

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

<sup>1</sup> «Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия

<sup>2</sup> Робертсоновский центр биостатистики, Университет Глазго, Великобритания

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «РУДН», Москва, Россия

<sup>4</sup> ГБУЗ «ГКБ им. В. В. Виноградова ДЗМ», Москва, Россия

<sup>5</sup> НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

<sup>6</sup> Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

<sup>7</sup> Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул, Россия

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

<sup>9</sup> ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава РФ, Казань, Россия

<sup>10</sup> ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава РФ, Пермь, Россия

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

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

<sup>13</sup> ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава РФ, Рязань, Россия

<sup>14</sup> ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер», Рязань, Россия

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

<sup>16</sup> Челябинская городская клиническая больница № 1, Челябинск, Россия

<sup>17</sup> ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава РФ, Краснодар, Россия

<sup>18</sup> Клиническая больница скорой медицинской помощи Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

<sup>19</sup> ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

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

## В ПОИСКАХ ОПТИМАЛЬНЫХ КРИТЕРИЕВ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХСН. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ «РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (ДЖ–ХСН–РФ)»

<i>Цель</i>	Сравнительный анализ клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных данных пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и дефицитом железа (ДЖ), диагностированным по критериям АНА/ESC/РКО, и пациентов с ХСН, у которых ДЖ диагностирован на основании снижения сатурации трансферрина (TSAT) $\leq 19,8\%$ или сывороточного железа (Fe) $\leq 13$ мкмоль/л.
<i>Материал и методы</i>	Был проведен дополнительный анализ исследования ДЖ–ХСН–РФ. В популяцию анализа вошли 498 пациентов (198 женщин) с ХСН. Дополнительно к предусмотренным протоколом критериям ДЖ (критерии АНА/ESC/РКО: ферритин $< 100$ мкг/л или ферритин от 100 до 299 мкг/л и TSAT $< 20\%$ ) оценивался уровень биомаркеров ДЖ, показавших высокую чувствительность и специфичность для диагностики ДЖ, при сопоставлении с морфологической картиной костного мозга (TSAT $\leq 19,8\%$ или Fe $\leq 13$ мкмоль/л). Были проанализированы подгруппы пациентов, у которых ДЖ определялся только по критериям АНА/ESC/РКО, только по критериям (TSAT $\leq 19,8\%$ и Fe $\leq 13$ мкмоль/л) и комбинированный критерий: ферритин $< 100$ мкг/л и КНЖТ $< 19,8\%$ и Fe $\leq 13$ мкмоль/л.
<i>Результаты</i>	Дефицит железа при использовании критериев АНА/ESC/РКО диагностировался у 83,1% пациентов. По критериям TSAT $\leq 19,8\%$ и Fe $\leq 13$ мкмоль/л удалось выявить ДЖ у 74,5% пациентов. У 341 пациента (76,8%) ДЖ диагностировался по обоим критериям. У пациентов с ДЖ, диагностированным по критериям TSAT $\leq 19,8\%$ и Fe $\leq 13$ мкмоль/л, по сравнению с пациентами,

у которых ДЖ был диагностирован по критериям АНА/ESC/РКО, был выявлен вдвое более низкий уровень Fe (9,8 мкмоль/л против 19,4 мкмоль/л) и более частое наличие анемии (43,3% против 23,3%) и сахарного диабета (СД) (36,7% и 24,7%); кроме этого, у них был выше индекс массы тела (ИМТ), уровень NT-proBNP (2 317 [1305; 9 092] против 1691 [709; 3 856] пг/мл) и более низкие значения ФВЛЖ (41,5 [29,0; 54,5] % против 45,0 [34,0; 54,0] %), соответственно. Наиболее тяжелое течение ХСН и наибольшая степень выраженности изменений лабораторных показателей, связанных с ДЖ и анемией, отмечалась у пациентов, у которых ДЖ определялся по комбинированному критерию ДЖ: ферритин <100 мкг/л, КНЖТ < 19,8% и Fe ≤ 13 мкмоль/л. Пациенты этой группы были старше с большим ИМТ, более частым наличием фибрилляции предсердий и более высоким уровнем NT-proBNP (4 182 [1854; 9 341] пг/мл).

**Заключение**

Пациенты с изолированным низким уровнем ферритина характеризуются меньшей тяжестью клинических и функциональных нарушений по сравнению с пациентами с низким уровнем TSAT или низким уровнем железа. В то же время пациенты с уровнем ферритина более 300 мкг/л и низкими уровнями TSAT и/или железа характеризуются очень тяжелым течением ХСН и низким функциональным статусом, хотя это может быть не связано с наличием ДЖ. Таким образом, использование критериев ДЖ, основанных на уровне ферритина, может приводить к гипердиагностике ДЖ у части пациентов и в то же время упускать из поля зрения часть наиболее «тяжелых» пациентов, у которых, по всей видимости, требуется коррекция ДЖ. Пациенты с ДЖ, у которых регистрируется снижение всех трех показателей, вероятно будут иметь максимальную пользу от применения препаратов железа. Целесообразно проведение дополнительных исследований по влиянию препаратов железа на течение и прогноз заболевания в этой когорте больных.

**Ключевые слова**

ХСН; дефицит железа; TSAT; Fe; Ферритин; ДЖ–ХСН–РФ

**Для цитирования**

Mareev V.Yu., Mareev Yu.V., Kobalava Zh.D., Begrambekova Yu.L., Karapetyan L.V., Galochkin S.A. 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. [Russian: Мареєв В.Ю., Мареєв Ю.В., Кобалава Ж.Д., Беграмбекова Ю.Л., Карапетян Л.В., Галочкин С.А. и др. В поисках оптимальных критериев дефицита железа у пациентов с ХСН. Дополнительный анализ исследования «Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации (ДЖ–ХСН–РФ)». *Кардиология*. 2024;64(9):16–27].

**Автор для переписки**

Беграмбекова Юлия Леоновна. E-mail: julia.begrambekova@ossn.ru

**Центральная иллюстрация.** В поисках оптимальных критериев дефицита железа у пациентов с ХСН. Дополнительный анализ исследования «Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в РФ (ДЖ–ХСН–РФ)»



ДЖ – дефицит железа; РКО – Российское Кардиологическое общество; АНА – Американская Ассоциация сердца; ESC – Европейское Общество кардиологов; TSAT – коэффициент насыщения трансферрина; 6МТХ – 6 минутный тест ходьбы

## Введение

Необходимость диагностики и лечения дефицита железа (ДЖ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в настоящее время не вызывает сомнений. Этот компонент ведения пациентов отражен в современных согласительных документах и рекомендациях, посвященных ХСН [1, 2]. ДЖ ухудшает качество жизни пациентов с ХСН и их толерантность к физической нагрузке (ФН), а также оказывает негативное влияние на прогноз [3]. Несмотря на большое количество исследований, касающихся ДЖ у пациентов с ХСН и другими хроническими заболеваниями, до сих пор не существует единых критериев этого состояния. Такая ситуация вероятно связана со сложным и многоступенчатым процессом регулирования метаболизма железа в организме, и с широким спектром его нарушений при различных патологических состояниях. Причинами ДЖ при ХСН могут быть: снижение поступления железа с пищей, ухудшение всасываемости в кишечнике, желудочно-кишечные кровотечения (в особенности у пациентов, получающих антиагрегантную или антикоагулянтную терапию), нарушения эритропоэза и депонирование железа в макрофагах, связанное с хроническим воспалением. Подавление синтеза эритропоэтина может возникать при сопутствующей хронической болезни почек. Существуют также данные о незначительном влиянии на синтез эритропоэтина ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина II [4].

