

Дифференцированный подход к диагностике дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Гарганеева А. А., Тукиш О. В., Кужелева Е. А., Огуркова О. Н., Витт К. Н.

Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук". Томск, Россия

Цель. Оценить критерии дефицита железа (ДЖ), основанные на оценке уровня ферритина, коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТЖ), сывороточного железа (СЖ), а также значимость растворимых рецепторов трансферрина (рТФР), рТФР/Log ферритина в диагностике ДЖ при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ).

Материал и методы. Включено 88 пациентов с ХСНсФВ. Анализировали показатели обмена железа в подгруппах в зависимости от уровня ферритина и проводили сопоставление общепринятых критериев ДЖ с критериями, валидированными по костному мозгу и индексом рТФР/Log ферритина.

Результаты. В группе с ферритином ≤ 30 мкг/л значимые корреляции установлены с показателями СЖ, КНТЖ, рТФР, рТФР/Log ферритина, а ДЖ определялся по всем исследуемым критериям у большинства пациентов. В группе с ферритином > 30 мкг/л значимых взаимосвязей между ним и другими маркерами ДЖ не выявлено ($p > 0,05$), но установлены корреляции рТФР/Log ферритина с СЖ ($p = 0,042$) и КНТЖ ($p = 0,048$). В группе с ферритином 31–100 мкг/л в 68,7% случаев происходило расхождение диагноза ДЖ при сопоставлении критериев. Индекс рТФР/Log ферритина согласовывался с критериями, валидированными по костному мозгу.

Заключение. У пациентов с ХСНсФВ и ферритином ≤ 30 мкг/л он имеет самостоятельное диагностическое значение и может слу-

жить единственным критерием ДЖ; при значениях ферритина > 30 мкг/л требуется оценка дополнительных маркеров — СЖ, КНТЖ, рТФР, рТФР/Log ферритина.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, дефицит железа, растворимые рецепторы трансферрина, рТФР, ферритин, индекс растворимых рецепторов трансферрина/ферритина, рТФР/log ферритина.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 16/03-2026

Рецензия получена 26/03-2026

Принята к публикации 23/04-2026



Для цитирования: Гарганеева А. А., Тукиш О. В., Кужелева Е. А., Огуркова О. Н., Витт К. Н. Дифференцированный подход к диагностике дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2026;25(8):4839. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4839. EDN: YQSRGT

Differentiated approach to the diagnosis of iron deficiency in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction

Garganeeva A. A., Tukiash O. V., Kuzheleva E. A., Ogurkova O. N., Vitt K. N.
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, Russia

Aim. To evaluate iron deficiency (ID) criteria based on the assessment of ferritin levels, transferrin saturation (TSAT), serum iron (SI), as well as the significance of soluble transferrin receptors (sTfR) and the sTfR/log ferritin index in the diagnosis of ID in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF).

Material and methods. The study included 88 patients with HFpEF. Iron metabolism parameters were analyzed in subgroups depending on ferritin levels. We compared conventional ID criteria with criteria validated by bone marrow examination and the sTfR/log ferritin index.

Results. In the group with ferritin ≤ 30 $\mu\text{g/L}$, significant correlations were established with SI, TSAT, sTfR, and the sTfR/log ferritin index; ID was confirmed by all studied criteria in the majority of patients. In the group with ferritin > 30 $\mu\text{g/L}$, no significant correlations were found between ferritin and other ID markers ($p > 0,05$), but correlations were established between the sTfR/log ferritin index and SI ($p = 0,042$) and TSAT ($p = 0,048$). In the group with ferritin 31–100 $\mu\text{g/L}$, a discrepancy in ID diagnosis was observed in 68,7% of cases when comparing different criteria. The sTfR/log ferritin index showed consistency with bone marrow-validated criteria.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: olgatukish@yandex.ru

[Гарганеева А. А. — д.м.н., профессор, зав. отделением патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-9488-6900, Тукиш О. В.* — к.м.н., н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-7661-5808, Кужелева Е. А. — к.м.н., с.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-8070-2234, Огуркова О. Н. — к.м.н., н.с. отделения клинической и лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0001-8397-0296, Витт К. Н. — м.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-2629-6466].

Адреса организаций авторов: Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), ул. Киевская, д. 111а, Томск, 634012, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Kievskaya str., 111a, Tomsk, 634012, Russia.

Conclusion. In patients with HFpEF and ferritin ≤ 30 $\mu\text{g/L}$, ferritin has independent diagnostic value and can serve as the sole criterion for ID; at ferritin levels >30 $\mu\text{g/L}$, the assessment of additional markers (SI, TSAT, sTfR, TfR/log ferritin index) is required.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, iron deficiency, soluble transferrin receptors, sTfR, ferritin, soluble transferrin receptor/ferritin index, sTfR/log ferritin.

Relationships and Activities: none.

Garganeeva A. A. ORCID: 0000-0002-9488-6900, Tukish O. V.* ORCID: 0000-0002-7661-5808, Kuzheleva E. A. ORCID: 0000-0002-8070-2234, Ogurkova O. N. ORCID: 0000-0001-8397-0296, Vitt K. N. ORCID: 0000-0002-2629-6466.

*Corresponding author:

olgatukish@yandex.ru

Received: 16/03-2026

Revision Received: 26/03-2026

Accepted: 23/04-2026

For citation: Garganeeva A. A., Tukish O. V., Kuzheleva E. A., Ogurkova O. N., Vitt K. N. Differentiated approach to the diagnosis of iron deficiency in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026; 25(8):4839. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4839. EDN: YQSRGT

ДЖ — дефицит железа, КНТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом, РКО — Российское кардиологическое общество, рТФР — растворимые рецепторы трансферрина, рТФР/Log ферритина — индекс растворимого рецептора трансферрина/ферритина, СЖ — сывороточное железо, СРБ — С-реактивный белок, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, АНА — American Heart Association (Американская ассоциация сердца), ESC — European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Отсутствие стандартизированных диагностических критериев дефицита железа (ДЖ) для когорты пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка затрудняет точную диагностику этого состояния, что требует использования комбинации различных лабораторных маркеров обмена железа.

Что добавляют результаты исследования?

- У пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса ферритин ≤ 30 мкг/л имеет самостоятельное диагностическое значение и может служить единственным критерием ДЖ.
- При значениях ферритина >30 мкг/л требуется оценка дополнительных маркеров — сывороточного железа, коэффициента насыщения трансферрина железом, растворимых рецепторов трансферрина (рТФР), индекса растворимых рецепторов трансферрина/ферритина (рТФР/Log ферритина).
- При этом комбинированная оценка рТФР и сывороточного ферритина охватывает практически весь спектр процессов обмена железа в организме, предоставляя возможность более комплексного подхода к оценке ДЖ.

