BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-75-83
УДК 616.12-008.46:616.155.194.8

Дефицит железа и диастолическая функция при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Т.Н. Енина, Н.Е. Широков, Т.И. Петелина, Е.А. Горбатенко, М.Д. Костерин, Е.И. Ярославская, Л.И. Гапон

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томский НИМЦ),
625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Аннотация

Введение. Несмотря на высокую распространенность дефицита железа (ДЖ) при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), недостаточно исследована взаимосвязь показателей статуса железа с наличием заболевания и параметрами диастолической функции (ДФ) и миокардиальной деформации.

Цель: оценить взаимосвязь показателей статуса железа с наличием заболевания и параметрами ДФ и миокардиальной деформации у больных с СНсФВ.

Материал и методы. 67 больных с ФВ ≥ 50% (65,8 ± 5,5 года) с помощью диастолического стресс-теста (ДСТ) разделены на 2 группы: 1-я группа (*n* = 41) – с СНсФВ, 2-я группа (*n* = 26) – без СНсФВ. Оценены параметры ДФ, деформация резервуарной фазы левого предсердия (ЛП, left atrial reservoir strain, LASr), глобальная продольная деформация (global longitudinal strain, GLS), диастолический резерв при ДСТ, сывороточное железо (Fe), ферритин, коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ), гемоглобин (Hb), N-концевой фрагмент натрийуретического пептида (НУП, NT-proBNP), С-реактивный белок (СРБ), креатинин, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ). Проведен непараметрический корреляционный анализ связей показателей статуса железа с параметрами ДФ, LASr, GLS. Для выявления статистически значимых предикторов СНсФВ построены модели логистической регрессии, проведен их ROC-анализ.

Результаты. В 1-й группе отмечены более высокая частота функционального класса (ФК) II (NYHA), тенденции к преобладанию женщин, ожирения, большие значения пика E, NT-proBNP, СРБ > 3,0 мг/мл, меньшие значения E/e´, LASr, Hb, КНТЖ. При ДСТ установлены межгрупповые различия всех переменных повышения давления заполнения левого желудочка (ЛЖ), в 1-й группе меньшие максимальная нагрузка и частота сердечных сокращений (ЧСС). Анемия выявлена у 6 (9%) больных: 5 (12,2%) vs 1 (3,8%) соответственно, *p* = 0,238; дефицит железа – у 27 (40,3%): 18 (43,9%) vs 9 (34,6%), *p* = 0,157. Отмечены статистически значимые корреляционные связи Fe и КНТЖ с максимальной нагрузкой при ДСТ, параметрами ДФ, но не с LASr и GLS. Выявлена новая точка отсечения КНТЖ, равная 29,2% (AUC = 0,699, *p* = 0,009; чувствительность – 71%, специфичность – 69%), ассоциированная с наличием СНсФВ (ОШ 5,029 95% ДИ 1,575–16,055; *p* = 0,006).

Заключение. У пациентов старше 60 лет ДЖ встречается вне зависимости от СНсФВ, что определяет необходимость его скринингового исследования с целью своевременной коррекции. С наличием СНсФВ выявлена ассоциация снижения КНТЖ менее 29,2%: увеличивается шанс иметь одновременно СНсФВ. Отмечены связи Fe и КНТЖ с максимальной нагрузкой, параметрами ДФ, но не с LASr и GLS. Большая частота СРБ > 3,0 мг/мл при СНсФВ подтверждает провоспалительный статус заболевания.

Ключевые слова:	сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; дефицит железа; деформация резервуарной фазы левого предсердия; глобальная продольная деформация.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.
Соответствие принципам этики:	исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 184 от 16.03.2023 г.). Все пациенты, включенные в исследование, подписывали информированное согласие.
Для цитирования:	Енина Т.Н., Широков Н.Е., Петелина Т.И., Горбатенко Е.А., Костерин М.Д., Ярославская Е.И., Гапон Л.И. Дефицит железа и диастолическая функция при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2024;39(4):75–83. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-75-83.

Енина Татьяна Николаевна, e-mail: enina_tn@mail.ru.

Iron deficiency and diastolic function in heart failure with preserved ejection fraction

Tatiana N. Enina, Nikita E. Shirokov, Tatiana I. Petelina, Elena A. Gorbatenko, Michail D. Kosterin, Elena I. Yaroslavskaya, Liydmila I. Gapon

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRMC),
111, Melnikaite Str., Tyumen, 625026, Russian Federation

Abstract

Background. Despite the high prevalence of iron deficiency (ID) in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), relationship between iron status indicators with the presence of the disease and parameters of diastolic function and myocardial strain have been insufficiently studied.

Aim: To evaluate association of iron status indicators with the disease and parameters of diastolic function and myocardial strain in HFpEF patients.

Material and Methods. According to diastolic stress test (DST) 67 patients with EF > 50% (65.8 ± 5.5 years) were divided into 2 groups: Gr.1 with HFpEF (*n* = 41), Gr.2 without HFpEF (*n* = 26). Parameters of diastolic function, left atrial reservoir strain (LASr), global longitudinal strain (GLS), diastolic reserve as per DST, serum iron (Fe), ferritin, iron transferrin saturation coefficient (ITSC) , hemoglobin (Hb), N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), C-reactive protein (CRP), creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR) were assessed. Spearman method was used to study the relationships between iron status indicators and parameters of diastolic function, LASr, GLS; the cut-off point for ITSC was found by ROC analysis; factors associated with HFpEF were assessed via regression analysis.

Results. In group 1, FCII (NYHA) was revealed more frequent with trends to greater prevalence in women, obesity, higher values of peak E, NT-proBNP, CRP > 3.0 mg/ml, lower values of E/e´, LASr, Hb, ITSC. As per DST, differences between groups in all variables related elevation left ventricular filling pressure were registered; supreme load and heart rate were lowest in Gr1. Anemia was detected in 6 (9%) patients: 5 (12.2%) vs 1 (3.8%), respectively, *p* = 0.238; Iron deficiency in 27(40.3%): 18 (43.9%) vs 9 (34.6%), *p* = 0.157. Correlations were defined between Fe and ITSC with supreme load with DST and diastolic function parameters, but not with LASr and GLS. New cut-off point for ITSC = 29.2% (AUC = 0.699, *p* = 0.009; sensitivity = 71%, specificity = 69%) associated with HFpEF risk (OR 5.029 95% CI 1.575–16.055; *p* = 0.006) was revealed.