В настоящее время Европейским Обществом кардиологов (European Society of Cardiology (ESC), Американской Ассоциацией сердца (АНА) и Российским кардиологическим обществом (РКО) принята классификация ДЖ, которая была использована в двух пилотных исследованиях (Grzeslo A. и соавт. и Арутюнов Г.П. и соавт.) [5, 6] а затем использовалась в исследовании FAIR-HF [7]. В настоящей статье обозначим этот критерий как «критерий АНА/ESC/РКО». Краеугольным камнем критерия АНА/ESC/РКО является уровень ферритина. ДЖ диагностируется при уровне ферритина <100 мкг/л или при уровне ферритина от 100 до 299 мкг/л при значении сатурации трансферрина (TSAT) <20%. Сходные критерии ДЖ рекомендует использовать у пациентов с солидными опухолями Европейское Общество онкологов. Диагностика ДЖ в широком диапазоне уровней ферритина обосновывается наличием хронического воспаления у пациентов с ХСН. В то же время в критериях NICE у пациентов с хронической болезнью почек рекомендуется диагностика ДЖ по уровню гипохромных эритроцитов, а при недоступности данного метода – по уровню гемоглобина в ретикулоцитах; и только в третью очередь – по уровню ферритина ниже 100 мкг/л в сочетании с уровнем TSAT ниже 20%. Всемирная Организация Здра-

воохранения (ВОЗ) также использует значение уровня ферритина для классификации ДЖ, однако критерием ДЖ является уровень ферритина от 15 мкг/л до 70 мкг/л при наличии воспаления или инфекции; при этом, для использования уровня ферритина <70 мкг/л в качестве критерия диагностики ДЖ, патологический процесс должен быть подтвержден повышенными значениями маркеров воспаления (табл. 1).

Отсутствие консенсуса по критериям ДЖ у пациентов с различными хроническими заболеваниями (табл. 1), а также неоднозначные результаты по эффективности терапии внутривенными препаратами железа в исследованиях, в которых диагноз ДЖ ставился по критериям АНА/ESC/РКО [8, 9], заставляет исследователей продолжать поиск оптимальных критериев ДЖ.

Диагностическая ценность различных показателей обмена железа (как биомаркеров, так и клеточных критериев) у пациентов с СН оценивалась в нескольких ис-

Таблица 1. Критерии диагностики дефицита железа

Профессиональная ассоциация, год	Популяция	Критерии диагностики ДЖ		
		Ферритин (мкг/л)	TSAT (%)	Дополнительные биомаркеры
ВОЗ, 2020 [10]	Здоровые (дети > 5 лет, взрослые)	<15	–	sTfR, СРБ
	Инфекция/воспаление	<70	–	–
Американская Ассоциация сердца (АНА) 2017 [11]	Пациенты с ХСН	<100	–	–
		100–300	<20	sTfR,
Европейское Общество кардиологов (ESC) 2021 [12]	Пациенты с ХСН	<100	–	–
		100–299	<20	–
Европейское Общество медицинских онкологов 2018 [13]	Пациенты с солидными опухолями	<100 (абсолютный дефицит); >100 (относительный дефицит)	<20	СНг < 28 пг, СРБ Гипохр. эритроциты >5%,
NICE ХБП (2021) [14]	Хроническая болезнь почек	Гипохромные эритроциты >6%. Если определение невозможно → Тест на содержание гемоглобина в ретикулоцитах (СНг; менее 29 пг). Если эти тесты недоступны → комбинация TSAT < 20% и ферритин < 100 мкг/л).		

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения; TSAT – коэффициент насыщения трансферрина; СРБ – С-реактивный белок; СНг – среднее содержание гемоглобина в эритроцитах; sTfR – растворимые рецепторы трансферрина.

следованиях. Grote Beverborg и соавт. определяли чувствительность и специфичность различных клеточных и биохимических показателей в отношении определения железодефицитного эритропоэза (ЖДЭ) в костном мозге [15]. Диагностика железодефицитного эритропоэза по данным морфологической картины костного мозга (МККМ) считается «золотым стандартом» в определении ДЖ и включает определение количества сидеробластов (эритробластов, содержащих железо), отражающих доступность железа для эритропоэза и запасы внеклеточного железа с использованием гистологического метода Гейла. Дефицит железа по МККМ определяется при количестве сидеробластов <10% или истощении внеклеточных запасов железа и отражает как ЖДЭ, связанный с абсолютным, так и с относительным ДЖ [16, 17]. Работа показала меньшие уровни чувствительности (82,4%) и специфичности (72%) для критериев, основанных на уровне ферритина (АНА/ESC/РКО) в сравнении с определением ДЖ по  $TSAT \leq 19,8\%$  (94,1% и 84,0%) и по уровню сывороточного железа  $\leq 13$  мкмоль/л (94,1% и 88,0%). В этом исследовании было продемонстрировано, что наличие низкого значения  $TSAT$  или железа сыворотки было ассоциировано с плохим прогнозом пациентов, но в то же время изолированное снижение уровня ферритина (<100 мкг/л) не было связано с ухудшением прогноза [15]. К аналогичным выводам пришли и некоторые другие исследователи [18–21].

Для прояснения ценности различных методов оценки ДЖ при ХСН, был проведен дополнительный анализ когорты пациентов исследования «Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации (ДЖ–ХСН–РФ)» [22]. Целью исследования был сравнительный анализ клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных данных пациентов с ХСН и ДЖ, диагностированным по критериям АНА/ESC/РКО, и пациентов с ХСН, у которых ДЖ диагностирован на основании снижения сатурации трансферрина ( $TSAT$ )  $\leq 19,8\%$  или сывороточного железа ( $Fe$ )  $\leq 13$  мкмоль/л.

## Материал и методы

В исследование включались взрослые пациенты с ранее существовавшей или впервые развившейся СН, независимо от ФВ левого желудочка (ФВЛЖ). Критериями исключения были: возраст <18 лет; переливание эритроцитов (или других компонентов крови) или терапия эритропоэтином или терапия препаратами железа, витамином В12 или фолиевой кислотой в течение трех месяцев до включения в исследование; известный гематологический или другой активный неопластический процесс; иммуносупрессивная или химиотерапия или лучевая терапия в течение трех месяцев до включения в исследова-

ние; беременность или период лактации. Исследование проходило одобрение ЛЭК центров, принимавших в нем участие.