Key messages

What is already known about the subject?

- The lack of standardized diagnostic criteria for iron deficiency (ID) in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) complicates the accurate diagnosis of this condition, necessitating the use of a combination of various laboratory markers of iron metabolism.

What might this study add?

- In patients with heart failure with preserved ejection fraction, a ferritin level of ≤ 30 $\mu\text{g/L}$ has independent diagnostic value and can serve as the sole criterion for ID.
- For ferritin levels >30 $\mu\text{g/L}$, the assessment of additional markers is required, including serum iron, transferrin saturation (TSAT), soluble transferrin receptors (sTfR), and the sTfR/log ferritin index.
- Furthermore, the combined assessment of sTfR and serum ferritin covers virtually the entire spectrum of iron metabolism processes in the body, providing a more comprehensive approach to ID evaluation.

Введение

Дефицит железа (ДЖ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) является важным фактором, ассоциированным со снижением качества жизни и толерантности к физической нагрузке [1]. При этом данные многочисленных

исследований свидетельствуют о высокой частоте встречаемости ДЖ среди пациентов с ХСНсФВ, достигающей 80% [2-4].

Важность своевременной диагностики ДЖ у пациентов с ХСН на сегодняшний день не вызывает сомнений. Согласно действующим клиническим рекомендациям, всем больным с ХСН необхо-

димо регулярно проводить скрининг на выявление ДЖ [5]. При этом критерии диагностики данного состояния, принятые Американской ассоциацией сердца (American Heart Association, АНА), Европейским обществом кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Российским кардиологическим обществом (РКО), основаны на определении уровня ферритина в сыворотке крови <100 мкг/л или при уровне 100–299 мкг/л в сочетании с коэффициентом насыщения трансферрина железом (КНТЖ) $<20\%$ [5–7]. Однако следует учитывать, что данные критерии были установлены на основании исследований по изучению ДЖ, в которые включались больные с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка $\leq 45\text{--}50\%$, в то время как ФВ $>50\%$, как правило, являлась критерием исключения. При этом данные, полученные в отношении пациентов с ХСНсФВ, скудны и ограничиваются немногочисленными исследованиями с противоречивыми результатами [8]. Наряду с этим уровень ферритина не всегда точно отражает запасы железа в организме: являясь белком острой фазы воспаления, он может повышаться при наличии воспалительного процесса, затрудняя интерпретацию результатов. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, пороговый уровень ферритина для диагностики ДЖ составляет ≤ 15 мкг/л, и только при наличии лабораторно подтвержденного воспаления пороговое значение данного показателя увеличивается до 70 мкг/л¹. Вместе с тем есть данные, что уровень ферритина может повышаться не только при остром воспалительном процессе, но и при хроническом низкоинтенсивном воспалении, присутствующем в условиях коморбидности, весьма характерной для пациентов с ХСНсФВ [9]. В связи с этим точный пороговый уровень ферритина для определения ДЖ вызывает разногласия, особенно для группы пациентов с ХСНсФВ, и наиболее часто рассматривается в комбинации с другими параметрами обмена железа, такими как КНТЖ, сывороточное железо (СЖ), трансферрин, гепсидин-25, растворимые рецепторы трансферрина (рТФР) [10]. Таким образом, общепринятые критерии ДЖ являются дискуссионными в отношении пациентов с ХСНсФВ и в настоящее время ведется активный поиск оптимальных диагностических критериев ДЖ для этой группы пациентов [11].

"Золотым стандартом" диагностики абсолютного ДЖ является оценка количества сидеробластов в костном мозге. Однако высокая инвазивность и травматичность процедуры не позволяют применять данный способ в рутинной клинической практике. Вместе с тем, по данным ряда исследований показано, что специфичность ферритина

высока при его пороговом значении 10–30 мкг/л, что согласуется с данными исследования пунктата костного мозга, в то время как при более высоких показателях его специфичность и чувствительность снижаются [12]. На основании анализа морфологической картины костного мозга был разработан другой валидированный критерий, включающий оценку уровней КНТЖ $\leq 19,8\%$ или СЖ ≤ 13 мкмоль/л, который может быть использован в диагностике ДЖ при ХСНсФВ [13]. Также в качестве маркера ДЖ рассматривался гепсидин-25, являющийся гормоном регуляции гомеостаза железа в организме. Однако данное соединение, как и сывороточный ферритин, является белком острой фазы воспаления и демонстрирует сильную корреляцию с уровнем С-реактивного белка (СРБ) [14].

В настоящее время в качестве наиболее точного показателя для диагностики ДЖ рассматриваются рТФР — маркер доступности железа в тканях и активности эритропоэза. Повышение его уровня, отражающее истощение запасов железа, отмечается уже на ранних этапах ДЖ. Преимуществом анализа на концентрацию рТФР является отсутствие зависимости данного показателя от наличия и активности воспалительного процесса. По данным крупной исследовательской программы "Национальное обследование здоровья и питания" (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) было установлено, что значение рТФР $>5,5$ мг/л является диагностическим порогом для ДЖ. Тем не менее, показатель рТФР также может повышаться в условиях усиленного или неэффективного эритропоэза, что может усложнять его интерпретацию. Для решения этой проблемы было предложено использовать индекс растворимого рецептора трансферрина/ферритина (рТФР/Log ферритина), который учитывает два показателя: рТФР и концентрацию ферритина [15, 16].

Таким образом, диагностика ДЖ при ХСНсФВ, основанная на действующих критериях, учитывающих уровень ферритина и КНТЖ, может быть неточной, приводя как к ложноположительным, так и к ложноотрицательным результатам. Это обуславливает необходимость поиска более корректного критерия, учитывающего другие факторы, которые могут повлиять на результат исследования в данной когорте пациентов, и свободного от ограничений, присущих существующим критериям.

Цель — оценить критерии ДЖ, основанные на оценке сывороточного ферритина, КНТЖ, СЖ, а также оценить значимость других, менее изученных лабораторных маркеров ДЖ, таких как рТФР, гепсидин-25, рТФР/Log ферритина, в диагностике ДЖ у пациентов с ХСНсФВ.

¹ WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2020. ISBN: 978-92-4-000012-4 (electronic version).

Материал и методы

Исследование проводилось в рамках проспективного рандомизированного исследования по изучению влияния карбоксимальтозата железа на качество жизни и клиническую картину ХСНсФВ у пациентов с ДЖ, протокол которого был опубликован ранее [17]. Исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике (Протокол № 243 от 12.04.2023). Регистрационный номер ClinicalTrials.gov NCT05793996.

