

Мареев В. Ю.¹, Кобалава Ж. Д.^{2,3}, Мареев Ю. В.⁴, Беграмбекова Ю. Л.¹, Карапетян Л. В.^{2,3}, Галочкин С. А.^{2,3}, Казахмедов Э. Р.^{2,3}, Лапшин А. А.^{2,3}, Гарганеева А. А.⁵, Кужелева Е. А.⁵, Ефремушкина А. А.^{6,7}, Киселева Е. В.⁷, Барбараш О. Л.⁸, Печерина Т. Б.⁸, Галявич А. А.⁹, Галеева З. М.⁹, Балеева Л. В.⁹, Козиолова Н. А.¹⁰, Веклич А. С.¹⁰, Дупляков Д. В.^{11,12}, Максимова М. Н.¹², Якушин С. С.^{13,14}, Смирнова Е. А.¹⁴, Седых Е. В.^{13,14}, Шапошник И. И.¹⁵, Макарова Н. А.¹⁵, Землянухина А. А.¹⁶, Скибицкий В. В.¹⁷, Фендрикова А. В.¹⁷, Скибицкий А. В.¹⁷, Спиропулос Н. А.¹⁸, Середенина Е. М.¹, Орлова Я. А.¹, Ерусланова К. А.¹⁹, Котовская Ю. В.¹⁹, Ткачева О. Н.¹⁹, Федин М. А.^{19,20}

¹ ОП Медицинский научно-образовательный институт ФГБОУ ВО «МГУ имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), Медицинский институт, Кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева, Москва, Россия

³ ГБУЗ «ГКБ им. В. В. Виноградова Департамента здравоохранения г. Москва», Москва, Россия

⁴ «Робертсоновский центр биостатистики», Университет Глазго, Глазго, Великобритания

⁵ НИИ кардиологии, Томский научно-исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

⁶ Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

⁷ КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул, Россия

⁸ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

⁹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия

¹⁰ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава РФ, Пермь, Россия

¹¹ НИИ кардиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Самара, Россия

¹² ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова», Самара, Россия

¹³ ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава РФ, Рязань, Россия

¹⁴ ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер», Рязань, Россия

¹⁵ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Челябинск, Россия

¹⁶ ГАУЗ «Челябинская городская клиническая больница № 1», Челябинск, Россия

¹⁷ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Краснодар, Россия

¹⁸ ГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

¹⁹ ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия

²⁰ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия

Связь дефицита железа, анемии и сочетания дефицита железа с анемией с тяжестью проявлений хронической сердечной недостаточности. Дополнительный анализ исследования «Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации (ДЖ-ХСН-РФ)»

Цель	Оценить роли дефицита железа (ДЖ), определенного по различным критериям, анемии и сочетания ДЖ и анемии в определении тяжести клинического течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) при ретроспективном анализе данных 498 пациентов, принимавших участие в Российской многоцентровой программе «ДЖ-ХСН-РФ».
Материал и методы	Диагноз ДЖ ставили с использованием следующих 3 критериев, принятых Европейским обществом кардиологов (ЕОК) и Российским кардиологическим обществом (РКО): уровень ферритина <100 мкг/л или уровень ферритина 100–299 мкг/л в сочетании со снижением коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТЖ) <20%; критерии ДЖ, показавшие высокие чувствительность и специфичность при сравнении с данными морфологической картины костного мозга (МККМ): уровень КНТЖ ≤19,8% или сывороточного железа (СЖ) ≤13 мкмоль/л; комбинированный показатель, включающий уровень ферритина <100 мкг/л в сочетании с КНТЖ

Результаты	<20% и СЖ ≤ 13 мкмоль/л. Наличие анемии определяли как уровень гемоглобина менее 12,0 г/дл у женщин и ниже 13,0 г/дл – у мужчин по критериям Всемирной организации здравоохранения. У 40,3% пациентов с ХСН выявлена сопутствующая анемия, причем в 85,1% случаев – в сочетании с уровнем СЖ ниже нормы. Пациенты с ХСН с сопутствующей анемией были статистически значимо старше и имели низкий уровень не только эритроцитов и гемоглобина, но и всех параметров метаболизма железа, т. е. его сывороточного уровня, концентрации ферритина и КНТЖ. Среднее отклонение размера эритроцитов, характеризующее степень анизоцитоза, было статистически значимо увеличено у пациентов с анемией, особенно при низком уровне СЖ. Эти пациенты имели более высокий функциональный класс ХСН, повышенный уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и проходили меньшее расстояние в тесте с 6-минутной ходьбой, что отражает статистически значимо более тяжелые проявления ХСН при сопутствующей анемии, особенно в сочетании с низким уровнем СЖ. Частота выявления ДЖ составила 83,1% (из них 23,3% – в сочетании с анемией) по критериям ЕОК/РКО; 74,5% (из них – 43,3% с анемией) по критериям МКМ; и 51,6% (из них – 51,7% с анемией) по комбинированному показателю, который представляется более строгим в сравнении с двумя первыми. Независимо от использованного метода оценки (по суммарным средневзвешенным результатам) при ДЖ в сочетании с анемией не только уровень гемоглобина был статистически значимо снижен, но и все три анализируемые параметра метаболизма железа также оказались статистически значимо снижены (СЖ 9,0 мкмоль/л против 10,4 мкмоль/л; ферритин 41 мкг/л против 59 мкг/л; КНТЖ 8,5% против 12,9%) по сравнению с ДЖ без анемии соответственно. Тяжесть проявлений ХСН и уровень NT-proBNP также были максимальными при сочетании ДЖ и анемии, в отличие от ДЖ без анемии, вне зависимости от используемого критерия ДЖ. Более точная сравнительная оценка методов определения ДЖ при ХСН в контексте их прогностического значения будет получена при анализе данных двухлетнего наблюдения пациентов этого исследования, который станет предметом следующей статьи.
Заключение	Полученные при данном анализе результаты позволяют предположить, что наличие сопутствующего ДЖ без анемии или анемия без ДЖ умеренно влияют на тяжесть клинических проявлений ХСН и могут быть в большей степени маркерами, а не факторами, определяющими течение болезни, и в таком случае не требуют специальной коррекции препаратами железа. И только железодефицитная анемия (сочетание ДЖ с анемией) у пациентов с ХСН может рассматриваться как состояние, требующее специальной коррекции (например, применения внутривенных препаратов железа) дополнительно к оптимальной терапии ХСН. Этот вывод не меняется в зависимости от используемых критериев ДЖ и требует проверки в новых РКИ.
Ключевые слова Для цитирования	Хроническая сердечная недостаточность; дефицит железа; анемия Mareev V.Yu., Kobalava Zh.D., Mareev Yu.V., Begrambekova Yu.L., Karapetyan L.V., Galochkin S.A. et al. Relationship of Iron Deficiency, Anemia and Combination of Iron Deficiency With Anemia With Severity of Manifestations of Chronic Heart Failure. Additional Analysis of the Study “Prevalence of Iron Deficiency in Patients With Chronic Heart Failure in the Russian Federation (J-CHF-RF)”. <i>Kardiologiya</i>. 2024;64(11):62–75. [Russian: Мареев В.Ю., Кобалава Ж.Д., Мареев Ю.В., Беграмбекова Ю.Л., Карапетян Л.В., Галочкин С.А. и др. Связь дефицита железа, анемии и сочетания дефицита железа с анемией с тяжестью проявлений хронической сердечной недостаточности. Дополнительный анализ исследования «Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации (ДЖ-ХСН-РФ)». <i>Кардиология</i>. 2024;64(11):62–75].
Автор для переписки	Беграмбекова Юлия Леоновна. E-mail: julia.begrambekova@ossn.ru

Введение

Клиническая тяжесть проявлений и прогноз хронической сердечной недостаточности (ХСН) во многом могут быть обусловлены сопутствующими заболеваниями и клиническими состояниями [1]. Высокая степень коморбидности у пациентов с ХСН обусловлена как преобладанием пациентов пожилого возраста, так и вторичными расстройствами функционирования органов и систем при декомпенсации сердечной деятельности [2]. Развитие анемии является одним из важных факторов сниже-

ния функциональных способностей, ограничения физических возможностей больных ХСН, как предполагалось, увеличения заболеваемости и риска смерти [3, 4]. Однако попытки применения препаратов, стимулирующих эритропоэз, несмотря на увеличение уровня гемоглобина и улучшение клинического состояния и качества жизни, не приводили к уменьшению риска госпитализаций и смерти икратно увеличивали риск развития тромбозов и тромбоэмболий у пациентов с ХСН и анемией [5, 6]. Механизм развития анемии при ХСН сложен и вклю-

чает много факторов, среди которых важная роль принадлежит дефициту железа (ДЖ) [7]. Поэтому следующим направлением коррекции анемии стало применение препаратов железа. Эта терапия оказалась клинически эффективной и безопасной, но также не продемонстрировала влияния на прогноз и выживаемость пациентов [8, 9]. Поэтому внимание было переключено на пациентов с ХСН и ДЖ вне зависимости от наличия или отсутствия анемии, так как не только анемия, но и ДЖ негативно влияют на прогноз у пациентов с ХСН [10, 11]. Результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) с внутривенным применением препаратов железа при ДЖ вне зависимости от сопутствующей анемии продемонстрировали увеличение переносимости нагрузок, качества жизни, уменьшение количества госпитализаций, хотя и не доказали влияние на прогноз пациентов [12]. В поисках причин недостаточной эффективности железосодержащих препаратов при ХСН и ДЖ можно выделить две гипотезы. Во-первых, слишком «мягкое» определение ДЖ, принятое Европейским обществом кардиологов (ЕОК) и Российским кардиологическим обществом (РКО), которое отличается от критериев, принятых гематологами [13, 14]. При этом у ряда больных возможен «ложный» ДЖ, при котором сложно ожидать эффекта от применения препаратов железа [15]. Поэтому активно обсуждаются альтернативные, более обоснованные критерии определения ДЖ [16]. Второй причиной может быть включение в исследования пациентов с ДЖ и высокими уровнями гемоглобина, у которых также сложно ожидать клиническую эффективность от увеличения уровня железа [17, 18]. По результатам исследования «Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации (ДЖ-ХСН-РФ)» доказана связь ДЖ с тяжестью ХСН [19]. Более того, была предпринята попытка поисков «оптимальных» критериев ДЖ у пациентов с ХСН [20].