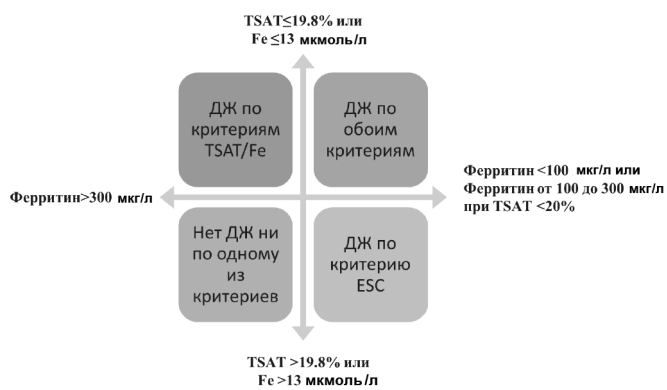
Анализируемую группу составили 498 пациентов (198 женщин, 300 мужчин) с ХСН, включенных в исследование «Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации (ДЖ–ХСН–РФ)», результаты которого были опубликованы ранее [22]. Кроме клинических и лабораторных показателей у пациентов были доступны данные, характеризующие толерантность к физической нагрузке по тесту с шестиминутной ходьбой (6MTX) и уровень качества жизни (EuroQoL Group. EQ-5D™). В исследуемой когорте 97% пациентов были включены в стационар. Все лабораторные исследования, касающиеся показателей обмена железа, и определение концентрации NT-proBNP были выполнены в центральной лаборатории.

При анализе лабораторных данных пациентов мы применили дополнительно к предусмотренным протоколом критериям (критерии АНА/ESC/РКО) также критерии ДЖ, показавшие высокий уровень чувствительности и специфичности при сравнении с данными морфологической картины костного мозга: уровень  $TSAT \leq 19,8\%$  или сывороточного железа  $\leq 13$  мкмоль/л (далее критерии  $TSAT/Fe$ ) [15]. Анемия диагностировалась при уровне  $Hb < 130$  г/л у мужчин и  $< 120$  г/л у женщин. Была оценена встречаемость в популяции исследования уровней биомаркеров, соответствующих одному или сразу двум анализируемым диагностическим критериям: ферритин  $< 100$  мкг/л,  $TSAT \leq 19,8\%$ ,  $Fe \leq 13$  мкмоль/л. На втором этапе анализа мы выделили подгруппы пациентов, у которых ДЖ определялся: по ОБОИМ критериям; только по критериям АНА/ESC/РКО; только по критерию  $TSAT/Fe$ ; НЕ определялся ни по одному из критериев. В заключении был использован комбинированный критерий ДЖ: снижение всех трех параметров: ферритина  $< 100$  мкг/л и  $КНЖТ < 19,8\%$  и  $Fe \leq 13$  мкмоль/л. Распределение пациентов по группам представлено на рисунке 1.

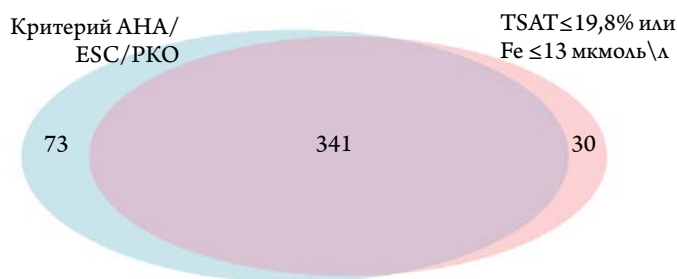
## Статистический анализ

Категориальные переменные представлены в виде процентных долей, а межгрупповые различия оценены при помощи критерия хи-квадрат или точного теста Фишера. Непрерывные переменные представлены медианой (Me) [1-й квартиль; 3-й квартиль] при непараметрическом распределении и в виде среднего и стандартного отклонения (SD) при условии нормального распределения. В случае сравнения двух групп статистическая значимость межгрупповых различий оценивалась при помощи теста Манна–Уитни или при помощи парного t-критерия Стьюдента в зависимости от типа распределения. При срав-

**Рисунок 1.** Распределение пациентов по группам в зависимости от наличия критериев дефицита железа



**Рисунок 2.** Диаграмма Венна – доля пациентов с ДЖ, диагностированным по критериям АНА/ESC/РКО и критериям TSAT/ Fe



нении 4 групп статистическая значимость определялась при помощи теста Краскела–Уоллиса. Межгрупповые различия считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Для оценки количества пациентов с сочетанием разных критериев ДЖ использовались диаграммы Венна. Статистический анализ проведен в программе R студия с использованием языка программирования R.

## Результаты

### Распространенность ДЖ – по критериям АНА/ESC/РКО и критериям TSAT/Fe

Дефицит железа по критериям АНА/ESC/РКО диагностировался у 83,1% пациентов, у женщин – статистически значимо чаще, чем у мужчин (87,9% и 80,0% соответственно,  $p = 0,030$ ). По критериям TSAT/Fe ДЖ диагностировался реже, и частота его встречаемости в группе исследования составила 74,5% (меньше на 8,6%, чем по критериям АНА/ESC/РКО). По этим критериям также номинально больше женщин имели ДЖ, но разница в сравнении с мужчинами была статистически незначимой (77,8% и 72,3% соответственно,  $p = 0,208$ ) [23]. Между критериями АНА/ESC/РКО и критериями TSAT/Fe наблюдался довольно большой процент пересечения (рис. 2, табл. 1). У 444 (89,2%) пациентов ДЖ мог быть диагностирован, по крайней мере, по одному из критериев; у 341 (76,8%) пациента ДЖ диагностировался по обоим критериям.

Как видно из представленной диаграммы, при использовании одного из критериев, «терялась» часть пациентов, у которых ДЖ диагностировался по другому критерию. Так, 73 пациента, у которых ДЖ определялся по критериям АНА/ESC/РКО, имели  $TSAT > 19,8\%$  и/или  $Fe > 13$  мкмоль/л (далее «ДЖ по критериям АНА/ESC/РКО»). Это пациенты, у которых уровень ферритина был меньше 100 мкг/л, так как в таком случае для верификации ДЖ не требуется дополнительная оценка уровня TSAT.

У 30 пациентов ДЖ диагностировался по критериям  $TSAT \leq 19,8\%$  или  $Fe \leq 13$  мкмоль/л (далее «ДЖ по критериям TSAT/Fe») и не диагностировался по критериям АНА/ESC/РКО. Это были пациенты с уровнем ферритина  $\geq 300$  мкг/л (63% пациентов) и/или низким уровнем железа.