Критерии включения в исследование: наличие у пациентов ХСНсФВ, установленной в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, и ДЖ (для группы с ДЖ, $n=58$) [5-7]. В исследование не включались пациенты с неконтролируемой артериальной гипертензией, перенесенным <1 года назад сердечно-сосудистым событием (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) или любым оперативным вмешательством; лица с уровнем гемоглобина <90 г/л; пациенты после переливания крови или получавшие эритропоэз-стимулирующие препараты/препараты железа в течение предыдущих 3-х мес.; пациенты, страдающие острыми или тяжелыми хроническими заболеваниями.

Было включено 88 пациентов с ХСНсФВ (38 мужского и 50 женского пола). Медиана возраста составила 68 [63; 73,5] лет; по возрасту различий между мужчинами и женщинами не было ($p=0,311$). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было проведено в соответствии с действующей версией Хельсинкской декларации и стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP).

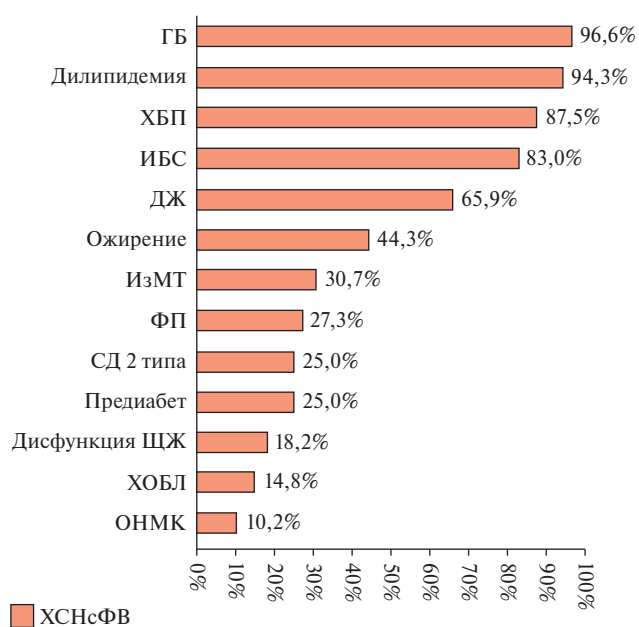


Рис. 1 Частота коморбидной патологии у пациентов с ХСНсФВ.

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ДЖ — дефицит железа, ИзМТ — избыточная масса тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь сердца, ЩЖ — щитовидная железа.

Диагноз ДЖ выставлялся на основании общепринятых критериев, рекомендованных международными клиническими рекомендациями АНА, ESC и РКО и предусмотренных протоколом исследования: уровень ферритина <100 мкг/л или 100-299 мкг/л в сочетании с уровнем КНТЖ <20% [5]. Кроме этого, проводилась оценка ДЖ по критериям, валидированным по морфологической картине костного мозга, — уровню КНТЖ $\leq 19,8\%$ или СЖ ≤ 13 мкмоль/л [13], оценивался индекс рТФР/Log ферритина. Анемию определяли при уровне гемоглобина <120 г/л у женщин и <130 г/л у мужчин.

Статистический анализ. Статистический анализ выполнялся с использованием пакета программы IBM® SPSS® Statistics 23 и программы Posit RStudio 2026.01.1+403. Для оценки нормальности распределения применялся критерий Шапиро-Уилка. Ввиду отклонения распределения от нормального данные описаны с помощью медианы (Me) и интерквартильного интервала [Q25; Q75]. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин — n (%). Сравнительный анализ номинальных данных выполнялся с использованием критерия χ^2 Пирсона и двустороннего точного теста Фишера при необходимости. Для сравнительного анализа количественных показателей в независимых группах использовался U-критерий Манна-Уитни. При проведении множественных попарных сравнений выборка достигнутый в исследовании уровень значимости корректировался с учетом поправки Бонферрони. Для оценки взаимосвязей показателей использовался непараметрический корреляционный анализ с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости (p -value) принимался равным 0,05. Для оценки количества пациентов с сочетанием разных критериев ДЖ использовались диаграммы Венна. В этом случае статистический анализ проводился с использованием языка программирования R.

Результаты

Из 88 включенных в исследование пациентов с ХСНсФВ ДЖ был выявлен у 65,9% пациентов ($n=58$), анемия с ДЖ легкой степени тяжести регистрировалась у 9 пациентов (10,2%). Большинство больных страдали гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца и имели нарушение обмена липидов. Обращала на себя внимание высокая частота коморбидной патологии, среди которой, кроме ДЖ, превалировала хроническая болезнь почек (87,5%), ожирение (44,3%); половина пациентов имела нарушение углеводного обмена в виде предиабета и сахарного диабета 2 типа (рисунк 1).

При сравнении групп пациентов с ДЖ и без него (согласно критериям АНА/ESC/РКО) значимых различий по возрасту ($p=0,948$), частоте выявления сопутствующей патологии и по основным лабораторным параметрам, за исключением показателей, отражающих обмен железа, не было ($p>0,05$). В группе с ДЖ уровни гемоглобина и среднего содержания гемоглобина в эритроците были ожидаемо ниже, чем в группе без ДЖ ($p=0,005$ для обоих

Таблица 1

Клинико-anamнестические и лабораторные показатели пациентов с ХСНсФВ
в зависимости от наличия ДЖ (согласно критериям АНА/ESC/РКО)

