

Таблица 16 – Частота снижения ИСПМ ЛЖ и увеличения ФВ ЛЖ на 10% через 12 месяцев после инфаркта миокарда в группе А и группе Б

Группы	Снижение ИСПМ ЛЖ		p
	Нет	Да	
Группа А	9 (36%)	37 (64%)	0,986
Группа Б	24 (36%)	16 (64%)	
	Увеличение ФВ ЛЖ на 10%		p
	Нет	Да	
Группа А	48 (83%)	10 (17%)	0,028
Группа Б	25 (100%)	0 (0%)	

Таким образом, было обнаружено улучшение систолической функции левого желудочка в течение 12 месяцев после ИМ в виде увеличения ФВ ЛЖ и уменьшения ИСПМ ЛЖ в группе пациентов с компенсированным ДЖ. В группе пациентов с сохраняющимся ДЖ показатели систолической функции левого желудочка не менялись в течение 12 месяцев после ИМ.

3.5. Анализ ассоциации изменения систолической функции левого желудочка и статуса железа

Проведен корреляционный анализ Спирмена: разности в значениях ИСПМ ЛЖ во время визита 1 и включения (Δ ИСПМ ЛЖ_{1визит – включение}), ИСПМ ЛЖ во время 2 визита и включения (Δ ИСПМ ЛЖ_{2визит – включение}), разности в значениях ФВ ЛЖ во время 1 визита и включения (Δ ФВ ЛЖ_{:1визит – включение}) и ФВ ЛЖ во время 2 визита и включения (Δ ФВ ЛЖ_{:2визит – включение}) с показателями статуса железа и гемоглобина во время включения, 1 и 2 визита были найдены следующие статистически значимые взаимосвязи (коэффициент Спирмена (r) и уровень значимости для которых указаны в скобках). Была установлена обратная связь между Δ ИСПМ ЛЖ_{1визит – включение} и уровнем ферритина через 6 месяцев ($r=-0,180$; $p<0,029$). Выявлена прямая корреляционная связь между Δ ИСПМ ЛЖ_{2 визит – включение}

и значениями сывороточного железа ($r=0,264$, $p=0,002$) и КНТЖ во время включения ($r=0,241$, $p=0,006$), а также обратная связь между Δ ИСПМ ЛЖ 2 визит – включение и показателями КНТЖ ($r=-0,197$, $p=0,032$) и ферритина через 6 месяцев ($r=-0,201$, $p=0,015$), сывороточного железа ($r=-0,202$, $p=0,028$) и КНТЖ через 12 месяцев ($r=-0,202$, $p=0,05$). Выявлена обратная связь между Δ ФВ ЛЖ 2 визит – включение и уровнем гемоглобина во время включения ($r = -0,320$, $p<0,001$). Результаты представлены в таблице 17.

Таким образом, найденные корреляционные связи свидетельствуют об ассоциации систолической функции левого желудочка с показателями статуса железа. Выявленная связь между разностью Δ ИСПМ ЛЖ и уровнем ферритина, КНТЖ и сывороточного железа в первые 24 часа после ИМ – прямо пропорциональна, однако все пациенты имеющие ДЖ принимали препараты железа, что повлияло на уровень параметров железа и при корреляционном анализе Δ ИСПМ ЛЖ с параметрами статуса железа при повторных визитах, напротив, выявлена обратно пропорциональная связь, то есть более высокий уровень показателей железа на повторных визитах ассоциирован с уменьшением ИСПМ ЛЖ. Таким образом, полученные результаты могут быть свидетельством возможного положительного влияния коррекции ДЖ на систолическую функцию левого желудочка.

Таблица 17 – Корреляционный анализ изменения показателей систолической функции левого желудочка и показателей статуса железа

Показатель	r/p	Δ ИСПМ ЛЖ	Δ ИСПМ ЛЖ	Δ ФВ ЛЖ	Δ ФВ ЛЖ
		1 визит – включение	2 визит – включение	1 визит – включение	2 визит – включение
Гемоглобин, включение (г/л)	r	0,035	0,054	-0,114	-0,320
	p	0,674	0,509	0,166	< 0,001

Продолжение таблицы 17

Показатель	r/p	ΔИСПМ ЛЖ	ΔИСПМ ЛЖ	ΔФВ ЛЖ	ΔФВ ЛЖ
		1 визит – включение	2 визит – включение	1 визит – включение	2 визит – включение
Сывороточное железо, включение (ммоль/л)	r	0,099	0,264	-0,010	-0,115
	p	0,278	0,002	0,909	0,187
КНТЖ, включение (%)	r	0,138	0,241	-0,022	-0,111
	p	0,117	0,006	0,803	0,216
Ферритин, включение (мкмоль/л)	r	-0,042	-0,159	-0,010	-0,019
	p	0,614	0,058	0,904	0,826
Гемоглобин, 1 визит (г/л)	r	0,014	0,012	-0,143	-0,195
	p	0,871	0,889	0,103	0,08
Сывороточное железо, 1 визит (ммоль/л)	r	0,048	-0,102	-0,106	-0,126
	p	0,598	0,256	0,238	0,166
КНТЖ, 1 визит (%)	r	-0,056	-0,197	0,142	0,106
	p	0,549	0,032	0,125	0,256
Ферритин, 1 визит (мкмоль/л)	r	-0,180	-0,201	0,025	0,159
	p	0,029	0,015	0,765	0,059
Гемоглобин, 2 визит (г/л)	r	-	0,012	-	-0,148
	p	-	0,889	-	0,111
Сывороточное железо, 2 визит (ммоль/л)	r	-	-0,202	-	-0,168
	p	-	0,028	-	0,07

Продолжение таблицы 17

Показатель	r/p	ΔИСПМ ЛЖ	ΔИСПМ ЛЖ	ΔФВ ЛЖ	ΔФВ ЛЖ
		1 визит – включение	2 визит – включение	1 визит – включение	2 визит – включение
КНТЖ, 2 визит (%)	r	-	-0,202	-	0,006
	p	-	0,05	-	0,953
Ферритин, 2 визит (мкмоль/л)	r	-	-0,128	-	0,125
	p	-	0,118	-	0,135

3.6. Анализ качества жизни пациентов в группах пациентов с дефицитом железа и без дефицита железа в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда

Был проанализирован суммарный клинический показатель КССQ в группах пациентов с ДЖ (группа 1) и без ДЖ (группа 2) в течение 12 месяцев после ИМ. Медиана суммы баллов КССQ на этапе включения ($KCCQ_v$) не отличалась в группах и составила 72 [58; 84] в группе 1 и 68 [54; 85] в группе 2 ($p=0,42$). В группе 1 Ме суммы баллов КССQ во время визита 1 (через 6 месяцев) ($KCCQ_1$), составила 76 [65;89], что было статистически выше результатов, полученных во время включения ($p=0,001$). Медиана суммы баллов КССQ во время 2 визита (через 12 месяцев) ($KCCQ_2$) составила 79 [67;89], что статистически значимо выше суммы баллов КССQ во время включения ($p=0,002$). Ме $KCCQ_2$ не отличалась от Ме $KCCQ_1$ ($p=0,76$). В группе 2 Ме суммы баллов $KCCQ_1$ составила 76 [64;86], что статистически не отличалось от результатов, полученных во время включения ($p=0,2$). Ме $KCCQ_2$ составила 75 [66;89] и не отличалась от результатов, полученных во время включения и через 6 месяцев. Результаты представлены в таблице 18, рисунке 5.

Таблица 18 – Сравнение суммарного клинического показателя КССQ в группах 1 и 2 в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда

Группы	Этапы наблюдения			p
	КССQ _в	КССQ ₁	КССQ ₂	
	Me [Q ₁ ;Q ₃]	Me [Q ₁ ;Q ₃]	Me [Q ₁ ;Q ₃]	
Группа 1	72 [58;84]	76 [65;89]	79 [67;89]	p _{в-1} =0,001 p _{в-2} =0,002 P ₁₋₂ =0,76
Группа 2	68 [54;85]	76 [64;86]	75 [66;89]	p _{в-1} =0,2 p _{в-2} =0,13 P ₁₋₂ =0,37
p	0,472	0,343	0,868	–

Примечание: КССQ_в – сумма баллов Канзасского опросника больных кардиомиопатией во время включения, КССQ₁ – сумма баллов Канзасского опросника больных кардиомиопатией через 6 месяцев после инфаркта миокарда, КССQ₂ – сумма баллов Канзасского опросника больных кардиомиопатией через 12 месяцев после инфаркта миокарда.

Был проанализирован показатель функционального статуса по шкале КССQ, объединяющий домены физических ограничений и симптомов. Статистических различий Me функционального статуса КССQ между визитами и группами выявлено не было. Результаты представлены в таблице 19.

В течение 12 месяцев у 51 пациента (33%) наблюдалось увеличение суммарного клинического показателя КССQ на 10%. Была оценена частота встречаемости данных пациентов в группах 1 и 2. В группе 1 у 28 пациентов (34%) наблюдалось увеличение клинического показателя КССQ на 10%, в группе 2 – у 23 (34%) (p=0,93).

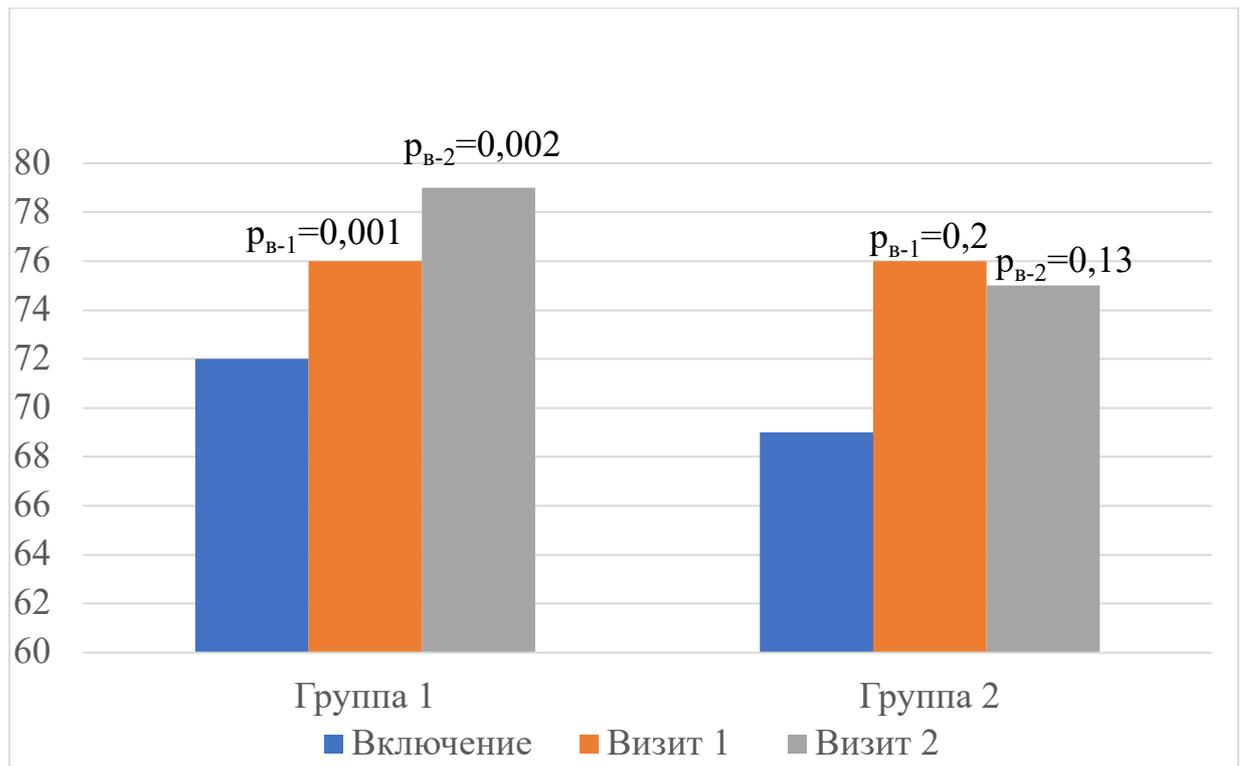


Рисунок 5 – Суммарный клинический показатель КССQ в группах 1 и 2 в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда

Примечание: p_{B-1} – значение p , полученное при сравнении Ме суммарного клинического показателя Канзасского опросника больных кардиомиопатией в первые 24 часа после инфаркта миокарда и через 6 месяцев после инфаркта миокарда, p_{B-2} – значение p , полученное при сравнении Ме суммарного клинического показателя Канзасского опросника больных кардиомиопатией в первые 24 часа после инфаркта миокарда и через 12 месяцев после инфаркта миокарда.

Таким образом, улучшение качества жизни в виде статистически значимого увеличения баллов общего клинического показателя опросника КССQ наблюдалось лишь в группе пациентов с ДЖ на фоне лечения. Показатели функционального статуса несколько увеличивались в группе пациентов с ДЖ на фоне лечения и несколько уменьшались в группе пациентов с нормальным статусом железа, однако данные изменения не были статистически значимыми.

Таблица 19 – Сравнение показателя функционального статуса КССQ в группах 1 и 2 в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда

Группы	Этапы наблюдения			p
	Функциональный статус КССQ _в	Функциональный статус КССQ ₁	Функциональный статус КССQ ₂	
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
Группа 1	81 [64; 96]	83 [72;92]	83 [69;95]	P _{в-1} = 0,056 P _{в-2} = 0,757 P ₁₋₂ = 0,37
Группа 2	79 [58; 95]	81 [71;92]	79 [66;89]	P _{в-1} = 0,43 P _{в-2} = 0,75 P ₁₋₂ = 0,45
p	0,9	0,95	0,27	–

Примечание: КССQ_в – сумма баллов Канзасского опросника больных кардиомиопатией во время включения, КССQ₁ – сумма баллов Канзасского опросника больных кардиомиопатией через 6 месяцев после инфаркта миокарда, КССQ₂ – сумма баллов Канзасского опросника больных кардиомиопатией через 12 месяцев после инфаркта миокарда.

3.7. Анализ качества жизни пациентов в группах с компенсированным дефицитом железа и сохраняющимся дефицитом железа в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда

Была проанализирована сумма баллов КССQ у пациентов с ДЖ в группе с компенсированным ДЖ (группа А) и в группе с сохраняющимся ДЖ (группа Б). Ме суммы баллов КССQ на этапе включения (КССQ_в) была выше в группе А по сравнению с группой Б: 68 [57; 75] и 79 [72; 91] соответственно (p=0,002). В группе А Ме суммы баллов КССQ во время визита 1 (через 6 месяцев, КССQ₁) составила 73 [65;90], что было статистически выше результатов, полученных во время

включения ($p < 0,001$). Ме суммы баллов КССQ во время 2 визита (через 12 месяцев, КССQ₂) составила 79 [67;97], что было статистически значимо выше по сравнению с Ме КССQ_в ($p < 0,001$), и не отличалась от Ме КССQ₁ ($p=0,29$).

В группе Б Ме КССQ₁ составила 78 [65;88], что статистически не отличалось от результатов, полученных во время включения ($p=0,46$). Медиана КССQ₂ составила 79 [62;84] и не отличалась от результатов, полученных во время включения ($p=0,31$) и через 6 месяцев ($p=0,13$) (таблица 20, рисунок 6).

Таким образом, несмотря на изначально лучшие показатели качества жизни в группе пациентов с сохраняющимся ДЖ, через 6 и 12 месяцев наблюдения Ме суммы баллов КССQ в группах не отличалась.

Таблица 20 – Сравнение суммарного клинического показателя КССQ в группах А и Б в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда

Группы	Этапы наблюдения			p
	КССQ _в	КССQ ₁	КССQ ₂	
	Ме [Q1; Q3]	Ме [Q1; Q3]	Ме [Q1; Q3]	
Группа А	68 [57; 75]	73 [65;90]	79 [67;97]	P _{в-1} < 0,001 P _{в-2} < 0,001 P ₁₋₂ = 0,29
Группа Б	79 [72; 91]	78 [65;88]	79 [62;84]	P _{в-1} = 0,46 P _{в-2} = 0,31 P ₁₋₂ = 0,13
p	0,002	0,9	0,74	–

Примечание: КССQ_в – сумма баллов Канзасского опросника больных кардиомиопатией во время включения, КССQ₁ – сумма баллов Канзасского опросника больных кардиомиопатией через 6 месяцев после инфаркта миокарда, КССQ₂ – сумма баллов Канзасского опросника больных кардиомиопатией через 12 месяцев после инфаркта миокарда.

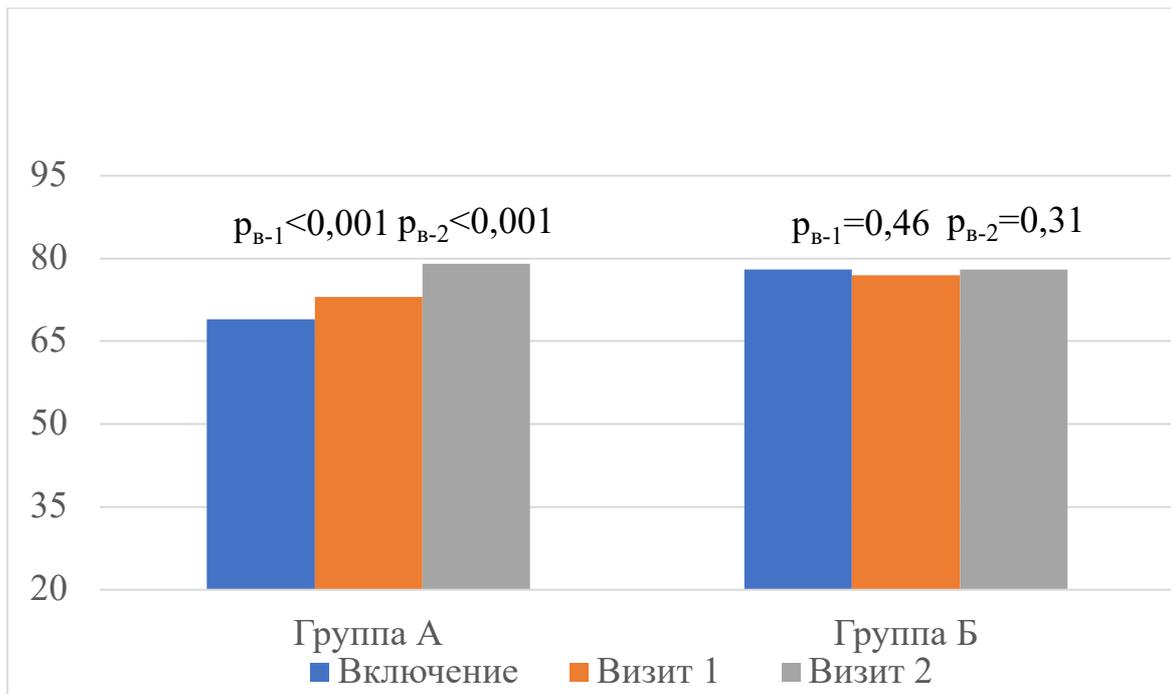


Рисунок 6 – Суммарный клинический показатель КССQ в группах А и Б в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда

Примечание: p_{B-1} – значение p , полученное при сравнении Me суммарного клинического показателя Канзасского опросника больных кардиомиопатией в первые 24 часа после инфаркта миокарда и через 6 месяцев после инфаркта миокарда, p_{B-2} – значение p , полученное при сравнении Me суммарного клинического показателя Канзасского опросника больных кардиомиопатией в первые 24 часа после инфаркта миокарда и через 12 месяцев после инфаркта миокарда.

Был проанализирован показатель функционального статуса КССQ в группах А и Б. Me функционального статуса КССQ во время госпитализации не отличалась в группах и составила 78 [62; 86] в группе А и 84 [67; 96] в группе Б ($p=0,16$). В группе А через 12 месяцев Me функционального статуса пациентов по КССQ составила 82 [68; 100], что было статистически значимо выше Me функционального статуса пациентов по КССQ во время госпитализации. В группе Б через 12 месяцев Me функционального статуса по пациентов КССQ составила 82 [64; 89], что было несколько ниже результатов, полученных во время госпитализации, однако различия не были статистически значимыми. Статистических различий в Me

функционального статуса пациентов по КССQ в группах через 6 и 12 месяцев обнаружено не было (таблица 21).

Таблица 21 – Сравнение показателя функционального статуса КССQ в группах А и Б в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда

Группа	Этапы наблюдения			P
	Функциональный статус КССQ _в	Функциональный статус КССQ ₁	Функциональный статус КССQ ₂	
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
Группа А	78 [62; 86]	78 [71; 94]	82 [68;100]	$p_{в-1} = 0,41$ $p_{в-2} = 0,03$ $p_{1-2} = 0,99$
Группа Б	84 [67; 96]	82 [64; 89]	82 [64; 89]	$p_{в-1} = 0,43$ $p_{в-2} = 0,47$ $p_{1-2} = 0,48$
p	0,16	0,66	0,28	–

Примечание: КССQ_в – сумма баллов Канзасского опросника больных кардиомиопатией во время включения, КССQ₁ – сумма баллов Канзасского опросника больных кардиомиопатией через 6 месяцев после инфаркта миокарда, КССQ₂ – сумма баллов Канзасского опросника больных кардиомиопатией через 12 месяцев после инфаркта миокарда.