В таблице 2 и на рисунке 1 представлено разделение пациентов на 4 группы в зависимости от их соответствия или несоответствия одному из изучаемых критериев ДЖ. В группу «Нет ДЖ по 2 критериям» вошли 54 человека. В группе «ДЖ только по критериям АНА/ESC/РКО» – ДЖ диагностировался по критериям ферритин  $< 100$  мкг/л или ферритин 100–299 мкг/л при  $TSAT < 20\%$  и НЕ диагностировался при применении критерия  $TSAT \leq 19,8\%$  и  $Fe \leq 13$  мкмоль/л. В эту группу вошли 73 пациента. В группе «ДЖ только по критериям TSAT/Fe» ДЖ диагностировался по критерию  $TSAT \leq 19,8\%$  или  $Fe \leq 13$  мкмоль/л (30 пациентов) и НЕ мог быть диагностирован по критерию АНА/ESC/РКО, т.е. у таких пациентов или уровень ферритина был более или равен 300 мкг/л, или при уровне ферритина 100–299 мкг/л уровень TSAT был больше 20 при наличии низкого уровня железа. И, наконец, в группе ДЖ по обоим критериям у 341 пациента дефицит железа диагностировался как по критериям АНА/ESC/РКО, так и по критериям  $TSAT \leq 19,8\%$  или  $Fe \leq 13$  мкмоль/л.

### Характеристики пациентов в зависимости от распределения в подгруппы по соответствию лабораторных параметров критериям ДЖ

Как видно из данных таблицы 2, от группы к группе наблюдается увеличение тяжести ХСН, а также выраженности и распространенности лабораторных показателей, связанных с ДЖ и анемией. Наименьшая выраженность показателей, отражающих тяжесть течения ХСН и распространенность анемии, наблюдается в группе, в которой ДЖ не определяется ни по одному из критериев, вслед за ней идет группа «ДЖ по критериям АНА/ESC/РКО», затем группа «TSAT/Fe» и, наконец, наиболее «тяжелой» является группа, в которой ДЖ определяется по обоим критериям. Статистически

значимо от группы к группе нарастают: возраст, индекс массы тела (ИМТ), частота анемии, увеличивается среднее значение NT-проBNP. Прогрессивно снижаются: гемоглобин, TSAT и железо и увеличивается ширина распределения эритроцитов. Кроме этого, в целом по группе статистически значимая разница наблюдается по дистанции бМТХ и качеству жизни по всем доменам, связанным с функциональной способностью.

Особый интерес представляют для нас группы пациентов, которые «теряются» при определении ДЖ по одному из критериев и «находятся» при определении по другому критерию. Это пациенты из групп «ДЖ по критериям АНА/ESC/РКО» и «ДЖ по критериям TSAT/Fe».

Группа пациентов с «ДЖ по критериям АНА/ESC/РКО», в которой ДЖ может быть выставлен ТОЛЬКО по критериям АНА/ESC/РКО, включала пациентов с уровнем ферритина меньше 100 мкг/л, но с TSAT

>19,8% и/или Fe >13 мкмоль/л. Так как пациенты с уровнем ферритина 100–299 мкг/л отсекаются по уровню TSAT >20%, то такие пациенты попадают в группу «ДЖ по обоим критериям» (рис. 3). Уровень ферритина в группе «ДЖ по критериям АНА/ESC/РКО» составлял 54,9 [36,4; 74,5] мкг/л, в то время как в группе по только критериям «TSAT/Fe» – 337 [187; 592] мкг/л. Как видно из таблицы 3, у всех пациентов этой группы (73 пациента с ДЖ по критериям АНА/ESC/РКО) отмечался высокий уровень сывороточного железа, что ставит под сомнение наличие у этих пациентов дефицита железа. Пациенты этой группы по многим клинико-лабораторным параметрам довольно близки к группе пациентов без ДЖ. Анемия встречается у 14,8% пациентов без ДЖ и у 23,8% пациентов группы «ДЖ по критериям АНА/ESC/РКО», в обеих группах у 100% пациентов TSAT >19,8%, и медианный уровень железа сопоставим в обеих группах (19,4 мкмоль/л).

**Таблица 2.** Клинико-демографические показатели пациентов в зависимости от их распределения по соответствию одному из критериев дефицита железа

Показатель	Нет ДЖ по 2 критериям (N=54)	ДЖ только по критериям АНА/ESC/РКО (N=73)	ДЖ только по критериям TSAT/Fe (N=30)	ДЖ по обоим критериям (N=341)	p
Возраст, Медиана [Q1; Q3]	65,0 [57,2;74,5]	68,0 [61,0;77,0]	67,5 [57,5;78,5]	70,0 [63,0;79,0]	0,029
ИМТ, Медиана [Q1; Q3]	27,4 [24,8;33,2]	28,4 [25,5;33,9]	30,3 [27,8;32,0]	31,2 [26,4;35,3]	0,024
% мужчин, N (%)	40 (74,1,1%)	43 (58,9%)	20 (66,7%)	197 (57,8%)	0,124
% женщин	14 (25,9%)	30 (41,1%)	10 (33,3%)	144 (42,2)	0,1,124
Анемия, N (%)	8 (14,8%)	17 (23,3%)	13 (43,3%)	163 (47,8%)	<0,001
ФП, N (%)	22 (40,7%)	38 (52,1%)	16 (53,3%)	211 (61,9%)	0,019
Алкоголь, N (%):	-	-	-	-	0,015
В настоящее время	4 (7,41%)	5 (6,85%)	5 (16,7%)	22 (6,45%)	-
В прошлом	10 (18,5%)	5 (6,85%)	4 (13,3%)	21 (6,16%)	-
Никогда	40 (74,1%)	63 (86,3%)	21 (70,0%)	298 (87,4%)	-
Операции, N (%):					0,216
Да	6 (11,1%)	6 (8,22%)	4 (13,3%)	19 (5,57%)	-
Нет	48 (88,9%)	67 (91,8%)	26 (86,7%)	322 (94,4%)	-
СД, N (%)	12 (22,2%)	18 (24,7%)	11 (36,7%)	116 (34,0%)	0,164
Гипотиреозидизм, N (%)	1 (1,85%)	4 (5,48%)	1 (3,33%)	13 (3,81%)	0,804
Гипертиреозидизм, N (%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (3,33%)	2 (0,59%)	0,273
Тип ХСН, N (%):	-	-	-	-	0,888
СНпФВ	9 (16,7%)	13 (17,8%)	5 (16,7%)	56 (16,4%)	-
СНсФВ	26 (48,1%)	31 (42,5%)	11 (36,7%)	134 (39,3%)	-
СНнФВ	19 (35,2%)	29 (39,7%)	14 (46,7%)	151 (44,3%)	-
ФВ, Медиана [Q1; Q3]	47,5 [37,0;60,0]	45,0 [34,0;54,0]	41,5 [29,0;54,5]	44,0 [32,0;55,0]	0,152
ФК NYHA, N (%):	-	-	-	-	0,001
I	6 (11,1%)	3 (4,11%)	1 (3,33%)	9 (2,64%)	-
II	23 (42,6%)	28 (38,4%)	9 (30,0%)	82 (24,0%)	-
III	21 (38,9%)	37 (50,7%)	18 (60,0%)	185 (54,3%)	-
IV	4 (7,41%)	5 (6,85%)	2 (6,67%)	65 (19,1%)	-
NYHA, Медиана [Q1; Q3]	2,00 [2,00;3,00]	3,00 [2,00;3,00]	3,00 [2,00;3,00]	3,00 [2,00;3,00]	<0,001
бМТХ, Mean (SD)	305 (99,4)	287 (107)	280 (98,4)	238 (110)	<0,001
Гемоглобин, г/дл, Медиана [Q1; Q3]	15,2 [13,3;16,4]	14,0 [12,9;14,8]	13,1 [12,0;13,9]	12,6 [11,1;13,9]	<0,001
Ферритин, (нг / мл), Медиана [Q1; Q3]	158 [128;209]	54,9 [36,4;74,5]	337 [187;592]	51,8 [28,9;98,6]	<0,001