Цель

Оценить роли ДЖ, определенного по различным критериям, анемии и сочетания ДЖ и анемии в определении тяжести клинического течения ХСН при ретроспективном анализе данных 498 пациентов, принимавших участие в Российской многоцентровой программе ДЖ-ХСН-РФ.

Материал и методы

Анализируемую группу составили 498 пациентов (198 женщин, 300 мужчин) с ХСН, включенных в исследование «Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации (ДЖ-ХСН-РФ)» 2019–2020 гг., ре-

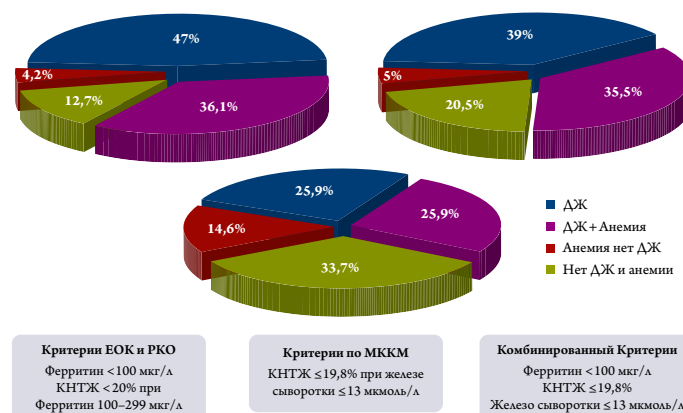
зультаты которого опубликованы ранее [19]. Кроме клинических и лабораторных показателей, у пациентов были доступны данные, характеризующие толерантность к физической нагрузке по тесту с 6-минутной ходьбой (6MTX) и уровень качества жизни (EuroQoL Group, EQ-5D). Все лабораторные исследования, касающиеся показателей обмена железа и определения концентрации N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), были выполнены в центральной лаборатории.

При анализе лабораторных данных пациентов использовали следующие 3 критерия определения ДЖ: общепринятый рекомендациями ЕОК и РКО уровень ферритина менее 100 мкг/л и коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ) менее 20% при содержании ферритина 100–299 мкг/л [13, 14]; критерии ДЖ, показавшие высокие чувствительность и специфичность при сравнении с данными морфологической картины костного мозга (МККМ): уровень КНТЖ $\leq 19,8\%$ или сывороточного железа (СЖ) ≤ 13 мкмоль/л [21]; комбинированный критерий, включивший уровень ферритина менее 100 мкг/л в сочетании с КНТЖ $\leq 19,8\%$ ($<20\%$) и уровнем СЖ менее 13 мкмоль/л [20].

Анимию определяли при уровне гемоглобина менее 12,0 г/дл у женщин и менее 13,0 г/дл – у мужчин по критериям Всемирной организации здравоохранения [22].

Статистический анализ полученных данных проведен в программе R-студия с использованием языка программирования R. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений и процентных долей, межгрупповые различия оценены при помощи критерия хи-квадрат или точного теста Фишера. Непрерывные пе-

Рисунок 1. Распределение пациентов с ХСН по частоте анемии и сочетания ДЖ и анемии при использовании различных критериев ДЖ



ДЖ – дефицит железа; ЕОК – Европейское общество кардиологов; РКО – Российское кардиологическое общество; КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; МККМ – морфологическая картина костного мозга.

Таблица 1. Клинико-демографические показатели пациентов с ХСН в группах без ДЖ и анемии, с анемией без ДЖ, с ДЖ без анемии и с сочетанием ДЖ и анемии при использовании критериев ДЖ по ЕОК/РКО (ферритин <100 мкг/л и КНТЖ <20% при ферритине 100–299 мкг/л)

Показатель	Нет ДЖ и АН (n=63)	АН, нет ДЖ (n=21)	ДЖ, нет АН (n=234)	ДЖ + АН (n=180)	P
Возраст, годы (Ме [Q1; Q3])	65,0 [57,0; 74,0]	67,0 [59,0; 79,0]	68,0 [61,0; 75,8]	71,5 [64,0; 81,0]	0,003
Мужчины, n (%)	43 (68,3)	17 (81,0)	133 (56,8)	107 (59,4)	0,085
ИМТ, кг/м ² (Ме [Q1; Q3])	29,4 [25,4; 33,8]	28,3 [25,8; 31,5]	31,1 [26,1; 36,1]	30,1 [26,2; 34,3]	0,117
ДЖ критерии ЕОК/РКО, n (%)	—	—	—	—	<0,001
ДЖ	—	—	234 (100)	180 (100)	—
Нет ДЖ	63 (100)	21 (100)	—	—	—
Анемия, n (%)	—	21 (100)	—	180 (100)	<0,001
Гемоглобин, г/л (Ме [Q1; Q3])	14,7 [13,5; 16,3]	12,0 [10,6; 12,7]	14,0 [13,2; 14,9]	11,1 [10,1; 11,8]	<0,001
Железо, мкмоль/л (Ме [Q1; Q3])	17,2 [12,8; 21,2]	11,0 [7,45; 18,2]	9,77 [6,81; 14,3]	5,93 [3,48; 9,34]	<0,001
Железо ≤13 мкмоль/л, n (%)	7 (27,0)	13 (61,9)	167 (71,4)	158 (87,8)	<0,001
Ферритин, мкг/л (Ме [Q1; Q3])	171 [135; 235]	349 [188; 615]	60,3 [37,3; 92,4]	41,0 [22,0; 87,1]	<0,001
КНТЖ, % (Ме [Q1; Q3])	28,8 [22,4; 36,1]	21,9 [20,4; 31,3]	14,0 [9,62; 21,3]	9,12 [5,02; 14,6]	<0,001
Фенотип ХСН, n (%)	—	—	—	—	0,172
ХСН _{нФВ}	21 (33,3)	12 (57,1)	110 (47,0)	70 (38,9)	—
ХСН _{пФВ}	13 (20,6)	1 (4,76)	40 (17,1)	29 (16,1)	—
ХСН _{сФВ}	29 (46,0)	8 (38,1)	84 (35,9)	81 (45,0)	—
ФВ ЛЖ, (Ме [Q1; Q3])	47,0 [37,5; 60,0]	33,0 [29,0; 57,0]	43,5 [30,0; 55,0]	46,0 [35,0; 56,0]	0,070
ФК ХСН, n (%)	—	—	—	—	0,001
I	6 (9,52)	1 (4,76)	9 (3,85)	3 (1,67)	—
II	28 (44,4)	4 (19,0)	72 (30,8)	38 (21,1)	—
III	25 (39,7)	14 (66,7)	124 (53,0)	98 (54,4)	—
IV	4 (6,35)	2 (9,52)	29 (12,4)	41 (22,8)	—
Средний ФК, см. представление данных в табл. 2, 3, 4	2,42 (0,72)	2,81 (0,93)	2,84 (0,54)	2,98 (0,42)	0,001
Расстояние, пройденное в 6МТХ, м (M±SD)	300±97,4	283±106	259±111	231±109	<0,001
NT-proBNP, пг/мл (Ме [Q1; Q3])	1335 [337; 2962]	1599 [830; 7413]	3539 [1036; 7822]	3946 [1900; 9053]	<0,001
ФП, n (%)	25 (39,7)	13 (61,9)	134 (57,3)	115 (63,9)	0,010
ВАШ (КЖ), % (Ме [Q1; Q3])	50,0 [40,0; 67,5]	60,0 [40,0; 70,0]	50,0 [35,0; 65,0]	44,5 [30,0; 60,0]	0,004

ДЖ – дефицит железа; АН – анемия; ЕОК/РКО – Европейское общество кардиологов/Российское кардиологическое общество; КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом; ИМТ – индекс массы тела; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХСН_{нФВ} – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; ХСН_{пФВ} – хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса; ХСН_{сФВ} – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; 6МТХ – тест с 6-минутной ходьбой; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; ФП – фибрилляция предсердий; ВАШ (КЖ) – визуальная аналоговая шкала (качество жизни).

ременные представлены медианой и межквартильным размахом – Ме [Q1; Q3] при распределении, отличным от нормального, и в виде среднего и стандартного отклонения – M±SD при нормальном распределении. В случае сравнения двух групп статистическую значимость межгрупповых различий оценивали с помощью критерия Манна–Уитни или парного критерия t Стьюдента в зависимости от вида распределения данных. При сравнении 4 групп статистическую значимость определяли с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

Частота выявления ДЖ, анемии и их сочетания при использовании разных методов оценки ДЖ представлена на рисунке 1.