Conclusion: Regardless of HFpEF, ID prevailed in patients aged over 60 years old, which determined the necessity of its screening study for the purpose of timely correction. Association between ITSC reduction less than 29.2% and the disease presence was found: risk of having HFpEF concurrently increased by five times. Interactions were registered between Fe and ITSC with supreme load and diastolic function parameters, but not with LASr and GLS. Higher incidence of CRP > 3.0 mg/ml with HFpEF confirmed pro-inflammatory status of the disease.

Keywords:	heart failure with preserved ejection fraction; iron deficiency; left atrial reservoir strain; global longitudinal deformation.
Funding:	the study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
Compliance with ethical standards:	An informed consent was obtained from all individual participants involved in the study.
For citation:	Enina T.N., Shirokov N.E., Petelina T.I., Gorbatenko E.A., Kosterin M.D., Yaroslavskaya E.I., Gapon L.I. Iron deficiency and diastolic function in heart failure with preserved ejection fraction. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(4):75–83. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-4-75-83.

Введение

Сердечная недостаточность (СН) является серьезной медико-социальной проблемой мирового масштаба вследствие высокой распространенности и неуклонного роста. Расчетный показатель заболеваемости СН в мире в 2017 г. составил 64,3 млн человек, у 50% из них наблюдалась СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) [1].

СНсФВ имеет сложную патофизиологию, определяемую коморбидными заболеваниями, создающими провоспалительный статус, микрососудистую эндотелиальную дисфункцию, кардиометаболические и структурные нарушения [2].

Уровень НУП, с успехом применяющийся для верификации и тяжести СН с низкой ФВ, не может быть использован для диагностики СНсФВ из-за его низких значений. В связи с этим ведется активный поиск новых маркеров СНсФВ, лидирующее положение в диагностике которой в настоящее время занимает оценка диастолической функции (ДФ) левых отделов сердца в покое, диастолического резерва (диастолической дисфункции с повышением давления заполнения левого желудочка (ЛЖ)) при проведении диастолического стресс-теста (ДСТ) [3].

Характерным признаком СНсФВ является нарушение функции левого предсердия (ЛП), которое рассматривают как «многофункциональный и нейроэндокринный орган»,

основным стимулом для эндокринной активации которого является перегрузка объемом и давлением. В определенном смысле можно сказать, что СНсФВ является предсердной кардиомиопатией с ранней дисфункцией ЛП с высокой чувствительностью к нервной, эндокринной и иммунной системам. При использовании метода отслеживания движения пятен (Speckle Tracking Echo, STE) возможен анализ фазовой деформации ЛП с оценкой показателя деформации резервуарной фазы ЛП (left atrial reservoir strain, LASr), изменяющегося уже на субклинической стадии диастолической дисфункции. В отличие от глобальной продольной деформации ЛЖ (global longitudinal strain, GLS), которая отражает укорочение миокарда ЛЖ и описывает его сократительную функцию, LASr выражает удлинение миокарда ЛП. Оценка показателя LASr является перспективной в диагностике СНсФВ и может привести к ранним профилактическим и терапевтическим вмешательствам [4].

Установлено, что до 59% больных с СНсФВ имеют дефицит железа (ДЖ) [5], который играет важную роль в патофизиологии заболевания, способствуя развитию утомляемости, снижению переносимости физических нагрузок, ухудшению качества жизни, увеличению числа госпитализаций и смертности. Железо является ключевым компонентом гемоглобина (Hb), миоглобина и других ферментов, участвующих в клеточном дыхании, окислительном фосфорилировании, цикле лимонной кислоты, образовании оксида азота и производстве кислородных радикалов. Оно необходимо для поддержания структуры и функции метаболически активных клеток, включая миоциты и клетки скелетных мышц. ДЖ связан со значительным влиянием на структуру и функцию многих органов, в том числе и сердца. Критерием ДЖ в большинстве исследований является снижение ферритина менее 100 мкг/л либо уровень ферритина в диапазоне от 100 до 299 мкг/л в сочетании с коэффициентом насыщения трансферрина железом (КНТЖ) менее 20%. Однако в научной литературе ведется активная дискуссия о необходимости пересмотра существующих критериев диагностики ДЖ.

Имеются лишь единичные работы, демонстрирующие связь ДЖ с ДФ [6, 7], GLS [8]. Не исследована связь ДЖ с показателем LASr, что определяет актуальность нашей работы.

Цель исследования: оценить взаимосвязь показателей статуса железа с наличием заболевания и параметрами ДФ и миокардиальной деформации у больных с СНсФВ.

Материал и методы

В исследование, одобренное локальным этическим комитетом (протокол № 184 от 16.03.2023 г.), были включены 67 больных с ФВЛЖ > 50% с жалобами на одышку при физической нагрузке и подозрением на СНсФВ. Средний возраст больных составил 65,8 ± 5,5 года. Из них 30 (44,8%) были женщины преимущественно (49; 73,1%) со II функциональным классом (ФК) по Нью-Йоркской классификации (NYHA). Все больные страдали артериальной гипертонией (АГ). У 57 (85,1%) была выявлена ишемическая болезнь сердца, у 12 (17,9%) из них осложненная инфарктом миокарда в анамнезе. Ожирение было выявлено у 41 (61,2%) пациента. Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) был отмечен у 22 (32,8%) больных. Пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Всем больным была выполнена эхокардиография (ЭхоКГ) в покое с оценкой стандартных параметров: размер ЛП и объем правого предсердия (ПП), индексы объемов ЛП и ПП, конечно-систолический (КСР) и конечно-диастолический размеры (КДР) ЛЖ, конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический объемы (КДО) ЛЖ, индексы КДО и КСО ЛЖ, ФВЛЖ, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс ММЛЖ. ФВЛЖ определяли по методу Simpson. Согласно действующим рекомендациям по оценке ДФ ЛЖ, исследовали пик Е антеградного трансмитрального потока, раннюю диастолическую скорость кольца митрального клапана e´, оцененную при помощи тканевой допплерографии (Tissue Doppler Imaging, TDI), среднее соотношение скорости раннего диастолического трансмитрального потока и ранней диастолической скорости кольца митрального клапана E/e´, индекс максимального объема ЛП. С помощью метода STE оценивали фазовую деформацию резервуарной фазы ЛП (LASr), глобальную продольную деформацию ЛЖ (GLS). С целью моделирования условий возникновения одышки пациентам проводилась стресс-ЭхоКГ с применением горизонтальной велоэргометрической пробы с комплексной оценкой состояния сердца (ДСТ).