Показатель	с ДЖ (n=58)	без ДЖ (n=30)	p
Возраст, лет, Ме [Q25, Q75]	68 [65; 74]	68 [60; 71]	0,948
Заболевания, n (%)			
Гипертоническая болезнь	56 (96,6)	30 (100)	1,0
Ишемическая болезнь сердца	46 (79,3)	27 (90)	0,345
Инсульт в анамнезе	5 (8,6)	4 (14,3)	0,123
Фибрилляция предсердий	14 (24,1)	10 (33,3)	0,767
Сахарный диабет 2 типа	16 (27,6)	6 (20)	0,101
Ожирение	25 (43,1)	14 (46,7)	0,595
Хроническая болезнь почек С1-С4 стадии	50 (86,2)	27 (90)	0,658
Хроническая обструктивная болезнь легких	7 (12,1)	6 (20)	0,236
Дисфункция щитовидной железы	12 (20,7)	4 (13,3)	0,379
Показатели лабораторных исследований, Ме [Q25; Q75]			
Гемоглобин, г/л	133 [121; 142]	143 [137,6; 151]	0,005
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,52 [4,26; 4,9]	4,78 [4,55; 5]	0,078
Гематокрит, %	42 [36,9; 43,6]	43,2 [40,4; 45,2]	0,269
Средний объем эритроцита, фл	74,2 [63,3; 88,6]	81,6 [76,2; 92,2]	0,078
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	27,1 [24,3; 29,1]	30,5 [28,8; 31,5]	0,005
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	305 [285; 347]	341 [326; 383]	0,058
Ширина распределения эритроцитов по объему, фл	38,8 [37,6; 45,6]	37,8 [37,3; 44,9]	0,759
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	6,8 [5,4; 8,1]	6,32 [5,56; 7,2]	0,545
Нейтрофилы, $\times 10^9/л$	3,38 [2,69; 5,01]	3,24 [2,73; 4,15]	0,373
Лимфоциты, $\times 10^9/л$	2,36 [1,94; 2,36]	2,36 [1,94; 2,36]	0,246
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс	1,79 [1,36; 2,43]	1,79 [1,32; 2,63]	0,146
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	264 [206,8; 307,8]	214 [200; 249]	0,076
Сывороточное железо, мкмоль/л	13,8 [8,3; 17,1]	18,8 [15,3; 25]	<0,001
Общая железосвязывающая способность, мкмоль/л	63,5 [58,9; 69,3]	59 [51,3; 62,8]	0,161
Коэффициент насыщения трансферрина железом, %	23 [18; 34]	32,5 [26,3; 37,8]	<0,001
Ферритин, мкг/л	35,2 [19,8; 52,6]	120,6 [103,2; 152,8]	<0,001
Трансферрин, г/л	2,94 [2,3; 3,76]	3,87 [2,35; 4,2]	0,074
рТФР, мг/л	2,94 [2,3; 3,8]	1,09 [0,43; 1,4]	0,002
Гепсидин-25, нг/мл	1,07 [0,74; 1,71]	1,02 [0,74; 1,89]	1
NT-proBNP, пг/мл	268,1 [161,5; 370,5]	278,9 [206,2; 419,7]	0,557
С-реактивный белок, мг/л	2,6 [1,8; 5,4]	2 [1,2; 4,4]	0,869

Примечание: ДЖ — дефицит железа, рТФР — растворимые рецепторы трансферрина, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах].

показателей), так же как уровни СЖ, КНТЖ, ферритина ($p < 0,001$). Группы различались по уровню рТФР ($p = 0,002$), в то время как по показателям трансферрина и гепсидина-25 различий выявлено не было (таблица 1).

Пациенты были разделены на группы в зависимости от уровня ферритина (согласно наиболее часто встречающимся в исследованиях пороговым значениям) следующим образом: группа 1 — уровень ферритина ≤ 15 мкг/л, группа 2 — уровень ферритина 16–30 мкг/л, группа 3 — уровень ферритина 31–50 мкг/л, группа 4 — уровень ферритина 51–100 мкг/л, группа 5 — > 100 мкг/л. В группах были проанализированы показатели обмена железа, включая гепсидин-25, рТФР, произведен расчет индекса рТФР/Log ферритина (таблица 2) и проведено сопостав-

ление критериев по показателям, валидированным по костному мозгу, и индекса рТФР/Log ферритина с общепринятыми критериями АНА/ESC/РКО. При этом определение порогового значения для диагностики ДЖ по индексу рТФР/Log ферритина проводилось с учетом наличия/отсутствия воспаления: пороговое значение, при котором показатель считался повышенным при СРБ < 5 мг/л, составило 1,5, а при СРБ ≥ 5 мг/л — 0,8 (таблица 3).

Установлено, что в группе с уровнем ферритина ≤ 15 мкг/л были самые низкие значения показателей обмена железа, в эту группу также вошли пациенты с анемией. В группе с диапазоном ферритина 16–30 мкг/л показатели были немного выше, однако статистически значимые различия с первой группой были зафиксированы лишь по показате-

Таблица 2

Лабораторные показатели обмена железа у пациентов с ХСНсФВ в зависимости от уровня ферритина

Группа в зависимости от уровня ферритина	Гемоглобин, г/л	Средний объем эритроцита, фл	Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	Железо сыворотки, ммоль/л	Коэффициент насыщения трансферина железом, %	Трансферрин, г/л	Гепсидин-25, нг/мл	рТФР/Log ферритина
1 ≤15 мкг/л (n=13)	132 [115; 136]*	78,1 [71,6; 83]*	24,4 [22,3; 28,9]*	317 [312; 339,3]*	8,4 [6,9; 11,9]*	17 [12; 20]*	3,45 [2,33; 3,88]*	0,86 [0,73; 1,63]*	3,42 [2,29; 4,63]*
2 16-30 мкг/л (n=13)	138 [125; 145]	87,4 [85,6; 90,2]**	29,6 [28,5; 30]	341 [325; 347,5]	13,1 [10,9; 14,8]**	21 [14; 24]	2,71 [2,33; 3,16]	1,36 [0,7; 1,73]	3,29 [2,23; 4,73]
3 31-50 мкг/л (n=19)	136 [131,8; 143]	89,6 [85,9; 91,7]	29,9 [28,5; 30,4]	332 [323,3; 341,8]	13,2 [9,6; 13,6]	24,5 [18,8; 32]	2,49 [2,15; 3,78]	1,62 [1,79; 1,88]	1,17 [0,61; 1,54]
4 51-100 мкг/л (n=13)	150 [137,5; 154,5]	88,4 [84,9; 91,3]	31,2 [30,1; 32,3]	348 [338,5; 354,5]	13 [12; 19,9]	21 [19,5; 29,5]	2,63 [1,95; 3,55]	1,47 [1,07; 2,51]	1,41 [0,48; 1,55]
5 >100 мкг/л (n=30)	141 [134; 148]	87,9 [84,9; 92,6]	30,5 [29,5; 31,6]	341,5 [327,8; 348,3]	18,9 [14,7; 21,4]#	30 [26; 37]#	2,56 [2,16; 3,5]	0,87 [0,71; 1,76]	0,63 [0,14; 1,3]#

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с другими группами, ** — $p < 0,05$ по сравнению с группой 1, # — $p < 0,05$ по сравнению с группами 3 и 4, рТФР — растворимые рецепторы трансферрина, рТФР/Log ферритина — индекс растворимого рецептора трансферрина/ферритина.

лям среднего объема эритроцита ($p=0,025$) и СЖ ($p=0,020$). В группе с самым низким уровнем ферритина ДЖ диагностировался по всем критериям у 100% пациентов. В группе 2 диагноз ДЖ по критериям, валидированным по костному мозгу, и по индексу рТФР/Log ферритина совпадал с критериями АНА/ЕСС/РКО у большинства пациентов — 76,9% и 92,3%, соответственно (таблица 2).