Согласно данным, отраженным на рис. 1, при использовании критериев ЕОК и РКО лишь у 12,7% пациентов не было ни ДЖ, ни анемии, число пациентов с изолированной анемией составило 4,2%, а с ДЖ – 83,1%, из которых у 47% – без сочетания с анемией. Это выглядит как возможность явной гипердиагностики ДЖ. При использовании критериев, соответствующих МККМ, доля больных с ХСН без ДЖ и анемии увеличивалась до 20,5%, частота изолированной анемии оставалась низкой (5%). При этом методе оценки 74,4% пациентов могли быть отнесены к группе с ДЖ и чуть более 50% из них – без сопутствующей анемии. При использовании более «жесткого» комбинированного критерия распределение пациентов выглядело более сбалансированным: 33,7% пациентов исследуемой когорты – без ДЖ и анемии, 14,6% – с анемией без ДЖ и 51,6% – с ДЖ,

Таблица 2. Клинико-демографические показатели пациентов с ХСН в группах без ДЖ и анемии, с анемией без ДЖ, с ДЖ без анемии и с сочетанием ДЖ и анемии при использовании критериев ДЖ по МКММ (уровень СЖ ≤ 13 мкмоль/л и КНТЖ $< 20\%$)

Показатель	Нет ДЖ и АН (n=102)	АН, нет ДЖ (n=25)	ДЖ, нет АН (n=195)	ДЖ + АН (n=176)	P
Возраст, годы (Ме [Q1; Q3])	66,5 [59,0; 74,8]	68,0 [61,0; 80,0]	68,0 [61,0; 76,0]	71,0 [64,0; 81,0]	0,009
Мужчины, n (%)	67 (65,7)	16 (64,0)	109 (55,9)	108 (61,4)	0,386
ИМТ, кг/м ² (Ме [Q1; Q3])	28,2 [25,4; 34,8]	27,5 [24,9; 32,0]	31,6 [27,0; 36,7]	30,1 [26,4; 34,3]	0,005
ДЖ, критерии ЕОК/РКО, n (%)	—	—	—	—	$< 0,001$
Нет ДЖ	46 (45,1)	8 (32,0)	17 (8,72)	13 (7,39)	—
ДЖ	56 (54,9)	17 (68,0)	178 (91,3)	163 (92,6)	—
Анемия, n (%)	—	25 (100)	—	176 (100)	$< 0,001$
Гемоглобин, г/л (Ме [Q1; Q3])	14,7 [13,7; 16,2]	11,6 [10,6; 12,0]	13,8 [13,2; 14,7]	11,1 [9,96; 11,9]	$< 0,001$
Железо, мкмоль/л (Ме [Q1; Q3])	19,2 [16,6; 23,0]	21,1 [18,2; 29,4]	8,55 [5,88; 10,8]	5,95 [3,82; 8,85]	$< 0,001$
Железо ≤ 13 мкмоль/л, n (%)	—	—	184 (94,4)	171 (97,2)	$< 0,001$
Ферритин, мкг/л (Ме [Q1; Q3])	89,4 [54,9; 147]	73,5 [24,9; 155]	68,1 [38,0; 128]	47,0 [25,0; 106]	$< 0,001$
Ферритин < 100 мкг/л, n (%)	56 (54,9)	17 (68,0)	129 (66,2)	128 (72,7)	0,027
КНТЖ, % (Ме [Q1; Q3])	30,4 [24,4; 37,3]	29,7 [26,4; 35,1]	12,6 [8,74; 15,7]	9,02 [4,86; 13,8]	$< 0,001$
КНТЖ $< 20\%$, n (%)	1 (0,98)	0	178 (91,3)	165 (93,8)	$< 0,001$
Фенотип ХСН, n (%)	—	—	—	—	0,507
ХСНнФВ	41 (40,2)	7 (28,0)	90 (46,2)	75 (42,6)	—
ХСНпФВ	18 (17,6)	4 (16,0)	35 (17,9)	26 (14,8)	—
ХСНсФВ	43 (42,2)	14 (56,0)	70 (35,9)	75 (42,6)	—
ФВ ЛЖ, % (Ме [Q1; Q3])	46,0 [34,0; 58,0]	50,0 [37,0; 57,0]	42,0 [30,0; 55,0]	45,0 [31,0; 55,2]	0,225
ФК ХСН, n (%):					0,001
I	8 (7,84)	1 (4,00)	7 (3,59)	3 (1,70)	—
II	43 (42,2)	8 (32,0)	57 (29,2)	34 (19,3)	—
III	44 (43,1)	14 (56,0)	105 (53,8)	98 (55,7)	—
IV	7 (6,86)	2 (8,00)	26 (13,3)	41 (23,3)	—
Средний ФК	2,49	2,68	2,77	3,01	0,001
Расстояние, пройденное в 6МТХ, м (M $\pm$ SD)	301 $\pm$ 105	268 $\pm$ 97,0	250 $\pm$ 108	231 $\pm$ 111	$< 0,001$
NT-proBNP, пг/мл (Ме [Q1; Q3])	1353 [369; 3682]	1175 [526; 2863]	3789 [1326; 8765]	4208 [1969; 10269]	$< 0,001$
ФП, n (%)	46 (45,1)	14 (56,0)	113 (57,9)	114 (64,8)	0,016
ВАШ (КЖ), % (Ме [Q1; Q3])	50,0 [40,0; 70,0]	50,0 [40,0; 65,0]	50,0 [35,0; 60,0]	45,0 [30,0; 60,0]	0,004

ДЖ – дефицит железа; МКММ – морфологическая картина костного мозга; СЖ – сывороточное железо; КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом; АН – анемия; ИМТ – индекс массы тела; ЕОК/РКО – Европейское общество кардиологов/Российское кардиологическое общество; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; ХСНпФВ – хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса; ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; 6МТХ – тест с 6-минутной ходьбой; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; ФП – фибрилляция предсердий; ВАШ (КЖ) – визуальная аналоговая шкала (качество жизни).

из которых 25,9% пациентов имели изолированный ДЖ без анемии.

В таблице 1 представлено сравнение четырех выделенных групп при использовании общепринятого критерия ДЖ согласно ЕОК и РКО.

Данные таблицы 1 свидетельствуют, что возраст пациентов был максимальным в группе больных с ХСН и сопутствующими ДЖ и анемией. Уровень СЖ и гемоглобина статистически значимо снижался как при анемии, так и при ДЖ, и максимально в группе с ДЖ в сочетании с анемией. Однако необходимо отметить, что уровень СЖ был ниже нормы у 71,8% больных с ДЖ и у 87,8% с ДЖ в сочетании с анемией, что может свидетельствовать о вероятности гипердиагностики по критериям

ЕОК/РКО. Среди больных с изолированной анемией при использовании критериев ЕОК/РКО 61,7% пациентов имели железодефицитную анемию. Уровень ферритина был статистически значимо сниженным в двух группах пациентов с ХСН и ДЖ и минимальным – при сочетании ДЖ с анемией. Аналогично и КНТЖ снижался статистически значимо и ступенчато при анемии, ДЖ и ДЖ в сочетании с анемией по сравнению с таковым при ХСН без ДЖ и анемии. Статистически значимых различий по фенотипам ХСН и фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в группах пациентов с ХСН не зарегистрировано. Тяжесть клинических проявлений ХСН статистически значимо увеличивалась по группам при присоединении анемии и ДЖ. Максимальный функциональный

класс (ФК) ХСН и минимальное расстояние, пройденное в 6МТХ, и наиболее высокий уровень NT-proBNP зарегистрированы в группе пациентов с ХСН и сопутствующим ДЖ и анемией. Частота выявления фибрилляции предсердий (ФП) статистически значимо увеличивалась при анемии (на 22,2%), ДЖ (на 17,6%) и сочетании ДЖ и анемии (на 24,9%) по сравнению с таковой у пациентов с ХСН без сопутствующих ДЖ и анемии. Именно в группе пациентов с ХСН на фоне ДЖ и анемии самооценка (по визуальной аналоговой шкале – ВАШ) собственного состояния была минимальной, что соответствовало объективным показателям.

В таблице 2 представлено сравнение четырех выделенных групп при использовании критерия ДЖ по МККМ.

Большинство пациентов с ДЖ по критериям МККМ (91,9%) соответствовали этому диагнозу по критериям ЕОК/РКО. Однако среди пациентов без ДЖ по критериям МККМ 54,9% соответствовали критериям ЕОК/РКО для постановки такого диагноза. Пациенты с ДЖ и анемией были статистически значимо старше, чем пациенты трех других групп. Индекс массы тела был значительно увеличен в обеих группах пациентов с ДЖ, причем максимальным был в группе ДЖ без анемии. Содержание СЖ было ниже нормы в обеих группах пациентов с ХСН и ДЖ (94,4%) и ДЖ + анемия (97,2%) по сравнению с пациентами без ДЖ и анемии и изолированной анемией в соответствии с критериями определения ДЖ. При этом методе оценки все пациенты с анемией имели нормальный уровень СЖ, что не отражает реальность. Уровень ферритина был значительно снижен во всех трех группах, пациенты которых имели нарушение метаболизма железа и/или снижение уровня гемоглобина, но в максимальной степени при сочетании ДЖ и анемии. Показатель КНТЖ был статистически значимо снижен в обеих группах пациентов с ХСН и ДЖ, но не при изолированной анемии. Статистически значимых различий по фенотипам ХСН и величине ФВ ЛЖ в выделенных группах пациентов не было. Тяжесть проявлений ХСН согласно ФК ХСН ступенчато повышалась, а расстояние, пройденное в 6МТХ, уменьшалось у пациентов с анемией, ДЖ и сочетанием ДЖ и анемии по сравнению с таковым у больных ХСН без нарушений содержания железа и с нормальным уровнем гемоглобина. Уровень NT-proBNP был значительно увеличен только при наличии ДЖ как изолированного, так и в сочетании с анемией, но не при изолированной анемии. Частота развития ФП статистически значимо увеличивалась при анемии (+10,9%) и ДЖ (+12,8%), но в максимальной степени – при сочетании ДЖ и анемии (+19,7%) по сравнению с таковой у пациентов с ХСН без ДЖ и анемии. Оценка качества жизни и самооценка своего состояния по ВАШ также оказались минимальными именно в группе пациентов с ХСН и со-

путствующим ДЖ и анемией, что соответствовало результатам объективного обследования.

В таблице 3 представлено сравнение четырех выделенных групп при использовании критерия ДЖ по комбинированному показателю, включившему сниженный уровень ферритина, КНТЖ и СЖ.

