

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт
комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»**

На правах рукописи

Вахонина Юлия Игоревна

**РОЛЬ МАРКЕРОВ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА В ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ
РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА И ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С
ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Печерина Тамара Борзалиевна

Кемерово – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	18
1.1 Острая декомпенсация сердечной недостаточности: современные представления	18
1.2 Ремоделирование миокарда: патогенез, диагностика и клиническое значение	21
1.3 Дефицит железа у пациентов с сердечной недостаточностью: эпидемиология, патогенез, диагностика	24
1.4 Маркеры дефицита железа: современные подходы к оценке.....	26
1.4.1 Растворимый рецептор трансферрина (sTfR).....	27
1.4.2 Гепсидин.....	28
1.4.3 Ретикулоцитарный гемоглобин (Ret-He).....	29
1.5 Взаимосвязь дефицита железа и ремоделирования миокарда: данные современных исследований.....	32
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1 Дизайн исследования	36
2.2 Критерии включения и исключения пациентов.....	37
2.3 Критерии первичных и вторичных конечных точек	38
2.4 Методы исследования.....	39
2.4.1 Клинико-anamнестическое обследование	39
2.4.2 Лабораторные методы исследования	40
2.4.3 Инструментальные методы исследования.....	42
2.5 Статистическая обработка данных.....	45
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	47
3.1 Клиническая характеристика исследуемой группы	47
3.1.1 Лабораторная характеристика пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности.....	52

3.1.2 Инструментальная характеристика пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности.....	57
3.1.3 Анализ терапии на разных этапах ведения.....	61
3.1.4 Функциональный статус и качество жизни.....	65
3.1.5 Исходы и причины повторных госпитализаций.....	73
3.1.6 Сравнительная характеристика фенотипов сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка.....	74
3.2 Распространенность дефицита железа у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности	79
3.2.1 Клинико-анамнестическая стратификация групп в зависимости от степени тяжести дефицита железа.....	81
3.2.2 Фенотипическое детерминирование дефицита железа в зависимости от фракции выброса левого желудочка	87
3.3 Взаимосвязь маркеров дефицита железа с параметрами ремоделирования миокарда.....	92
3.3.1 Традиционные маркеры дефицита железа.....	92
3.3.2 Расширенная маркерная панель (гепсидин и sTfR): значение в диагностике и сравнение с традиционными критериями	101
3.3.3 Взаимосвязь лабораторных маркеров обмена железа с лабораторными маркерами сердечной недостаточности	110
3.4 Значение дефицита железа на ранний и отдаленный прогноз у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в зависимости от фенотипа по фракции выброса левого желудочка	117
3.4.1 Распространенность конечных точек в группах в зависимости от типа дефицита железа.....	117
3.4.2 Значение медикаментозной коррекции дефицита железа на прогноз после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности.....	125
3.5 Интегральные критерии в формировании прогнозной модели риска нежелательных событий у пациентов после острой декомпенсации сердечной недостаточности	130

3.5.1 Предикторы годовой летальности.....	130
3.5.2 Предикторы госпитальной летальности.....	132
3.5.3 Предикторы повторных госпитализаций по поводу острой декомпенсации сердечной недостаточности.....	134
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	139
ВЫВОДЫ	150
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	152
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	154
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	158

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

По данным эпидемиологических исследований в Российской Федерации, распространенность ХСН в общей популяции составляет 7 % (12,35 миллионов человек), в том числе клинически выраженная – 4,5 %, увеличиваясь от 0,3 % в группе 20–29 лет до 70 % у лиц старше 90 лет [16, 18]. Также следует отметить исключительно высокий уровень смертности при данной патологии, который достигает 75 % в течение 5 лет [137]. Ожидается, что по мере старения общества распространенность сердечной недостаточности (СН) будет продолжать возрастать. По последним данным 64,3 миллиона человек во всем мире имеют признаки или симптомы СН [87, 135]. Сердечная недостаточность – это сложный клинический синдром, характеризующийся наличием типичных симптомов и признаков, вызванных нарушениями структуры и/или функции сердца, приводящим к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке [18].

Особое внимание уделяется группе пациентов, с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН), характеризующихся крайне неблагоприятным прогнозом, повторными госпитализациями и соответственно, высокими финансовыми затратами – тем самым, выступая для общественного здравоохранения как важная и актуальная проблема. Так, согласно статистическим данным Американской кардиологической ассоциации, к 2030 году предполагается увеличение ежегодного количества пациентов, госпитализированных в стационары с ОДСН с 1,5 млн до 8 млн и неуклонный рост финансовых затрат, превышающий на 50 % исходные цифры [152]. Декомпенсация сердечной недостаточности является главной причиной госпитализации в странах западного мира, особенно в группе пожилых пациентов, несмотря на растущие достижения в области медицины [19].

В Российской Федерации для оценки неблагоприятных исходов было проведено открытое исследование пациентов с ОДСН под руководством Арутюнова А.Г., Драгунова Д.О. и соавторов, которое показало, что к 30 дню наблюдения после ОДСН частота повторных госпитализаций составила 31 %, а общая смертность 13 %, с увеличением до 43 % к году наблюдения [1].

Дефицит железа (ДЖ) и анемия являются одними из наиболее частых сопутствующих заболеваний при СН, оба этих состояния связаны с негативным прогнозом, сниженной толерантностью к физическим нагрузкам (ФН) и качеством жизни (КЖ) [80, 118]. ДЖ значительно более распространен у пациентов с ХСН, чем анемия: выявляется у 60 % амбулаторных и 80 % стационарных пациентов с СН. В России ДЖ встречается более чем у 80 % госпитализированных пациентов [20]. Для определения ДЖ существует множество тестов, однако следует отметить, что гомеостаз железа весьма динамичен, что вносит свои трудности в понимание процессов усвоения, абсорбции, транспорта и расходования этого микроэлемента в организме человека. Группа международных экспертов IRON CORE в 2017 г. предложила следующую формулировку: дефицит железа – это «состояние, связанное со здоровьем, при котором наличие железа недостаточно для удовлетворения потребностей организма и которое может присутствовать с анемией или без нее» [48].

В ранее проведенных исследованиях установлено, что железо играет центральную роль в поглощении, транспорте, хранении и метаболизме кислорода, эритропоэзе и клеточном иммунном ответе. Регуляция баланса железа, определяемого комбинацией абсорбции алиментарного железа, использования и его выведения, необходима для поддержания основных клеточных функций, особенно в клетках с высокими энергетическими потребностями – скелетных миоцитах и кардиомиоцитах. Дефицит железа может приводить к дисфункции митохондрий, нарушению активности ферментов, активации апоптоза, нарушению синтеза и функции белков [80,107].

В последнее время ДЖ стал рассматриваться не просто в роли сопутствующего заболевания, а как неотъемлемый элемент, участвующий в патофизиологии развития и прогрессирования СН [11, 138, 142].

Диагностика ДЖ при СН представляет некоторые сложности. Концентрация ферритина в сыворотке крови является маркером количества железа в депо. Известно, что при отсутствии воспаления или хронического заболевания сывороточный ферритин коррелирует с запасами железа в организме и ферритин сыворотки 100 мкг/л соответствует ≈ 1 г тканевого железа. У здоровых людей уровень ферритина ниже 30 мкг/л и коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ) ниже 16 % определяет дефицит железа [3]. При развитии воспалительных состояний, включая СН, уровень ферритина неспецифически повышен, как реагент острой фазы, что делает идентификацию абсолютного или функционального ДЖ затруднительной [32]. По этой причине в различных клинических исследованиях по коррекции дефицита железа у пациентов с СН уровни ферритина < 100 мкг/л или < 300 мкг/л, если КНТЖ < 20 %, использовались для идентификации пациентов с абсолютным и функциональным дефицитом железа [118, 126]. Данные критерии диагностики дефицита железа у пациентов с СН представлены в европейских рекомендациях 2021 г., что согласуется с мнением российских экспертов [6]. Необходимо помнить, что концентрация железа в сыворотке крови может иметь большие суточные колебания у пациентов с СН, поэтому данный лабораторный показатель не может самостоятельно применяться для диагностики дефицита железа у данной категории больных.

В последние несколько лет активно изучаются дополнительные маркеры ДЖ: растворимый рецептор трансферрина (sTfR) и гепсидин. Установлено, что изменение значений концентраций sTfR коррелирует с ДЖ и не подвержено влиянию воспаления: именно значения sTfR имеют наиболее сильную корреляцию с истощением запасов железа в костном мозге независимо от других состояний [73]. Другим важным маркером дефицита железа при СН может стать гепсидин, который является главным регулятором абсорбции железа. Уровень гепсидина повышается при хронических заболеваниях, в том числе ХСН, так как, помимо

регуляции абсорбции железа, он является белком острой фазы. В норме уровень гепсидина увеличивается при повышении уровня железа, но при ХСН и любом воспалительном заболевании гепсидин растет независимо от уровня железа, что приводит к функциональному дефициту железа вследствие замедления его абсорбции в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и высвобождения из макрофагов [3, 32]. Гепсидин может стать потенциальной мишенью терапии при функциональном дефиците железа при СН, что требует дальнейшего изучения.

В настоящее время имеется ограниченное количество исследований, в которых изучается взаимосвязь маркеров ДЖ с показателями ремоделирования миокарда, в частности отсутствуют данные о влиянии гепсидина и растворимых рецепторов трансферрина на патологический процесс ремоделирования у пациентов с сердечной недостаточностью, что говорит о перспективах, актуальности, научной новизне и клинической значимости настоящего исследования. В исследовании по изучению кардиальных рецепторов эритропоэтина (ЕpoR) Yoshiro Naito и соавторов, была подтверждена связь повышения ЕpoR с процессом ремоделирования миокарда на фоне ДЖ у больных с СН [116]. Еще в одном исследовании зарубежных коллег изучалось ремоделирование миокарда на фоне дефицита железа у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, оценка ДЖ проводилась путем взятия венозной крови с определением сывороточного железа, ферритина, трансферрина, насыщения трансферрина, в заключение авторы подтвердили худший прогноз и более выраженное ремоделирование миокарда в исследуемой группе больных [79].

Предрасположенность пациента к развитию неблагоприятных исходов после ОДСН определяется целым рядом факторов: клиническими, инструментальными и лабораторными показателями, отражающими разные процессы СН. Однако несмотря на имеющиеся данные о дополнительных маркерах ДЖ с позиции диагностики, их роль в оценке ремоделирования миокарда и прогнозе у больных после ОДСН пока является изученной недостаточно. Отдаленный прогноз для данной категории больных определяется характером течения болезни уже в первые часы или дни, поэтому важно проводить своевременную риск-стратификацию для

определения вероятности развития осложнений, начиная с первых суток оценки клинического состояния больного.

Одной из важных характеристик, описывающих течение болезни и управление ее прогрессивным течением, является продолжительность жизни пациентов с момента поступления в клинику или после индексного события. С этой целью изучение подходов к предсказанию неблагоприятных исходов, является критически важным для пациентов после ОДСН. В связи с чем изучение дополнительных маркеров ДЖ в оценке ремоделирования миокарда и прогнозирования неблагоприятных исходов является актуальным и требует поиска дополнительных решений для эффективной риск-стратификации.

Степень научной разработанности темы исследования

Значительный вклад в изучение распространенности, диагностики и клинического значения дефицита железа у пациентов с сердечной недостаточностью внесли Jankowska E.A. [80], Anker S.D. [34], Ponikowski P. [126], Núñez J. [118], а также отечественные исследователи Мареев В.Ю. [13], Кобалава Ж.Д. [8], Смирнова Е.А. [20], Смирнова М.П. [21] и другие. В работах этих авторов было показано, что дефицит железа является высокораспространенным состоянием у пациентов с ХСН, ассоциированным с ухудшением функционального статуса, снижением качества жизни и неблагоприятным прогнозом.

Особый интерес представляет изучение ДЖ в группе пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. В исследованиях Beale A. [40], van Dalen D.H. [148], Palau P. [124], Capone F. [47] была продемонстрирована высокая частота ДЖ среди госпитализированных пациентов с ОДСН (от 45 % до 89 % в зависимости от используемых критериев), а также установлена связь ДЖ с увеличением продолжительности госпитализации и повышением риска повторных госпитализаций в раннем постгоспитальном периоде. Результаты этих исследований позволили включить скрининг ДЖ в алгоритм обследования пациентов с СН в клинические рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) и Российского кардиологического общества (РКО) [18, 104].

В последние годы активно изучаются дополнительные маркеры дефицита железа – гепсидин и растворимый рецептор трансферрина. В работах Anand I.S. [32], Grote Beverborg N. [73], Okuno K. [119] было показано, что эти маркеры обладают высокой диагностической значимостью, не зависят от воспалительных процессов и позволяют более точно оценивать статус железа у пациентов с СН. Однако, несмотря на накопленные данные о диагностической ценности гепсидина и sTfR, их роль в оценке тяжести ремоделирования миокарда и прогнозировании отдаленных исходов у пациентов с ОДСН остается недостаточно изученной.

В экспериментальных исследованиях Naito Y. [116] и Inserte J. [79] было продемонстрировано, что дефицит железа способствует активации процессов ремоделирования миокарда, включая гипертрофию кардиомиоцитов и интерстициальный фиброз. Однако клинические исследования, посвященные взаимосвязи ДЖ с эхокардиографическими и лабораторными маркерами ремоделирования миокарда у пациентов с ОДСН, единичны и не позволяют сделать однозначные выводы.

Гипотеза исследования

Дефицит железа, оцениваемый с помощью традиционных (ферритин, сывороточное железо, КНТЖ) и дополнительных маркеров (гепсидин, растворимый рецептор трансферрина), может выступать в качестве значимого фактора, влияющего на тяжесть ремоделирования миокарда и прогноз у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности.

Цель исследования

Изучить вклад дополнительных биохимических маркеров дефицита железа в оценку тяжести ремоделирования миокарда и прогноза, у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности.

Задачи исследования

1. Определить распространенность и патогенетические варианты дефицита железа у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности с разными фенотипами по фракции выброса левого желудочка.
2. Оценить взаимосвязь традиционных биохимических маркеров дефицита железа с лабораторными и инструментальными критериями ремоделирования миокарда у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности.
3. Определить связь концентрации гепсидина и растворимых рецепторов трансферрина с лабораторными и инструментальными критериями ремоделирования миокарда у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности.
4. Определить влияние дефицита железа на прогноз у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в зависимости от фенотипа сердечной недостаточности и вида дефицита железа.
5. Определить предикторы развития неблагоприятных исходов на годовом этапе наблюдения после острой декомпенсации сердечной недостаточности с использованием расширенных биохимических маркеров дефицита железа с последующей разработкой прогностической модели.

Научная новизна исследования

Впервые на репрезентативной российской когорте пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности представлены доказательства высокой распространенности и фенотипической гетерогенности дефицита железа. Оценка структуры дефицита железа в зависимости от фракции выброса левого желудочка позволила установить, что при сопоставимой частоте этого состояния у разных фенотипов сердечной недостаточности его структура существенно различается: выявлены фенотипические особенности уровня ферритина, тогда как концентрации гепсидина и растворимых рецепторов трансферрина от фракции выброса не зависят.