В группах 3 и 4 не было выявлено статистически значимых различий по уровню гемоглобина, размерам эритроцитов, содержанию в них гемоглобина, СЖ, трансферрина, рТФР ($p > 0,05$). Однако обратил на себя внимание более высокий по сравнению с другими группами показатель гепсидина-25, хотя статистически значимого уровня различия между группами не достигали ($p=0,095$). Мы проанализировали эти две группы и также обнаружили более высокие значения СРБ по сравнению с другими группами: медиана СРБ составила 4,8 [3,6; 5,4], однако статистическая значимость не достигала порогового значения ($p=0,095$). Учитывая относительно более высокие уровни гепсидина-25 и СРБ, было решено проанализировать показатель, отражающий наличие воспаления, — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс [5]. Установлено, что данный индекс также был несколько выше (2,2 [1,4; 3,3]) по сравнению с другими группами (1,5 [0,8; 2,4]), при этом уровень статистической значимости носил характер тенденции ($p=0,085$).

Группа 5 не отличалась от 3-й и 4-й групп по уровню гемоглобина, основным характеристикам эритроцитов, трансферрину и гепсидину-25 ($p > 0,05$), но имели значительно более высокие значения СЖ ($p=0,045$), КНТЖ ($p=0,040$), рТФР ($p=0,040$), рТФР/Log ферритина ($p=0,045$). При сопоставлении критериев в группах 3, 4 и 5 по мере увеличения уровня сывороточного ферритина все меньшее количество пациентов имели ДЖ согласно другим критериям, а в группе 5 (пациенты без ДЖ по критериям включения в исследование) ни по одному другому критерию также не было выявлено ДЖ (таблица 3).

На основании полученных статистических данных группы были объединены для дальнейшего анализа следующим образом: I группа — ферритин ≤ 30 мкг/л, II группа — ферритин 31-100 мкг/л, III группа — ферритин > 100 мкг/л (без ДЖ).

Был проведен корреляционный анализ, который выявил, что в группе с уровнем сывороточного ферритина ≤ 30 мкг/л имеется средняя и сильная корреляция между большинством параметров обмена железа. При этом наиболее значимые корреляции с ферритином наблюдались по показателям КНТЖ, рТФР и индексу рТФР/Log (рисунок 2).

В группах пациентов с уровнем ферритина 31-100 мкг/л и > 100 мкг/л значимых взаимосвязей между ним и другими маркерами, входящими в состав исследуемых критериев ДЖ, выявлено не

Таблица 3

Частота выявления ДЖ по разным критериям в группах
в зависимости от уровня сывороточного ферритина

Группа	Уровень ферритина	ДЖ по критериям АНА/ ESC/РКО, n (%)	ДЖ по критериям, валидованным по костному мозгу, n (%)	рТФР/Log ферритина повышен, n (%)
Группа 1 (n=13)	≤15 мкг/л	13 (100)	13 (100)	13 (100)
Группа 2 (n=13)	16-30 мкг/л	13 (100)	10 (76,9)	12 (92,3)
Группа 3 (n=19)	31-50 мкг/л	19 (100)	9 (47,4)	9 (47,4)
Группа 4 (n=13)	51-100 мкг/л	13 (100)	4 (30,8)	0 (0)
Группа 5 (n=30)	>100 мкг/л	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Примечание: ДЖ — дефицит железа, АНА — American Heart Association (Американская ассоциация сердца), ESC — European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов), РКО — Российское кардиологическое общество, рТФР/Log ферритина — индекс растворимого рецептора трансферрина/ферритина.

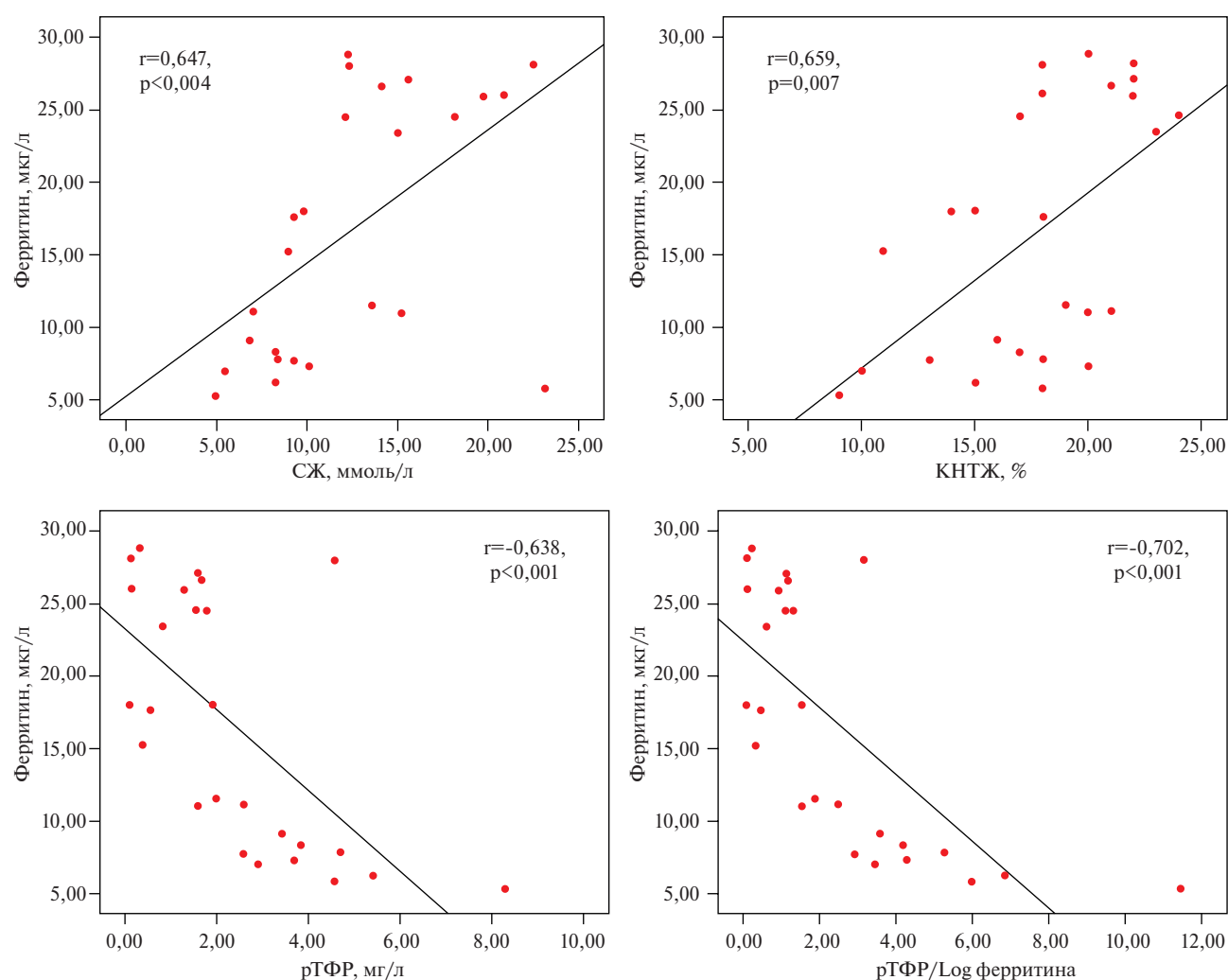


Рис. 2 Наиболее значимые корреляции между показателями обмена железа в группе пациентов с уровнем ферритина ≤30 мкг/л.

