

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Воронежский государственный медицинский университет  
им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**Симион Алексей Юрьевич**

**РОЛЬ КОМПЬЮТЕРНОЙ СИСТЕМЫ МОНИТОРИНГА  
В ПОВЫШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ  
ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ  
У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И  
ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ**

3.1.18. Внутренние болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
доцент Евгений Сергеевич Овсянников

Воронеж-2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	16
1.1. Анемия: общая информация, влияние на сердечно-сосудистую систему.....	16
1.2. Анемия при артериальной гипертензии.....	18
1.3. Электрокардиографические и эхокардиографические изменения при анемии.....	19
1.4. Влияние анемии на течение ишемической болезни сердца.....	21
1.5. Анемия при хронической сердечной недостаточности .....	24
1.6. Патогенетические механизмы железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний.....	26
1.6.1. Обмен железа.....	26
1.6.2. Нарушение пролиферации и дифференцировки клеток эритропоэза .....	30
1.6.3. Снижение синтеза эритропоэтина и биологической активности.....	31
1.7. Современные аспекты диагностики анемии .....	31
1.8. Роль регистров пациентов в совершенствовании системы диагностики и своевременного лечения хронических заболеваний .....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	37
2.1. Общая характеристика изучаемого контингента.....	37
2.2. Методы исследования и их обоснование.....	45
2.2.1 Лабораторное исследование крови.....	45
2.2.2. Определение функционального класса стенокардии напряжения. ....	48
2.2.3. Методы лечения .....	49
2.2.4. Оценка качества жизни.....	49
2.2.5.Компьютерная программа «Система мониторинга лечебно-диагностического процесса у пациентов с анемией».....	50
2.2.6. Математическая и статистическая обработка данных .....	56
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ.....	58

3.1. Результаты обследования пациентов, включенных в исследование. ....	58
3.2. Результаты терапии, проведенной у пациентов, включенных в исследование.....	60
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ЖДА НА ФОНЕ КОРРЕКЦИИ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ЖЕЛЕЗА.....	69
4.1. Анализ показателей качества жизни в динамике при лечении железодефицитной анемии у пациентов со стабильной стенокардией по данным компьютерной системы мониторинга.....	69
4.2. Анализ качества жизни пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с ЖДА трудоспособного и старше трудоспособного возраста на фоне стандартной терапии с применением препаратов железа.....	74
ГЛАВА 5. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ В СОЧЕТАНИИ И БЕЗ СОЧЕТАНИЯ С ЖДА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ. ....	80
5.1. Построение прогностических моделей оценки тяжести клинического течения стабильной стенокардии без сочетания с ЖДА на фоне стандартной терапии.....	80
5.2. Построение прогностических моделей оценки тяжести клинического течения стабильной стенокардии в сочетании с ЖДА на фоне стандартной терапии и применения препарата железа. ....	91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	108
ВЫВОДЫ.....	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	116
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	118
ПРИЛОЖЕНИЕ 1 .....	143
ПРИЛОЖЕНИЕ 2 .....	144
ПРИЛОЖЕНИЕ 3 .....	149
ПРИЛОЖЕНИЕ 4 .....	150

ПРИЛОЖЕНИЕ 5 .....	151
ПРИЛОЖЕНИЕ 6 .....	152
ПРИЛОЖЕНИЕ 7 .....	153
ПРИЛОЖЕНИЕ 8 .....	154

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БД – база данных

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ЖДА – железодефицитная анемия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс стенокардии напряжения

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭКГ – электрокардиография

ЭХО-КГ – эхокардиография

Hb – гемоглобин

Ht – гематокрит

MCV – средний объем эритроцитов

MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците MCH

MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах

ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки

ЛЖСС – латентная железосвязывающая способность сыворотки

НТЖ – Коэффициент насыщения трансферрина железом

FACT-An – субшкала анемии опросника FACT

SF-36 – опросник качества жизни Short Form-36

BP – интенсивность боли

GH – общее состояние здоровья

MH – психическое здоровье

PF – физическое функционирование

RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием

RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием

SF – социальное функционирование

VT – жизненная активность

TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли (Tumor necrosis factor-alpha)

IL-1 – интерлейкин-1

IL-6 – интерлейкин-6

IFN- $\gamma$  - гамма-интерферон

6MWT after therapy – тест шестиминутной ходьбы после терапии

Age – возраст

Gender – пол

Anamnesis – анамнез

FCBefore therapy – функциональный класс стабильной стенокардии до терапии

6MWT before therapy – тест шестиминутной ходьбы до терапии

Debut – начало заболевания

ReBefore – уровень ретикулоцитов до терапии

SGBefore – уровень сывороточного железа до терапии

ErBefore – уровень эритроцитов до терапии

HbBefore – уровень гемоглобина до терапии

Chronic pyelonephritis – хронический пиелонефрит

HtBefore – уровень гематокрита до терапии

SVBefore – фракция выброса левого желудочка до терапии

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Анемия – патологическое состояние, при котором снижается уровень гемоглобина, а также зачастую количество эритроцитов. Указанным понятием объединяются заболевания с разной этиологией, в соответствии с которыми врачу необходимо использовать для ведения пациента соответствующую тактику [Полянская А.В. и соавт., 2018; С.К. Рахимова и соавт., 2018; Kip MM, Schop A, Stouten K, et al., 2018]. По имеющимся эпидемиологическим данным, 32,9% населения мира страдают от анемии, что указывает на широкую распространенность данной патологии. Медицинской и социальной проблемой сегодня выступает железодефицитная анемия, т.к. ее распространенность связана в том числе и с уровнем жизни граждан, характером питания, культурными традициями [Барбараш О. Л. и соавт., 2020; Emiroglu C. et al., 2019; Шашель В.А. и соавт., 2018].

Зачастую анемический синдром является сопутствующей патологией иных хронических заболеваний, в том числе кардиологического профиля, утяжеляя течение, прогрессируя основное заболевание. Указанная проблема является актуальной по отношению к пожилым пациентам, имеющим два и более хронических заболевания с взаимным отягчающим влиянием [Акимова А.В. и соавт., 2018; Пискунова М.А. и соавт., 2019].

Анемия – независимый фактор риска неблагоприятного исхода сердечно-сосудистых заболеваний. По этой причине она подлежит рассмотрению в качестве предиктора неблагоприятного прогноза. Зачастую анемия встречается у пациентов, которые имеют патологию сердечно-сосудистой системы: в соответствии с литературными данными она выявляется у 30% пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), у 10-20% пациентов с ишемической болезнью сердца [Ponikowski P. et al., 2016; Румянцев А. Г. и соавт., 2015]. Процесс, связанный с развитием анемии при наличии кардиоваскулярной патологии, многофакторный.

Основные причины по мнению исследователей – хроническое воспаление, гемодилуция, сидеропения, снижение выработки или недостаточная активность эритропоэтина [Dugay A.M. et al., 2017; Леонов В. В. и соавт., 2016].

Учитывая накопленные иностранными и российскими исследователями данные по отрицательным эффектам анемического синдрома при острой и хронической кардиоваскулярной патологии, требуется акцентировать внимание на снижение в крови уровня гемоглобина у пациентов, относящихся к кардиологическому профилю. По этой причине представляется целесообразным наладить раннюю диагностику анемии у указанных пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи [Дзюба Е.В. и соавт., 2016; Хлевная Н.В. и соавт., 2015].

Благодаря своевременной коррекции анемического синдрома, проведенной с учетом специфики пациентов кардиологического профиля, возможно значительно улучшить качество жизни данных пациентов, сократить количество неблагоприятных кардиоваскулярных событий [Сидорук С.П. и соавт., 2017; Акимова А.В. и соавт., 2018].

### **Степень разработанности темы исследования**

Железодефицитная анемия (ЖДА) достаточно распространенная патология. По данным различных авторов частота встречаемости данной патологии у населения Российской Федерации составляет от 6% до 30%. С ЖДА в первую очередь приходится сталкиваться врачам первичного звена. Многие исследователи на сегодняшний день обращают внимание на проблему ранней диагностики и профилактики анемии (в том числе железодефицитной), особенно у пациентов с сердечно-сосудистой патологией (Сидорук С.П. и соавт., 2017; Акимова А.В. и соавт., 2018). Необходимо также указать на то, что в системе оказания первичной медико-санитарной помощи врачи-терапевты участковые и врачи общей практики часто имеют недостаточно полное представление о влиянии анемии на течение основных заболеваний, в том числе и у пациентов пожилого



возраста, необходимости в каждом случае обсуждать назначение терапии (Шашель В.А. и соавт., 2017; Kip MM, Schop A, Stouten K, et al., 2018).

В настоящее время компьютерные программы мониторинга зарекомендовали себя, как программы, применяемые для улучшения ранней диагностики и повышения качества жизни пациентов с бронхолегочной патологией, туберкулезом, болезнью Паркинсона, хроническими вирусными гепатитами (Кулыгина Е.А. и соавт., 2017; Туркина А. Г. и соавт., 2017; Эрлих, А. Д., 2018).

Из вышеуказанного следует, что разработка и внедрение в учреждения первичного звена здравоохранения специализированного компьютерного мониторинга позволит повысить эффективность раннего выявления пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в сочетании с ЖДА и обеспечить своевременную коррекцию терапии у данной категории пациентов.

**Цель исследования:** повышение эффективности диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с железодефицитной анемией с помощью разработанной компьютерной системы мониторинга.

**Задачи исследования:**

1. Определить частоту сочетания стабильной стенокардии и ЖДА с помощью разработанной компьютерной системы мониторинга в реальной клинической практике.
2. Изучить влияние ЖДА на клиническое течение стабильной стенокардии в условиях первичной медико-санитарной помощи.
3. Оценить клиническую эффективность включения препаратов железа в терапию у пациентов со стабильной стенокардией и ЖДА и провести анализ качества жизни у данной группы пациентов до и после терапии.
4. Разработать прогностические модели тяжести клинического течения стабильной стенокардии в сочетании и без сочетания с ЖДА после проведенной терапии.

**Научная новизна:**

1. Впервые разработано и апробировано в условиях оказания первичной медико-санитарной помощи пациентам со стабильной стенокардией программное обеспечение для ЭВМ «Система мониторинга лечебно-диагностического процесса у пациентов с анемией», позволяющее проводить оценку процесса диагностики ЖДА, мониторинг результативности осуществляемого лечения и коррекции терапии.

2. В реальной клинической практике показана возможность уменьшения тяжести клинических проявлений стабильной стенокардии и повышения качества жизни пациентов за счет коррекции ЖДА.

3. Разработаны прогностические модели тяжести клинического течения стабильной стенокардии в сочетании и без сочетания с ЖДА после проведенной терапии в условиях первичной медико-санитарной помощи.

**Теоретическая и практическая значимость**

Разработана компьютерная программа мониторинга, оценивающая социальные, демографические и нозологические особенности пациентов со стабильной стенокардией в сочетании и без сочетания с ЖДА, а также позволяющая проследить все этапы проведенной терапии.

Создана и заполнена база данных (БД) пациентов со стабильной стенокардией в сочетании и без сочетания с ЖДА в компьютерной программе мониторинга, что позволяет оценивать правильность поставленного диагноза, перечень проведенных лабораторно-инструментальных обследований, своевременность назначения терапии.

В ходе исследования показано, что в 41,3% стабильная стенокардия сопровождается ЖДА, оказывающей значительное воздействие на степень тяжести стабильной стенокардии, с уменьшением толерантности к выполнению физических нагрузок.

Лечение ЖДА препаратами железа положительно влияет на клиническое течение стабильной стенокардии и качество жизни пациентов.

На основании созданных прогностических моделей может осуществляться персонафицированный подход к коррекции терапии стабильной стенокардии в сочетании и без сочетания с ЖДА в целях прогнозирования, что будет способствовать уменьшению тяжести стабильной стенокардии, снижению частоты амбулаторных посещений медицинских организаций и госпитализаций.

### **Методология и методы исследования**

Проанализированы отечественные и зарубежные источники литературы по теме диссертационного исследования. Разработан дизайн исследования, отражающий все этапы выполнения научной работы. Применены клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Сформированы две группы пациентов: основная группа – пациенты со стабильной стенокардией в сочетании с ЖДА и контрольная группа – пациенты со стабильной стенокардией без сочетания с ЖДА. Все пациенты получали амбулаторное лечение у врачей-терапевтов участковых или врачей общей практики на базе БУЗ ВО «Верхнехавская районная больница», БУЗ ВО «Рамонская районная больница» и дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

План проведения научного исследования был одобрен на заседании этического комитета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет» им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, протокол № 8 от 16.10.2020 года.

### **Достоверность и обоснованность результатов**

Обеспечена репрезентативность выборки пациентов, собран достаточный объем первичного материала (индивидуальные медицинские карты пациентов, участвовавших в исследовании; заполненные анкеты шкал оценки качества жизни – FactAn и SF-36), использовались разнообразные методы математической и статистической обработки полученных данных, соблюден регламент дизайна диссертационного исследования.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. По данным амбулаторных медицинских карт пациентов со стабильной стенокардией ЖДА была выявлена у 19,5% больных. Однако проведенный анализ с использованием разработанной компьютерной программы мониторинга показал, что ЖДА наблюдалась у 41,3% респондентов, что свидетельствует о гиподиагностике ЖДА у пациентов со стабильной стенокардией в реальной клинической практике.

2. Доказан положительный эффект применения препаратов железа при лечении ЖДА у пациентов со стабильной стенокардией, что приводит к увеличению толерантности к физическим нагрузкам (по результатам теста шестиминутной ходьбы).

3. Терапия ЖДА у пациентов со стабильной стенокардией обуславливает улучшение качества жизни пациентов. При этом при сравнении качества жизни пациентов трудоспособного и старше трудоспособного возраста после терапии отмечается статистически значимая разница по составляющим физического компонента здоровья анкеты SF-36 (14,2% и 13,8%) и уменьшению среднего балла анкеты «Анемия» опросника FАСТ-Ап (-36,4% и -35,8%).

4. Построенные прогностические модели с учетом пола, возраста, продолжительности заболевания, функционального класса стабильной стенокардии и результатов теста шестиминутной ходьбы до терапии позволяют прогнозировать тяжесть клинического течения стабильной стенокардии в сочетании и без сочетания с ЖДА после проведенной терапии.

### **Личный вклад автора**

Автор принял личное участие в разработке дизайна данного диссертационного исследования и является основным его исполнителем. Автором самостоятельно проведен литературный обзор российских и зарубежных источников по теме диссертационного исследования, набраны группы пациентов, сформирована отчетная первичная документация, проведена статистическая обработка данных, сформулированы выводы и

практические рекомендации. Доля участия автора в работах, выполненных в соавторстве, составляет 90%.

### **Соответствие диссертационного исследования паспорту специальности**

Направление и результаты исследования соответствуют пунктам 5,6,8 паспорта научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

### **Апробация работы**

Основные результаты были доложены и обсуждались на следующих научно-практических конференциях: форуме терапевтов ЦФО (г. Воронеж, 2023 г.); XVIII Международной научно-практической конференция «Актуальные проблемы науки и образования в условиях современных вызовов» (г. Москва, 2023 г.); XIV Международной научно-практической конференции «Вызовы современности и стратегии развития общества в условиях новой реальности» (г. Москва, 2023 г.); XXX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (г. Москва, 2023 г.); XVIII Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных по актуальным вопросам внутренней патологии «Завадские чтения» (г. Ростов-на-Дону, 2023 г.); Всероссийском студенческом научном форуме студентов с международным участием «Студенческая наука 2023», посвященный 140-летию со дня рождения Юлии Ароновны Менделевой (г. Санкт-Петербург, 2023 г.); Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше 2023» (г. Москва, 2023 г.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (г. Москва, 2023 г.); VI Всероссийской конференции молодых терапевтов (г. Казань, 2023 г.); Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2023 г.).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты диссертационного исследования (в том числе разработанная компьютерная система мониторинга) внедрены в клинический процесс БУЗ ВО «Верхнехавская районная больница», БУЗ ВО «Рамонская районная больница», учебный процесс кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (заведующий кафедрой – д.м.н., заслуженный изобретатель Российской Федерации, профессор А.В. Будневский).

В соответствии с приказом департамента здравоохранения Воронежской области от 28.02.2019 № 333 «О реализации пилотного проекта Воронежской области «Совершенствование системы лечебно-диагностических мероприятий больным с анемией в системе первичной медико-санитарной помощи» в клинический процесс медицинских организаций Воронежской области внедрена компьютерная система мониторинга, направленная на раннюю диагностику, коррекцию терапии и снижение смертности пациентов с ЖДА.

Паспорт пилотного проекта, реализуемого на территории Воронежской области, утвержден:

1. ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава РФ (директор – чл.-корр. РАН, проф. О.М. Драпкина);
2. Департаментом здравоохранения Воронежской области (руководитель – к.м.н. А.В. Щукин);
3. ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (ректор – проф. И.Э. Есауленко).

### **Публикации**

По теме исследования опубликовано 20 научных работ, из них 3 в изданиях, которые рекомендованы ВАК Министерства науки и Высшего образования Российской Федерации, 1 – в базах данных Web of Science, 1 – в базах данных Scopus, 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

**Объем и структура диссертационной работы**

Общий объем диссертационного исследования – 154 страницы печатного текста, включающего 26 иллюстраций и 28 таблиц. Имеет следующие разделы: введение, литературный обзор, материалы и методы исследования, три главы результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки исследования, список литературных источников, приложения. Список литературы состоит из 199 источников, в том числе 114 отечественных и 85 зарубежных.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Анемия: общая информация, влияние на сердечно-сосудистую систему

Анемия - это снижение уровня гемоглобина, а также в большинстве случаев эритроцитов в единице крови [195]. Это состояние возникает по разным причинам, имеет различный исход и может потребовать дифференцированной тактики лечения от врача общей практики или гематолога [15,16,123,192]. Статистика показывает, что 32,9% населения земного шара страдает анемией, что свидетельствует о широкой распространенности данной патологии. Кроме того, отсутствие достаточно развитой гематологической помощи в Российской Федерации не позволяет гематологам заниматься этой проблемой в необходимом объеме [25,56,91,108].

ЖДА зачастую сопровождается разными хроническими заболеваниями (хронические заболевания почек, воспалительные процессы, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания), приводя к ухудшению течения и прогрессированию этих патологий. А учитывая, что большинство пациентов - пожилые люди со значительным количеством сопутствующих заболеваний, эта проблема остается актуальной [14,55].

Анемия при беременности статистически достоверно замедляет умственное развитие потомства [46,58]; задержка внутриутробного роста сопровождается 30% беременностей во всем мире, поскольку состояние обмена железа у младенцев связано с состоянием обмена железа у матери [6,17,197]. Иерархия распределения железа в организме в основном направляет его на эритропоэз, а в раннем детстве – на развитие центральной и периферической нервной систем, которым необходимо 60% всего доступного кислорода в перинатальный период. В этой ситуации дефицит железа снижает синаптическую активность центральной нервной системы [132]. Гиппокамп имеет особенно высокие метаболические потребности, при дефиците железа



снижается синтез норадреналина и серотонина, нарушается миелинизация олигодендроцитов. Перечисленные изменения влияют на поведение и долгосрочное функционирование центральной нервной системы [50].

Анемия, в частности гипохромная, является не только медицинской проблемой, но и социальной. Распространенность и тяжесть этого заболевания во многом определяются уровнем жизни, характером питания и культурными традициями [76,112,136]. Поэтому необходимо создавать школы для пациентов с анемией (где будут обсуждаться вопросы здорового питания и летальных осложнений данной патологии), а также способствовать повышению уровня жизни пациентов [52]. Эта проблема обычно сопутствует хроническим заболеваниям у пациентов терапевтического профиля, в основном с сердечно-сосудистой патологией [67,68]. На первом месте по распространенности находится ЖДА с увеличением среднего значения ширины распределения эритроцитов (индекс RDW) [12, 153,163,185].

Для того чтобы рассмотреть, как анемия влияет на течение и прогноз исходов сердечно-сосудистых заболеваний, необходимо понять механизм адаптации организма к низкому уровню гемоглобина. На газообмен в клетках влияют следующие факторы: скорость и турбулентность кровотока; уровень потребности клеток в кислороде и насыщение крови кислородом [194, 198]. Гипоксия, развивающаяся в связи с имеющимся у пациента анемическим синдромом, приводит к запуску патогенетически взаимосвязанных механизмов, среди которых: рост выработки эритропоэтина и утилизации кислорода тканями с целью адаптации организма к указанному состоянию.

Гемодинамические механизмы реализуются в организме за счет повышения сократительной способности сердца, уменьшения постнагрузки и увеличения преднагрузки, а также запуска положительных ино- и хронотропных эффектов. При гипоксии происходит расширение сосудов, повышение уровня оксида азота в организме, снижение концентрационной способности крови, что способствует уменьшению периферического сосудистого сопротивления и постнагрузки.

ЖДА способствует возникновению новых кровеносных сосудов, при этом формирующиеся коллатерали уменьшают постнагрузку и увеличивают преднагрузку. Повышенная преднагрузка и сократительная способность миокарда левого желудочка приводят к увеличению конечного диастолического объема, а также фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [119,179]. В случае кратковременного снижения уровня гемоглобина данные изменения носят обратимый характер, тогда как при длительном некоррегируемом течении анемии происходит ремоделирование левого желудочка с дальнейшей его концентрической гипертрофией [190,193]. Повышение ФВ ЛЖ влечет ремоделирование эластичных сосудов за счет увеличения просвета, компенсаторного утолщения интима-медиа, приводя к повышению систолического давления. В результате вышеперечисленных процессов возникает гиперфункция симпатической нервной системы, приводящая к увеличению сократительной способности миокарда левого желудочка, и как следствие, к появлению тахикардии. При наличии у пациента с анемией (в том числе с ЖДА) сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, указанные патогенетические механизмы повышают риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений [182].

## **1.2. Анемия при артериальной гипертензии**

Гипохромная анемия часто встречается у пациентов, имеющих артериальную гипертензию, особенно если уровень артериального давления не корректируется за счет правильно подобранной схемы терапии. ЖДА при артериальной гипертензии трудно поддается лечению, что способствует увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений, в частности, доли острого нарушения мозгового кровообращения [147,184]. Установлено, что у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с низким уровнем гемоглобина выше уровни среднесуточного систолического и диастолического артериального давления по сравнению с пациентами без изменений показателей общего клинического анализа крови [189].

У пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с ЖДА изменения липидного спектра встречаются значительно чаще, что требует оптимизации лечения для улучшения прогноза течения артериальной гипертензии. Имеется прямая корреляционная взаимосвязь между степенью артериальной гипертензии и тяжестью ЖДА [167].

### **1.3. Электрокардиографические и эхокардиографические изменения при анемии**

Зачастую ЖДА проявляется при проведении эхокардиографии характерными изменениями геометрии сердца, среди которых: гипертрофия левого желудочка, повышение конечных диастолических, систолических размеров желудочков, систолического индекса при нормальной ФВ ЛЖ, размера левого предсердия, утолщение межжелудочковой перегородки [143].

В результате адаптивных изменений происходят гемодинамические изменения, повышающие объем крови в левом желудочке, конечный диастолический объем. В результате вышеперечисленных изменений происходит расширение левых отделов сердца. Расширение левого желудочка и повышение сократительной функции левых отделов сердца приводит к росту энергетического потенциала [188]. Потребление миокардом кислорода увеличивается, в то время как эффективность сократительного потенциала снижается. В результате ЖДА происходит увеличение коронарного кровотока, однако резерв адаптационных возможностей организма ограничен в связи со снижением кислородной емкости крови и часто сопутствующим атеросклерозом коронарных артерий. Также вследствие снижения резервных возможностей организма в конечном итоге возникает снижение насосной функции сердца, что способствует усугублению течения хронической сердечной недостаточности. В связи с возникающей дистрофией миокарда, а также перегрузкой левых отделов сердца, хроническая сердечная недостаточность приобретает смешанный характер [169,187].

Доказано, что ЖДА и систолическое артериальное давление являются модифицируемыми факторами риска прогрессирования гипертрофии левого желудочка. Снижение уровня гемоглобина на 1 г/л способствует увеличению риска гипертрофии левого желудочка [68].

Длительное увеличение сердечного выброса при анемии приводит к ремоделированию эластичных артерий, что характеризуется повышением уровня жесткости сосудистых стенок, а также утолщением интимы и увеличением диаметра кровеносных сосудов. Все это приводит к возникновению атеросклероза, а также к ухудшению работоспособности сердечно-сосудистой системы и развитию нарушения гемодинамики [14].

У большинства пациентов, имеющих ЖДА без сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, при проведении электрокардиографии (ЭКГ) выявляются следующие изменения: синусовая аритмия и тахикардия, нарушения внутрижелудочковой проводимости, снижение вольтажа зубцов комплекса QRS, зубца Т, двухфазность зубца Т, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, а также смещение от изолинии сегмента ST, удлинение интервала QT. Степень тяжести анемии коррелирует с частотой выявления смещения сегмента ST вниз от изолинии на 1 мм и более, а также с выраженной ишемией миокарда при нагрузке. Удлинение интервала QT может приводить к возникновению нарушения частоты, ритма, последовательности распространения возбуждения и сокращения миокарда и увеличению риска внезапной смерти [134].

В результате ЖДА отсутствует требуемое насыщение крови кислородом, нарушается транспорт кислорода к клеткам. В результате этого нарушается способность миокарда к реполяризации. Требуется отметить, что ЖДА удлиняет интервал QT у пациентов, страдающих артериальной гипертензией. У здоровых людей при наличии низкого уровня сывороточного железа наблюдается отрицательная его корреляция с интервалом QT, что влечет увеличение риска аритмий, в том числе желудочковых [170,180].

Электрокардиографические явления, среди которых удлинение интервала QT, депрессия сегмента ST, у пациентов с ЖДА наиболее часто возникают во время физических нагрузок. После проведенного лечения препаратами железа, изменения, регистрируемые ранее на ЭКГ, исчезают до нормализации уровня гемоглобина, что указывает на значительный патогенетический эффект уровня железа на тканевом уровне [133,166].

ЖДА может стать причиной возникновения хронической сердечной недостаточности, привести к характерным признакам нарушения электрической активности сердца у пациентов, не имеющих сопутствующую сердечно-сосудистую патологию. ЖДА оказывает негативное влияние на тяжесть течения ишемической болезни сердца и способствует прогрессированию ремоделирования сердца [175].

#### **1.4. Влияние анемии на течение ишемической болезни сердца**

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – это дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой коронарными артериями.

Факторами, участвующими в «доставке» кислорода в миокард являются:

1. сократимость миокарда левого желудочка;
2. частота сердечных сокращений.

Факторы, способствующие доставке кислорода:

1. насыщение крови кислородом;
2. уровень кровенаполнения в коронарных сосудах.

Повышенная доставка кислорода к миокарду при наличии повышенной потребности осуществляется за счет снижения периферического сопротивления коронарных сосудов [125].

Снижение уровня кислорода в коронарном русле компенсируется расширением периферических кровеносных сосудов у лиц без коронарной патологии. В случае сужения коронарных сосудов данный механизм адаптации обладает ограниченными возможностями. Доказано, что при

остром коронарном синдроме у пациентов с ЖДА происходит значительное увеличение зоны акинезии по данным эхокардиографии (ЭХО-КГ), снижается ФВ ЛЖ и выживаемость. При этом повышение уровня гемоглобина минимум до 100 г/л у данных пациентов статистически достоверно снижает площадь некроза миокарда и способствует восстановлению сократительной способности миокарда левого желудочка [178].

Согласно литературным данным общий коэффициент смертности от ИБС среди мужчин и женщин 35 - 74 лет в Соединенных Штатах Америки составляет 219 и 91 на 100 тысяч населения, соответственно. Заболеваемость ИБС неизменно выше у мужчин всех возрастных групп по сравнению с женщинами в тех же возрастных группах [169].

ЖДА увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС. При сочетании ИБС и ЖДА у пациентов чаще наблюдается коронарная патология, которая протекает более тяжело и имеет неблагоприятный прогноз. Установлено, что у пациентов с инфарктом миокарда с формированием патологического зубца Q в сочетании с ЖДА повышаются такие показатели, как сердечный индекс, развивается диастолическая дисфункция II типа, в большинстве случаев возникает острая сердечная недостаточность (класс тяжести соответствовал II-IV классу по Killip) [132]. При проведении анализа причин смерти у пациентов, имеющих ЖДА и перенесших инфаркт миокарда, было установлено, что наиболее распространенными причинами смерти являются отек легких и кардиогенный шок [156].

У пациентов с ЖДА, перенесших инфаркт миокарда, более часто, нежели у пациентов, не имеющих ЖДА, происходило развитие в остром периоде таких осложнений, как: острая левожелудочковая недостаточность, нарушения ритма, кардиогенный шок [155].

ЖДА опосредованно вызывает снижение кровоснабжения тканей организма и способствует увеличению инотропной и хронотропной функций

сердца, одновременно с этими процессами возникают развитие дистрофии миокарда, снижение ФВ ЛЖ, общего периферического сосудистого сопротивления, нарушения агрегационных свойств крови (сладж - феномен) [144]. Вышеперечисленные процессы приводят к декомпенсации и способствуют развитию осложнений в раннем периоде острого инфаркта миокарда у пациентов с ЖДА [126]. Также была доказана взаимосвязь между степенью снижения уровня гемоглобина и возникновением у пациентов с острым коронарным синдромом разнообразных осложнений (в том числе острой сердечной недостаточности) [10]. Пациенты после перенесенного инфаркта миокарда, имеющие ЖДА, более подвержены дистрофическим, структурным изменениям миокарда, выявляемым при проведении эхокардиографии. У данных пациентов по сравнению с пациентами перенесшими инфаркт миокарда и не имеющими сопутствующей ЖДА наблюдалось уменьшение ФВ ЛЖ, конечного диастолического, систолического объемов. Имеется прямая корреляционная взаимосвязь между ФВ ЛЖ и уровнем гемоглобина (в момент поступления и выписки пациента из стационара) [63].

Снижение уровня гемоглобина ниже 108 г/л является предиктором смертности у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, к концу первого года. Доказана необходимость определения уровня гемоглобина, эритроцитов, среднего объема эритроцитов (MCV), среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH), средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC) у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, в качестве маркеров прогноза выживаемости. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда и которым была проведена ангиопластика, часто встречалась ЖДА. Выявлена положительная корреляция уровня гемоглобина и риска смерти пациентов [121]. Обзор литературы показал, что в результате тяжелой анемии часто появлялся дисбаланс между доставкой кислорода миокарду и потребностью миокарда в кислороде, даже при отсутствии стеноза коронарных сосудов [120].

В связи с вышеуказанным можно сделать вывод, что причины неблагоприятного исхода у пациентов с коронарной патологией и анемией многочисленны. Снижение кислородной емкости крови, активация симпатической нервной системы способны повысить потребление кислорода миокардом и повлечь за собой появление более тяжелой ишемии [129]. У пациентов с анемией лабораторные показатели общего клинического анализа крови имеют прямую корреляционную связь со степенью тяжести ишемической болезни сердца [120,129].

ЖДА наиболее часто сопутствует стабильной стенокардии напряжения, способствуя утяжелению течения основного заболевания, повышению возникновения отдаленных осложнений. Доказано, что уровень гемоглобина имеет обратную корреляционную взаимосвязь с частотой возникновения стенокардитических приступов. Также при ЖДА нарушается функция эндотелия, что увеличивает риск неблагоприятных исходов при стенокардии напряжения [124,165].

Несмотря на сложности в диагностике ишемической болезни сердца и ЖДА, врачи-специалисты должны правильно оценивать результаты лабораторных и инструментальных исследований для раннего выявления ЖДА и подбора оптимальной схемы терапии препаратами железа.

### **1.5. Анемия при хронической сердечной недостаточности**

Зачастую ХСН сопровождается анемией. Требуется отметить, что пациенты с ХСН и ЖДА имеют более выраженные клинические проявления левожелудочковой недостаточности, количество госпитализаций данных пациентов в стационары значительно выше. ЖДА сопровождает ХСН в 7-48% случаев. Частота возникновения анемии имеет прямую корреляционную зависимость с функциональным классом ХСН. Доля пациентов с ИБС и ХСН, страдающих анемией, выше среди лиц с III-IV функциональным классом (ФК) ХСН (при I ФК процент анемий был равен 17, при IV ФК составлял 55-75%). У пациентов с ХСН диагностировались следующие виды анемии: до 60% - нормохромная, 12-25% - гипохромная, 7-



15% - гиперхромная [176]. При этом по патогенезу анемии делились следующим образом: в 10-50 % случаев встречалась анемия хронических заболеваний, в 6-10 % - В12-дефицитная анемия, в 15-25 % - ЖДА, в 3-7 % встречались иные причины анемии. Многие исследователи указывают на достаточную сложность в определении причин возникновения анемии. Среди указанных пациентов чаще встречаются женщины до 60 лет, у которых в большинстве случаев диагностируется сахарный диабет, сопутствующая хроническая болезнь почек, гипертоническая болезнь. Наличие у пациента с ХСН ЖДА повышает процент неблагоприятных исходов и смертность [145,150].

ЖДА оказывает неблагоприятное прогностическое влияние на степень тяжести течения ХСН, способствуя повышению уровня натрий-уретического пептида, возникновению систолической и диастолической дисфункции, ухудшению качества жизни пациентов (более низкий балл показателей опросника SF-36). У пациентов с ЖДА и ХСН индекс массы тела имел прямую корреляционную связь с ФК и обратную связь с толерантностью к физической нагрузке (по результатам теста шестиминутной ходьбы) [154].

Доказано, что пациенты с сопутствующей анемией имели более низкую пятилетнюю выживаемость в отличие от пациентов без сопутствующей анемии. Степень поражения коронарного русла напрямую была связана с уровнем гемоглобина у пациентов с ХСН [161].

Анемия при ХСН имеет различные патогенетические механизмы развития. К ним относятся: уровень системного воспаления, функционирование симпатической и парасимпатической нервной систем, неполноценное питание, нарушение функции почек и костного мозга, прием лекарственных препаратов. Повышение уровня провоспалительных цитокинов при ХСН приводит к нарушению транспорта железа в организме, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и нарушению эритропоэза (в том числе к снижению синтеза эритропоэтина), что в конечном итоге приводит к дисфункции костного мозга [149].

Большинство научных работ оценивают риск смертельных исходов и качество жизни у пациентов с ХСН, но лишь небольшое количество литературных источников посвящено влиянию коррекции анемического синдрома на течение и прогноз [158,173]. Установлено, что применение эритропоэтина, препаратов железа и гемотрансфузий оказывает положительное влияние на течение ХСН в сочетании с ЖДА, улучшая качество жизни пациентов. Коррекция уровня гемоглобина (до 120 г/л и более) на фоне стандартной терапии ХСН приводит к улучшению функции почек и сердечно-сосудистой системы, положительно влияет на толерантность к физической нагрузке, ФВ ЛЖ, способствует снижению дозы применяемых препаратов (в том числе диуретиков) и частоты госпитализаций данных пациентов. Коррекция ЖДА способствует торможению процесса дистрофии миокарда, гипертрофии левого желудочка [116,118,158].