Комплексный анализ взаимосвязи традиционных (ферритин, сывороточное железо, коэффициент насыщения трансферрина железом) и дополнительных (гепсидин, растворимый рецептор трансферрина) маркеров дефицита железа с широким спектром эхокардиографических параметров, характеризующих ремоделирование миокарда, впервые позволил прийти к выводу о том, что традиционные маркеры слабо коррелируют с ремоделированием, а их связь с фракцией выброса не является самостоятельной. Вместе с тем, выявлены прямые корреляции гепсидина и растворимых рецепторов трансферрина с N-терминальным фрагментом про-мозгового натрийуретического пептида и давлением в легочной артерии, что позволяет рассматривать их как дополнительные маркеры нейрогормональной активации и легочной гипертензии. Подтверждена высокая специфичность растворимого рецептора трансферрина как маркера тканевого дефицита железа, независимого от воспаления.

Впервые продемонстрирована дифференцированная прогностическая значимость маркеров дефицита железа: растворимый рецептор трансферрина является предиктором госпитальной летальности, гепсидин – годовой. Показано, что наиболее неблагоприятный прогноз наблюдается при изолированном дефиците железа без анемии; влияние дефицита железа на прогноз различается в зависимости от фенотипа сердечной недостаточности.

Впервые в российской популяции пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности проведен анализ реальной клинической практики коррекции дефицита железа, показавший низкую частоту назначения внутривенных препаратов железа. Определены пороговые значения сывороточного железа и ферритина, ассоциированные с риском повторных госпитализаций.

Разработана математическая модель прогнозирования годовой летальности у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, включающая возраст, фракцию выброса левого желудочка, размер левого предсердия, скорость клубочковой фильтрации, уровень гемоглобина и концентрацию гепсидина. Показано, что добавление традиционных маркеров (ферритина, сывороточного

железа, коэффициента насыщения трансферрина железом) и растворимых рецепторов трансферрина не повышает прогностической ценности модели.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе исследования получены новые данные, уточняющие и дополняющие имеющиеся представления о патогенетической роли дефицита железа при ОДСН. Выявлены фенотипические особенности пациентов с ОДСН в зависимости от статуса железа и фракции выброса левого желудочка. Представлены доказательства того, что традиционные маркеры железа не являются самостоятельными предикторами ремоделирования миокарда, тогда как гепсидин и растворимый рецептор трансферрина ассоциированы с нейрогормональной активацией и легочной гипертензией. Обоснована прогностическая значимость гепсидина как маркера годовой летальности и растворимого рецептора трансферрина как предиктора госпитальной летальности.

Разработанная математическая модель, включающая определение уровня гепсидина, клинические и эхокардиографические параметры, позволяет на госпитальном этапе прогнозировать риск годовой летальности, выделять пациентов высокого риска и своевременно назначать интенсивную патогенетическую терапию, включая раннюю коррекцию дефицита железа. Использование дополнительных маркеров (гепсидина и растворимого рецептора трансферрина) особенно важно для диагностики функционального дефицита железа, остающейся сложной задачей из-за хронического воспаления и, часто, коморбидного фона, изменяющего физиологию обмена железа.

Реализация полученных результатов позволит персонализировать ведение пациентов с ОДСН, своевременно выявлять лиц с высоким риском неблагоприятных исходов и оптимизировать тактику лечения, что будет способствовать снижению частоты повторных госпитализаций и смертности. Материалы исследования могут быть использованы при обучении врачей и разработке обновленных клинических протоколов.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования послужили труды отечественных и зарубежных авторов в области изучения хронической и острой сердечной недостаточности. Для решения поставленных задач были использованы современные клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования, соответствующие цели работы. Проведено комплексное обследование 814 пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, включавшее оценку клинического статуса, лабораторных и инструментальных показателей. Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием специализированных программ (StatTech, SPSS) с применением методов непараметрической статистики, корреляционного и регрессионного анализов, ROC-анализа. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. Дефицит железа имеет высокую распространенность при острой декомпенсации сердечной недостаточности, и его частота не зависит от фенотипа сердечной недостаточности, вместе с тем, структура дефицита железа является фенотип-специфичной. Наличие дефицита железа ассоциировано с более выраженным систолическим и диастолическим ремоделированием миокарда.

2. Функциональный и комбинированный дефицит железа ассоциированы с крайне неблагоприятным отдаленным прогнозом, существенно превышающим таковой при абсолютном дефиците железа. Наиболее тяжелый прогноз отмечен при изолированном дефиците железа без анемии, особенно у пациентов с сохраненной фракцией выброса. Гепсидин и растворимый рецептор трансферрина обладают самостоятельной прогностической значимостью (гепсидин – годовой, растворимый рецептор трансферрина – госпитальной летальности).

3. Использование разработанной прогностической модели на основе клинико-инструментальных и лабораторных (маркеры обмена железа) критериев позволяет стратифицировать пациентов с высоким риском смертности в течение 12 месяцев после выписки из стационара, оптимизируя тактику

персонализированного наблюдения и своевременной медикаментозной коррекции дефицита железа.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования обеспечена достаточным объемом клинического материала (814 пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности), строгим соблюдением критериев включения и исключения, а также использованием корректных методов статистической обработки данных. Лабораторные и инструментальные исследования проводились по единым протоколам на стандартизированном оборудовании. Помимо традиционных маркеров железа, в работе определяли гепсидин и растворимый рецептор трансферрина с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты диссертационного исследования доложены на следующих научных конференциях: Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Трудовое долголетие: инновационная кристаллизация проблем ранней диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых, респираторных и онкологических заболеваний» (Новосибирск, 2024); Региональный конгресс Российского кардиологического общества (Томск, 2024); XVII Всероссийский форум с международным участием «Вопросы неотложной кардиологии 2024», посвященный 125-летию академика А.Л. Мясникова (Москва, 2024); Международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов «Проблемы медицины и биологии» (Кемерово, 2025); Ежегодная всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на Марше 2025» и 65-я сессия, посвященная 80-летию ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (Москва, 2025); Российский национальный конгресс кардиологов «Наука и инновации в кардиологии» (Казань, 2025); XII форум молодых кардиологов Российского кардиологического общества «Кардиология: на стыке Европы и Азии» (Самара, 2025).

Внедрение результатов исследования в практику

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в клиническую практику федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 5 статей – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных материалов диссертационных исследований и входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Scopus, Web of Science, РИНЦ), 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ, 2 методических рекомендаций, 4 работы являются материалами всероссийских и международных научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационное исследование изложено на 178 страницах машинописного текста, содержит 15 рисунков и 19 таблиц, включает введение, 3 главы (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение), заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, библиографический список с 160 источниками.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Областью исследования диссертационной работы являются: заболевания миокарда (п. 4); фундаментальные аспекты развития, роста и функционирования миокарда и сосудистой стенки (п. 10); возрастные, половые особенности патологии сердечно-сосудистой системы (п. 12); современные неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией (п. 13); медикаментозная

терапия пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (п. 14). Указанная область соответствует направлениям исследования паспорта специальности 3.1.20. Кардиология, медицинские науки.

Личный вклад автора

Автором совместно с научным руководителем определены цель, задачи и направление исследования. Автор принимал личное участие в сборе первичного материала (клиническое обследование пациентов, сбор анамнеза, оценка лабораторных и инструментальных данных), создании электронной базы данных, статистической обработке и анализе полученных результатов, формулировании выводов и практических рекомендаций. В качестве врача-кардиолога автором выполнялась клиническая оценка состояния пациентов, участвующих в исследовании, и их дальнейшее наблюдение. Подготовка основных публикаций по теме диссертации осуществлена автором лично и в соавторстве с научным руководителем.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Острая декомпенсация сердечной недостаточности: современные представления

Сердечная недостаточность остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем современного здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается более 64,3 млн человек с признаками или симптомами СН. В Российской Федерации распространенность ХСН в общей популяции достигает 7 %, что в абсолютных цифрах превышает 12,3 млн человек, при этом клинически выраженные формы регистрируются у 4,5 % населения [16, 18, 135].

Особую клиническую значимость представляет группа пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. ОДСН определяется как внезапное или постепенное ухудшение симптомов и признаков СН, требующее неотложной терапии и, как правило, госпитализации [104]. В развитых странах именно этот синдром является ведущей причиной госпитализации лиц старше 65 лет, создавая значимую нагрузку на систему здравоохранения [152].

Госпитальная летальность при ОДСН достигает 4–7 %, а в первые 60–90 дней после выписки этот показатель возрастает до 10–15 %, достигая 25–30 % к концу первого года наблюдения [19]. В Российской Федерации, по данным независимого регистра «ОРАКУЛ-РФ», частота повторных госпитализаций к 30-му дню после эпизода ОДСН составила 31 %, а общая смертность – 13 %, возрастая до 43 % к году наблюдения [1]. Эти цифры наглядно демонстрируют крайне неблагоприятный прогноз у данной категории больных.

Структура госпитализаций при ОДСН сильно варьируется в зависимости от региона и уровня дохода стран. В государствах с высоким экономическим развитием ишемическая болезнь сердца служит причиной 30–40 % таких

госпитализаций, тогда как в странах Африки южнее Сахары ее доля не превышает 10 % [84]. Артериальная гипертензия остается постоянным фактором, способствующим развитию СН во всем мире (17 %). Ревматическая болезнь сердца особенно распространена в Восточной Азии (34 %) и Африке (14 %) [87]. Кардиомиопатии (включая семейную, перипартальную, связанную с ВИЧ-инфекцией, постмиокардитную и идиопатическую) наиболее часто встречаются в Африке (25,7 %), а болезнь Шагаса является специфической причиной в Латинской Америке [36].

Наиболее распространенными триггерами ОДСН, согласно данным крупных международных регистров (ADHERE, OPTIMIZE-HF, ESC-HF Pilot), служат острый коронарный синдром, нарушения ритма (в частности фибрилляция предсердий), инфекции (преимущественно дыхательных путей), неконтролируемая артериальная гипертензия, а также несоблюдение пациентом назначенной терапии [33]. У 5–20 % пациентов регистрируется сочетание нескольких провоцирующих факторов, что значительно усугубляет течение заболевания и увеличивает риск неблагоприятных исходов [34].

Каждая инициальная причина определяет свой период наибольшего риска наступления летального исхода. Для острого коронарного синдрома и нарушений ритма этот период приходится на первую неделю госпитализации, тогда как для инфекционного процесса – на третью неделю с момента поступления в стационар [96]. Такое различие требует дифференцированного подхода к мониторингу пациентов в зависимости от причины декомпенсации.

Современный подход к лечению ОДСН смещается от унифицированных алгоритмов к персонализированной терапии, основанной на идентификации доминирующего фенотипа [149]. Выделяют несколько клинических фенотипов ОСН/ОДСН: острая декомпенсация на фоне хронической СН, острая СН *de novo* (впервые возникшая), кардиогенный шок, отек легких, а также гипертензивная и гиперкинетическая СН [4]. Быстрая клиническая оценка гемодинамического профиля, незамедлительное проведение эхокардиографии и рациональное

использование панели биомаркеров определяют своевременность диагностики и назначения адекватной терапии.

Одной из важнейших характеристик, определяющих траекторию прогрессивного течения заболевания, является мультиморбидность. В исследовании REPORT-HF, которое проходило в 358 центрах и 44 странах, из 18528 пациентов с ОДСН и ОСН *de novo* 82 % имели два или более сопутствующих заболевания (из них 60 % мужчины, 40 % женщины), а 24 % – пять или более сопутствующих заболеваний. Медианное число сопутствующих заболеваний было выше в Северной Америке, Восточной и Западной Европе и ниже – в Юго-Восточной Азии и Центральной или Южной Америке. Смертность в течение года увеличивалась с 13 % среди лиц без сопутствующих заболеваний до 26 % у пациентов с пятью и более сопутствующими заболеваниями, и этот результат оставался неизменным после коррекции всех исходных факторов риска, учитываемых шкалой MAGGIC [69].

По данным российского регистра «ОРАКУЛ-РФ», Россия относится к странам с распространенностью сопутствующих заболеваний среди пациентов ОСН/ОДСН в объеме более четырех нозологий на одного пациента [1]. Это влечет высокие риски на госпитальном этапе, а также усугубление прогноза выживаемости после выписки из стационара. С увеличением числа сопутствующих заболеваний пациенты становились старше, чаще имели декомпенсированную хроническую СН, чем впервые выявленную СН, более высокий функциональный класс по NYHA при выписке и чаще СН с сохраненной ФВ ЛЖ [69].

Европейский глобальный регистр ALARM-HF (n=4953) показал, что у пациентов с ОСН часто наблюдается множественная сопутствующая патология: артериальная гипертензия выявлена у 61–82 % больных, сахарный диабет у 45 %, фибрилляция предсердий у 32 % [66]. Согласно данным российского регистра ОРАКУЛ-РФ (n=2404), коморбидный фон также характеризуется высокой распространенностью этих заболеваний: артериальная гипертензия у 86,6 % пациентов, сахарный диабет у 34,5–47,2 %, фибрилляция предсердий у 42,5 % [1].

Таким образом, современные представления об ОДСН акцентируют необходимость ранней стратификации риска с учетом не только гемодинамических параметров, но и широкого спектра коморбидных состояний, среди которых дефицит железа занимает одно из центральных мест. Понимание региональных и фенотипических особенностей течения ОДСН является основой для разработки эффективных стратегий профилактики и лечения, направленных на снижение заболеваемости и смертности в этой группе больных.

1.2 Ремоделирование миокарда: патогенез, диагностика и клиническое значение

Ремоделирование миокарда представляет собой сложный, многогранный процесс структурно-геометрических и функциональных изменений сердца, возникающий в ответ на повреждение миокарда или изменение гемодинамической нагрузки. Этот процесс включает гипертрофию кардиомиоцитов, активацию фибробластов с усилением синтеза внеклеточного матрикса, развитие интерстициального фиброза, дилатацию полостей сердца, а также нарушения микроциркуляции и метаболические изменения [73,135].

В патогенезе ремоделирования ключевую роль играет активация нейрогормональных систем — ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатической нервной системы. Длительная активация этих систем, будучи изначально адаптивным механизмом, направленным на поддержание сердечного выброса и перфузии жизненно важных органов, в конечном итоге приводит к прогрессированию дисфункции миокарда, развитию фиброза и апоптоза кардиомиоцитов [104, 135]. Хроническое системное воспаление также вносит значительный вклад в прогрессирование ремоделирования, о чем свидетельствуют повышенные уровни провоспалительных цитокинов у пациентов с СН [113].

Экспериментальные исследования подтверждают, что дефицит железа может выступать самостоятельным триггером патологического ремоделирования. В работе Naito Y. и соавт. (2015) было показано, что хронический дефицит железа приводит к активации рецепторов эритропоэтина в миокарде, что ассоциируется с развитием гипертрофии левого желудочка и интерстициального фиброза [116]. Inserte J. и соавт. (2021) продемонстрировали, что дефицит железа нарушает баланс в системе матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМП), способствуя избыточному накоплению коллагена в интерстиции [79].

В клинической практике основным методом диагностики ремоделирования миокарда остается эхокардиография. Этот метод позволяет оценить геометрию полостей сердца, фракцию выброса левого желудочка, показатели диастолической функции, а также рассчитать индекс массы миокарда (ИММ) и относительную толщину стенок [4, 104]. В зависимости от ФВ ЛЖ и характера геометрических изменений выделяют три фенотипа СН: со сниженной ФВ (СНнФВ, ФВ ЛЖ ≤ 40 %), с умеренно сниженной ФВ (СНунФВ, ФВ ЛЖ 41–49 %) и с сохраненной ФВ (СНсФВ, ФВ ЛЖ ≥ 50 %) [4].