Все пациенты с ДЖ соответствовали и критериям ЕОК/РКО. Однако состояние немногим более 65% пациентов без ДЖ по жесткому комбинированному показателю могло бы быть расценено как с сопутствующим ДЖ по наиболее мягким критериям ЕОК/РКО. Уровень СЖ был значительно снижен во всех трех группах при анемии (СЖ ниже нормы у 64,4%), ДЖ (СЖ ниже нормы у 93%) и сочетании этих состояний (СЖ ниже нормы у 96,9%). Уровни ферритина и КНТЖ были статистически значимо снижены в обеих группах больных с ХСН и ДЖ и минимальными при сочетании ДЖ и анемии. При изолированной анемии уровень ферритина оставался высоким, а снижение КНТЖ было меньше, чем при определении ДЖ. Статистически значимых различий при оценке фенотипа ХСН и ФВ ЛЖ во всех выделенных группах не зарегистрировано. Тяжесть проявлений ХСН по величине среднего ФК ХСН и расстоянию, пройденному в 6МТХ, была сопоставимой у пациентов с изолированными анемией или ДЖ и статистически значимо выше, чем у больных с ХСН без ДЖ и анемии. При этом максимальный ФК ХСН и минимальное расстояние, пройденное в 6МТХ, зарегистрированы при ХСН и сопутствующих ДЖ и анемии. Уровень NT-proBNP значительно увеличивался при сопутствующей анемии, ДЖ и сочетании ДЖ с анемией по сравнению с таковым у больных с ХСН без нарушений метаболизма железа и с нормальным уровнем гемоглобина. Частота развития ФП была статистически значимо увеличена на 17,9% только в группе пациентов с ХСН с ДЖ и анемией. Самооценка пациентами КЖ была значительно снижена в группе пациентов с ХСН и сопутствующими ДЖ и анемией, что соответствовало объективной характеристике тяжести ХСН.

Для более надежного определения влияния анемии на клинические проявления и тяжесть ХСН мы провели сравнение групп пациентов с наличием (40,3%) или в отсутствие (59,7%) анемии, с анемией и сниженным уровнем СЖ (85,1% от всех пациентов с анемией) и нормальным уровнем СЖ (табл. 4).

Пациенты с ХСН и сопутствующей анемией были статистически значимо старше и имели не только низкий уровень эритроцитов и гемоглобина, но и всех параметров метаболизма железа: уровня СЖ, концентрации ферритина и КНТЖ. Это объясняется тем, что большинство пациентов в нашей выборке имели железодефицитную анемию. Такие показатели, как среднее содержание гемоглобина в эритроцитах и средний объем эритроцитов, были ста-

Таблица 3. Клинико-демографические показатели пациентов с ХСН в группах без ДЖ и анемии, с анемией без ДЖ, с ДЖ без анемии и с сочетанием ДЖ и анемии при использовании критериев ДЖ по комбинированному показателю (уровень ферритина <100 мкг/л, КНТЖ <20% и уровень СЖ ≤13 мкмоль/л)

Показатель	Нет ДЖ и АН (n=168)	АН, нет ДЖ (n=73)	ДЖ, нет АН (n=129)	ДЖ + АН (n=128)	Р
Возраст, годы (Ме [Q1; Q3])	67,0 [59,8; 74,0]	67,0 [62,0; 80,0]	70,0 [61,0; 78,0]	72,0 [65,8; 82,0]	0,001
Мужчины, n (%)	106 (63,1)	49 (67,1)	70 (54,3)	75 (58,6)	0,252
ИМТ, кг/м² (Ме [Q1; Q3])	30,0 [25,8; 35,1]	29,4 [25,4; 33,2]	31,9 [26,7; 37,0]	29,9 [26,4; 34,5]	0,100
ДЖ, критерии ЕОК/РКО, n (%)	—	—	—	—	<0,001
Нет ДЖ	63 (37,5)	21 (28,8)	—	—	—
ДЖ	105 (62,5)	52 (71,2)	129 (100)	128 (100)	—
Анемия, n (%)	—	73 (100)	—	128 (100)	<0,001
Гемоглобин, г/л (Ме [Q1; Q3])	14,3 [13,5; 15,6]	11,5 [10,6; 12,4]	13,8 [13,1; 14,7]	11,1 [9,86; 11,7]	<0,001
Железо, мкмоль/л (Ме [Q1; Q3])	16,0 [9,71; 20,1]	9,83 [5,97; 18,2]	8,55 [5,68; 10,8]	5,62 [3,24; 8,43]	<0,001
Железо ≤13 мкмоль/л, n (%)	64 (38,1)	47 (64,4)	120 (93,0)	124 (96,9)	<0,001
Ферритин, мкг/л (Ме [Q1; Q3])	127 [78,1; 183]	154 [102; 214]	42,8 [29,4; 67,7]	35,1 [18,0; 55,5]	<0,001
Ферритин <100 мкг/л, n (%)	56 (33,3)	17 (23,3)	129 (100)	128 (100)	<0,001
КНТЖ, % (Ме [Q1; Q3])	23,6 [15,3; 32,0]	17,0 [11,1; 27,0]	11,4 [7,77; 15,2]	7,07 [4,20; 11,7]	<0,001
КНТЖ <20%, n (%)	1 (0,98)	0	178 (91,3)	165 (93,8)	<0,001
Фенотип ХСН, n (%)	—	—	—	—	0,643
ХСНнФВ	70 (41,7)	28 (38,4)	61 (47,3)	54 (42,2)	—
ХСНпФВ	34 (20,2)	11 (15,1)	19 (14,7)	19 (14,8)	—
ХСНсФВ	64 (38,1)	34 (46,6)	49 (38,0)	55 (43,0)	—
ФВ ЛЖ, % (Ме [Q1; Q3])	45,0 [34,0; 55,0]	45,0 [35,0; 57,0]	42,0 [30,0; 55,0]	45,0 [32,0; 55,0]	0,673
ФК ХСН, n (%)					0,001
I	9 (5,36)	3 (4,11)	6 (4,65)	1 (0,78)	—
II	66 (39,3)	19 (26,0)	34 (26,4)	23 (18,0)	—
III	78 (46,4)	40 (54,8)	71 (55,0)	72 (56,2)	—
IV	15 (8,93)	11 (15,1)	18 (14,0)	32 (25,0)	—
Средний ФК	2,58	2,80	2,78	3,05	0,001
Расстояние, пройденное в 6МТХ, м (М±SD)	281±107	254±108	250±110	226±110	<0,001
NT-proBNP, пг/мл (Ме [Q1; Q3])	1996 [650; 5731]	2737 [987; 8798]	3789 [1163; 7825]	4125 [2098; 8680]	0,001
ФП, n (%)	88 (52,4)	38 (52,1)	71 (55,0)	90 (70,3)	0,009
ВАШ (КЖ), % (Ме [Q1; Q3])	50,0 [40,0; 65,0]	50,0 [33,0; 65,0]	50,0 [35,0; 65,0]	43,0 [30,0; 55,0]	0,019

ДЖ – дефицит железа; КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом; СЖ – сывороточное железо; АН – анемия; ИМТ – индекс массы тела; ЕОК/РКО – Европейское общество кардиологов/Российское кардиологическое общество; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; ХСНпФВ – хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса; ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; 6МТХ – тест с 6-минутной ходьбой; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; ФП – фибрилляция предсердий; ВАШ (КЖ) – визуальная аналоговая шкала (качество жизни).

тистически значимо ниже у пациентов с анемией, особенно при сочетании с низким уровнем СЖ, хотя оставались в пределах нормы. Ширина распределения эритроцитов, характеризующая степень анизоцитоза, была значимо увеличена у пациентов с анемией, особенно при низком уровне СЖ. Эти пациенты имели более высокий ФК ХСН, проходили меньшее расстояние в 6МТХ и имели повышенный уровень NT-proBNP, что отражает значительно более тяжелые проявления ХСН при сопутствующей анемии, особенно в сочетании с низким уровнем СЖ. Группа пациентов с анемией и высоким уровнем СЖ не имела статистически значимых отличий от группы контроля по уровню ферритина и изменениям эритроцитов, но имела статистически значимо повышенный показатель КНТЖ. Эта груп-

па характеризовалась более высоким уровнем ФВ ЛЖ (пациенты с сохраненной ФВ ЛЖ составляли 56,7%), низким содержанием NT-proBNP и показателями тяжести клинических проявлений ХСН (средний ФК ХСН и расстояние, пройденное в 6МТХ), не отличавшимися от таковых у пациентов с ХСН без сопутствующей анемии.

В дальнейшем мы провели сравнительный анализ полученных результатов в анализируемых группах пациентов с ХСН при трех разных методах оценки ДЖ. Дополнительно мы сравнили усредненные средневзвешенные показатели, учитывавшие различное распределение групп пациентов без ДЖ и анемии, изолированной анемии, ДЖ и с сочетанием ДЖ и анемии при разных способах оценки ДЖ.