### **1.6. Патогенетические механизмы железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний**

Звенья, входящие в состав патогенеза:

- Обмен железа
- Нарушение эритропоэза
- Нарушение метаболизма эритропоэтина

#### **1.6.1. Обмен железа**

Железо – часть дыхательной цепи, является важным ее компонентом. Указанный микроэлемент захватывает и транспортирует кислород в организме человека. Несвязанное железо способно образовывать гидроксильные радикалы, разрушающие клетки. Свободное железо практически отсутствует в нормальных условиях, так как оно связывается с апоферритином на стадии циркуляции в организме [86,115,117]. Ферритин, трансферрин и рецептор трансферрина играют важную роль в метаболизме железа. Ферритин способствует сохранению, увеличению запасов железа.

Уровень ферритина у здоровых людей связан с уровнем железа в организме человека (если в организме человека наблюдается повышение уровня ферритина, то и уровень железа также увеличивается) [176]. Основная функция трансферрина заключается в «доставке» железа в клетки, испытывающие в нем существенную потребность. Трансферрин образовывается в клетках печени в зависимости от уровня железа (если в организме наблюдается низкий уровень железа, то происходит повышение синтеза трансферрина). Трансферрин принимает участие в «транспортировке» железа, которое всасывается, после принятия пищи, из тонкой кишки, при этом высвобождаясь из макрофагов.

Рецептор Т-трансферрина, связывающий трансферрин, переносит железо в клетку с более низким рН. Транспортный белок подлежит переработке. Гепсидин, синтезируемый в печени – важный фактор распределения, всасывания в организме железа [48].

Доказано, что в диагностике онкологической патологии значительную роль играет уровень трансферриновых рецепторов, совокупность их в растворимом виде. Данный показатель более специфичен, чем рост С-реактивного белка, ферритина, гепсидина [150,154]. Гепсидин координирует «транспорт» железа в плазме. Данный процесс сопровождается разрушением белка ферропортина, который является транспортером железа в энтероцитах, утилизацией железа макрофагами, выходом железа из гепатоцитов. Требуется отметить, что уровень данного белка обладает обратной корреляцией с уровнем железа, доступным клеткам [19,138,194].

Гепсидин участвует в регулировании уровня железа в плазме, экспрессия гена гепсидина зависит от объема железа в организме, а также от потребности в нем. Эритроферрон контролирует содержание гепсидина, является производным фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) и образуется за счет пула эритробластов. Эритроферрон снижает синтез гепсидина, если потребность в железе для производства гемоглобина высока [19,30]. Если количество гепсидина в организме высокое, то уровень железа для

образования гемоглобина снижается, что наблюдается у людей с анемическим синдромом. Увеличение концентрации гепсидина – защитный механизм, т.к. железо является субстратом для роста патогенных микроорганизмов, злокачественных клеток. Создано новое патофизиологическое явление «ось гепсидин–ферропортин», основной фактор регуляции обмена железа в организме, на основе этого явления создан целый класс заболеваний [11,37,162,186].

Дефицит железа – часть врожденной иммунной защиты организма [28,47]. В случае заражения внеклеточными патогенами гепсидин вызывает деградацию ферропортина, способствуя перемещению железа в макрофаги из внеклеточного пространства [159,164]. В результате развивающегося внеклеточного дефицита железа сокращается его доступность для внеклеточных бактерий. Из этого следует, что введение добавок железа нарушает защитные механизмы от множества бактериальных инфекций [96]. При инфекциях, вызванных внутриклеточными патогенами, происходит подавление ингибирующего действия гепсидина массивной индукцией транскрипции ферропортина, стимулирующего высвобождение из моноцитов железа, снижающих концентрацию железа в клетке [127].

Свободное железо катализирует образование активных форм кислорода в результате реакции Фентона [177,191]. Таким образом, наличие свободного железа не способствует уменьшению неинфекционного воспаления (например, при ожирении). Слабо выраженное неинфекционное воспаление увеличивает концентрацию гепсидина в сыворотке крови, что, в свою очередь, ухудшает эритропоэз [19,37]. Механизмы накопления жира, такие как эволюционировавшая способность накапливать энергию в местах, где меняются времена года, несомненно, представляли эволюционное преимущество. Механизмы гомеостаза железа также полезны, поскольку они снижают риск дефицита железа и перегрузки железом. Однако взаимодействие этих двух полезных гомеостатических систем может вызвать

анемию, что наносит ущерб, учитывая эпидемический уровень ожирения во всем мире [141,172].

В современной научной литературе большое внимание уделяется гомеостазу железа во время беременности и в раннем детстве. Из-за быстрого роста в эти периоды дефицит железа наблюдался у 42% беременных женщин во всем мире, и у 47% детей. Анемия поражает 11% детей, 14% небеременных женщин и 23% беременных женщин в развитых странах, по сравнению с 80% детей, 52% небеременных женщин и 61% беременных женщин в Африке. По оценкам ВОЗ, в 2016 году 273 тысячи человек умерли в результате железодефицитной анемии, 97% из которых произошли в странах с низким и средним уровнем дохода. Насыщение продуктов питания железом снизило распространенность анемии почти на 38% в регионах, не эндемичных по малярии [152].

Дефицит железа особенно опасен во время развития центральной нервной системы. У грызунов дефицит железа ухудшает синтез нейромедиаторов, а также влияет на миелинизацию олигодендроцитов в гиппокампе, который отвечает за память и распознавание. Более того, синтез дофаминергических нейротрансмиттеров был нарушен в базальных ганглиях [29,135], что было связано с постоянными изменениями в поведении, которые сохранялись даже при добавлении железа в пищу после отлучения от материнского молока. Анемия у младенцев в возрасте 8 месяцев была предиктором плохого двигательного развития в 18 месяцев. Младенцы с анемией были осторожны, замкнуты и проявляли меньше социального взаимодействия [51,105]. Дефицит железа с анемией или без нее был связан с нарушением нейронной передачи сигналов и снижением памяти, которая была более выраженной, когда это происходило в раннем возрасте. У пациентов с длительной анемией в раннем возрасте снижение гемоглобина на 10 г/л было связано со снижением коэффициента IQ на 1 балл, прием добавок железа способствовал улучшению социального и эмоционального развития [109,128].

### 1.6.2. Нарушение пролиферации и дифференцировки клеток эритропоэза

Паразитарная инвазия, нарушения иммунной системы, новообразования способствуют активации, пролиферации CD3 Т-лимфоцитов, циркулирующих моноцитов крови, тканевых макрофагов, продуцирующих разные цитокины - гамма-интерферон (IFN- $\gamma$ ) из Т-клеток; TNF- $\alpha$ , интерлейкин-1 (IL-1) и интерлейкин-6 (IL-6) из моноцитов [53,101]. IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 и IL-6 способствуют апоптозу клеток-предшественников эритропоэза. Указанные цитокины снижают уровень эритропоэтина (снижается синтез эритропоэтина), что снижает уровень его активности в организме. В процессе изучения литературных источников, было выявлено, что интерлейкин-6 – важное звено в патогенезе анемий разного генеза, в том числе анемии хронических заболеваний [24,26,139]. Интерлейкин-6 ингибирует TNF- $\alpha$  и способствует транскрипции ферритина, являющегося основным источником запаса железа в организме человека. Также данный цитокин снижает эритропоэз через иные патофизиологические механизмы, не имеющие связи с нарушением всасывания и транспорта железа в организме. [32]. Интерлейкин-6 ингибирует экспрессию SLC4a1 гена в клетках-предшественниках эритропоэза, тем самым сокращая продукцию гемоглобина [36]. Данный цитокин, в совокупности с активинем В, интерлейкином-22, увеличивает экспрессию гепсидина [39,114].

Белки острой фазы воспаления способны связываться с трансферрином, подавляя транспорт железа в клетки-предшественники эритропоэза, препятствуя их дифференцировки, пролиферации. Механизм нарушения деления, созревания клеток эритропоэза описан и для ферритина; однако он плохо изучен и требует уточнения патофизиологических аспектов. Однако многие исследователи утверждают, что этот механизм связан с уровнем железа, доступным эритроидным клеткам-предшественникам [90].

### **1.6.3. Снижение синтеза эритропоэтина и биологической активности**

Проводя анализ литературы, было выявлено, что у многих пациентов уровень эритропоэтина не соответствует уровню тяжести анемии. Также было установлено искажение реакции на гипоксию у пациентов, имеющих анемический синдром, что имеет косвенную связь с нарушением в организме обмена железа. Бактериальные полисахариды, цитокины,  $\gamma$ -интерферон могут увеличивать синтез свободных радикалов кислорода и оксида азота, снижая экспрессию эритропоэтина [92].

Активные формы кислорода ингибируют факторы транскрипции, увеличивающие уровень эритропоэтина, запускают апоптоз клеток, синтезирующих эритропоэтин. Уровень циркулирующих цитокинов имеет обратную корреляционную связь с уровнем эритропоэтина и эритроидных предшественников. [93,103].

### **1.7. Современные аспекты диагностики анемии**

Благодаря современным лабораторным методам появляется возможность для эффективной диагностики гипохромных состояний. Своевременно поставленный правильный диагноз ЖДА имеет важное значение для подбора терапии. Кроме того, применение препаратов железа должно быть обоснованным, в правильно подобранной дозировке (по данным ВОЗ не более 200 мг в сутки), иначе это повлечет перегрузку организма железом, которое, в свою очередь, будет провоцировать множественные поражения органов и систем организма и увеличивать риск смертности данных пациентов [8,106,107].

Доказано, что незначительные отклонения параметров общего анализа крови (в частности, MCV, MCH) от референтных значений зачастую игнорируется врачами, но, тем не менее, отклонения данных параметров может быть клинически значимы. Также при интерпретации лабораторных исследований следует обращать внимание на изменение вышеуказанных параметров в динамике, особенно в пожилом возрасте [27,131]. Случаи нормализации или превышения референтных значений MCV, MCH у

пациентов с ЖДА без применения препаратов железа могут свидетельствовать о возникновении сопутствующей гиперхромной анемии, маскируя основную патологию и приводя к мнимому улучшению результатов лабораторных исследований [22,151,199].

Также для диагностики ЖДА в современной практике применяют определение уровня железа в сыворотке крови и ферритина. Однако, необходимо учитывать, что в случае наличия воспалительного процесса в организме (в том числе при воспалительных заболеваниях кишечника, таких как язвенный колит и болезнь Крона), ферритин часто соответствует референтным значениям, при этом уровень железа сыворотки крови и гемоглобина значительно снижается [35,41,62,84].

Часто в клинической практике имеются трудности в определении причины анемии (в том числе ЖДА) и требуется проведение различных инструментальных методов исследований (кал на скрытую кровь, рентгенография органов грудной клетки, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, у женщин – проведение ультразвукового исследования (УЗИ) матки и придатков) [88,97,72].

Также в настоящее время перспективным инструментальным исследованием в клинической практике является капсульная эндоскопия. В некоторых случаях, когда проведенная колоноскопия и эзофагогастродуоденоскопия оказываются неэффективными в качестве методов диагностики патологического процесса в ЖКТ, вызвавшего ЖДА, данный метод позволяет оценить целостность и изменения слизистой (наличие объемных образований) на всем протяжении ЖКТ (в том числе в тонком кишечнике) [7,100].

По статистике врачи первичного звена могут определить этиологию и патогенез ЖДА с помощью рутинных методов исследований только в 53 % случаев (общий клинический и биохимический анализы крови). Вероятность постановки правильного диагноза снижается прямо пропорционально возрасту пациента [33,34].



При длительном хроническом воспалении (в том числе сопровождающим сердечно-сосудистые заболевания) имеются сложности в дифференциальной диагностике анемий. Для определения этиологии анемии (ЖДА или анемия хронических заболеваний) применяют оценку уровня ретикулоцитарного гемоглобина. Учитывая короткую продолжительность жизни ретикулоцитов (1-2 дня), оценка уровня данного показателя способствует выявлению ранее сформировавшегося дефицита железа в организме человека [3,85,99,142,181,197].

Рацион питания играет важную роль в сохранении в норме уровня микроэлементов в организме человека (в том числе уровня железа). Подбор определенного набора продуктов питания при ЖДА способствует поддержанию гемоглобина на достигнутом уровне после проведения терапии препаратами железа. Добавление в рацион питания овощей, фруктов способствует лучшему усвоению железа в организме [5]. Также доказано, что применение витамина С вместе с препаратами железа способствует восстановлению трехвалентного железа до двухвалентного железа, активации железосодержащих ферментов, таких как сукцинатдегидрогеназа и цитохромоксидаза [4,18,21].

Сорбит, янтарная и пировиноградная кислоты; фруктоза, цистеин, алкиловый спирт, никотинамид, инулин и ряд иных фруктоолигосахаридов способствуют лучшему всасыванию железа в организме. В то же время препятствуют всасыванию железа фосфаты, оксалаты, фитаты, различные дубильные соединения, антациды, антибактериальные препараты (например, препараты тетрациклинового ряда), этилендиаминтетраацетат. Также алкоголь и некоторые лекарства могут повышать риск развития дефицита железа [38,43,45,57,61].

Доказано, что соединения танина, содержащиеся в чае способствуют уменьшению всасывания железа на 62%. В ряде европейских, а также среднеазиатских государств достаточно распространенной практикой

является включение чая в питательный рацион детей от 0 до 3 лет, что способствует формированию дефицита железа в организме [98,157].

Правильно подобранный рацион питания с исключением продуктов и соединений, препятствующих всасыванию железа в тонком кишечнике, в случае возникновения тяжелой ЖДА не способен восстановить запасы железа в организме. Только применение препаратов железа способствует нормализации уровня железа в сыворотке крови и уровня гемоглобина [168].

Основой терапии ЖДА является применение препаратов двухвалентного и трехвалентного железа. При этом в настоящее время в соответствии с рекомендациями ВОЗ доказано, что парантеральные и пероральные формы препаратов в одинаковой мере способствуют устранению железодефицита и восстановлению уровня гемоглобина [94,122,146].

В большинстве случаев врачи первичного звена игнорируют наличие анемии легкой степени тяжести (уровень гемоглобина до 90 г/л) у пациентов пожилого и старческого возраста. Врачи-специалисты воспринимают данное явление, как результат старения, но не как признак самостоятельного заболевания [49,75]. Важность диагностики и своевременного лечения анемии обусловлена возможным ухудшением течения основного и сопутствующего заболеваний у коморбидных пациентов, способствует снижению толерантности к физической нагрузке и ухудшает качество жизни пациентов [77].

### **1.8. Роль регистров пациентов в совершенствовании системы диагностики и своевременного лечения хронических заболеваний**

Для решения проблемы, связанной с оценкой качества оказания медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями, в клинической практике в настоящее время все чаще применяются разнообразные регистры. По данным ВОЗ регистром пациентов называется совокупность документов, содержащих единую информацию о лицах, ведется систематически и комплексно, обеспечивает заранее определенную

научную, клиническую или политическую цели [89]. Он не предопределяет количество собранных данных, которое может быть минимальным или обширным, но подразумевает непрерывность, в отличие от кросс-секционного (поперечного) исследования.

Регистры пациентов – основной инструмент, способствующий дальнейшему развитию клинических исследований в области орфанных заболеваний, повышению эффективности лечения пациентов, планированию ресурсов системы здравоохранения. Регистры можно использовать для объединения ограниченных данных для клинических или эпидемиологических исследований. Данные системы учета и отчетности за счет хранения больших массивов данных дают возможность проведения длительных клинических испытаний с набором большого количества оцениваемых в динамике параметров [103,130].

Регистры пациентов обладают высокой ценностью, если их работа направлена на оценку, анализ данных орфанных заболеваний с возможностью разработки новых методов обследования, тактики ведения пациентов, лечебно-профилактических мер [59].

Имеется огромный опыт в создании регистров пациентов для оценки течения и контроля терапии острого коронарного синдрома. Данные системы мониторинга позволяют проводить своевременную коррекцию терапии у пациентов с данной нозологией, оценивать эффективность применения реперфузионных вмешательств, приверженность пациентов к применяемой схеме терапии в стационарных и амбулаторных условиях [60,64,65,70,74].

Оценка лечения пациентов с артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями осуществляется через специально разработанные регистры амбулаторной кардиологической помощи, что дает возможность оценки приверженности лечению, прогноза дальнейшего исхода имеющегося заболевания у пациентов, в том числе на амбулаторно-поликлиническом уровне [1,20,69,111,113].

С целью вторичной профилактики и оценки приверженности к терапии во многих субъектах Российской Федерации созданы регистры пациентов с глаукомой [1,54]. Также имеются региональные регистры учета пациентов с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и системным васкулитом, созданные с целью контроля за тактикой ведения данных пациентов на амбулаторном и стационарном уровнях [9,13,40,42,71,79]. Создание регистров пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона направлено на оценку необходимости оказания высокотехнологичных видов медицинской помощи, своевременное лекарственное обеспечение, вторичную профилактику [43,77,80,87].

Регистр пациентов с хроническим миелоидным лейкозом создан для мониторинга эффективности применяемой терапии, тогда как регистр пациентов, имеющих острый лейкоз, применяется, чтобы оценить выживаемость в соответствии с типом заболевания и применяемого протокола лечения [81]. Следует отметить, что аналогичные задачи преследуют регистры пациентов с тромбоцитопенией, гемофилией [82,83]. В настоящее время создан регистр доноров стволовых гемопоэтических клеток для неродственной трансплантации клеток, которая зачастую является единственным способом спасения жизни пациента [66,73].

На сегодняшний день, исходя из анализа литературных источников, можно сделать вывод, что проблема влияния ЖДА на тяжесть течения стабильной стенокардии мало изучена. Однако, учитывая, что ЖДА наиболее часто сопутствует стабильной стенокардии, данная проблема является актуальной и требует дальнейшего изучения. По нашему мнению, разработка и внедрение в клиническую практику соответствующего компьютерного регистра пациентов позволит своевременно выявлять пациентов с данной патологией, подбирать и корректировать схему терапии препаратами железа, увеличит эффективность вторичной профилактики возникновения данных состояний.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика изучаемого контингента

Дизайн исследования представлен на рис. 2.1.

Диссертационное исследование выполнено на базах БУЗ ВО «Рамонская РБ», БУЗ ВО «Верхнехавская РБ».

План проведения научного исследования был одобрен на заседании этического комитета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет» имени Н.Н. Бурденко Минздрава России, протокол № 8 от 16.10.2020 г.

Исследование включало в себя шесть этапов.

На первом этапе была создана и апробирована компьютерная программа мониторинга «Система мониторинга лечебно-диагностического процесса у пациентов с анемией»: свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019665676; зарегистрировано в реестре программ для ЭВМ 21.11.2019.

На втором этапе с помощью компьютерной программы мониторинга «Система мониторинга лечебно-диагностического процесса у пациентов с анемией» проводилось заполнение БД регистра пациентов. Для проведения научного исследования в соответствии с критериями включения и исключения было отобрано 1210 пациентов со стабильной стенокардией. Каждый пациент находился под диспансерным наблюдением врачей общей практики (врачей-терапевтов) БУЗ ВО «Рамонская РБ», БУЗ ВО «Верхнехавская РБ». При этом 500 пациентов имели стабильную стенокардию в сочетании с ЖДА (115 мужчин и 385 женщин) (основная группа) и 710 пациентов со стабильной стенокардией без сопутствующей ЖДА (194 мужчины и 516 женщин) (контрольная группа). Длительность анамнеза заболевания в контрольной и основной группе составила  $8,1 \pm 1,4$  лет и  $7,8 \pm 2,2$  лет соответственно (статистические отличия отсутствовали ( $p > 0,05$ )).

Диагноз стабильной стенокардии устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава РФ «Стабильная ишемическая болезнь сердца (2020)» на основании типичной клинической картины заболевания, данных ЭКГ, ЭХО-КГ, а также в случае высокой предтестовой вероятности ИБС на основании данных коронарографии [95].

Медикаментозное лечение стабильной стенокардии проводилось в соответствии со стандартным алгоритмом ведения пациентов с данной патологией и включало селективные бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, антитромбоцитарные препараты, статины, нитраты по потребности.

На третьем этапе всем пациентам проведен общий клинический и биохимический анализы крови, определялись следующие показатели:

1. Уровень гемоглобина (Hb), гематокрита (Ht), средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC);

2. Уровень железа в сыворотке крови, коэффициент насыщения трансферрина железом;

3. Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) с определением латентной (скрытой) железосвязывающей способности сыворотки (ЛЖСС).

Также были проведены ЭКГ, ЭХО-КГ, тест шестиминутной ходьбы, у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с ЖДА определено качество жизни с помощью опросников SF-36 и FACT-An.

На четвертом этапе после дообследований проводилась коррекция терапии с применением препаратов железа в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Минздрава РФ по диагностике и лечению ЖДА [31].

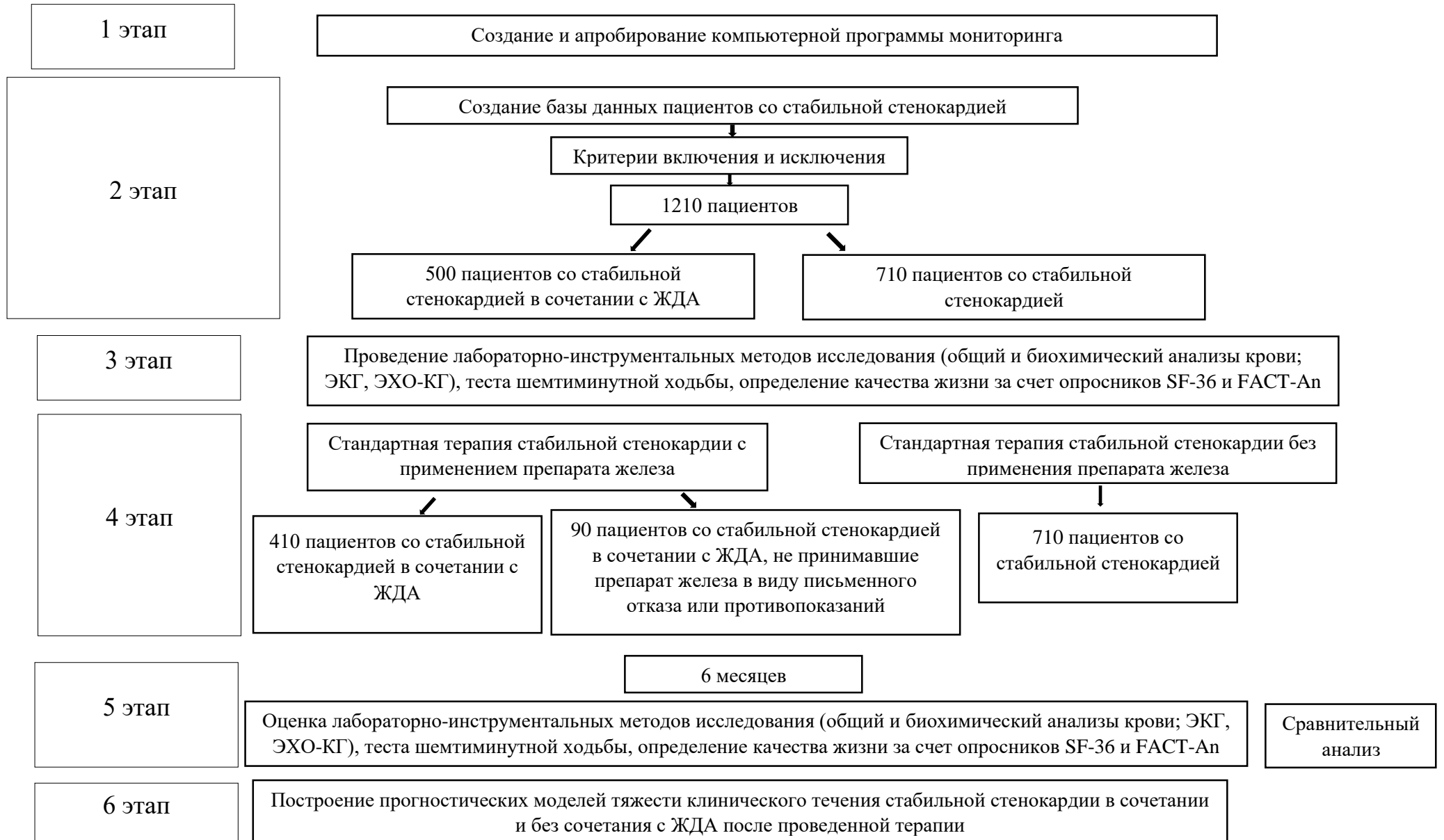


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

На пятом этапе после проведенной терапии препаратом железа снова проведены вышеуказанные дообследования с целью определения динамики показателей лабораторно-инструментальных исследований, качества жизни пациентов со стабильной стенокардией в сочетании ЖДА.

На шестом этапе исследования для каждой из групп (контрольная и основная группы) построены прогностические модели тяжести клинического течения стабильной стенокардии в сочетании и без сочетания с ЖДА после проведенной терапии (через 6 месяцев терапии).

Критериями включения в основную группу научного исследования являлись наличие диагноза стабильной стенокардии в сочетании с ЖДА (уровень гемоглобина у мужчин менее 130 г/л, у женщин – менее 120 г/л), а также добровольное информированное согласие на участие.

Критериями включения в контрольную группу научного исследования являлись наличие диагноза стабильной стенокардии без сочетания с ЖДА (уровень гемоглобина у мужчин более 130 г/л, у женщин – более 120 г/л), а также добровольное информированное согласие на участие.

Критерии исключения из исследования включали в себя:

- 1) Наличие хронической болезни почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>);
- 2) Беременность или лактация;
- 3) Онкологические заболевания;
- 4) Сопутствующие эрозивно-язвенные заболевания желудочно-кишечного тракта;
- 5) Наличие отклонений по результатам рентгенографии органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза; УЗИ щитовидной железы, эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии;
- 6) Инфаркт миокарда в анамнезе;
- 7) Бронхиальная астма.



В соответствии с приказом Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации от 17.07.2019 № 409 «Об утверждении методики определения возрастных групп населения» трудоспособным возрастом на 2022-2023 года для мужчин считается возраст до 61 года, для женщин – до 56 лет. Распределение пациентов основной группы в соответствии с возрастными группами отображено в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Возрастные и гендерные особенности пациентов, включенных в основную группу

Возрастные группы, лет	Пол				в общей сложности	
	мужчины, n= 115		женщин, n=385			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
50-60	31	26,9	114	29,6	145	29,0
61-70	57	49,6	228	59,2	285	57,0
71-80	26	22,6	36	9,4	62	12,4
81-85	1	0,9	7	1,8	8	1,6
Общая	115	100	385	100	500	100

Средний возраст пациентов, включенных в основную группу, составил  $65,36 \pm 6,4$  лет. В данной группе преобладали женщины, они составляли около трех четвертых от общего числа исследуемых (77%, n=385). Доля мужчин при этом составляла 23% (n=115). В возрастной группе от 50 до 60 лет состояло 145 пациентов, преобладали женщины (мужчин – 31, женщин – 114). В возрастной группе от 61 до 70 лет также преобладали женщины (мужчин - 57, женщин - 228). В группе от 71 до 80 лет было включено 5,2% мужчин (n=26) и 7,2% женщин от общего числа (n=36), в группе от 81 до 85 лет – 0,2% мужчин (n=1) и 1,4% женщин (n=7).

Распределение пациентов контрольной группы в соответствии с возрастными группами отображено в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Возрастные и гендерные особенности пациентов в контрольной группе

Возрастные группы, лет	Пол				в общей сложности	
	мужчины, n= 194		женщин, n=516			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
50-60	49	25,3	166	32,2	215	30,3
61-70	47	24,2	158	30,6	205	28,9
71-80	44	22,7	142	27,5	186	26,2
81-85	54	27,8	50	9,7	104	14,6
Общая	194	100	516	100	710	100

Средний возраст пациентов контрольной группы составил  $67,5 \pm 10,3$  лет. При этом в данной группе преобладали также женщины, они составляли около трех четвертых от общего числа пациентов (72,7%, n=516). Доля мужчин при этом составляла 27,3% (n=194). В возрастной группе от 50 до 60 лет состояло 215 пациентов, преобладали женщины (мужчин – 49, женщин – 166). В возрастной группе от 61 до 70 лет также преобладали женщины (мужчин -47, женщин - 158). В группе от 71 до 80 лет было включено 6,2% мужчин (n=44) и 20% женщин от общего числа (n=142), в группе от 81 до 85 лет – 7,6% мужчин (n=54) и 7% женщин (n=50).

Статистически значимых различий по полу и возрасту между пациентами контрольной и основной группы не выявлено ( $\chi^2=2,8$ ,  $p=0,1$ ;  $p=0,098$ , соответственно).

У 42% пациентов, включенных в контрольную и основную группу, были выявлены другие сопутствующие заболевания, которые представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Типы сопутствующих заболеваний у пациентов основной и контрольной групп

Сопутствующая патология	Основная группа		Контрольная группа		$\chi^2$	p
	N	%	N	%		
Гипертоническая болезнь	108	21,6	172	24,2	0,76	0,46
Сахарный диабет II типа	42	8,4	51	7,7	0,83	0,54
Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)	33	6,6	38	8,2	0,99	0,23
Хронический пиелонефрит	27	5,4	32	4,5	0,77	0,48

Также у 11% пациентов, включенных в контрольную и основную группу, была выявлена хроническая сердечная недостаточность (таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Распределение ХСН у пациентов основной и контрольной групп по стадиям

Стадии ХСН*	Основная группа		Контрольная группа		$\chi^2$	p
	N	%	N	%		
I	39	7,8	58	8,1	0,98	0,21
IIА	23	4,6	35	4,9	0,76	0,46
IIБ	0	0	0	0	-	-
III	0	0	0	0	-	-

\* - Классификация ХСН по стадиям (Н. Д. Стражеско, В. Х. Василенко)

Проведен анализ частоты применения хирургических методов лечения ишемической болезни сердца у пациентов основной и контрольной групп (таблица 2.5).

Таблица 2.5 – Частота проведенных хирургических методов лечения у пациентов основной и контрольной групп

Тип хирургического метода лечения	Основная группа		Контрольная группа		$\chi^2$	p
	N	%	N	%		
Чрескожные коронарные вмешательства	11	2,2	15	2,1	0,84	0,56
Аортокоронарное шунтирование	18	3,6	24	3,4	0,77	0,48

Медикаментозная терапия стабильной стенокардии у пациентов основной и контрольной групп представлена в таблице 2.6.

Таблица 2.6 – Медикаментозное терапия стабильной стенокардии у пациентов основной и контрольной групп

Группа препаратов	Основная группа		Контрольная группа		$\chi^2$	p
	N	%	N	%		
Селективные бета-блокаторы	461	92,2	667	94	0,92	0,74
Блокаторы кальциевых каналов	39	7,8	43	6	0,72	0,38
Антитромбоцитарные препараты	500	100	710	100	0,32	1,0
Статины	500	100	710	100	0,32	1,0
Нитраты	315	63	412	58	0,62	0,28
Диуретики*	12	2,4	19	2,7	0,84	0,56
иАПФ	108	21,6	172	24,2	0,76	0,46

\* - данные группы препаратов применялись у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

В зависимости от тяжести железодефицитной анемии процент пациентов со стабильной стенокардией в основной группе показан на диаграмме (рисунок 2.2).

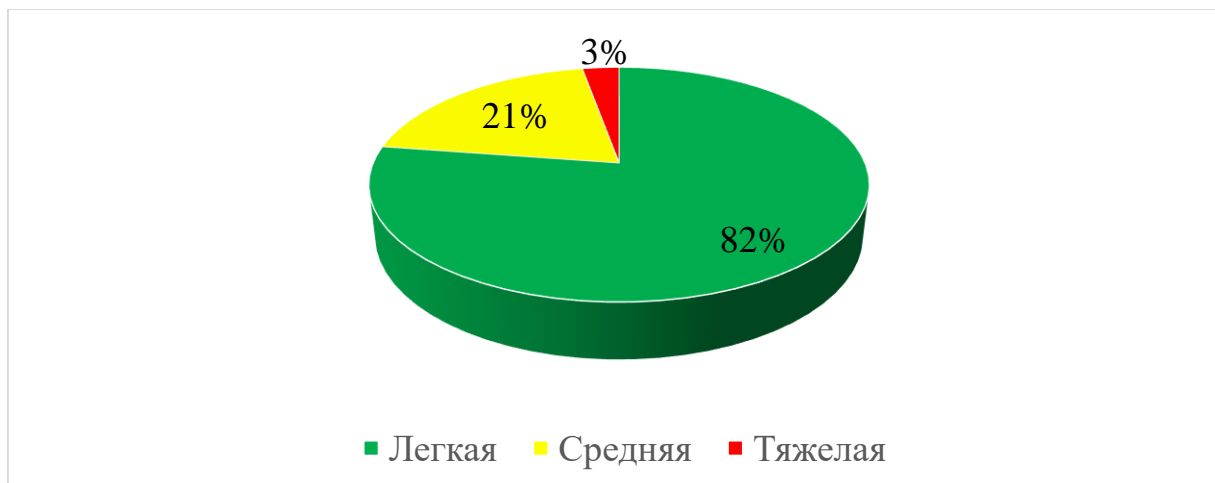


Рисунок 2.2 – Процентное распределение пациентов со стабильной стенокардией по степени тяжести анемии

В целом в основной группе пациентов анемия легкой степени наблюдалась в 410 случаях (82%, из них 303 женщины и 107 мужчин) -  $Hb = 93,8 \pm 4,4$  г/л (у мужчин –  $96 \pm 7,0$  г/л, у женщин –  $93,0 \pm 2,6$  г/л), средней тяжести - 75 пациентов (15%, из них 69 женщин и 6 мужчин) -  $Hb = 74,4 \pm 3,5$  г/л (у мужчин –  $77,7 \pm 8,3$  г/л, у женщин –  $74,1 \pm 2,8$  г/л), тяжелая степень - 15 пациентов (3%, из них 13 женщин и 2 мужчин) -  $Hb = 55,2 \pm 6,5$  г/л (у мужчин –  $55,0 \pm 5,7$  г/л, у женщин –  $55,2 \pm 6,8$  г/л).

## 2.2. Методы исследования и их обоснование

### 2.2.1 Лабораторное исследование крови

Выполнялся общий и биохимический анализы крови.