В течение 12 месяцев наблюдения у 28 (48%) пациентов в группе с компенсированным ДЖ было зафиксировано увеличение суммарного клинического показателя КССQ на 10%. В группе пациентов с сохраняющимся дефицитом железа ни у одного пациента данного увеличения не наблюдалось ($p < 0,001$). У пациентов с компенсированным ДЖ шанс улучшения качества жизни

в течение 12 месяцев после ИМ был в 23,3 раза выше, чем у пациентов с сохраняющимся ДЖ (ОШ = 23,3; 95%ДИ: 3,0-183,2), (рисунок 7).

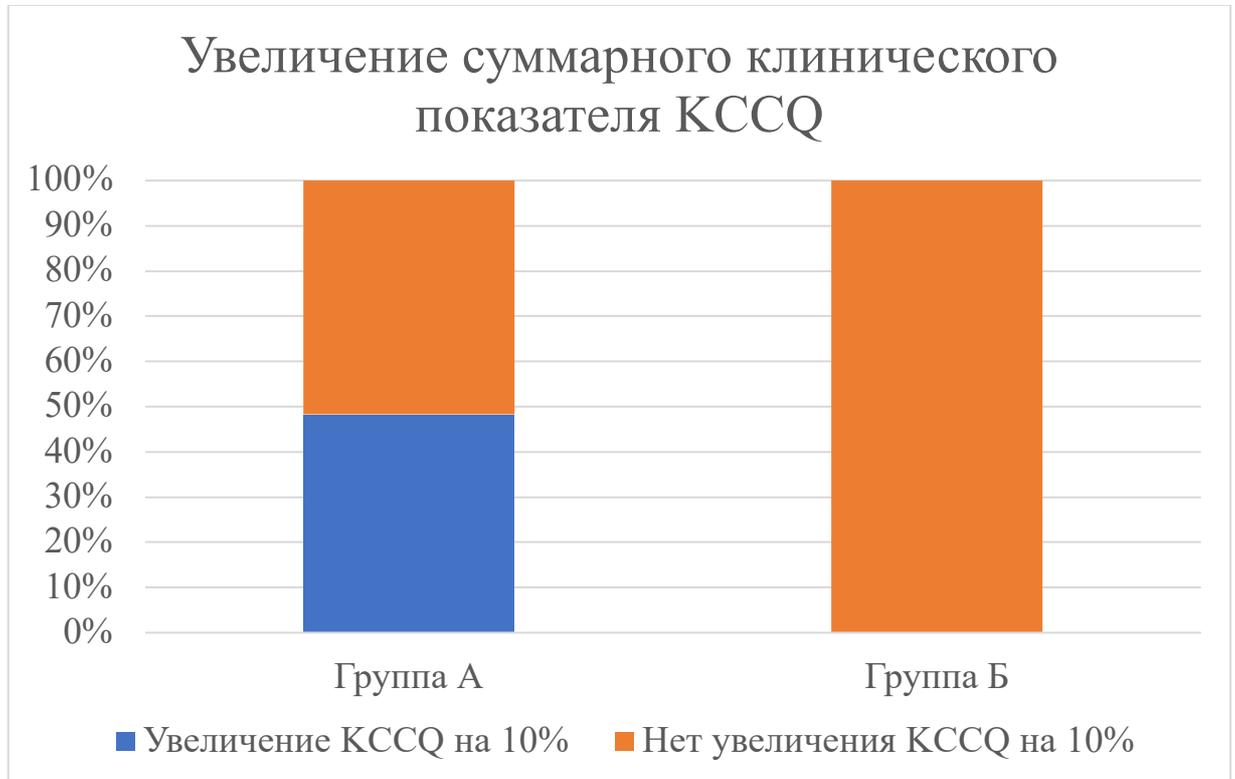


Рисунок 7 – Частота увеличения общего клинического показателя КССQ в группах А и Б в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда

Таким образом, в группе пациентов с компенсированным ДЖ наблюдалось улучшение качества жизни и функционального статуса в виде нарастания баллов общего клинического показателя КССQ и баллов показателя функционального статуса КССQ в течение 12 месяцев после ИМ. В группе пациентов с сохраняющимся ДЖ качество жизни и функциональный статус в течение 12 месяцев после ИМ не менялись.

3.8. Анализ лабораторных показателей в группах с компенсированным дефицитом железа и сохраняющимся дефицитом железа в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда

В подглавах 3.6. и 3.7. было показано преимущество в улучшение качества жизни и систолической функции ЛЖ в группе с компенсированным ДЖ. Данное преимущество может быть связано не только с восполнением запасов железа, но и с увеличением уровня гемоглобина, а также с меньшим прогрессированием ХСН в группе с компенсированным ДЖ. В связи с чем были проанализированы изменения в показателях клинического анализа крови и NT-proBNP в группах А и Б.

Медиана гемоглобина (г/л) и эритроцитов ($\times 10^{12}/л$) в группах не отличалась как в первые 24 часа после госпитализации, так и через 6 и 12 месяцев после ИМ. Не было обнаружено достоверных изменений Me гемоглобина (г/л) и эритроцитов ($\times 10^{12}/л$) в течение 12 месяцев после ИМ, как в группе А, так и в группе Б.

Медиана NT-proBNP (пг/мл) в первые 24 часа после госпитализации была выше в группе А по сравнению с группой Б (319,46 [158,76; 1162,69] пг/мл и 172,47 [147,63; 329,38] пг/мл, соответственно, $p=0,04$) однако через 6 и 12 месяцев Me NT-proBNP (пг/мл) не отличались. Через 6 месяцев в группе А Me NT-proBNP составила 683,38 [450,5; 1325,9] пг/мл, в группе Б - 595,29 [311,88; 716,0] пг/мл ($p=0,28$). Через 12 месяцев в группе А - 1026,76 [654,88; 1769,39] пг/мл, в группе Б - 1172,6 [620,0; 1704,33] пг/мл ($p=0,87$). В обеих группах было обнаружено статистически значимое увеличение NT-proBNP в течение 12 месяцев после ИМ. Результаты представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Изменение показателей клинического крови и NT-proBNP в группах А и Б в течение 12 месяцев после ИМ

Группа	Этапы наблюдения			p
	включение	визит 1	визит 2	
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Гемоглобин, г/л				
Группа А	135 [130; 138]	140 [130; 144]	136 [128; 148]	p=0,12
Группа Б	131 [126; 140]	136 [130; 145]	136 [125; 138]	p=0,32
p	0,381	0,623	0,331	–
Эритроциты, ×10 ¹² /л				
Группа А	5 [4; 5]	5 [4; 5]	5 [4; 5]	p=0,47
Группа Б	5 [4; 5]	5 [4; 5]	5 [4; 5]	p=0,78
p	0,835	0,391	0,66	–
NT-proBNP, пг/мл				
Группа А	319,46 [158,76; 1162,69]	683,38 [450,5; 1325,9]	1026,76 [654,88; 1769,39]	p<0,001
Группа Б	172,47 [147,63; 329,38]	595,29 [311,88; 716,0]	1172,6 [620,0; 1704,33]	p<0,001
p	0,04	0,28	0,87	–

Примечание: NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца, включая ИМ, представляет группу заболеваний с высокой распространенностью (15-17% среди взрослого населения России), обуславливающей, помимо всего прочего, высокий процент смертности – ежегодно 27% в составе общей ее структуры. Почти у половины больных с ИБС ИМ является первым проявлением заболевания, приводящего к инвалидизации и ухудшению качества жизни пациентов, что обуславливает повсеместный интерес ученых к поиску как оптимальных тактик ведения пациентов, перенесших ИМ, так и факторов ухудшения прогноза течения данного заболевания [21, 27]. К таковым на данный момент, несмотря на небольшое количество данных в сравнении, к примеру, с хронической СН, можно отнести и ДЖ – состояние, традиционно ассоциировавшееся с анемией, но имеющее самостоятельное влияние на различные аспекты течения, исходов ИБС и, в частности, ИМ [14, 24].

По результатам исследования у 83 пациентов (54%) с ИМ был выявлен ДЖ, что не противоречит имеющимся немногочисленным литературным данным, свидетельствующим о высокой распространённости ДЖ, достигающей 56% у больных с ИМ [89]. Небольшое количество данных о распространённости ДЖ при ИМ, в отличие от СН, может быть связано с тем, что при отсутствии анемии у данных пациентов рутинный скрининг ДЖ в большинстве случаев не проводится. ДЖ более распространен у женщин, что еще раз нашло подтверждение в настоящем исследовании. По литературным данным распространенность ДЖ была выше у женщин (42,8%) и у пациентов с анемией (42,5%) [31].

В работе группы пациентов с ДЖ и без ДЖ были сопоставимы по частоте сопутствующих заболеваний, таких как инсульт, СД, ХОБЛ, ХБП, а также по частоте ранее перенесенных ИМ, ЧКВ и КШ. Распространенность ФП в группе пациентов с ДЖ была выше, чем в группе с нормальным статусом железа. Непосредственная роль ДЖ в развитии и течении ФП неясна, однако, есть некоторые данные, свидетельствующие о негативном влиянии ДЖ на способность удерживать синусовый ритм после фармакологической кардиоверсии пароксизма

ФП [4]. Группы не отличались по лабораторным характеристикам, включая уровень гемоглобина, и эхокардиографическим характеристикам в первые сутки после госпитализации.

Отличия в анамнестических данных были лишь у пациентов с ДЖ. По данным исследования, пациенты с сохраняющимся ДЖ изначально имели более высокий класс СН, по сравнению с пациентами с компенсированным ДЖ. По данным литературы, ДЖ ассоциирован с тяжестью СН, ее более высоким ФК и стадией. В основе такой ассоциации ДЖ с тяжестью СН могут лежать нарушение питания у больных с ХСН, отек слизистой кишечника, синдром мальабсорбции [5]. Кроме прочего, пациенты с высоким классом СН более рефрактерны к медикаментозной терапии ДЖ [47].

Большая распространенность пациентов с СД в группе с сохраняющимся ДЖ может объясняться известными данными, свидетельствующими об изменениях в обмене железа у пациентов с СД, связанного с хроническим воспалением и увеличением синтеза гепсидина [62].

Все пациенты принимали медикаментозную терапию, согласно имеющимся рекомендациям по лечению ИБС и ХСН [16, 21, 27]. На протяжении 12 месяцев наблюдения все пациенты продолжали принимать назначенную терапию и имели высокую приверженность к лечению.

В проведенном исследовании нормальный статус железа через 12 месяцев был у всех пациентов, получивших ЖКМ с целью коррекции ДЖ, в то время как у 53% пациентов, принимающих сульфат железа в течение 2 х месяцев, через 12 месяцев ДЖ сохранялся.