Оценивали креатинин, расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ). Определяли высокочувствительную фракцию С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови на анализаторе BS-480 «Mindray» (Германия), используя аналитические наборы C-REACTIVE PROTEIN hs (BioSystems, Испания). В плазме исследовали уровни N-концевого фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом твердофазного иммуноферментного анализа (сэндвич-метод) (ALISEI, Next Level Strumenti Diagnostici, Италия). Количественное определение сывороточного железа (Fe) и ферритина проводили иммунотурбидиметрическим методом с применением аналитических наборов реагентов COBAS INTEGRA Iron Gen.2 и Ferritin Gen.2 (COBAS INTEGRA 400 plus, Германия). Рассчитывали коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ) по формуле:

$$\text{КНТЖ} = \frac{\text{сывороточное } Fe}{\text{ОЖСС}} \times 100\%,$$

где ОЖСС – общая железосвязывающая способность, НЖСС – ненасыщенная железосвязывающая способность сыворотки.

Согласно национальным клиническим рекомендациям, критериями диагностики ДЖ являлись ферритин < 100 мкг/л или его уровень в диапазоне от 100 до 299 мкг/л в сочетании с КНТЖ < 20%. Анемия была верифицирована снижением Hb менее 13 г/дл у мужчин и 12 г/дл у женщин.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ SPSS 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). При нормальном распределении (критерий Шапиро – Уилка) показатели представлены средним значением и стандартным отклонением, $M \pm SD$, при отсутствии нормального распределения – медианой и интерквартильным промежутком, Me [Q_1; Q_3]. Категориальные показатели описывали абсолютными (n) и относительными (в %) частотами встречаемости. При сравнении категориальных показателей в двух независимых группах использовали χ^2-критерий Пирсона, для сравнения количественных показателей с нормальным распределением в двух независимых группах – t-критерий Стьюдента, при отсутствии нормального распределения – критерий Манна – Уитни.

Для исследования связей между количественными показателями: статуса Fe с ЭхоКГ, NT-proNBP, СРБ использовали коэффициент корреляции Спирмена. Построены модели однофакторной и многофакторной логистической регрессии для выявления статистически значимых независимых предикторов СНсФВ, проведен их ROC-анализ с определением точки отсечения для показателя КНТЖ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял $p = 0,05$.

Результаты

С помощью ДСТ больные были разделены на 2 группы: 1-я группа ($n = 41$) – пациенты с верифицированной СНсФВ, 2-я группа ($n = 26$) – без СНсФВ.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. В 1-й группе выявлены тенденции к большему индексу массы тела (ИМТ), большему количеству женщин, частоте ожирения.

Таблица 1. Клиническая характеристика групп
Table 1. Clinical characteristics of groups

Показатели	1-я группа с СНсФВ ($n = 41$)	2-я группа без СНсФВ ($n = 26$)	*p*
Возраст, лет	65,7 ± 5,6	66,0 ± 5,1	0,820
Мужчины, *n (%)*	18 (43,9)	17 (65,4)	0,086
АГ, *n (%)*	41 (100,0)	26 (100,0)	1,000
ИБС, *n (%)*	37 (90,2)	21 (80,8)	0,268
ПИКС, *n (%)*	7 (17,1)	5 (19,2)	0,822
АКШ, *n (%)*	2 (4,9)	0 (0)	0,253
ЧКВ, *n (%)*	10 (24,4)	9 (34,6)	0,366
ФП, *n (%)*	9 (22,0)	3 (11,5)	0,279
ФК СН (NYHA) I, *n (%)* II, *n (%)* III, *n (%)*	 2 (4,9) 37 (90,2) 2 (4,9)	 13 (50,0) 13 (50,0) 0 (0)	< 0,001
СД 2, *n (%)*	16 (39,0)	10 (38,5)	0,963
Ожирение, *n (%)*	30 (73,2)	13 (50,0)	0,054
ИМТ, кг/м^2	32,7 ± 4,2	30,9 ± 3,9	0,085
Наличие ДЖ, *n (%)*	18 (43,9)	9 (34,6)	0,157
Наличие анемии, *n (%)*	5 (12,2)	1 (3,8)	0,238
Антиаритмические препараты, *n (%)*	3 (7,3)	1 (3,8)	0,559
иНГКТ2, *n (%)*	5 (12,2)	2 (7,7)	0,535
АМКР, *n (%)*	6 (14,6)	2 (7,7)	0,393
Диуретики, *n (%)*	15 (36,6)	9 (34,6)	0,870
Блокаторы Са-каналов, *n (%)*	10 (24,4)	6 (23,1)	0,902
БАБ, *n (%)*	30 (73,2)	15 (57,7)	0,189
Дигоксин, *n (%)*	0 (0)	0 (0)	1,000
Антикоагулянты, *n (%)*	11 (26,8)	2 (7,7)	0,054
Дезагреганты, *n (%)*	20 (48,8)	13 (50,0)	0,922
ИАПФ, *n (%)*	13 (31,7)	8 (30,8)	0,936
БРА, *n (%)*	20 (48,8)	16 (61,5)	0,307
Статины, *n (%)*	35 (85,4)	18 (69,2)	0,113

Примечание: АГ артериальная гипертония; АКШ – аортокоронарное шунтирование; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; БАБ – β-адреноблокаторы; БРА – блокаторы ренин-ангиотензиновых рецепторов; ДЖ – дефицит железа; ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; ИБС –ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; иНГКТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; СД 2 – сахарный диабет 2-го типа; ФК СН (NYHA) –функциональный класс сердечной недостаточности по Нью-Йоркской классификации; ФП – фибрилляция предсердий; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

При отсутствии различий встречаемости анемии и ДЖ в группах в общей группе анемия была выявлена у 6 (9%), ДЖ – у 27 (40,3%) больных.

В таблице 2 представлен анализ параметров ЭхоКГ в покое. В обеих группах были выявлены признаки гипертрофии миокарда ЛЖ. В 1-й группе отмечены большие значения пика Е, меньшие соотношения Е/е´ и показателя LASr, что указывает на более высокое давление в полости ЛП и его меньшую деформацию. При отсутствии различий между группами показателя GLS меньшее значение LASr в 1-й группе свидетельствует о его большей диагностической ценности при СНсФВ.