Анализируемые лабораторные показатели крови:

1. уровень гемоглобина ( $Hb$ , г/л);
2. гематокрит (%);
3. количество эритроцитов;
4. средний объем эритроцитов ( $MCV$ );
5. среднее содержание гемоглобина в эритроците ( $MCH = Hb/V$ , где  $V$  - количество эритроцитов в 1 литре крови);
6. средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах ( $MCHC = Hb/Ht$ );

7. общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС, мкмоль/л);
8. коэффициент насыщения трансферрина железом (НТЖ, %);
9. ферритин сыворотки (мкг/л);
10. сывороточный уровень железа (мкмоль/л).

Для выполнения указанных анализов кровь собиралась в специальную пробирку объемом 2-3 мл с антикоагулянтом (трехкалийная соль уксусной кислоты).

Референтные значения анализируемых лабораторных показателей крови представлены в таблице 2.7.

Таблица 2.7 – Референтные значения лабораторных показателей крови

Показатель	Референтные значения
Уровень гемоглобина (г/л)	Мужчины >130; Женщины >120
Гематокрит (%)	Мужчины - 40-48; Женщины- 36-42
Эритроциты ( $10^{12}/л$ )	4,0-5,0
Средний объем эритроцитов (МСV, фл)	75-100
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН, пг)	27-33
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (МСНС, г/дл)	30-38
Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС, мкмоль/л)	27,8 – 53,7
Коэффициент насыщения трансферрина железом (НТЖ, %)	15 – 45
Ферритин сыворотки (мкг/л)	Мужчины – 20-250; Женщины – 10-120
Сывороточный уровень железа (мкмоль/л)	Мужчины – 12,5 – 32,2 Женщины – 10,7 – 32,2

**Сывороточное железо** определялось в соответствии с бета-фенантролиновым методом с соблюдением правил выполнения.

Перед началом тестирования необходимо оптимально обработать пробирки, используя соляную кислоту, а затем промыть их бидистиллированной водой. Использование дистиллированной воды, дополненной железом, может серьезно повлиять на результаты эксперимента. Для сушки пробирок не следует использовать специальные сушильные шкафы, чтобы избежать возможного попадания железа. Пробирки, содержащие кровь, необходимо плотно закрыть крышкой, чтобы избежать попадания металлических частиц в результате центрифугирования. Принцип метода заключается в осаждении белков трихлоруксусной кислотой и восстановлении всего железа путем добавления ацетата аммония и гидразина при оптимальном рН 4,8-5,0. Двухвалентное железо формирует окрашенный комплекс с бетафенантралином, который затем превращается в сульфатированную форму с помощью хлорсульфоновой кислоты.

**Определение ОЖСС.** Для проведения анализа сыворотку крови выдерживают с раствором трехвалентного железа. Избыточный объем солей железа путем адсорбции на карбонате магния, а затем определяют уровень железа в супернатанте.

Формула вычисления **ЛЖСС** = **ОЖСС** – сывороточное железо(мкмоль/л).

$$\text{Формула расчета НТЖ\%} = \frac{\text{Сывороточное железо}}{\text{ОЖСС}} \times 100.$$

Нормативный уровень **НТЖ** – **15-45%**.

Все устройства перед выполнением исследований подвергались тестированию.

### 2.2.2. Определение функционального класса стенокардии напряжения

ФК стенокардии напряжения определялся в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава РФ «Стабильная ишемическая болезнь сердца (2020)» (таблица 2.8).

Таблица 2.8 – Функциональные классы стенокардии напряжения в зависимости от физической нагрузки

I ФК	Обычная для пациента физическая нагрузка не вызывает приступов стенокардии. Стенокардия возникает только при физической нагрузке высокой интенсивности и продолжительности.
II ФК	Приступы стенокардии возникают при средней физической нагрузке: быстрой ходьбе, после приема пищи, при выходе на холод, ветре, при эмоциональном стрессе, подъеме в гору, по лестнице более чем на один этаж (>2 пролетов) или в течение нескольких часов после пробуждения.
III ФК	Приступы стенокардии резко ограничивают физическую активность: возникают при незначительной физической нагрузке: ходьбе в среднем темпе до 500 м, при подъеме по лестнице на 1—2 пролета. Изредка приступы возникают в покое.
IV ФК	Неспособность к выполнению любой, даже минимальной нагрузки из-за возникновения стенокардии. Приступы возникают в покое.

Для объективизации изменений толерантности к физической нагрузке в процессе лечения также был проведен тест шестиминутной ходьбы.

**Описание метода:** тест проводился в первую половину дня в условиях коридора медицинской организации. Тест проходил в индивидуальном для пациента максимально быстром темпе (избегая появления болевых ощущений, одышки, мышечной усталости или тяжести в ногах, головокружений, слабости), обеспечивающем прохождение максимальной



дистанции в течение 6 минут. Отслеживалась динамика клинического состояния пациента исходно и после пробы, а также частота сердечных сокращений и уровень артериального давления.

### **2.2.3. Методы лечения**

В основной группе пациентов для лечения железодефицитной анемии применялся препарат железа: пероральный препарат – железа (III) гидроксид полимальтозат (Феррум Лек, Lek d.d., Словения).

**Феррум Лек** – препарат для перорального приема, 1 жевательная таблетка которого содержит 100 мг железа (III) гидроксида полимальтозата, принимаемого пациентами непосредственно во время еды или сразу после нее. В среднем размер суточной дозы чистого железа в случае назначения Феррум Лек пациентам был равен 200 мг, т.е. 2 жевательные таблетки в сутки. Данный препарат отличается минимальным количеством побочных эффектов, в особенности если сравнивать его с другими пероральными препаратами железа [26,56].

Длительность лечения ЖДА – 18-24 недели, средняя длительность терапии пациентов с ЖДА в исследовании -  $160,1 \pm 8,4$  дня.

### **2.2.4. Оценка качества жизни**

Оценка качества жизни пациентов производилась с использованием валидизированного опросника – шкалы SF-36 (Short Form Medical Outcomes Study 36).

Опросник включал 36 пунктов, разделенных на 8 шкал: физическое функционирование, телесная боль, ролевая деятельность, общее здоровье, социальное функционирование, жизнеспособность, психическое здоровье, эмоциональное состояние. Из результатов по полученным отдельным шкалам происходит формирование 2 показателей: физическое и душевное (психологическое) благополучие.

Все шкалы оцениваются от 0 до 100, где 0 указывает на наличие низкого уровня здоровья, а 100 – на полное здоровье.

В Российской Федерации нет анкеты, которая позволяет провести оценку уровня качества жизни пациентов, имеющих анемию. По этой причине в процессе анкетирования использовалась шкала «Анемия» опросника FACT-An (Functional Assessment of Cancer Therapy; версия 4). Согласно шкале «Анемия» пациент самостоятельно оценивает объективное состояние здоровья по шкале от 0 до 5 баллов. С этой целью, пациенту предоставлялся список, включающий 20 утверждений. Пациент, отвечающий на утверждение, должен был оценить значимость этого утверждения, на основании своего состояния за крайние 3 дня.

0 баллов – «совершенно не согласен с утверждением», 5 баллов – «полностью согласен с утверждением». Пациенты сами отвечали на утверждения в соответствии с состоянием своего здоровья.

#### **2.2.5. Компьютерная программа «Система мониторинга лечебно-диагностического процесса у пациентов с анемией»**

Для программирования разработанной компьютерной программы «Система мониторинга лечебно-диагностического процесса у пациентов с анемией» использовалась среда CodeGear Delphi. При этом реестр базы данных создан на системе управления базами данных Microsoft Access. За счет ActiveX (ADO / dbGo) происходит доступ к данным из программного приложения. Данная компьютерная совместима со всей линейкой операционных систем Windows, где интегрированы требуемые инструменты для того, чтобы выполнить запуск данного программного продукта. В состав программы мониторинга входят следующие части:

- «паспортная часть»,
- «данные диагностики».

Разработанная компьютерная программа мониторинга не требует аппаратных ресурсов компьютера и может работать на любом устройстве, который соответствует требованиям Windows XP или более новой операционной системы.

Следует отметить, что после того, как выполняется вход пользователем в приложение, запускается главный экран с отображением следующих разделов (рисунок 2.3):

1 – раздел, отвечающий за введение данных пациентов (в данном разделе вносятся сведения о пациентах, включаемых в регистр);

2 – раздел, отвечающий за формирование отчетов по сформированной БД пациентов (имеются различные функции для группировки данных и выводу на экран необходимых сведений);

3–элемент графического интерфейса при нажатии которого происходит выход из программного ресурса.

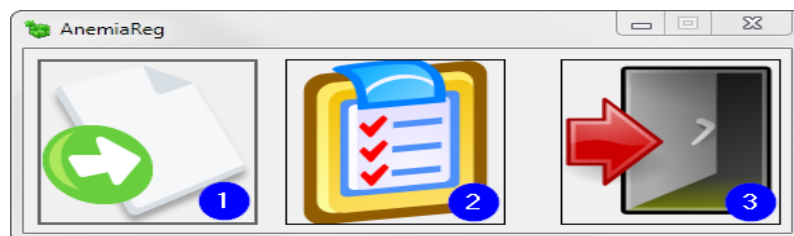


Рисунок 2.3 – Основная форма компьютерной программы

При входе в раздел, отвечающий за введение данных пациентов, происходит открытие формы, отображающей паспортные данные гражданина (рисунок 2.4).

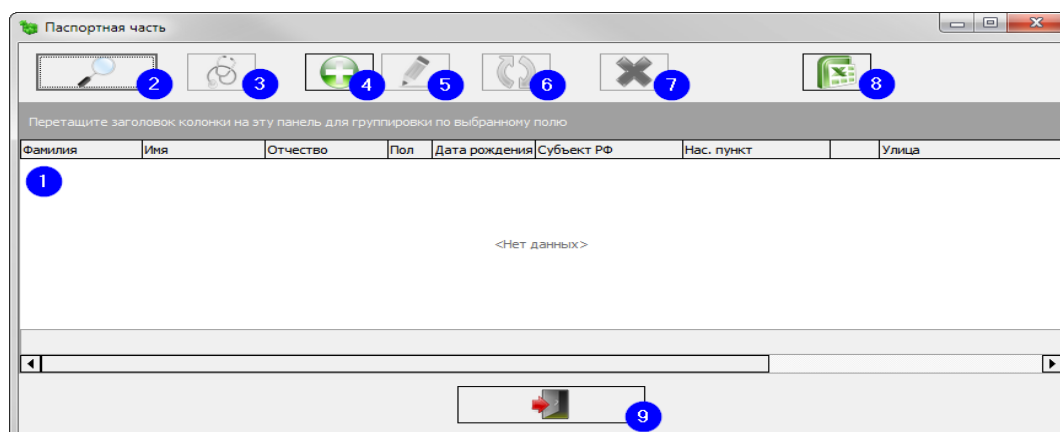


Рисунок 2.4 – Окно ввода и отображения паспортных данных пациентов

В окне ввода и отображения паспортных данных пациентов имеются следующие разделы для работы врача-специалиста (рисунок 2.4):

1 – окно, отображающее введенные ранее данные в БД пациентов;

2 – кнопка «Поиск» (для поиска данных о ранее внесенных в БД пациентов);

3 – окно, вызывающее открытие раздела, где внесены данные о пациенте (информация о анамнезе пациента, сопутствующих заболеваниях, ранее проведенной терапии, результатах лабораторно-инструментальных методов исследования);

4,5 – разделы добавления новых или изменения уже внесенных данных о пациенте;

6 – обновление или повторное открытие запрашиваемых сведений о пациенте;

7 – удаление внесенных данных из компьютерной программы.

8 – экспорт сгруппированных запрашиваемых данных о пациентах в файл Microsoft Excel;

9 – элемент графического интерфейса при нажатии которого происходит выход из раздела компьютерной программы.

Для поиска необходимых данных о пациенте используется раздел «Поиск» (рисунок 2.5). Некоторые поля из раздела «Паспорт» и данные опроса могут быть использованы в качестве критериев поиска.

Рисунок 2.5 – Форма поиска данных компьютерной программы

Для поиска в поле паспортной части могут быть введены следующие данные: любая часть фамилии (к примеру, если указать «ПО» в качестве

фамилии, то будут найдены и указаны записи, где «ПО» имеется в любой части фамилии – «ПОГОРЕЛОВА», «КАРПОВА», «ПОПОВА» и пр.), имени, отчества, даты рождения, любая часть СНИЛС или полиса обязательного медицинского страхования. Также для поиска пациентов с определенными результатами лабораторных и инструментальных исследований, конкретным диагнозом и наличием сопутствующих заболеваний могут быть введены: показатели общего и биохимического анализов крови, наименование основного и сопутствующего диагноза (в том числе диагноз «Анемия») (коды по МКБ-10).

Если в разделе «Поиск» нижняя и верхняя часть были заполнены в диапазоне определенных значений, то в результатах поиска отобразятся записи, по которым искомый параметр пребывает в следующих границах: нижняя граница  $\leq$  параметр  $\leq$  верхняя граница. Если в разделе «Поиск» заполнена только нижняя часть в результатах поиска отобразятся записи, где искомый параметр будет находиться в следующих границах: нижняя граница  $\leq$  параметр. Если в разделе «Поиск» заполнена только верхняя часть в результатах поиска отобразятся записи, где искомый параметр будет находиться в следующих границах: параметр  $\leq$  верхняя граница. Такая кнопка, как «Очистить» применяется для того, чтобы очистить параметры поиска.

Раздел внесения и изменения паспортных данных в компьютерную программу мониторинга представлен на рисунке 2.6.

Данный раздел предназначен для внесения новых или изменения ранее введенных паспортных данных пациентов:

- поля «Субъект Российской Федерации», «Населенный пункт» заполняются автоматически для определенного субъекта Российской Федерации;
- за счет встроенного в компьютерную программу справочника адресов Субъекта Российской Федерации имеется возможность автоматического

выбора улицы из выпадающего списка (ее поиск возможен через ввод ее названия при помощи клавиатуры);

- для домов с номером здания, чтобы ввести номер в отдельное поле «дом, корпус, квартира» вносятся данные.

Рисунок 2.6 – Форма редактирования паспортных данных компьютерной программы

Форма данных обследований и опроса пациентов (рисунок 2.7) необходима для того, чтобы отображать наблюдения (записи опроса); регистрация наблюдений происходит в соответствии с датой ввода. Имеется возможность ввода архивных записей прошедшей датой.

Рисунок 2.7 – Форма редактирования данных наблюдений компьютерной программы

Из формы данных обследований можно выполнить переход в форму для редактирования разделов выполняемых обследований (рис. 2.8).

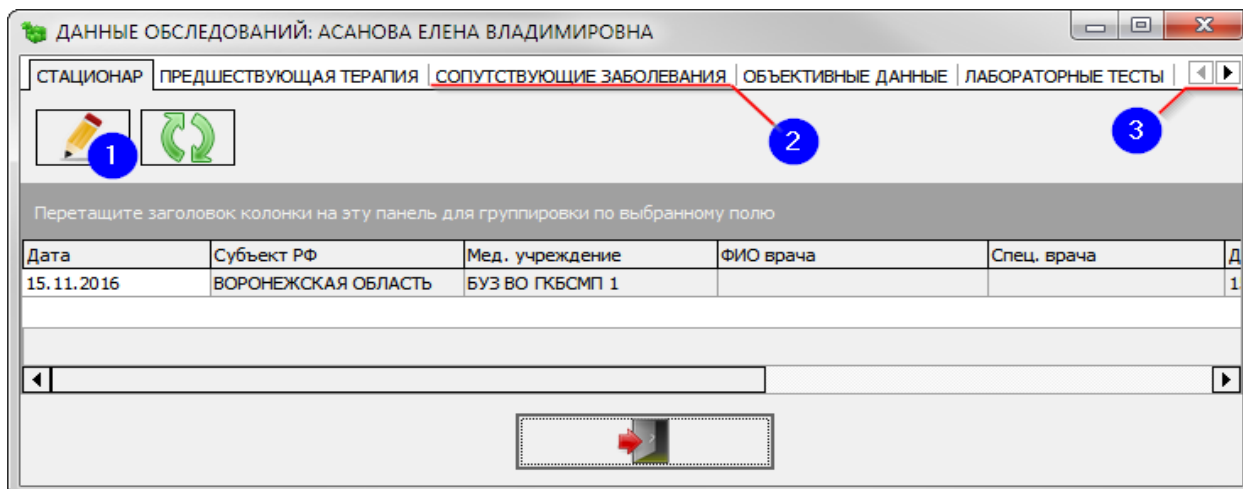


Рисунок 2.8 – Форма для редактирования разделов выполняемых обследований компьютерной программы

Имеется возможность редактирования текущего активного раздела через кнопку 1, перемещения среди разделов через выбор вкладки 2. При отсутствии возможности отображения вкладок в форме происходит отображение стрелок прокрутки вкладки 3.

При сохранении изменений может отображаться сообщение о возникновении ошибки при вводе неверных данных. Наиболее распространенные причины возникновения ошибок:

- неправильная дата (к примеру, дата «из будущего»);
- введение в поле количества недопустимого значения (к примеру, отрицательного числа);
- при указании значения поля в %, которое находится за пределами установленного диапазона [0, 100].

Форма отчета используется, чтобы суммарно отображать данные наблюдений вместе с имеющимися данными из заполненной базы данных (рисунок 2.9).

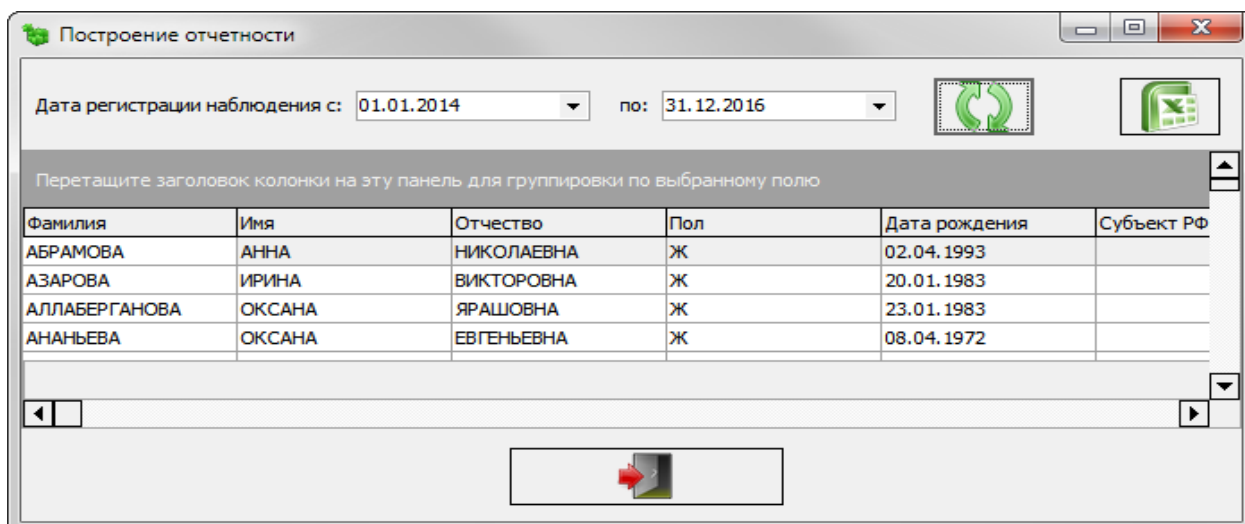


Рисунок 2.9 – Форма отчета компьютерной программы

Имеется возможность выполнить настройку фильтра по отдельным столбцам, выполнять сортировку, группировку полей (в т.ч. многоуровневых), осуществлять экспорт содержимого отчета в файл Microsoft Excel.

### 2.2.6. Математическая и статистическая обработка данных

Статистическая и математическая обработка данных выполнялась при помощи пакета программ STATISTICA 12, версия 12.0. Оценка нормальности распределения данных выполнялась с помощью нормализованных коэффициентов асимметрии, эксцесса. Учитывая распределение, близкое к нормальному, количественные данные представлены в следующем виде:  $M \pm \sigma$ , где  $M$  является выборочным средним,  $\sigma$  – стандартным отклонением или, при возможности, в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – это выборочное среднее, а  $m$  – стандартная ошибка среднего.

Качественные переменные сравнивали с помощью критерия  $\chi^2$ . Сравнительный анализ связанных выборок по всем количественным показателям при нормальном распределении выполнялся с помощью однофакторного дисперсионного анализа для повторных измерений (ANOVA), для несвязанных применялся t-критерий Стьюдента для двух независимых выборок (двухвыборочный t-критерий).



Для того, чтобы выполнить анализ связей анализируемых признаков применялся параметрический критерий Спирмена.

Градацию корреляционных связей выполняли по шкале Чеддока:

- очень высокая -  $r=0,9-1$ ;
- высокая -  $r=0,7-0,9$ ;
- средняя -  $r=0,5-0,7$ ;
- слабая -  $r=0,3-0,5$ ;
- очень слабая -  $r=0-0,3$ .

При этом в соответствии с таблицей критических значений коэффициентов корреляции, учитывая выборку пациентов (710 пациентов – контрольная группа, 500 человек – основная группа) статистически значимыми являются коэффициенты корреляции больше или равные 0,1 и меньше или равные -0,1.

Все величины подлежали переводу в значения, которые были приняты в системе единиц СИ. Статистически достоверными считались различия при  $p<0,05$ .

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

#### 3.1. Результаты обследования пациентов, включенных в исследование

Пациенты основной и контрольной групп были обследованы до и после коррекции терапии.

Результаты лабораторно-инструментальных методов исследований пациентов в основной и контрольной группах на начальном этапе представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Результаты лабораторно-инструментальных методов исследований пациентов основной и контрольной групп

Показатель	Результаты исследования (основная группа)	Результаты исследования (контрольная группа)	Уровень p
Уровень гемоглобина (г/л)	89,8 ± 10,2	128,1 ± 5,8	<0,001
Гематокрит (%)	36,5 ± 2,5	41,9 ± 0,9	<0,0001
Эритроциты (10 <sup>12</sup> /л)	3,7 ± 0,2	4,22 ± 0,1	<0,0001
Средний объем эритроцитов (MCV, фл)	71,3 ± 3,0	76,1 ± 4,2	<0,0001
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH, пг)	25,1 ± 0,8	31,5 ± 1,0	<0,001
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC, г/дл)	26,7 ± 1,2	30,9 ± 2,1	<0,0001
Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС, мкмоль/л)	106,1 ± 3,5	63,8 ± 4,7	<0,001
Коэффициент насыщения трансферрина железом (НТЖ, %)	11,4 ± 1,4	34,4 ± 2,7	<0,001

Продолжение таблицы 3.1

Показатель	Результаты исследования (основная группа)	Результаты исследования (контрольная группа)	Уровень p
Ферритин сыворотки (мкг/л)	6,5 ± 0,9	101,4 ± 5,9	<0,001
Сывороточный уровень железа (мкмоль/л)	5,8 ± 0,9	13,4 ± 1,2	<0,001
Фракция выброса левого желудочка (%)	43,2 ± 1,5	47,6 ± 1,7	<0,001
Тест - 6 минутной ходьбы (метры)	336,7 ± 53,9	366,1 ± 52,1	<0,0001

В основной группе в отличие от контрольной группы наблюдались статистически достоверные отличия по уровню гемоглобина ( $89,8 \pm 10,2$  и  $128,1 \pm 5,8$  г/л соответственно,  $p < 0,05$ ), гематокрита ( $41,9 \pm 0,9$  и  $36,5 \pm 2,5$  соответственно,  $p < 0,05$ ), эритроцитов ( $3,7 \pm 0,2$  и  $4,22 \pm 0,1 \cdot 10^{12}/л$  соответственно,  $p < 0,05$ ), MCV ( $76,1 \pm 4,2$  и  $71,3 \pm 3,0$  соответственно,  $p < 0,05$ ), MCH ( $31,5 \pm 1,0$  и  $25,1 \pm 0,8$  соответственно,  $p < 0,05$ ), MCHC ( $30,9 \pm 2,1$  и  $26,7 \pm 1,2$  соответственно,  $p < 0,05$ ), ОЖСС ( $63,8 \pm 4,7$  и  $106,1 \pm 3,5$  соответственно,  $p < 0,05$ ), НТЖ ( $11,4 \pm 1,4$  и  $34,4 \pm 2,7$  соответственно,  $p < 0,05$ ), уровню ферритина сыворотки ( $6,5 \pm 0,9$  и  $101,4 \pm 5,9$  соответственно,  $p < 0,05$ ), сывороточного железа ( $5,8 \pm 0,9$  и  $13,4 \pm 1,2$  мкмоль/л соответственно,  $p < 0,05$ ), результатам теста шестиминутной ходьбы ( $336,7 \pm 53,9$  и  $366,1 \pm 52,1$  соответственно,  $p < 0,05$ ), ФВ ЛЖ ( $43,2 \pm 1,5$  и  $47,6 \pm 1,7$  соответственно,  $p < 0,05$ ).

В таблице 3.2 представлен анализ распределения функциональных классов стенокардии напряжения и результаты теста шестиминутной ходьбы у пациентов основной и контрольной групп.

Таблица 3.2 – Распределение ФК стенокардии напряжения и результаты теста шестиминутной ходьбы у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании и без сочетания с ЖДА

Функциональный класс	Основная группа		Контрольная группа	
	N (%)	Метры	N (%)	Метры
I	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
II	185 (37,0)	391,2 ± 9,7	456 (64,2)	400,8 ± 6,7*
III	249 (49,8)	325,9 ± 5,2	196 (27,6)	323,9 ± 8,9*
IV	66 (13,2)	224,9 ± 10,6	58 (8,2)	235,7 ± 8,7*
Всего	500 (100)	336,7 ± 53,9	710(100)	366,1 ± 52,1*

Примечание: \* -  $p < 0,001$  - достоверность различий показателей между основной и контрольной группами пациентов.

Функциональные классы стенокардии напряжения распределились следующим образом: в основной группе - II ФК зарегистрирован в 185 случаях (37%), III ФК – 249 случаев (49,8%), IV ФК – в 66 случаях (13,2%); в контрольной группе II ФК зарегистрирован в 456 случаях (64,2%), III ФК - 196 случаев (27,6%), IV ФК в 58 случаях (8,2%).

### **3.2. Результаты терапии, проведенной у пациентов, включенных в исследование**

Медикаментозное лечение стабильной стенокардии проводилось в соответствии со стандартным алгоритмом ведения пациентов с данным патологией и включало селективные бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, антитромбоцитарные препараты, статины, нитраты по потребности.

Лечение ЖДА было начато с перорального применения железа (III) гидроксид полимальтозат (Феррум Лек, Lek d.d., Словения). В среднем

суточная доза чистого железа в случае назначения Феррум Лек была равна 200 мг, т.е. 2 жевательные таблетки.

Средняя длительность наблюдения за пациентами после коррекции терапии в обеих группах составляла  $160,1 \pm 8,4$  дня.

В основной группе была выделена подгруппа пациентов со стабильной стенокардией (90 пациентов), не получавшие терапию препаратом железа (III) гидроксид полимальтозат в связи с письменным отказом от лечения или в виду противопоказаний (повышенная чувствительность к компонентам препарата).

Основная группа (включая подгруппы) и контрольная группа статистически достоверно не различались по используемым для лечения основного заболевания группам препаратов.

В первой подгруппе основной группы после терапии препаратом железа (III) гидроксид полимальтозат наблюдалось статистически достоверное увеличение уровня гемоглобина на 36,5% (с  $88,5 \pm 10,2$  до  $120,8 \pm 2,0$  г/л,  $p < 0,05$ ), гематокрита на 13,4% (с  $37,2 \pm 2,1$  до  $42,2 \pm 2,5$ ,  $p < 0,05$ ), эритроцитов на 14,6% (с  $3,75 \pm 0,1$  до  $4,3 \pm 0,1 \cdot 10^{12}/л$ ,  $p < 0,05$ ), MCV на 16,7% (с  $71,1 \pm 3,1$  до  $83,0 \pm 1,5$  фл,  $p < 0,05$ ), уровня ферритина сыворотки в 7,8 раз (с  $6,3 \pm 0,6$  до  $49,7 \pm 3,5$  нг/мл,  $p < 0,05$ ), произошел рост сывороточного железа на 164,3% (с  $5,86 \pm 0,9$  до  $15,49 \pm 1,2$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ), улучшение толерантности к физической нагрузке на 21,8% (с  $337,3 \pm 53,5$  до  $410,9 \pm 52,6$  метров,  $p < 0,05$ ), отмечалось снижение ОЖСС на 41,8% (с  $105,7 \pm 3,6$  до  $44,2 \pm 2,2$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ). Также наряду с вышеуказанными показателями наблюдался рост фракции выброса левого желудочка на 7,2% (с  $43,1 \pm 1,3$  до  $46,2 \pm 1,1$ ,  $p < 0,05$ ). При этом во второй подгруппе основной группы и контрольной группе не наблюдалось статически значимых изменений вышеуказанных параметров.

Динамика основных показателей общего анализа крови, ФВ ЛЖ и толерантности к физической нагрузке в основной и контрольной группах показана в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Показатели общего анализа крови, уровня сывороточного железа, ФВ ЛЖ и толерантности к физической нагрузке в основной и контрольной группах пациентов до и после проведенной терапии

Показатели		Основная группа (n = 500)		Контрольная группа (n = 710)
		Первая подгруппа (n=410)	Вторая подгруппа (n=90)	
Уровень гемоглобина (г/л)	До терапии	88,5 ± 10,2	95,6 ± 7,9	128,1 ± 5,8#
	После проведенной терапии	120,8 ± 2,0**	100,5 ± 1,6*	129,0 ± 6,3#
Гематокрит (%)	До терапии	37,2 ± 2,1	33,2 ± 1,4*	41,9 ± 0,9#
	После проведенной терапии	42,2 ± 2,5**	42,6 ± 1,6*	41,1 ± 1,1#
Эритроциты (10 <sup>12</sup> /л)	До терапии	3,75 ± 0,1	3,52 ± 0,2*	4,22 ± 0,09#
	После проведенной терапии	4,3 ± 0,1**	3,65 ± 0,1*	4,16 ± 0,08#
Средний объем эритроцитов (MCV, фл)	До терапии	71,1 ± 3,1	72,2 ± 2,4	76,1 ± 4,2#
	После проведенной терапии	83,0 ± 1,5**	73,1 ± 3,2*	78,2 ± 3,7#
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН, пг)	До терапии	25,1 ± 0,8	25,1 ± 0,7	31,5 ± 1,0#
	После проведенной терапии	28,5 ± 1,1**	25,3 ± 0,8*	31,3 ± 0,8#
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (МСНС, г/дл)	До терапии	26,8 ± 1,2	26,2 ± 0,9	30,9 ± 2,1#
	После проведенной терапии	33,2 ± 0,8**	26,2 ± 0,7*	30 ± 0,7#

Продолжение таблицы 3.3

Показатели		Основная группа (n = 500)		Контрольная группа (n = 710)
		Первая подгруппа (n=410)	Вторая подгруппа (n=90)	
Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС, мкмоль/л)	До терапии	105,7 ± 3,6	107,8 ± 2,7	63,8 ± 4,7#
	После проведенной терапии	44,2 ± 2,2**	104,6 ± 2,5*	65,5 ± 3,2#
Насыщение трансферрина железом (НТЖ, %)	До терапии	11,5 ± 1,3	11,0 ± 1,5	34,4 ± 2,7#
	После проведенной терапии	25,6 ± 1,5**	11,7 ± 1,7*	34,5 ± 2,4#
Ферритин сыворотки (нг/мл)	До терапии	6,3 ± 0,6	7,2 ± 1,4	101,4 ± 5,9#
	После проведенной терапии	49,7 ± 3,5**	7,1 ± 1,6*	102,2 ± 5,3#
Сывороточный уровень железа (мкмоль/л)	До терапии	5,86 ± 0,9	5,74 ± 0,8	13,4 ± 1,1#
	После проведенной терапии	15,49 ± 1,2**	6,47 ± 1,2*	14,1 ± 1,7#
Фракция выброса левого желудочка (%)	До терапии	43,1 ± 1,3	42,4 ± 1,1	47,6 ± 1,7#
	После проведенной терапии	46,2 ± 1,1**	43,1 ± 1,8*	47,8 ± 1,1#
Тест - 6 минутной ходьбы (метры)	До терапии	337,3 ± 53,5	334,0 ± 56,1	366,1 ± 52,1#
	После проведенной терапии	410,9 ± 52,6**	342,2 ± 55,6*	384,3 ± 57,6#

Примечание: \* -  $p < 0,001$  - достоверность различий показателей между первой и второй подгруппой основной группы пациентов; # -  $p < 0,001$ -

достоверность различий показателей между первой подгруппой основной группы пациентов и контрольной группой; \*\* -  $p < 0,001$  - достоверность различий между показателями до и после терапии внутри контрольной и основной (включая подгруппы) групп.

После окончания лечения в первой подгруппе пациентов основной группы, получавших терапию препаратами железа, было зафиксировано уменьшение количество пациентов IV ФК стенокардии напряжения (с 13,2% до 6,1%). Также в первой подгруппе основной группы пациентов в 15,9% случаев зафиксирован I ФК стенокардии напряжения, чего не наблюдалось до начала терапии. В целом, в первой подгруппе основной группы пациентов I - II ФК стенокардии напряжения после лечения составил 59,8%. При этом во второй подгруппе основной группы и в контрольной группе не наблюдалось статически значимых изменений со стороны ФК стенокардии напряжения (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Распределение функциональных классов стенокардии напряжения и результатов теста на толерантность к физической нагрузке в основной и контрольной группах пациентов до и после проведенной терапии

		Основная группа (n = 500)				Контрольная группа (n = 710)	
		Первая подгруппа (n=410)		Вторая подгруппа (n=90)			
ФК		N (%)	Метры	N (%)	Метры	N (%)	Метры
I	До терапии	0 (0)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0
	После проведенной терапии	65 (15,9%)	464,2 ± 7,3***#	0 (0%)	0	0 (0%)	0



Продолжение таблицы 3.4

		Основная группа (n = 500)				Контрольная группа (n = 710)	
		Первая подгруппа (n=410)		Вторая подгруппа (n=90)			
ФК		N (%)	Метры	N (%)	Метры	N (%)	Метры
II	До терапии	153 (37,3%)	390,4 ± 14,3#	32 (35,6%)	395,2 ± 9,1	456 (64,2%)	400,8 ± 6,7
	После проведенной терапии	180 (43,9%)	438,0 ± 3,9***#	32 (35,6%)	400,4 ± 10,2	456 (64,2%)	425,4 ± 8,5
III	До терапии	203 (49,5%)	325,9 ± 5,2#	46 (51,1%)	320,4 ± 3,4	196 (27,6%)	323,9 ± 8,9
	После проведенной терапии	140 (34,1%)	364,8 ± 3,4***#	46 (51,1%)	331,5 ± 4,0	196 (27,6%)	344,7 ± 9
IV	До терапии	54 (13,2%)	225,4 ± 11,6#	12 (13,3%)	222,9 ± 1,7	58 (8,2%)	235,7 ± 8,7
	После проведенной терапии	25 (6,1%)	285,3 ± 3,0***#	12 (13,3%)	227,6 ± 3,9	58 (8,2%)	265,7 ± 9,6
Всего	До терапии	410 (100%)	337,3 ± 53,5#	90 (100%)	334,0 ± 56,1	710 (100%)	366,1 ± 52,1
	После проведенной терапии	410 (100%)	410,9 ± 52,6***#	90 (100%)	342,2 ± 55,6	710 (100%)	384,3 ± 57,6

Примечание: \* -  $p < 0,001$  - достоверность различий показателей между первой и второй подгруппой основной группы пациентов; # -  $p < 0,001$  - достоверность различий показателей исследования между первой подгруппой основной группы и контрольной группой; \*\* -  $p < 0,001$  - достоверность различий показателей между показателями до и после терапии внутри контрольной и основной (включая подгруппы) групп.