На сегодняшний день в России есть рекомендации лишь по лечению железодефицитной анемии, где препаратами первой линии являются пероральные препараты железа, и препаратами второй линии парентеральные препараты железа [10]. Но данные рекомендации касаются лишь пациентов с анемией, в настоящем же исследовании у большей части пациентов был нормальный уровень гемоглобина. Самостоятельно ДЖ, вне контекста анемии рассмотрен в рекомендациях по лечению пациентов с ХСН, где рекомендовано парентеральное

применение ЖКМ в качестве препарата для коррекции ДЖ у пациентов с СН [27]. Данные рекомендации основаны на данных рандомизированных исследований, в которых доказано, внутривенное применение ЖКМ у пациентов с СН и ДЖ улучшает систолическую функцию левого желудочка, качество жизни, функциональные возможности и прогноз пациентов [51, 52, 95]. Систематический обзор 97 РКИ различных парентеральных препаратов показал, что парентеральное введение железа не связано с серьезными нежелательными явлениями (ОР = 1,04; 95%ДИ: 0,93–1,17) [131].

Данных же о необходимости коррекции ДЖ у пациентов с ИМ не столь многочисленны, не смотря на имеющиеся данные о негативном влиянии ДЖ на систолическую функцию левого желудочка и качество жизни.

По данным А. Raeges и соавт. (2018 г.) пациенты с ИМ и уровнем ферритина <100 нг/мл через 30 дней после госпитализации имели более низкую фракцию выброса ЛЖ, по сравнению с пациентами с уровнем ферритина >100 нг/мл (51,6% и 55,5%, соответственно, $p=0,04$) [75]. По данным С. Huang и соавт. (2014 г.) в исследовании, включившем 55 пациентов, перенесших коронарную баллонную ангиопластику после ИМ, концентрация железа в сыворотке крови, в отличие от уровня гемоглобина, была независимым предиктором ухудшения систолической функции: уровень сывороточного железа был ниже у пациентов, у которых не наблюдалось восстановление систолической функции ЛЖ через 6 мес. после чрескожного коронарного вмешательства, проведенного в связи с ИМ (52,7 мг/дл против 80,8 мг/дл, $p=0,016$) [123]. В работе J. Insete и соавт. (2021 г.) изучалось влияние ДЖ на ремоделирование миокарда ЛЖ у 141 пациента с впервые возникшем острым ИМ. У пациентов с ДЖ по результатам магнитно-резонансной томографии изначально наблюдалась большая зона некроза (22,8% против 16,8% от массы ЛЖ, $p=0,002$). Кроме того, ДЖ ассоциирован с более высокой вероятностью неблагоприятного ремоделирования ЛЖ и более обширной микрососудистой обструкцией [69]. Через 6 месяцев увеличение ЛЖ и его ремоделирование наблюдалось у 37,8% пациентов с ДЖ и лишь у 14,1% пациентов с нормальным уровнем железа ($p=0,004$). Полученные результаты были

подтверждены авторами на модели ИМ у крыс [33]. По данным В. Chung и соавт. (2023 г.) снижение уровня миокардиального железа в эксперименте на крысах с ИМ связано с локальным подавлением гепсидина, что приводит к сердечной недостаточности в отдаленном периоде после ИМ. Превентивный прием препаратов железа поддерживал содержание железа в сердце и ослаблял неблагоприятное ремоделирование ЛЖ после ИМ [113].

По результатам проведенного исследования показатели ФВ левого желудочка и ИСПМ ЛЖ не отличались у пациентов с ДЖ и нормальным статусом железа ни в первые 24 часа после индексной госпитализации, ни через 12 месяцев. В обеих группах наблюдалось увеличение ФВ ЛЖ и уменьшение ИСПМ в течение 12 месяцев. Однако в группе пациентов с ДЖ на фоне коррекции данное улучшение наступало раньше, через 6 месяцев, в то время как у пациентов с исходно нормальным статусом железа через 12 месяцев [11, 25, 26].

Была изучена систолическая функция сердца у пациентов с ДЖ на фоне коррекции в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда. По результатам исследования в группе пациентов с исходно нормальным статусом железа и скомпенсированным на фоне лечения ДЖ наблюдается улучшение систолической функции ЛЖ в течение 1 года наблюдения в виде увеличения фракции выброса ЛЖ и уменьшение ИСПМ ЛЖ. Однако таких изменений не наблюдалось у пациентов, ДЖ которых не был скомпенсирован, ФВ ЛЖ и ИСПМ ЛЖ через 6 и 12 месяцев не отличался от исходного. Кроме того, в группе пациентов, с сохраняющимся ДЖ, ни у одного пациента не наблюдалось увеличение ФВ ЛЖ в течение 12 месяцев, в то время как в группе с скомпенсированным ДЖ у 10 (17%) пациентов наблюдалось увеличение ФВ ЛЖ на 10% от значения в первые 24 часа после госпитализации. Вероятность увеличения ФВ ЛЖ была в 1,5 раза выше в группе с компенсированным ДЖ по сравнению с группой с сохраняющимся ДЖ (ОР=1,5; 95%ДИ: 1,3-1,9).

В общей популяции пациентов с ИМ к факторам риска отсутствия улучшения систолической функции ЛЖ и неблагоприятного ремоделирования миокарда относят более высокий уровень тропонина, исходно низкую фракцию выброса ЛЖ

во время ИМ и переднюю локализацию ИМ [99], однако в проведенном исследовании уровень тропонина в группах с компенсированным и с сохраняющимся ДЖ был одинаковым, а исходная ФВ ЛЖ, напротив, была ниже в группе пациентов с компенсированным ДЖ. Частота встречаемости ИМ передней стенки ЛЖ была одинаковой в обеих группах, как не отличалась и частота нижнего, бокового и переднебокового ИМ.

Улучшение систолической функции левого желудочка может быть также связано с увеличением уровня гемоглобина, а также с меньшим прогрессированием СН в группе с компенсированным ДЖ, однако по данным проведенного исследования Me уровней гемоглобина и NT-proBNP не отличались ни в первые 24 часа после госпитализации, ни при повторных визитах в группах пациентов с компенсированным и сохраняющимся ДЖ. Уровень NT-proBNP одинаково нарастал в обеих группах. Такое нарастание можно объяснить развитием СН у пациентов. Сердечная недостаточность, развивающаяся после перенесенного ИМ, является следствием гибели кардиомиоцитов и образования рубца, что запускает хроническую нейрогуморальную активацию и ремоделирование желудочков. Развитие СН у пациентов с ИМ после выписки из стационара весьма распространено и достигает 40% в течение года после ИМ [23, 60, 61, 107].

Таким образом, обнаруженные преимущества в улучшении показателей систолической функции ЛЖ в группе с компенсированным ДЖ можно связать с восполнением запасов железа. Кроме того, выявленная прямая корреляция между разностью ΔИСПМ ЛЖ и уровнем ферритина, КНТЖ и сывороточного железа в первые 24 часа после ИМ и обратная корреляция ΔИСПМ ЛЖ с параметрами статуса железа при повторных визитах могут быть свидетельством возможного положительного влияния коррекции ДЖ на систолическую функцию левого желудочка.

Ряд немногочисленных исследований продемонстрировал положительное влияние коррекции ДЖ на систолическую функцию сердца у пациентов с ИМ. По данным Н.С. Белоусовой и соавт. (2011 г.) применение препаратов железа на фоне базисной терапии ИБС при ДЖ влияло на процессы ремоделирования миокарда у

пациентов после перенесенного ИМ, способствуя значимому уменьшению индекса массы миокарда ЛЖ ($103,4 \pm 18,4$ г/м² до применения препаратов железа и $101,5 \pm 19,2$ г/м² после, $p < 0,0001$) и увеличению фракции выброса ЛЖ ($60,8 \pm 5,4\%$ и $67,5 \pm 5,2\%$, $p < 0,0001$) [6]. В исследовании A. Paterec и соавт. (2021 г.) внутривенное введение ЖКМ через 30 минут после ИМ крысам с нормальным статусом железа не влияло на систолическую функцию ЛЖ и его ремоделирование, на риск возникновения аритмий, на риск смерти после ИМ и оказалось абсолютно безопасным. Авторы отмечают, что все крысы имели одинаковый нормальный статус железа и влияние применения ЖКМ при наличии ДЖ требует дальнейшего изучения [75]. В исследовании P. Wischmann и соавт. (2021 г.) ЖКМ вводился мышам с железодефицитной анемией через 1 час или 24 часа после острого миокардиального повреждения. Было установлено, что введение ЖКМ через 24 часа после ИМ значительно снижало ремоделирование ЛЖ, выражающегося в снижении конечного систолического объема, а также приводило к уменьшению площади поврежденного ишемией миокарда, линейные размеры которой определялись методами девитальной визуализации. Данные положительные эффекты не наблюдались в группе плацебо и в группе, которой ЖКМ вводился через 1 час после ИМ. Таким образом, авторы делают вывод не только о необходимости введения ЖКМ при ИМ в условиях ДЖ, но и важности соблюдения временных интервалов [119]. В ранее упомянутой работе J. Insete и соавт. (2021 г.) применение диеты, насыщенной железом, или введение сахарата железа крысам с ДЖ снижали выраженность оксидативного стресса и приводили к уменьшению площади некроза [69].

Еще меньше исследований нацелено на изучение эффекта, оказываемого ДЖ и коррекции на качество жизни пациентов с ИМ. Безусловно, основываясь на данных крупных РКИ, не остается сомнений, что ДЖ негативно влияет на пациентов с ХСН, а коррекции ДЖ внутривенными препаратами железа улучшает показатели качества жизни не только у пациентов с хронической, но и острой СН [128], в том числе и у пациентов, имеющих ишемическую природу СН [68].

Имеются данные о негативном влиянии ДЖ на качество жизни и функциональную способность пациентов с ОКС. В исследовании О. Могойо и соавт. (2017 г.) у пациентов с ДЖ были зафиксированы меньшая дистанция в тесте 6 минутной ходьбы (277 vs. 423 метров, $p=0,009$), худшие результаты тредмил-теста ($OR = 2,9$; 95%ДИ:1,1-7,6, $p=0,023$) и выраженное снижение качества жизни через 30 дней после ОКС, по сравнению с пациентами без ДЖ ($OR = 1,9$; 95%ДИ: 1,1-3,3, $p<0,001$) [90].

В субанализе исследования AFFIRM-АНФ было показано, что у пациентов с острой сердечной недостаточностью ишемической природы лучшие показатели качества жизни были в группе с коррекцией ДЖ [68].

Полученные данные свидетельствуют об улучшении качества жизни, в виде увеличения баллов общего клинического показателя КССQ как у пациентов с нормальным статусом железа, так и у пациентов с ДЖ на фоне лечения. Важно отметить, что улучшение качества жизни наблюдалось в группе пациентов с скомпенсированным ДЖ, но не в группе пациентов с сохраняющимся ДЖ. Частота увеличения суммарного клинического показателя КССQ на 10% у пациентов с скомпенсированным ДЖ была выше, чем у пациентов с сохраняющимся ДЖ (28 (48%) и 0(0%) $p<0,001$). У пациентов с скомпенсированным ДЖ шанс улучшения качества жизни в течение 12 месяцев после ИМ был в 23,3 раза выше, чем у пациентов с сохраняющимся ДЖ ($OR = 23,3$; 95%ДИ: 3,0-183,2).