Таблица 4. Клинико-демографические показатели пациентов с ХСН в группах без анемии, с анемией, с анемией и сниженным уровнем СЖ (≤ 13 мкмоль/л), с анемией и нормальным уровнем СЖ (≥ 13 мкмоль/л)

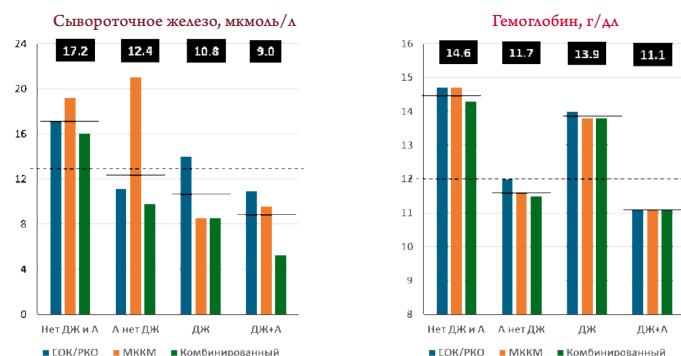
Показатель	Нет АН (n=297)	АН (n=201)	АН и СЖ <13 мкмоль/л (n=171)	АН и СЖ >13 мкмоль/л (n=30)	p
Возраст, годы (Ме [Q1; Q3])	68,0 [60,0; 75,0]	71,0 [64,0; 81,0]	71,0 [64,0; 81,0]	68,0 [61,2; 79,2]	0,007
Гемоглобин, г/л (Ме [Q1; Q3])	14,1 [13,3; 15,3]	11,1 [10,2; 12,0]	11,1 [9,96; 11,9]	11,5 [10,6; 12,0]	<0,001
Железо, мкмоль/л (Ме [Q1; Q3])	10,9 [7,35; 16,6]	6,87 [4,11; 10,3]	5,89 [3,71; 8,52]	19,8 [16,8; 29,3]	<0,001
Железо ≤ 13 мкмоль/л, n (%)	184 (62,0)	171 (85,1)	171 (100)	0 (0,00)	<0,001
Ферритин, мкг/л (Ме [Q1; Q3])	74,5 [40,6; 135]	51,0 [24,9; 109]	48,1 [25,0; 106]	66,8 [25,0; 127]	<0,001
Ферритин <100 мкг/л, n (%)	185 (62,3)	145 (72,1)	124 (72,5)	21 (70,0)	0,072
КНТЖ, % (Ме [Q1; Q3])	15,9 [10,7; 25,3]	10,1 [5,29; 16,4]	8,71 [4,79; 13,2]	28,2 [23,1; 34,2]	<0,001
КНТЖ <20%, n (%)	179 (60,3)	165 (82,1)	160 (93,6)	5 (16,7)	<0,001
КНТЖ <20% + СЖ ≤ 13 мкмоль/л, n (%)	195 (65,7)	176 (87,6)	171 (100)	5 (16,7)	<0,001
Ферритин <100 + КНТЖ <20% + СЖ ≤ 13 мкмоль/л, n (%)	129 (43,4)	128 (63,7)	124 (72,5)	4 (13,3)	<0,001
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$ (Ме [Q1; Q3])	4,70 [4,44; 5,10]	3,94 [3,57; 4,36]	3,98 [3,58; 4,38]	3,79 [3,54; 4,22]	<0,001
МСН, пг/кл (Ме [Q1; Q3])	29,7 [28,2; 31,1]	28,4 [25,1; 30,4]	27,9 [25,0; 30,1]	29,5 [26,9; 31,3]	<0,001
МСV, фл (Ме [Q1; Q3])	91,0 [86,4; 94,8]	86,8 [77,5; 92,6]	86,4 [77,2; 92,7]	88,7 [80,0; 91,4]	<0,001
RDW-CV, % (Ме [Q1; Q3])	14,2 [13,0; 15,6]	15,4 [12,8; 17,7]	15,5 [13,2; 17,7]	14,6 [11,0; 17,1]	<0,001
Фенотип ХСН, n (%)	—	—	—	—	0,353
ХСНнФВ	131 (44,1)	82 (40,8)	73 (42,7)	9 (30,0)	—
ХСНпФВ	53 (17,8)	30 (14,9)	26 (15,2)	4 (13,3)	—
ХСНсФВ	113 (38,0)	89 (44,3)	72 (42,1)	17 (56,7)	—
ФВ ЛЖ, % (Ме [Q1; Q3])	44,0 [32,0; 55,0]	45,0 [32,0; 56,0]	45,0 [30,5; 55,5]	50,0 [35,5; 56,8]	0,311
ФК ХСН, n (%)					<0,001
I	15 (5,05)	4 (1,99)	3 (1,75)	1 (3,33)	—
II	100 (33,7)	42 (20,9)	34 (19,9)	8 (26,7)	—
III	149 (50,2)	112 (55,7)	95 (55,6)	17 (56,7)	—
IV	33 (11,1)	43 (21,4)	39 (22,8)	4 (13,3)	—
Средний ФК	2,67	2,98	3,00	2,80	—
Расстояние, пройденное в 6МТХ, м (M $\pm$ SD)	267 $\pm$ 109	236 $\pm$ 110	232 $\pm$ 112	258 $\pm$ 96,2	0,004
NT-proBNP, пг/мл (Ме [Q1; Q3])	2795 [807; 6986]	3762 [1560; 8798]	4582 [1936; 10432]	1759 [668; 3234]	<0,001
ВАШ (КЖ), % (Ме [Q1; Q3])	50,0 [39,5; 65,0]	45,0 [30,0; 60,0]	45,0 [30,0; 60,0]	47,5 [34,8; 65,0]	0,039

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СЖ – сывороточное железо; АН – анемия; КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом; МСН – среднее содержание гемоглобина в эритроцитах; МСV – средний объем эритроцитов; RDW-CV – ширина распределения эритроцитов; ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; ХСНпФВ – хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса; ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; 6МТХ – тест с 6-минутной ходьбой; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; ВАШ (КЖ) – визуальная аналоговая шкала (качество жизни).

На рисунке 2 представлено сравнение уровня СЖ и гемоглобина в группах. Уровень СЖ был нормальным в группе без ДЖ и анемии, что естественно, но и на границе нормы при изолированной анемии. Это связано с девиацией изучаемого показателя при оценке ДЖ по методу МККМ, где все пациенты с железодефицитной анемией были включены в группу сочетания с ДЖ. В обеих группах с ДЖ содержание СЖ было снижено и максимально – при сочетании ДЖ и анемии. Уровень гемоглобина был нормальным в группах без ДЖ и анемии и с изолированным ДЖ, но статистически значимо сниженным при изолированной анемии и сочетании ДЖ с анемией, что соответствует определению Всемирной организации здравоохранения.

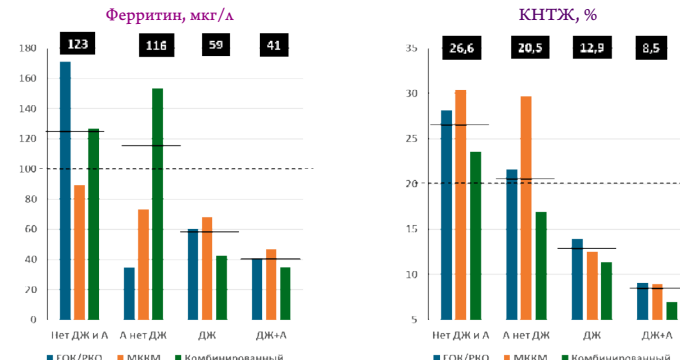
На рисунке 3 представлены уровни ферритина и КНТЖ в группах. Как видно по средневзвешенным показателям, уровень ферритина был выше границы 100 мкг/л в группах без ДЖ и анемии и в группе с изолированной анемией, в основном из-за девиации у пациентов, у которых наличие ДЖ оценивалось по комбинированному показателю, относившему всех пациентов с уровнем ферритина менее 100 мкг/л к группе ДЖ. Аналогично КНТЖ был нормальным в группах без ДЖ и анемии и при изолированной анемии и статистически значимо сниженным в обеих группах с ДЖ. Уровни и ферритина, и КНТЖ были статистически значимо и существенно снижены при ХСН и ДЖ и минимальными – в группе с сочетанием ДЖ и анемии.

Рисунок 2. Распределение пациентов с ХСН по уровню сывороточного железа и гемоглобина в группах с отсутствием дефицита железа (ДЖ) и анемии (А), только при А и только при ДЖ, и ДЖ+А при использовании различных критериев ДЖ



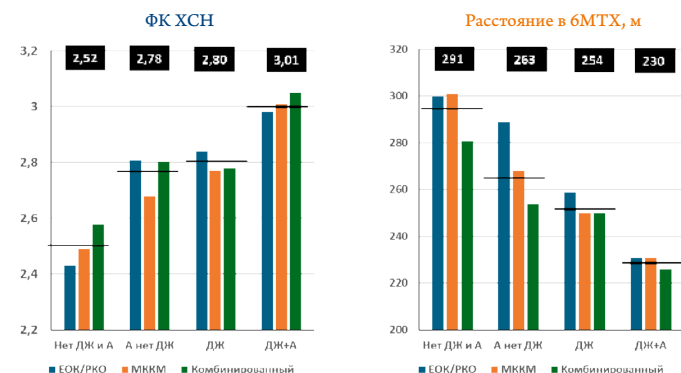
МККМ – морфологическая картина костного мозга; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Рисунок 3. Распределение пациентов с ХСН по уровню ферритина и коэффициенту насыщения трансферрином железа (КНТЖ) в группах с отсутствием дефицита железа (ДЖ) и анемии (А), только при А, только при ДЖ и ДЖ+А при использовании различных критериев



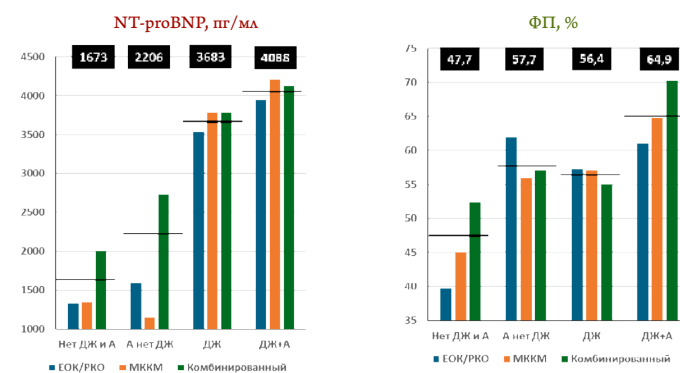
МККМ – морфологическая картина костного мозга; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Рисунок 4. Распределение пациентов с ХСН по ФК ХСН и расстоянию, пройденному в тесте с 6-минутной ходьбой (6МТХ), в группах без дефицита железа (ДЖ) и анемии (А), только при А, только при ДЖ и ДЖ+А при использовании различных критериев ДЖ



МККМ – морфологическая картина костного мозга; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс.