В соответствии с таблицей критических значений коэффициентов корреляции, учитывая выборку пациентов (710 пациентов – контрольная

группа, 500 человек – основная группа) статистически значимыми являются коэффициенты корреляции больше или равные 0,1 и меньше или равные -0,1.

Учитывая вышеизложенное, изменение функционального класса стабильной стенокардии напряжения после проведенной терапии в основной группе имело статистически значимую прямую корреляционную взаимосвязь с уровнем МСН ( $r=0,12$ ,  $p=0,0053$ ), ферритина ( $r=0,02$ ,  $p=0,002$ ), НТЖ ( $r=0,15$ ,  $p=0,0008$ ), МСV ( $r=0,17$ ,  $p=0,0001$ ), МСНС ( $r=0,17$ ,  $p=0,0001$ ), гемоглобина ( $r=0,2$ ,  $p=0,00001$ ), сывороточного железа ( $r=0,2$ ,  $p=0,00001$ ), эритроцитов ( $r=0,22$ ,  $p=0,0001$ ), ОЖСС ( $r=0,22$ ,  $p=0,00001$ ), результатами ФВ ЛЖ ( $r=0,24$ ,  $p=0,00001$ ), результатами теста шестиминутной ходьбы ( $r=0,95$ ,  $p=0,00001$ ), и статистически значимую обратную корреляционную взаимосвязь с возрастом ( $r=-0,62$ ,  $p=0,00001$ ), дебютом заболевания ( $r=-0,6$ ,  $p=0,00001$ ) (рисунок 3.1).

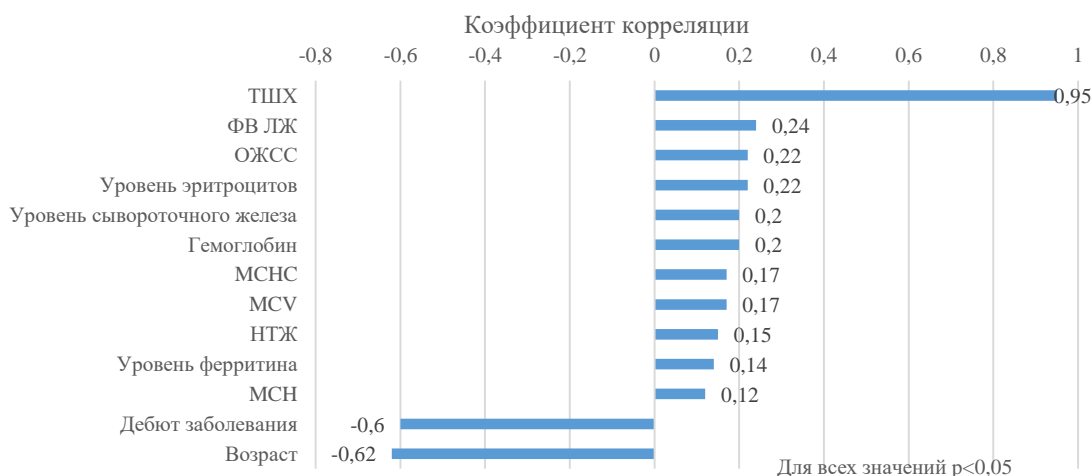


Рисунок 3.1 – Статистически значимые показатели, влиявшие на функциональный класс стабильной стенокардии (основная группа)

В контрольной группе имелась статистически значимая прямая корреляционная взаимосвязь между изменением функционального класса стабильной стенокардии напряжения после проведенной терапии и результатами теста шестиминутной ходьбы ( $r=0,97$ ,  $p=0,00001$ ), уровнем ферритина ( $r=0,1$ ,  $p=0,0073$ ), уровнем эритроцитов ( $r=0,16$ ,  $p=0,00002$ ), ОЖСС ( $r=0,16$ ,  $p=0,00002$ ), МСV ( $r=0,25$ ,  $p=0,00001$ ), МСНС ( $r=0,26$ ,  $p=0,00001$ ), и статистически значимая обратная корреляционная взаимосвязь с дебютом

заболевания ( $r=-0,8$ ,  $p=0,00001$ ), возрастом пациента ( $r=-0,8$ ,  $p=0,00001$ ) (рисунок 3.2).

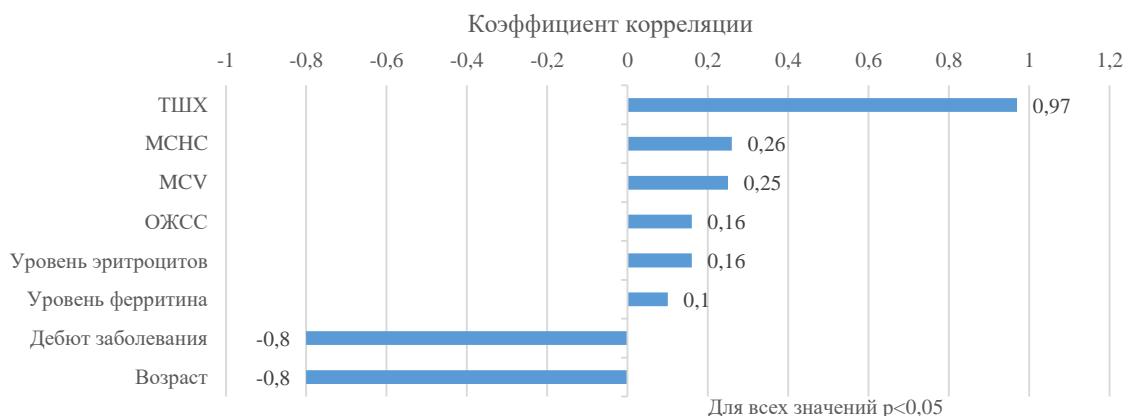


Рисунок 3.2 – Статистически значимые показатели, влиявшие на функциональный класс стабильной стенокардии (контрольная группа)

Также для определения зависимости между основными показателями в контрольной и основной группах проведен кластерный анализ. Для распределения показателей по кластерам был использован метод иерархической кластеризации. Для оценивания близости распределения характеристик использовалось Евклидово расстояние и метод средней связи.

Кластерный анализ распределения показателей после терапии в основной группе представлен на рисунке 3.3.

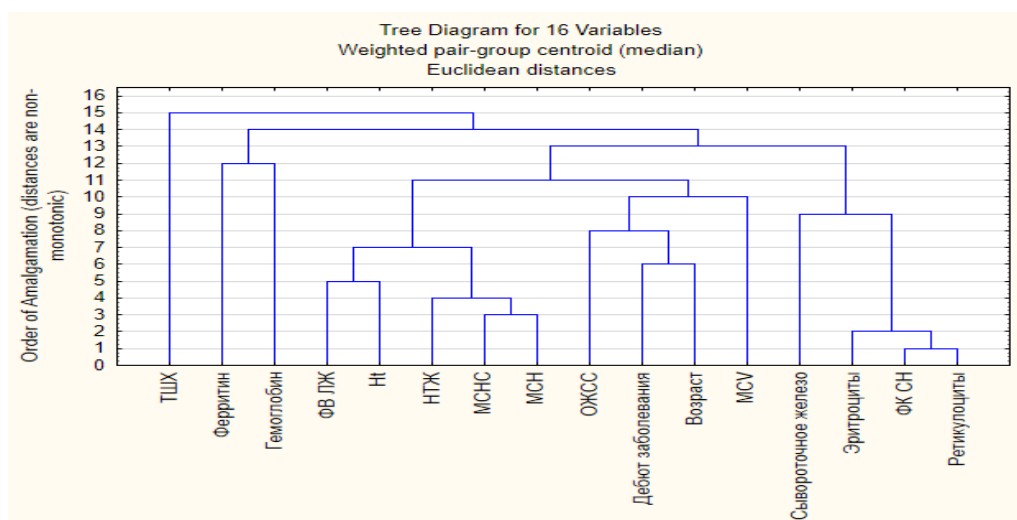


Рисунок 3.3 – Дендрограмма распределения основных показателей после терапии в основной группе

В основной группе отмечается близость распределения функционального класса стенокардии напряжения и теста шестиминутной ходьбы с уровнем ретикулоцитов, эритроцитов, сывороточного железа, MCV, ферритина и гемоглобина.

Кластерный анализ распределения основных показателей после терапии в контрольной группе представлен на рисунке 3.4.

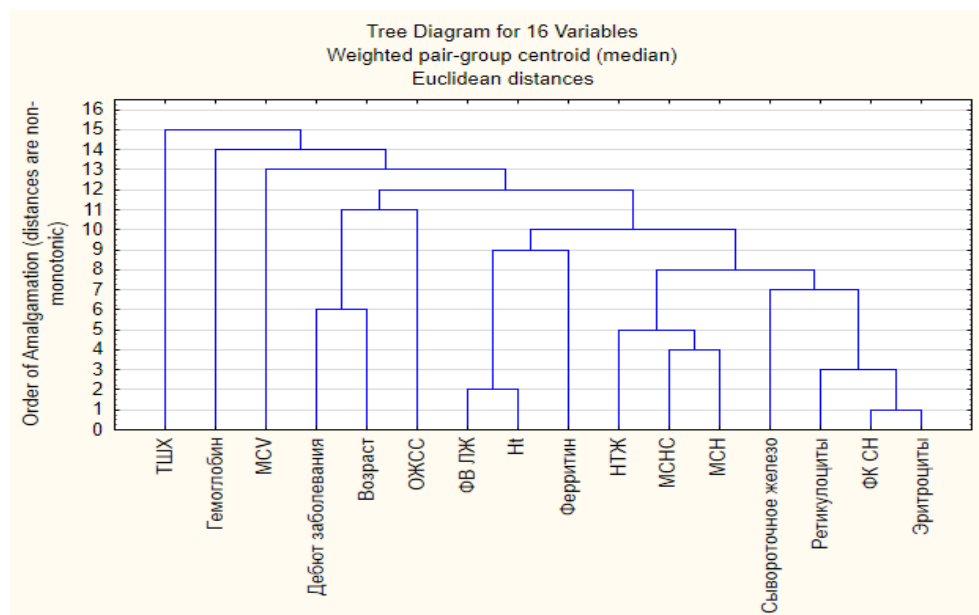


Рисунок 3.4 – Дендрограмма распределения основных показателей после терапии в контрольной группе

В контрольной группе отмечается высокая близость распределения функционального класса стенокардии напряжения и теста шестиминутной ходьбы с уровнем ретикулоцитов, эритроцитов, сывороточного железа, MCV и гемоглобина.

## **ГЛАВА 4. АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ЖДА НА ФОНЕ КОРРЕКЦИИ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ЖЕЛЕЗА**

### **4.1. Анализ показателей качества жизни в динамике при лечении железодефицитной анемии у пациентов со стабильной стенокардией по данным компьютерной системы мониторинга**

Качество жизни пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с ЖДА оценивалось до и после лечения препаратами железа.

Оценка качества жизни с использованием шкалы анемии (FACT-An) и шкалы SF-36 показала наличие статистически значимых различий до и после лечения препаратом железа по ряду показателей.

Сравнение результатов шкалы анемии (FACT-An) до и после лечения у пациентов со стабильной стенокардией и ЖДА выявило статистически значимые различия. При этом средние значения тяжести симптомов ЖДА снизились на 36 баллов во время лечения ( $63,9 \pm 10,3$  баллов против  $27,9 \pm 8,0$  баллов,  $p < 0,05$ ).

Шкала физического функционирования (шкала PF) показывает ухудшение состояния физического здоровья на фоне заболевания. Исходные показатели были значительно снижены (таблица 4.1) – у половины исследуемых среднее значение составило менее 40 баллов. На фоне лечения препаратом железа у 75% пациентов этот показатель составил более 55 баллов ( $p < 0,05$ ).

Изначальные показатели шкалы ролевого функционирования, обусловленного состоянием физического здоровья (шкала RP) опросника SF-36 по результатам нашего исследования также были значительно снижены (таблица 4.1) – у 35% пациентов значения шкалы RP были равны нулю. После проведенной терапии препаратом железа средние значения показателя по шкале RP составили 87 баллов. При этом, различия до и после лечения являлись статистически значимыми ( $p < 0,05$ ).

Шкала уровня интенсивности боли (шкала ВР) опросника SF-36 отражает болевые ощущения в теле. До начала терапии среднее значение шкалы ВР составило 26 баллов (таблица 4.1). После проведенной терапии произошло значительное увеличение среднего балла шкалы ВР – до 69 баллов, у 75% показатель шкалы ВР превышал 62 балла. Различия до и после лечения являлись статистически значимыми ( $p < 0,05$ ).

Шкала общего состояния здоровья (шкала GH) опросника SF-36 отражает существующие ограничения, которые присутствуют в ролевых играх, по причине физических нарушений. Уровень динамики значений шкалы GH до и после терапии составил около 45 баллов ( $p < 0,05$ ) (таблица 4.1).

Интегральный компонент физического здоровья опросника SF-36 получен путем объединения результатов шкал GH, RP, ВР, PF. Повышение среднего значения физического интегрального компонента здоровья после терапии составило 13 баллов (таблица 4.1), что оценивается, как клинически значимое изменение показателя ( $p < 0,05$ ).

Шкала VT (жизненная активность пациента) отражает ощущение жизненной силы или ее нехватку. До начала лечения среднее значение указанного показателя составляло 25 баллов (таблица 4.1), т.е. наблюдалось значительное снижение качества жизни. Во время терапии среднее значение повысилось до 67 баллов, что является клинически значимым изменением ( $p < 0,05$ ).

Шкала SF (социальное функционирование) указывает на ограничения социальной активности по причине наличия проблем со здоровьем. Среднее значение исходного показателя - 38 баллов (таблица 4.1), что является крайне низким показателем. Во время лечения данный показатель увеличился до 72 баллов, что имеет клиническое значение ( $p < 0,05$ ).

Шкала RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием) отражает ограничения в ролевой деятельности по причине наличия эмоциональных проблем. Среднее значение данного показателя до начала

лечения было 16 баллов (таблица 4.1), после лечения препаратом железа - 83 балла ( $p < 0,05$ ).

Шкала психологического (ментального) здоровья (шкала МН) отражает общее психическое здоровье (благополучие и психологический дистресс). Исходно три четвертых пациентов продемонстрировали средний результат по данной шкале меньше 32 баллов (таблица 4.1), что свидетельствует о наличии выраженного психологического дистресса на фоне развития железодефицитной анемии. Посредством проведенного лечения среднее значение показателя увеличилось – с 29 баллов до 74 ( $p < 0,05$ ).

Интегральный психический компонент здоровья опросника SF-36 получен путем объединения результатов шкал МН, VT, RE, SF. Динамика данного показателя (таблица 4.1) до и после терапии препаратом железа составила 23 балла, что является клинически значимым результатом ( $p < 0,05$ ) (таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Показатели качества жизни шкалы SF-36 у пациентов со стабильной стенокардией и ЖДА до и после проведения терапии препаратом железа

Наименование шкалы опросника SF-36	До лечения	После лечения	Уровень p
Шкала PF	38,3 ± 9,6	67,5 ± 8,3	<0,0001
Шкала RP	24,6 ± 20,1	87,1 ± 12,9	<0,0001
Шкала BP	26,0 ± 11,4	69,3 ± 11,1	<0,0001
Шкала GH	29,8 ± 4,1	74,5 ± 5,6	<0,001
Интегральный компонент физического здоровья	33,7 ± 3,4	47,5 ± 2,9	<0,001
Шкала VT	25,8 ± 10,6	67,5 ± 8,6	<0,0001
Шкала SF	38,3 ± 22,1	72,7 ± 25,0	<0,0001

Продолжение таблицы 4.1

Наименование шкалы опросника SF-36	До лечения	После лечения	Уровень p
Шкала RE	16,7 ± 16,7	83,3 ± 16,7	<0,0001
Шкала MH	20,8 ± 6,9	70,0 ± 6,8	<0,001
Интегральный психический компонент здоровья	26,6 ± 4,4	50,1 ± 4,2	<0,001

При проведении корреляционного анализа данных, полученных после терапии, выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь между уровнем гемоглобина и средним баллом шкалы PF ( $r=0,75$ ,  $p=0,00001$ ), шкалы RP ( $r=0,82$ ,  $p=0,00001$ ), шкалы BP ( $r=0,78$ ,  $p=0,00001$ ), шкалы GH ( $r=0,88$ ,  $p=0,00001$ ), шкалы VT ( $r=0,83$ ,  $p=0,00001$ ), шкалы SF ( $r=0,45$ ,  $p=0,00001$ ), шкалы RE ( $r=0,75$ ,  $p=0,00001$ ), шкалы MH ( $r=0,91$ ,  $p=0,00001$ ), интегрального компонента физического здоровья ( $r=0,82$ ,  $p=0,00001$ ), психического компонента здоровья ( $r=0,86$ ,  $p=0,00001$ ) опросника SF-36 и статистически значимая обратная корреляционная связь со средним баллом шкалы «Анемия» опросника FACT-An ( $r= -0,82$ ,  $p=0,00001$ ) (рисунок 4.1).

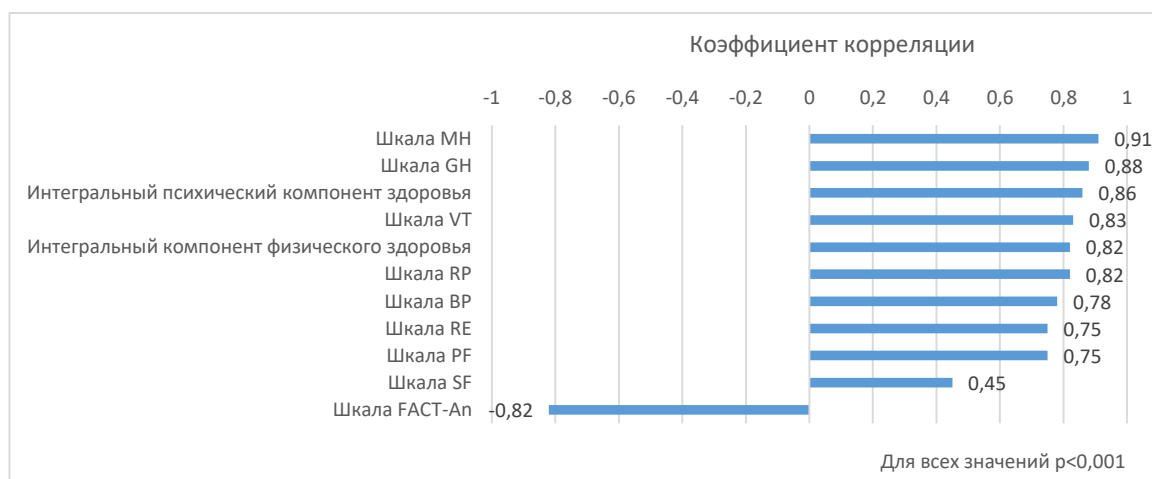


Рисунок 4.1 – Статистически значимые корреляционные взаимосвязи между уровнем гемоглобина и составляющими анкет SF-36 и FACT-An

Корреляционные взаимосвязи между уровнем гемоглобина и средним баллом шкалы «Анемия» опросника FACT-An и интегральными компонентами



психического и физического здоровья опросника SF-36 представлены в виде диаграмм рассеяния на рисунках 4.2, 4.3 и 4.4.

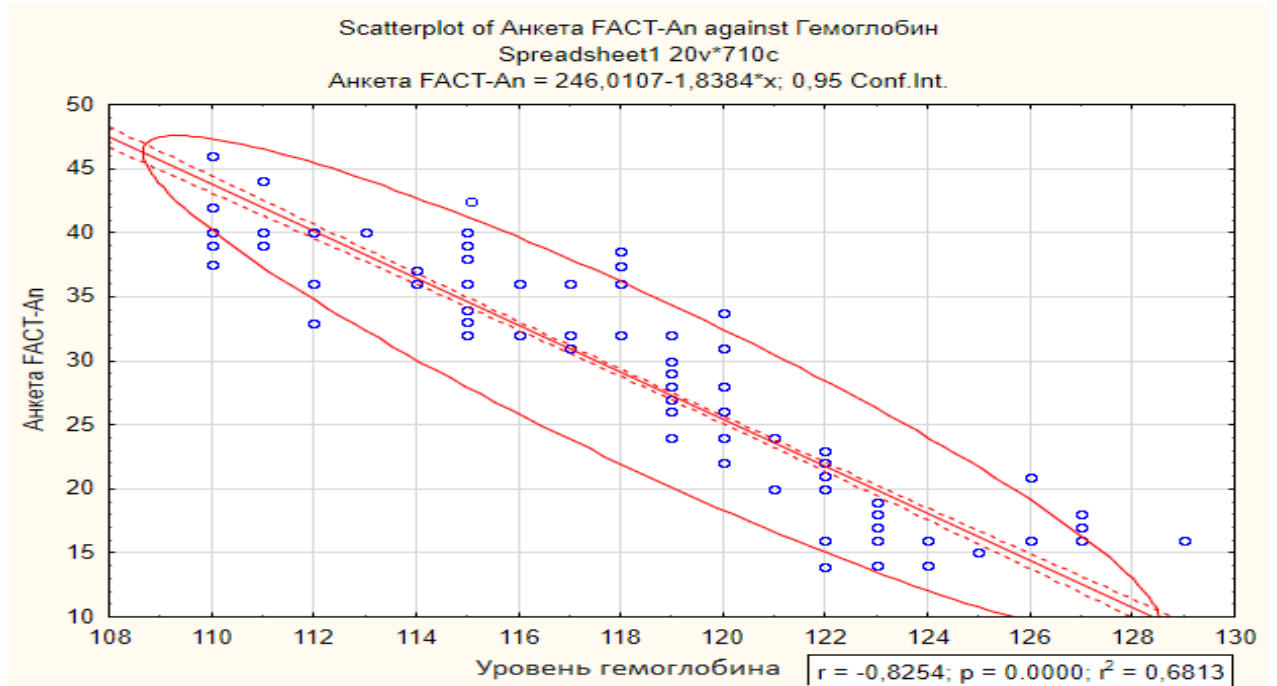


Рисунок 4.2 – Диаграмма рассеяния взаимосвязи между уровнем гемоглобина и средним баллом шкалы «Анемия» опросника FACT-An



Рисунок 4.3 – Диаграмма рассеяния взаимосвязи между уровнем гемоглобина и средним баллом интегрального компонента физического здоровья опросника SF-36

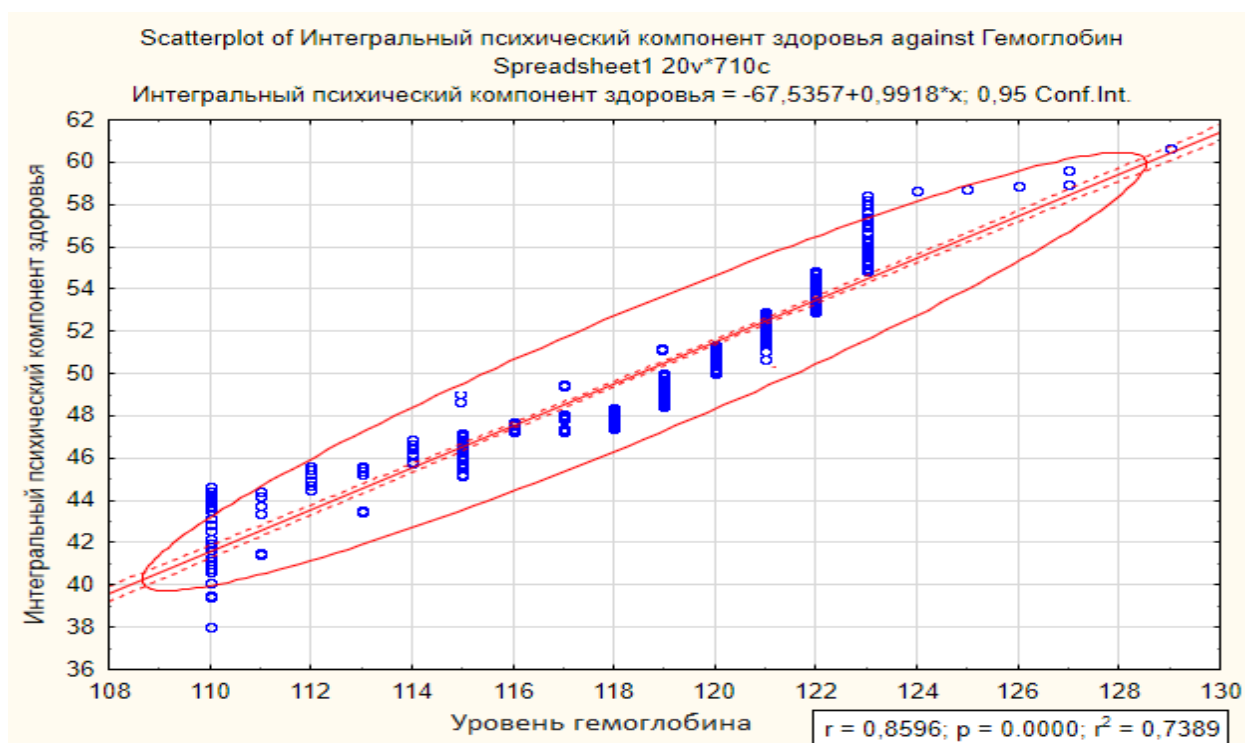


Рисунок 4.4 – Диаграмма рассеяния взаимосвязи между уровнем гемоглобина и средним баллом интегрального психического компонента здоровья опросника SF-36

#### 4.2. Анализ качества жизни пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с ЖДА трудоспособного и старше трудоспособного возраста на фоне стандартной терапии с применением препаратов железа

Проведен анализ качества жизни пациентов первой подгруппы основной группы (пациенты со стабильной стенокардией в сочетании с ЖДА) на фоне стандартной терапии и приема препаратов железа с применением опросников SF-36 и FАСТ-Ап (шкала «Анемия»).

Пациенты первой подгруппы основной группы были разделены на лиц трудоспособного и старше трудоспособного возраста. Средний возраст пациентов трудоспособного возраста составил  $54,7 \pm 3,2$  лет, а средний возраст пациентов старше трудоспособного возраста составил  $65,1 \pm 4,2$  лет. Среди пациентов трудоспособного возраста ( $n=107$  человек) доля женщин составила 69,2% (74 пациента), доля мужчин – 30,8% (33 человека). Среди пациентов

старше трудоспособного возраста ( $n=303$  человека) доля женщин составила 97,7% (296 человек), доля мужчин – 2,3% (7 человек). Статистически значимых различий по полу среди данной выборки пациентов не выявлено ( $\chi^2=1,1$ ;  $p=0,18$ ).

Показатели качества жизни у пациентов со стабильной стенокардией и ЖДА трудоспособного возраста до и после стандартной терапии и применения препаратов железа представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Показатели качества жизни пациентов со стабильной стенокардией и ЖДА трудоспособного возраста до и после стандартной терапии и применения препаратов железа

Наименование шкалы опросника SF-36	До лечения	После лечения	Уровень р
Шкала PF	37,2 ± 9,2	68,1 ± 8,0	<0,001
Шкала RP	25,2 ± 20,7	87,4 ± 13,0	<0,001
Шкала BP	25,7 ± 12,1	70,0 ± 11,1	<0,001
Шкала GH	30,0 ± 4,2	74,5 ± 5,7	<0,001
Интегральный компонент физического здоровья	33,5 ± 3,8	47,7 ± 3,1	<0,001
Шкала VT	26,9 ± 10,6	67,7 ± 8,0	<0,001
Шкала SF	34,5 ± 22,0	69,9 ± 26,7	<0,001
Шкала RE	17,4 ± 16,7	84,1 ± 16,7	<0,001
Шкала MH	20,6 ± 7,3	70,2 ± 6,7	<0,001
Интегральный психический компонент здоровья	26,4 ± 4,9	49,9 ± 4,4	<0,001
Шкала Fact-An	64,0 ± 10,3	27,6 ± 8,5	<0,001

## Продолжение таблицы 4.2

Наименование шкалы опросника SF-36	До лечения	После лечения	Уровень р
Интегральный психический компонент здоровья	26,4 ± 4,9	49,9 ± 4,4	<0,001
Шкала Fact-An	64,0 ± 10,3	27,6 ± 8,5	<0,001

Сравнительный анализ результатов шкалы «Анемия» FАСТ-An до и после терапии препаратами железа у пациентов трудоспособного возраста со стабильной стенокардией и ЖДА выявил статистически значимые различия. При этом средние значения тяжести симптомов ЖДА снизились на 36 баллов во время лечения (64,0 ± 10,3 баллов против 27,6 ± 8,5 баллов,  $p < 0,05$ ). Оценивая качество жизни по шкале SF-36, выявлены статистически значимые различия всех составляющих шкалы до и после терапии препаратами железа. На фоне терапии происходило повышение показателей шкалы PF на 30 баллов (37,2 ± 9,2 и 68,1 ± 8,0 соответственно,  $p < 0,001$ ), шкалы RP на 62 балла (25,2 ± 20,7 и 87,4 ± 13,0 соответственно,  $p < 0,001$ ), шкалы BP (25,7 ± 12,1 и 70,0 ± 11,1 соответственно,  $p < 0,001$ ), шкалы GH на 44 балла (30,0 ± 4,2 и 74,5 ± 5,7 соответственно,  $p < 0,001$ ), интегрального компонента физического здоровья на 14 баллов (33,5 ± 3,8 и 47,7 ± 3,1 соответственно,  $p < 0,001$ ), шкалы VT на 40 баллов (26,9 ± 10,6 и 67,7 ± 8,0 соответственно,  $p < 0,001$ ), шкалы SF на 35 баллов (34,5 ± 22,0 и 69,9 ± 26,7 соответственно,  $p < 0,001$ ), шкалы RE на 66 баллов (17,4 ± 16,7 и 84,1 ± 16,7 соответственно,  $p < 0,001$ ), шкалы MH на 49 баллов (20,6 ± 7,3 и 70,2 ± 6,7 соответственно,  $p < 0,001$ ), интегрального психического компонента здоровья на 23 балла (26,4 ± 4,9 и 49,9 ± 4,4 соответственно,  $p < 0,001$ ).

Показатели качества жизни у пациентов со стабильной стенокардией и ЖДА старше трудоспособного возраста до и после стандартной терапии и применения препаратов железа представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Показатели качества жизни пациентов со стабильной стенокардией и ЖДА старше трудоспособного возраста до и после терапии препаратами железа

Наименование шкалы опросника SF-36	До лечения	После лечения	Уровень p
Шкала PF	38,7 ± 9,7	67,3 ± 8,3	<0,001
Шкала RP	24,3 ± 19,9	87,0 ± 12,8	<0,001
Шкала BP	26,0 ± 11,2	69,0 ± 11,1	<0,001
Шкала GH	29,8 ± 4,1	74,5 ± 5,6	<0,001
Интегральный компонент физического здоровья	33,7 ± 3,2	47,5 ± 2,9	<0,001
Шкала VT	25,4 ± 10,6	67,4 ± 8,8	<0,001
Шкала SF	39,6 ± 22,0	73,7 ± 24,4	<0,001
Шкала RE	16,4 ± 16,7	83,1 ± 16,7	<0,001
Шкала MH	20,9 ± 6,7	69,9 ± 6,9	<0,001
Интегральный психический компонент здоровья	26,7 ± 4,2	50,2 ± 4,1	<0,001
Шкала Fact-An	63,9 ± 10,4	28,1 ± 7,8	<0,001

Сравнительный анализ результатов шкалы «Анемия» FАСТ-An до и после терапии препаратами железа у пациентов старше трудоспособного возраста со стабильной стенокардией и ЖДА выявил статистически значимые различия. При этом средние значения тяжести симптомов ЖДА снизились на 35 баллов во время лечения (пациентов (63,9 ± 10,4 баллов против 28,1 ± 7,8 баллов, p<0,05). Оценивая качество жизни по шкале SF-36, выявлены статистически значимые различия всех составляющих шкалы до и после терапии препаратами железа. На фоне терапии происходило повышение показателей шкалы PF на 30 баллов (38,7 ± 9,7 и 67,3 ± 8,3 соответственно, p<0,001), шкалы RP на 62 балла (24,3 ± 19,9 и 87,0 ± 12,8 соответственно,

$p < 0,001$ ), шкалы ВР ( $26,0 \pm 11,2$  и  $69,0 \pm 11,1$  соответственно,  $p < 0,001$ ), шкалы GH на 44 балла ( $29,8 \pm 4,1$  и  $74,5 \pm 5,6$  соответственно,  $p < 0,001$ ), интегрального компонента физического здоровья на 14 баллов ( $33,7 \pm 3,2$  и  $47,5 \pm 2,9$  соответственно,  $p < 0,001$ ), шкалы VT на 40 баллов ( $25,4 \pm 10,6$  и  $67,4 \pm 8,8$  соответственно,  $p < 0,001$ ), шкалы SF на 35 баллов ( $39,6 \pm 22,0$  и  $73,7 \pm 24,4$  соответственно,  $p < 0,001$ ), шкалы RE на 66 баллов ( $16,4 \pm 16,7$  и  $83,1 \pm 16,7$  соответственно,  $p < 0,001$ ), шкалы MH на 49 баллов ( $20,9 \pm 6,7$  и  $69,9 \pm 6,9$  соответственно,  $p < 0,001$ ), интегрального психического компонента здоровья на 23 балла ( $26,7 \pm 4,2$  и  $50,2 \pm 4,1$  соответственно,  $p < 0,001$ ).