По данным Ю. И. Гринштейн и соавт. (2006 г.), улучшение качества жизни в течение 12 месяцев после ИМ ассоциировано с инвазивной стратегией лечения ИМ [9]. В настоящем исследовании всем пациентам было проведено стентирование инфаркт связанной артерии.

Данные улучшения систолической функции ЛЖ и качества жизни в группе пациентов с скомпенсированным ДЖ можно было бы объяснить увеличением уровня гемоглобина или менее быстрое прогрессирование ХСН у пациентов с скомпенсированным ДЖ, однако уровень гемоглобина и эритроцитов не отличался в группах как на момент госпитализации, так и при повторных визитах.

Таким образом, в течение 12 месяцев наблюдения за пациентами после ИМ улучшение систолической функции ЛЖ происходило как в группе пациентов с исходно нормальным статусом железа, так и в группе пациентов с ДЖ на фоне коррекции, где увеличение ФВ ЛЖ и уменьшение ИСПМ ЛЖ наблюдалось уже через 6 месяцев. Данные изменения наблюдались лишь в группе пациентов с компенсированным ДЖ. В группе пациентов с сохраняющимся ДЖ улучшения показателей систолической функции ЛЖ выявлено не было. Качество жизни улучшалось в группе пациентов с ДЖ на фоне коррекции, но лишь у пациентов с компенсированным ДЖ. Полученные данные свидетельствуют о необходимости выявлять ДЖ у пациентов с ИМ и добиваться компенсации ДЖ.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ИМ систолическая функция левого желудочка в первые 24 часа после госпитализации не отличалась в группах с дефицитом железа и нормальным статусом железа (Me [25%;75%] ФВ ЛЖ: 50% [46; 55] и 48% [46; 54], соответственно ($p=0,4$), Me [25%;75%] ИСПМ ЛЖ: 1,25 [1,19; 1,62] и 1,25 [1,12; 1,56], соответственно, ($p=0,3$)).
2. У пациентов с исходным дефицитом железа в течение 12 месяцев после ИМ на фоне коррекции дефицита железа наблюдалось увеличение ФВ ЛЖ с 50% до 55% ($p<0,001$) и уменьшение ИСПМ ЛЖ с 1,25 до 1,21 через 12 месяцев ($p<0,001$).
3. Компенсированный дефицит железа у пациентов с ИМ ассоциирован с увеличением ФВ ЛЖ в течение 12 месяцев с 48% до 55% ($p<0,001$) и уменьшением ИСПМ ЛЖ с 1,25 до 1,12 ($p<0,001$).
4. У пациентов с инфарктом миокарда показатели качества жизни исходно не отличались у пациентов с дефицитом железа и нормальным статусом железа. На фоне коррекции дефицита железа наблюдалось улучшение качества жизни в течение 12 месяцев в виде увеличения суммарного клинического показателя КССQ с 72 баллов до 79 баллов ($p=0,002$). В группе пациентов с исходным нормальным статусом железа улучшения качества жизни не наблюдалось.
5. Компенсация ДЖ ассоциирована с улучшением качества жизни в течение 12 месяцев после ИМ. Частота увеличения суммарного клинического показателя КССQ на 10% у пациентов с компенсированным ДЖ была выше, чем у пациентов с сохраняющимся ДЖ (28 (48%) и 0(0%), $p<0,001$). Компенсация ДЖ в 47,7 раза повышает шансы улучшения качества жизни ($p<0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с инфарктом миокарда в первые сутки после госпитализации рекомендовано оценивать уровень КНТЖ и ферритина с целью выявления дефицита железа.
2. У пациентов с инфарктом миокарда и дефицитом железа необходимо проводить коррекцию дефицита железа и контроль компенсации с целью улучшения систолической функции левого желудочка и качества жизни.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Продолжение исследовательских работ в этой области поможет определить значение и место дефицита железа и его коррекции в ведении пациентов с инфарктом миокарда. Требуется дальнейшего изучения влияния ДЖ и его коррекции на прогноз пациентов с ИМ, исследование эффективности различных препаратов железа для достижения компенсации ДЖ у пациентов с ИМ и улучшения прогноза данных пациентов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТФ – аденозинтрифосфат

АКШ – аортокоронарное шунтирование

АГ – артериальная гипертензия

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АПФ – ангиотензин превращающий фермент

АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II

АСТ – аспаргатаминотрансфераза

ДЖ – дефицит железа

ДИ – доверительный интервал

ЖКМ – железа карбоксимальтозат

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ИСПМ ЛЖ – Суммарный индекс подвижности миокарда левого желудочка

ИФА – иммуноферментный анализ

КАГ – коронарная ангиография

КДО – конечно-диастолический объем

КДР – конечно-диастолический размер

КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом (сатурация трансферрина)

КСО – конечно-систолический объем

КСР – конечно-систолический размер

КШ – коронарное шунтирование

ЛП – индекс объема левого предсердия

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛЖ – левый желудочек

МДЖ – миокардиальный дефицит железа

Me – медиана

ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка
МРТ – магнитно-резонансная томография
НГЛТ2 – натрий-глюкозный котранспортер 2 типа
ОКС – острый коронарный синдром
ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
ОКСпST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
ОШ – отношение шансов
ОР – относительный риск
ОАК – пероральные антикоагулянты
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
pТФР – растворимые рецепторы трансферрина
САД – систолическое артериальное давление
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СН – сердечная недостаточность
СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СД – сахарный диабет
СРБ – С-реактивный белок
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ФП – фибрилляция предсердий
ХБП – хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ – электрокардиография
ЭПР- эндоплазматический ретикулум
ЭХО-КГ – эхокардиография
СКД-ЕPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

DMT-1 – транспортер двухвалентных металлов

Hb – гемоглобин

KCCQ – Канзасский опросник больных кардиомиопатией

NT-proBNP – N-концевой фрагмент прогормона BNP

NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца

MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците

MCV – средний объем эритроцита

RDW – ширина распределения эритроцитов

TrfR – трансферриновые рецепторы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / T. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42, № 36. – P. 3599-3726.
2. 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, № 4. – С. 27-34.
3. Белоусова Н. С. Структурно-функциональные изменения миокарда при ишемической болезни сердца в сочетании с железодефицитной анемией легкой степени у мужчин / Н. С. Белоусова, Г. Э. Черногорюк, Л. И. Тюкалова // Естественные и технические науки. – 2011. – Т. 3, № 53. – С. 194-198.
4. Валеев М. Х. Ассоциация дефицита железа с развитием рецидивов фибрилляции предсердий после фармакологической кардиоверсии / М. Х. Валеев, Н. Р. Хасанов // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 2S. – С. 53-69.
5. Виноградова Н. Г. Железодефицитные состояния при сердечно-сосудистых заболеваниях: влияние на прогноз и особенности коррекции / Н. Г. Виноградова, А. И. Чесникова // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2023. – Т. 4, № 1. – С. 7-18.
6. Влияние ферротерапии на течение ишемической болезни сердца, сочетающейся с железодефицитом легкой степени у мужчин / Н. С. Белоусова, Л. В. Фролова, Г. Э. Черногорюк [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2011. – Т. 7, № 4. – С. 457-462.
7. Гепсидин и его связь с воспалением у больных с анемией хронических заболеваний на фоне ХСН в пожилом и старческом возрасте / Н. И. Соломахина, Е. С. Находнова, Е. П. Гитель [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 2. – С. 4-11.

8. Государственный реестр лекарственных средств // Фармацевтический портал. – URL: <https://grls.pharm-portal.ru> (дата обращения 10.06.2024).
9. Гринштейн Ю. И. Качество жизни больных, перенесших острый инфаркт миокарда с различными видами реваскуляризации / Ю. И. Гринштейн, В. В. Кусаев, С. Г. Губич // Сибирское медицинское обозрение. – 2006. – Т. 43, № 6. – С. 50-53.
10. Железодефицитная анемия. Клинические рекомендации 2021 // Национальное гематологическое общество: сайт.– URL: https://npngo.ru/biblioteka/klinicheskie_rekomendatsii__2021_god_?ysclid=lxsn9ahv1933668248 (дата обращения 10.06.2024).
11. Значение нарушения перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в повреждении миокарда при железодефицитной анемии / И. П. Ништ, В. И. Никуличева, Е. Г. Царева [и др.] // Здоровоохранение Башкортостана: спец. выпуск. – 1999. – № 2. – С. 116–118.
12. Изменение систолической функции левого желудочка у пациентов с дефицитом железа в течение 6 месяцев после инфаркта миокарда / Д. Р. Хастиева, Н. А. Тарасова, М. И. Малкова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т. 16, № 6. – С. 82–87.
13. Лукина Е. А. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение вторичной перегрузки железом» / Е. А. Лукина, Н. В. Цветаева, Н. С. Сметанина. – Москва, 2014. – С. 7–12.
14. Метаболизм железа в условиях инфекции. Обзор литературы / Ю. П. Орлов, Н. В. Говорова, В. Н. Лукач [и др.] // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2020. – № 1. – С. 90–99.
15. Обоснование и дизайн открытого проспективного рандомизированного исследования эффективности терапии дефицита железа с использованием препаратов железа для внутривенного введения по сравнению с приемом пероральных препаратов железа с целью улучшения систолической функции левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда (OPERA-MI) /

- Д. Р. Хастиева, М. И. Малкова, Э. Б. Закирова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022 – Т. 27, № 2S. – С. 49–61.
16. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / Российское кардиологическое общество; Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 251-310.
 17. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / О. Л. Барбараш, Д. В. Дупляков, Д. А. Затейщиков [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 149–202.
 18. Отечественный опросник приверженности терапии: апробация и применение в амбулаторной практике / Т. В. Фофанова, Ф. Т. Агеев, М. Д. Смирнова [и др.] // Системные гипертензии. – 2014. – № 2. – С. 13–16.
 19. Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Данные наблюдательного одномоментного исследования / В. Ю. Мареев, Ю. Л. Беграмбекова, Ю. В. Мареев [и др.] // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 5. – С. 4–8.
 20. Распространенность железодефицитных состояний и факторы, на нее влияющие / Г. А. Румянцев, И. Н. Захарова, В. М. Чернов [и др.] // Медицинский совет. – 2015. – № 6. – С. 62-66.
 21. Согласованное мнение экспертов по поводу роли дефицита железа у больных с хронической сердечной недостаточностью, а также о современных подходах к его коррекции / В. Ю. Мареев, С. Р. Гиляревский, Ю. В. Мареев [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 1. – С. 99–106.
 22. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 / Российское кардиологическое общество // Российский кардиологический журнал – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 201-250.
 23. 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.