**Таблица 2 (продолжение).** Клинико-демографические показатели пациентов в зависимости от их распределения по соответствию одному из критериев дефицита железа

Показатель	Нет ДЖ по 2 критериям (N=54)	ДЖ только по критериям АНА/ESC/РКО (N=73)	ДЖ только по критериям TSAT/Fe (N=30)	ДЖ по обоим критериям (N=341)	p
Ферритин <100 мкг/л	0 (0%)	73 (100%)	0 (0%)	257 (75,4%)	<0,001
Ферритин ≥300 мкг/л, N (%)	6 (11,1%)	0 (0,00%)	19 (63,3%)	0 (0,00%)	<0,001
TSAT,%, Медиана [Q1; Q3]	32,6 [27,7;39,8]	28,3 [23,8;34,2]	20,5 [13,6;22,4]	10,4 [6,30;14,4]	<0,001
Железо (мкмоль/л), Медиана [Q1; Q3]	19,4 [16,6;23,0]	19,4 [16,8;23,9]	9,81 [6,61;11,1]	7,30 [4,70;9,89]	<0,001
Железо ≤13 мкмоль/л	0 (0%)	0 (0%)	30 (100%)	325 (95,3%)	<0,001
Трансферрин, (г/л) Mean (SD)	2,40 (0,44)	2,81 (0,49)	1,94 (0,48)	2,88 (0,64)	<0,001
TSAT ≤ 19,8%, N (%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	12 (40,0%)	331 (97,1%)	<0,001
TSAT <20%, N (%)	0 (0,00%)	1 (1,37%)	12 (40,0%)	331 (97,1%)	<0,001
TSAT >19,8% и железо >13 мкмоль/л, N (%)	54 (100%)	73 (100%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	<0,001
Эритроциты, Медиана [Q1; Q3]	4,80 [4,22;5,28]	4,60 [4,19;4,95]	4,24 [3,75;4,48]	4,44 [3,97;4,88]	<0,001
Лейкоциты, Медиана [Q1; Q3]	7,75 [6,61;9,25]	7,30 [5,80;8,10]	7,25 [6,35;9,09]	7,50 [6,30;9,30]	0,321
MCH, (пг) Медиана [Q1; Q3]	30,5 [29,7;32,0]	30,5 [28,9;31,9]	30,5 [29,3;31,5]	28,6 [26,4;30,0]	<0,001
MCV, (фл) Медиана [Q1; Q3]	91,6 [89,1;97,1]	92,0 [86,3;96,1]	92,7 [89,0;97,5]	88,0 [82,3;92,7]	<0,001
RDW.CV, Медиана [Q1; Q3]	13,3 [11,2;14,5]	13,9 [12,6;15,7]	14,0 [12,5;15,4]	15,0 [13,3;17,2]	<0,001
RDW.SD (фл), Медиана [Q1; Q3]	26,1 (20,6)	25,1 (20,4)	28,4 (22,8)	23,7 (19,3)	0,546
NTproBNP, (пг / мл), Медиана [Q1; Q3]	872 [313;2544]	1691 [709;3856]	2317 [1305;9092]	4182 [1854;9341]	<0,001
Визуальная аналоговая шкала, Медиана [Q1; Q3]	50,0 [40,0;68,8]	51,5 [40,0;70,0]	50,0 [40,0;70,0]	45,0 [30,0;60,0]	0,006

Для переменных употребление алкоголя, тип ХСН и NYHA указано значение p для сравнения между всеми категориями. Для NYHA и типа ХСН – была ли разница по трем типам ХСН и между всеми 4 функциональными классами по NYHA. Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов и их доли от общего числа пациентов в группе, или медианы с 25-м; 75-м перцентилями, или среднего значения (стандартного отклонения). ФП – фибрилляция предсердий; СД – сахарный диабет; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; СНнФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса; ФВ – фракция выброса; TSAT – насыщение трансферрина; MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроцитах; MCV – средний объем эритроцитов; NT-proBNP – N-концевой натрийуретический пептид В-типа; ФК СН – функциональный класс сердечной недостаточности; бМТХ – 6-минутный тест ходьбы; RDW SD, RDW CV – ширина распределения эритроцитов.

**Рисунок 3.** Диаграмма Венна–Ферритин меньше 100 мкг/л и TSAT ≤19,8% или железо ≤13 мкмоль/л АНА/ESC/РКО и критериям TSAT/ Fe



Группа, в которой ДЖ может быть выставлен ТОЛЬКО по критериям TSAT ≤19,8% или железо ≤13 мкмоль/л «ДЖ по критериям TSAT/Fe», по составу не является гомогенной. У 19 пациентов (63,3%) ферритин был больше 300 мкг/л и TSAT ≤19,8% или железо ≤13 мкмоль/л. Еще у 11 пациентов ферритин был в гра-

ницах 100–200 мкг/л, при TSAT ≥19,8%, но уровень железа ≤13 мкмоль/л (табл. 3). У пациентов этой группы по сравнению со всеми остальными группами выявляется самый высокий уровень ферритина, который составил 337 [187; 592] мкг/л, самая низкая ФВ – 41,5 [29,0; 54,5] %, чаще встречается СД (хотя статистически значимых различий по этим показателям между группами выявлено не было), регистрируются более низкие уровни железа – 9,81 [6,61; 11,1] мкмоль/л и трансферрина – 1,94 (± 0,48) г/л.

На рис.3 представлена диаграмма Венна, показывающая «перекрытие» показателей уровня ферритина <100 мкг/л (ключевого диагностического параметра «ДЖ по критериям АНА/ESC/РКО») и сниженного уровня сывороточного железа и TSAT (ключевого диагностического критерия «ДЖ по критериям TSAT/Fe»).