Таблица 2. Параметры эхокардиографии в группах
Table 2. Echocardiographic parameters in groups

Показатели	1-я группа с СНсФВ ($n = 41$)	2-я группа без СНсФВ ($n = 26$)	*p* между группами
МЖП, мм	13,4 ± 2,5	13,0 ± 2,2	0,685
ЗСЛЖ, мм	11,4 ± 1,3	11,3 ± 1,6	0,807
ММ ЛЖ, г/м^2	240,5 ± 57,1	231,2 ± 67,6	0,567
индекс ММ ЛЖ, г/м^2	125,4 ± 25,6	118,3 ± 31,8	0,162
КДО ЛЖ, мл	85,9 ± 21,1	88,4 ± 17,0	0,368
КДО ЛЖ индекс, мл/м^2	43,8 ± 9,2	45,2 ± 8,1	0,498
Размер ЛП, мм	41,5 ± 3,8	40,5 ± 4,3	0,376
Объем ЛП, мл	64,6 ± 13,1	61,3 ± 14,5	0,354
Индекс объема ЛП, мл/м^2	33,9 ± 5,8	31,5 ± 6,8	0,141
Объем ПП, мл	42,7 ± 10,3	43,7 ± 8,8	0,671
Размер ПЖ, мм	28,1 ± 2,4	28,0 ± 2,3	0,785
ФВ ЛЖ, %	65,5 ± 4,6	65,8 ± 4,2	0,779
СДЛА, мм рт. ст.	25,2 ± 6,1	25,1 ± 4,9	0,76
Пик Е, см/с	73,6 ± 16,8	62,1 ± 13,1	0,003
Пик А, см/с	84,0 ± 22,0	84,0 ± 20,1	0,998
E/A	1,0 ± 0,6	0,8 ± 0,2	0,116
TDI e' sept, см/с	5,4 ± 1,2β	5,5 ± 1,1	0,533
TDI e' lat, см/с	7,2 ± 1,3	7,3 ± 1,5	0,557
E/e'	11,9 ± 3,0	12,6 ± 13,5	0,019
GLS, %	18,2 ± 2,9	18,9 ± 2,8	0,319
LASr, %	21,7 ± 4,7	29,1 ± 4,7	< 0,001

Примечание: ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ММ ЛЖ – масса миокарда ЛЖ; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; E/e' – среднее соотношение скорости раннего диастолического трансмитрального потока и ранней диастолической скорости кольца митрального клапана; GLS – глобальная продольная деформация ЛЖ (global longitudinal strain); LASr – деформация резервуарной фазы ЛП (left atrial reservior strain).

В таблице 3 представлены результаты ДСТ. При ДСТ были выявлены значимые различия всех переменных повышения давления заполнения ЛЖ. В 1-й группе отмечены меньшие максимальная нагрузка и частота сердечных сокращений (ЧСС) на высоте нагрузки.

В таблице 4 представлены биомаркеры в группах. Средние уровни NT-proBNP в группах были выше референтных значений (125 пг/мл). В 1-й группе отмечен больший средний уровень NT-proBNP.

Средние уровни СРБ в группах были в пределах референтных значений (3,0 мг/мл). В 1-й группе установлена большая частота уровня СРБ, превышающего 3,0 мг/мл, меньшие уровни Hb и КНТЖ.

В таблице 5 представлены корреляции показателей статуса Fe с параметрами ЭхоКГ, уровнем NT-proNBP. Не выявлено корреляций с показателями LASr и GLS, уровнем СРБ.

Таблица 3. Стресс-эхокардиография с горизонтальной велоэргометрической пробой

Table 3. Stress echocardiography by horizontal bicycle ergometer

Показатели	1-я группа с СНсФВ (*n* = 41)	2-я группа без СНсФВ (*n* = 26)	*p* между группами
Пик Е, ФН, см/с	122,0 [110,0; 130,0]	91,5 [76,3; 107,5]	< 0,001
TDI e' sept, ФН, см/с	7,0 [6,5; 8,0]	9,0 [7,3; 11,0]	< 0,001
TDI e' lat, ФН, см/с	9,0 [8,0; 10,0]	11,0 [9,0; 13,0]	< 0,001
E/e' average, ФН	15,1 [13,9; 16,1]	9,4 [8,2; 10,5]	< 0,001
E/e' sept, ФН	17,1 [15,0; 18,6]	10,3 [9,1; 12,4]	< 0,001
Градиент ТР ФН, мм рт. ст.	37,3 ± 13,5	31,4 ± 12,5	0,061
Максимальная нагрузка, Ватт	75,0 [75,0; 100,0]	100,0 [75,0; 100,0]	0,009
Максимальная ЧСС, уд/мин	102,0 [96,0; 108,5]	114,0 [108,0; 128,0]	< 0,001

Примечание: ФН – физическая нагрузка; E/e' – среднее соотношение скорости раннего диастолического трансмитрального потока и ранней диастолической скорости кольца митрального клапана.

Таблица 4. Исследуемые биомаркеры в группах

Table 4. Studied biomarkers in groups

Показатели	1-я группа с СНсФВ (*n* = 41)	2-я группа без СНсФВ (*n* = 26)	*p* между группами
NT-proBNP, пг/мл	305,8 [206,3; 472,6]	179,3 [93,3; 343,4]	0,027
СРБ, мг/мл	2,4 [1,3; 4,6]	1,9 [0,9; 2,5]	0,077
СРБ > 3,0 мг/мл (%)	13 (38,2)	3 (11,5)	0,032
Hb, г/л	138,0 [130,0; 145,0]	149,0 [130,5; 158,0]	0,029
Железо, ммоль/л	14,9 [9,9; 18,3]	17,9 [13,6; 20,5]	0,106
Ферритин, нг/мл	115,0 [55,6; 188,7]	144,7 [82,5; 324,8]	0,144
Ферритин < 100 нг/мл (%)	15 (36,6)	7 (26,9)	0,218
КНТЖ, %	25,4 ± 9,4	31,7 ± 10,4	0,018
КНТЖ < 20% (%)	10 (29,4)	4 (15,4)	0,203
КНТЖ < 29,2% (%)	28 (68,3)	8 (30,8)	0,023
Креатинин, мкмоль/л	73,2 ± 15,1	81,2 ± 16,8	0,053
рСКФ(MDRD), мл/мин/1,73м²	88,4 ± 23,4	83,5 ± 18,3	0,565
рСКФ(MDRD) < 60 мл/мин/1,73м² (%)	4 (11,8)	2 (7,7)	0,639