В российском исследовании «ЭПОХА-ХСН» (2021) было показано, что у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ чаще встречались ишемический генез заболевания и мужской пол, тогда как при СНсФВ преобладали женщины, артериальная гипертензия и ожирение [16]. Сходные закономерности были выявлены и в международных регистрах: согласно данным глобального регистра REPORT-HF (2023), включившему 16943 пациента, пациенты с СНсФВ и СНунФВ также были старше, чаще являлись женщинами и имели большее число коморбидных состояний, в то время как СНнФВ оставалась наиболее распространенным фенотипом (53 %) [69]. Эти различия имеют важное прогностическое значение, поскольку темпы прогрессирования ремоделирования и ответ на терапию существенно различаются между фенотипами [135, 137].

Среди лабораторных биомаркеров ремоделирования наибольшее значение имеет N-концевой пропептид мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Этот маркер отражает выраженность гемодинамических нарушений

и служит важным прогностическим фактором у пациентов с ОДСН. По данным регистра «ОРАКУЛ-РФ», уровень NT-proBNP при поступлении у пациентов, умерших в течение года, был значимо выше, чем у выживших (8890 пг/мл vs 4050 пг/мл, $p = 0,001$) [1]. В последние годы активно изучаются дополнительные биомаркеры ремоделирования, такие как растворимый рецептор супрессии опухолизиса-2 (sST2) и галектин-3. В работе Kaplon-Cieslicka A. и соавт. (2020) было показано, что высокий уровень sST2 ассоциируется с более выраженным фиброзом миокарда и худшим прогнозом у пациентов с СН независимо от NT-proBNP [86]. В исследовании Pecherina T.B. и соавт. (2023) sST2 и NT-proBNP продемонстрировали высокую прогностическую ценность для оценки риска фиброза миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда [125].

Влияние дефицита железа на ремоделирование миокарда может различаться в зависимости от фенотипа СН. В исследовании Beale A. и соавт. (2019) было установлено, что у пациентов с СНсФВ дефицит железа ассоциируется с увеличением продолжительности госпитализации и является независимым предиктором длительного пребывания в стационаре. В то же время у пациентов с СНнФВ такой связи выявлено не было [40]. Это может указывать на более значимую роль дефицита железа в патогенезе диастолической дисфункции и ремоделирования при сохраненной фракции выброса.

Ремоделирование миокарда является ключевым патогенетическим звеном прогрессирования сердечной недостаточности, а его ранняя диагностика с использованием эхокардиографии и биомаркеров (включая NT-proBNP, sST2, а также маркеры обмена железа) позволяет своевременно стратифицировать риск и выбрать оптимальную терапевтическую тактику. Понимание молекулярных механизмов, связывающих дефицит железа с фиброзом и гипертрофией миокарда, открывает новые перспективы для патогенетической терапии.

1.3 Дефицит железа у пациентов с сердечной недостаточностью:

эпидемиология, патогенез, диагностика

Железо является эссенциальным микроэлементом, играющим критическую роль в обеспечении фундаментальных клеточных процессов: клеточного дыхания, синтеза АТФ в митохондриях, пролиферации клеток, биосинтеза и репарации ДНК, а также функционирования ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных реакциях [32]. Особенно высока потребность в железе у кардиомиоцитов и скелетных миоцитов, обладающих высокими энергетическими запросами.

Распространенность дефицита железа при сердечной недостаточности чрезвычайно высока. Согласно данным зарубежных исследований, ДЖ в обеих формах (абсолютной и функциональной) поражает до 50–60 % пациентов с СН, даже при отсутствии анемии [121]. В крупном шведском исследовании, включавшем 20673 пациента, распространенность ДЖ составила 49 % при использовании критериев ESC. Чаще всего ДЖ встречался у пациентов с фенотипом СНсФВ – 54 %. При применении только одного показателя – КНТЖ <20 % частота ДЖ снижалась до 36 % [98]. В российской популяции данные еще более тревожные: по результатам исследования ДЖ ХСН РФ (498 пациентов с ХСН) ДЖ по критериям АНА/ESC/РКО выявлен у 83,1 % обследованных. При этом только у 43,5 % пациентов с ДЖ была диагностирована анемия, что подчеркивает независимость этих двух состояний [12].

Особенно высока частота ДЖ среди госпитализированных пациентов с острой декомпенсацией СН. В исследовании Núñez J. и соавт. (2016) общая распространенность ДЖ в когорте пациентов с ОДСН составила 74 %, при этом абсолютный ДЖ (ферритин <100 мкг/л) являлся наиболее частой формой и выявлялся у 48,2 % пациентов [118]. В Российской Федерации, по данным Смирновой Е.А. и соавт. (2023), распространенность ДЖ у пациентов, госпитализированных в связи с ОДСН, достигает 80,0 %, анемии – 35,0 %, а их

сочетания – 31,2 %. Пациенты с ДЖ характеризовались более высоким функциональным классом СН (IV ФК имели 40,6 % против 6,3 % без ДЖ, $p < 0,001$), более высоким уровнем NT-proBNP (5155,5 пг/мл против 2055,5 пг/мл, $p < 0,001$) и меньшей дистанцией в тесте 6-минутной ходьбы ($155,9 \pm 84,0$ м против $239,6 \pm 82,7$ м, $p = 0,01$) [20]. Таким образом, высокая распространенность ДЖ, особенно в сочетании с более тяжелым клиническим статусом пациентов, обосновывает необходимость активного выявления и своевременной коррекции данного состояния при ОДСН.

Патогенез ДЖ при СН является многофакторным и включает несколько взаимосвязанных механизмов. Хроническое системное воспаление, характерное для СН, приводит к повышению уровня гепсидина – ключевого регулятора гомеостаза железа. Гепсидин связывается с ферропортином – единственным известным экспортером железа из клеток и вызывает его эндоцитоз и деградацию, что подавляет абсорбцию железа в кишечнике и его высвобождение из макрофагов и гепатоцитов, приводя к функциональному ДЖ на фоне нормальных или повышенных запасов железа в депо [1, 10, 23]. Кроме того, снижение аппетита, связанное с прогрессированием СН, приводит к недостаточному потреблению железа с пищей, а отек стенок желудочно-кишечного тракта может нарушать всасывание железа из просвета кишечника. Длительное применение ингибиторов протонной помпы также может снижать абсорбцию железа [19].

Согласно современным рекомендациям ESC (2021) и Российского кардиологического общества, диагностика ДЖ у пациентов с СН основывается на определении двух основных лабораторных показателей: уровня сывороточного ферритина и коэффициента насыщения трансферрина железом. Выделяют два типа ДЖ: абсолютный ДЖ – снижение запасов железа в организме (ферритин < 100 мкг/л независимо от КНТЖ) и функциональный ДЖ – нарушение мобилизации железа из депо при нормальных или повышенных запасах (ферритин $100\text{--}299$ мкг/л в сочетании с КНТЖ < 20 %) [4, 104]. Валидированным критерием по данным биопсии костного мозга является КНТЖ < 20 % и сывороточное железо < 13 мкмоль/л [3].

Сывороточный ферритин, отражающий запасы железа в организме, является чувствительным маркером, однако его уровень может повышаться в условиях воспаления как белок острой фазы, что ограничивает его специфичность [48]. КНТЖ, напротив, отражает количество железа, доступного для эритропоэза и тканевых процессов, и является более надежным показателем функционального дефицита железа [73]. В исследовании Кобалавы Ж.Д. и соавт. (2023) использовали два подхода к диагностике ДЖ. Первый критерий (основанный на рекомендациях ESC/РКО) определял ДЖ как уровень ферритина менее 100 нг/мл или его уровень в диапазоне 100–299 нг/мл в сочетании с КНТЖ менее 20 %. По нему ДЖ выявлен у 89 % пациентов. Однако достоверных отличий в уровнях СРБ, NT-proBNP и sST2 у пациентов с ДЖ и без ДЖ по этому критерию не выявлено. Второй, более строгий критерий (валидированный по данным биопсии костного мозга), требовал одновременного снижения КНТЖ менее 20 % и уровня сывороточного железа менее 13 мкмоль/л. По нему ДЖ выявлен у 70 % пациентов. В этой группе зафиксированы достоверно более высокие уровни СРБ (15,1 мг/л против 6,2 мг/л, $p<0,001$), NT-proBNP (5422 пг/мл против 2380 пг/мл, $p<0,001$) и sST2 (59,6 нг/мл против 42 нг/мл, $p=0,02$) по сравнению с группой без ДЖ [8].

1.4 Маркеры дефицита железа: современные подходы к оценке

Традиционные подходы к диагностике дефицита железа, основанные на определении сывороточного ферритина и коэффициента насыщения трансферрина железом, в последние годы подвергаются критическому пересмотру. Основная причина – воспалительная природа сердечной недостаточности, при которой ферритин, являясь белком острой фазы, может быть ложно повышен, что затрудняет идентификацию истинного дефицита железа [121, 123].

Критерии ESC (2021) определяют дефицит железа как уровень ферритина <100 мкг/л (абсолютный ДЖ) либо ферритин 100–299 мкг/л в сочетании с КНТЖ

<20 % (функциональный ДЖ) [104]. Однако этот подход был заимствован из практики ведения пациентов с почечной анемией, где целью являлось усиление ответа на эритропоэз-стимулирующие агенты, а не коррекция кардиомиопатии [121].

Современные исследования ставят под сомнение диагностическую ценность ферритина при СН. В работе Packer M. и соавт. (2024) показано, что пациенты с уровнем ферритина >100 мкг/л и КНТЖ ≥ 20 % имеют благоприятный прогноз и не получают значимого дополнительного преимущества от внутривенной терапии железом. Высокий ферритин на фоне воспаления может отражать не адекватные запасы железа, а активность воспалительного процесса, что требует иного подхода к интерпретации. Наиболее доказательным критерием дефицита железа, подтвержденным результатами рандомизированных клинических исследований, является наличие гипоферремии, отражаемой снижением КНТЖ <20 % [121, 23]. У таких пациентов при биопсии костного мозга обычно подтверждается дефицит железа, а внутривенная терапия железом улучшает толерантность к физической нагрузке и снижает риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализаций по поводу СН на 20–30 % [123].

В российской популяции также получены данные о преимуществах критериев, основанных на КНТЖ и сывороточном железе. В дополнительном ретроспективном анализе исследования ДЖ-ХСН-РФ (n=498) ДЖ по критериям АНА/ESC/РКО выявлен у 83,1 % пациентов, тогда как критерии КНТЖ $\leq 19,8$ % и сывороточное железо ≤ 13 мкмоль/л (валидированные по биопсии костного мозга) выявили ДЖ у 74,5 % пациентов. Пациенты с дефицитом железа по вторым критериям имели в 2 раза более низкий уровень железа (9,8 vs 19,4 мкмоль/л), более высокую частоту анемии (43,3 % vs 23,3 %), более высокие значения NT-proBNP (2317 vs 1691 пг/мл) и более низкую ФВ ЛЖ (41,5 % vs 45,0 %) по сравнению с пациентами с изолированным низким ферритином. Исследователи пришли к выводу, что пациенты с изолированным низким ферритином характеризуются менее тяжелым течением заболевания, в то время как пациенты со снижением всех трех показателей (ферритин, КНТЖ, сывороточное железо) имеют наиболее

тяжелое течение и, вероятно, получают максимальную пользу от добавок железа. Таким образом, использование ферритин-ориентированных критериев может приводить к гипердиагностике ДЖ у одних пациентов и упущению наиболее тяжелых больных, которые действительно нуждаются в коррекции [12].

В популяционном исследовании в Канаде (17463 пациента с ОДСН и 11320 с ХСН) установлено, что среди обследованных пациентов ДЖ по критериям ESC выявлен у 72,6 % больных с ОДСН и 73,9 % с ХСН, а железодефицитная анемия – у 51,4 % и 49,0 % соответственно. При этом терапию железом получали лишь 41,8 % пациентов с анемией и только около 20 % пациентов с изолированным ДЖ, что свидетельствует о разрыве между рекомендациями и реальной клинической практикой [154].

1.4.1 Растворимый рецептор трансферрина (sTfR)

Растворимый рецептор трансферрина является относительно новым маркером, отражающим потребность клеток в железе на тканевом уровне. В отличие от ферритина, уровень sTfR не зависит от воспалительных процессов, что делает его ценным инструментом для дифференциальной диагностики абсолютного ДЖ и анемии хронических заболеваний [3, 127].

В исследовании Ramos-Polo R. и соавт. (2024) показано, что наличие тканевого дефицита железа, определенного по уровню sTfR, является независимым фактором риска смерти от всех причин у пациентов с нормальными системными показателями железа. Высокие уровни sTfR ассоциировались с худшим профилем биомаркеров, указывающих на повреждение миокарда, системное воспаление и нарушение эритропоэза. У пациентов с нормальными системными маркерами железа повышение sTfR также было связано со снижением переносимости физической нагрузки и ухудшением качества жизни [127]. По мере прогрессирования сердечной недостаточности (нарастания функционального

класса NYHA) у пациентов формируется характерный для дефицита железа лабораторный профиль: снижение уровня ферритина и коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТЖ) на фоне повышения концентрации растворимого рецептора трансферрина (sTfR). Указанные изменения сопровождаются развитием железо-рестриктивного эритропоэза [3].

1.4.2 Гепсидин

Гепсидин представляет собой центральный регулятор системного гомеостаза железа, контролирующий его абсорбцию, распределение и утилизацию в организме. Этот пептидный гормон синтезируется преимущественно гепатоцитами и действует как отрицательный регулятор, связываясь с ферропортином – единственным известным клеточным экспортером железа. Такое взаимодействие индуцирует эндоцитоз и деградацию ферропортина, что приводит к подавлению абсорбции железа в кишечнике и блокирует его высвобождение из ретикулоэндотелиальных макрофагов и гепатоцитов [5, 121]. Ось «гепсидин-ферропортин» является ключевым звеном в регуляции внутриклеточного и системного гомеостаза железа. Важно отметить, что помимо системной регуляции, ферропортин экспрессируется и в кардиомиоцитах. Это означает, что гепсидин способен влиять на внутриклеточный обмен железа непосредственно в клетках сердца. Данный факт имеет значение для энергообеспечения миокарда и позволяет предположить возможность тканеспецифичного железодефицита в сердце, который может не проявляться при оценке стандартного анализа крови [107, 142].

В условиях хронического системного воспаления, которое характерно для сердечной недостаточности, синтез гепсидина в гепатоцитах резко возрастает [81, 95]. Это приводит к тому, что железо, даже при достаточных запасах в депо, не может быть мобилизовано и использовано для эритропоэза и работы митохондрий в кардиомиоцитах. Именно с этим связывают развитие функциональной формы

дефицита железа при СН [118]. Данное заключение подтверждается в обзоре Targeting Inflammation and Iron Deficiency in Heart Failure (2025), авторы показали, что хроническое воспаление у пациентов с СН (особенно у пожилых) способствует функциональному дефициту железа через повышение уровня гепсидина, ухудшая доступность железа и усугубляя анемию [102]. В таких условиях традиционные маркеры, в частности ферритин, нередко оказываются малоинформативными из-за ложно повышенных значений на фоне воспаления.