Рисунок 5. Распределение пациентов с ХСН по уровню NT-proBNP МНУТ и сопутствующей фибрилляции предсердий (ФП) в группах с отсутствием дефицита железа (ДЖ) и анемии (А), только при А, только при ДЖ и ДЖ+А при использовании различных критериев ДЖ



ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NT-proBNP МНУТ – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

На рисунке 4 представлены показатели, отражающие тяжесть клинических проявлений ХСН, а именно средний ФК ХСН и расстояние, пройденное в 6МТХ. Видно, что ФК ХСН в группах с изолированными анемией или ДЖ был статистически значимо выше (на 0,26–0,30), а при сочетании ДЖ и анемии максимально (на 0,5) выше, чем у пациентов с ХСН без ДЖ и анемии. Аналогично среднее расстояние, пройденное в 6МТХ, уменьшалось на 28 м при изолированной анемии, на 37 м при изолированном ДЖ, и максимально – на 61 м – при сочетании ДЖ и анемии по сравнению с таковым у пациентов с ХСН без нарушений метаболизма железа и с нормальным уровнем гемоглобина.

Один из основных маркеров ХСН – уровень NT-proBNP – был существенно выше нормы во всех группах

пациентов с ХСН (рис. 5). Этот показатель ступенчато увеличивался в группах с анемией, ДЖ и в максимальной степени – при сочетании ДЖ с анемией по сравнению с показателем у пациентов с ХСН без исследуемой коморбидности.

На этом же рисунке представлена частота регистрации ФП, которая была минимальной при ХСН без ДЖ и анемии, статистически значимо выше в группах с изолированной анемией и изолированным ДЖ, и максимальной – в группе пациентов с ХСН и ДЖ в сочетании с анемией. В заключение можно констатировать, что именно пациенты с ДЖ и анемией имели максимальные проявления как ХСН, так и всех трех критериев ДЖ – уровня ферритина, КНТЖ и СЖ.

Обсуждение

Синдром ХСН является финальной стадией всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и определяет неблагоприятный клинический профиль и плохой прогноз [23]. Дополнительный вклад в клиническую картину, риск повторных госпитализаций и смерти вносят сопутствующие заболевания, регистрируемые у большинства больных с ХСН [2]. Одним из серьезных осложнений ХСН может быть анемия, механизм развития которой имеет сложный множественный характер [7, 24]. Распространенность сопутствующей анемии у пациентов с ХСН колеблется от 30 до 60% и сопровождается значительным повышением риска смерти [3, 4]. Как следует из настоящего исследования, у 40,3% больных с ХСН имелись проявления анемии. Это полностью соответствует общепринятым взглядам и результатам многих клинических исследований [25]. При использовании различных критериев ДЖ выделение групп с «изолированной» анемией и сочетанием ДЖ и анемии значительно различается. При использовании критериев ЕОК/РКО – отношение (анемия без ДЖ)/(ДЖ+ анемия) составляло 1:8,6; при определении ДЖ по критериям по МКММ – 1:7,1; при применении комбинированного критерия – 1:1,8. Однако среди всех пациентов с ХСН и анемией (n=201) в обследованной нами когорте у большинства (n=171, или 85,1% всех пациентов с анемией) уровень СЖ был сниженным (менее 13 мкмоль/л). Хотя уровень СЖ критиковался в качестве критерия ДЖ при сравнении с «золотым стандартом» – МКММ, он имеет высокую чувствительность и специфичность [21]. Таким образом, весь вопрос в том, сколько пациентов с ХСН и «анемией без ДЖ» на самом деле имеют низкий уровень железа. Более того, при оценке причины анемии у пациентов с ХСН с помощью биопсии костного мозга в 70% случаев был подтвержден ее железодефицитный характер. В выделенной группе пациентов с ХСН, имеющих анемию без ДЖ, средневзвешенный уровень гемоглобина составил 11,7 г/дл и не отличался от группы ДЖ + анемия (11,1 мг/дл). При этом уровни СЖ (12,4 мкмоль/л против 9,0 мкмоль/л), КНТЖ (20,2% против 8,5%) и ферритина (116 мкг/л против 41 мкг/л) были статистически значимо ниже, чем в группах ДЖ + анемия и анемия без ДЖ среди пациентов с ХСН (см. рис. 2, 3).

Следует отметить, что различия по среднему ФК ХСН между группой ХСН и анемия (2,78) составили +0,26 в сравнении с ХСН без ДЖ (2,52) и анемии – 0,23 (3,01) в сравнении с ХСН + ДЖ и анемия. Аналогично расстояние, пройденное в 6МТХ, при ХСН + анемия (263 м) было на 28 м меньше, чем при ХСН без ДЖ и анемии (291 м), но на 31 м больше, чем при ХСН с ДЖ и анемией (230 м) (см. рис. 4). Поэтому впечатление, что ане-

мия имеет меньшее значение, чем ДЖ, для увеличения клинической тяжести ХСН, может оказаться ошибочным. Как видно из таблицы 4, в нашей когорте пациентов именно железодефицитная анемия существенно увеличивала тяжесть клинических проявлений ХСН. Именно анемия может в большей степени, чем ДЖ, увеличивать риск смерти больных с ХСН [11]. Во многом смена вектора с оценки роли анемии на вклад ДЖ в тяжесть течения ХСН и прогноз была связана с неэффективными попытками лечения анемии при ХСН. Это касается и переливания крови и эритроцитарной массы [5], и применения препаратов, стимулирующих эритропоэз [6]. Риски, связанные с таким лечением, и тяжелые побочные эффекты (тромбозы, эмболии и инсульты) перевешивали клиническое улучшение, а улучшения прогноза выявлено не было [25, 26]. Возникло предположение, что анемия при ХСН может быть не фактором, а лишь маркером тяжести проявлений и неблагоприятного прогноза у больных.

Внимание было переключено на ДЖ, сопутствующий ХСН как в сочетании с анемией, так и без нее, выявляемый не менее чем у 50% пациентов вне зависимости от фенотипа ХСН и величины ФВ ЛЖ [27, 28]. В отличие от анемии диагностика ДЖ вызывает вопросы. Считалось, что уровень СЖ представляет собой небольшую долю общего железа в организме (<0,1%), нестабилен, зависит от множества факторов и может не отражать реальную картину [28]. Можно выделить два типа ДЖ: абсолютный при снижении запасов железа в организме, который характеризуется снижением уровня ферритина [29]. По классическим представлениям, этому диагнозу соответствует уровень ферритина <20 мкг/л [30]. Однако в условиях хронического воспаления уровень ферритина, к примеру, при хронической болезни почек и ХСН, существенно повышен, и точкой отсечения «нормального» был выбран уровень <100 мкг/л [31]. В условиях хронического воспаления при ХСН резко повышается уровень гормона гепсидина [32], нарушающего всасывание железа в двенадцатиперстной кишке и его мобилизацию из сохранных депо (при нормальном уровне ферритина), что и определяет относительный ДЖ [24, 32]. Показателем, характеризующим относительный дефицит железа, принято считать КНТЖ <20%, несмотря на сохранный уровень ферритина [29]. Поэтому критерием ДЖ при хронической болезни почек было принято сочетание уровня ферритина <100 мкг/л и снижение уровня КНТЖ <20% при уровне ферритина 100–299 мкг/л [33]. В дальнейшем без очевидных доказательств этот критерий был использован в одном из первых исследований по лечению ДЖ и анемии при ХСН внутривенными препаратами железа – FERRIC-HF и FAIR-HF. В обоих исследованиях применение внутривенных препаратов железа сопро-

вождалось клиническим улучшением состояния пациентов с ХСН, в одном случае – больше при сопутствующей анемии [34], а в другом – вне зависимости от сопутствующей анемии [35]. После этого критерий ДЖ, включающий сочетание уровня ферритина <100 мкг/л и снижение уровня КНТЖ $<20\%$ при уровне ферритина $100\text{--}299$ мкг/л, был принят ЕОК и РКО [13, 14].

Самый полный метаанализ 14 РКИ с внутривенным применением препаратов железа у пациентов с ХСН и ДЖ, определявшимся по критериям ЕОК/РКО, включивший более 6 500 пациентов, был опубликован в конце июля 2024 г. [12]. Доказаны умеренное улучшение клинического течения ХСН (снижение ФК ХСН), толерантности к физическим нагрузкам (при исключении крупного РКИ IRONMAN), качества жизни, и тенденция к увеличению ФВ ЛЖ. По комбинированной конечной точке «сердечно-сосудистая смерть + первая госпитализация по поводу ХСН ($\downarrow$ ХСН)» достигнуто снижение риска на 28% ($0,72$; 95% доверительный интервал – ДИ $0,53\text{--}0,99$), но ни риск сердечно-сосудистой смерти, ни риск смерти от всех причин не снижались. Причем в РКИ, в которых прогноз у пациентов являлся первичной конечной точкой (AFFIRM-HF, IRONMAN, HEART FID), влияние внутривенных препаратов даже на комбинированную конечную точку (сердечно-сосудистая смерть + $\downarrow$ ХСН) было минимальным или отсутствовало [36–38]. Более того, снижение риска госпитализаций достигалось лишь по результатам ретроспективного индивидуального анализа данных четырех небольших РКИ, в которых этот показатель не был первичной конечной точкой [17]. Формально значимых различий по эффекту лечения не было по полу, возрасту, тяжести декомпенсации, функции почек, этиологии ХСН, уровням гемоглобина, ферритина и КНТЖ. Хотя значимым было снижение риска сердечно-сосудистой смерти + $\downarrow$ ХСН только у мужчин, наиболее «молодой» трети пациентов при II ФК ХСН, при ишемической этиологии ХСН, минимально сниженной функции почек. Эффект статистически значимо не различался в зависимости от уровня гемоглобина, ферритина и КНТЖ [9]. Наиболее логичным объективным объяснением полученных результатов может быть предположение, что ДЖ, как и анемия, может быть лишь маркером тяжести течения ХСН, а не фактором, устранение которого может улучшать клиническое течение, и тем более, прогноз у пациентов с ХСН.