Примечание: NT-proBNP – N-концевой фрагмент натрийуретического пептида; СРБ – С–реактивный белок; Hb – гемоглобин; КНТЖ - коэффициент насыщения трансферрина железом; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 5. Результаты корреляционного анализа

Table 5. Correlation analysis results

Группы	Общая группа (*n* = 67)			СНсФВ (*n* = 41)			Без СНсФВ (*n* = 26)		
Показатели	железо	ферритин	КНТЖ	железо	ферритин	КНТЖ	железо	ферритин	КНТЖ
Nt-proBNP	–	–	–	–	–	–	–	*r* = -0,406; *p* = 0,049	–
Пик Е	*r* = –0,288; *p* = 0,025	–	*r* = –0,314; *p* = 0,014	–	–	*r* = –0,362; *p* = 0,035	–	–	–
СДЛА	–	–	–	*r* = –0,361; *p* = 0,036	–	*r* = –0,387; *p* = 0,024	–	–	–
ФН Пик Е	*r* = –0,387; *p* = 0,002	*r* = –0,324; *p* = 0,012	*r* = –0,384; *p* = 0,002	*r* = –0,368; *p* = 0,032	–	–	–	–	–
ФН E/e´ср.	*r* = –0,328; *p* = 0,010	–	*r* = –0,382; *p* = 0,002	–	–	–	*r* = –0,425; *p* = 0,030	–	–
ФН E/e´sept.	*r* = –0,293 *p* = 0,023	*r* = –0,277; *p* = 0,032	*r* = –0,362; *p* = 0,004	–	–	–	–	*r* = –0,388; *p* = 0,050	–
Максимальная нагрузка при ДСТ	*r* = 0,253; *p* = 0,051	–	*r* = 0,302; *p* = 0,018	*r* = 0,368; *p* = 0,032	–	–	–	–	–

Примечание: Nt-proBNP – N-концевой фрагмент натрийуретического пептида; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ФН – физическая нагрузка (ВЭМП); ДСТ – диастолический стресс-тест; КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом; E/e'ср. – среднее соотношение скорости раннего диастолического трансмитрального потока и ранней диастолической скорости кольца митрального клапана.

В нашем случае была получена статистически значимая разница между исследуемыми группами по уровню КНТЖ, но не значимая статистически по КНТЖ < 20%. С помощью ROC-анализа найдена новая точка отсечения КНТЖ, равная 29,2% (AUC = 0,699; *p* = 0,009; чувствительность – 71%, специфичность – 69%), при которой различия между группами были значимыми. В дальнейшем анализе использовали категоризированную КНТЖ < 29,2%.-

При построении моделей однофакторной логистической регрессии с СНсФВ были значимо ассоциированы фактор КНТЖ < 29,2%, уровень Hb, фактор СРБ > 3,0 мг/мл, фактор ожирения. Результаты однофакторного анализа приведены в таблице 6.

При построении многофакторной модели логистической регрессии установлено, что только фактор снижения показателя КНТЖ менее 29,2% статистически значимо влиял на СНсФВ: ОШ (95% ДИ) 5,029 (1,575–16,055) (*p* = 0,006) – при снижении КНТЖ менее 29,2 статистически значимо увеличивались шансы иметь СНсФВ.

Таблица 6. Результаты однофакторной логистической регрессии
Table 6. Logistic regression results

Потенциальные предикторы	Однофакторный анализ ОШ (95% ДИ)	*p*
Фактор: КНТЖ < или ≥ 29,2%	5,400 (1,775–16,428)	0,003
Hb	0,961 (0,926–0,997)	0,035
Креатинин	0,965 (0,932–1,000)	0,051
Фактор: СРБ < или ≥ 3,0 мг/мл	4,333 (1,076–17,459)	0,039
Фактор: ожирение есть/нет	3,250 (1,077–9,803)	0,036

Примечание: КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом; Hb – гемоглобин; СРБ – С-реактивный белок.

Обсуждение

Существует консенсус в отношении СНсФВ в качестве системного воспалительного заболевания, запускаемого кумулятивной экспрессией различных факторов риска и сопутствующих заболеваний, среди которых признаны возраст, женский пол, почечная недостаточность, СД, АГ, ожирение, ухудшение физической формы [2]. В Российской Федерации АГ в 90% случаев является причиной СН, способствуя структурно-функциональной перестройке миокарда с формированием гипертрофии ЛЖ, а также определяя развитие феномена микрососудистого воспаления, лежащего в основе патогенеза СНсФВ. До половины больных с СНсФВ страдают ожирением и СД вследствие нарушения метаболических процессов с возникновением инсулинорезистентности, ответственных за системное воспалительное состояние, приводящее к концентрическому ремоделированию сердца [9].

Согласно ранее проведенным исследованиям, сопутствующие СНсФВ заболевания коррелируют с повышением уровня циркулирующего СРБ [10]. Все больные, включенные в наше исследование, страдали АГ, наличием которой можно объяснить признаки гипертрофии миокарда в обеих группах. Отмеченные в 1-й группе тенденции к большему ИМТ, частоте ожирения, ассоциированные с большей частотой превышения СРБ 3,0 мг/мл, подтверждают воспалительную парадигму заболевания.

Наличие повышенных уровней НУП способствует выявлению СН. Европейский диагностический алгоритм HFA-PEFF (Heart Failure Association – heart failure with preserved ejection fraction) в качестве основных критериев диагностики стабильной СНсФВ предлагает NT-proBNP > 220 пг/мл, включая его в основные критерии [3]. В Американских национальных рекомендациях для верификации СНсФВ пороговые значения NT-proBNP составляют ≥ 360 пг/мл. Алгоритм H2PEFF не включает НУП в число оцениваемых параметров, но NT-proBNP > 450 пг/мл является высокоспецифичным для СНсФВ. Согласно Российским клиническим рекомендациям, диагностический уровень NT-proBNP составляет при синусовом ритме > 125 пг/мл и > 365 пг/мл при фибрилляции предсердий. Установлено, что около 25–30% больных с СНсФВ имеют дефицит НУП вследствие избыточного веса и ожирения. В исследовании T. Ha Man и соавт. (2023) была выявлена обратная связь между ИМТ и log NT-proBNP (r = –0,29; p < 0,001): каждое увеличение стандартного отклонения ИМТ на 4 кг/м^2 было связано с 7%-м снижением NT-proBNP [11]. При СНсФВ отмечена связь уровня NT-proBNP с возрастом и полом. У женщин с СНсФВ уровни NT-proBNP были выше, чем у мужчин, что, вероятно, обусловлено стимулирующим действием женских половых гормонов на экспрессию генов НУП [12].