Далее был проведен сравнительный анализ результатов показателей качества жизни шкал FACT-An (шкала «Анемия») и SF-36 до и после терапии препаратами железа у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с ЖДА трудоспособного и старше трудоспособного возраста (таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Сравнительный анализ результатов показателей качества жизни шкал FACT-An и SF-36 до и после терапии препаратами железа у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с ЖДА трудоспособного и старше трудоспособного возраста

Показатели качества жизни		Пациенты трудоспособного возраста	Пациенты старше трудоспособного возраста	Уровень р
До терапии	Шкала Fact-An	$64,0 \pm 10,3$	$63,9 \pm 10,4$	0,861
	Шкала PF	$37,2 \pm 9,2$	$38,7 \pm 9,7$	0,0001
	Шкала RP	$25,2 \pm 20,7$	$24,3 \pm 19,9$	0,053
	Шкала ВР	$25,7 \pm 12,1$	$26,0 \pm 11,2$	0,4
	Шкала GH	$30,0 \pm 4,2$	$29,8 \pm 4,1$	0,13
	Интегральный компонент физического здоровья	$33,5 \pm 3,8$	$33,7 \pm 3,2$	0,001
	Шкала VT	$26,9 \pm 10,6$	$25,4 \pm 10,6$	0,1
	Шкала SF	$34,5 \pm 22,0$	$39,6 \pm 22,0$	0,037

Продолжение таблицы 4.4

Показатели качества жизни		Пациенты трудоспособного возраста	Пациенты старше трудоспособного возраста	Уровень р
До терапии	Шкала RE	17,4 ± 16,7	16,4 ± 16,7	0,040
	Шкала МН	20,6 ± 7,3	20,9 ± 6,7	0,00003
	Интегральный психический компонент здоровья	26,4 ± 4,9	26,7 ± 4,2	0,002
После терапии	Шкала Fact-An	27,6 ± 8,5	28,1 ± 7,8	0,772
	Шкала PF	68,1 ± 8,0	67,3 ± 8,3	0,0003
	Шкала RP	87,4 ± 13,0	87,0 ± 12,8	0,41
	Шкала ВР	70,0 ± 11,1	69,0 ± 11,1	0,920
	Шкала GH	74,5 ± 5,7	74,5 ± 5,6	0,62
	Интегральный компонент физического здоровья	47,7 ± 3,1	47,5 ± 2,9	0,001
	Шкала VT	67,7 ± 8,0	67,4 ± 8,8	0,00001
	Шкала SF	69,9 ± 26,7	73,7 ± 24,4	0,54
	Шкала RE	84,1 ± 16,7	83,1 ± 16,7	0,047
	Шкала МН	70,2 ± 6,7	69,9 ± 6,9	0,02
	Интегральный психический компонент здоровья	49,9 ± 4,4	50,2 ± 4,1	0,004

Выявлены следующие статистически значимые различия показателей качества жизни до проведенной терапии: по шкале PF ( $p=0,0001$ ), шкале SF ( $p=0,037$ ), шкале RE ( $p=0,04$ ), шкале МН ( $p=3,1 \times 10^{-5}$ ), интегративному показателю физического ( $p=0,001$ ) и психического здоровья ( $p=0,002$ ); после проведенной терапии: по шкале PF ( $p=0,0003$ ), шкале VT ( $p=0,00001$ ), шкале RE ( $p=0,047$ ), шкале МН ( $p=0,02$ ), интегративному показателю физического ( $p=0,001$ ) и психического здоровья ( $p=0,004$ ).

## **ГЛАВА 5. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ В СОЧЕТАНИИ И БЕЗ СОЧЕТАНИЯ С ЖДА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ**

Для пациентов со стабильной стенокардией в сочетании и без сочетания с ЖДА для возможности своевременной коррекции лечебно-профилактических мероприятий, с учетом массивов данных в полученных выборках, разработаны прогностические модели оценки тяжести клинического течения стабильной стенокардии с использованием множественного регрессионного анализа.

### **5.1. Построение прогностических моделей оценки тяжести клинического течения стабильной стенокардии без сочетания с ЖДА на фоне стандартной терапии**

В качестве зависимой переменной выбрано значение, получаемое по результатам теста шестиминутной ходьбы после проведенной терапии.

В качестве независимых переменных на начальном этапе анализа выбраны: пол, возраст, анамнез (продолжительность заболевания), дебют заболевания, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, ХОБЛ, хронический пиелонефрит, уровень гемоглобина до проведенной терапии (г/л), уровень гематокрита до проведенной терапии (Ht, %), уровень эритроцитов до проведенной терапии ( $10^{12}/л$ ), уровень ретикулоцитов до проведенной терапии, уровень MCV до проведенной терапии (средний объем эритроцита, фл), уровень MCH до проведенной терапии (среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг), уровень MCHC до проведенной терапии (средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/дл), уровень ОЖСС до проведенной терапии (общая железосвязывающая способность сыворотки крови, мкмоль/л), уровень НТЖ до проведенной терапии (коэффициент насыщения трансферрина железом, %), уровень ферритина до проведенной терапии (нг/мл), уровень сывороточного железа до проведенной терапии (мкмоль/л), уровень ФВ ЛЖ до проведенной терапии (фракция выброса левого желудочка до проведенной терапии, %), количество амбулаторных посещений врачей-специалистов (до



проведенной терапии), зарегистрированные вызовы скорой медицинской помощи (до проведенной терапии), количество госпитализаций (случаи стационарного лечения) (до проведенной терапии).

Используя метод наименьших квадратов, получены коэффициенты уравнения множественной регрессии, представленные в таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Коэффициенты уравнения множественной регрессии

Параметры	Рассчитанный коэффициент
Константа	467,09209
Возраст	-0,45085
Пол	-6,37745
Анамнез (продолжительность заболевания)	-0,42651
Дебют заболевания	Не применимо для данного показателя
Гипертоническая болезнь	0,33372
Сахарный диабет 2 типа	1,99032
ХОБЛ	-0,19779
Хронический пиелонефрит	2,03944
Гемоглобин (до терапии)	0,11533
Гематокрит (до терапии)	0,38203
Эритроциты (до терапии)	2,23429
Ретикулоциты (до терапии)	-10,08575
MCV (до терапии)	0,06577
MCH (до терапии)	0,12865
MCHC (до терапии)	0,11331

Продолжение таблицы 5.1

Параметры	Рассчитанный коэффициент
ОЖСС (до терапии)	0,12489
НТЖ (до терапии)	-0,06524
Ферритин (до терапии)	-0,07265
Сывороточный уровень железа (до терапии)	-0,72153
ФВ ЛЖ (до терапии)	-0,02688
Тест шестиминутной ходьбы (до терапии)	0,224
ФК стабильной стенокардии (до терапии)	-64,98058
Количество амбулаторных посещений врачей-специалистов (до терапии)	0,1234
Зарегистрированные вызовы СМП (до терапии)	-0,39382
Количество госпитализаций (до терапии)	0,16245

Анализ остатков уравнения множественной регрессии показал нормальность распределения остатков (рисунок 5.1).

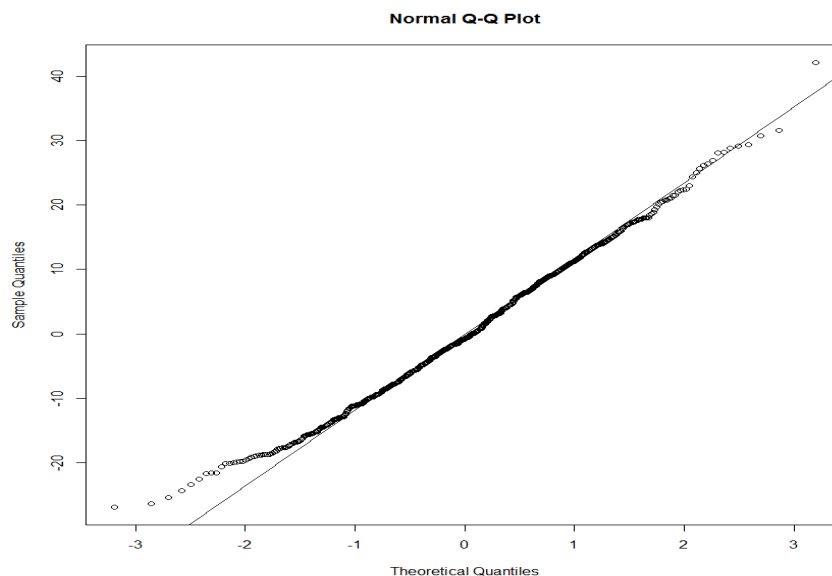


Рисунок 5.1 - График квантиль-квантиль распределения остатков уравнения множественной регрессии

Параметры уравнения множественной регрессии для оценки результатов теста шестиминутной ходьбы у пациентов со стабильной стенокардией без

сочетания с ЖДА на фоне стандартной терапии (через 6 месяцев терапии) приведены в таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Параметры первоначального уравнения множественной регрессии, отражающего прогноз результатов теста шестиминутной ходьбы у пациентов со стабильной стенокардией без сочетания с ЖДА после проведенной стандартной терапии (через 6 месяцев терапии)

Параметры	Рассчитанный коэффициент	Стандартная ошибка	T-статистика	Уровень p
Константа	467,0921	54,93316	8,503	<0,0001
Пол	-0,45085	0,07942	-5,677	<0,0001
Возраст	-6,37745	1,69159	-3,77	<0,0001
Анамнез (продолжительность заболевания)	-0,42651	0,19882	-2,145	0,032283
Дебют заболевания	Не применимо для данного показателя	Не применимо для данного показателя	Не применимо для данного показателя	Не применимо для данного показателя
Гипертоническая болезнь	0,33372	0,88587	0,377	0,706499
Сахарный диабет 2 типа	1,99032	1,75358	1,135	0,25677
ХОБЛ	-0,19779	1,56965	-0,126	0,899763
Хронический пиелонефрит	2,03944	2,06735	0,986	0,324237
Гемоглобин (до терапии)	0,11533	0,11125	1,037	0,300281
Гематокрит (до терапии)	0,38203	0,54132	0,706	0,480584
Эритроциты (до терапии)	2,23429	5,10581	0,438	0,661816
Ретикулоциты (до терапии)	-10,0858	2,14906	-4,693	<0,0001
MCV (до терапии)	0,06577	0,10313	0,638	0,523889
MCH (до терапии)	0,12865	0,42833	0,3	0,763994
MCHC (до терапии)	0,11331	0,20914	0,542	0,588158
ОЖСС (до терапии)	0,12489	0,09269	1,347	0,178296
НТЖ (до терапии)	-0,06524	0,15871	-0,411	0,681175

Продолжение таблицы 5.2

Параметры	Рассчитанный коэффициент	Стандартная ошибка	T-статистика	Уровень p
Ферритин (до терапии)	-0,07265	0,07237	-1,004	0,315762
Сывороточный уровень железа (до терапии)	-0,72153	0,3855	-1,872	0,061677
ФВ ЛЖ (до терапии)	-0,02688	0,24601	-0,109	0,913018
Тест шестиминутной ходьбы (до терапии)	0,224	0,05599	4	<0,0001
ФК стабильной стенокардии (до терапии)	-64,9806	4,80683	-13,518	<0,0001
Количество амбулаторных посещений врачей-специалистов (до терапии)	0,1234	0,3862	0,32	0,749428
Зарегистрированные вызовы СМП (до терапии)	-0,39382	0,52266	-0,753	0,451414
Количество госпитализаций (до терапии)	0,16245	0,51909	0,313	0,754406
$R^2=0,96$ , скорректированный $R^2=0,96$ , $F=743,5$ , $df=685$ , $p<0,00001$				

Далее проводилась оценка наличия мультиколлинеарности. Корреляционная матрица представлена на рисунке 5.2.

Для устранения значимой линейной взаимосвязи между независимыми переменными из уравнения множественной регрессии были исключены факторы, имеющие корреляцию свыше 0,7.

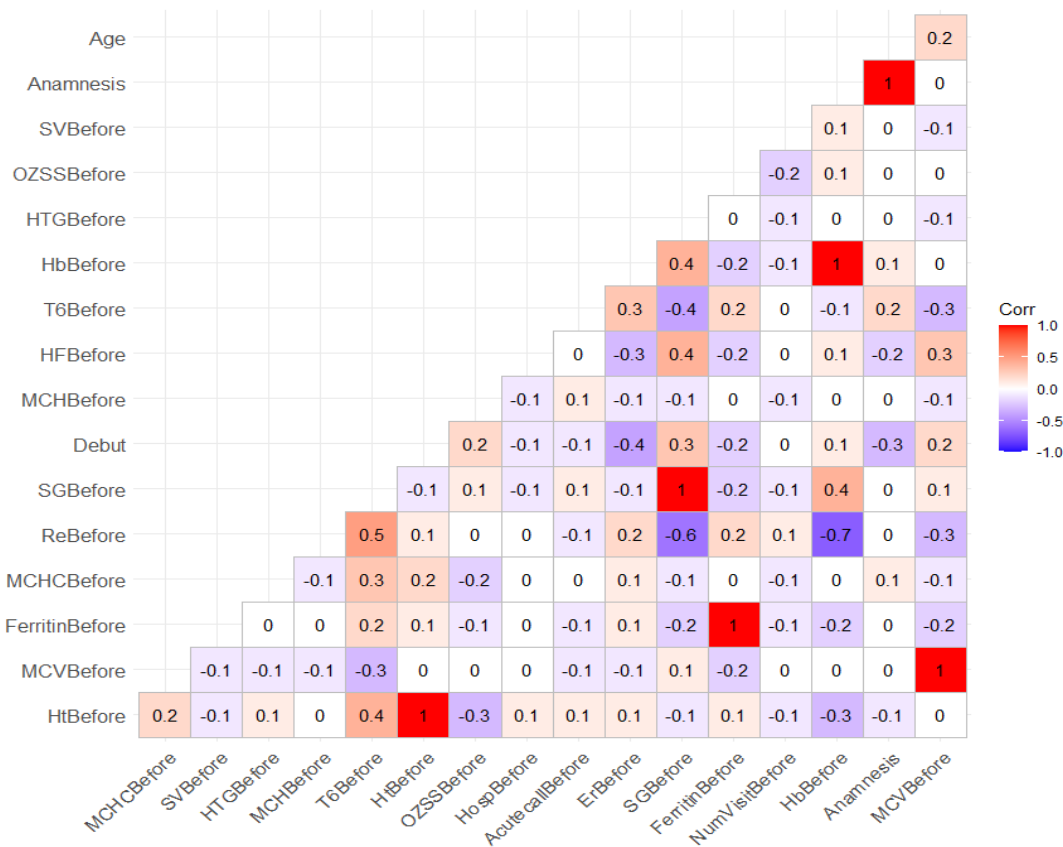


Рисунок 5.2 – Корреляционная матрица параметров уравнения множественной регрессии

Построено новое упрощенное уравнение множественной регрессии с исключением коррелирующих факторов и статистически незначимых независимых переменных:

$$6\text{MWT after therapy} = 504 - 0,5 \times \text{Age} - 2 \times \text{Gender} - 0,5 \times \text{Anamnesis} - 65 \times \text{FCBefore therapy} + 0,2 \times 6\text{MWT before therapy}.$$

Где:

6MWT after therapy – тест шестиминутной ходьбы после терапии (м);

Age – возраст (лет);

Gender – пол (1 – женский, 2 – мужской);

Anamnesis – анамнез (продолжительность заболевания);

FCBefore therapy – функциональный класс стабильной стенокардии до терапии;

6MWT before therapy – тест шестиминутной ходьбы до терапии (м).

Параметры прогностической модели для оценки результатов теста шестиминутной ходьбы у пациентов со стабильной стенокардией без сочетания с ЖДА на фоне стандартной терапии (через 6 месяцев терапии) приведены в таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Параметры упрощенного уравнения множественной регрессии, отражающего прогноз результатов теста шестиминутной ходьбы у пациентов со стабильной стенокардией без сочетания с ЖДА после проведенной стандартной терапии (через 6 месяцев терапии)

Параметры	Рассчитанный коэффициент	Стандартная ошибка	T-статистика	Уровень p
Константа	504,15552	31,01352	16,256	<0,0001
Age	-0,49669	0,0732	-6,786	<0,0001
Gender	-1,95697	0,98388	-1,989	0,047
Anamnesis	-0,43522	0,19882	-2,189	0,03
FCBefore therapy	-64,8959	4,75551	-13,646	<0,0001
6MWT before therapy	0,2074	0,05556	3,733	0,0002
$R^2=0,96$ , скорректированный $R^2=0,96$ , $F=3489$ , $df=685$ , $p<0,00001$				

Для сравнения точности первоначальной и упрощенной прогностической модели применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). По результатам данного анализа статистически значимых различий между двумя

прогностическими моделями не выявлено (точность прогностических моделей сопоставима,  $p=0,8815$ ), следовательно, можно выбрать уравнение с наименьшим количеством членов (таблица 5.4).

Таблица 5.4 – Результаты однофакторного дисперсионного анализа первоначальной и упрощенной прогностической моделей, отражающих прогноз результатов теста шестиминутной ходьбы у пациентов со стабильной стенокардией без сочетания с ЖДА после проведенной стандартной терапии (через 6 месяцев терапии)

	Число степеней свободы	Сумма квадратов разностей	Сумма квадратов	F-отношение	Уровень p
Первоначальная модель	704	91261	1473,2	0,6253	0,8815
Упрощенная модель	686	89787			

Графически результаты множественного регрессионного анализа и построения прогностической модели, отражающей прогноз результатов теста шестиминутной ходьбы у пациентов со стабильной стенокардией без сочетания с ЖДА после проведенной стандартной терапии (через 6 месяцев терапии), представлены на рисунке 5.3.

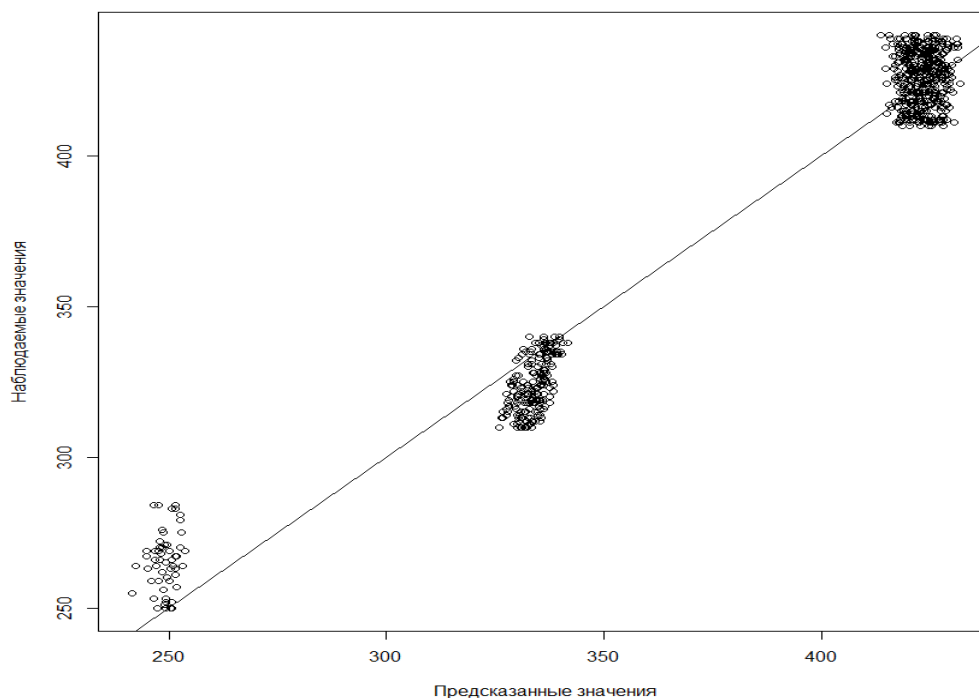


Рисунок 5.3 – Множественный регрессионный анализ и построение прогностической модели, отражающей прогноз результатов теста шестиминутной ходьбы у пациентов со стабильной стенокардией без сочетания с ЖДА в течение последующих 6 месяцев. По оси X – предполагаемые значения, по оси Y – наблюдаемые значения

В качестве иллюстрации возможного применения прогностической модели, отражающей прогноз результатов теста шестиминутной ходьбы у пациентов со стабильной стенокардией без сочетания с ЖДА после проведенной терапии (через 6 месяцев терапии), ниже приведен клинический пример.

#### **Клинический пример.**

Больная К., 64 года. Диагноз – ИБС. Стабильная стенокардия напряжения, ФК 3. Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. ХСН IIА, ФК 2.

Отмечались жалобы на периодическую тяжесть и болевые эпизоды за грудиной, в том числе болевые эпизоды за грудиной при незначительной физической нагрузке.



Считает себя больной 9 лет, вредные привычки (прием алкоголя, курение) – отрицает.

Данные объективного осмотра: Рост составляет 175 см., вес - 78 кг, индекс массы тела 25,4 кг/м<sup>2</sup>. Кожа обычной окраски и влажности. Частота дыхательных движений на момент осмотра - 19-20 в минуту. При перкуссии легких отмечался ясный легочный звук. При аускультации легких - дыхание везикулярное, хрипов нет. При перкуссии сердца отмечается расширение границ влево. Частота сердечных сокращений - 78 в мин., артериальное давление - 130/80 мм.рт.ст. Печень не пальпируется. Размеры печени по Курлову- 12×10×9 см. При пальпации живота – живот мягкий, безболезненный. Периферических отеков не отмечается. Претестовая вероятность стабильной стенокардии – 58%.

Данные лабораторно-инструментальных исследований:

Общий и биохимический анализы крови: гемоглобин 131 г/л, гематокрит – 40 %, лейкоциты 7,8×10<sup>9</sup>/л, тромбоциты – 228×10<sup>9</sup>/л, СОЭ – 9 мм/час, эритроциты 4,2 ×10<sup>12</sup>/л, ретикулоциты – 1%, MCV- 73 фл, MCH – 32 пг, MCHC – 28 г/дл, ОЖСС – 70 мкмоль/л, НТЖ - 35%, ферритин – 91 нг/мл, сывороточное железо -15 мкмоль/л.

Результаты теста шестиминутной ходьбы – 305 метров. Частота сердечных сокращений до теста – 74 уд в мин., после теста – 86 уд в мин.

ЭКГ: ритм синусовый правильный, частота сердечных сокращений - 80 ударов в минуту, электрическая ось сердца горизонтальная. Отмечаются признаки гипертрофии левого желудочка.

Результаты велоэргометрии: проба положительная, толерантность к физической нагрузке низкая (соответствует III ФК стабильной стенокардии). Пациентом выполнена одна ступень нагрузки (максимальная рабочая нагрузка - 2,3 METS или 25 Вт). Нагрузка прекращена в связи с достижением субмаксимальной ЧСС (121 уд. в минуту). После пробы жалобы на давящие боли за грудиной, иррадиирующие в левое плечо, выраженную одышку. На ЭКГ отмечается косонисходящая депрессия ST в отведении aVF на 2 мм. В

восстановительном периоде: одышка прошла через 4 минуты, боли оставались (принял нитроглицерин под язык). Через 7 минут отмечается уменьшение болей за грудиной, восстановление показателей ЭКГ к исходным.

Результаты коронароангиографии: умеренный кальциноз стенок артерий. Ствол левой коронарной артерии с неровными контурами, без гемодинамически значимых стенозов. Передняя нисходящая артерия: стеноз 25-30% средней трети (гемодинамически незначимый). Интермедиальная артерия не выражена, огибающая артерия без поражений. Правая коронарная артерия: стеноз 20% (гемодинамически незначимый). Заднебоковая ветвь без поражений. Задняя межжелудочковая артерия без поражений.

Отклонений по результатам рентгенографии органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза; УЗИ щитовидной железы, эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии не выявлено.

На момент осмотра ежедневно принимала бисопролол по 5 мг 1 раз в сутки утром, ацекардол – 100 мг 1 раз в сутки вечером, кардикет по 20 мг по потребности. В терапию добавлен периндоприл по 4 мг 1 раз в сутки, индапамид 2,5 мг 1 раз в сутки, аторвастатин 10 мг 1 раз в сутки вечером.

Для расчета прогноза результатов теста шестиминутной ходьбы у пациентов со стабильной стенокардией без сочетания с ЖДА после проведенной терапии (через 6 месяцев терапии) была применена разработанная прогностическая модель:

$$6\text{MWT after therapy} = 504 - 0,5 \times 84 - 2 \times 1 - 0,5 \times 9 - 65 \times 3 + 0,2 \times 305 = 321,5.$$

Прогнозируемый результат теста шестиминутной ходьбы соответствует 321,5 метрам, динамика составляет от первоначального значения - +5,4%. Через 6 месяцев после коррекции терапии в соответствии с клиническими рекомендациями фактический результат теста шестиминутной ходьбы составил 325 метров, динамика от первоначального значения составила + 6 %.

## **5.2. Построение прогностических моделей оценки тяжести клинического течения стабильной стенокардии в сочетании с ЖДА на фоне стандартной терапии и применения препарата железа**

В качестве зависимой переменной выбрано значение, получаемое по результатам теста шестиминутной ходьбы после проведенной терапии.

В качестве независимых переменных на начальном этапе анализа выбраны: пол, возраст, анамнез (продолжительность заболевания), дебют заболевания, железодефицитная анемия, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, ХОБЛ, хронический пиелонефрит, уровень гемоглобина до проведенной терапии (г/л), уровень гематокрита до проведенной терапии (Ht, %), уровень эритроцитов до проведенной терапии ( $10^{12}/л$ ), уровень ретикулоцитов до проведенной терапии, уровень MCV до проведенной терапии (средний объем эритроцита, фл), уровень MCH до проведенной терапии (среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг), уровень MCHC до проведенной терапии (средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/дл), уровень ОЖСС до проведенной терапии (общая железосвязывающая способность сыворотки крови, мкмоль/л), уровень НТЖ до проведенной терапии (коэффициент насыщения трансферрина железом, %), уровень ферритина до проведенной терапии (нг/мл), уровень сывороточного железа до проведенной терапии (мкмоль/л), уровень ФВ ЛЖ до проведенной терапии (фракция выброса левого желудочка до проведенной терапии, %), количество амбулаторных посещений врачей-специалистов (до проведенной терапии), зарегистрированные вызовы скорой медицинской помощи (до проведенной терапии), количество госпитализаций (случаи стационарного лечения) (до проведенной терапии).

Используя метод наименьших квадратов получены коэффициенты уравнения множественной регрессии, представленные в таблице 5.5.

Таблица 5.5 – Коэффициенты уравнения множественной регрессии

Параметры	Рассчитанный коэффициент
Константа	438,51
Возраст	-0,58
Пол	-20,27
Анамнез (продолжительность заболевания)	0,25
Дебют заболевания	Не применимо для данного показателя
Гипертоническая болезнь	-6,24
Сахарный диабет 2 типа	1,14
ХОБЛ	0,56
Железодефицитная анемия	11,4
Хронический пиелонефрит	10,4
Гемоглобин (до терапии)	0,52
Гематокрит (до терапии)	0,20
Эритроциты (до терапии)	-5,48
Ретикулоциты (до терапии)	23,19
MCV (до терапии)	0,20
MCH (до терапии)	-1,71
MCHC (до терапии)	0,45
ОЖСС (до терапии)	-0,18
НТЖ (до терапии)	0,31
Ферритин (до терапии)	-2,32
Сывороточный уровень железа (до терапии)	3,92
ФВ ЛЖ (до терапии)	-0,43

Продолжение таблицы 5.5

Параметры	Рассчитанный коэффициент
Тест шестиминутной ходьбы (до терапии)	0,33
ФК стабильной стенокардии (до терапии)	-31,35
Количество амбулаторных посещений врачей-специалистов (до терапии)	-1,11
Зарегистрированные вызовы СМП (до терапии)	-1,8623
Количество госпитализаций (до терапии)	-2,66

Статистически значимые параметры уравнения множественной регрессии для оценки результатов теста шестиминутной ходьбы у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с ЖДА на фоне стандартной терапии с применением препаратов железа (через 6 месяцев терапии) приведены в таблице 5.6.

Таблица 5.6 – Статистически значимые параметры первоначального уравнения множественной регрессии, отражающего прогноз результатов теста шестиминутной ходьбы у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с ЖДА после проведенной стандартной терапии с применением препаратов железа (через 6 месяцев терапии)

Параметры	Рассчитанный коэффициент	Стандартная ошибка	T-статистика	Уровень p
Константа	438,5	153,2	2,8	0,004
Пол	-20,3	6,9	-2,9	0,003
Анамнез (продолжительность заболевания)	-0,44	0,19	-2,2	0,03

Продолжение таблицы 5.6

Параметры	Рассчитанный коэффициент	Стандартная ошибка	T-статистика	Уровень p
Тест шестиминутной ходьбы (до терапии)	0,3	0,1	2,6	0,001
ФК стабильной стенокардии (до терапии)	-31,4	11,7	-2,7	0,008
$R^2=0,65$ , скорректированный $R^2=0,62$ , $F=26,8$ , $df=383$ , $p<0,00001$				

Далее проводилась оценка наличия мультиколлинеарности. Корреляционная матрица представлена на рисунке 5.4.

Для устранения значимой линейной взаимосвязи между независимыми переменными из уравнения множественной регрессии были исключены факторы, имеющие корреляцию свыше 0,7.

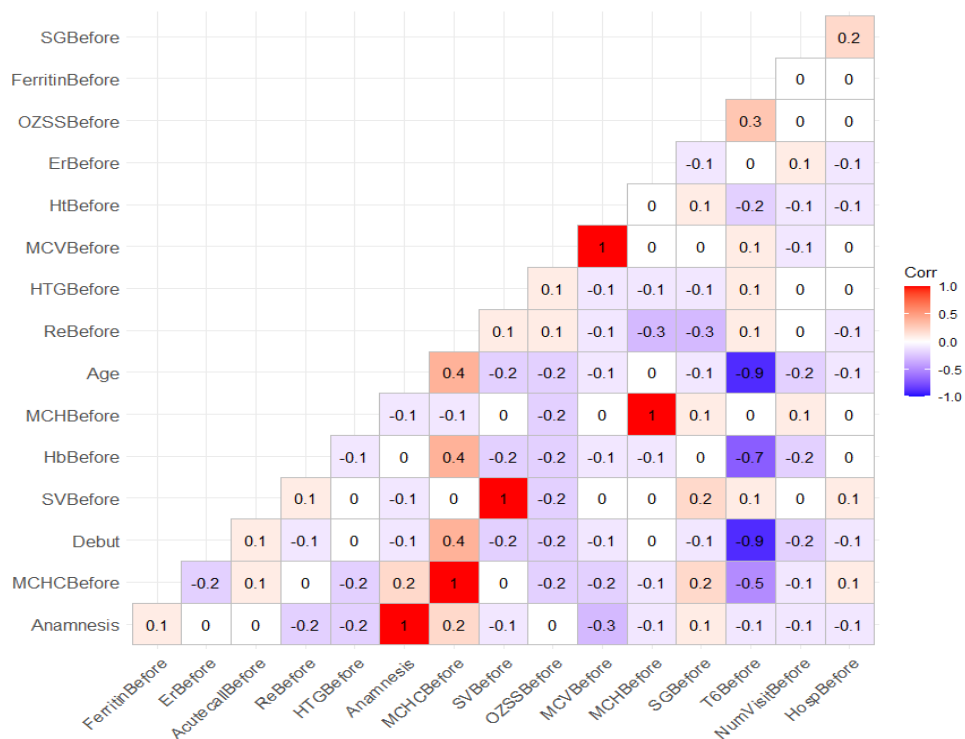


Рисунок 5.4 – Корреляционная матрица параметров уравнения множественной регрессии

Построено новое упрощенное уравнение множественной регрессии с исключением коррелирующих факторов и включением статистически значимых независимых переменных:

$$6\text{MWT after therapy} = 520 - 13,7 \times \text{Gender} - 41,97 \times \text{FCBefore therapy} + 0,2 \times 6\text{MWT before therapy}$$

Где:

6MWT after therapy – тест шестиминутной ходьбы после терапии (м);

Gender – пол (1 – женский, 2 – мужской);

FCBefore therapy – ФК стенокардии напряжения до терапии;

6MWT before therapy – тест шестиминутной ходьбы до терапии (м).

Параметры прогностической модели уравнения множественной регрессии для оценки результатов теста шестиминутной ходьбы у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с ЖДА на фоне стандартной терапии с применением препаратов железа (через 6 месяцев терапии) приведены в таблице 5.7.

Таблица 5.7 – Параметры упрощенного уравнения множественной регрессии, отражающего прогноз результатов теста шестиминутной ходьбы у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с ЖДА после проведенной стандартной терапии с применением препаратов железа (через 6 месяцев терапии)

Параметры	Рассчитанный коэффициент	Стандартная ошибка	T-статистика	Уровень p
Константа	520	64,9	6,9	<0,0001
Gender	-13,7	5,4	-2,5	0,01
FCBefore therapy	-41,97	9,4	-4,5	<0,0001
6MWT before therapy	0,2	0,1	2,1	0,04
$R^2=0,63$ , скорректированный $R^2=0,62$ , $F=226,5$ , $df=406$ , $p<0,00001$				

Для сравнения точности первоначальной и упрощенной прогностической модели применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). По результатам данного анализа статистически значимых различий между двумя прогностическими моделями не выявлено (точность прогностических моделей сопоставима,  $p=0,6$ ), следовательно, можно выбрать уравнение с наименьшим количеством членов (таблица 5.8).

Таблица 5.8 – Результаты однофакторного дисперсионного анализа первоначальной и упрощенной прогностической моделей, отражающих прогноз результатов теста шестиминутной ходьбы у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с ЖДА после проведенной терапии препаратами железа в течение последующих 6 месяцев

	Число степеней свободы	Сумма квадратов разностей	Сумма квадратов	F-отношение	Уровень p
Первоначальная модель	406	422999	21559	0,9	0,6
Упрощенная модель	383	401440			

Для получения более точной модели был применен метод Байесовской регрессии. Анализ данных с помощью метода Байесовской регрессии представлен в таблице 5.9

Таблица 5.9 – Построение вариантов уравнений множественной регрессии с применением метода Байесовской линейной регрессии

Модель	Уровень p	Коэффициент детерминации ( $R^2$ )
6MWT before therapy + Age	0,006	0,606
6MWT before therapy + Debut	0,006	0,606
6MWT before therapy + ReBefore	0,006	0,605



## Продолжение таблицы 5.9

Модель	Уровень p	Коэффициент детерминации ( $R^2$ )
6MWT before therapy + SGBefore	0,006	0,604
6MWT before therapy + ErBefore	0,006	0,603
6MWT before therapy + ReBefore + Age	0,006	0,609
6MWT before therapy + HbBefore	0,006	0,603
6MWT before therapy + ReBefore + Debut	0,004	0,609
6MWT before therapy + SGBefore + ReBefore	0,004	0,607

Учитывая отсутствие изменения коэффициента детерминации ( $R^2$ ) и скорректированного коэффициента детерминации (скорректированный  $R^2$ ) после применения метода Байесовской линейной регрессии, для получения более точной модели проведено Бокс-Кокс преобразование статистических данных с последующим построением нового уравнения множественной регрессии. Для значений теста шестиминутной ходьбы до и после лечения с помощью метода максимального правдоподобия (Maximum likelihood estimation) построены функции likelihood (функции «Правдоподобия») (рисунок 5.5 и рисунок 5.6).