Примечание: СЖ — сывороточное железо, КНТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом, рТФР — растворимые рецепторы трансферрина, рТФР/Log ферритина — индекс растворимого рецептора трансферрина/ферритина.

было ($p>0,05$). Однако в этих группах наблюдалась корреляция средней силы между СЖ и рТФР/Log ферритина ($r=-0,686$, $p=0,042$ для группы с уровнем ферритина 31-100 мкг/л; $r=-0,586$, $p=0,049$ для группы с уровнем ферритина >100 мкг/л), а также

между КНТЖ и рТФР/Log ферритина ($r=-0,542$, $p=0,045$ для группы с уровнем ферритина 31-100 мкг/л; $r=-0,512$, $p=0,052$ для группы с уровнем ферритина >100 мкг/л), которая усиливалась при объединении этих двух групп (рисунок 3).

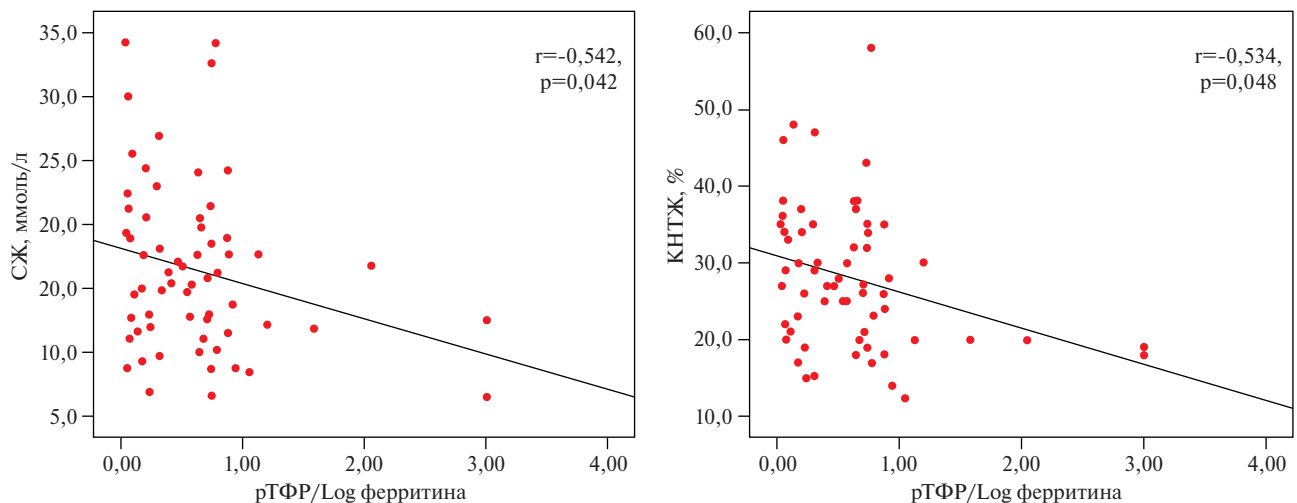


Рис. 3 Наиболее значимые корреляции между показателями обмена железа в группе пациентов с уровнем ферритина >30 мкг/л. Примечание: СЖ — сывороточное железо, КНТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом, рТФР/Log ферритина — индекс растворимого рецептора трансферрина/ферритина.

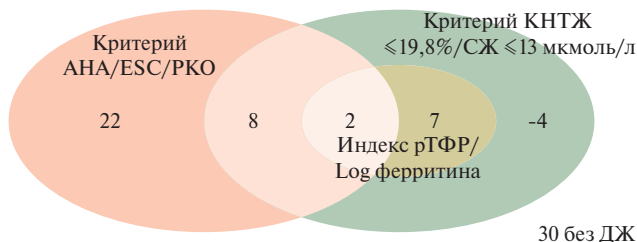


Рис. 4 Диаграмма Венна — доля пациентов с диагностированным ДЖ по критериям АНА/ЕСС/РКО, критериям, валидированным по костному мозгу, и по индексу рТФР/Log ферритина.

Примечание: розовый овал диаграммы отражает пациентов, имеющих ДЖ по критерию АНА/ЕСС/РКО, независимо от наличия ДЖ по критерию КНТЖ/СЖ или индексу рТФР/Log ферритина; зеленый овал отражает пациентов, имеющих ДЖ по критерию КНТЖ/СЖ, независимо от наличия ДЖ по критерию АНА/ЕСС/РКО или индексу рТФР/Log ферритина; желтый овал отражает пациентов, имеющих ДЖ по индексу рТФР/Log ферритина, независимо от наличия ДЖ по критериям АНА/ЕСС/РКО или КНТЖ/СЖ. Пересечение овалов означает сочетание критериев. Область вне диаграммы представлена группой пациентов без ДЖ. ДЖ — дефицит железа, КНТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом, РКО — Российское кардиологическое общество, рТФР/Log ферритина — индекс растворимого рецептора трансферрина/ферритина, СЖ — сывороточное железо, АНА — American Heart Association (Американская ассоциация сердца), ЕСС — European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Учитывая выявленные корреляционные связи, был проведен анализ для определения процента перекрытия показателей, используемых в исследуемых вариантах критериев ДЖ, а также индекса рТФР/Log ферритина. При помощи диаграммы Венна показано, что в группе пациентов с ферритином в диапазоне 31-100 мкг/л ($n=32$) — ДЖ по АНА/ЕСС/РКО только у 31,3% пациентов ($n=10$)

ДЖ подтверждался по критериям, валидированным по костному мозгу, и только в 6,3% случаев ($n=2$) — по всем исследуемым критериям. При этом индекс рТФР/Log ферритина согласовывался с критериями, валидированными по костному мозгу, во всех случаях, что подтверждало выявленные корреляции между данными показателями (рисунок 4).

Обсуждение

Актуальность проблемы ХСНсФВ, обусловленная ее широкой распространенностью, которая достигает 54% всех случаев ХСН, не вызывает сомнений. Однако, несмотря на большое количество исследований, касающихся данного фенотипа ХСН, прогноз пациентов зачастую остается неблагоприятным [5]. Сложность улучшения прогноза заключается в высокой частоте встречаемости сопутствующей патологии при ХСНсФВ, что обуславливает гетерогенность механизмов ее формирования, включающих нарушение митохондриальной функции, микрососудистое воспаление, эндотелиальную дисфункцию, интерстициальный фиброз и другие [18]. При этом клиническая значимость ДЖ при ХСН высока, а целесообразность и необходимость своевременного его выявления и коррекции продемонстрированы в ряде крупных исследований [19, 20]. Однако его диагностика у пациентов с ХСНсФВ сопряжена с определенными трудностями из-за отсутствия четких критериев, а уровень ферритина, применяемый как основной диагностический критерий, имеет описанные выше ограничения.