В нашей работе в обеих группах уровни NT-proBNP были выше референтных значений, а в 1-й группе > 220 пг/мл и значимо выше, чем во 2-й группе, что, вероятно, связано с возрастом больных старше 60 лет. Необходимо отметить, что мы не выявили различий уровней NT-proBNP между мужчинами и женщинами в исследуемых группах. Частота уровня NT-proBNP > 125 пг/мл в 1-й группе составила 85,3% vs 61,5% во 2-й группе (p = 0,055), а частота > 220 пг/мл – 70,6% vs 38,5% (p = 0,019). Уровень NT-proBNP > 360 пг/мл выявлен только у 14 (41,2%) больных 1-й группы. В недавнем исследовании установлено, что пациенты с СНсФВ даже с нормальным уровнем НУП имеют в 2,7 раза более высокий риск смертности или повторной госпитализации по поводу СН в сравнении с контрольной группой [13]. В нашем исследовании лишь 14,7% больных с СНсФВ имели уровень NT-proBNP менее 125 пг/мл.

Уровни НУП следует интерпретировать с учетом функции почек. Почечная дисфункция при СНсФВ является результатом повышения центрального венозного давления вследствие системного застоя, легочной гипертензии и дисфункции правого желудочка. Почечная перфузия нарушается из-за вазодилатации, фиксированного ударного объема и хронотропной недостаточности, которая встречается у 30–50% больных с СНсФВ. Почечная дисфункция может стать причиной СНсФВ, вызывая метаболические и системные нарушения в циркулирующих факторах, активированное системное воспалительное состояние и дисфункцию эндотелия, что может привести к уплотнению, гипертрофии и интерстициальному фиброзу кардиомиоцитов. Несмотря на отсутствие значимых различий показателей почечной функции между исследуемыми нами группами, снижение клиренса НУП в почках могло способствовать большему среднему уровню NT-proBNP в группе больных с СНсФВ.

ДЖ у больных с СН независимо от ФВЛЖ определяется в качестве потенциального модифицируемого фактора, влияющего на функциональный статус и качество жизни. Распространенность ДЖ выше у больных с СНсФВ, что, вероятно, обусловлено высокой частотой коморбидных заболеваний. X. Wang и соавт. (2022) выявили ДЖ у 57,5% больных с СНсФВ, у 47,4% с СН с умеренно сниженной и у 44,3% с низкой ФВЛЖ (p < 0,001) [14]. В метаанализе A.L. Beale и соавт. (2019) с включением 15 исследований (1877 больных) частота ДЖ при СНсФВ составила 59% [5].

В нашей работе встречаемость ДЖ в 1 группе была 43,9% при отсутствии значимых различий между группами. Возможной причиной довольно высокой частоты ДЖ (34,3%) во 2-й группе могло быть изменение функции почек, часто осложняющее течение АГ, о чем свидетельствует тенденция к более высокому уровню креатинина (p = 0,053).

В научной литературе активно обсуждаются критерии диагностики ДЖ. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет ДЖ как ферритин < 15 мкг/л при сердечно-сосудистых заболеваниях или < 70 мкг/л при воспалительных заболеваниях, но многие лаборатории определяют его как ферритин < 30 мкг/л. ВОЗ уделяет меньше внимания КНТЖ, однако предполагает, что его уровень < 16% указывает на ДЖ. В действующих Российских, Американских и Европейских клинических реко-

мендациях по СН, а также в большинстве исследований критериями ДЖ является уровень ферритина < 100 мкг/л или его уровень 100–299 мкг/л в сочетании с КНТЖ < 20%. Эти критерии ДЖ адаптированы из рекомендаций для терминальной стадии заболевания почек [15], что, по мнению некоторых исследователей, является неправильным, и в настоящее время не существует общепринятого определения ДЖ [16].

Полагают, что лучшими маркерами ДЖ могут быть концентрация Fe или растворимых рецепторов трансферрина в сыворотке крови, но они не использовались в рандомизированных исследованиях. На основании анализа образцов биопсии костного мозга высказывается мнение, что концентрация ферритина уступает КНТЖ в качестве маркера запасов Fe [17]. Имеются сведения о различной прогностической значимости этих показателей. В исследовании IRONMAN уровень ферритина < 30 мкг/л был ассоциирован с женским полом, II ФК (NYHA), низкой концентрацией NT-proBNP, более редким назначением петлевых диуретиков, более высокой рСКФ и благоприятным прогнозом.

Исследователи рассуждают о парадоксе, при котором уровень ферритина < 30 мкг/л связан с хорошим прогнозом, а низкий показатель КНТЖ – с худшим. Пациенты с ферритином ≥ 100 мкг/л и КНТЖ < 20% имели худший прогноз, чем пациенты с ферритином < 100 мкг/л, что подтверждает большую прогностическую значимость КНТЖ [18].

Возможным объяснением данного парадокса является двойственная природа ферритина – депо Fe и острофазовый показатель воспаления. Полагают, что низкий уровень ферритина отражает лучшее здоровье клеток и целостность мембран из-за отсутствия воспаления, тогда как низкий КНТЖ указывает на низкую доступность Fe. В исследовании F.J. Graham и соавт. (2023) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями выявлена сильная *U*-образная связь между КНТЖ, Fe и прогнозом, при этом надир риска лежит между 30 и 39% КНТЖ, а также уровнем Fe в диапазоне 17–30 мкмоль/л, в то время как низкий ферритин был связан с лучшим прогнозом [19]. Выявленная нами новая точка КНТЖ, равная 29,2%, близка к надиру риска, а уровень Fe в группе больных с СНсФВ составляет менее 17 мкмоль/л. Полагают, что метаболизм Fe более важен в развитии СН с низкой ФВ [2]. Однако полученные нами результаты многофакторного анализа свидетельствуют о связи статуса Fe с СНсФВ: при снижении КНТЖ менее 29,2% в 5 раз увеличивается шанс наличия СНсФВ.