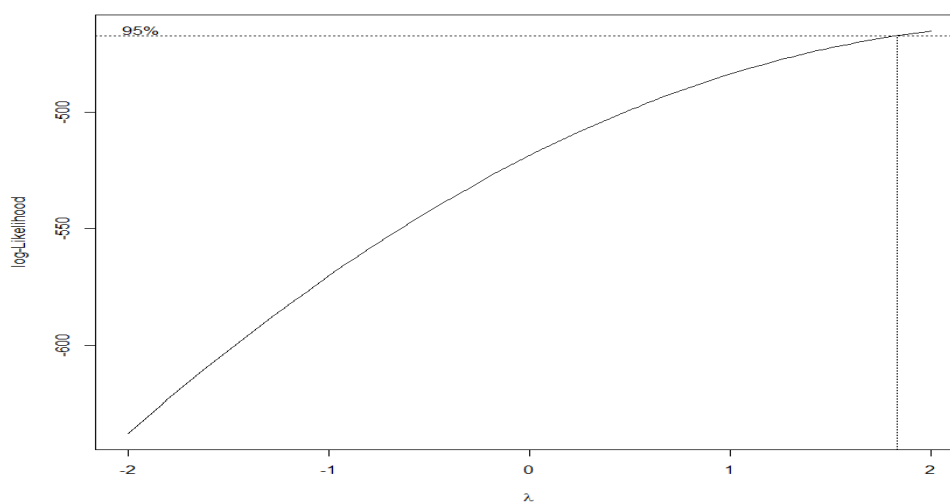


Рисунок 5.5 – Функция likelihood (функция «Правдоподобия») для значений теста шестиминутной ходьбы до терапии. По оси X – лямбда Бокс-Кокс

преобразования, по оси Y – преобразованные с помощью метода Бокс-Кокс значения теста шестиминутной ходьбы до терапии

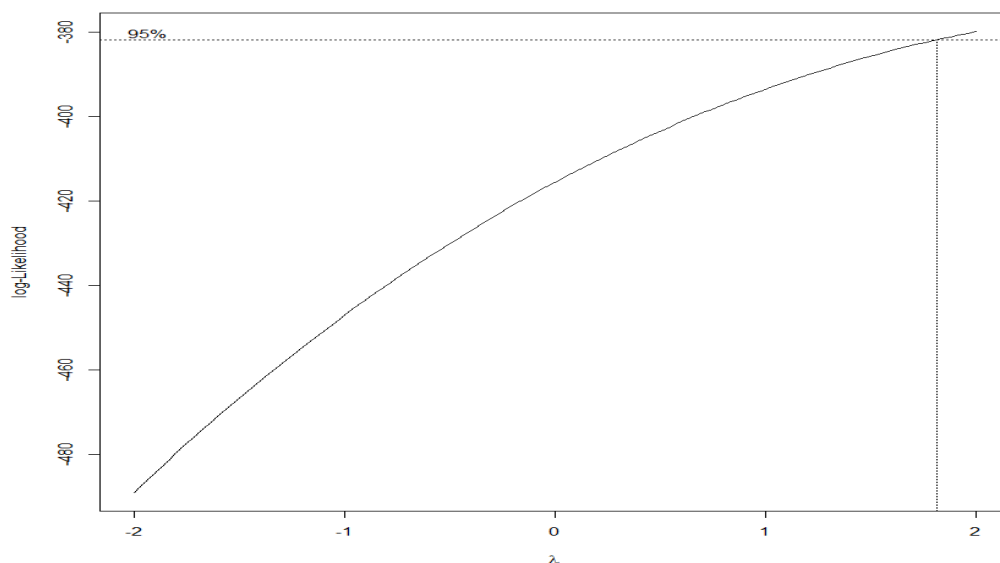


Рисунок 5.6 – Функция likelihood (функция «Правдоподобия») для значений теста шестиминутной ходьбы после терапии. По оси X – лямбда Бокс-Кокс преобразования, по оси Y – преобразованные с помощью метода Бокс-Кокс значения теста шестиминутной ходьбы после терапии

Статистически значимые коэффициенты нового уравнения множественной регрессии после Бокс-Кокс преобразования данных приведены в таблице 5.10.

Таблица 5.10 – Статистически значимые параметры нового уравнения множественной регрессии, отражающего прогноз результатов теста шестиминутной ходьбы у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с ЖДА после проведенной терапии препаратами железа (через 6 месяцев терапии)

Параметры	Рассчитанный коэффициент	Стандартная ошибка	T-статистика	Уровень p
Константа	$2,4 \times 10^{-10}$	$2,8 \times 10^{-11}$	6,7	<0,0001
Age	$-1,94 \times 10^{-12}$	$1,0 \times 10^{-13}$	-19	<0,0001

Продолжение таблицы 5.10

Параметры	Рассчитанный коэффициент	Стандартная ошибка	T-статистика	Уровень p
Gender	$-7,21 \times 10^{-12}$	$1,3 \times 10^{-13}$	-1,9	<0,0001
Chronic pyelonephritis	$-2,9 \times 10^{-12}$	$1,3 \times 10^{-12}$	-2,2	0,03
HtBefore	$-7,1 \times 10^{-13}$	$1,5 \times 10^{-13}$	-4,5	<0,0001
FerritinBefore	$-1,1 \times 10^{-12}$	$5,3 \times 10^{-13}$	-2,0	0,04
SVBefore	$-9,0 \times 10^{-13}$	$2,6 \times 10^{-13}$	-3,5	<0,0001
6MWT before therapy	1,35	$-3,9 \times 10^{-17}$	$-2,5 \times 10^{16}$	<0,0001
$R^2=1$ , скорректированный $R^2=1$ , $F=4,853e+32$ , $df=383$ , $p<0,00001$				

Анализ остатков уравнения множественной регрессии показал нормальность распределения остатков (рисунок 5.7).

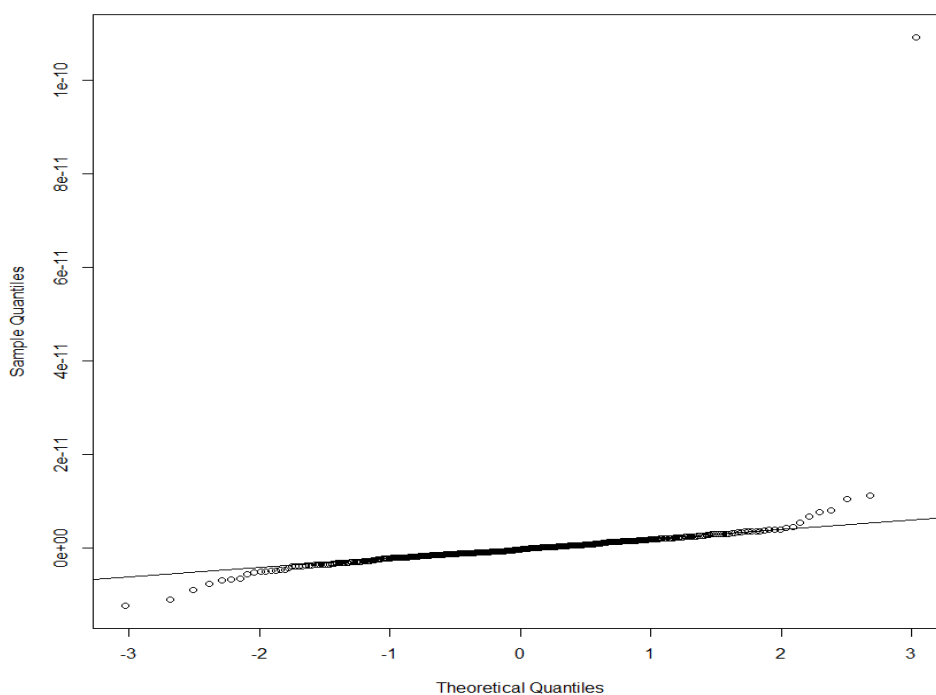


Рисунок 5.7 – График квантиль-квантиль распределения остатков уравнения множественной регрессии

Далее проводилась оценка наличия мультиколлинеарности. Корреляционная матрица представлена на рисунке 5.8.

Для устранения значимой линейной взаимосвязи между независимыми переменными из уравнения множественной регрессии были исключены факторы, имеющие корреляцию свыше 0,7.

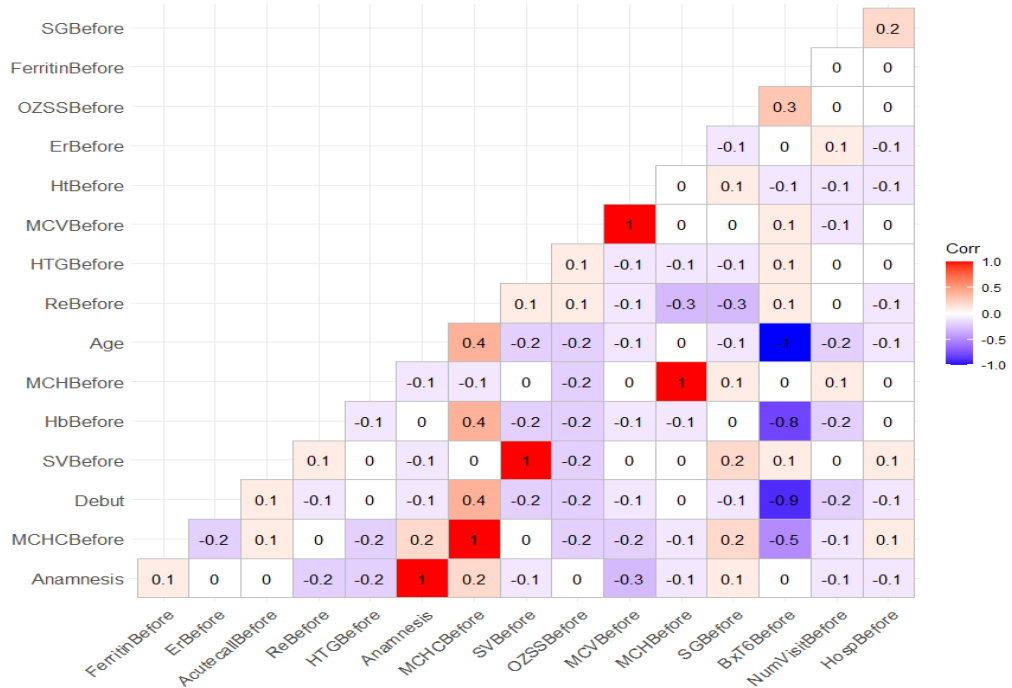


Рисунок 5.8 – Корреляционная матрица параметров уравнения множественной регрессии

Построено новое упрощенное уравнение множественной регрессии с исключением коррелирующих факторов и включением статистически значимых независимых переменных:

$$6\text{MWT after therapy} = \sqrt{1,35 \times 6\text{MWT before therapy}^2 - 1,6 \times \text{Gender} \times 10^{-11} + 1,39 \times 10^{-10}}$$

Где:

6MWT after therapy – тест шестиминутной ходьбы после терапии (м);

Gender – пол (1 – женский, 2 – мужской);

6MWT before therapy – тест шестиминутной ходьбы до терапии (м).

Параметры упрощенного уравнения множественной регрессии для оценки результатов теста шестиминутной ходьбы у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с ЖДА на фоне стандартной терапии с применением препаратов железа (через 6 месяцев терапии) приведены в таблице 5.11.

Таблица 5.11 – Параметры упрощенного уравнения множественной регрессии, отражающего прогноз результатов теста шестиминутной ходьбы у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с ЖДА после проведенной стандартной терапии с применением препаратов железа (через 6 месяцев терапии)

Параметры	Рассчитанный коэффициент	Стандартная ошибка	T-статистика	Уровень p
Константа	$1,4 \times 10^{-10}$	$7,8 \times 10^{-12}$	17	<0,0001
Gender	$-1,7 \times 10^{-11}$	$7,2 \times 10^{-12}$	-2,3	0,02
6MWT before therapy	1,35	$-6,3 \times 10^{-17}$	$-1,6 \times 10^{16}$	<0,0001
$R^2=1$ , скорректированный $R^2=1$ , $F=1,3e+32$ , $df=383$ , $p<0,00001$				

Для сравнения точности первоначальной и упрощенной прогностической модели применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). По результатам данного анализа статистически значимых различий между двумя прогностическими моделями не выявлено (точность прогностических моделей сопоставима,  $p=0,63$ ), следовательно, можно выбрать уравнение с наименьшим количеством членов (таблица 5.12).

Таблица 5.12 – Результаты однофакторного дисперсионного анализа первоначальной и упрощенной прогностической моделей, отражающих прогноз результатов теста шестиминутной ходьбы у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с ЖДА после проведенной стандартной терапии с применением препаратов железа (через 6 месяцев терапии)

	Число степеней свободы	Сумма квадратов разностей	Сумма квадратов	F-отношение	Уровень p
Первоначальная модель	407	$7,5 \times 10^{-19}$	$7,397 \times 10^{-19}$	820,96	0,63
Упрощенная модель	383	$1,4 \times 10^{-20}$			

Графически результаты множественного регрессионного анализа и построения прогностической модели, отражающей прогноз результатов теста шестиминутной ходьбы после стандартной терапии с применением препаратов железа (через 6 месяцев) у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с ЖДА, представлены на рисунке 5.9.

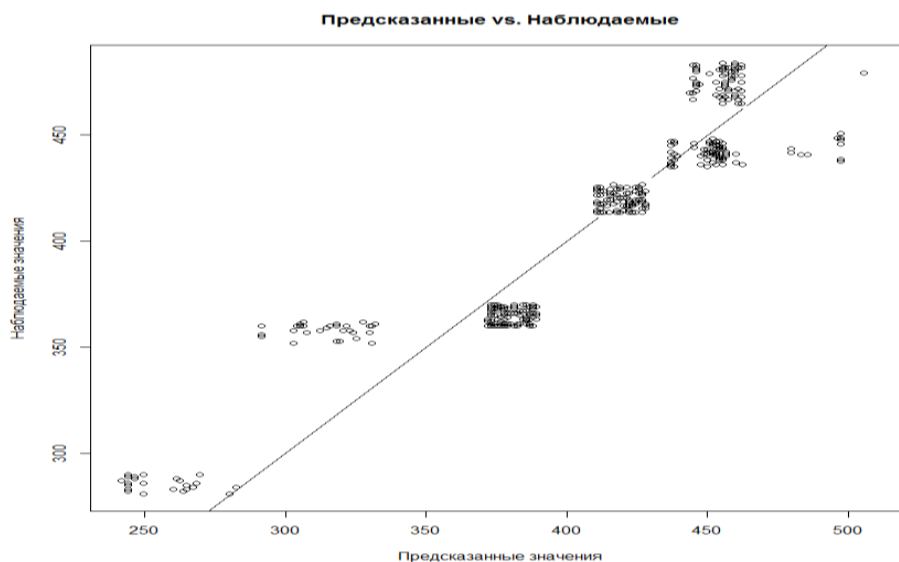


Рисунок 5.9 – Множественный регрессионный анализ и построение прогностической модели, отражающей прогноз результатов теста шестиминутной ходьбы у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с

ЖДА после проведенной терапии препаратами железа (через 6 месяцев терапии). По оси X – предполагаемые значения, по оси Y – наблюдаемые значения

В качестве иллюстрации возможного применения прогностической модели, отражающей прогноз результатов теста шестиминутной ходьбы у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с ЖДА после проведенной терапии препаратами железа (через 6 месяцев терапии), ниже приведены клинические примеры.

### **Клинический пример 1.**

Больная С., 63 года. Диагноз – ИБС. Стабильная стенокардия напряжения, ФК 2. Железодефицитная анемия легкой степени тяжести.

При обращении предъявляла жалобы на периодическую тяжесть и болевые эпизоды за грудиной, одышку при подъеме на 3 этаж.

Считает себя больной 6 лет, не курит, алкоголем не злоупотребляет.

Данные объективного осмотра: рост составляет 161 см., вес - 65 кг, индекс массы тела - 25,1 кг/м<sup>2</sup>. Кожа бледная, обычной влажности. Частота дыхательных движений на момент осмотра - 19 в минуту. При перкуссии легких отмечался ясный легочный звук. При аускультации легких - дыхание везикулярное, хрипов нет. При перкуссии сердца отмечается расширение границ влево. Частота сердечных сокращений – 92 в мин., артериальное давление - 110/70 мм.рт.ст. Размеры печени по Курлову- 11×10×8 см. При пальпации живота – живот мягкий, безболезненный. Периферических отеков не отмечается. Претестовая вероятность стабильной стенокардии – 58%.

Данные лабораторно-инструментальных исследований:

Общий и биохимический анализы крови: гемоглобин 91 г/л, гематокрит – 39 %, лейкоциты 7,9 ×10<sup>9</sup>/л, тромбоциты – 287×10<sup>9</sup>/л, СОЭ – 11 мм/час, эритроциты 3,73 ×10<sup>12</sup>/л, ретикулоциты – 0,78%, MCV- 77 фл, MCH – 24 пг, MCHC – 28 г/дл, ОЖСС – 100 мкмоль/л, НТЖ - 13%, ферритин – 7 нг/мл, сывороточное железо – 40 мкмоль/л.

Результаты теста шестиминутной ходьбы: количество пройденных метров – 389 м.

ЭКГ: ритм синусовый правильный, частота сердечных сокращений - 94 удара в минуту, электрическая ось сердца горизонтальная. Отмечаются признаки гипертрофии левого желудочка.

Результаты велоэргометрии: проба положительная, толерантность к физической нагрузке средняя (соответствует II ФК стабильной стенокардии). Пациентом выполнено неполные две ступени нагрузки (максимальная рабочая нагрузка - 4,6 METS или 50 Вт). Нагрузка прекращена в связи с достижением субмаксимальной ЧСС (118 уд. в минуту). После пробы жалобы на давящие боли за грудиной, умеренную одышку. На ЭКГ отмечается косонисходящая депрессия ST в отведении I, III на 1 мм. В восстановительном периоде: одышка прошла через 4 минуты, боли прекратились самостоятельно через 7 минут. Через 10 минут отмечается восстановление показателей ЭКГ к исходным.

Результаты коронароангиографии: умеренный кальциноз стенок артерий. Ствол левой коронарной артерии с неровными контурами, без гемодинамически значимых стенозов. Передняя нисходящая артерия: стеноз 10-15% средней трети (гемодинамически незначимый). Интермедиальная артерия не выражена, огибающая артерия – отмечается стеноз 5% (гемодинамически незначимый). Правая коронарная артерия: стеноз 10% (гемодинамически незначимый). Заднебоковая ветвь без поражений. Задняя межжелудочковая артерия без поражений.

Отклонений по результатам рентгенографии органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза; УЗИ щитовидной железы, эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии не выявлено.

Оценка качества жизни: шкала Fact-An – 80 баллов, шкала SF-36: показатель интегрального физического здоровья – 34 балла; показатель интегрального психического здоровья – 28 баллов;



На момент осмотра ежедневно принимала бисопролол по 5 мг 1 раз в сутки утром. В терапию добавлен ацекардол 100 мг 1 раз в сутки вечером, кардикет по потребности, аторвастатин по 10 мг 1 раз в сутки вечером, феррум лек по 100 мг 2 раза в сутки утром и вечером.

Для расчета прогноза результатов теста шестиминутной ходьбы у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с ЖДА после проведенной терапии (через 6 месяцев терапии) была применена разработанная прогностическая модель:

$$\text{6MWT after therapy} = \sqrt{1,35 \times 389^2 - 1,6 \times 1 \times 10^{-11} + 1,39 \times 10^{-10}} = 451.$$

Прогнозируемый результат теста шестиминутной ходьбы соответствует 451 метр, динамика составляет от первоначального значения - +15,9%. Дальнейшее наблюдение за пациентом в течение 6 месяцев после коррекции терапии в соответствии с клиническими рекомендациями, показало, что на фоне регулярного приема лекарственных препаратов и соблюдения рекомендаций результаты теста шестиминутной ходьбы стали 446 м, динамика составила от первоначального значения - +14,7 %.

### **Клинический пример 2.**

Больной Т., 65 лет. Диагноз – ИБС. Стабильная стенокардия напряжения, ФК 3. Железодефицитная анемия легкой степени тяжести.

При обращении предъявлял жалобы на одышку при незначительной физической нагрузке, периодический дискомфорт за грудиной.

Считает себя больным 10 лет, курит в течении 20 лет (2 пачка/день), алкоголем не злоупотребляет.

Данные объективного осмотра: рост составляет 178 см., вес - 85 кг, индекс массы тела - 26,8 кг/м<sup>2</sup>. Кожа бледная, обычной влажности. Частота дыхательных движений на момент осмотра – 18 в минуту. При перкуссии легких отмечался ясный легочный звук. При аускультации легких - дыхание везикулярное, хрипов нет. При перкуссии сердца отмечается расширение границ влево. Частота сердечных сокращений – 94 в мин., артериальное

давление – 130/80 мм.рт.ст. Размеры печени по Курлову- 12×11×10 см. При пальпации живота – живот мягкий, безболезненный. Периферических отеков не отмечается. Претестовая вероятность стабильной стенокардии – 84%.

Данные лабораторно-инструментальных исследований:

Общий и биохимический анализы крови: гемоглобин 91 г/л, гематокрит – 33 %, лейкоциты  $8,6 \times 10^9$ /л, тромбоциты –  $305 \times 10^9$ /л, СОЭ – 8 мм/час, эритроциты  $3,2 \times 10^{12}$ /л, ретикулоциты – 0,7%, MCV- 69 фл, MCH – 25 пг, MCHC – 26 г/дл, ОЖСС – 108 мкмоль/л, НТЖ – 9 %, ферритин – 7 нг/мл, сывороточное железо – 6 мкмоль/л.

Результаты теста шестиминутной ходьбы: количество пройденных метров – 315 м.

ЭКГ: ритм синусовый правильный, частота сердечных сокращений - 91 удар в минуту, электрическая ось сердца нормальная. Отмечаются признаки гипертрофии левого желудочка.

Результаты велоэргометрии: проба положительная, толерантность к физической нагрузке низкая (соответствует III ФК стабильной стенокардии). Пациентом выполнена одна ступень нагрузки (максимальная рабочая нагрузка - 3,0 METS или примерно 30 Вт). Нагрузка прекращена в связи с достижением субмаксимальной ЧСС (121 уд. в минуту). После пробы жалобы на давящие боли за грудиной, иррадиирующие в левое плечо, выраженную одышку. На ЭКГ отмечается косонисходящая депрессия сегмента ST в отведении V3, V4 на 2,5 мм. В восстановительном периоде: одышка прошла через 6 минут, боль прошла самостоятельно, без приема препаратов через 9 минут. Через 15 минут отмечается восстановление показателей ЭКГ к исходным.

Результаты коронароангиографии: выраженный кальциноз стенок артерий. Ствол левой коронарной артерии с неровными контурами, без гемодинамически значимых стенозов. Передняя нисходящая артерия: стеноз 30-35% средней трети (гемодинамически незначимый). Интермедиальная артерия не выражена, огибающая артерия без поражений. Правая коронарная

артерия: стеноз 30% (гемодинамически незначимый). Заднебоковая ветвь – стеноз 10%. Задняя межжелудочковая артерия – стеноз 10-15%.

Отклонений по результатам рентгенографии органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза; УЗИ щитовидной железы, эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии не выявлено.

Оценка качества жизни: шкала Fact-An – 72 баллов, шкала SF-36: показатель интегрального физического здоровья – 33 балла; показатель интегрального психического здоровья – 32 баллов;

На момент осмотра ежедневно принимал бисопролол по 5 мг 1 раз в сутки утром. В терапию добавлен ацекардол 100 мг 1 раз в сутки вечером, кардикет по потребности, аторвастатин по 10 мг 1 раз в сутки вечером. От приема препарата железа (феррум лек) пациент отказался (письменный отказ получен).

Для расчета прогноза результатов теста шестиминутной ходьбы у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с ЖДА после проведенной терапии (через 6 месяцев терапии) была применена разработанная прогностическая модель:

$$6\text{MWT after therapy} = \sqrt{1,35 \times 315^2 - 1,6 \times 2 \times 10^{-11} + 1,39 \times 10^{-10}} = 337.$$

Прогнозируемый результат теста шестиминутной ходьбы соответствует 337 метров, динамика составляет от первоначального значения - +6,9%. От приема препаратов железа пациент отказался. Коррекция терапия заключалась в назначении терапии для лечения стабильной стенокардии в соответствии с клиническими рекомендациями. Дальнейшее наблюдение за пациентом в течение 6 месяцев показало, что на фоне регулярного приема стандартной терапии без коррекции уровня гемоглобина результаты теста шестиминутной ходьбы стали 327 м, динамика составила от первоначального значения - + 3,8%.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анемия – патологическое состояние, при котором снижается уровень гемоглобина, а также зачастую количество эритроцитов. Указанным понятием объединяются заболевания разной этиологии, что требует от врача использование для ведения пациента определенной тактики. Статистика показывает, что 32,9% населения Мира страдает анемией, что свидетельствует о широкой распространенности данной нозологии. Кроме того, отсутствие достаточно развитой гематологической помощи в Российской Федерации не позволяет гематологам заниматься этой проблемой в необходимом объеме [25,56,91,108]. Железодефицитная анемия зачастую сопровождается патологией сердечно-сосудистой системы, приводя к ухудшению течения и прогрессированию основного заболевания. А учитывая, что большинство пациентов - пожилые люди с достаточным количеством сопутствующих заболеваний, эта проблема является актуальной [14,55].

В большинстве случаев врачи первичного звена игнорируют наличие анемии легкой степени тяжести (уровень гемоглобина до 90 г/л) у пациентов пожилого и старческого возраста. Врачи-специалисты воспринимают данное явление, как результат старения, но не как признак самостоятельного заболевания [49,75]. Важность диагностики и своевременного лечения анемии обусловлена возможным ухудшением течения основного и сопутствующего заболеваний у коморбидных пациентов, снижением толерантности к физической нагрузке, ухудшением качества жизни пациентов [77].

В настоящее время для решения проблем, связанных с оценкой качества оказания медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями, в клинической практике все чаще применяются разнообразные компьютерные системы мониторинга [69,79,80,81]. Имеется огромный опыт в создании регистров пациентов для оценки течения и контроля терапии пациентов с острым коронарным синдромом. Системы мониторинга позволяют проводить своевременную коррекцию терапии у данных пациентов, оценивать эффективность применения реперфузионных вмешательств, приверженность

пациентов к применяемой схеме терапии в стационарных и амбулаторных условиях [70,74]. Также с целью вторичной профилактики и оценки приверженности к терапии во многих субъектах Российской Федерации созданы регистры пациентов с глаукомой, региональные регистры учета пациентов с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и системным васкулитом [1,13,42,54,71,79]. В результате проведенного нами исследования в клиническую практику БУЗ ВО «Верхнехавская РБ» и БУЗ ВО «Рамонская РБ» внедрена разработанная компьютерная программа «Система мониторинга лечебно-диагностического процесса у пациентов с анемией», которая позволяет увеличить процент раннего выявления и своевременной коррекции терапии у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании и без сочетания с ЖДА.

Зачастую ЖДА сопровождается различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Доля пациентов с ХСН, страдающих ЖДА, выше среди лиц с III-IV ФК ХСН (при I ФК распространенность пациентов с ЖДА составляет 17%, при IV ФК – 55-75%) [147,176,184]. В представленном нами исследовании для определения частоты встречаемости ЖДА у пациентов со стабильной стенокардией создана БД пациентов со стабильной стенокардией в сочетании и без сочетания с ЖДА. Выявлено, что ЖДА сопутствует стабильной стенокардии в 41,3% (500 из 1210 пациентов).

Железодефицитная анемия оказывает негативное влияние на тяжесть течения ишемической болезни сердца и способствует прогрессированию у пациентов ремоделирования сердца [175]. ЖДА наиболее часто сопутствует стабильной стенокардии напряжения, способствуя утяжелению течения основного заболевания, повышению возникновения отдаленных осложнений [165]. Доказано, что уровень гемоглобина имеет обратную корреляционную взаимосвязь с частотой возникновения стенокардитических приступов. Также при ЖДА нарушается функция эндотелия, что увеличивает риск неблагоприятных исходов при стенокардии напряжения [124]. В соответствии с данными фактами, в ходе нашего исследования было получено, что у пациентов

со стабильной стенокардией в сочетании с ЖДА в отличие от пациентов со стабильной стенокардией без сочетания с ЖДА отмечается статистически значимое снижение толерантности к физической нагрузке и более высокая частота встречаемости III-IV функциональных классов стенокардии напряжения (в основной группе - II ФК зарегистрирован в 185 случаях (37%), III ФК – 249 случаев (49,8%), IV ФК – в 66 случаях (13,2%); в контрольной группе II ФК зарегистрирован в 456 случаях (64,2%), III ФК - 196 случаев (27,6%), IV ФК в 58 случаях (8,2%)).

Кроме того, по данным литературы, железодефицитная анемия увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС. При сочетании ИБС и ЖДА у пациентов чаще наблюдается коронарная патология, которая протекает более тяжело и имеет неблагоприятный прогноз. Установлено, что у пациентов с инфарктом миокарда с формированием патологической волны Q в сочетании с ЖДА повышаются такие показатели, как сердечный индекс, развивается диастолическая дисфункция II типа, в большинстве случаев возникает острая сердечная недостаточность (класс тяжести соответствовал II-IV классу по Killip) [174]. При проведении анализа причин смерти у пациентов, имеющих ЖДА и перенесших инфаркт миокарда, было установлено, что наиболее распространенными причинами смерти являются отек легких и кардиогенный шок [156]. У пациентов с ЖДА, перенесших инфаркт миокарда, в большинстве случаев, нежели чем у пациентов, не имеющих ЖДА, происходило развитие в остром периоде таких осложнений, как: острая левожелудочковая недостаточность, нарушения ритма, кардиогенный шок [155].

Незначительные отклонения параметров общего анализа крови (в частности, MCV, MCH) от референтных значений зачастую игнорируется врачами-специалистами, но, тем не менее, отклонения данных параметров может быть клинически значимо [27]. Также при интерпретации лабораторных исследований следует обращать внимание на изменение вышеуказанных параметров в динамике, особенно в пожилом возрасте [131]. Коррекция уровня

гемоглобина (до 120 г/л и более) на фоне стандартной терапии ХСН приводит к улучшению функции почек и сердечно-сосудистой системы, положительно влияет на толерантность к физической нагрузке, ФВ ЛЖ, способствует снижению дозы применяемых препаратов (в том числе диуретиков) и частоты госпитализаций данных пациентов. Коррекция ЖДА способствует торможению процесса дистрофии миокарда, гипертрофии левого желудочка. Несмотря на сложности в диагностике ишемической болезни сердца и ЖДА, врачи-специалисты должны правильно оценивать результаты лабораторных и инструментальных исследований для раннего выявления ЖДА и подбора оптимальной схемы терапии препаратами железа [116,118,158]. В ходе нашего исследования показана значимость коррекции ЖДА у пациентов со стабильной стенокардией. Так, на фоне лечения ЖДА препаратом железа (III) гидроксид полимальтозат у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с ЖДА происходит улучшение функционального класса стабильной стенокардии напряжения (увеличению процента пациентов с I ФК стабильной стенокардии на 15,9% (с 0 до 65 пациентов), II ФК на 17,7% (с 153 до 180 пациентов)), увеличение толерантности к физической нагрузке на 21,8% (с  $337,3 \pm 53,5$  до  $410,9 \pm 52,6$  метров,  $p < 0,05$ ), а также улучшение фракции выброса левого желудочка на 7,2% (с  $43,1 \pm 1,3$  до  $46,2 \pm 1,1$ ,  $p < 0,05$ ). Также происходило значительное улучшение показателей лабораторных исследований (наблюдалось статистически достоверное увеличение уровня гемоглобина на 36,5% (с  $88,5 \pm 10,2$  до  $120,8 \pm 2,0$  г/л,  $p < 0,05$ ), гематокрита на 13,4% (с  $37,2 \pm 2,1$  до  $42,2 \pm 2,5$ ,  $p < 0,05$ ), эритроцитов на 14,6% (с  $3,75 \pm 0,1$  до  $4,3 \pm 0,1$   $10^{12}/л$ ,  $p < 0,05$ ), MCV на 16,7% (с  $71,1 \pm 3,1$  до  $83,0 \pm 1,5$  фл,  $p < 0,05$ ), уровня ферритина сыворотки в 7,8 раз (с  $6,3 \pm 0,6$  до  $49,7 \pm 3,5$  нг/мл,  $p < 0,05$ ), произошел рост сывороточного железа на 164,3% (с  $5,86 \pm 0,9$  до  $15,49 \pm 1,2$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ), отмечалось снижение ОЖСС на 41,8% (с  $105,7 \pm 3,6$  до  $44,2 \pm 2,2$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ )).

У пациентов с ЖДА лабораторные показатели общего клинического анализа крови имеют прямую корреляционную связь со степенью тяжести

ишемической болезни сердца [120,129]. В представленном нами исследовании в основной группе имелась статистически значимая прямая корреляционная взаимосвязь между изменением функционального класса стабильной стенокардии напряжения после проведенной терапии и уровнем МСН ( $r=0,12$ ,  $p=0,0053$ ), ферритина ( $r=0,02$ ,  $p=0,002$ ), НТЖ ( $r=0,15$ ,  $p=0,0008$ ), МСV ( $r=0,17$ ,  $p=0,0001$ ), МСНС ( $r=0,17$ ,  $p=0,0001$ ), гемоглобина ( $r=0,2$ ,  $p=0,00001$ ), сывороточного железа ( $r=0,2$ ,  $p=0,00001$ ), эритроцитов ( $r=0,22$ ,  $p=0,0001$ ), ОЖСС ( $r=0,22$ ,  $p=0,00001$ ), результатами ФВ ЛЖ ( $r=0,24$ ,  $p=0,00001$ ) результатами теста шестиминутной ходьбы ( $r=0,95$ ,  $p=0,00001$ ), и статистически значимая обратная корреляционная взаимосвязь с возрастом ( $r=-0,62$ ,  $p=0,00001$ ), дебютом заболевания ( $r=-0,6$ ,  $p=0,00001$ ). По результатам кластерного анализа в основной и контрольной группах отмечалась сопоставимая близость распределения функционального класса стабильной стенокардии напряжения и теста шестиминутной ходьбы с основными показателями общего клинического и биохимического анализов крови (с уровнем ретикулоцитов, эритроцитов, сывороточного железа, МСV, ферритина и гемоглобина).