Частично это может объяснять то, что при лечении больных с ХСН ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (ИНГТ-2) снижается уровень гепсидина, ферритина, КНТЖ, активируется эритропоэз, что позволяет корректировать железодефицитную анемию [39]. Этот эффект может быть связан с противовоспалительными свойствами ИНГТ-2, и при подоб-

ной коррекции железодефицитной анемии и относительного ДЖ включение внутривенного железа в комплекс лечения ХСН и ДЖ может не требоваться [40]. Кроме того, исследования у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН) выявили частоту ДЖ у 83% пациентов [41]. Но уже через 30 дней после достижения компенсации, без специального воздействия, частота ДЖ снизилась до 68% ($p=0,07$), и показатели метаболизма железа существенно улучшились ($p=0,00001$). Наблюдалась статистически значимая связь динамики показателей метаболизма железа с маркерами тяжести ОДСН (стимулирующий фактор роста, кодируемый геном 2 (sST2) воспаления (интерлейкин-6), и маркера выраженности фиброза (галектин-3)) [41]. Кроме того, нельзя игнорировать и потенциальные негативные последствия внутривенного введения препаратов железа, которое может нарушать баланс всасывания и транспортировки этого иона и приводить к развитию «кардиомиопатии перегрузки железом» [42]. Важную роль в поражении сердца при перегрузке железом играет избыточное образование свободных радикалов, приводящих к нарушению функции митохондрий и стимулирующих развитие апоптоза, фиброза и, в итоге, дисфункцию сердца [43]. Причем наиболее чувствительным к такому негативному воздействию оказывается миокард пациентов с ХСН [44].

Однако причину было решено искать в неверном определении ДЖ. Уже упоминавшийся наиболее полный метаанализ продемонстрировал статистически значимое снижение риска смерти лишь у пациентов с ХСН, ДЖ и уровнем КНТЖ $<20\%$ – $0,67$ (95% ДИ $0,49\text{--}0,92$), хотя формально отличия от группы с КНТЖ $>20\%$ были статистически незначимыми ($p=0,07$) [9]. Тогда обратились к метаанализу трех произвольно выбранных РКИ, в которых были разные конечные точки, в том числе не включавшие прогноз у пациентов с ХСН [15]. При этом (ретроспективном) анализе была определена статистически значимая взаимосвязь между КНТЖ и совокупностью госпитализаций и смерти от ССЗ ($p=0,019$ для взаимодействия) и смертностью от ССЗ ($p=0,035$ для взаимодействия), которые формально не являлись конечными точками ни в одном из рассматриваемых РКИ. Аналогичную связь находили и ранее при упоминавшемся ретроспективном индивидуальном анализе данных четырех небольших РКИ [17]. Несмотря на очевидную слабость и «натянутость» объяснений, возникли призывы к пересмотру критериев ЕОК и РКО для определения ДЖ при ХСН и отказу от оценки уровня ферритина в пользу КНТЖ [16].

Для реальной оценки значимости различных показателей в определении ДЖ было проведено сравнение с «золотым стандартом» по МККМ [21, 45]. В первом

из этих исследований истинная распространенность ДЖ была определена у 40% больных с ХСН. Наибольшей чувствительностью (94%) обладали уровень гемоглобина, СЖ и КНТЖ, при максимальной специфичности для железа (88%), для КНТЖ <20% (84%) и минимальной для гемоглобина (48%). Уровень ферритина, критерии ЕОК/РКО и уровень растворимых рецепторов к трансферрину (рРТФ) обладали меньшими чувствительностью и специфичностью [21]. Во втором исследовании с биопсией костного мозга ДЖ был выявлен у 83% больных с ХСН, что подтверждает высокую вариабельность этого состояния при ХСН по данным «золотого стандарта» диагностики ДЖ по МККМ. Самым надежным критерием ДЖ оказался уровень рРТФ, выявивший ДЖ у 47% пациентов с ХСН, а не ферритин, не СЖ и не КНТЖ [45]. Тем не менее в качестве альтернативного критерия ДЖ был предложен показатель КНТЖ <20% + уровень СЖ менее 13 мкмоль/л, который тестировался в ряде исследований, в том числе в Российской Федерации [46, 47]. В когорте пациентов в Соединенном Королевстве (n=801) при использовании критерия ЕОК/РКО частота ДЖ при ХСН была максимальной (54,9%), но этот показатель не позволял делать прогноз у больных ХСН. При использовании в качестве критериев уровня СЖ ≤ 13 мкмоль/л или КНТЖ <20% частота ДЖ была меньше (38,8 и 39,2% соответственно), и ДЖ по обоим критериям в равной степени прогнозировал статистически значимое ухудшение результата [46]. Частота диагностики ДЖ у пациентов с ХСН в Российской Федерации (n=223) при использовании критерия ЕОК/РКО была на 19% выше, чем по критерию по МККМ (СЖ ≤ 13 мкмоль/л + КНТЖ <20%), и только последний показатель определял большую тяжесть проявлений ХСН по таким маркерам, как С-реактивный белок, NT-proBNP и sST2 [47]. В предыдущем анализе исследования «ДЖ-ХСН-РФ» частота ДЖ у больных с ХСН по критериям ЕОК/РКО составила 83,1%, и только 23,3% в сочетании с анемией, а по критериям МККМ – 74,5%, из них в 43,3% в сочетании с анемией [19].

Однако необходимо отметить, что отказ от использования уровня ферритина в качестве критерия ДЖ может вызывать вопросы. По данным исследования DEFINE-HF с биопсией костного мозга, сочетание уровня ферритина <128 мкг/л и КНТЖ <20% было расценено в качестве маркера истощения депо железа, а сохраненный уровень ферритина >128 мкг/л при сниженном КНТЖ – в качестве маркера нарушения транспорта и утилизации железа. При оценке прогноза в рамках анализа пациентов из Европейского проекта BIOSTAT-SHF показатель «сниженный ферритин + сниженный КНТЖ» надежно определял прогноз у пациентов с ХСН [48]. Поэтому сочетание сниженного уровня ферритина и КНТЖ

(и/или СЖ) может рассматриваться как реальный метод оценки ДЖ при ХСН.

Исходя из этого, мы приняли решение исследовать комбинированный показатель ДЖ (ферритин <100 мкг/л + СЖ ≤ 13 мкмоль/л + КНТЖ <20%) в сравнении с критериями ЕОК/РКО и МККМ. Как показано на рисунке 1, именно комбинированный критерий (в сравнении с популярными и часто применяемыми) более строго определял частоту ДЖ при ХСН в 51,6% случаев, из которых в 51,7% – в сочетании с анемией. Но главный вывод проведенного анализа следующий: вне зависимости от выбранных критериев наличие ДЖ умеренно увеличивает тяжесть проявлений ХСН, и только при сочетании с анемией клинические проявления ХСН статистически значимо и максимально ухудшаются. В следующем анализе мы оценим влияние ДЖ, анемии и их сочетания на прогноз у больных с ХСН.

Независимо от использованного метода оценки (по суммарным средневзвешенным результатам) при ДЖ + анемия не только уровень гемоглобина был статистически значимо снижен, но и все три параметра метаболизма железа также оказались статистически значимо снижены (СЖ 9,0 мкмоль/л против 10,4 мкмоль/л; ферритин 41 мкг/л против 59 мкг/л; КНТЖ 8,5% против 12,9%) по сравнению с ДЖ без анемии соответственно (см. рис. 2, 3). Но более важно, что и тяжесть проявлений ХСН была максимальной при сочетании ДЖ и анемии, в отличие от ДЖ без анемии, вне зависимости от используемого критерия ДЖ. Средний ФК по средневзвешенным показателям составлял 3,01 против 2,80; расстояние, пройденное в 6МТХ, – 254 м против 230 м; уровень NT-pro BNP – 4088 пг/мл против 3688 пг/мл; и частота сопутствующей ФП – 64,9% против 56,4% у пациентов с ХСН и ДЖ в сочетании с анемией против ДЖ без анемии. Более точная сравнительная оценка наиболее правильных методов определения ДЖ при ХСН требует новых проспективных исследований. Интересным представляется сравнение тяжести, исходов и результатов лечения пациентов с низким КНТЖ с анемией и без анемии.

Заключение

Полученные при этом анализе результаты позволяют предположить, что наличие сопутствующего дефицита железа без анемии или анемия без дефицита железа умеренно влияют на тяжесть больных с хронической сердечной недостаточностью и могут быть маркерами, а не факторами, определяющими течение болезни, и не требовать специальной коррекции. И только железодефицитная анемия (сочетание дефицита железа с анемией) у больных с хронической сердечной недостаточностью может рассматриваться как состояние, требующее специальной коррекции (например применение внутривенных препа-

ратов железа) в дополнение к оптимальной терапии хронической сердечной недостаточности. Этот вывод не меняется в зависимости от используемых критериев дефицита железа и требует проверки в новых РКИ.

Ограничения исследования

В статье представлен «post hoc» анализ. Исследование носило одномоментный характер без определения прогноза пациентов.

Финансирование

Исследование ДЖ-ХСН-РФ было инициировано ОССН. Финансирование статистического анализа данной статьи проводилось в рамках государственного задания МГУ им. М. В. Ломоносова.