Связь гепсидина с исходами при СН, однако, неоднозначна. Его высокий уровень, индуцированный воспалением, способствует функциональному дефициту железа, однако в исследовании Jankowska E.A. и соавт. (2014) именно сочетание низкого гепсидина ($<14,5$ нг/мл) и высокого sTfR ассоциировалось с наибольшим 12-месячным риском смерти (41 % против 0 %) [80]. Этот «парадокс гепсидина» указывает на то, что ни один отдельный маркер не может служить надежным критерием для диагностики и стратификации риска. В связи с этим современные обзоры, в частности работа «Особенности лабораторной диагностики дефицита железа при сердечно-сосудистой патологии» (2024), рекомендуют комплексную оценку, включающую ферритин, сывороточное железо, КНТЖ, sTfR и гепсидин [5], что позволяет разграничить абсолютный и функциональный дефицит железа и определить оптимальную тактику лечения.

1.4.3 Ретикулоцитарный гемоглобин (Ret-He)

В последние годы в клиническую практику активно внедряются новые гематологические показатели, среди которых особое место занимает ретикулоцитарный гемоглобин (Ret-He). Ретикулоцитарный гемоглобин отражает содержание железа в ретикулоцитах – самых молодых клетках эритроидного ряда, находящихся в периферической крови перед их созреванием в зрелые эритроциты. Поскольку ретикулоциты циркулируют в кровотоке всего 2–4 дня, в отличие от

зрелых эритроцитов с жизненным циклом около 120 дней, уровень Ret-He позволяет оценить не кумулятивный результат, а текущую биодоступность железа для эритропоэза за последние 3-4 дня. Это делает его ценным индикатором для ранней диагностики дефицита железа и мониторинга ответа на терапию препаратами железа [119].

Ключевым преимуществом Ret-He перед классическими маркерами (например, ферритином) является его независимость от системного воспаления, которое часто сопутствует сердечной недостаточности и может искажать результаты традиционных лабораторных тестов, делая их менее специфичными. Это свойство делает Ret-He особенно ценным в условиях хронического воспаления, характерного для ХСН и ОДСН. Данный тест также характеризуется быстротой выполнения и низкой стоимостью, что делает его экономически эффективным скрининговым инструментом, доступным в рутинной клинической практике [37, 103].

Прогностическая ценность Ret-He была продемонстрирована в исследовании японских ученых. В работе Okuno K. и соавт. (2023), в которую были включены 225 пациентов с ОДСН, было показано, что пороговое значение Ret-He 32,4 пг обладает высокой диагностической точностью для выявления дефицита железа: AUC составила 0,776 при использовании критерия КНТЖ $<20\%$ и 0,754 при использовании критерия ферритина <100 мкг/л. Важно, что это пороговое значение оставалось стабильным для обоих определений дефицита железа, что подчеркивает его универсальность. Авторы также выявили, что низкий уровень Ret-He коррелирует с нарушениями обмена железа, и заключили, что Ret-He является полезным, легко применимым и экономически эффективным маркером для выявления дефицита железа у пациентов с ОДСН [119].

Однако, несмотря на очевидные достоинства, клиническая полезность Ret-He при сердечной недостаточности окончательно не установлена и требует дальнейшего изучения. В исследовании, включившем 142 пациента с декомпенсированной СН, была обнаружена прямая корреляция Ret-He с сывороточным железом, ферритином и КНТЖ, но при этом связь между

абсолютными значениями Ret-He и риском смерти или госпитализации была слабой. В этом же исследовании было установлено, что любые изменения уровня Ret-He в динамике (как повышение, так и снижение) в период между поступлением и выпиской ассоциировались с ухудшением прогноза, что указывает на нелинейный характер прогностической значимости этого маркера [141].

Современный подход к оценке статуса железа у пациентов с ОДСН становится все более многогранным. Наряду с традиционными маркерами (ферритин, сывороточное железо, КНТЖ) и дополнительными биомаркерами, (sTfR и гепсидин), все более весомую роль приобретает ретикулоцитарный гемоглобин. Его высокая диагностическая точность, независимость от воспаления и доступность делают его перспективным кандидатом для включения в алгоритмы скрининга дефицита железа при ОДСН. В то же время сохраняющаяся неопределенность в отношении прогностической ценности Ret-He и его роли в мониторинге ответа на терапию требует дальнейших исследований, особенно в контексте динамики маркера и его нелинейных ассоциаций с исходами.

1.5 Взаимосвязь дефицита железа и ремоделирования миокарда: данные современных исследований

Сердечная недостаточность сопровождается глубокими структурно-функциональными изменениями миокарда, в основе которых лежат гипертрофия кардиомиоцитов, интерстициальный фиброз и дилатация полостей сердца. В последние годы дефицит железа признан не просто сопутствующим состоянием, но активным патогенетическим фактором, ускоряющим эти процессы [122]. ДЖ поражает 40–50 % пациентов с СН и рассматривается как важный фактор дебюта и прогрессирования заболевания, независимый от анемии.

Ключевым механизмом негативного влияния ДЖ на миокард является митохондриальная дисфункция. Железо служит критическим кофактором для

ферментов дыхательной цепи митохондрий и аконитазы, участвующей в цикле трикарбоновых кислот [107]. В экспериментальной работе Tajés M. и соавт. (2021) убедительно показано, что нейрогормональная активация, характерная для СН, индуцирует внутриклеточный ДЖ в кардиомиоцитах и напрямую снижает митохондриальную функцию. Восстановление запасов железа улучшало сократимость клеток, подтверждая обратимость этих изменений [142].

Дефицит железа вызывает нарушение синтеза АТФ, способствует развитию окислительного стресса и запускает апоптоз. В исследовании Hoes M. F. и соавт. (2018) показано, что ДЖ напрямую снижает сократительную способность кардиомиоцитов за счет угнетения функции митохондрий. Недостаток железа в митохондриях ограничивает образование гема и железосерных кластеров, что сопровождается энергетическим дефицитом в высокоактивных клетках миокарда [77].

Экспериментальные работы также подтверждают важную роль ДЖ в развитии гипертрофии и фиброза миокарда. Так, в исследовании Naito Y. и соавт. (2015) хронический недостаток железа сопровождался активацией рецепторов эритропоэтина в сердечной мышце, что коррелировало с гипертрофией левого желудочка и интерстициальным фиброзом [116]. В свою очередь, Inserte J. и соавт. (2021) выявили, что ДЖ нарушает соотношение между матриксными металлопротеиназами (ММП) и их тканевыми ингибиторами (ТИМП), способствуя избыточному отложению коллагена в межклеточном пространстве [79]. Эти изменения усугубляют диастолическую дисфункцию и ускоряют прогрессирование СН, особенно у пациентов с сохраненной фракцией выброса.

Клинические исследования подтверждают наличие прямой связи ДЖ с параметрами ремоделирования. В подисследовании IRON-PATH II (2025), включавшем 98 пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ ≤ 50 %, было установлено, что у пациентов с ДЖ показатели глобальной продольной деформации (GLS) были хуже ($-8,5 \pm 9$ % против -10 ± 10 %). Кроме того, у них была ниже эффективность работы миокарда (work efficiency, WE – доля работы сердца, затрачиваемая на полезный выброс крови; 74 ± 10 % против 80 ± 10 % в группе без ДЖ) и выше так называемая

«бесполезная» (растраченная) работа (wasted work, WW – неэффективные энергозатраты, на растяжение стенок желудочка и др.; 290 против 212). У пациентов с ДЖ также отмечалось снижение деформации свободной стенки правого желудочка (–13 % против –17 %). После коррекции дефицита железа все показатели улучшились и достигли уровня пациентов без ДЖ ($p > 0,05$ для всех сравнений). Авторы сделали вывод, что ДЖ при СНнФВ ассоциирован с худшей производительностью миокарда как левого, так и правого желудочков, но все эти изменения обратимы после внутривенного восполнения железа [129].

При фенотипе СН с сохраненной фракцией выброса ДЖ также ассоциирован с ухудшением диастолической функции. В исследовании с участием 67 пациентов с ФВ ≥ 50 % (2024) показаны статистически значимые корреляционные связи сывороточного железа и КНТЖ с параметрами диастолической функции и максимальной нагрузкой при диастолическом стресс-тесте, но не с показателями деформации левого предсердия и GLS [6].

Современная концепция патофизиологии ДЖ при СН предполагает существование трех патогенетических типов. Тип 1 обусловлен системным истощением железа и нарушением эритропоэза (выраженная гипоферремия с анемией), при котором КНТЖ < 15 –16 % предсказывает эффективность внутривенного железа в крупных клинических исследованиях. Тип 2 характеризуется непропорциональным истощением внутриклеточного железа в скелетных мышцах и кардиомиоцитах на фоне воспаления и детренированности, что объясняет улучшение симптомов и функциональной способности после внутривенного введения железа независимо от исходного гемоглобина. Тип 3 представляет собой миокардиальное истощение железа у пациентов с тяжелой СН, обусловленное как снижением поступления, так и усилением выведения железа из миокарда, при этом добавки железа могут предотвращать ремоделирование желудочков даже при отсутствии системного ДЖ [122]. Эти три пути не являются взаимоисключающими и могут действовать одновременно или последовательно у одного пациента, что объясняет вариабельность ответа на терапию железом. Полученные данные подтверждают, что ДЖ при СН – многогранное состояние,

выходящее за рамки традиционной диагностики, основанной на ферритине. Понимание этих механизмов имеет ключевое значение для разработки персонализированных стратегий коррекции ДЖ, направленных не только на нормализацию системных показателей, но и на восстановление внутриклеточного гомеостаза железа в миокарде и скелетных мышцах.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Исследование выполнено в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ). Материалом для исследования послужили данные 814 пациентов с подтвержденным диагнозом острой декомпенсации сердечной недостаточности, госпитализированных на стационарное лечение в отделения неотложной кардиологии №№ 1, 2, 3 и инфарктное отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша» (ГБУЗ «КККД»). Исследование выполнено как проспективное когортное одноцентровое. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Период включения пациентов в исследование: с 1 января 2023 года по 1 января 2024 года включительно. Период постгоспитального наблюдения составил 1 год – с 1 января 2023 года по 1 января 2025 года включительно.

Исследование проводилось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования был одобрен объединенным локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ КПССЗ» (протокол № 15 от 24 декабря 2021 года). Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании до включения в программу наблюдения.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2 Критерии включения и исключения пациентов

Критерии включения:

- Госпитализация с диагнозом острой декомпенсации сердечной недостаточности в стационар ГБУЗ «КККД» имени академика Л.С. Барбараша в период с 01 января 2023 года по 01 января 2024 года;
- Подтвержденный диагноз ОДСН согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации (2020);
- Подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- наличие клинически значимой сопутствующей патологии, которая могла бы повлиять на интерпретацию результатов: печеночная недостаточность (активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы выше 3 норм), острая или хроническая почечная недостаточность (скорость

клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м²), тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких (III–IV стадии), острое инфекционное заболевание или обострение хронического инфекционного процесса, психические заболевания в стадии обострения, аутоиммунные заболевания, декомпенсированные заболевания надпочечников и щитовидной железы;

- отказ пациента от участия в исследовании.

Критерии исключения:

- смерть пациента в первые 24 часа госпитального периода (в связи с невозможностью проведения полного объема обследования);
- отсутствие лабораторного подтверждения диагноза ОДСН или его исключение в процессе госпитализации;
- добровольный отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

2.3 Критерии первичных и вторичных конечных точек

Для оценки отдаленных исходов заболевания были определены первичные и вторичные конечные точки.

Первичные конечные точки:

- смерть от любых причин;
- смерть от сердечно-сосудистых причин;
- повторная госпитализация по поводу острой декомпенсации сердечной недостаточности в течение года наблюдения;
- экстренные госпитализации по другим сердечно-сосудистым причинам (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, прогрессирующая стенокардия).

Вторичные конечные точки:

- повышение функционального класса хронической сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA);
- прогрессирование сердечной недостаточности по данным теста 6-минутной ходьбы (снижение дистанции более чем на 10 % от исходного уровня);
- снижение показателей качества жизни по опроснику Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) более чем на 10 баллов;
- снижение показателей качества жизни по опроснику EQ-5D более чем на 0,1 балла по визуальной аналоговой шкале.

2.4 Методы исследования

2.4.1 Клинико-anamnestическое обследование

Всем пациентам при поступлении (1-е сутки) и перед выпиской (10–12-е сутки) проводилось комплексное клинико-anamnestическое обследование. Сбор анамнеза включал оценку жалоб, длительности заболевания, предшествующих госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, перенесенных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторные ишемические атаки), наличия сопутствующих заболеваний. Оценивался генез сердечной недостаточности (ишемический, постинфарктный, на фоне артериальной гипертензии, на фоне приобретенных пороков сердца, дилатационная кардиомиопатия, аритмогенный и др.).

Физикальное обследование включало оценку антропометрических данных (рост, масса тела, расчет индекса массы тела), измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений, пальпацию, перкуссию и аускультацию сердца и легких, выявление признаков застоя по

малому и большому кругу кровообращения (одышка, влажные хрипы в легких, отеки нижних конечностей, гидроторакс, асцит, гепатомегалия). Функциональный класс сердечной недостаточности оценивался по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA).

Оценка коморбидной патологии проводилась с расчетом индекса коморбидности Чарлсона (Charlson Comorbidity Index, CCI), который учитывает наличие и тяжесть 19 заболеваний с присвоением каждому определенного количества баллов. Анализ приверженности к медикаментозной терапии на догоспитальном этапе выполнялся на основании данных амбулаторных карт и опроса пациентов при поступлении.

2.4.2 Лабораторные методы исследования

Забор венозной крови выполнялся утром натощак из локтевой вены в вакуумные пробирки. Исследования проведены при поступлении (1-е сутки), частично – в динамике (10–12-е сутки, при выписке) и через 12 месяцев (у подгруппы из 42 пациентов). Часть образцов заморожена при -70°C для последующего определения специфических маркеров.

Общий анализ крови выполнен на автоматическом гематологическом анализаторе. Определялись: гемоглобин (г/л), эритроциты ($\times 10^{12}/\text{л}$), гематокрит (%), средний объем эритроцита (MCV, фл), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH, пг), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC, г/л), ширина распределения эритроцитов (RDW-SD, фл), лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$), тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$), микроциты (%), макроциты (%), ядросодержащие эритроциты (NRBC, %).

Биохимический анализ крови (автоматический анализатор) включал: глюкоза (ммоль/л), креатинин (мкмоль/л), мочевины (ммоль/л), общий белок (г/л), билирубин общий, прямой и непрямой (мкмоль/л), аланинаминотрансфераза (АЛТ,

Ед/л), аспартатаминотрансфераза (АСТ, Ед/л), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ, Ед/л), щелочная фосфатаза (ЩФ, Ед/л), лактатдегидрогеназа (ЛДГ, Ед/л), общий холестерин (ммоль/л), липопротеины низкой и высокой плотности (ЛПНП, ЛПВП, ммоль/л), триглицериды (ммоль/л), индекс атерогенности, калий (ммоль/л), натрий (ммоль/л), общая креатинфосфокиназа (КФК, Ед/л) и ее МВ-фракция (Ед/л). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитана по формулам СКD-EPI и Кокрофта–Голта.