24. Тарасова Н. А. Изменение показателей NT-proBNP у пациентов с инфарктом миокарда, дефицитом железа и хронической сердечной недостаточностью на фоне терапии препаратами железа / Н. А. Тарасова, Д. Р. Хастиева, Н. Р. Хасанов // Сборник тезисов VII международного конгресса, посвященный А. Ф. Самойлову «Фундаментальная и клиническая электрофизиология. Актуальные вопросы современной медицины». – Казань, 2024. – С. 39.
25. Хастиева Д. Р. Дефицит железа у больных с ишемической болезнью сердца / Д. Р. Хастиева, Н. Р. Хасанов // Российский кардиологический журнал – 2022 – Т. 27, №. 4S. – С. 49-62.
26. Хастиева Д. Р. Влияние дефицита железа на динамику систолической функции левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда / Д. Р. Хастиева, Н. А. Тарасова, Н. Р. Хасанов // Материалы III Всероссийского конгресса клинической медицины с международным участием им. С.С. Зимницкого. – Казань, 2022 – С. 104.
27. Хастиева Д. Р. Изменение фракции выброса левого желудочка у пациентов с дефицитом железа в течение 6 месяцев после инфаркта миокарда / Д. Р. Хастиева, Н. А. Тарасова, Н. Р. Хасанов // Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы: тезисы XII Всероссийской конференции в журнале «Российский кардиологический журнал». – 2023. – Т. 28, № 8S. – С. 157.
28. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / Российское кардиологическое общество // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 311–374.
29. Цветаева Н. В. Основы регуляции обмена железа / Н. В. Цветаева, А. А. Левина, Ю. И. Мамукова // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2010 – Т. 3, № 3. – С. 278-283.
30. A Prospective Study on Prevalence and Causes of Anaemia in Patients with Acute Coronary Syndrome / P. Bhavanadhar, V. Srinivasan, S. Oruganti, K. P. Adiraju // Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2016. –Vol. 10, № 7. – P. 1-5.

31. Adverse outcome prediction of iron deficiency in patients with acute coronary syndrome / T. Zeller, C. Waldeyer, F. Ojeda [et al.] // *Biomolecules*. – 2018. – Vol. 8. – P. 60.
32. Alnuwaysir R. Iron Deficiency in Heart Failure: Mechanisms and Pathophysiology / R. Alnuwaysir // *J Clin Med*. – 2021. – Vol. 11, № 1 – P. 125.
33. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes / M. Sabatine, D. Morrow, A. R. Giugliano [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 2042-2049.
34. Association of increased ferritin with premature coronary stenosis in men / M. Haidari, E. Javadi, A. Sanati [et al.] // *Clin Chem*. – 2001. – Vol. 47, № 9. – P. 1666-1672.
35. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency / P. Ponikowski, D. van Veldhuisen, J. Comin-Colet [et al.] // *Eur Heart J*. – 2015. – Vol. 36. – P. 657-668.
36. Both iron excess and iron depletion impair viability of rat H9C2 cardiomyocytes and L6G8C5 myocytes / M. Kasztura, M. Dzięgała, K. Kobak [et al.] // *Kardiologia Pol.* – 2017. – Vol. 75. – P. 267-275.
37. Colvin M. Left ventricular recovery in young patients with myocardial infarction / M. Colvin, N. Sutton // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 75, № 22. – P. 2816-2818.
38. Crielaard B. Targeting iron metabolism in drug discovery and delivery / B. Crielaard, T. Lammers, S. Rivella // *Nat Rev Drug Discov*. – 2017. – Vol. 16. – P. 400-423.
39. Cytokine profile of iron-laden macrophages: Implications for cellular magnetic resonance imaging / I. Siglienti, M. Bendszus, C. Kleinschmitz [et al.] // *Neuroimmunol*. – 2006. – Vol. 173. – P. 166-173.
40. Das S. Iron status and its association with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies / S. Das, S. Krishna, A. Jethwa // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol. 238. – P. 296-303.
41. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: A new health status measure for heart failure / C. Green, C. Porter, D. Bresnahan [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2000. – Vol. 35. – P. 1245-1255.

42. Disordered Iron Homeostasis in Chronic Heart Failure / D. Okonko, A. Mandal, C. Missouris [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – Vol. 58, № 12. – P. 1241-1251.
43. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency / D. van Veldhuisen, P. Ponikowski, P. van der Meer [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 136. – P. 1374-1383.
44. Effect of intravenous Iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and Iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial / D. Okonko, A. Grzeslo, T. Witkowski [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51. – P. 103-112.
45. Effect of iron isomaltoside on skeletal muscle energetics in patients with chronic heart failure and iron deficiency / G. Charles-Edwards, N. Amaral, A. Sleigh [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139. – P. 2386-2398.
46. 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. Lewis, R. Malhotra, A. Hernandez [et al.] // *JAMA*. – 2017. – Vol. 317, № 19. – P. 1958-1966.
47. Effects of anemia and blood transfusion in acute myocardial infarction in rats / H. Hu, A. Xenocostas, I. Chin-Yee [et al.] // *Transfusion*. – 2010. – Vol. 50, № 1. – P. 243-251.
48. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis / S. Anker, B. Kirwan, D. van Veldhuisen [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2018. – Vol. 20. – P. 125-133
49. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / J. Collet, H. Thiele, E. Barbato [et al.] // *Eur Heart J.* – 2021. – Vol. 42, № 14. – P. 1289-1367.

50. Expression of the peptide hormone hepcidin increases in cardiomyocytes under myocarditis and myocardial infarction / M. Isoda, H. Hanawa, R. Watanabe [et al.] // *J. Nutr. Biochem.* – 2010. – Vol. 21. – P. 749-756.
51. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial / P. Ponikowski, B. Kirwan, S. Anker [et al.] // *The Lancet.* – 2020. – Vol. 396, № 10266. – P. 1895-1904.
52. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency / S. Anker, C. Comin, G. Filippatos [et al.] // *Engl J Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 2436-2448.
53. Ferric carboxymaltose-mediated attenuation of Doxorubicin-induced cardiotoxicity in an iron deficiency rat model / J. Toblli, C. Rivas, G. Cao [et al.] // *Chemother Res Pract.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 570241.
54. Fleming R. Ferroprotein mutation in autosomal dominant hemochromatosis: loss of function, gain in understanding / R. Fleming, W. Sly // *J. Clin. Inv.* – 2001. – Vol. 108. – P. 521-522.
55. Fourth universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J. Alpert, A. Jaffe [et al.] // *Circulation.* – 2018. – Vol. 138, № 20. – P. 618-651.
56. Fujinaga H. Iron deficiency predicts poor outcomes after primary intervention in nonanemic patients with STEMI / H. Fujinaga, T. Okumura, K. Harada // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2013. – Vol. 61. – P. 206-206.
57. Gil V. Anemia and iron deficiency in heart failure / V. Gil, J. Ferreira // *Rev Port Cardiol.* – 2014. – Vol. 33, № 1. – P. 39-44.
58. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency / D. Thomas, R. Hinchliffe, C. Briggs [et al.] // *Br J Haematol.* – 2013. – Vol. 161, № 5. – P. 639-648.
59. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors / D. Jenča, V. Melenovský, J. Stehlik [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2021. – Vol. 8, № 1. – P. 222-237.
60. Heart failure complicating acute myocardial infarction; burden and timing of occurrence: a nation-wide analysis including 86771 patients from the cardiovascular disease in Norway (CVDNOR) project / G. Sulo, J. Igland, S. Vollset [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5. – P. 2667.

61. Heart failure-related quality-of-life impairment after myocardial infarction / P. Wohlfahrt, D. Jenča, J. Stehlik [et al.] // *Clin Res Cardiol.* – 2023. – Vol. 112. – P. 39-48.
62. Hemoglobina: um mero valor analítico ou um poderoso preditor de risco em doentes com síndromes coronárias agudas? / M. Ferreira, N. António, F. Gonçalves [et al.] // *Revista Portuguesa de Cardiologia.* – 2012. – Vol. 31. – P. 121-130.
63. Hcpidin expression and iron parameters change in type 2 diabetic patients / F. Jiang, Z. Sun, Y. Tang [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2011. – Vol. 93, № 1. – P. 43-48.
64. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men / J. Salonen, K. Nyssonen, H. Korpela [et al.] // *Circulation.* – 1992. – Vol. 86, № 3. – P. 803-811.
65. Hunnicutt J. Dietary iron intake and body iron stores are associated with risk of coronary heart disease in a meta-analysis of prospective cohort studies / J. Hunnicutt, K. He, P. Xun // *J Nutr.* – 2014. – Vol. 144. – P. 359-366.
66. Impact and management of iron deficiency and iron deficiency anemia in women's health / F. Mirza, R. Abdul-Kadir, C. Breyman [et al.] // *Expert Rev Hematol.* – 2018. – Vol. 11, № 9. – P. 727-736.
67. Impact of anemia in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: Analysis from the controlled abciximab and device investigation to lower late angioplasty complications (cadillac) trial / E. Nikolsky, D. Aymong, A. Halkin [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. – Vol. 44, № 3. – P. 547-553.
68. Impact of iron deficiency on exercise capacity and outcome in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction / P. Martens, P. Nijst, F. Verbrugge [et al.] // *Acta Cardiol.* – 2018. – Vol. 73, № 2. – P. 115-123.
69. Impact of ischaemic aetiology on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency and acute heart failure: insights from the AFFIRM-AHF trial / M. Metra, E. Jankowska, M. Pagnesi [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2022. – Vol. 24, № 10. – P. 1928-1939.

70. Implications of iron deficiency in STEMI patients and in a murine model of myocardial infarction / J. Inserte, J. Barrabés, D. Aluja [et al.] // *JACC Basic Transl Sci.* – 2021. – Vol. 6, № 7. – P. 567-580.
71. Influence of the availability of iron during hypoxia on the genes associated with apoptotic activity and local iron metabolism in rat H9C2cardiomyocytes and L6G8C5 skeletal myocytes / M. Dziegala, M. Kasztura, K. Kobak [et al.] // *Mol Med Rep.* – 2016. – Vol. 14. – P. 3969-3977.
72. Intravenous ferric carboxymaltose does not provide benefits inreperfused acute myocardial infarction in the rat with normal iron status / A. Paterek, M. Oknińska, P. Leszek [et al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2021. – Vol. 141. – P. 111893.
73. Intravenous ferric carboxymaltose does not provide benefits inreperfused acute myocardial infarction in the rat with normal iron status / A. Paterek, M. Oknińska, P. Leszek [et al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2021. – Vol. 141 – P. 111893.
74. Intravenous iron reduces NT- pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency / J. Toblli, A. Lombrana, P. Duarte [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 1657-1665.
75. Iron deficiency and heart failure go hand in hand, but what about iron deficiency and acute coronary syndrome in an ageing population? The iron paradox / A. Paeres, A. E. Paeres, P. Marcos-Alberca [et al.] // *European heart journal.* – 2018. – Vol. 39. – P. 704-704.
76. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management / M. Cappellini, J. Comin-Colet, A. de Francisco [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2017. – Vol. 92. – P. 1068-1078.
77. Iron deficiency anaemia / A. Lopez, P. Cacoub, I. Macdougall [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387, № 10021. – P. 907-916.
78. Iron deficiency and functional capacity in patients with advanced heart failure with preserved ejection fraction / J. Núñez, E. Domínguez, J. Ramón [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2016. – Vol. 207. – P. 365-367.

79. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives / E. Jankowska, S. von Haehling, S. Anker [et al.] // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 816-829.
80. Iron deficiency and long-term mortality in elderly patients with acute coronary syndrome / J. Gonzalez-D'Gregorio, G. Miñana, J. Núñez [et al.] // *Biomarkers in medicine.* – 2018. – Vol. 12. – P. 987-999.
81. Iron deficiency and red cell indices in patients with heart failure: Iron deficiency and red cell indices in heart failure / M. Tkaczyszyn, J. Comín-Colet, A. Voors [et al.] // *European Journal of Heart Failure.* – 2018. – Vol. 20, № 1. – P. 114-122.
82. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure: Iron deficiency and rehospitalization / J. Núñez, J. Comín-Colet, G. Miñana [et al.] // *European Journal of Heart Failure.* – 2016. – Vol. 18, № 7. – P. 798-802.
83. Iron deficiency for prognosis in acute coronary syndrome - A systematic review and meta-analysis / J. Reinhold, C. Papadopoulou, R. Baral [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2021. – Vol. 328. – P. 46-54.
84. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function / M. Hoes, G. Beverborg, J. Kijlstra [et al.] // *European Journal of Heart Failure.* – 2018. – Vol. 20, № 5. – P. 910-919.
85. Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis / I Klip, J. Comin-Colet, A. Voors [et al.] // *American Heart Journal.* – 2013. – Vol. 165, № 4. – P. 575-582.
86. Iron deficiency in elderly patients: use of biomarkers / H. Le Petitcorps, A. Monti, É. Pautas [et al.] // *Ann. Biol. Clin.* – 2015. – Vol. 73. – P. 639-642
87. 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.
88. Iron deficiency in patients with acute coronary syndrome: prevalence and predisposing factors / O. Meroño, M. Cladellas, N. Ribas-Barquet [et al.] // *Rev Esp Cardiol.* – 2016. – Vol. 69, № 6. – P. 615-617.

89. Iron deficiency in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention / N. Cosentino, J. Campodonico, G. Pontone [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2020. – Vol. 300. – P. 14-19.
90. Iron Deficiency Is a Determinant of Functional Capacity and Health-related Quality of Life 30 Days After an Acute Coronary Syndrome / O. Meroño, M. Cladellas, N. Ribas-Barquet [et al.] // *Revista española de cardiología*. – 2017. – Vol. 70. – P. 363-370.
91. Iron Deficiency Predicts Impaired Exercise Capacity in Patients With Systolic Chronic Heart Failure / E. Jankowska, P. Rozentryt, A. Witkowska [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2011. – Vol. 17, № 11. – P. 899-906.
92. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure / E. Jankowska, P. Rozentryt, A. Witkowska [et al.] // *Eur Heart J*. – 2010. – Vol. 31. – P. 1872-1880.
93. Iron metabolism, hepcidin, and mortality (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study) / T. Grammer, H. Scharnagl, A. Dressel [et al.] // *Clin Chem*. – 2019. – Vol. 65. – P. 849-861.
94. Iron status in chronic heart failure: impact on symptoms, functional class and submaximal exercise capacity / C. Enjuanes, J. Bruguera, M. Grau [et al.] // *Rev Esp Cardiol*. – 2016. – Vol. 69, № 3. – P. 247-255.
95. IRON-HF study: A randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia / L. Beck-da-Silva, D. Piardi, S. Soder [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 168, № 4. – P. 3439-3442.
96. Cohn J. Cardiac remodeling - concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling / J. Cohn, R. Ferrari, N. Sharpe // *J Am Coll Cardiol*. – 2000. – Vol. 35. – P. 569-582.
97. Chopra K. Anaemia, iron deficiency and heart failure in 2020: facts and numbers / K. Chopra, S. Anker // *ESC Heart Fail*. – 2020. – Vol. 7, № 5. – P. 2007-2011.
98. Kassebaum N. The global burden of anemia / N. Kassebaum, GBD 2013 Anemia Collaborators // *Hematol Oncol Clin North Am*. – 2016. – Vol. 30, № 2. – P. 247-308.

99. Laboratory diagnosis of iron deficiency anemia: an overview / G. Guyatt, A. Oxman, M. Ali [et al.] // *J Gen Intern Med.* – 1992. – Vol. 7, No 2. – P. 145-153.
100. Left ventricular ejection fraction reassessment post- myocardial infarction: current clinical practice and determinants of adverse remodeling / D. Chew, S. Wilton, K. Kavanagh [et al.] // *Am Heart J.* – 2018. – Vol. 198. – P. 91-96.
101. Long-term effects of iron deficiency in patients with heart failure with or without anemia: the RAID-HF follow-up study / H. Wienbergen, O. Pfister, M. Hochadel [et al.] // *Clinical Research in Cardiology.* – 2018. – Vol. 108. – P. 93-100.
102. Mahmoodi M. Is anemia an independent predictor of occurrence of acute coronary syndrome? Results from the modares heart study / M. Mahmoodi, S. Kimiagar, A. Abadi // *Am Heart Hosp J.* – 2007. – Vol. 5, № 2. – P. 73-79.
103. Markers of left ventricular systolic dysfunction when left ventricular ejection fraction is normal / J. Nauta, X. Jin, Y. Hummel [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2018. – Vol. 20, № 12. – P. 1636-1638.
104. Martens P. Prevalence of underlying gastrointestinal malignancies in iron-deficient heart failure / P. Martens, L. Minten // *ESC Heart Fail.* – 2019. – Vol. 6. – P. 37-44.
105. Martins J. Does iron deficiency have any prognostic impact in acute coronary syndromes? / J. Martins // *European heart journal.* – 2015. – Vol. 36. – P. 920-920.
106. Mastrogiannaki M. The gut in iron homeostasis: role of HIF-2 under normal and pathological conditions / M. Mastrogiannaki, P. Matak, C. Peyssonnaud // *Blood.* – 2013. – Vol. 122, № 6. – P. 885-892.
107. Mortality associated with heart failure after myocardial infarction: a contemporary community perspective / Y Gerber, S Weston, M Enriquez-Sarano [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2016. – Vol. 9. – P. 002460.
108. Myocardial Iron Deficiency and Mitochondrial Dysfunction in Advanced Heart Failure in Humans / H. Zhang, K. Jamieson, J. Grenier [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2022. – Vol. 11, № 11. – P. 022853.
109. Myocardial iron homeostasis in advanced chronic heart failure patients / P. Leszek, B. Sochanowicz, M. Szperl [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2012. – Vol. 159, № 1. – P. 47-52.

110. Ning S. Management of iron deficiency / S. Ning, M. Zeller // *Hematology*. – 2019. – Vol. 1. – P. 315-322.
111. Pivotal Investigators and Committees. Intravenous iron in patients undergoing maintenance hemodialysis / I. Macdougall, C. White, S. Anker [et al.] // *N Engl J Med*. – 2019. – Vol. 380, № 5. – P. 447-458.
112. Positive effect of intravenous iron-oxide administration on left ventricular remodelling in patients with acute ST-elevation myocardial infarction - A cardiovascular magnetic resonance (CMR) study / A. Florian, A Ludwig, S. Rösch [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 173. – P. 184-189.
113. Pre-emptive iron supplementation prevents myocardial iron deficiency and attenuates adverse remodelling after myocardial infarction / B. Chung, Y. Wang, M. Thiel [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2023. – Vol. 119, № 10. – P. 1969-1980.
114. Prognostic impact of iron deficiency in acute coronary syndromes / C. Silva, J. Martins, I. Campos [et al.] // *Revista portuguesa de cardiologia*. – 2021. – Vol. 40, № 8. – P. 525-536.
115. Prognostic importance of emerging cardiac, inflammatory, and renal bio- markers in chronic heart failure patients with reduced ejection fraction and anaemia: RED-HF study: Biomarkers and adverse outcome in heart failure / P. Welsh, L. Kou, C. Yu [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2018. – Vol. 20, № 2. – P. 268-277.
116. Prognostic value of global myocardial performance indices in acute myocardial infarction / E. Schwammenthal, Y. Adler, K. Amichai [et al.] // *Chest*. – 2003. – Vol. 124, № 5. – P. 1645-1651.
117. 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. Lang, L. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2015. – Vol. 16. – P. 233-270.
118. Recovery of left ventricular systolic function and clinical outcomes in young adults with myocardial infarction / W. Wu, D. Biery, A. Singh [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 75, № 22. – P. 2804-2815.

119. Relation of Iron Status to Prognosis After Acute Coronary Syndrome / M. Gürgöze, I. Kardys, K. Akkerhuis [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2022. – Vol. 168. – P. 22-30.
120. Safety and efficacy of iron supplementation after myocardial infarction in mice with moderate blood loss anaemia / P. Wischmann, R. Chennupati, I. Solga et al // *ESC Heart Fail.* – 2021. – Vol. 8, № 6. – P. 5445-5455.
121. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice / T. McDonagh, T. Damy, W. Doehner [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2018. – Vol. 20, № 12. – P. 1664-1672.
122. Serum hepcidin-20 is elevated during the acute phase of myocardial infarction / H. Suzuki, K. Toba, K. Kato [et al.] // *The Tohoku journal of experimental medicine.* – 2009. – Vol. 218. – P. 93-98.
123. Serum iron concentration, but not hemoglobin, correlates with TIMI risk score and 6-month left ventricular performance after primary angioplasty for acute myocardial infarction / C. Huang, C. Chang, C. Kuo [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol 9, № 8. – P. 104495.
124. Shah S. Role of iron in atherosclerosis / S. Shah, M. Alam // *Am J Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 41, № 3. – P. 80-83.
125. Stoltzfus R. Defining iron-deficiency anemia in public health terms: a time for reflection, the journal of nutrition / R. Stoltzfus // *The Journal of nutrition.* – 2001. – Vol. 131, № 2. – P. 565-567.
126. Systemic iron deficiency does not affect the cardiac iron content and progression of heart failure / A. Paterek, M. Oknińska, E. Chajduk [et al.] // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* – 2021. – Vol. 159. – P. 16-27.
127. The association of left ventricular ejection fraction with clinical outcomes after myocardial infarction: findings from the Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network (ACTION) Registry-Get With the Guidelines (GWTG) Medicare-linked database / N. Sutton, S. Li, L. Thomas [et al.] // *Am Heart J.* – 2016. – Vol. 178. – P. 65-73.

128. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in iron-deficient patients with acute heart failure: the results of the AFFIRM-AHF study / E. Jankowska, B. Kirwan, M. Kosiborod [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42, № 31. – P. 3011-3020.
129. The iron-regulatory peptide hepcidin is upregulated in the ischemic and in the remote myocardium after myocardial infarction / G. Simonis, K. Mueller, P. Schwarz [et al.] // *Peptides*. – 2010. – Vol. 31. – P. 1786-1790.
130. The Prognostic Value of Echocardiographic Wall Motion Score Index in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / M. Savage, K. Hay, B. Anderson [et al.] // *Crit Care Res Pract*. – 2022. – Vol. 10. – P. 8343785.
131. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis / T. Avni, A. Bieber, A. Grossman [et al.] // *Mayo Clin Proc*. – 2015. – Vol. 90. – P. 12-23.
132. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations / D. Silverberg, D. Wexler, M. Blum [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2000. – Vol. 35, № 7. – P. 1737-1744.
133. Trace minerals intake: risks and benefits for cardiovascular health / N. Mohammadifard, K. Humphries, C. Gotay [et al.] // *Crit Rev Food Sci Nutr*. – 2017. – Vol. 13. – P. 1-13.
134. Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism / M. Hentze, M. Muckenthaler, B. Galy [et al.] // *Cell*. – 2010. Vol. 142, № 1. – P. 24-38.
135. Wang C. Liver iron sensing and body iron homeostasis / C. Wang, J. Babitt // *Blood*. – 2019. – Vol. 133, № 1. – P. 18-29.
136. Weiss G. Anemia of chronic disease / G. Weiss, L. Goodnough // *N Engl J Med*. – 2005. – Vol. 352, № 10 – P. 1011-1023.
137. Weiss G. Anemia of inflammation / G. Weiss, T. Ganz, L. Goodnough // *Blood*. – 2019. – Vol. 133, № 1. – P. 40-50.

138. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. – Geneva: World Health Organization. – 2020. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000124> (accessed 25.06.2024).
139. Wofford J. Mössbauer spectra of mouse hearts reveal age-dependent changes in mitochondrial and ferritin iron levels / J. Wofford, M. Chakrabarti, P. Lindahl // J Biol Chem. – 2017. – Vol. 292. – P. 5546-5554.
140. World Health Organization. Haemoglobin Concentrations for the Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity // World Health Organization. – 2011. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-MNM-11.1> (accessed 25.06.2024).

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1 – Патологическое воздействие ДЖ на различных структурных уровнях организма при сердечно-сосудистых заболеваниях [32, 84, 138]	18
Рисунок 2 – Дизайн исследования	32
Таблица 1 – Клинико-демографические характеристики пациентов	33
Таблица 2 – Группы принимаемых лекарственных препаратов	35
Таблица 3 – Локализация ИМ у пациентов в группах ДЖ и нормального статуса железа.....	36
Таблица 4 – Лабораторная характеристика пациентов.....	38
Таблица 5 – Данные эхокардиографического исследования в первые 24 часа после ИМ в группах 1 и 2	42
Таблица 6 – Сравнение ФВ ЛЖ в группах в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда	44
Таблица 7 – Сравнение ИСПМ ЛЖ в группах в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда	45
Таблица 9 – Клинико-демографические характеристики пациентов в группах А и Б	49
Таблица 10 – Группы принимаемых лекарственных препаратов.....	50
Таблица 11 – Локализация ИМ у пациентов в группах А и Б.....	51
Таблица 12 – Основные лабораторные характеристики пациентов в группах А и Б	52
Таблица 13 – Данные эхокардиографического исследования в первые 24 часа после ИМ в группах А и Б.....	53
Таблица 14 – Сравнение ФВ ЛЖ в группах А и Б в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда	54
Рисунок 3 – Изменение фракции выброса ЛЖ в группах А и Б в течение 12 месяцев после ИМ	55
Таблица 15 – Сравнение ИСПМ ЛЖ в группах А и Б в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда	56

Рисунок 4 – Изменение суммарного индекса подвижности миокарда ЛЖ в группах А и Б в течение 12 месяцев после ИМ.....	57
Таблица 16 – Частота снижения ИСПМ ЛЖ и увеличения ФВ ЛЖ на 10% через 12 месяцев после инфаркта миокарда в группе А и группе Б.....	58
Таблица 17 – Корреляционный анализ изменения показателей систолической функции левого желудочка и показателей статуса железа.....	59
Таблица 18 – Сравнение суммарного клинического показателя КССQ в группах 1 и 2 в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда	62
Рисунок 5 – Суммарный клинический показатель КССQ в группах 1 и 2 в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда.....	63
Таблица 19 – Сравнение показателя функционального статуса КССQ в группах 1 и 2 в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда	64
Таблица 20 – Сравнение суммарного клинического показателя КССQ в группах А и Б в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда.....	65
Рисунок 6 – Суммарный клинический показатель КССQ в группах А и Б в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда.....	66
Таблица 21 – Сравнение показателя функционального статуса КССQ в группах А и Б в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда.....	67
Рисунок 7 – Частота увлечения общего клинического показателя КССQ в группах А и Б в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда	68
Таблица 22 – Изменение показателей клинического крови и NT-proBNP в группах А и Б в течение 12 месяцев после ИМ.....	70

3. За последние 2 недели как много раз у Вас были отеки ступней, лодыжек или ног, когда Вы вставали утром?

Каждое утро	3 или более раза в неделю, но не каждый день	1-2 раза в неделю	Меньше 1 раза в неделю	Вообще не было за последние 2 недели
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. За последние 2 недели, насколько Вас беспокоили отеки ступней, голеней или ног?

Крайне сильно	Значительно беспокоили	Умеренно беспокоили	Немного беспокоили	Вообще не беспокоили	У меня не было отеков
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. За последние 2 недели, сколько раз в среднем утомляемость ограничивала Вашу способность делать то, что Вы хотите?

Все время	Несколько раз в день	Как минимум раз в день	3 или более раза в неделю, но не каждый день	1-2 раза в неделю	Менее 1 раза в неделю	Никогда не было за последние 2 недели
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. За последние 2 недели, насколько Вас беспокоила утомляемость?

Крайне сильно	Значительно беспокоила	Умеренно беспокоила	Немного беспокоила	Вообще не беспокоила	У меня не было утомляемости
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. За последние 2 недели, сколько раз в среднем одышка ограничивала Вашу способность делать то, что Вы хотите?

Все время	Несколько раз в день	Как минимум раз в день	3 или более раза в неделю, но не каждый день	1-2 раза в неделю	Менее 1 раза в неделю	Никогда не было за последние 2 недели
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. За последние 2 недели, насколько Вас беспокоила одышка?

Крайне сильно	Значительно беспокоила	Умеренно беспокоила	Немного беспокоила	Вообще не беспокоила	У меня не было одышки
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9. За последние 2 недели, сколько раз в среднем Вы вынуждены были спать сидя в кресле или как минимум на трех подушках в связи с одышкой?

Каждую ночь	3 или более раза в неделю, но не	1-2 раза в неделю	Менее 1 раза в неделю	Никогда за последние 2
-------------	----------------------------------	-------------------	-----------------------	------------------------

	каждый день			недели
<input type="checkbox"/>				

10. Симптомы сердечной недостаточности могут ухудшиться по целому ряду причин. Насколько Вы уверены в том, что Вы знаете, что делать или кому звонить, если сердечная недостаточность станет ухудшаться?

Вообще не уверен	Не очень уверен	Немного уверен	В основном уверен	Полностью уверен
<input type="checkbox"/>				

11. Насколько хорошо Вы понимаете, какие вещи Вы способны сделать, чтобы предотвратить ухудшение Ваших симптомов сердечной недостаточности? (например, регулярный контроль массы тела, прием пищи с малым количеством соли и т.д.).

Вообще не понимаю	Не очень понимаю	Немного понимаю	В основном понимаю	Полностью понимаю
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12. За последние 2 недели, насколько сердечная недостаточность ограничивала Ваше наслаждение жизнью?

Крайне сильно ограничивала	Значительно ограничивала	Умеренно ограничивала	Немного ограничивала	Вообще не ограничивала
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

13. Если бы Вам пришлось провести остаток жизни с сердечной недостаточностью так, как это происходит сейчас, были бы Вы удовлетворены этим?

Вообще не удовлетворен	Значительно не удовлетворен	Немного удовлетворен	В основном удовлетворен	Полностью удовлетворен
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

14. За последние 2 недели, как часто Вы испытывали разочарование или впадали в уныние в связи с сердечной недостаточностью?

Я все время нахожусь в этом состоянии	Я большую часть времени нахожусь в этом состоянии	Я иногда нахожусь в этом состоянии	Я редко нахожусь в этом состоянии	Я никогда не нахожусь в этом состоянии
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

15. Насколько сильно сердечная недостаточность влияет на Вашу повседневную жизнь? Пожалуйста, отметьте, как сердечная недостаточность ограничивала Ваше участие в следующих видах деятельности за последние 2 недели. Отметьте один ответ в каждой строке с помощью знака X.

Деятельность	Крайне ограничен	Достаточно сильно ограничен	Умеренно ограничен	Немного ограничен	Вообще не ограничен	Не применяется или не делал по другим

						причинам
Хобби, отдых и развлечения	<input type="checkbox"/>					
Работа и домашние дела	<input type="checkbox"/>					
Посещения семьи или друзей вне дома	<input type="checkbox"/>					
Близкие отношения с любимыми	<input type="checkbox"/>					

ОЦЕНКА

Значимые домены: физические ограничения (вопрос 1), симптомы (частота [вопросы 3,5, 7 и 9], тяжесть [вопросы 4, 6 и 8] и изменение со временем [вопрос 2]), самоэффективность и знание (вопросы 11 и 12), влияние на социальную сферу (вопрос 16) и качество жизни (вопросы 13-15).

Опросник KCCQ заполняется пациентами самостоятельно, на его заполнение уходит в среднем 4-6 минут. Деление шкал производится путем приписывания каждому ответу порядкового значения, начиная с 1 для ответа, который соответствует наименьшему уровню функционирования, и суммирования пунктов внутри каждого домена. Пропущенные значения в каждом домене заполняются средним значением для отвеченных пунктов в том же самом домене.

Баллы по шкалам приводятся к диапазону от 0 до 100 путем вычитания наименьшего возможного значения по шкале, разделенного на диапазон шкалы и умноженного на 100. Для упрощения интерпретации было разработано два суммарных показателя: показатель функционального статуса, объединяющий домены физических ограничений и симптомов (не включая стабильности симптомов), и суммарный клинический показатель, который вычисляется с учетом функционального статуса и доменов качества жизни и социального ограничения.

Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, et al. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. J Am Coll Cardiol 2000;35(5):1245-55.