Как видно, только 257 пациентов из 444 (57,9%), которым был выставлен диагноз ДЖ, имеют одновременно

Таблица 3. Уровни TSAT и сывороточного железа в зависимости от уровня ферритина

Уровень Ферритина (мкг/л)	TSAT $\leq$ 19,8% или Fe $\leq$ 13(мкмоль/л)	TSAT >19,8% и Fe >13(мкмоль/л)
<100 (N=330; 66%)	257 (78%)	73 (22%)
100—299 (N=143; 29%)	84 (59%)	59 (41%)
$\geq$ 300 (N=25; 5%)	19 (76%)	6 (24%)

Проценты в скобках даны для демонстрации, какой процент пациентов с ферритином <100, 100-299 и  $\geq$ 300 имели низкий уровень TSAT или железа или более высокие значения этих параметров.

и сниженный уровень ферритина, и снижение уровня сывороточного железа или TSAT.

### Пациенты с уровнем ферритина $\geq$ 300 мкг/л

Мы отдельно рассмотрели пациентов с уровнем ферритина выше или равным 300 мкг/л, которые не соответствуют критериям «ДЖ по критериям АНА/ESC/РКО» (табл. 3). Таких пациентов в общей популяции было 25 или 5%. Из них у 19 (76%) определялся ДЖ по критериям «TSAT/Fe». Пациенты с ДЖ в данной когорте отличались от пациентов без ДЖ по нескольким параметрам. Средний показатель ИМТ, у пациентов с ДЖ соответствовал ожирению I степени – 32,2 ( $\pm$ 5,46) кг/м<sup>2</sup> против 28,3 ( $\pm$ 5,19) кг/м<sup>2</sup> у пациентов без ДЖ; в два раза чаще диагностировался СД (36,8% и 16,7%). Кроме этого, имело место более тяжелое течение ХСН: медиана NT-proBNP была в 2 раза выше (2 169 [848; 5 240] пг/мл и 1 370 [58,5; 3 908] пг/мл, соответственно), а дистанция 6МТХ – меньше (291 ( $\pm$ 95,8) и 387 ( $\pm$ 124), соответственно).

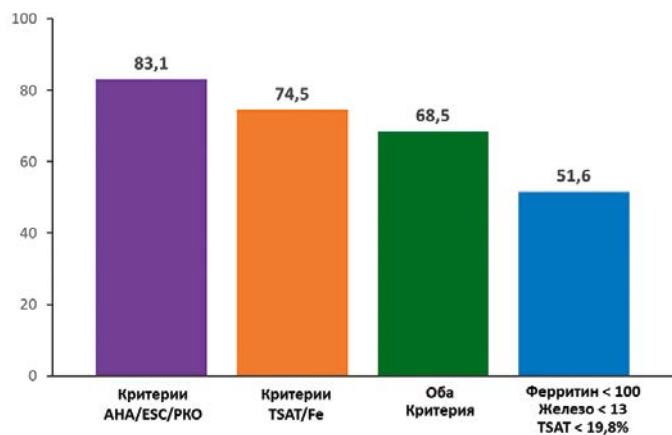
В заключении на рис. 4 мы представляем частоту диагностики ДЖ у больных с ХСН в зависимости от критериев. Как видно, наибольшая частота ДЖ выявляется по критериям АНА/ESC/РКО, меньшая по критериям TSAT/Fe, еще меньше – при использовании обоих критериев и самая небольшая при сочетании ферритина <100 мкг/л и железа  $\leq$ 13 мкмоль/л (или TSAT $\leq$ 19,8%).

### Обсуждение

Согласно представленным данным частота встречаемости ДЖ при использовании различных критериев его диагностики может различаться более чем на 30%, что требует уточнения оптимальных диагностических критериев, т. к. эффективность коррекции ДЖ будет напрямую зависеть от выявления «истинного» дефицита железа у пациентов с ХСН.

Пациенты, у которых ДЖ определялся только по критериям АНА/ESC/РКО (14,7% пациентов) и не определялись по критериям TSAT/Fe, обладали характеристиками, близкими к характеристикам пациентов, у которых ДЖ не определялся ни по одному из критериев. У части этих пациентов с ферритином ниже 100 мкг/л наблюдались довольно высокие уровни сывороточного железа и TSAT, что ставит под сомнение наличие у них ДЖ и мо-

Рисунок 4. Доля пациентов (%), у которых ДЖ может быть установлен по различным критериям



Столбец критериев АНА/ESC/РКО отражает всех пациентов, имеющих ДЖ по этому критерию независимо от того есть ли у них ДЖ по критерию TSAT/Fe, столбец критериев TSAT/Fe отражает всех пациентов, имеющих критерий TSAT/Fe независимо от того, есть ли у них дефицит железа по критерию АНА/ESC/РКО.

жет объяснить сходство их клинических и лабораторных характеристик с пациентами, у которых ДЖ не определялся ни по одному из критериев ДЖ. Именно эти критерии использовались при включении больных в исследования по коррекции ДЖ и железодефицитной анемии. Если принять к сведению возможность гипердиагностики ДЖ, то умеренная эффективность лечения с внутривенным применением карбоксимальтозата железа (уменьшение числа обострений ХСН без влияния на прогноз пациентов) вполне объяснима. При отсутствии истинного ДЖ трудно рассчитывать на успех лечения препаратами железа.

У больных из группы только по критериям TSAT/Fe (6,0% пациентов) в сравнении с пациентами, отобранными только по критериям АНА/ESC/РКО, был выявлен вдвое более низкий уровень Fe (9,8 мкмоль/л против 19,4 мкмоль/л) и значительно более частое наличие анемии (43,3% против 23,3%) и сахарного диабета (СД) (36,7% и 24,7%); кроме того, у них был выше индекс массы тела, уровень NT-proBNP (2 317 [1305; 9 092] против 1 691 [709; 3 856] пг/мл) и более низкие значения ФВЛЖ (41,5 [29,0; 54,5] % против 45,0 [34,0; 54,0] %) соответственно, хотя ФК ХСН и дистанция 6МТХ отличались незначительно.



Наиболее тяжелое течение ХСН и наибольшая частота и выраженность изменений лабораторных показателей, связанных с ДЖ и анемией, отмечались у пациентов, у которых ДЖ определялся по обоим критериям (68,5% пациентов). У этих пациентов одновременно имел место сниженный уровень ферритина 51,8 мкг/л и сывороточного железа 7,3 мкмоль/л и почти в половине случаев (47,8%) регистрировались признаки железодефицитной анемии. Пациенты этой группы были старше, имели больший ИМТ, более частое наличие ФП и самый высокий уровень NT-proBNP – 4 182 [1854; 9 341] пг/мл.