Доказано, что у пациентов с ИБС в сочетании с ЖДА в отличие от пациентов с ИБС без ЖДА отмечается выраженное снижение качества жизни после перенесенного острого коронарного синдрома. У данных пациентов выявляются значимые прямые корреляционные взаимосвязи между уровнем гемоглобина, МСV, МСН, МСНС с интегральным физическим и психическим компонентами анкеты SF-36. Коррекция ЖДА пациентов, перенесших острый коронарный синдром, приводит к улучшению всех аспектов качества жизни, снижению количества госпитализаций и амбулаторных посещений [124,125]. В представленном нами исследовании за счет раннего выявления пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с ЖДА с помощью компьютерной программы «Система мониторинга лечебно-диагностического процесса у пациентов с анемией» и своевременной коррекции терапии препаратами железа отмечается улучшение всех аспектов качества жизни данной группы больных:



по шкале «Анемия» анкеты FACT-An наблюдается статистически значимое снижение степени тяжести проявлений ЖДА (с  $63,9 \pm 10,3$  баллов против  $27,9 \pm 8,0$ ); по шкале SF-36 отмечается статистически значимое увеличение баллов по всем составляющим анкеты – по шкале PF (с  $38,3 \pm 9,6$  до  $67,5 \pm 8,3$ ), по шкале RP (с  $24,6 \pm 20,1$  до  $87,1 \pm 12,9$ ), по шкале BP (с  $26,0 \pm 11,4$  до  $69,3 \pm 11,1$ ), по шкале VP (с  $26,0 \pm 11,4$  до  $69,3 \pm 11,1$ ), по шкале GH (с  $29,8 \pm 4,1$  до  $74,5 \pm 5,6$ ), интегральный компонент физического здоровья (с  $33,7 \pm 3,4$  до  $47,5 \pm 2,9$ ), по шкале VT (с  $25,8 \pm 10,6$  до  $67,5 \pm 8,6$ , по шкале SF (с  $38,3 \pm 22,1$  до  $72,7 \pm 25,0$ ), по шкале RE (с  $16,7 \pm 16,7$  до  $83,3 \pm 16,7$ ), по шкале MH (с  $20,8 \pm 6,9$  до  $70,0 \pm 6,8$ ), интегральный психический компонент здоровья (с  $26,6 \pm 4,4$  до  $50,1 \pm 4,2$ ). Выявлены выраженные прямые корреляционные взаимосвязи между уровнем гемоглобина и интегральными компонентами физического ( $r=0,82$ ,  $p=0,00001$ ) и психического ( $r=0,86$ ,  $p=0,00001$ ) здоровья и выраженная обратная корреляционная взаимосвязь между уровнем гемоглобина и шкалой «Анемия» анкеты FACT-An ( $r= -0,82$ ,  $p=0,00001$ ). Также в ходе исследования проведен анализ качества жизни у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с ЖДА с разделением на группы трудоспособного и старше трудоспособного возраста. Показатель ожидаемой продолжительности жизни, являющийся целевым показателем в Национальных целях развития Российской Федерации, напрямую зависит от качества жизни пациентов [102]. Проводя коррекцию терапии у пациентов трудоспособного возраста со стабильной стенокардией, врач косвенно способствует увеличению ожидаемой продолжительности жизни и способствует уменьшению смертности населения данной возрастной группы. В ходе нашего исследования получено, что на фоне коррекции ЖДА у пациентов трудоспособного возраста со стабильной стенокардией отмечается улучшение всех аспектов качества жизни по опроснику SF-36 и FACT-An, особенно физического компонента здоровья (14,2% и 13,8%).

Прогностические модели играют важную роль в здравоохранении, определяя риски развития тех или иных событий в будущем. Данные модели создаются с целью оптимизации методов диагностики и терапии. Каждый год в

Российской Федерации в качестве патентов регистрируются десятки новых прогностических моделей. Только в 2021-2022 годах опубликовано 232 новые системы прогноза, связанные с COVID-19 [183]. В результатах исследования «Хирургическое лечение ишемической сердечной недостаточности (STICH)» исследователи отметили, что пациенты с результатом теста шестиминутной ходьбы менее 300 метров имели более высокий риск смерти, и даже аортокоронарное шунтирование не улучшало прогноз пятилетней выживаемости [137,148]. Существует ряд исследований, в которых с помощью теста шестиминутной ходьбы оценивалась эффективность терапии ХСН [110]. Поскольку нагрузка, прилагаемая пациентом в ходе теста, соизмерима с обычной физической нагрузкой при решении бытовых задач, то, в некоторой степени, полученные результаты можно экстраполировать на возможности пациента в уходе за собой и обеспечении себя в быту. Дополнительными доказательствами этому служит обнаружение достоверной взаимосвязи между результатами теста шестиминутной ходьбы и показателями качества жизни пациентов [23].

Учитывая вышеизложенное, в ходе нашего исследования с учетом пола, возраста, продолжительности заболевания, функционального класса стенокардии напряжения и результатов теста шестиминутной ходьбы до терапии были построены прогностические модели, позволяющие прогнозировать тяжесть клинического течения стабильной стенокардии у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании и без сочетания с ЖДА после проведенной стандартной терапии (через 6 месяцев терапии). Полученные модели имеют высокие коэффициенты детерминации (скорректированные  $R^2$  составляют 1 и 0,96 соответственно) и могут помочь врачу первичного звена количественно спрогнозировать результаты теста шестиминутной ходьбы, что позволит назначать эффективную терапию для данной группы пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. В реальной клинической практике частота встречаемости ЖДА у пациентов со стабильной стенокардией составляет 41,3% по данным разработанной компьютерной системы мониторинга «Система мониторинга лечебно-диагностического процесса у пациентов с анемией», что позволяет повысить эффективность раннего выявления и своевременной коррекции терапии у данной группы пациентов.

2. ЖДА способствует более тяжелому течению стабильной стенокардии, что подтверждается снижением толерантности к физической нагрузке и более высокой частотой встречаемости III-IV функциональных классов стенокардии напряжения по сравнению с пациентами без ЖДА.

3. В условиях первичной медико-санитарной помощи коррекция ЖДА у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с ЖДА приводит к снижению количества пациентов III ФК на 15,4%, IV ФК на 7,1%; повышению толерантности к физической нагрузке на 21,8%, а также улучшению качества жизни пациентов (по шкале «Анемия» анкеты FACT-An наблюдается снижение количества баллов на 56,4%; по шкале SF-36 отмечается увеличение количества баллов по составляющим интегрального компонента физического здоровья на 40,9%, интегрального психического компонента здоровья на 88,3%).

4. Построены прогностические модели с учетом пола, возраста, продолжительности заболевания, функционального класса стабильной стенокардии и результатов теста шестиминутной ходьбы до терапии, позволяющие прогнозировать тяжесть клинического течения стабильной стенокардии в сочетании и без сочетания с ЖДА после проведенной терапии.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В первичном звене здравоохранения рекомендуется использовать компьютерную программу «Система мониторинга лечебно-диагностического процесса у пациентов с анемией» для раннего выявления и своевременной коррекции терапии у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с ЖДА.

2. Пациентам со стабильной стенокардией и ЖДА с целью улучшения качества жизни и течения основного заболевания рекомендуется своевременно назначать препараты железа для перорального приема на срок не менее 6 месяцев.

3. С целью определения эффективности дальнейшей терапии на этапе первичной медико-санитарной помощи рекомендуется использовать разработанные прогностические модели тяжести клинического течения стабильной стенокардии в сочетании и без сочетания с ЖДА.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Внедрение разработанной компьютерной программы «Система мониторинга лечебно-диагностического процесса у пациентов с анемией» в региональный сегмент единой государственной информационной системы с целью создания единой системы учета пациентов со стабильной стенокардией в сочетании и без сочетания с ЖДА на всей территории Воронежской области.

2. Создание дополнительного модуля (калькулятора) с внедрением полученных прогностических моделей в разработанную компьютерную программу, что позволит врачам первичного звена автоматически прогнозировать тяжесть клинического течения стабильной стенокардии напряжения на фоне терапии у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании и без сочетания с ЖДА.

3. Дальнейшее динамическое наблюдение за пациентами со стабильной стенокардией в сочетании и без сочетания с ЖДА, включенными в БД компьютерной программы мониторинга, для анализа потребности в проведении хирургических методов лечения ИБС, а также структуры отдаленных осложнений и неблагоприятных исходов ИБС.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авдеев, Р. В. Регистр пациентов глаукомой как путь совершенствования их лекарственного обеспечения для снижения заболеваемости / Р. В. Авдеев, И. Э. Есауленко, Ю. Е. Антоненков // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2015. – № 3 (55). – С. 41–43.
2. Амбулаторно-поликлинический регистр РЕКВАЗА: данные проспективного наблюдения, оценка риска и исходы у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / С. А. Бойцов, М. М. Лукьянов, С. С. Якушин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Том 14, № 1. – С. 53–62.
3. Анемия скрытая эпидемия / под редакцией В. М. Чернова. – Москва : МегаПро, 2004. – 76 с.
4. Анемия у амбулаторного больного / А. Л. Вёрткин, Н. О. Ховасова, Е. Д. Ларюшкина [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 8. – С. 6–9.
5. Анемия : руководство для практических врачей / А. Л. Верткин, Н. О. Ховасова, Е. Д. Ларюшкина [и др.] – Москва : Эксмо, 2017. – 144 с.
6. Антенатальные факторы риска задержки внутриутробного развития ребенка / Н. Д. О. Гулиев, С. З. Г. Гараева, Ш. Ш. Г. Рагимова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Том 60, № 5. – С. 51-54.
7. Байтаева, Д. А. Роль метаболизма железопорфиринового комплекса в развитии анемического синдрома у пациентов малой формой β-талассемии / Д. А. Байтаева, С. С. Бессмельцев // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Том 93, № 1. – С. 7–11.
8. Барановская, И. Б. Гемоглобин ретикулоцитов в дифференциальной диагностике анемий / И. Б. Барановская, С. А. Онищук // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2008. – № 2 (81). – С. 129–134.

9. Бекетова, Т. В. Значение национального регистра пациентов АНЦА-ассоциированными системными васкулитами как инновационного инструмента персонифицированной индукционной и поддерживающей терапии / Т. В. Бекетова // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Том 54, № 5. – С. 499–507.
10. Бешенцева, И. М. Гипохромные анемии у лиц пожилого возраста с ИБС: подбор терапии с учётом коррекции феррокинетических показателей / И. М. Бешенцева, П. Ю. Галин // Оренбургский медицинский вестник. – 2016. – Том 4, № 3 (15). – С. 17-18.
11. Блиндарь, В. Н. Анемический синдром и основные метаболиты феррокинетики (ферритин, растворимый рецептор трансферрина, прогепсидин, гепсидин-25 и эндогенный эритропоэтин) / В. Н. Блиндарь, Г. Н. Зубрихина, И. И. Матвеева // Медицинский алфавит. – 2015. – Том 2, № 8. – С. 16–19.
12. Богданов, А. Н. Анемии в пожилом и старческом возрасте / А. Н. Богданов, С. Г. Щербак, Д. Павлович // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2018. – Том 10, № 2. – С. 19–26.
13. Вахрамеев, А. Ю. Проектирование и разработка клинко-функционального регистра пациентов первичной открытоугольной глаукомой / А. Ю. Вахрамеев, И. А. Лакман // Молодежный вестник Уфимского государственного авиационного технического университета. – 2017. – № 2 (17). – С. 25–28.
14. Вёрткин, А. Л. Коморбидность в клинической практике. Часть 1 / А. Л. Вёрткин, М. А. Румянцев, А. С. Скотников // Архивъ внутренней медицины. – 2011. – № 1. – С. 16–20.
15. Вёрткин, А. Л. Коморбидный пациент – герой нашего времени / А. Л. Вёрткин, Н. О. Ховасова, А. В. Наумов // Доктор.Ру. – 2014. – № S5. – С. 31–36.

16. Вёрткин, А. Л. Особенности течения, лечения и прогноза острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST у пациентов с высоким риском кровотечения и железодефицитной анемией / А. Л. Вёрткин, Ф. А. Вилковский, А. С. Скотников // Медицинский совет. – 2010. – № 11 – 12. – С. 25–33.
17. Гараева, С. З. Особенности периферической крови новорожденных с задержкой внутриутробного развития / С. З. Гараева // Медицинские новости. – 2016. – № 1. – С. 68-70.
18. Гематология : национальное руководство / под редакцией О. А. Рукавицына. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 776 с.
19. 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. – Том 58. – № S2. – С. 4-11.
20. Герасимов, С. Н. Возможности регистра в оценке лечения пациентов артериальной гипертензией в первичном звене (на примере поликлиники Саратовской области) / С. Н. Герасимов, И. Н. Александрова // Кардио-ИТ. – 2015. – Том 2, № 4. – С. 403.
21. Горленко, О. М. Коррекция анемического синдрома у детей / О. М. Горленко, М. И. Переста // Перинатология и педиатрия. – 2010. – № 1 (41). – С. 37.
22. Громова, Л. Е. Влияние молока, обогащенного минерально-витамином комплексом, на некоторые гематологические маркеры и микробиоценоз кишечника у детей / Л. Е. Громова, Н. А. Назаренко, О. В. Лебедева // Традиционная медицина. – 2009. – № 4 (19). – С. 31-34.
23. Дерезлазова, Ю. А. Сравнительная эффективность стандартного и модифицированного теста шестиминутной ходьбы с on-line мониторингом частоты сердечных сокращений в оценке тяжести хронической сердечной недостаточности. / Ю. А. Дерезлазова, Ю. А. Жебелева // Наука и мир. – 2013. – № 3(3). – С. 230-232.



24. Джафарова, С. М. Особенности анемического синдрома при ревматоидном артрите (обзор литературы) / С. М. Джафарова // Современная педиатрия. – 2016. – № 3 (75). – С. 41–43.
25. Дзюба, Е. В. Железодефицитные состояния как фактор, снижающий качество жизни студентов / Е. В. Дзюба, Е. В. Жданова, Г. Д. Галиева // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Том 18, № 3. – С. 88–91.
26. Динамика С-реактивного белка ферритина и фибриногена у пациентов инфекционным эндокардитом / О. В. Петрова, Ю. Б. Мартыанова, А. П. Мотрева [и др.] // Поликлиника. – 2015. – № 2–1. – С. 17–20.
27. Дополнительные лабораторные маркеры мониторинга железодефицитных состояний / М. Н. Зенина, А. В. Козлов, С. С. Бессмельцев [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2014. – Том 6, № 3. – С. 34–42.
28. Дыгай, А. М. Состояние клеточного звена иммунитета при анемиях хронических заболеваний различного генеза / А. М. Дыгай, Г. С. Суржикова, С. А. Клочкова-Абельянц // Политравма. – 2017. – № 1. – С. 49-55.
29. Железо в нейронах головного мозга кролика и человека / Д. Э. Коржевский, Е. Г. Сухорукова, О. В. Кирик [и др.] // Морфология. – 2015. – Том 147, № 3. – С. 73.
30. Железо и ожирение: потерпевший или подозреваемый / А. А. Никоноров, А. А. Тиньков, Е. В. Попова [и др.] // Микроэлементы в медицине. – 2015. – Том 16, № 2. – С. 3-9.
31. Железодефицитная анемия. Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Национальное гематологическое общество, Национальное общество детских гематологов, онкологов. – Москва. – 2021. – 35 с.
32. Захидова, К. Х. Взаимосвязь между концентрацией патологических цитокинов и эритропоэтина у пациентов хронической сердечной

- недостаточностью с анемическим синдромом / К. Х. Захидова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – Том 69, № 1–2. – С. 32–37.
33. Зубрихина, Г. Н. Дифференциально-диагностические возможности в оценке железодефицитного состояния при анемиях / Г. Н. Зубрихина, В. Н. Блиндарь, И. И. Матвеева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Том 61, № 3. – С. 144–150.
34. Иванова, И. Е. Критерии лабораторной диагностики железодефицитных состояний у детей на современном этапе / И. Е. Иванова, М. С. Агандеева // Здравоохранение Чувашии. – 2016. – № 4. – С. 82–88.
35. Иванова, И. П. Хемилюминесценция, индуцированная реакцией фентона, - математическое моделирование процесса; особенности, параметры и условия применения для биомедицинских исследований / И. П. Иванова, С. В. Трофимова, И. М. Пискарев // Современные технологии в медицине. – 2014. Том 6, № 4. – С. 14-25.
36. Изменения окислительно-восстановительного баланса в крови и головном мозге крыс в модели многофакторной нейродегенерации / Н. П. Канунникова, В. А. Гуринович, Д. С. Семенович, [и др.] // Вестник Гродненского государственного университета имени Янки Купалы. – 2015. – № 2 (193). – С. 120-125.
37. Иноятова, Ф. И. Патогенетическая значимость пептида гепсидин и провоспалительных цитокинов в течении хронической HBV-инфекции у детей с анемией воспаления / Ф. И. Иноятова, Н. А. Икрамова, Х. М. Кадырходжаева // Педиатр. – 2017. – Том 8, № S5. – С. 144-145.
38. Исследование распространенности и клинической значимости гипотрофии у терапевтических пациентов (САТУРН) / А. Г. Арутюнов, О. И. Костюкевич, Е. В. Звонова [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2007. – Том 8, № 3 (41). – С. 144–149.
39. Каримова, М. Н. Взаимообусловленность микробиоценоза кишечника, иммунного статуса у детей с железодефицитной анемией / М. Н.

- Каримова, Ф. М. Ибрагимова, Д. Р. Арипова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 12 (136). – С. 17-21.
40. Карпенко, Ю. Ю. Региональный регистр пациентов системной красной волчанкой в Воронежском регионе / Ю. Ю. Карпенко, Т. М. Черных // Medicus. – 2016. – № 3 (9). – С. 146–147.
41. Клинико-патогенетические варианты анемии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / В. Н. Дроздов, А. А. Лищинская, А. И. Парфенов [и др.] // Терапевтический архив. – 2012. – Том 84, № 2. – С. 36–41.
42. Комкова, Н. А. Оценка применения бета-адреноблокаторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в рамках амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ / Н. А. Комкова, Н. П. Кутищенко, С. Ю. Марцевич // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Том 17, № S. – С. 17b–18a.
43. Комплексное изучение обмена некоторых микроэлементов у женщин фертильного возраста при анемии / Н. Ш. Ахмедова, К. Ж. Болтаев, С. К. Эгамова [и др.] // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2015. – № 2. – С. 14–16.
44. Копосова, К. А. Регистр пациентов, как способ объективизации проблемы болезни Крона в пермском крае / К. А. Копосова, Е. А. Стёпина, О. В. Хлынова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2015. – № 2–4 (33). – С. 39–41.
45. Кудыкин, М. Н. Современные возможности коррекции железодефицитной анемии у пациентов с патологией пищеварительной системы / М. Н. Кудыкин // Consilium Medicum. – 2017. – Том 19, № 7–2. – С. 36–41.
46. Кулаков, В. И. Железодефицитная анемия и беременность / В. И. Кулаков, В. Н. Серов // Здоровье женщины. – 2015. – № 9 (105). – С. 21.

47. Леонов, В. В. Восприимчивость организма к патогенам в зависимости от гомеостаза железа / В. В. Леонов, А. Ю. Миронов // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2016. – № 2. – С. 69-73.
48. Лукина, Е. А. Метаболизм железа в норме и при патологии / Е. А. Лукина, А. В. Деженкова // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2015. – Том 8, № 4. – С. 355-361.
49. Мартиросян, Н. В. Оптимизация лечения анемии у пациентов хронической сердечной недостаточностью пожилого возраста / Н. В. Мартиросян, А. А. Демидов // Успехи современной науки и образования. – 2016. – Том 6, № 10. – С. 118–120.
50. Моноаминергические механизмы регуляции кроветворения при экстремальных воздействиях / А. М. Дыгай, Е. Г. Скурихин, О. В. Першина, [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2010. – № 4 (32). – С. 64-68.
51. Найдёнкина, С. Н. К вопросу о распространенности анемии у младенцев и детей раннего возраста / С. Н. Найдёнкина, Е. Н. Замина, М. К. Ермакова // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2017. – № 1. – С. 47-49.
52. Некоторые подходы к повышению качества лечения больных железодефицитной анемией (ЖДА) / Е. С. Маслова, Н. М. Балабина, Ю. А. Горяев [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2004. – Том 48, № 7. – С. 44-45.
53. Одинец, Д. Ф. Синдром дисметаболической перегрузки железом у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / Д. Ф. Одинец // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2015. – № 2 (42). – С. 61-64.
54. Опыт внедрения «регистра глаукомных пациентов» / И. Г. Долгова, Т. Н. Малишевская, С. В. Шатских [и др.] // Национальный журнал глаукома. – 2015. – Том 14, № 2. – С. 32–37.

55. Особенности анемии хронических заболеваний в терапевтическом стационаре / А. В. Акимова, А. В. Невская, А. И. Милащенко [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2018. – Том 15, № 1. – С. 5–11.
56. Особенности анемического синдрома у пожилых / Н. В. Хлевная, Н. В. Иванова, Т. А. Воробченко [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – № 3 (152). – С. 115–117.
57. Особенности диагностики и лечения железодефицитной анемии / А. В. Полянская, Т. М. Церах, В. Г. Апанасович [и др.] // Медицинский журнал. – 2018. – № 1 (63). – С. 40–46.
58. Особенности развития детей первого года жизни, матери которых имели железодефицитную анемию в период беременности / Л. К. Шерстнева, И. А. Трутнева, Н. А. Трефилова [и др.] // Актуальные вопросы педиатрии : материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. – Пермь, 2017. – С. 263-266.
59. Оценка приверженности пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений и ее влияния на качество терапии до развития острого коронарного синдрома в рамках регистра ЛИС-3 / С. Ю. Марцевич, Ю. В. Семенова, Н. П. Кутищенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Том 21, № 6. – С. 55–60.
60. Ощепкова, Е. В. Угрожающие жизни осложнения у пациентов острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в зависимости от реперфузионных вмешательств (по данным федерального регистра пациентов острым коронарным синдромом) / Е. В. Ощепкова, В. А. Дмитриев // Кардиология. – 2016. – Том 56, № 4. – С. 32–35.
61. Пациент с анемией на амбулаторном приёме / А. Л. Вёрткин, Н. О. Ховасова, Е. Д. Ларюшкина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Том 13, № 3. – С. 67–77.
62. Пашкина, И. В. Сывороточный ферритин и растворимые рецепторы трансферрина в оценке шансов развития железодефицитной анемии у

- детей / И. В. Пашкина, С. Н. Суплотов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 9. – С. 27–28.
63. Пискунова, М. А. Прогноз жизни у больных ИБС с анемией различного генеза / М. А. Пискунова // Форум молодых ученых. – 2019. – № 7 (35). – С. 248-251.
64. Подходы к диагностике и лечению пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в российских стационарах. Результаты регистра РЕКОРД-3 / О. Л. Барбараш, В. В. Кашталап, И. С. Быкова [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2017. – Том 32, № 3. – С. 88–94.
65. Подходы к оптимизации временных показателей оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом в системе федерального регистра острого коронарного синдрома и мониторинга Минздрава России / О. В. Сагайдак, Е. В. Ощепкова, Ю. В. Попова [и др.] // Кардиологический вестник. – 2017. – Том 12, № 4. – С. 82–87.
66. Показатели общей выживаемости пациентов острыми лейкозами в зависимости от варианта заболевания и факта включения в клиническое исследование в 5 регионах РФ по данным из регистра острых лейкозов и клинического протокола «ОЛЛ-2009» / З. Х. Ахмерзаева, Е. Н. Паровичникова, Ю. А. Чабаева [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2018. – Том 63, № S1. – С. 13–14.
67. Показатели периферической крови у пациентов пожилого и старческого возраста ортопедического профиля / Т. Б. Минасов, Л. Р. Филатова, А. А. Файзуллин [и др.] // Здоровье семьи – 21 век. – 2012. – № 3 (3). – С. 15.
68. Политравма и ДВС-синдром. Реанимационная стратегия гемостаза / В. В. Колесников, М. А. Гусельникова, В. Я. Вартанов [и др.] // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2013. – № 3–4. – С. 30–43.
69. Портрет больного ожирением по результатам амбулаторного регистра пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями «ПРОФИЛЬ» / А. В.

- Захарова, Ю. В. Лукина, В. П. Воронина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Том 15, № 4. – С. 44–49.
70. Потенциал и перспективы совершенствования показателей выполнения рекомендаций по лечению острого коронарного синдрома в рамках федерального регистра / О. М. Посненкова, А. С. Коротин, А. Р. Киселев [и др.] // Кардио-ИТ. – 2015. – Том 2, № 2. – С. 202.
71. Приверженность пациентов хронической ишемической болезнью сердца к врачебным рекомендациям (по данным амбулаторного регистра профиль) / Ю. В. Лукина, Н. П. Кутишенко, Н. А. Дмитриева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Том 22, № 3. – С. 14–19.
72. Прогнозирование развития анемии у новорожденных с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС в условиях микроэлементоза / И. В. Тарасова, Т. М. Клименко, В. А. Петрашенко [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2016. – Том 11, № 1. – С. 13-18.
73. Промежуточные результаты регистра взрослых пациентов первичной иммунной тромбоцитопенией / А. Л. Меликян, Е. И. Пустовая, Т. И. Колошейнова [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2016. – Том 61, № 1–S1. – С. 23.
74. Пути оптимизации оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом (по данным госпитального этапа регистра «РЕКОРД-3») / К. Н. Дульцев, О. М. Лапин, М. А. Ощепкова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 196.
75. Распространенность анемии в регионе приаралья / С. К. Рахимова, Ю. Б. Тиллаева, И. Т. Кушбоева [и др.] // Авиценна. – 2018. – № 18. – С. 93–94.
76. Распространенность анемии, её социально-демографические детерминанты и возможная связь с метаболическим синдромом у жителей г. Туркестан, южный Казахстан / К. Ж. Садыкова, Ж. С. Шалхарова, Ж. Н. Шалхарова [и др.] // Экология человека. – 2015. – № 8. – С. 58-64.

77. Распространенность железодефицитных состояний и факторы, на нее влияющие / А. Г. Румянцев, И. Н. Захарова, В. М. Чернов [и др.] // Медицинский совет. – 2015. – № 6. – С. 62–66.
78. Распространенность синдрома избыточного бактериального роста и ассоциированные с ним факторы у пациентов воспалительными заболеваниями кишечника (по данным новосибирского регистра) / Ю. А. Кулыгина, М. Ф. Осипенко, М. И. Скалинская [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – Том 89, № 2. – С. 15–19.
79. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным российского регистра пациентов артритом (сообщение I) / Е. Л. Насонов, Д. Е. Каратеев, А. М. Сатыбалдыев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Том 53, № 5. – С. 472–484.
80. Регистр воспалительных заболеваний кишечника в г. Новосибирске: итоги – 2016 / М. Ф. Осипенко, Е. Ю. Валуйских, И. О. Светлова [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2017. – Том 37, № 1. – С. 61–67.
81. Регистр пациентов хроническим миелолейкозом в Российской Федерации: от наблюдательного исследования к оценке эффективности терапии в клинической практике / А. Г. Туркина, Н. В. Новицкая, А. К. Голенков [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2017. – Том 10, № 3. – С. 390–401.
82. Регистры доноров гемопоэтических стволовых клеток / Л. Н. Бубнова, И. Е. Павлова, Т. В. Глазанова [и др.] // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2015. – Том 16, № 3. – С. 751–758.
83. Регистры. Виды регистров. Регистры пациентов гемофилией (обзор) / Е. Е. Башлакова, Д. А. Андреев, Н. В. Хачанова [и др.] // Врач и информационные технологии. – 2018. – № 1. – С. 33–42.
84. Референсные интервалы некоторых биохимических и иммунохимических лабораторных исследований у здоровых новорожденных в раннем



- неонатальном периоде / Н. А. Маянский, Е. Н. Понамаренко, А. С. Балабанов [и др.] // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2012. – Том 4, № 5. – С. 20–25.
85. Рецидивирующие боли в животе у подростков: сопутствующие заболевания и их взаимосвязь с психоэмоциональными факторами, маркерами дефицита железа и воспалительного процесса / С. Ю. Терещенко, М. В. Шубина, Н. Н. Горбачева [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – № 2. – С. 55–59.
86. Ризаева, Л. К. Эпидемиология распространенности железодефицитной анемии / Л. К. Ризаева // International Scientific Review. – 2017. – № 2 (33). – С. 108-109.
87. Российский регистр детей с синдромом «короткой кишки» / В. М. Розинов, А. И. Чубарова, Ю. В. Ерпулева [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Том 7, № 4. – С. 38–45.
88. Рюмина, И. И. Ранняя анемия у недоношенных новорожденных детей: профилактика и лечение / И. И. Рюмина, В. А. Зубков, М. М. Маркелова // Врач. – 2012. – № 1. – С. 61–64.
89. Савченко, Т. Н. Железодефицитная анемия как фактор риска угрозы прерывания беременности / Т. Н. Савченко, М. И. Агаева, И. А. Дергачева // Русский медицинский журнал. – 2014. – Том 22, № 1. – С. 46–49.
90. Сидорова, Т. А. Цинк-протопорфирин (ZNPPIX), эндогенный метаболит, снижает чувствительность опухолевых клеток к антрациклиновым антибиотикам / Т. А. Сидорова, Н. К. Власенкова // Российский биотерапевтический журнал. – 2018. – Том 17, № S. – С. 66.
91. Сидорук, С. П. Анемия при сердечно-сосудистых заболеваниях / С. П. Сидорук, Е. Б. Петрова, Н. П. Митьковская // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2017. – Том 1, № 1. – С. 38–45.

92. Синельникова, Н. А. Параметры иммунитета и мультиморбидность при спонтанной крапивнице у детей / Н. А. Синельникова // Педиатр. – 2017. – Том 8, № S1. – С. M293–M294.
93. Соломахина, Н. И. Анемия хронических заболеваний и железодефицитная анемия: сравнительная характеристика показателей феррокинетики и их связь с воспалением у пациентов ХСН в пожилом и старческом возрасте / Н. И. Соломахина, Е. С. Находнова, Ю. Н. Беленков // Кардиология. – 2018. – Том 58, № S8. – С. 58–64.
94. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов двух и трехвалентного железа для лечения железодефицитной анемии / В. В. Лебедев, В. Г. Демихов, А. В. Дмитриев [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2016. – Том 15, № 4. – С. 5–12.
95. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 / Барбараш О. Л., Карпов Ю. А., Кашталап В. В. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Том 25, № 11. – С. 201-250.
96. Струков, Д. В. Актуальные проблемы сепсиса и септического шока / Д. В. Струков, Ю. С. Александрович, А. Г. Васильев // Педиатр. – 2014. – Том 5, № 2. – С. 81-87.
97. Стуклов, Н. И. Мета-анализ данных переносимости питьевой формы глюконата железа (II), меди и марганца (препарат тотема) при лечении железодефицитной анемии у детей и взрослых / Н. И. Стуклов // Современная педиатрия. – 2012. – № 7 (47). – С. 52-60.
98. Схиртладзе, М. Р. Оценка трофологического статуса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / М. Р. Схиртладзе, О. М. Драпкина // Российские медицинские вести. – 2009. – Том 14, № 2. – С. 44–52.
99. Тарасова, И. С. Профилактика дефицита железа – актуальная проблема здравоохранения всех стран мира / И. С. Тарасова, В. М. Чернов, А. Г.

- Румянцев // Гематология и трансфузиология. – 2009. – Том 54, № 2. – С. 31–38.
100. Тарасова, И. С. Факторы, определяющие эффективность лечения детей с железодефицитной анемией / И. С. Тарасова, В. М. Чернов // Вопросы практической педиатрии. – 2011. – Том 6, № 3. – С. 49–53.
101. Таюпова, И. М. Медико-социальные аспекты железодефицитной анемии во время беременности / И. М. Таюпова // Вестник Башкирского университета. – 2015. – Том 20, № 3. – С. 1100-1104.
102. Теплых, Г. В. Выявление факторов ожидаемой продолжительности жизни в регионах России: анализ панельных данных / Г. В. Теплых // Региональная экономика: теория и практика. – 2013. – №7. – С. 53-64.
103. Трухина, С. И. Влияние наличия анемии у матери во время беременности на успешность обучения детей в школе / С. И. Трухина, В. И. Циркин, А. Н. Трухин // Концепции фундаментальных и прикладных научных исследований : сборник статей по итогам Международной научно-практической конференции. – Казань, 2017. – С. 20–24.
104. Усс, А. Л. Оптимизация оказания гематологической помощи взрослому населению республики Беларусь / А. Л. Усс // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2017. – № 4. – С. 639–648.
105. Филоненко, А. В. Последствия влияния послеродовой депрессии роженицы на психосоматические показатели здоровья младенца / А. В. Филоненко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Том 57, № 4-1. – С. 37-43.
106. Функциональное состояние почек у пациентов с анемией и тяжелой хронической сердечной недостаточностью. Эффекты лечения препаратами железа / М. А. Ефремовцева, Т. А. Казанцева, Л. Г. Александрия [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Том 7, № 4. – С. 68–71.