Коагулограмма (автоматический анализатор): протромбин по Квику (%), международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, с), фибриноген (г/л), D-димер (нг/мл).

Дополнительные показатели: гликированный гемоглобин (HbA1c, %) – у пациентов с сахарным диабетом 2 типа; тиреотропный гормон (ТТГ, мкМЕ/мл), свободный тироксин (пмоль/л); сердечный тропонин I (нг/мл).

Оценка статуса железа (при поступлении): сывороточное железо (мкмоль/л, колориметрически), ферритин (мкг/л, ИФА), общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС, мкмоль/л), коэффициент насыщения трансферрина железом (%) – расчетный: $(\text{сывороточное железо} / \text{ОЖСС}) \times 100 \%$. Диагноз дефицита железа устанавливался по критериям ESC (2021): абсолютный ДЖ – ферритин <100 мкг/л; функциональный ДЖ – ферритин 100–299 мкг/л в сочетании с КНТЖ <20 %. Анемия диагностирована по критериям ВОЗ: для мужчин – гемоглобин <130 г/л, гематокрит <39 %, эритроциты <4,0×10¹²/л; для женщин – гемоглобин <120 г/л, гематокрит <36 %, эритроциты <3,8×10¹²/л.

Оценка тяжести сердечной недостаточности: уровень N-концевого пропептида мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP, пг/мл) определен ИФА на 1-е и 10–12-е сутки госпитализации.

Подисследование (n=232): дополнительно в сыворотке крови определяли гепсидин (нг/мл) и растворимый рецептор трансферрина (нг/мл) методом ИФА. Забор крови осуществлен в первые сутки госпитализации. Сыворотку центрифугировали (15 мин, 3000 об/мин), аликвотировали и хранили при –70 °С до анализа.

2.4.3 Инструментальные методы исследования

Эхокардиография. Всем пациентам выполнена трансторакальная эхокардиография в первые сутки госпитализации и перед выпиской; у 42 пациентов (подисследование) – также через 12 месяцев. Использованы аппараты GE Vivid T8 (GE Healthcare, США), Samsung HS50 (Samsung Medison, Корея) и PyСкан 65 (Россия) с секторным датчиком 2,5–3,5 МГц. Исследование проводилось в стандартных позициях (парастернальной, апикальной, субкостальной).

Оценивались следующие параметры:

- Фракция выброса левого желудочка (%) – методом Тейхольца (у всех) и методом дисков Симпсона (в подгруппе, где это было технически возможно).
- Конечный диастолический и систолический размеры (КДР, КСР, см) – в М-режиме из парастернальной позиции.
- Конечный диастолический и систолический объемы (КДО, КСО, мл) – по Симпсону или Тейхольцу.
- Масса миокарда ЛЖ (ММ, г) и индекс массы миокарда (ИММ, г/м²) – по формуле Devereux.
- Толщина межжелудочковой перегородки (МЖП, см) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ, см) – в М-режиме.
- Размер левого предсердия (ЛП, см) – в конце систолы.
- Размер правого желудочка (ПЖ, см) – в диастолу.
- Систолическое и среднее давление в легочной артерии (ДЛА сист., ДЛА ср., мм рт. ст.) – расчет по градиенту на трикуспидальном клапане и давлению в правом предсердии (оценка по диаметру нижней полой вены и ее коллабированию).
- Наличие и степень регургитаций на митральном, аортальном и трикуспидальном клапанах – полуколичественно (0 – отсутствует, I – минимальная, II – умеренная, III – выраженная, IV – тяжелая).

Электрокардиография и холтеровское мониторирование. Стандартная 12-канальная ЭКГ в покое выполнена всем пациентам при поступлении на аппаратах Cardiofax S (NIHON KOHDEN, Япония). Оценивались частота сердечных сокращений (ЧСС), ритм, наличие нарушений проводимости, гипертрофии миокарда, рубцовых изменений.

Суточное мониторирование ЭКГ (СМ-ЭКГ) проведено всем пациентам при поступлении на аппаратах «Кардиотехника-04-8(12)» (Инкарт, Россия). Анализировали: основной ритм (синусовый, фибрилляция/трепетание предсердий, ритм электрокардиостимулятора); желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) с градацией по Лауну; наджелудочковые экстрасистолы; паузы ритма >2 секунд.

Рентгенография органов грудной клетки. Всем пациентам при поступлении выполнена рентгенография грудной клетки в двух проекциях для оценки кардиоторакального индекса, признаков венозного застоя в малом круге и гидроторакса.

Ультразвуковое исследование плевральных полостей и органов брюшной полости. УЗИ плевральных полостей проводили в положении сидя для верификации гидроторакса и контроля его динамики на фоне диуретической терапии. УЗИ органов брюшной полости выполняли для оценки асцита, гепатомегалии, а также исключения сопутствующей патологии гепатобилиарной системы и почек.

Цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий. Исследование проведено на аппарате экспертного класса. Оценивали состояние сосудистой стенки, наличие атеросклеротических бляшек, степень стеноза (в процентах). Классификация: стеноз отсутствует, <30 %, 30–50 %, >50 %.

Коронарная ангиография. Исследование выполнена 525 (64,5 %) пациентам – при подозрении на ишемический генез ХСН или при наличии признаков ишемии миокарда. Оценивали количество пораженных коронарных артерий со стенозом >50 % и >75 %, а также гемодинамически незначимые стенозы (<50 %). При выявлении значимых стенозов выполнялось чрескожное коронарное вмешательство.

Оценка функционального статуса (Тест 6-минутной ходьбы). Всем пациентам за 1-2 дня до выписки из стационара, а также через 12 месяцев наблюдения проводили тест 6-минутной ходьбы. Исследование выполняли в тихом коридоре длиной не менее 30 метров с ровным покрытием, размеченным через 1 метр. Пациент в удобной одежде и обуви после 15-минутного отдыха получал инструкцию: пройти за 6 минут максимально возможное расстояние без бега, допускалось замедление и остановки. До и после теста фиксировали артериальное давление, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания, сатурацию кислорода, степень одышки по шкале Борга. Тест прекращали при ухудшении самочувствия. Результат (пройденная дистанция в метрах) использовали для определения функционального класса хронической сердечной недостаточности по стандартным критериям: >550 м – 0 ФК, 426–550 м – I ФК, 301–425 м – II ФК, 151–300 м – III ФК, ≤150 м – IV ФК.

Оценка качества жизни. Для комплексной характеристики влияния сердечной недостаточности на повседневную активность пациенты заполняли два валидированных опросника – специализированный KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) и универсальный EQ-5D. Опросники выдавали при поступлении и через 12 месяцев.

Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – это специализированный опросник для оценки качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью, который состоит из нескольких ключевых доменов (разделов), позволяющих комплексно оценить влияние заболевания на повседневную жизнь больного. Опросник включает следующие разделы: физические ограничения, которые оценивают, насколько симптомы ХСН (одышка, утомляемость, отеки) мешают выполнению повседневных дел, включая физическую активность; стабильность симптомов, определяющая частоту изменений симптомов за последние 2 недели; частота симптомов, оценивающая, как часто пациент испытывает одышку, отеки или усталость; качество жизни, отражающее субъективное восприятие пациентом своего здоровья и удовлетворенности жизнью; социальные ограничения, оценивающие влияние ХСН на общественную

активность и общение; а также самоэффективность, определяющая уверенность пациента в способности контролировать свое состояние. Общий балл KCCQ рассчитывается от 0 до 100, где: 0–25 – тяжелое нарушение качества жизни, 26–50 – умеренное ухудшение, 51–75 – легкие ограничения, 76–100 – хорошее качество жизни. Опросник широко используется в клинической практике и исследованиях для мониторинга динамики состояния пациентов с ХСН и оценки эффективности терапии.

Опросник EQ-5D-5L содержит пять доменов: подвижность, самообслуживание, привычная повседневная деятельность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия. Каждый домен оценивается по пяти уровням тяжести (от 1 – нет проблем до 5 – крайне выраженные проблемы). Дополнительно пациентам предлагали визуальную аналоговую шкалу (EQ VAS) от 0 («наихудшее воображаемое здоровье») до 100 («наилучшее воображаемое здоровье»).

2.5 Статистическая обработка данных

Статистический анализ проведен с использованием программ StatTech v. 4.14.0 (ООО «Статтех», Россия, регистрационный номер 2020615715) и SPSS 26.0 (IBM Corp., США). Количественные показатели проверены на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе наблюдений менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе наблюдений более 50). Большинство показателей имели распределение, отличное от нормального ($p < 0,05$), что обосновало применение непараметрических методов.

Количественные данные с нормальным распределением представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$), при распределении, отличном от нормального, - в виде медианой и интерквартильного интервала ($Me [Q25; Q75]$). Категориальные данные представлены абсолютными значениями и процентными долями ($n (\%)$).

Сравнение двух независимых групп по количественным показателям выполнено с помощью U-критерия Манна–Уитни при равенстве дисперсий и W-критерия Бруннера–Мюнцеля при неравенстве дисперсий. Сравнение трех и более групп проведено с применением критерия Краскела–Уоллиса с последующими апостериорными сравнениями по Данну с поправкой Холма. Сравнение категориальных переменных осуществлялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при ожидаемых частотах более 10) или точного критерия Фишера (при частотах менее 10). Для оценки эффекта рассчитано отношение шансов с 95 % доверительным интервалом (ОШ (95 % ДИ)).

Для оценки динамики показателей в одной группе (при поступлении и выписке, исходно и через 12 месяцев) использован критерий Вилкоксона для связанных выборок.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными признаками оценены с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении, отличном от нормального) или коэффициента Пирсона (при нормальном распределении). Сила связи интерпретирована по шкале Чеддока.

Прогнозирование бинарных исходов (госпитальная смерть, годовая летальность, повторная госпитализация) выполнено методом бинарной логистической регрессии. В однофакторный регрессионный анализ включались переменные с $p < 0,1$. Многофакторная модель строилась пошаговым включением значимых предикторов. Качество модели оценено по псевдо- R^2 Найджелкерка и ROC-анализу с расчетом площади под кривой (AUC), чувствительности и специфичности. Оптимальное пороговое значение (cut-off) определено по максимальному индексу Юдена (чувствительность + специфичность – 1). Для каждого предиктора в модели рассчитано скорректированное отношение шансов (AOR) и 95 % ДИ.

Различия считались статистически значимыми при двустороннем $p < 0,05$. При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Клиническая характеристика исследуемой группы

В проспективное когортное исследование было включено 814 пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в период с 1 января 2023 года по 1 января 2024 года. Все пациенты соответствовали критериям включения и подписали информированное добровольное согласие. Медиана возраста составила 71 [64; 79] года. Распределение по полу было сопоставимым: мужчины – 409 (50,2 %), женщины – 405 (49,8 %).

Полученное соотношение полов существенно отличается от результатов большинства международных регистров, где традиционно отмечается преобладание мужчин. В регистре G-CHF доля женщин составила 39,1 % при среднем возрасте 63,1 года [30,56]; в Европейском регистре ESC HFA EORP – 28,5 % [33,57]; в исследовании PROTECT – 33 % [83, 93, 155]. Напротив, данные Азиатско-Тихоокеанского регистра ADHERE-International (42 % женщин в общей группе и 54,7 % – среди пациентов с СНсФВ) [139] демонстрируют большую сопоставимость с результатами настоящего исследования.

Полученные в настоящем исследовании равное распределение по полу и более высокий возраст пациентов (медиана 71 год) по сравнению с большинством зарубежных регистров, вероятно, отражают особенности российской популяции пациентов с ОДСН. Согласно данным исследования ЭПОХА-ХСН, за 20-летний период (1998–2017 гг.) распространенность ХСН в РФ увеличилась с 6,1 % до 8,2 %, а с возрастом этот показатель неуклонно растет [16]. Кроме того, установлено, что СН с сохраненной фракцией выброса, которая в настоящем исследовании была преобладающим фенотипом (45,0 %), чаще встречается у женщин и в старших возрастных группах, что объясняет наблюдаемые

особенности. По данным российского регистра «ПРИОРИТЕТ-ХСН» (n=6255), пациенты с ХСН в амбулаторной практике были значимо моложе (медиана возраста 65 лет), а преобладали мужчины (65,0 %) [27]. Различия, вероятно, связаны с тем, что настоящее исследование включало только пациентов в фазу острой декомпенсации, требующей госпитализации, тогда как регистр «ПРИОРИТЕТ-ХСН» охватывал амбулаторных больных в относительно стабильном состоянии.

При оценке фенотипа сердечной недостаточности по фракции выброса левого желудочка установлено, что в исследуемой когорте пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности наиболее распространенным оказался фенотип с сохраненной фракцией выброса, зарегистрированный у 365 человек (45,0 %), фенотип со сниженной фракцией выброса выявлен у 276 пациентов (34,0 %), с умеренно сниженной у 173 (21,0 %). Полная клинико-анамнестическая характеристика представлена в таблице 1.

Полученное распределение фенотипов отличается от данных крупных амбулаторных регистров. Так, по результатам всероссийского регистра «ПРИОРИТЕТ-ХСН», включавшего амбулаторных пациентов с ХСН, преобладал фенотип СНнФВ (42,4 %), тогда как доля СНсФВ составила лишь 31,9 % [27]. Это различие можно объяснить тем, что госпитализация в стационар в связи с острой декомпенсацией отбирает наиболее тяжелых пациентов, среди которых высока доля лиц с СНсФВ, ассоциированной с пожилым возрастом и значительной коморбидной нагрузкой. Кроме того, регистр «ПРИОРИТЕТ-ХСН» изучал амбулаторное звено, тогда как в настоящем исследовании, как и в госпитальной фазе исследования ЭПОХА-ХСН, оценивались пациенты, нуждающиеся в стационарном лечении. Выявленная высокая частота госпитализаций пациентов с СНсФВ согласуется с результатами исследования ЭПОХА-ХСН, которое также продемонстрировало неуклонный рост распространенности именно этого фенотипа в Российской Федерации.