Группа пациентов без ДЖ по обоим критериям и группа пациентов с ДЖ только по критериям «АНА/ESC/РКО» проходили статистически значимо большую дистанцию в 6МТХ – 305±99,4 м и 287±107 м, соответственно, чем пациенты, у которых ДЖ определялся по обоим критериям, и у них дистанция 6МТХ составила в среднем 238 м. В то же время между группой пациентов, у которых ДЖ определялся только по критериям «TSAT/Fe», и группой пациентов, у которых ДЖ определялся по обоим критериям, статистически значимая разница отсутствовала, хотя абсолютная разница составляла 42 метра ( $p=0,08$ ). Причем при анализе дистанции 6МТХ в зависимости от пола статистически значимая разница была только у мужчин. Представляется, что самой «тяжелой» группой пациентов с ХСН и ДЖ была та, в которой диагноз подтверждался по обоим критериям; менее выраженная клиническая и лабораторная картина имела место у больных с диагнозом ДЖ по критериям TSAT/Fe и минимальные отличия от больных без ДЖ были отмечены у пациентов, у которых диагноз ДЖ был выставлен по критериям АНА/ESC/РКО. Наши данные перекликаются с результатами исследования Кобалава Ж. Д. и соавт., в котором ДЖ чаще выявлялся по критерию АНА/ESC/РКО – у 89% пациентов по сравнению с 70% по критериям TSAT≤20% и Fe≤13 мкмоль/л. Статистически значимые различия между уровнями С-реактивного белка, NT-proBNP и sST2 у пациентов с ДЖ и без ДЖ выявлялись только при определении ДЖ по критериям TSAT ≤20% или Fe ≤13 мкмоль/л [24]. В исследовании Moliner и соавт. в когорте из 1821 пациента с ХСН со средним возрастом 66±13 лет и средней фракцией выброса левого желудочка 35±15% ДЖ железа определялся тремя способами: 1) как ферритин ниже 100 мкг/л, 2) как TSAT меньше 20% и 3) как ферритин ниже 100 мкг/л, плюс TSAT меньше 20%. Изолированное снижение ферритина <100 мкг/л наблюдалось у 219 пациентов (12%), изолированное снижение TSAT ≤20% – у 454 (25%) пациентов, а сочетание обоих критериев – у 389 (21%). В скорректированных моделях было показано, что пациенты, у которых имело место сочетание обоих критериев ДЖ и пациенты с TSAT≤20% име-

ли более высокие уровни NT-proBNP (ОШ 2,2 [1,6–3,1] и ОШ 2,1 [1,5–2,9] соответственно) и худшее качество жизни (ОШ 1,8 [1,2–2,7] и ОШ 1,7 [1,2–2,5]), кроме того, при проведении многофакторного анализа по Коксу была показана независимая связь со смертностью от всех причин (ОР 1,41 [1,06–1,86] и ОР 1,47 [1,13–1,92]) соответственно. Пациенты, у которых ДЖ определялся только по уровню ферритина, не отличались от пациентов без ДЖ по тяжести и исходам [19].

Как видно из таблицы 3, низкие уровни железа и TSAT определялись в широком диапазоне значений ферритина. При этом ферритин в диапазоне до 100 мкг/л у 22% пациентов сопровождался нормальными уровнями железа и TSAT. Сходные результаты относительно вариабельности ферритина были получены и в исследовании Grote и соавт. [15]. У пациентов с подтвержденным данными морфологической картины костного мозга железодефицитным эритропозом, ферритин мог варьировать от очень низких значений до уровня более 400 мкг/л, тогда как уровни сатурации трансферрина и сывороточного железа у большинства пациентов находились в границах менее 20% и менее 13 мкмоль/л соответственно. В нашем исследовании количество пациентов с нормальными уровнями железа и TSAT ожидаемо увеличивалось при увеличении уровня ферритина в диапазоне от 100 до 300 мкг/л, но у пациентов с высоким уровнем ферритина частота встречаемости низких уровней железа и TSAT была такой же, как и у пациентов с уровнем ферритина ниже 100 мкг/л.

Проведенные в последние годы анализы ранее выполненных работ, изучавших эффективность коррекции дефицита железа, также показали, что именно пациенты в подгруппах с низким TSAT имеют максимальный эффект от применения в/в препаратов железа [25]. Особый интерес вызывает исследование IRONMAN в котором для включения использовался не критерий ESC, а снижение ферритина <100 мкг/л или TSAT >20%, что позволило включить в работу в том числе пациентов с TSAT >20%, и ферритином более 299 мкг/л. По данным субанализа этой работы пациенты с TSAT >20% имели номинально меньшее число событий на фоне применения в/в железа как у пациентов с низким (менее 100 мкг/л), так и нормальным (100–400 мкг/л) уровнем ферритина [26]. В то же время в работе не отмечалось эффекта от применения в/в железа у пациентов с TSAT ≥20% и ферритином <100 мкг/л. Также именно уровень TSAT <20%, по данным мета-анализа, влияет на эффективность внутривенных препаратов железа. По всей видимости, именно из-за включения в крупные РКИ пациентов с TSAT >20% не были достигнуты первичные конечные точки. Уровни ферритина у пациентов с СН, по-видимому, играют второстепенную роль в диагностике ДЖ.

# ЗНАЮ. ВИЖУ. СНИЖАЮ?

~75% пациентов с АССЗ  
не достигают целевого  
уровня ХС ЛНП  
на текущей\* терапии<sup>1</sup>

Снижение уровня ХС ЛНП  
на **1 ммоль/л** снижает  
риск сердечно-сосудистых  
катастроф\*\* на **22%<sup>2</sup>**

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Подготовлено при поддержке ООО «Новartis Фарма». 699889/MED/DIG/1023/0

Группа компаний «Новartis» в России.  
Ленинградский проспект, д.70,  
г. Москва, 125315, Россия.  
Тел: +7 (495) 967-12-70. Факс: +7 (495) 967-12-68.  
russia.novartis\_group@novartis.com  
Новartis в России (novartis.ru)

ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.  
АССЗ – атеросклеротическое сердечно-сосудистое  
заболевание. \* липидснижающей, \*\* инфаркта миокарда  
и ишемического инсульта  
1. Cannon CP, et al. JAMA Cardiol. 2017;2(9):959-966.  
2. Baigent C, et al. Lancet. 2010;376(9753):1670-1681.  
Гипотетический пациент

Возможность использования комбинированного показателя TSAT <19,8 (<20) % или железа  $\leq 13$  мкмоль/л требует проверки в рамках рандомизированного исследования, но, по всей видимости, учет пациентов с уровнем железа  $\leq 13$  мкмоль/л может позволить выявить больных, у которых, несмотря на нормальный TSAT, может быть дефицит железа [15, 26, 27].