Взаимосвязь между ДЖ и СНсФВ сложна и не до конца изучена. С одной стороны, ДЖ ухудшает прогноз и участвует в ремоделировании миокарда, способствуя развитию СНсФВ. С другой стороны, изменяющиеся с возрастом функциональные возможности организма при возникновении СНсФВ могут способствовать развитию ДЖ. При отсутствии различий уровня ферритина, сывороточного Fe в группах именно КНТЖ был значимо меньшим при СНсФВ, что подчеркивает важность статуса Fe в ее генезе.

Довольно противоречивы единичные данные литературы о связи ДЖ с показателями ДФ. В исследовании M. Kasner и соавт. (2013) таких связей не выявлено [6]. Однако в работе A.B. Gevaert и соавт. (2021) эта связь была отмечена [7]. B.C. Elçioğlu и соавт. (2022) установили связь ДЖ с GLS у женщин [8]. При наличии корреляций показателей статуса Fe с параметрами ДФ мы не выявили связи с параметрами стрейна – GLS и LASr, что, возможно, предполагает участие других механизмов в изменении миокардиальной деформации. Нельзя исключить, что этот вопрос необходимо исследовать в гендерном аспекте.

Частой характеристикой СНсФВ является непереносимость ФН, сопровождаемая хронотропной некомпетентностью, механизмы которой не до конца ясны. Обсуждают десенситизацию β-адренорецепторов вследствие гиперсимпатикотонии, глобальное ремоделирование легочных сосудов, повышение давления заклинивания в легочных капиллярах, а также часто выявляемую (в 51% случае) с использованием 123I-MIBG нижне-заднюю дезинервацию миокарда [20]. В нашей работе в 1-й группе при ДСТ были отмечены меньшие максимальная нагрузка и ЧСС, ассоциированные со значимо меньшими значениями КНТЖ. Выявленные связи показателей статуса Fe с параметрами ДФ, максимальной нагрузкой при ДСТ обусловлены фундаментальной ролью Fe в важных физиологических процессах, включающих транспорт кислорода, энергетический обмен и общую сердечно-сосудистую функцию.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о высокой частоте встречаемости ДЖ вне зависимости от наличия СНсФВ, что определяет необходимость скринингового исследования статуса Fe с целью его своевременной коррекции и профилактики развития СНсФВ у больных старше 60 лет. Выявлена новая точка отсечения КНТЖ менее 29,2%, ассоциированная с СНсФВ, которая в 5 раз увеличивает шанс иметь одновременно СНсФВ. Установлены связи Fe и КНТЖ с максимальной нагрузкой, параметрами ДФ, но не с показателями миокардиальной деформации (LASr, GLS), что предполагает участие других механизмов в изменении миокардиальной деформации. Показатель деформации резервуарной фазы ЛП (LASr) может быть использован для диагностики СНсФВ, учитывая его высоко значимо меньшие значения в группе больных с СНсФВ. Более высокая частота встречаемости СРБ > 3,0 мг/мл при СНсФВ подтверждает провоспалительный статус заболевания.

Литература / References

1. Savarese G., Becher P.M., Lund L.H., Seferovic P., Rosano G.M.C., Coats A.J.S. Global burden of heart failure: A comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc. Res.* 2023;118:3272–3287. DOI: 10.1093/cvr/cvac013.
2. Eidizadeh A., Schnelle M., Leha A., Edelmann F., Nolte K., Werhahn S.M. et al. Biomarker profiles in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction: results from the DIAST-CHF study. *ESC Heart Failure.* 2023;10:200–210. DOI: 10.1002/ehf2.14167.
3. Pieske B., Tschöpe C., de Boer R.A., Fraser A.G., Anker S.D., Donal E. et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFAPEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2019;40(40):3297–3317. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz641.
4. Широков Н.Е., Ярославская Е.И., Криночкин Д.В., Мусихина Н.А., Гизатулина Т.П., Енина Т.Н., и др. Принципы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(3S):5448.
Shirokov N.E., Yaroslavskaya E.I., Krinochkin D.V., Musikhina N.A., Gizatulina T.P., Enina T.N. et al. Principles for diagnosing heart fail-