Таблица 1 – Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности

Параметр	Значение n =814)
Демографические данные	
Возраст, лет, Ме [Q25; Q75]	71 [64; 79]
Мужской пол, n (%)	409 (50,2)
Женский пол, n (%)	405 (49,8)
Рост, см, Ме [Q25; Q75]	167 [160; 175]
Вес, кг, Ме [Q25; Q75]	85 [70; 100]
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [Q25; Q75]	29,76 [25,38; 36,61]
Фенотип ХСН по ФВ ЛЖ	
СНсФВ (ФВ ЛЖ ≥ 50 %), n (%)	365 (45)
СНунФВ (ФВ ЛЖ 41-49 %), n (%)	173 (21)
СНнФВ (ФВ ЛЖ ≤ 40 %), n (%)	276 (34)
Сердечно-сосудистый анамнез	
Гипертоническая болезнь, n (%)	732 (89,93)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	605 (74,32)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	291 (35,75)
Фибрилляция предсердий/трепетание предсердий, n (%)	594 (72,97)
Острое нарушение мозгового кровообращения/ транзиторная ишемическая атака, n (%)	137 (16,83)
Заболевания периферических артерий, n (%)	271 (33,29)
Тромбоэмболия легочной артерии, n (%)	55 (6,76)
Перенесенные вмешательства	
Чрескожное коронарное вмешательство, n (%)	166 (20,39)
Аортокоронарное шунтирование, n (%)	63 (7,74)
Оперативное лечение пороков, n (%)	55 (6,76)

Продолжение таблицы 1

Параметр	Значение n =814)
Коморбидная патология	
Хроническая болезнь почек (СКФ <60 мл/мин), n (%)	469 (57,6)
Стадия С3А, n (%)	178 (23,8)
Стадия С3Б, n (%)	189 (25,3)
Стадия С4, n (%)	94 (12,6)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	276 (33,9)
Предиабет, n (%)	69 (8,48)
Ожирение, n (%)	401 (49,2)
Предожирение, n (%)	216 (26,7)
Хроническая обструктивная болезнь легких /Бронхиальная астма, n (%)	188 (23,1)
Заболевания щитовидной железы, n (%)	141 (17,32)
Причины декомпенсации ХСН	
Несоответствующая рекомендациям терапия, n (%)	301 (37)
Комплекс причин, n (%)	179 (22)
Декомпенсация по коморбидной патологии, n (%)	130 (16)
Неизвестная причина, n (%)	88 (10,8)
Нарушения ритма и проводимости сердца, n (%)	78 (9,6)
Несоблюдения рекомендаций по образу жизни, n (%)	38 (4,6)

Эта динамика обусловлена устойчивым увеличением доли пациентов старших возрастных групп в популяции больных СН, а также высокой распространенностью таких коморбидных состояний, как артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет 2 типа и фибрилляция предсердий, которые являются ключевыми факторами развития и декомпенсации СНсФВ [60]. Важно отметить, что фракция выброса является нестабильным параметром: по данным исследования REALITY-ECHO (2024), уже ко второму дню

госпитализации наблюдается ее значимое увеличение, что необходимо учитывать при интерпретации результатов [147].

Полученные данные отражают реальную клиническую практику и современные эпидемиологические тренды в Российской Федерации, где СНсФВ становится доминирующим фенотипом среди госпитализированных пациентов с ОДСН.

Сердечно-сосудистый анамнез характеризовался высокой частотой гипертонической болезни (89,9 %), ишемической болезни сердца (74,3 %) и фибрилляции предсердий (73,0 %). Постинфарктный кардиосклероз диагностирован у 35,8 % больных. В регистре «ПРИОРИТЕТ-ХСН» наиболее частыми причинами ХСН также были артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и фибрилляция предсердий [27]. В глобальном регистре G-SHF ишемическая болезнь сердца составила 38,1 % всех случаев СН и была ведущей причиной в странах с высоким и средним уровнем дохода. Высокая частота ФП в настоящем исследовании (73,0 %) значительно превышает данные регистра G-SHF (27 %) и, вероятно, отражает тяжесть пациентов с ОДСН, у которых аритмия является ключевым фактором декомпенсации [83].

Коморбидный профиль пациентов в настоящем исследовании характеризовался высокой частотой хронической болезни почек (ХБП) (57,6 %), сахарного диабета 2 типа (33,9 %) и ожирения (49,2 %). Сравнение с данными российского регистра «ПРИОРИТЕТ-ХСН» (n=6255) демонстрирует более высокую распространенность всех трех состояний в нашей когорте: частота ХБП составила 43,2 %, ожирения – 37,8 %, сахарного диабета – 26,7 % [27]. Более высокая распространенность коморбидной патологии в нашем исследовании, вероятно, связана с включением пациентов в фазу острой декомпенсации. Это подтверждается данными международного регистра ESC-HFA EORP (n=9326), который показал, что некардиальные коморбидности широко распространены среди госпитализированных пациентов с ОДСН. Согласно этому регистру, 20,5 % пациентов с ОДСН не имели коморбидностей, 28,5 % имели одну, 23,1 % – две, 15,4 % – три и 12,5 % – четыре и более. Более того, в исследовании ESC-HFA

ЕОРР было показано, что госпитальная и постгоспитальная летальность увеличивается с ростом числа коморбидных состояний: с 3,0 % и 18,5 % при одной коморбидности до 12,5 % и 36,0 % при четырех и более [51]. Согласно данным российского регистра «ОРАКУЛ-РФ», коморбидный фон пациентов с ОДСН в РФ характеризуется распространенностью сопутствующих заболеваний в объеме более четырех нозологий на одного пациента, что сопоставимо с данными международных регистров и указывает на универсальный характер проблемы мультиморбидности при ОДСН [1].

Основными причинами декомпенсации ХСН явились: несоответствующая рекомендациям терапия (37,0 %), комплекс причин (22,0 %), декомпенсация по коморбидной патологии (16,0 %) (рисунок 2). Важно отметить, что проблема неадекватной терапии на догоспитальном этапе является одной из ключевых в клинической практике: по данным ряда исследований, более половины всех госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН связаны именно с несоблюдением предписанных рекомендаций на амбулаторном этапе [2, 25].



Рисунок 2 – Генез хронической сердечной недостаточности и основные причины декомпенсации

Генез ХСН в большинстве случаев был ишемическим (70,9 %); у 10 % (n=81) пациентов – на фоне приобретенного порока сердца (ППС); 8 % (n=65) – имели

кардиомиопатию сложного генеза; 7 % (n=57) – аритмогенную кардиомиопатию; и меньшая распространенность приходилась на дилатационную кардиомиопатию (ДКМП) (n=33; 4,1 %). Полученное распределение этиологических факторов свидетельствует о доминировании ишемического генеза ХСН в исследуемой когорте, что согласуется с общемировыми тенденциями. Согласно данным ряда крупных эпидемиологических исследований, примерно в 66 % случаев ХСН имеет ишемическую этиологию, а по некоторым данным – до 75 % [24]. В то же время, по результатам международного регистра G-CHF, наиболее частой причиной ХСН также являлась ишемическая болезнь сердца, однако ее доля составила лишь 38,1 % [83]. Столь заметное различие объясняется, во-первых, включением в глобальный регистр G-CHF пациентов из стран с разным уровнем дохода, где структура заболеваемости может существенно отличаться. Во-вторых, высокая частота ишемического генеза в нашей когорте закономерна, учитывая, что в исследование включались пациенты именно в фазу острой декомпенсации. Согласно российским клиническим рекомендациям, основными причинами ХСН в РФ являются АГ и ИБС, причем их комбинация встречается у половины пациентов, а ИБС служит причиной систолической ХСН в двух третях случаев [1]. Полученные нами данные (71,0 %) коррелируют с результатами исследования ЭПОХА-ХСН, в котором также было продемонстрировано увеличение роли инфаркта миокарда как причины ХСН за последние годы [16]. Кроме того, структура неишемических причин ХСН в нашем исследовании (пороки сердца, кардиомиопатии, ДКМП) также в целом соответствует общероссийским данным. Так, согласно клиническим рекомендациям, к другим причинам ХСН относятся пороки сердца (4,3 %) и миокардиты (3,6 %) [18], что сопоставимо с полученными нами данными.

3.1.1 Лабораторная характеристика пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности

Лабораторное обследование проведено всем 814 пациентам при поступлении и, частично, в динамике (при выписке, а также через 12 месяцев у подгруппы из 42 человек). Основные показатели представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Лабораторная характеристика пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, Ме [Q25; Q75]

Параметр	При поступлении (n=814)	При выписке (n=814)	Через 12 мес. (n=42)
Маркеры системного воспаления и застоя			
NT-proBNP, пг/мл	4160 [2030; 8765]	2830 [1180; 7925]	2440 [1738; 5370]
Тропонин, нг/мл	10,935 [4,7; 25,375]	15,4 [6,1; 44,275]	–
Печеночные показатели			
ГГТ, Ед/л	61,4 [34,6; 111,3]	–	–
Щелочная фосфатаза, Ед/л	244 [194; 317]	–	–
АСТ, Ед/л	23,55 [17,425; 34,5]	–	23 [17,1; 29,195]
АЛТ, Ед/л	20,05 [12,9; 33,9]	–	17 [14; 22,525]
Общий билирубин, мкмоль/л	21,7 [14,35; 31,6]	–	17 [11,5; 21,6]
Функция почек			
Креатинин, мкмоль/л	109 [88; 139]	118 [101; 144]	114 [96; 136]
СКФ (Кокрофт-Голт), мл/мин	52,0 [38,2; 74,5]	–	52,7 [36,7; 65,7]
Мочевина	9,8 [7,3; 14,2]	10,79 [8,1; 14,55]	9,07 [7,54; 11,715]
Электролиты и углеводный обмен			
Глюкоза, ммоль/л	6,8 [5,8; 8,5]	5,9 [5,3; 6,95]	6,5 [5,59; 7,9]
Гликированный гемоглобин, %	6 [5,6; 7]	–	6,2 [5,75; 7,3]
Калий, ммоль/л	4,5 [4; 4,9]	4,5 [4,2; 4,9]	4,8 [4,5; 5]
Натрий, ммоль/л	140 [137; 141]	139 [137; 142]	141 [139,25; 143]
Липидный профиль			
Общий холестерин, ммоль/л	3,39 [2,79; 4,09]	–	3,77 [3,00; 4,92]
ЛПНП, ммоль/л	1,91 [1,43; 2,49]	–	2,19 [1,64; 2,75]
ЛПВП, ммоль/л	0,9 [0,8; 1,1]	–	1,14 [0,9; 1,51]

Продолжение таблицы 2

Параметр	При поступлении (n=814)	При выписке (n=814)	Через 12 мес. (n=42)
Триглицериды, ммоль/л	0,96 [0,78; 1,25]	–	1,16 [0,9075; 1,535]
Коэффициент атерогенности	2,65 [2; 3,3]	–	2,94 [2,125; 3,6]
Общий анализ крови			
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	7,7 [6,3; 9,415]	7,32 [5,89; 8,78]	6,97 [5,5225; 8,15]
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	203,5 [162; 255,75]	212 [165,25; 263]	196 [174; 255]
Гемоглобин, г/л	131 [112; 147]	129 [113; 148]	131 [115; 147]
Гематокрит, %	36,7 [32,1; 40,85]	39,2 [34,675; 43,8]	39,2 [35,7; 45,2]
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,455 [4,09; 4,94]	4,6 [4,08; 5,19]	4,71 [4,4; 5,32]
МСН, пг	28,7 [26,1; 30,5]	–	27,65 [25,625; 29,4]
MCV, фл	86,1 [78,8; 91,5]	–	85,9 [80,6; 90,9]
МСНС, г/л	328 [315; 349]	–	319 [309,75; 332,75]
Статус железа			
Сывороточное железо, мкмоль/л	7,0 [4,7; 10,7]	–	11,2 [7,9; 13,9]
Ферритин, мкг/л	76,3 [36,0; 164,0]	–	58,4 [30,7; 78,6]

При поступлении у пациентов с ОДСН выявлены признаки системного воспаления и застойных явлений: медиана уровня NT-proBNP составила 4160 [2030; 8765] пг/мл. Функция печени характеризовалась умеренным повышением γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ) (61,35 [34,6; 111,3] Ед/л) и щелочной фосфатазы (ЩФ) (244 [193,5; 316,5] Ед/л) – вероятно, вследствие застойного гепатоза. Почечная функция была снижена: медиана креатинина – 109 [88; 139] мкмоль/л, расчетная СКФ (по формуле Кокрофта-Голта) – 52 [38,2; 74,5] мл/мин, что соответствует ХБП 3А-3Б стадии. Липидный профиль характеризовался относительно низкими значениями общего холестерина (3,385 [2,79; 4,09] ммоль/л) и ЛПНП (1,91 [1,43; 2,49] ммоль/л), что согласуется с феноменом «липидного парадокса» у тяжелых кардиологических пациентов. Уровень гемоглобина при

поступлении составил 131 [112; 147] г/л, однако в динамике зафиксировано некоторое его снижение к выписке – 129 [113; 148] г/л. Средний объем эритроцитов (MCV) – 86,1 [78,8; 91,5] фл, что указывает на нормоцитарный характер анемии. У 232 пациентов (подисследование) дополнительно определены гепсидин и sTfR. Их значения и корреляции с NT-proBNP описаны в разделе 3.3.2.

Выявленные лабораторные изменения согласуются с данными ведущих регистров и исследований. Медиана уровня NT-proBNP более чем в 10 раз превышает референсные значения и отражает значительную нейрогормональную активацию. В российском регистре ОРАКУЛ-РФ, включавшем пациентов с ОДСН, уровень NT-proBNP при поступлении в группе умерших составил 8890 пг/мл, а в группе выживших – 4050 пг/мл [1]. В исследовании Khutsishvili N. и соавт. (2024) установлено, что NT-proBNP >1593 пг/мл при выписке является независимым предиктором смерти (ОШ 3,14) [88]. Успешная терапия на госпитальном этапе привела к положительной динамике NT-proBNP: к выписке его уровень снизился до 2830 [1180; 7925] пг/мл.

Умеренное повышение ГГТ и ЩФ является типичным лабораторным признаком застойной гепатопатии, развивающейся вследствие хронической венозной гипертензии и гипоперфузии печени у пациентов с декомпенсированной СН [59]. В исследовании Bio-SHiFT показано, что повышение уровня ГГТ и ЩФ ассоциировано с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами у пациентов с ХСН. Согласно полученным данным, каждое двукратное повышение ГГТ увеличивало риск достижения первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, трансплантация сердца, имплантация желудочкового вспомогательного устройства или госпитализация по поводу декомпенсации СН) на 33 % (ОШ 1,33; 95 % ДИ 1,08-1,63; $p=0,006$). Для ЩФ аналогичный показатель составил 84 % (ОШ 1,84; 95 % ДИ 1,09–3,05; $p=0,018$). При этом независимая прогностическая ценность сохранялась и при повторных измерениях, и при оценке динамики ферментов даже после поправки на NT-proBNP, высокочувствительный тропонин Т и другие клинические переменные [90].

Снижение почечной функции (медиана СКФ 52 мл/мин, что соответствует ХБП 3А-3Б стадии) у обследованных пациентов закономерно отражает наличие кардиоренального синдрома. Полученные нами результаты близки к данным

многоцентрового реестра WET-HF2, где у 1753 пациентов с ОДСН медиана СКФ при выписке составила 50,7 мл/мин/1,73 м². В этом регистре ухудшение функции почек через год (снижение СКФ ≥ 25 % от исходного) зафиксировано у 285 человек (16,3 %) и ассоциировалось с повышением риска комбинированной конечной точки (смерть или повторная госпитализация по поводу СН) в последующий год – ОШ 1,34 (95 % ДИ 1,02–1,75; $p=0,035$). Этот эффект был достигнут главным образом за счет увеличения числа повторных госпитализаций по поводу ОДСН [143].