107. Хруцкая, М. С. Клинико-патогенетические аспекты анемического синдрома у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / М. С. Хруцкая // Медицинский журнал. – 2014. – № 3 (49). – С. 134–138.
108. Черныш, Н. Ю. Лабораторные критерии диагностики анемического синдрома у лиц старшей возрастной группы / Н. Ю. Черныш, Н. Ю. Зенина // Лабораторная служба. – 2018. – Том 7, № 2. – С. 44–48.
109. Шаврина, Е. С. Особенности когнитивного статуса у женщин молодого возраста при железодефицитной анемии легкой и средней степени тяжести / Е. С. Шаврина // Пермский медицинский журнал. – 2015. – Том 32, № 3. – С. 56-62.
110. Шубитидзе, И. З. Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности терапии бисопрололом и небивололом у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца / И. З. Шубитидзе, В. Г. Трегубов, С. Г. Канорский [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Том 15, № 6. – С. 24-30.
111. Эндovasкулярное лечение пациентов с острым коронарным синдромом: одноцентровый регистр – две с половиной тысячи чрескожных коронарных вмешательств / З. А. Кавталадзе, П. М. Ермолаев, Ю. В. Артамонова [и др.] // Московская медицина. – 2016. – № S1 (12). – С. 119–120.
112. Эпидемиологические факторы риска возникновения железодефицитных состояний у детей и подростков Краснодарского края / В. А. Шашель, А. А. Бишенова, Е. Г. Потягайло [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Том 24, № 4. – С. 162–168.
113. Эрлих, А. Д. Как за последние несколько лет изменилось лечение пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в клинической практике (данные серии российских регистров «РЕКОРД») / А. Д. Эрлих // Кардиология. – 2018. – Том 58, № 7. – С. 23–31.
114. Эффективность эритропоэстимулирующих препаратов и их влияние на качество жизни больных с анемией при лимфопролиферативных

- заболеваниях. / Н. А. Романенко, С. С. Бессмельцев, И. И. Кармацкая [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Том 94, № 4. – С. 468–473.
115. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. / N. J. Kassebaum, R. Jasrasaria, M. Naghavi [et al.] // *Blood*. – 2014. – Volume 123, № 5. – P. 615–624.
116. Anand, I. S. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure. Current Concepts and Emerging Therapies / I. S. Anand, P. Gupta // *Circulation*. – 2018. – Volume 138, № 1. – P. 80–98.
117. Androne, A. S. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure / A. S. Androne, S. D. Katz, L. Lund // *Circulation*. – 2003. – Volume 107, № 2 – P. 226–229.
118. Anemia and chronic heart failure: role of iron deficiency and its correction / O. A. Jettinger, O. V. Uskova, G. E. Gendlin [et al.] // *Consilium medicum*. – 2011. – Volume 13, № 5. – P. 121–127.
119. Anemia as a Risk Factor for Cardiovascular Disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / M. J. Sarnak, H. Tighiouart, G. Manjunath [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2002. – Volume 40, № 1. – P. 27-33.
120. Anemia as a risk factor for ischemic heart disease / A. Zeidman, Z. Fradin, A. Blecher [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Volume 6, № 1. – P. 16-18.
121. Anker, S. D. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency / S. D. Anker // *The New England journal of medicine*. – 2009. – Volume 361, № 25. – P. 2436-2448.
122. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients / K. Kalantar-Zadeh, G. Block, C. J. McAllister [et al.] // *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004. – Volume 80, № 2. – P. 299-307.
123. Assessing the cost-effectiveness of a routine versus an extensive laboratory work-up in the diagnosis of anaemia in Dutch general practice. / M. M. Kip, A.

- Schop, K. Stouten [et al.] // *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*. – 2018. – Volume 55, № 6. – P. 630-638.
124. Association of anemia with clinical outcomes in stable coronary artery disease / A. D. Silveira, A. R. Rodrigo, A. W. Rossini [et al.] // *Coronary Artery Disease*. – 2008. – Volume 19, № 1. – P. 21-26.
125. Association of blood transfusion with increased mortality in myocardial infarction: a meta-analysis and diversity-adjusted study sequential analysis / S. Chatterjee, J. Wetterslev, A. Sharma [et al.] // *JAMA Intern Medicine*. – 2013. – Volume 173, № 2. – P. 132-139.
126. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes / M. S. Sabatine, D. A. Morrow, R. P. Giugliano [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Volume 111, № 16. – P. 2042-2049.
127. Barry, D. M. Increased incidence of Gram-negative neonatal sepsis with intramuscular iron administration. / D. M. Barry, A. W. Reeve // *Pediatrics*. – 1997. – Volume 60, № 6. – P. 908-912.
128. Behavioral and developmental effects of preventing iron-deficiency anemia in healthy full-term infants / B. Lozoff, I. Andraca, M. Castillo [et al.] // *Pediatrics*. – 2003. – Volume 112, № 4. – P. 846-854.
129. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency / P. Ponikowski, D. J. Veldhuisen, J. Comin-Colet [et al.] // *European Heart Journal*. – 2015. – Volume 36, № 11, P. 657-658.
130. Brooke, E. M. The current and future use of registers in health information systems / E. M. Brooke. – Geneva : World Health Organization, 1974. – Publication № 8.
131. Carmel, R. Anemia and aging: an overview of clinical, diagnostic and biological issues / R. Carmel // *Blood Rev*. – 2001. – Volume 15. – P. 9–18.
132. Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. / S. P. Walker, T. D. Wacks, J. M. Gardner [et al.] // *Lancet*. – 2007. – Volume 369, № 9596. – P. 145-157.

133. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Treatment of Anemia in Patients with Heart Disease: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians / A. Qaseem, L. L. Humphrey, N. Fitterman [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2013. – Volume 159, № 11. – P. 770-779.
134. Correlation Between Haemoglobin Level and Electrocardiographic (ECG) Findings in Anaemia: A Cross-Sectional Study / G. V. Shashikala, P. K. Shashidhar, A. Herur [et al.] // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2014. – Volume 8, № 4. – P. 4-6.
135. Dahl, R. E. Adolescent brain development: a penal of vulnerability and opportunities. Keynote address. / R E. Dahl // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2004. – Volume 1021, № 1. – P. 1-22.
136. Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries / S. Grantham-McGregor, J. B. Cheung, S. Cueta [et al.] // *Lancet*. – 2007. – Volume 369, № 1. – P. 60-70.
137. Distance covered during a six-minute walk test predicts long-term cardiovascular mortality and hospitalisation rates in men with systolic heart failure: an observational study / K. Wegrzynowska-Teodorczyk, E. Rudzinska, M. Lazorczyk [et al.] // *Journal of Physiotherapy*. – 2013. – Volume 59, № 3. – P. 177-187.
138. Drakesmith, H. Hpcidin and the iron-infection axis. / H. Drakesmith, A. M. Prentice // *Science* – 2012. – Volume 338, № 6108. – P. 768-772.
139. Drakesmith, H. Next generation biomarkers for iron status. / H. Drakesmith // *Nestle nutrition institute Workshop series*. – 2016. – Volume 84. – P. 59-69.
140. Drygalski, A. Ironing out fatigue / A. Drygalski, J. W. Adamson // *Blood*. – 2011. – Volume 118, № 12. – P. 3191-3192.
141. Effect of daily iron supplementation on health in children aged 4–23 months: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / S-R. Pasricha, E. Hayes, K. Kalumba [et al.] // *Lancet Global Health*. – 2013. – Volume 1, № 2. – P. E77-E86.

142. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients with Chronic Heart Failure and Iron Deficiency / D. J. van Veldhuisen, P. Ponikowski, P. van der Meer [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 136, № 15. – P. 1374-1383.
143. Effect of Hemoglobin Levels on Cardiovascular Outcomes in Patients With Isolated Systolic Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy (from the LIFE Study) / M. L. Smebye, E. K. Iversen, A. Hoiegggen [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2007. – Volume 100, № 5. – P. 747-912.
144. Effects of anemia and blood transfusion in acute myocardial infarction in rats / H. Hu, A. Xenocostas, I. Chin-Yee [et al.] // *Transfusion*. – 2010. – Volume 50, № 1. – P. 243-251.
145. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials / E. A. Jankowska, M. Tkaczyszyn, T. Suchocki [et al.] // *European Heart Journal*. – 2016. – Volume 18, № 7. – P. 1872-1880.
146. Emiroglu, C. The Relationship between Nutritional Status, Anemia and Other Vitamin Deficiencies in the Elderly Receiving Home Care / C. Emiroglu, S. Görpelioglu, C. Aypak // *The journal of nutrition, health and aging*. – 2019. – Volume 23, № 7. – P. 677-682.
147. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure / J. N. Nanas, C. Matsouka, D. Karageorgopoulos [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. – Volume 48, № 12. – P. 2485-2489.
148. Exercise capacity and mortality in patients with ischemic left ventricular dysfunction randomized to coronary artery bypass graft surgery or medical therapy: an analysis from the STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) / R. A. Stewart, D. Szalewska, L. She [et al.] // *JACC: Heart Failure*. – 2014. – Volume 2, № 4. P. 335-343.
149. Ezekowitz, J. A. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: Insights from a cohort of 12,065 patients with new-onset heart failure / J. A. Ezekowitz, F. A. McAlister, P. W. Armstrong // *Circulation*. – 2003. – Volume 107, № 2. – P. 223-225.



150. Ferreira M. Hemoglobin: Simply a laboratory value or a powerful predictor of risk in patients with acute coronary syndrome? / M. Ferreira, N. Antonio, F. Gongalves // *Revista Portuguesa de Cardiologia*. – 2012. – Volume 31, № 2. – P. 121-131.
151. Frequencies and patterns of laboratory test requests from general practice: a service evaluation to inform point-of-care testing / T. R. Fanshawe, J. M. Ordóñez-Mena, P. J. Turner [et al.] // *Journal of Clinical Pathology*. – 2018. – Volume 71, № 12. – P. 1065–1071.
152. Global, regional, and national trends in hemoglobin concentration and prevalence of total and severe anemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data / G. A. Stevens, M. M. Finucane, L.M. De-Regil [et al.] // *Lancet Global Health*. – 2013. – Volume 1, № 1. – P. E16–E25.
153. Goodnough, L.T. Evaluation and management of anemia in elderly. / L. T. Goodnough, S. L. Schrier. // *American Journal of Hematology*. – 2014. – Volume 89, № 1. – P. 88-96.
154. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker [et al.] // *European Heart Journal*. – 2016. – Volume 37, № 27. – P. 2129–2200.
155. Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / M. Roffi, C. Patrono, J-P. Collet [et al.] // *European Heart Journal*. – 2016. – Volume 37, № 3. – P. 267-315.
156. Gupta C. Role of Iron (Fe) in Body / C. Gupta // *Journal of Applied Chemistry*. – 2014. – Volume 7, № 11. – P. 38-46.
157. Hallberg, L. Improvement of iron nutrition in developing countries: comparison of adding meat, soy protein, ascorbic acid, citric acid, and ferrous sulfate on iron absorption from a simple Latin American meal / L. Hallberg, L. Rossander

- // The American Journal of Clinical Nutrition – 1984. – Volume 39. – P. 577–583.
158. Hemoglobin Kinetics and Long-term Prognosis in Heart Failure / C. Diez-Lopez, J. Lupon, M. Antonio [et al.] // Revista Espanola de Cardiologia. – 2016. – Volume 69, № 9. – P. 820-826.
159. Hecpidin: a promising marker for differential diagnosis of anemia and macrophage activation syndrome in children with juvenile idiopathic arthritis / A. S. Egorov, E. V. Fedorova, V. G. Chasnyk [et al.] // Педиатр. – 2014. – Том 5, № 4. – С. 42–47.
160. Hoffman, J. I. Determinants and prediction of transmural myocardial perfusion / J. I. Hoffman // Circulation. – 1978. – Volume 58, № 3. – P. 381-339.
161. 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, E. D. Aymong, A. Halkin [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2004. – Volume 44, № 3. – P. 547-553.
162. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. / S. Bekri, P. Gual, R. Anty [et al.] // Gastroenterology. – 2006. – Volume 131, № 3. – P. 788–796.
163. Individualized treatment for iron deficiency anemia in adults / M. Alleyne, M. C. Horne, J. L. Miller [et al.] // The American Journal of Medicine. – 2008. – Volume 121, № 11. – P. 943–948.
164. Iron at the interphase of immunity and infection. / Nairz M, Haschka D, Demetz E [et al.] // Frontiers of Pharmacology. – 2014. – Volume 5, № 152. – P. 1-10.
165. Iron deficiency and cardiovascular disease / G. Savarese, S. Haehling, J. Butler [et al.] // European Heart Journal. – 2023. – Volume 44, № 1. – P. 14–27.
166. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study / C. Enjuanes, I. T. Klip, J. Bruguera [et al.]

- // International Journal of Cardiology. – 2014. – Volume 174, № 2. – P. 268-275.
167. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives / E. A. Jankowska, S. Haehling, S. D. Anker [et al.] // European Heart Journal. – 2013. – Volume 34, № 11. – P. 816-829.
  168. Iron Deficiency Anemia Coexists with Cancer Related Anemia and Adversely Impacts Quality of Life / G. Kanuri, R. Sawhney, J. Varghese [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 9. – P. e0163817
  169. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis / I. T. Klip, J. Comin-Colet, A. A. Voors [et al.] // American Heart Journal. – 2013. – Volume 165, № 4. – P. 575-582.
  170. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure / E. A. Jankowska, P. Rozentryt, A. Witkowska [et al.] // Journal of Cardiac Failure. – 2011. – Volume 17, № 11. – P. 899-906.
  171. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure / E. A. Jankowska, P. Rozentryt, A. Witkowska [et al.] // European Heart Journal. – 2010. – Volume 31, № 15. – P. 1872-1880.
  172. Iron metabolism in obesity: how interaction between homeostatic mechanisms can interfere with their original purpose. Part I: underlying homeostatic mechanisms of energy storage and iron metabolisms and their interaction. / C. Becker, M. Orozco, N.W. Solomons [et al.] // Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. – 2015. – Volume 30, № 1. – P. 195–201
  173. Lettino, M. Impact of anemia and its treatment in patients with acute coronary syndromes / M. Lettino, V. Toschi //Giornale Italiano di Cardiologia. – 2011. – Volume 12, № 5. – P. 327–332.
  174. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease / J. L. Carson, M. M. Brooks, J. D. Abbott [et al.] // American Heart Journal. – 2013. – Volume 165, № 6. – P. 964-971.

175. Low Iron Stores in Otherwise Healthy Children Affect Electrocardiographic Markers of Important Cardiac events / C. Karadeniz, R. Ozdemir, M. Demiroglu [et al.] // *Pediatric Cardiology*. – 2017. – Volume 38, № 5. – P. 909-914.
176. Mahmoodi, M. R. Is anemia an independent predictor of occurrence of acute coronary syndrome? Results from the modares heart study / M. R. Mahmoodi, S. M. Kimiagar, A. R. Abadi // *The American Heart Hospital Journal* – 2007. – Volume 5, № 2. – P. 73-79.
177. McCord, J. M. Iron, free radicals and oxidative injury / J. M. McCord // *Seminars in hematology*. – 1998. – Volume 35, № 1. – P. 5–12.
178. Mehta, B. C. Electrophysiologic Abnormalities of Heart in Iron Deficiency Anemia: Effect of Iron Therapy / B. C. Mehta, D. D. Panjwani, D. A. Jhala // *Acta Haematologica*. – 1983. – Volume 70, № 3. – P. 189-193.
179. Mozaffarian, D. Anemia predicts mortality in severe heart failure: The Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation (PRAISE) / D. Mozaffarian, R. Nye, W. C. Levy // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – Volume 41, № 11. – P. 1933-1939.
180. Mozos, I. Anemia and the QT interval in hypertensive patients / I. Mozos, C. Serban, R. Mihaescu // *International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine and Public Health*. – 2012. – Volume 4, № 12. – P. 2084-2091.
181. Open questions and misconceptions in the diagnosis and management of anemia in patients with gastrointestinal bleeding / F. Mearin, A. Lanas, L. Bujanda [et al.] // *Gastroenterología y Hepatología*. – 2018. – Volume 41, № 1. – P. 63-76.
182. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels / F. Metivier, S. J. Marchais, A. P. Guerin [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2000. – Volume 15, № 3. – P. 14-18.
183. Prediction models for diagnosis and prognosis of COVID-19: systematic review and critical appraisal / L. Wynants, B. Calster, G. S. Collins [et al.] // *British medical journal*. – 2020. – Volume 369, № 1328. – P. 1-22.

184. Prevalence and correlates of anaemia in essential hypertension / B. Paul, N. C. Wilfred, R. Woodman [et al.] // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. – 2008. – Volume 35, № 12. – P. 1461-1464.
185. Prevalence of anaemia and iron deficiency in Portugal: the EMPIRE study. / C. Fonseca, F. Marques, A. Robalo Nunes [et al.] // *International Medicine Journal*. – 2016. – Volume 46, № 4. – P. 470-478.
186. Regulation of iron homoeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications / I. Theurl, E. Aigner, M. Theurl [et al.] // *Blood*. – 2009. – Volume 113, № 21. – P. 5277–5286.
187. Stanojevic, M. Electrocardiographic changes in patients with chronic anemia / M. Stanojevic, S. Stankov // *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. – 1998. – Volume 126, № 11-12. – P. 461-466.
188. ST-segment elevation myocardial infarction, severe anemia and nonobstructive coronary disease: case report and brief comment / D. Bailey, Y. Aude, P. Gordon [et al.] // *Connecticut Medicine*. – 2003. – Volume 67, № 1. – P. 3-5.
189. Systemic blood pressure profile in hypertensive patients with low hemoglobin concentrations / M. Marketou, A. Patrianakos, F. Parthenakis [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2010. – Volume 142, № 1. – P. 95-96.
190. Tang, Y. D. Anemia in chronic heart failure: Prevalence, etiology, clinical correlates and treatment options / Y. D. Tang, S. D. Katz // *Circulation*. – 2006. – Volume 113, № 20. – P. 2454-2461.
191. The complex interplay of iron metabolism, reactive oxygen species and reactive nitrogen species: insights into the potential of various iron therapies to induce oxidative and nitrosative stress / T. S. Koskenkorva-Frank, G. Weiss, W. H. Koppenol [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2013. – Volume 65. – P. 1174-1194.
192. The effectiveness of a routine versus an extensive laboratory analysis in the diagnosis of anemia in general practice / A. Schop, M. M. Kip, K. Stouten

- [et al.] // *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*. – 2018. – Volume 55, № 5. – P. 535-542.
193. 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. S. Silverberg, D. Wexler, M. Blum [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2000. – Volume 35, № 7. – P. 1737-1744.
194. Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism / M. W. Hentze, M. U. Muckenthaler, B. Galy [et al.] // *Cell*. – 2010. – Volume 142, № 1. – P. 24–38.
195. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. – Geneva : World Health Organization, 2011. (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1)
196. World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention. Assessing the Iron Status of Populations. – 2-nd ed. – Geneva, Switzerland : World Health Organization, 2001.
197. World Health Organization. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. – Geneva, 2001. (WHO/NHD/01.3).
198. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005 / E. McLean , M. Cogswell, I. Egli [et al.] // *Public Health Nutrition*. – 2008. – Volume 12, № 4. – P. 444-454.
199. Yates, J. M. Iron deficiency anaemia in general practice: clinical outcomes over three years and factors influencing diagnostic investigations / J. M. Yates, E. C. M. Logan, R. M. Stewart // *Postgraduate Medical Journal*. – 2004. – Volume 80, № 945. – P. 405-410.

**ПРИЛОЖЕНИЕ 1**  
**ФАСТ-An — шкала «Анемия»**

(Субшкала анемии – модуль 4-й версии опросника ФАСТ-An)

№	Утверждение	Совсем нет	Немн ого	Умерен но	Сильно	Очень сильно
1	Я чувствую себя утомленным	0	1	2	3	4
2	Я чувствую слабость во всем теле	0	1	2	3	4
3	Я чувствую себя вялым	0	1	2	3	4
4	Я чувствую себя усталым	0	1	2	3	4
5	Из-за усталости мне трудно приняться за что-либо	0	1	2	3	4
6	Из-за усталости мне трудно закончить начатые дела	0	1	2	3	4
7	У меня есть силы	0	1	2	3	4
8	Мне тяжело ходить	0	1	2	3	4
9	Я в состоянии заниматься своими обычными делами	0	1	2	3	4
10	Я нуждаюсь в дневном сне	0	1	2	3	4
11	У меня бывают головокружения	0	1	2	3	4
12	У меня бывает головная боль	0	1	2	3	4
13	У меня бывает одышка	0	1	2	3	4
14	У меня бывает боль в груди	0	1	2	3	4
15	Из-за усталости я не ем	0	1	2	3	4
16	Половая жизнь меня привлекает	0	1	2	3	4
17	У меня есть настроение и желание заниматься своими обычными делами	0	1	2	3	4
18	Мне нужна помощь в обычных делах	0	1	2	3	4
19	Меня расстраивает, что из-за усталости я не могу делать то, что хотел бы	0	1	2	3	4
20	Из-за усталости я вынужден меньше общаться с людьми	0	1	2	3	4

## ПРИЛОЖЕНИЕ 2

### Краткий опросник оценки статуса здоровья (SF-36)

Этот вопросник содержит вопросы, касающиеся Ваших взглядов на свое здоровье. Данная информация поможет врачам лучше оценить Ваше самочувствие, а также то, насколько хорошо Вы справляетесь со своими обычными нагрузками. Вопросник состоит из 36 вопросов, объединенных в 11 пунктов. На каждый вопрос Вам будет предложено несколько вариантов ответов. Пожалуйста, выберите только один ответ на каждый вопрос, который наиболее точно отражает Вашу точку зрения. Нам важно получить ответы на все вопросы.

#### 1. В целом, Вы оценили бы состояние своего здоровья как:

*(обведите одну цифру)*

Отличное	1
Очень хорошее	2
Хорошее	3
Посредственное	4
Плохое	5

#### 2. Как бы Вы, в целом, оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад?

*(обведите одну цифру)*

Значительно лучше, чем год назад	1
Несколько лучше, чем год назад	2
Примерно такое же, как год назад	3
Несколько хуже, чем год назад	4
Гораздо хуже, чем год назад	5

#### 3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня. В какой степени Ваше самочувствие ограничивает Вас в выполнении этих нагрузок?

*(обведите одну цифру в каждой строке)*



	Значительно ограничивает	Немного ограничивает	Совсем не ограничива ет
а) Тяжелые нагрузки: бег, поднятие тяжестей, занятия активными видами спортом и пр.	1	2	3
б) Умеренные нагрузки: работа с пылесосом, уборка квартиры, отдых за городом, катание на велосипеде и пр.	1	2	3
с) Поднятие и ношение сумок с продуктами	1	2	3
д) Подъем по лестнице на несколько этажей	1	2	3
е) Подъем по лестнице на один этаж	1	2	3
ф) Наклоны, вставание на колени, приседания на корточки	1	2	3
г) Пешие прогулки на расстояние более одного километра	1	2	3
h) Пешие прогулки на расстояние в несколько кварталов	1	2	3
і) Пешие прогулки на расстояние в один квартал	1	2	3
ј) Самостоятельное умывание, принятие душа, одевание	1	2	3

**4. Случалось ли Вам за последние 4 недели испытывать затруднения в выполнении своих профессиональных обязанностей или другой повседневной деятельности из-за своего физического состояния, вследствие чего:**

*(обведите одну цифру в каждой строке)*

	Да	Нет
а) Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого обычно на работу или другие дела	1	2
б) Выполнили меньший объем работы, чем хотели	1	2
с) Были ограничены в выполнении какого-либо одного вида деятельности	1	2

	Да	Нет
d) Пришлось потратить больше усилий на выполнение своих профессиональных обязанностей или другой деятельности	1	2

**5. Случалось ли Вам за последние 4 недели испытывать затруднения в выполнении своих профессиональных обязанностей или другой повседневной деятельности из-за своего эмоционального состояния, вследствие чего:**

*(обведите одну цифру в каждой строке)*

	Да	Нет
a) Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
b) Выполнили меньший объем работы, чем хотели	1	2
c) Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно	1	2

**6. Насколько Ваше физическое или эмоциональное состояние в течение последних 4 недель мешало Вашему обычному общению с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?**

*(обведите одну цифру)*

<u>Совсем не мешали</u>	1
<u>Немного мешали</u>	2
<u>Умеренно мешали</u>	3
<u>Сильно мешали</u>	4
<u>Очень сильно мешали</u>	5

**7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели?**

*(обведите одну цифру)*

<u>Совсем не испытывал(а)</u>	1
<u>Очень слабую</u>	2
<u>Слабую</u>	3
<u>Умеренную</u>	4
<u>Сильную</u>	5
<u>Очень сильную</u>	6

**8. В какой степени физическая боль в течение последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей повседневной работой (включая работу по дому и вне дома)?**

*(обведите одну цифру)*

Совсем не мешали	1
Немного мешали	2
Умеренно мешали	3
Сильно мешали	4
Очень сильно мешали	5

**9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали, и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее точно отражает ваши ощущения. Как часто в течение последних 4 недель...**

*(обведите одну цифру в каждой строке)*

	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
a) Вы чувствовали себя бодрым и полным сил	1	2	3	4	5	6
b) Вы сильно нервничали	1	2	3	4	5	6
c) Вы чувствовали себя подавленным	1	2	3	4	5	6
d) Вы чувствовали себя спокойным и умиротворенным	1	2	3	4	5	6
e) Вы чувствовали себя полным сил и энергии	1	2	3	4	5	6
f) Вы чувствовали себя упавшими духами печальным	1	2	3	4	5	6
g) Вы чувствовали себя измученным	1	2	3	4	5	6
h) Вы чувствовали себя счастливым	1	2	3	4	5	6
i) Вы чувствовали себя уставшим	1	2	3	4	5	6

**10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое и эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (например, навещать родственников, друзей и т.д.)?**

*(обведите одну цифру)*

Все время мешали	1
Большую часть времени мешали	2
Иногда мешали	3
Редко мешали	4
Ни разу не мешали	5

**11. Насколько верным или неверным представляется по отношению к Вам каждое из перечисленных ниже утверждений?**

*(обведите одну цифру в каждой строке)*

	Совершенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Совершенно неверно
а) Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие.	1	2	3	4	5
б) Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых.	1	2	3	4	5
с) Я ожидаю, что в будущем мое здоровье ухудшится.	1	2	3	4	5
д) У меня отличное здоровье.	1	2	3	4	5

## ПРИЛОЖЕНИЕ 3

## УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБУ «Национальный  
 медицинский исследовательский  
 Центр профилактической медицины»  
 Минздрава России, чл. корр. РАН  
 д.м.н., профессор О.М. Драпкина

«6» ноября 2018 г.



## УТВЕРЖДАЮ

Ректор ФГБОУ ВО ВГМУ  
 им. Н.И. Бурденко Минздрава России  
 д.м.н., профессор И.Э. Есауленко

«10» ноября 2018 г.



## СОГЛАСОВАНО

Руководитель департамента  
 здравоохранения  
 Воронежской области

А.В. Шукин

«30» ноября 2018 г.



## СОГЛАСОВАНО

Начальник управления  
 здравоохранения  
 Липецкой области

Ю.Ю. Шуршуков

«10» ноября 2018 г.



## СОГЛАСОВАНО

Начальник управления  
 здравоохранения  
 Тамбовской области

М.В. Лапочкина

«25» октября 2018 г.



## ПАСПОРТ

пилотного проекта

«СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ  
 МЕРОПРИЯТИЙ БОЛЬНЫМ С АНЕМИЕЙ В СИСТЕМЕ ПЕРВИЧНОЙ  
 МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ»

Воронеж 2018

## ПРИЛОЖЕНИЕ 4

ДЕПАРТАМЕНТ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

## ПРИКАЗ

28 ФЕВ 2019

№ 333

г. Воронеж

**О реализации пилотного проекта Воронежской области  
«Совершенствование системы лечебно-диагностических  
мероприятий больным с анемией в системе первичной медико-  
санитарной помощи»**

В целях повышения качества диагностики и лечения анемического синдрома, снижения смертности населения от анемии

п р и к а з ы в а ю:

1. Начальнику отдела оказания медицинской помощи взрослому населению Остроушко Н.И. организовать реализацию пилотного проекта «Совершенствование системы лечебно-диагностических мероприятий больным с анемией в системе первичной медико-санитарной помощи» (далее – Проект) в БУЗ ВО «Верхнехавская РБ» и БУЗ ВО «Рамонская РБ».
2. Утвердить план-график Проекта.
3. Главным врачам БУЗ ВО «Верхнехавская РБ» Бадеевой И.А. и БУЗ ВО «Рамонская РБ» Новомлинской Н.И. обеспечить:
  - 3.1. Условия для реализации Проекта на территории подведомственных медицинских организаций.
  - 3.2. Назначение ответственных за реализацию Проекта в медицинских организациях.
4. И.о. директора БУЗ ВО «ВМИАЦ» Мананкову А.И. обеспечить техническое сопровождение Проекта и проработать возможность интеграции



## ПРИЛОЖЕНИЕ 5

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2019665676

Система мониторинга лечебно-диагностического процесса  
у пациентов с анемией

Правообладатель: **Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)**

Авторы: **Будневский Андрей Валериевич (RU), Пронин Сергей Сергеевич (RU), Воронина Елена Валерьевна (RU), Концевая Анна Васильевна (RU), Коротких Ирина Николаевна (RU), Натаров Алексей Алексеевич (RU), Симион Алексей Юрьевич (RU), Лещева Мария Юрьевна (RU), Овсянников Евгений Сергеевич (RU), Остроушко Надежда Игоревна (RU)**

Заявка № **2019664783**Дата поступления **21 ноября 2019 г.**

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ **27 ноября 2019 г.**

Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

 **Г.П. Ивлиев**



## ПРИЛОЖЕНИЕ 6

СОГЛАСОВАНО

Проректор по УР ФГБОУ ВО ВГМУ  
им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Зуйкова А.А.

« 22 » \_\_\_\_\_ 2023 г.

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по НИД ФГБОУ ВО ВГМУ  
им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Будневский А.В.

« 23 » \_\_\_\_\_ 2023 г.



## АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы «Роль компьютерной системы мониторинга в повышении эффективности лечебно-профилактических мероприятий у пациентов со стабильной стенокардией и железодефицитной анемией»

(название работы)

автор: соискатель степени кандидата медицинских наук, прикрепленное лицо к кафедре факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Симион Алексей Юрьевич

(Ф.И.О., место работы, должность)

Комиссия в составе: председателя: заведующего кафедрой факультетской терапии, заслуженного изобретателя Российской Федерации, профессора, д.м.н. Будневского А.В.

(должность, Ф.И.О.)

и членов комиссии: доцента кафедры факультетской терапии, к.м.н. Токмачева Р.Е., доцента кафедры факультетской терапии, к.м.н. Гречкина В.И.

(должность, Ф.И.О.)

удостоверяет, что результаты научного исследования используются в образовательном процессе кафедры факультетской терапии

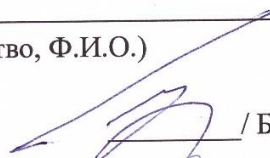
Получен от внедрения эффект: в образовательном процессе используется разработанная компьютерная программа мониторинга «Система мониторинга лечебно-диагностического процесса у пациентов с анемией», способствующая своевременному назначению терапии препаратами железа, улучшению качества жизни пациентов со стабильной стенокардией и железодефицитной анемией, сокращению количества амбулаторных посещений, вызов скорой медицинской помощи и госпитализаций пациентов с данными патологиями

(конкретные результаты внедрения)

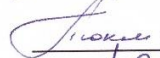

Количество специалистов, освоивших результаты научно-исследовательской работы: 5 (доцент Токмачев Р.Е., доцент Дробышева Е.С., доцент Гречкин В.И., ассистент Перцев А.В., ассистент Шкатова Я.С.)

(количество, Ф.И.О.)

Председатель:

 / Будневский А.В.

Члены комиссии:

 / Токмачев Р.Е. / Гречкин В.И.



## ПРИЛОЖЕНИЕ 7

СОГЛАСОВАНО  
Проректор по НИД ФГБОУ ВО ВГМУ  
им. Н.Н. Бурденко Минздрава России  
Будневский А.В.  
« 23 » марта 2023 г.

УТВЕРЖДАЮ  
Главный врач БУЗ ВО «Рамонская РБ»  
Новомлинская Н.И.  
« 24 » апреля 2023 г.  
(МП)

## АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы «Роль компьютерной системы мониторинга в повышении эффективности лечебно-профилактических мероприятий у пациентов со стабильной стенокардией и железодефицитной анемией»  
(название работы)

автор: соискатель степени кандидата медицинских наук, прикрепленное лицо к кафедре факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Симион Алексей Юрьевич  
(Ф.И.О., место работы, должность)

Комиссия в составе: председателя: заведующей поликлиникой БУЗ ВО «Рамонская РБ» - Дерманской С.А.  
(должность, Ф.И.О.)

и членов комиссии: врача общей практики – Козловцевой А.Д., врача-терапевта участкового – Шишкиной К.А.  
(должность, Ф.И.О.)

удостоверяет, что результаты научного исследования используются в работе терапевтического отделения поликлиники БУЗ ВО «Рамонская РБ»

Получен от внедрения эффект: в клинической практике используется разработанная компьютерная программа мониторинга «Система мониторинга лечебно-диагностического процесса у пациентов с анемией», способствующая своевременному назначению терапии препаратами железа, улучшению качества жизни пациентов со стабильной стенокардией и железодефицитной анемией, сокращению количества амбулаторных посещений, вызов скорой медицинской помощи и госпитализаций пациентов с данными патологиями  
(конкретные результаты внедрения)

Количество специалистов, освоивших результаты научно-исследовательской работы:  
3 (Дерманская С.А., Козловцева А.Д., Шишкина К.А.)  
(количество, Ф.И.О.)

Председатель:

С.А. Дерманская / Дерманская С.А.

Члены комиссии:

А.Д. Козловцева / Козловцева А.Д.

К.А. Шишкина / Шишкина К.А.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 8

СОГЛАСОВАНО  
Проректор по НИД ФГБОУ ВО ВГМУ  
им. Н.Н. Бурденко Минздрава России  
\_\_\_\_\_ Будневский А.В.  
« 23 » \_\_\_\_\_ 2023 г.

УТВЕРЖДАЮ  
Главный врач БУЗ ВО «Верхнехавская РБ»  
\_\_\_\_\_ Бадеева И.А.  
« 24 » \_\_\_\_\_ 2023 г.  
(МП)

## АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы «Роль компьютерной системы мониторинга в повышении эффективности лечебно-профилактических мероприятий у пациентов со стабильной стенокардией и железодефицитной анемией»  
(название работы)

автор: соискатель степени кандидата медицинских наук, прикрепленное лицо к кафедре факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Симион Алексей Юрьевич  
(Ф.И.О., место работы, должность)

Комиссия в составе: председателя: заместителя главного врача по поликлинике БУЗ ВО «Верхнехавская РБ» – Куркиной Т.Т.  
(должность, Ф.И.О.)

и членов комиссии: врача общей практики – Баранникова В.М., врача-терапевта участкового – Янца В.С.  
(должность, Ф.И.О.)

удостоверяет, что результаты научного исследования используются в работе терапевтического отделения поликлиники БУЗ ВО «Верхнехавская РБ»

Получен от внедрения эффект: в клинической практике используется разработанная компьютерная программа мониторинга «Система мониторинга лечебно-диагностического процесса у пациентов с анемией», способствующая своевременному назначению терапии препаратами железа, улучшению качества жизни пациентов со стабильной стенокардией и железодефицитной анемией, сокращению количества амбулаторных посещений, вызов скорой медицинской помощи и госпитализаций пациентов с данными патологиями  
(конкретные результаты внедрения)

Количество специалистов, освоивших результаты научно-исследовательской работы:  
3 (Куркина Т.Т., Баранников В.М., Янц В.С.)  
(количество, Ф.И.О.)

Председатель:

\_\_\_\_\_ / Куркина Т.Т.

Члены комиссии:

\_\_\_\_\_ / Баранников В.М.

\_\_\_\_\_ / Янц В.С.