ure with preserved ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(3S):5448. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5448.
5. Beale A.L., Warren J.L., Roberts N., Meyer P., Townsend N.P., Kaye D. Iron deficiency in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart.* 2019;6(1):e001012. DOI: 10.1136/openhrt-2019-001012.
6. Kasner M., Aleksandrov A.S., Westermann D., Lassner D., Gross M., von Haehling S. et al. Functional iron deficiency and diastolic function in heart failure with preserved ejection fraction. *Int. J. Cardiol.* 2013;168(5):4652–4657. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.07.185.
7. Gevaert A.B., Mueller S., Winzer E.B., Duvinage A., Van de Heyning C.M., Pieske-Kraigher E.; OptimEx-Clin Study Group. Iron deficiency impacts diastolic function, aerobic exercise capacity, and patient phenotyping in heart failure with preserved ejection fraction: A subanalysis of the optimex-clin study. *Front. Physiol.* 2022;12:757268. DOI: 10.3389/fphys.2021.757268.
8. Elçioğlu B.C., Onur Baydar O., Kılıç A., Tefik N., Helvacı F., Gürsoy E. et al. Effects of iron deficiency on left ventricular functions in young women regardless of anemia: A speckle tracking echocardiography study. *Turk. J. Med. Sci.* 2022;52(3):754–761. DOI: 10.55730/1300-0144.5370.15.
9. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН. *Кардиология.* 2021;61(4):4–14.
Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemyeva E.G. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiia*. 2021;61(4):4–14. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628.
10. DuBrock H.M., AbouEzzeddine O.F., Redfield M.M. High-sensitivity C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201836. DOI: 10.1371/journal.pone.0201836.
11. Ha Manh T., Do Anh D., Le Viet T. Effect of body mass index on N-terminal pro-brain natriuretic peptide values in patients with heart failure. *Egypt Heart J.* 2023;75(1):75. DOI: 10.1186/s43044-023-00401-1.
12. Wang T.J., Larson M.G., Levy D., Leip E.P., Benjamin E.J., Wilson P.W. et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am. J. Cardiol.* 2002;90(3):254–258. DOI:10.1016/s0002-9149(02)02464-5.
13. Verbrugge F.H., Omote K., Reddy Y.N.V., Sorimachi H., Obokata M., Borlaug B.A. Heart failure with preserved ejection fraction in patients with normal natriuretic peptide levels is associated with increased morbidity and mortality. *Eur. Heart J.* 2022;43(20):1941–1951. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab911.
14. Wang X., Wang X., Gong Y., Chen X., Zhong D., Zhu J. et al. Appraising the Causal Association between systemic iron status and heart failure risk: A Mendelian Randomisation Study. *Nutrients.* 2022;14(16):3258. DOI: 10.3390/nu14163258.
15. Mikhail A., Brown C., Williams J.A., Mathrani V., Shrivastava R., Evans J. et al. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):345. DOI: 10.1186/s12882-017-0688-1.
16. Cleland J.G.F. Defining iron deficiency in patients with heart failure. *Nat. Rev. Cardiol.* 2024;21(1):1–2. DOI: 10.1038/s41569-023-00951-6.
17. Savarese G., von Haehling S., Butler J., Cleland J.G.F., Ponikowski P., Anker S.D. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Eur. Heart J.* 2023;44(1):14-27. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac569.
18. Cleland J.G.F., Kalra P.A., Pellicori P., Graham F.J., Foley P.W.X., Squire I.B. et al. IRONMAN Study Group. Intravenous iron for heart failure, iron deficiency definitions, and clinical response: the IRONMAN trial. *Eur. Heart J.* 2024:ehae086. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae086.
19. Graham F.J., Friday J.M., Pellicori P., Greenlaw N., Cleland J.G. Assessment of haemoglobin and serum markers of iron deficiency in people with cardiovascular disease. *Heart.* 2023;109(17):1294–1301. DOI: 10.1136/heartjnl-2022-322145.
20. Seo M., Yamada T., Tamaki S., Watanabe T., Morita T., Furukawa Y. et al. Prognostic significance of cardiac ^{123}I-MIBG SPECT imaging in heart failure patients with preserved ejection fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(4):655–668. DOI: 10.1016/j.jcmg.2021.08.003.

Информация о вкладе авторов

Енина Т.Н. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, написание статьи для публикации.

Широков Н.Е. – клинический отбор пациентов для исследования, выполнение эхокардиографии.

Петелина Т.И. – организация выполнения лабораторных исследований.

Горбатенко Е.А. – математическая обработка данных.

Костерин М.Д. – сбор и внесение данных.

Ярославская Е.И. – организация выполнения эхокардиографии.

Гапон Л.И. – окончательная правка и утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Information on the author contribution

Enina T.N. – study concept and design, data analysis and interpretation, writing an article for publication.

Shirokov N.E. – patient selection for the clinical trial, performing echocardiography.

Petelina T.I. – organization of laboratory tests.

Gorbatenko E.A. – mathematical data processing.

Kosterin M.D. – data collection and entry.

Yaroslavskaya E.I. – organization tests of echocardiography.

Gapon L.I. – final editing and approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Сведения об авторах

Енина Татьяна Николаевна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение артериальной гипертонии и коронарной недостаточности, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ, Тюмень, http://orcid.org/0000-0002-7443-2952.
E-mail: enina_tn@mail.ru.

Широков Никита Евгеньевич, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ, Тюмень, http://orcid.org/0000-0002-4325-2633.
E-mail: Shirokov.ne@mail.ru.

Петелина Татьяна Ивановна, д-р мед. наук, руководитель научно-клинического лабораторного центра, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ, Тюмень, http://orcid.org/0000-0001-6251-4179.
E-mail: petelina@infarkta.net.

Горбатенко Елена Александровна, младший научный сотрудник, лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инстру-

Information about the authors

Tatiana N. Enina, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRMC, Tyumen, http://orcid.org/0000-0002-7443-2952.
E-mail: enina_tn@mail.ru.

Nikita E. Shirokov, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRMC, Tyumen, http://orcid.org/0000-0002-4325-2633.
E-mail: Shirokov.ne@mail.ru

Tatiana I. Petelina, Dr. Sci. (Med.), Head of Scientifi c and Clinical Laboratory, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRMC, Tyumen, http://orcid.org/0000-0001-6251-4179.
E-mail: petelina@infarkta.net.

Elena A. Gorbatenko, Research Scientist, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRMC, Tyumen, http://orcid.org/0000-0003-3675-1503.
E-mail: elena@infarkta.net.

ментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ, Тюмень, http://orcid.org/0000-0003-3675-1503.
E-mail: elena@infarkta.net.

Костерин Михаил Дмитриевич, лаборант-исследователь, лаборатория инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ, Тюмень, http://orcid.org/0009-0008-5271-5071.
E-mail: mishakosterintob@gmail.com.

Ярославская Елена Ильинична, д-р мед. наук, врач ультразвуковой диагностики, ведущий научный сотрудник, заведующий отделом инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ, Тюмень, http://orcid.org/0000-0003-1436-8853.
E-mail: yaroslavskayae@gmail.com.

Гапон Людмила Ивановна, д-р мед. наук, профессор, руководитель научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ, Тюмень, http://orcid.org/0000-0002-3620-0659.
E-mail: gapon@infarkta.net.

Енина Татьяна Николаевна, e-mail: enina_tn@mail.ru.

Поступила 03.06.2024;
рецензия получена 15.07.2024;
принята к публикации 14.11.2024.

Mikhail D. Kosterin, Research Assistant, Laboratory of Instrumental iagnostics, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRMC, Tyumen, http://orcid.org/0009-0008-5271-5071.
E-mail: mishakosterintob@gmail.com.

Elena I. Yaroslavskaya, Dr. Sci. (Med.), Head of Laboratory of Instrumental Diagnostics, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRMC, Tyumen, http://orcid.org/0000-0003-1436-8853.
E-mail: yaroslavskayae@gmail.com.

Liydmila I. Gapon, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk NRMC, Tyumen, http://orcid.org/0000-0002-3620-0659.
E-mail: gapon@infarkta.net.

Tatiana N. Enina, e-mail: enina_tn@mail.ru.

Received 03.06.2024;
review received 15.07.2024;
accepted for publication 14.11.2024.