Характерной особенностью лабораторного профиля пациентов с ОДСН является феномен «липидного парадокса» - парадоксально низкий уровень общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, который у данной категории больных ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Так, в исследовании Gouveia R. с соавт. (2023) было показано, что у пациентов с ХСН без сахарного диабета уровень ЛПНП >100 мг/дл (2,6 ммоль/л) ассоциирован со снижением риска смерти на 35 % по сравнению с пациентами с более низкими значениями (скорректированное ОР 0,65; 95 % ДИ 0,43–0,95) [72]. Более того, в работе Brito J. и соавт. (2025) у 167 пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией СН, установлено, что более высокий уровень ЛПНП при поступлении независимо ассоциировался с улучшением выживаемости, причем пороговое значение ЛПНП, ниже которого риск смерти значимо возрастал, составило 88 мг/дл (2,3 ммоль/л) [45]. Патофизиологической основой «липидного парадокса» является истощение метаболических резервов организма на фоне хронической активации провоспалительных и нейрогормональных систем. Согласно современным представлениям, холестерин в условиях тяжелой СН перестает быть фактором риска и превращается в маркер «метаболического резерва», отражая нутритивный статус пациента. Важную роль в этом играет ассоциированная с прогрессированием ХСН потеря скелетной мышечной массы (кахексия), поскольку холестерин является важным структурным компонентом клеточных мембран, в том числе мышечных волокон. Низкий уровень холестерина, зарегистрированный в нашем исследовании (общий холестерин 3,39 ммоль/л, ЛПНП 1,91 ммоль/л), отражает эту закономерность [134].

Уровень гемоглобина при поступлении в наше исследование (131 г/л) находился у нижней границы нормы. Эти данные согласуются с широко известной высокой распространенностью анемии при сердечной недостаточности, которая по данным мета-анализов и систематических обзоров встречается у 35–70 % пациентов с этим заболеванием, в то время как частота дефицита железа, включая его абсолютные и функциональные формы, может достигать 50–60 % и более [53, 109]. Анемия и дефицит железа являются независимыми предикторами неблагоприятного долгосрочного прогноза, ассоциируясь с увеличением смертности и частоты госпитализаций по поводу декомпенсации СН [11, 81]. Нормоцитарный характер анемии (MCV 86,1 фл) и ее нормохромный характер (МСН 28,7 пг) не противоречат возможности наличия дефицита железа. Действительно, при СН анемия часто носит смешанный характер, где центральную роль играет функциональный дефицит железа, возникающий на фоне системного воспаления (повышение гепсидина блокирует высвобождение железа из депо). Дополнительно могут вносить вклад такие факторы, как гемодилюция (из-за задержки жидкости), снижение продукции эритропоэтина (при ХБП) и действие некоторых лекарственных препаратов [7, 81]. Следовательно, для достоверной верификации дефицита железа и выбора правильной тактики лечения у пациентов с ХСН и анемией необходим комплексный лабораторный подход. Он должен включать помимо ферритина и КНТЖ также определение таких биомаркеров, как гепсидин и sTfR (которые подробно описаны в разделе 3.3) для дифференциальной диагностики абсолютного и функционального дефицита железа.

3.1.2 Инструментальная характеристика пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности

Инструментальное обследование включало эхокардиографию, ЭКГ, холтеровское мониторирование, рентгенографию грудной клетки, УЗИ плевральных полостей и брюшной полости, ЦДС брахиоцефальных артерий. Основные данные представлены в таблице 3, оценка динамики через 12 месяцев

проведена в подгруппе пациентов, завершивших полное протокольное наблюдение (n=42). Коронарная ангиография с оценкой поражения коронарного русла выполнена 525 (64,5 %) пациентам (рисунок 3).

Таблица 3 – Инструментальные исследования в общей группе (n=814)

Параметр	При поступлении	При выписке	Через 12 мес.
Эхокардиография			
ФВ ЛЖ по Тейхольцу, %, Ме [Q25; Q75]	48 [33; 58]	—	51 [45; 60]
КДР, см, Ме [Q25; Q75]	5,7 [5,2; 6,3]	—	5,4 [5,1; 6,2]
КДО, мл, Ме [Q25; Q75]	160 [130; 201]	—	154 [125; 199]
Левое предсердие, см, Ме [Q25; Q75]	5,05 [4,7; 5,5]	—	4,9 [4,6; 5,3]
Правый желудочек, см, Ме [Q25; Q75]	2,4 [2,0; 2,7]	—	2,45 [2,0; 2,7]
ИММ, г/м ² , Ме [Q25; Q75]	165,8 [138,0; 193,2]	—	164 [140,6; 184,6]
ДЛА сист., мм рт. ст., Ме [Q25; Q75]	44 [39; 51]	—	41,5 [36; 47]
Гидроперикард, n (%)	118 (14,5)	—	3 (7,5)
ЭКГ и холтеровское мониторирование			
Ритм (ФП/ТП), n (%)	455 (55,9)	421 (51,7)	20 (47,6)
ЧСС, уд/мин, Ме [Q25; Q75]	95 [77; 117]	80 [70; 97]	80 [66; 89]
ЖЭС высоких градаций (IVА+IVБ), n (%)	329 (40,4)	—	—
Паузы >2 сек, n (%)	102 (12,5)	—	—
Рентгенография и УЗИ			
Гидроторакс (двусторонний), n (%)	216 (26,5)	86 (10,6)	—
Асцит/следы жидкости, n (%)	224 (27,5)	—	—
Коронарная ангиография			
Выполнена, n (%)	525 (64,5)	—	—
Многососудистое поражение (≥ 2 сосудов), n (%)	142 (27,1)	—	—

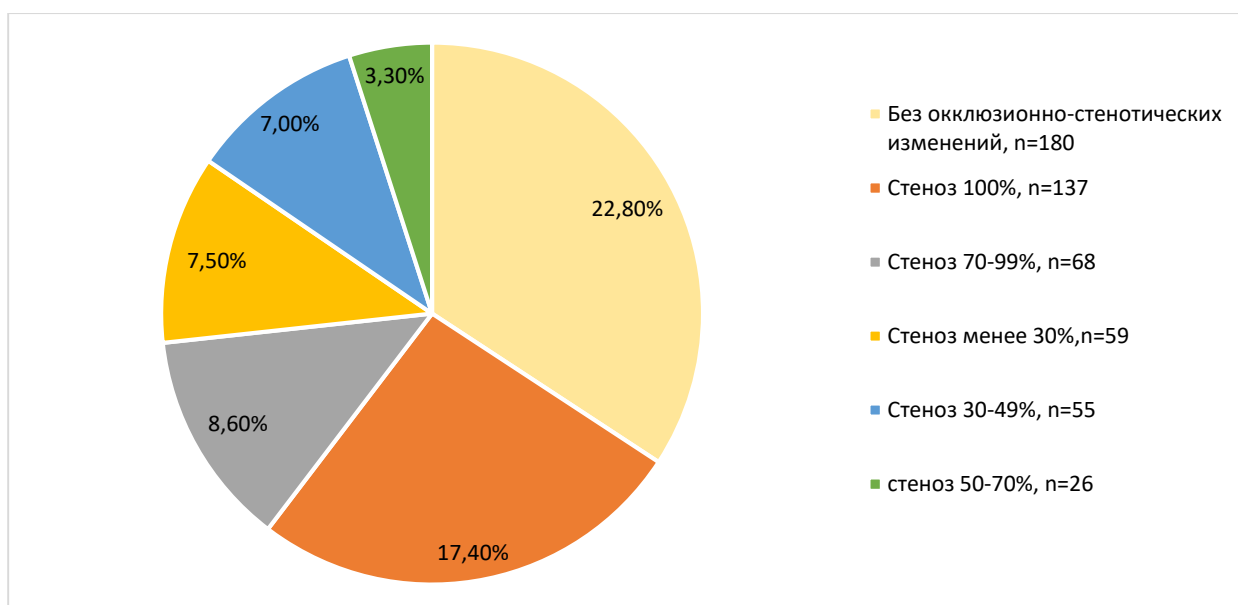


Рисунок 3 – Структура поражения коронарных артерий по данным коронарографии (n=525)

При эхокардиографическом исследовании медиана фракции выброса левого желудочка по Тейхольцу составила 48 [33; 58] %, что соответствует широкому спектру фенотипов сердечной недостаточности – от значительно сниженной до сохраненной. У пациентов выявлены умеренные признаки ремоделирования: конечный диастолический размер (КДР) составил 5,7 [5,2; 6,3] см, а конечно-диастолический объем (КДО) – 160 [130; 201] мл. Размер левого предсердия был увеличен до 5,05 [4,7; 5,5] см, что характерно для хронической диастолической дисфункции. Систолическое давление в легочной артерии (ДЛА сист.) – 44 [39; 51] мм рт. ст. – соответствовало легочной гипертензии I–II степени. Гидроперикард зарегистрирован у 118 (14,5 %) пациентов.

Размер левого предсердия, увеличенный в нашей когорте, является классическим маркером хронической диастолической дисфункции и повышения давления наполнения. Согласно мета-анализу MeRGE, увеличение площади левого предсердия ассоциируется с повышением риска смерти на 3 % на каждый 1 см² (ОШ 1,03, 95 % ДИ 1,02–1,05), а индекс площади левого предсердия – с 2,36-кратным повышением риска (ОШ 2,36, 95 % ДИ 1,80–3,08) независимо от возраста, класса NYHA и ФВ ЛЖ [131]. Обнаруженная легочная гипертензия (ДЛА сист. 44 мм рт. ст.) соответствует «пограничной» степени тяжести (40–50 мм рт. ст.). В

исследовании Badagliacca R. и соавт. (2018) у пациентов с ОДСН и ФВ ЛЖ <40 % пороговое значение ДЛА сист. 40 мм рт. ст. при выписке позволило с наилучшей чувствительностью и специфичностью стратифицировать пациентов на группы высокого и низкого риска, а сама легочная гипертензия на момент выписки являлась ключевым прогностическим фактором смертности и повторных госпитализаций в течение первого года после эпизода декомпенсации [38].

При анализе данных электрокардиографии и холтеровского мониторирования установлено, что фибрилляция или трепетание предсердий при поступлении зарегистрированы у 55,9 % пациентов, а в целом в анамнезе ФП отмечена у 73 % больных. Эта частота значительно превышает данные глобального регистра G-CHF (27 %) и сопоставима с результатами российских исследований: по данным регистра ОРАКУЛ-РФ, частота ФП у пациентов с ОДСН достигла 42,5 % [1, 83]. Столь высокая распространенность ФП в нашей когорте, вероятно, отражает тяжесть контингента и ключевую роль данного нарушения ритма в качестве триггера декомпенсации. Согласно результатам мета-анализа (2023), распространенность ФП при острой сердечной недостаточности составляет 32 % при СНнФВ, 38 % при СНунФВ и 43 % при СНсФВ [112], мы видим общую тенденцию в бóльшей доли пациентов с ФН в фенотипе СНунФВ (данные нашего исследования: в группе СНнФВ ФП диагностирована у 51,9 %, в группе СНунФВ - у 75,3 %, в группе СНсФВ – у 20,3 %). Наличие ФП ассоциируется с повышением риска смерти на 11–28 % в зависимости от фенотипа СН [112]. Кроме того, нами зарегистрирована высокая частота желудочковых экстрасистол высоких градаций: IVA стадия выявлена у 20,1 % пациентов, IVБ – у 20,3 %. Жизнеугрожающие желудочковые тахикардии (ЖТ) зафиксированы у 192 (23,6 %) больных. Эти данные подчеркивают высокую аритмогенную нагрузку у пациентов с ОДСН. Согласно результатам исследования GISSI-HF, повышенная вариабельность интервала QT, регистрируемая при холтеровском мониторировании, ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов с хронической СН [58].

При рентгенографии и ультразвуковом исследовании при поступлении двусторонний гидроторакс диагностирован у 26,5 % больных, асцит – у 27,5 %. К выписке частота гидроторакса снизилась до 10,6 %, что отражает эффективность диуретической терапии и позволяет использовать УЗИ плевральных полостей для мониторинга регресса застойных явлений.

Коронарная ангиография выполнена 525 пациентам (64,5 % когорты). Многососудистое поражение (стеноз >50 % в двух и более артериях) выявлено у 142 (27,1 %) обследованных, что подтверждает высокую распространенность ишемического генеза СН. Доля пациентов, которым была выполнена коронарография, сопоставима с данными итальянского национального исследования, где за 5 лет этот показатель составил 63,6 %. Раннее проведение коронарной ангиографии (в течение 14 дней от момента госпитализации) у пациентов с ОДСН ишемического генеза ассоциируется со снижением общей и сердечно-сосудистой смертности, а также частоты повторных госпитализаций по поводу декомпенсации СН [57].

3.1.3 Анализ терапии на разных этапах ведения

Оценка лекарственной терапии проведена на трех последовательных этапах: догоспитальном (амбулаторном, до индексной госпитализации), госпитальном (период стационарного лечения) и при выписке (рекомендованная схема после стабилизации состояния). Динамика частоты назначения основных классов препаратов представлена на рисунке 4.

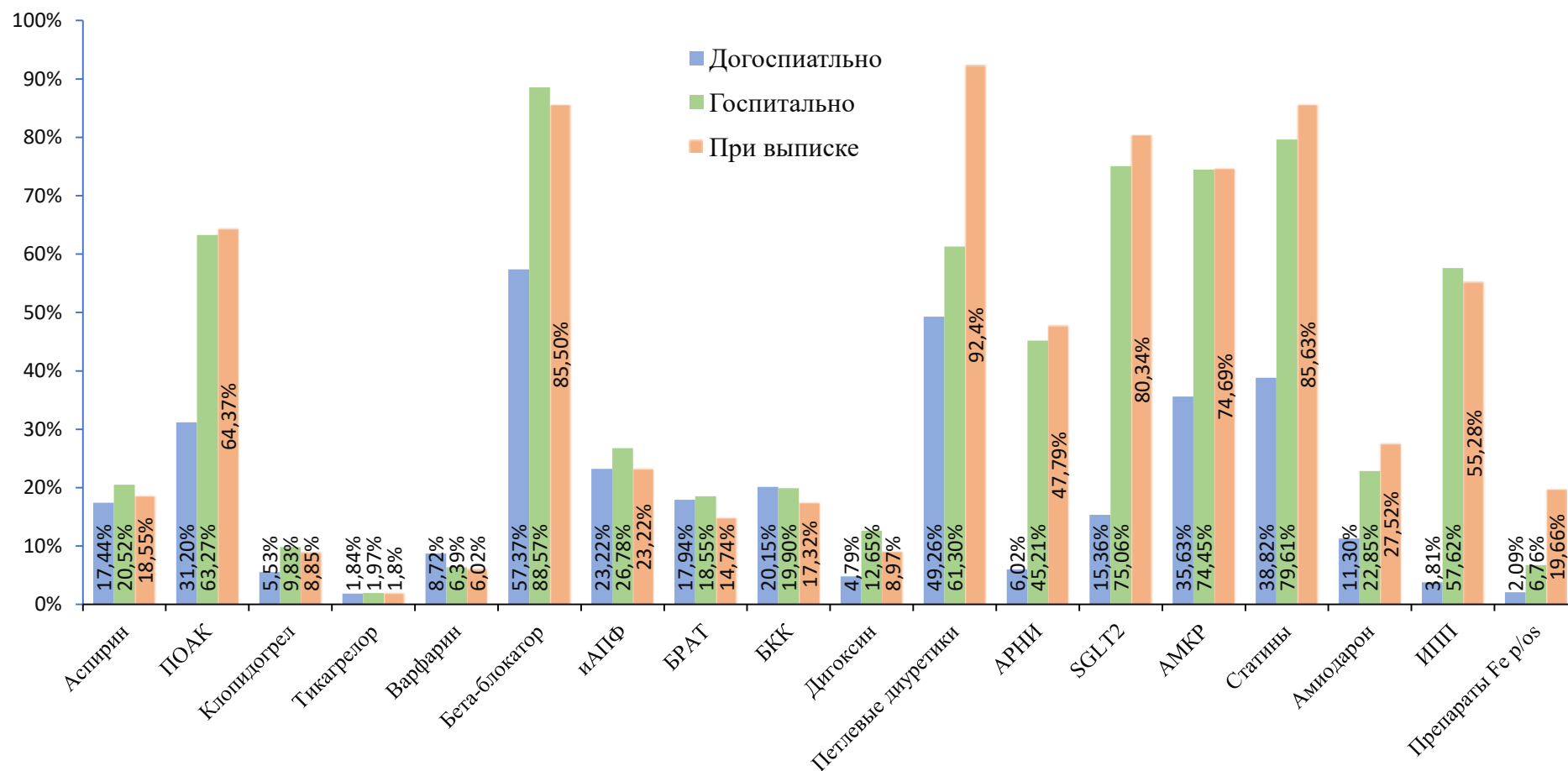


Рисунок 4 – Медикаментозная терапия на догоспитальном этапе, в стационаре и при выписке

Анализ амбулаторной терапии показал крайне низкую приверженность пациентов к современным стандартам лечения ХСН. Так, только 13 % больных с СНнФВ получали четырехкомпонентную схему, включающую ингибиторы РААС/АРНИ, β -адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2) (рисунок 5). Коррекция дефицита железа и анемии на догоспитальном этапе проводилась крайне редко – лишь у 7,3 % пациентов, главным образом с помощью пероральных препаратов железа. Тиазидные диуретики получали 4,42 % пациентов.