В настоящей работе установлено, что в группе пациентов с ХСНсФВ и уровнем ферритина <30 мкг/л ДЖ определялся и по другим показателям, в т.ч. валидированным по костному мозгу, у большинства пациентов, а в группе с ферритином <15

мкг/л — у всех пациентов. Это согласуется с имеющимися данными и подтверждает его специфичность в данном диапазоне значений [13].

В то же время в группе пациентов с уровнем ферритина >100 мкг/л (пациенты без ДЖ по общепринятым критериям) мы также не получили противоречий ни по критериям, валидированным по костному мозгу, ни по индексу рТФР/Log ферритина. Данный факт может свидетельствовать о высокой вероятности отсутствия ДЖ у пациентов с ХСНсФВ при показателе ферритина >100 мкг/л при условии отсутствия воспалительного процесса, подтвержденного соответствующими маркерами, что требует изучения в более масштабных исследованиях.

Вместе с тем у пациентов с диапазоном значений ферритина от 30 до 100 мкг/л, который в ряде исследований называют "серой зоной", уровень ферритина не всегда может свидетельствовать о наличии ДЖ. С одной стороны, показатели могут быть повышены при воспалительном процессе, в т.ч. хроническом низкоинтенсивном воспалении, что будет маскировать ДЖ. С другой стороны, неизвестно, насколько сильно в таком случае коррелируют показатели ферритина с маркерами хронического низкоинтенсивного воспаления и насколько велика вероятность пропустить ДЖ в данном диапазоне значений. Этот аспект является весьма интересным и актуальным, особенно в контексте высокой коморбидности в группе пациентов с ХСНсФВ и ее связи с хроническим низкоинтенсивным воспалением, которое, как известно, способствует активации макрофагов, лейкоцитов и Т-лимфоцитов, запуская выработку провоспалительных цитокинов. Данные вещества, в свою очередь, стимулируют избыточную продукцию гепсидина в печени, который, блокируя поступление железа из кишечника и макрофагов в системную циркуляцию, нарушает распределение железа в организме. В результате оно накапливается в макрофагах, его биодоступность снижается, что является причиной функционального ДЖ, не связанного с истощением его запасов и не требующего медикаментозной коррекции. Однако современные критерии ДЖ не позволяют дифференцировать данные состояния. При этом в недавно проведенном крупном исследовании ($n=498$), посвященном поиску оптимальных критериев ДЖ у пациентов с ХСН, было показано, что использование общепринятых критериев ДЖ, основанных на уровне ферритина, может приводить к гипердиагностике ДЖ у части пациентов [11]. Это может способствовать излишнему назначению препаратов железа, в т.ч. внутривенных, повышая риски побочных и аллергических реакций, а у части пациентов — осложнений, связанных с гиперферритинемией и ферроптозом. В настоящем исследовании при углубленном анализе установлены относительно высокие показате-

ли маркеров воспаления, таких как гепсидин-25 и нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, именно в группе пациентов, находящихся в "серой зоне" значений ферритина, и нам не удалось определить значимых взаимосвязей данных показателей с уровнем ферритина. Однако полученные данные не противостоят имеющимся на сегодняшний день данным литературы и акцентируют внимание на необходимости целенаправленных исследований в этой области [21, 22].

Неоднозначность действующих критериев ДЖ по АНА/ЕСС/РКО подтверждает тот факт, что в группе пациентов с ферритином в диапазоне <100 мкг/л диагноз ДЖ выставляется без учета КНТЖ. Однако по критериям, валидированным по костному мозгу, в которых учитывается почти то же пороговое значение КНТЖ, низкий его уровень выявлялся лишь у 31,3% больных, и в этом случае происходило расхождение диагноза у 68,7% пациентов. Таким образом, у этой группы пациентов наблюдается изолированная гипоферритинемия, если руководствоваться критериями АНА/ЕСС/РКО [5-7]. Отсутствие ДЖ у этих пациентов подтверждалось низкими значениями индекса рТФР/Log ферритина. Иными словами, по этому показателю также возникало противоречие в диагнозе. Полученные нами данные согласуются с ранее проведенными исследованиями, в которых было показано, что рТФР, являющийся маркером обмена железа в организме, отражает наличие ДЖ независимо от присутствия воспаления и может служить критерием для оценки статуса железа в случаях, когда уровень сывороточного ферритина может быть недостоверным. Метаанализ 18 исследований, посвященных рТФР, подтверждает его высокую диагностическую точность при ДЖ [23], при этом для более точной диагностики ДЖ предпочтительнее использование индекса рТФР/Log ферритина, учитывающего оба показателя. В нашем исследовании рТФР и индекс рТФР/Log ферритина также показали высокую диагностическую значимость у всех пациентов в целом, но, что особенно важно, у пациентов, находящихся в "серой зоне" значений ферритина.

Таким образом, наличие ДЖ у пациентов с уровнем ферритина 30-100 мкг/л может вызывать сомнения, и выставление данного диагноза на основании только лишь порогового значения ферритина <100 мкг/л без оценки других маркеров обмена железа является необоснованным в когорте пациентов с ХСНсФВ. У пациентов с уровнем ферритина, находящимся в "серой зоне", следует оценивать также показатели СЖ, КНТЖ, а в спорных случаях рТФР и индекс рТФР/Log ферритина.

Ограничения исследования. Наряду с высокой селективностью группы и строгими критериями включения, что, на наш взгляд, является положительными сторонами исследования, нельзя не отметить некото-

рые ограничения. Прежде всего, к ним относятся небольшой объем выборки в исследуемых подгруппах. Вместе с тем группы были сопоставимы по основным исследуемым признакам, а полученные результаты продемонстрировали статистически значимые различия в исследуемых показателях. Кроме того, изучение роли "неклассических", менее изученных в аспекте ХСНсФВ биомаркеров ДЖ, включая гепсидин-25, рТФР и индекс рТФР/Log ферритина, отражает более углубленный подход к исследованию в данной области. Таким образом, полученные данные имеют высокую научную значимость и подчеркивают необходимость более глубокого изучения вопроса поиска корректного и точного биомаркера ДЖ в когорте пациентов с ХСНсФВ путем проведения более масштабных исследований в этой области.