Конфликт интересов не заявлен

Статья поступила 10.10.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Iyngkaran P, Thomas M, Horowitz JD, Komesaroff P, Jelinek M, Hare DL. Common Comorbidities that Alter Heart Failure Prognosis - Shaping New Thinking for Practice. *Current Cardiology Reviews*. 2021;17(5):e160721187934. DOI: 10.2174/1573403X16666201113093548
2. Shlyakhto E.V., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G. et al. Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation "PRIORITET-CHF": initial characteristics and treatment of the first included patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):93–103. [Russian: Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Виллевальде С.В., Галевич А.С., Глезер М.Г. и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательно-многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации «ПРИОРИТЕТ-ХСН»: исходные характеристики и лечение первых включённых пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):93–103]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5593
3. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. 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. *Circulation*. 2003;107(2):223–5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000052622.51963.FC
4. O'Meara E. Clinical Correlates and Consequences of Anemia in a Broad Spectrum of Patients With Heart Failure: Results of the Can-desartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation*. 2006;113(7):986–94. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582577
5. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R et al. Treatment of Anemia with Darbeoetin Alfa in Systolic Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(13):1210–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1214865
6. Kao DP, Kreso E, Fonarow GC, Krantz MJ. Characteristics and Outcomes Among Heart Failure Patients With Anemia and Renal Insufficiency With and Without Blood Transfusions (Public Discharge Data from California 2000–2006). *The American Journal of Cardiology*. 2011;107(1):69–73. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.08.046
7. Anand IS. Anemia and Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(7):501–11. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.044
8. Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, O'Leary J, Pollock N, Kaprielian R et al. Intravenous Iron Alone for the Treatment of Anemia in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(6):1225–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.015
9. Graham FJ, Pellicori P, Kalra PR, Ford I, Bruzzese D, Cleland JGF. Intravenous iron in patients with heart failure and iron deficiency: an updated meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2023;25(4):528–37. DOI: 10.1002/ehf.2810
10. Cleland JGF, Zhang J, Pellicori P, Dicken B, Dierckx R, Shoaib A et al. Prevalence and Outcomes of Anemia and Hematinic Deficiencies in Patients With Chronic Heart Failure. *JAMA Cardiology*. 2016;1(5):539. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.1161
11. Kurz K, Lanser L, Seifert M, Kocher F, Pölzl G, Weiss G. Anaemia, iron status, and gender predict the outcome in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Failure*. 2020;7(4):1880–90. DOI: 10.1002/ehf2.12755
12. Ahmed M, Shafiq A, Javaid H, Singh P, Shahbaz H, Maniya MT et al. Intravenous iron therapy for heart failure and iron deficiency: An updated meta-analysis of randomized clinical trials. *ESC Heart Failure*. 2024;ehf2.14905. DOI: 10.1002/ehf2.14905
13. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
14. Russian Society of Cardiology (RSC) (Rsc). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
15. Ponikowski P, Mentz RJ, Hernandez AF, Butler J, Khan MS, Van Veldhuisen DJ et al. Efficacy of Ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency: an individual patient data meta-analysis. *European Heart Journal*. 2023;44(48):5077–91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad586
16. Packer M, Anker SD, Butler J, Cleland JGF, Kalra PR, Mentz RJ et al. Redefining Iron Deficiency in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2024;150(2):151–61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.068883
17. Anker SD, Kirwan B-A, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis: Outcomes in iron-deficient heart failure patients. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(1):125–33. DOI: 10.1002/ehf.823
18. Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper K, Robbins S, Massie BM et al. Hemoglobin Level, Chronic Kidney Disease, and the Risks of Death and Hospitalization in Adults With Chronic Heart Failure: The Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation*. 2006;113(23):2713–23. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.577577
19. Mareev V.Yu., Begrambekova Yu.L., Mareev Yu.V., Kobalava Zh.D., Karapetyan L.V., Galochkin S.A. et al. Iron deficiency in Russia heart failure patients. Observational cross-sectional multicenter study. *Kardiologiya*. 2022;62(5):4–8. [Russian: Мареев В.Ю., Бергамбекова Ю.Л., Мареев Ю.В., Кобалава Ж.Д., Карапетян Л.В., Галочкин С.А. и др. Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Данные наблюдательного одномоментного исследования. *Кардиология*. 2022;62(5):4–8]. DOI: 10.18087/cardio.2022.5.n2083
20. Mareev VYu, Mareev YuV, Kobalava ZhD, Begrambekova YuL, Karapetyan LV, Galochkin SA et al. In Search of Optimal Criteria for Iron Deficiency in CHF Patients. Post-hoc Analysis of the Study "Prevalence of Iron Deficiency in Patients With Chronic Heart Failure in the Russian Federation (ID-CHF-RF)". *Kardiologiya*. 2024;64(9):16–27. DOI: 10.18087/cardio.2024.9.n2732
21. Grote Beverborg N, Klip IJ, Meijers WC, Voors AA, Vegter EL, van der Wal HH et al. Definition of Iron Deficiency Based on the Gold Standard of Bone Marrow Iron Staining in Heart Failure Patients. *Circulation: Heart Failure*. 2018;11(2):e004519. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004519

22. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. [Интернет] Available at: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin/en/>
23. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. Treatment of Heart Failure in the 21st Century: Achievements, Issues and Lessons of Evidence-Based Medicine. *Kardiologiia*. 2008;48(2):6–16. [Russian: Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности в XXI Веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины. *Кардиология*. 2008;48(2):6–16.].
24. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*. 2018;138(1):80–98. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099
25. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ et al. Anemia and Mortality in Heart Failure Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(10):818–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.061
26. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *The Lancet*. 2007;369(9559):381–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60194-9
27. Klip IJ T, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W et al. Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis. *American Heart Journal*. 2013;165(4):575–582.e3. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.01.017
28. Martens P, Nijst P, Verbrugge FH, Smeets K, Dupont M, Mullens W. Impact of iron deficiency on exercise capacity and outcome in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Acta Cardiologica*. 2018;73(2):115–23. DOI: 10.1080/00015385.2017.1351239
29. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I et al. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *British Journal of Haematology*. 2013;161(5):639–48. DOI: 10.1111/bjh.12311
30. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(10):1011–23. DOI: 10.1056/NEJM-ra041809
31. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsoukalis E, Drakos SG et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(12):2485–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.034
32. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, Koc-Zorawska E, Banasiak W, von Haehling S et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2013;34(11):827–34. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs377
33. IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: Update 2000. *American Journal of Kidney Diseases*. 2001;37(1):S182–238. DOI: 10.1016/S0272-6386(01)70008-X
34. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AKJ, Slater RM, Roughton M et al. Effect of Intravenous Iron Sucrose on Exercise Tolerance in Anemic and Nonanemic Patients With Symptomatic Chronic Heart Failure and Iron Deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(2):103–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.036
35. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H et al. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(25):2436–48. DOI: 10.1056/NEJMoa0908355
36. Ponikowski P, Kirwan B-A, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2020;396(10266):1895–904. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4
37. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, Thomson EA, Kalra PA, Squire IB et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *The Lancet*. 2022;400(10369):2199–209. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02083-9
38. Mentz RJ, Garg J, Rockhold FW, Butler J, De Pasquale CG, Ezekowitz JA et al. Ferric Carboxymaltose in Heart Failure with Iron Deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(11):975–86. DOI: 10.1056/NEJMoa2304968
39. Docherty KF, Curtain JP, Anand IS, Bengtsson O, Inzucchi SE, Køber L et al. Effect of dapagliflozin on anaemia in DAPA-HF. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(4):617–28. DOI: 10.1002/ehf.2132
40. Packer M. Potential Interactions When Prescribing SGLT2 Inhibitors and Intravenous Iron in Combination in Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2023;11(1):106–14. DOI: 10.1016/j.jchf.2022.10.004
41. Van Aelst LNL, Abraham M, Sadoune M, Lefebvre T, Manivet P, Logeart D et al. Iron status and inflammatory biomarkers in patients with acutely decompensated heart failure: early in-hospital phase and 30-day follow-up: Iron in AHF and CHF. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(8):1075–6. DOI: 10.1002/ehf.837
42. Murphy CJ, Oudit GY. Iron-Overload Cardiomyopathy: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Journal of Cardiac Failure*. 2010;16(11):888–900. DOI: 10.1016/j.cardfail.2010.05.009
43. Gammella E, Recalcati S, Rybinska I, Buratti P, Cairo G. Iron-Induced Damage in Cardiomyopathy: Oxidative-Dependent and Independent Mechanisms. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015;2015:1–10. DOI: 10.1155/2015/230182
44. Melenovsky V, Petrak J, Mracek T, Benes J, Borlaug BA, Nuskova H et al. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis: Iron and mitochondria in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(4):522–30. DOI: 10.1002/ehf.640
45. Sierpinski R, Josiak K, Suchocki T, Wojtas-Polc K, Mazur G, Butrym A et al. High soluble transferrin receptor in patients with heart failure: a measure of iron deficiency and a strong predictor of mortality. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(6):919–32. DOI: 10.1002/ehf.2036
46. Papadopoulou C, Reinhold J, Grüner-Hegge N, Kydd A, Bhagra S, Parameshwar KJ et al. Prognostic value of three iron deficiency definitions in patients with advanced heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2023;25(11):2067–74. DOI: 10.1002/ehf.2949
47. Kobalava Zh.D., Lapshin A.A., Tolkacheva V.V., Galochkin S.A. Prevalence and clinical associations of iron deficiency in patients with decompensated heart failure, depending on the diagnostic criteria used for iron deficiency. *Therapeutic Archive*. 2022;94(7):844–9. [Russian: Кобалава Ж.Д., Лапшин А.А., Толкачева В.В., Галочкин С.А. Распространенность и клинические ассоциации дефицита железа у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью в зависимости от используемых диагностических критериев дефицита железа. *Терапевтический архив*. 2022;94(7):844–9]. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201716
48. Grote Beverborg N, Van Der Wal HH, Klip IJ T, Anker SD, Cleland J, Dickstein K et al. Differences in Clinical Profile and Outcomes of Low Iron Storage vs Defective Iron Utilization in Patients With Heart Failure: Results From the DEFINE-HF and BIOSTAT-CHF Studies. *JAMA Cardiology*. 2019;4(7):696. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.1739