## Заключение

Пациенты с изолированным низким уровнем ферритина характеризуются меньшей тяжестью клинических и функциональных нарушений по сравнению с пациентами с низким уровнем TSAT или низким уровнем железа. В то же время пациенты с уровнем ферритина более 300 мкг/л и низкими уровнями TSAT и/или железа характеризуются очень тяжелым течением ХСН и низким функциональным статусом, хотя это может быть не связано с наличием ДЖ. Таким образом, использование критериев ДЖ, основанных на уровне ферритина, может приводить к гипердиагностике ДЖ у части пациентов и в то же время упускать из поля зрения часть наиболее «тяжелых» пациентов, у которых, по всей видимости, требуется коррекция ДЖ.

Учитывая, что пациенты с ДЖ, диагностированным по обоим анализируемым критериям, характеризуются наибольшей выраженностью клинических проявлений ХСН, целесообразно проведение дополнительных исследований по влиянию препаратов железа на течение и прогноз заболевания в этой когорте больных.

Наиболее логичным видится использование всех трех критериев ДЖ при ХСН, включающих снижение уровня ферритина, сывороточного железа и TSAT. Именно в этой наиболее тяжелой подгруппе пациентов следует ожидать максимальной пользы от применения препаратов железа. Хотя для окончательного ответа на этот вопрос необходимо дождаться результатов новых проспективных РКИ.

## Финансирование

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

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 17.07.2024

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. и др. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н. Галявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):311–74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M и др. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal. 2023;44(37):3627–39. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad195
3. Ebner N, Jankowska EA, Ponikowski P, Lainscak M, Elsner S, Sliżiuk V и др. The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure. International Journal of Cardiology. 2016;205:6–12. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.11.178
4. Pratt M, Lewis-Barned N, Walker R, Bailey R, Shand B, Livesey J. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on erythropoietin concentrations in healthy volunteers. British Journal of Clinical Pharmacology. 1992;34(4):363–5. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1992.tb05644.x
5. Grzeslo A, Jankowska EA, Witkowski T, Okonko DO, Majda J, Anker SD и др. Iron deficiency: a frequent and morbid condition in patients with chronic heart failure (4438). European heart journal. 2007;28(Suppl 1):773. [Av. at: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehm420>]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm420
6. Arutyunov GP, Bylova NA, Ivleva A, Kobalava ZhD. The safety of intravenous (IV) ferric carboxymaltose versus IV iron sucrose on patients with chronic heart failure (CHF) and chronic kidney disease (CKD) with iron deficiency (ID). European Journal of Heart Failure. 2009. [Av. at: <https://www.researchgate.net/publication/285632886>]
7. Anker SD, Colet JC, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H и др. Rationale and design of Ferinject® Assessment in patients with Iron deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia. European Journal of Heart Failure. 2009;11(11):1084–91. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp140
8. Ponikowski P, Kirwan B-A, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J и др. 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
9. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, Thomson EA, Kalra PA, Squire IB и др. 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
10. World Health Organization. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. - Geneva: World Health Organization; 2020. – 62p. ISBN 978-92-4-000012-4
11. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM и др. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation. 2017;136(6):e137–61. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509
12. McDonagh T, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M и др. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(1):117–224. [Russian: McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M и др. 2021 рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2023;28(1):117–224]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5168

13. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, Dicato M, Gascón P, Glaspy J и др. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2018;29:iv96–110. DOI: 10.1093/annonc/mdx758
14. NICE. Chronic kidney disease: assessment and management. 2021. [Интернет]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203>
15. Grote Beverborg N, Klip IJT, Meijers WC, Voors AA, Vegter EL, van der Wal HH и др. 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
16. Gale E, Torrance J, Bothwell T. The quantitative estimation of total iron stores in human bone marrow. *Journal of Clinical Investigation*. 1963;42(7):1076–82. DOI: 10.1172/JCI104793
17. Kroot JJ, Laarakkers CM, Geurts-Moespot AJ, Grebentchikov N, Pickkers P, Van Ede AE и др. Immunochemical and Mass-Spectrometry-Based Serum Hepcidin Assays for Iron Metabolism Disorders. *Clinical Chemistry*. 2010;56(10):1570–9. DOI: 10.1373/clinchem.2010.149187
18. Graham FJ, Masini G, Pellicori P, Cleland JGF, Greenlaw N, Friday J и др. Natural history and prognostic significance of iron deficiency and anaemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2022;24(5):807–17. DOI: 10.1002/ehf.2251
19. Moliner P, Jankowska EA, Van Veldhuisen DJ, Farre N, Rozen-tryt P, Enjuanes C и др. Clinical correlates and prognostic impact of impaired iron storage versus impaired iron transport in an international cohort of 1821 patients with chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2017;243:360–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.04.110
20. Masini G, Graham FJ, Pellicori P, Cleland JGF, Cuthbert JJ, Kazmi S и др. Criteria for Iron Deficiency in Patients With Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(4):341–51. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.11.039
21. Okonko DO, Mandal AKJ, Missouriis CG, Poole-Wilson PA. Disordered Iron Homeostasis in Chronic Heart Failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(12):1241–51. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.04.040
22. Mareev VYu., Begrambekova Yu.L., Mareev Yu.V., Kobalava Zh.D., Karapetyan L.V., Galochkin S.A. и др. Iron deficiency in Russia heart failure patients. Observational cross-sectional multicenter study. *Kardiologiya*. 2022;62(5):4–8. [Russian: Мареев В.Ю., Беграмбекова 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
23. Begrambekova Yu.L., Mareev Yu.V., Mareev VYu., Orlova Ya.A., Kobalava Zh.D., Karapetyan L.V. и др. Female and Male Phenotypes of Iron Deficiency in CHF. Additional analysis of the “The Prevalence of Iron Deficiency in Patients With Chronic Heart Failure in the Russian Federation (J-CHF-RF)” study. *Kardiologiya*. 2023;63(9):3–13. [Russian: Беграмбекова Ю.Л., Мареев Ю.В., Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Кобалава Ж.Д., Карапетян Л.В. и др. Женский и мужской фенотипы дефицита железа при ХСН. Дополнительный анализ исследования «Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации (ДЖ-ХСН-РФ)». *Кардиология*. 2023;63(9):3–13]. DOI: 10.18087/cardio.2023.9.n2413
24. 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
25. Ponikowski P, Mentz RJ, Hernandez AF, Butler J, Khan MS, Van Veldhuisen DJ и др. 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
26. Cleland JGF, Kalra PA, Pellicori P, Graham FJ, Foley PWX, Squire IB и др. Intravenous iron for heart failure, iron deficiency definitions, and clinical response: the IRONMAN trial. *European Heart Journal*. 2024;45(16):1410–26. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae086
27. Graham FJ, Pellicori P, Masini G, Cuthbert JJ, Clark AL, Cleland JGF. Influence of serum transferrin concentration on diagnostic criteria for iron deficiency in chronic heart failure. *ESC Heart Failure*. 2023;10(5):2826–36. DOI: 10.1002/ehf2.14438