Заключение

Отсутствие стандартизированных диагностических критериев ДЖ для когорты пациентов с ХСНсФВ

требует использования комбинации различных лабораторных маркеров обмена железа. При этом комбинированная оценка рТФР и сывороточного ферритина охватывает практически весь спектр процессов обмена железа в организме, предоставляя возможность более комплексного подхода к оценке ДЖ.

У пациентов с ХСНсФВ уровень ферритина ≤ 30 мкг/л имеет самостоятельное диагностическое значение и может служить единственным диагностическим критерием ДЖ. У пациентов с ХСНсФВ с уровнем ферритина >30 мкг/л, и особенно у пациентов с ферритином, находящимся в диапазоне 30-100 мкг/л, для принятия решения о наличии ДЖ и целесообразности его коррекции требуется оценка дополнительных маркеров, таких как КНТЖ, СЖ, рТФР, рТФР/Log ферритина.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Fukuta H, Hagiwara H, Kamiya T. Iron therapy in iron-deficiency patients with heart failure with preserved ejection fraction: A protocol for meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(32):e26919. doi:10.1097/MD.00000000000026919.
2. Mareev VYu, Begrambekova YuL, Mareev YuV, et al. Iron deficiency in Russia heart failure patients. Observational cross-sectional multicenter study. *Kardiologiia*. 2022;62(5):4-8. (In Russ.) Мареев В.Ю., Беграмбекова Ю.Л., Мареев Ю.В. 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. EDN: AOTSGT.
3. Rocha BML, Cunha GJL, Menezes Falcão LF. The Burden of Iron Deficiency in Heart Failure. *JACC*. 2018;71(7):782-93. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.027.
4. Le TV, Tran VT, Le ATK, et al. Prevalence and Clinical Correlates of Iron Deficiency in Vietnamese Patients with Chronic Heart Failure. *Biomedicine*. 2026;14(4):821. doi:10.3390/biomedicine14040821.
5. Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6162. (In Russ.) Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6162. doi:10.15829/1560-4071-2024-6162. EDN: WKIDLJ.
6. Heidenreich P, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *JACC*. 2022; 79(17):e263-e421. doi:10.1016/j.jacc.2021.12.012.
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-39. doi:10.1093/eurheartj/ehad195. Erratum in: *Eur Heart J*. 2024;45(1):53. doi:10.1093/eurheartj/ehad613.
8. Paterek A, Oknińska M, Chajduk E, et al. Systemic iron deficiency does not affect the cardiac iron content and progression of heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 2021;159:16-27. doi:10.1016/j.yjmcc.2021.06.005.
9. Vitt KN, Kuzheleva EA, Tukish OV, et al. Low-intensity inflammation as a manifestation of comorbidity and a factor in the unfavorable clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(2):3847. (In Russ.) Витт К.Н., Кужелева Е.А., Тукиш О.В. и др. Низкоинтенсивное воспаление как проявление коморбидности и фактор неблагоприятного клинического течения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(2):3847. doi:10.15829/1728-8800-2024-3847. EDN: FEZEBR.
10. Dhaliwal S, Kalogeropoulos AP. Markers of Iron Metabolism and Outcomes in Patients with Heart Failure: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5645. doi:10.3390/ijms24065645.
11. Mareev VYu, Mareev YuV, Kobalava ZhD, 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)". *Kardiologiia*. 2024;64(9):16-27. (In Russ.) Мареев В.Ю., Мареев Ю.В., Кобалава Ж.Д. 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. doi:10.18087/cardio.2024.9.n2732. EDN: IFEOLU.
12. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, et al. Ferritin for the clinician. *Blood Reviews*. 2009;23:95-104. doi:10.1016/j.blre.2008.08.001.
13. Grote BN, Klip IJ, Meijers WC, 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.
14. Solomakhina NI, Lishuta AS, Dementieva AV. Hepcidin as a Regulator of Iron Metabolism and Mediator of Inflammation

- in Patients with Chronic Heart Failure and Anemia of Chronic Diseases of the Elderly and Senile Age. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(5):553-63. (In Russ.) Соломахина Н. И., Лишута А. С., Дементьева А. В. Гепсидин как регулятор метаболизма железа и медиатор воспаления у больных пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью и анемией хронических заболеваний. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(5): 553-63. doi:10.20996/1819-6446-2022-09-03. EDN: RMSEAL.
15. Guo P, Kang R, Zhao X. Associations between systemic immune-inflammation index and iron deficiency. *Sci Rep*. 2025;15(1): 36182. doi:10.1038/s41598-025-19975-8.
16. Rohr M, Brandenburg V, Brunner-La Rocca HP. How to diagnose iron deficiency in chronic disease: A review of current methods and potential marker for the outcome. *Eur J Med Res*. 2023;28(1):15. doi:10.1186/s40001-022-00922-6.
17. Tukish OV, Garganeeva AA, Kuzheleva EA, et al. Rationale and design of a prospective randomized study of the effect of ferric carboxymaltose therapy on quality of life and clinical picture of heart failure with preserved ejection fraction in patients with iron deficiency. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(1):57-64. (In Russ.) Тукиш О.В., Гарганеева А.А., Кужелева Е.А. и др. Обоснование и дизайн проспективного рандомизированного исследования влияния карбоксимальтозата железа на качество жизни и клиническую картину сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у пациентов с дефицитом железа. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(1): 57-64. doi:10.29001/2073-8552-2024-39-1-57-64. EDN: HAIJX.
18. D'Elia E, Vaduganathan M, Gori M, et al. Role of biomarkers in cardiac structure phenotyping in heart failure with preserved ejection fraction: critical appraisal and practical use. *Eur J of Heart Fail*. 2015;17(12):1231-9. doi:10.1002/ehf.430.
19. Beale AL, Warren JL, Roberts N, et al. Iron deficiency in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2019;6(1):e001012. doi:10.1136/openhrt-2019-001012.
20. Rangwala BS, Zuhair V, Mustafa MS, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Future Sci OA*. 2024;10(1):2367956. doi:10.1080/20565623.2024.2367956.
21. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol*. 2017;92(10):1068-78. doi:10.1002/ajh.24820.
22. Vinogradova NG, Chesnikova AI. Iron deficiency states in cardiovascular diseases: impact on prognosis and features of correction. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(1):7-18. (In Russ.) Виноградова Н.Г., Чесникова А.И. Железodeфицитные состояния при сердечно-сосудистых заболеваниях: влияние на прогноз и особенности коррекции. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(1):7-18. doi:10.21886/2712-8156-2023-4-1-7-18. EDN: AZREIX.
23. Infusino I, Braga F, Dolci A, et al. Soluble transferrin receptor (sTfR) and sTfR/log ferritin index for the diagnosis of iron-deficiency anemia. A meta-analysis. *Am J Clin Pathol*. 2012; 138(5):642-9. doi:10.1309/AJCP16NTXZLZFAIB.