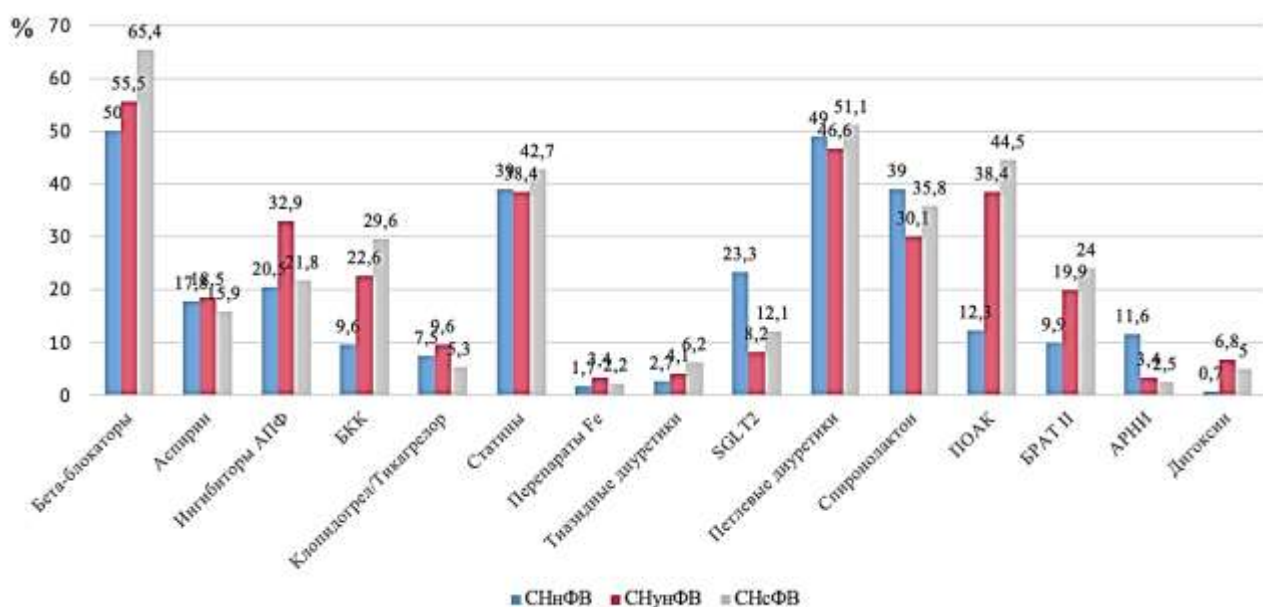


Рисунок 5 – Медикаментозная терапия догоспитального этапа в зависимости от фенотипа сердечной недостаточности по фракции выброса левого желудочка

Полученные данные отражают современные тенденции и ключевые проблемы в лечении ОДСН. Использование внутривенных петлевых диуретиков у подавляющего большинства пациентов (83,17 %) соответствует рекомендациям, согласно которым они остаются основой терапии для купирования застоя. В экспертных документах подчеркивается, что раннее измерение диуреза и натрийуреза после первого болюса диуретика помогает выявить пациентов с плохим ответом для своевременной эскалации дозы или добавления ацетазоламида

и тиазидов [110]. Однако, как отмечается в современных обзорах, диуретики часто назначаются в недостаточных дозах, что, возможно, не в полной мере отражает нашу практику, где высокая частота их применения сочеталась с эффективным купированием застоя [115].

Частота назначения инотропной поддержки (добутамин 11,92 %) сопоставима с данными международных регистров, где инотропы используются у 10–15 % госпитализированных пациентов с ОДСН, особенно при сниженном сердечном выбросе. В научном заявлении HFA ESC подчеркивается, что вазодилататоры и инотропы показаны при определенных фенотипах, в частности при кардиогенном шоке [52]. При этом добутамин, несмотря на улучшение гемодинамики, не продемонстрировал положительного влияния на отдаленные исходы, а его применение ограничено коротким курсом из-за риска аритмий и ишемии миокарда [63]. Таким образом, применение инотропов в нашем исследовании было оправданным и соответствовало реальной клинической практике у наиболее тяжелого контингента.

Внутривенная терапия препаратами железа была выполнена лишь 89 пациентам (10,93 %). Между тем, крупные рандомизированные исследования, такие как HEART-FID, показали, что карбоксимальтозат железа ассоциируется с потенциально клинически значимым (хотя и не статистически значимым) снижением общей смертности [62]. По данным мета-анализа, внутривенное железо снижает частоту госпитализаций по поводу СН, но не оказывает значимого влияния на общую или сердечно-сосудистую смертность [130]. Это частично объясняет отсутствие статистически значимых различий по исходам в нашей когорте между группами с коррекцией ДЖ и без нее. Тем не менее, столь низкая частота назначения внутривенного железа указывает на необходимость более активного выявления пациентов с ДЖ и соблюдения клинических рекомендаций, особенно в свете того, что дефицит железа, по нашим данным, является высокораспространенным.

Трансфузия эритроцитарной взвеси потребовалась 32 (3,93 %) пациентам с тяжелой анемией (Hb <80 г/л). Хотя в литературе нет убедительных доказательств

преимущества рутинных трансфузий при анемии у пациентов с ОДСН, они применяются при угрожающе низких показателях гемоглобина. Связь трансфузий с более высокой летальностью, выявленная в нашем анализе, вероятно, отражает не столько негативный эффект самой процедуры, сколько исходную тяжесть состояния пациентов.

Многочисленные исследования, в том числе работа PRE-UPFRONT-HF показывают, что во многих стационарах пациенты с сердечной недостаточностью при выписке получают далеко не все рекомендованные препараты, которые могли бы улучшить их прогноз [67]. В нашем исследовании доля пациентов, получавших ключевые классы препаратов (β -адреноблокаторы, иНГЛТ2, АМКР, АРНИ / иАПФ / БРА), к моменту выписки значительно возросла по сравнению с догоспитальным уровнем. Это является важным положительным результатом, свидетельствующим об эффективной оптимизации терапии в стационаре. Тем не менее, данные других авторов указывают на сохраняющуюся вариабельность клинической практики, что подчеркивает необходимость дальнейших усилий по стандартизации и повышению качества лечения пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности [158].

3.1.4 Функциональный статус и качество жизни

Тест 6-минутной ходьбы. Функциональный статус оценивали по тесту 6-минутной ходьбы (Т6МХ) перед выпиской: медиана пройденной дистанции составила 253,96 [167,5; 350] м. Длительность госпитализации (койко-дни) – 10,56 [8; 12] дней.

Через 12 месяцев Т6МХ повторен у 42 пациентов, завершивших полное протокольное наблюдение. Корреляционный анализ (Спирмена) выявил прямую связь средней силы между дистанцией при выписке и через год: $r = 0,586$ ($p < 0,001$) (рисунок 6).

Уравнение парной линейной регрессии: $Y_{\text{Т6МХ через год}} = 0,572 \times X_{\text{Т6МХ при выписке}} + 90,274$

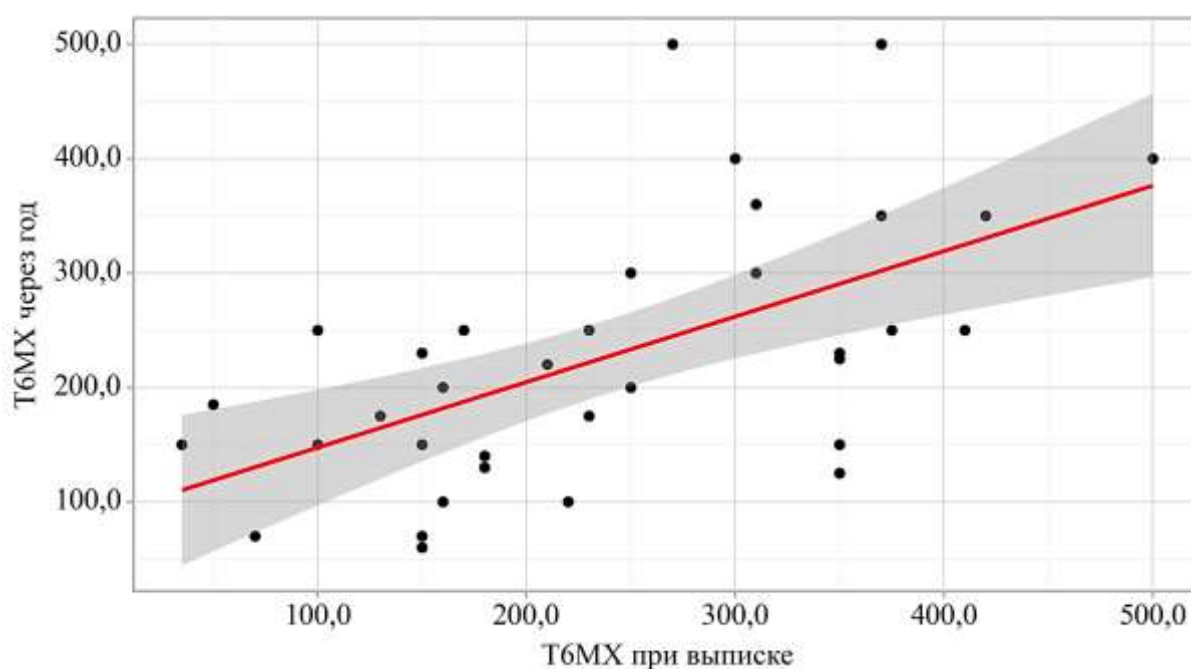


Рисунок 6 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость Т6МХ через год от Т6МХ при выписке

Коэффициент детерминации $R^2 = 0,344$ ($p < 0,001$). Дистанция Т6МХ при выписке объясняет 34,4 % вариации отдаленного функционального статуса.

Полученные нами результаты сопоставимы с литературными данными, согласно которым у пациентов с ХСН дистанция Т6МХ обычно составляет 300–400 м, а при тяжелой СН снижается до 200–300 м [61]. В нашей работе увеличение дистанции на каждые 10 метров ассоциировалось со снижением риска смерти на 2 %, что соотносится с данными о том, что каждое уменьшение на 10 метров дистанции Т6МХ увеличивает отношение шансов повторной госпитализации на 22 % [140]. В крупном норвежском регистре (5519 пациентов) Т6МХ, рассматриваемый как непрерывная переменная, был высокозначимым независимым предиктором смертности в многофакторном регрессионном анализе Кокса с отношением рисков 0,979 после поправки на 16 других переменных ($p < 0,001$) [74]. В нашем исследовании дистанция Т6МХ при выписке

продемонстрировала прямую корреляционную связь средней силы с дистанцией через год ($r = 0,586$), однако коэффициент детерминации $R^2 = 0,344$ показал, что лишь 34 % вариации отдаленного функционального статуса объясняется исходным уровнем. Это указывает на то, что, хотя Т6МХ при выписке является значимым прогностическим фактором, на отдаленный функциональный статус также влияют многочисленные сопутствующие факторы, включая прогрессирование заболевания, приверженность терапии и развитие коморбидных состояний.

Согласно данным многочисленных исследований, дистанция Т6МХ является важным независимым предиктором неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН [42, 132]. В мета-анализе 10 исследований, включившем пациентов с острой и хронической СН, Т6МХ cut-off расстояния, предсказывающие будущие госпитализации, варьировали от 200 до 468 м [49]. Полученная нами медиана 254 м находится в этом диапазоне, что подчеркивает высокий риск повторных госпитализаций в исследуемой когорте.

Уравнение парной линейной регрессии $Y = 0,572 * X + 90,274$ подтверждает, что пациенты с более высокой дистанцией при выписке сохраняют лучший функциональный статус и через год. Коэффициент регрессии 0,572 указывает на умеренную, но статистически значимую связь между показателями. Подобные результаты были получены в исследовании ESCAPE trial, где как дистанция Т6МХ при поступлении, так и при выписке были независимыми детерминантами смертности после поправки на возраст, креатинин, натрий, систолическое артериальное давление и класс NYHA (отношение рисков 0,657; $p = 0,016$) [120].

В нашем исследовании мы не оценивали прямую связь Т6МХ с повторными госпитализациями, однако литературные данные подтверждают, что снижение дистанции Т6МХ является сильным предиктором риска госпитализации. В систематическом обзоре Carballada С. и соавт. (2023) сообщается, что в 7 из 10 включенных исследований была выявлена статистически значимая связь между пройденной дистанцией и частотой повторных госпитализаций [49]. В исследовании Tabata М. и соавт. (2014), включавшем 252 пациента с ХСН, дистанция Т6МХ при выписке была значимым предиктором повторной

госпитализации по поводу декомпенсации СН в течение 3 лет (отношение шансов 1,22 на каждые 10 м уменьшения дистанции, $p < 0,001$). Пороговое значение 390 м имело чувствительность 75 % и специфичность 77 % [140]. В другом исследовании было показано, что дистанция Т6МХ менее 200 м при выписке является значимым пороговым значением для предсказания 30-дневной повторной госпитализации у пациентов с острой СН [151]. В исследовании Rostagno С. и соавт. (2003) с участием 214 пациентов с легкой и умеренной хронической сердечной недостаточностью было показано, что пороговое значение дистанции Т6МХ менее 300 м является простым и полезным прогностическим маркером сердечной смерти. Выживаемость в группе пациентов с дистанцией < 300 м была значительно ниже, чем у пациентов, преодолевших ≥ 300 м (62 % против 82 % за период наблюдения) [132].

К ограничениям нашего анализа следует отнести небольшой размер подгруппы, у которой был повторен Т6МХ через 12 месяцев ($n=42$), что могло повлиять на точность регрессионной модели и ограничить возможности стратифицированного анализа. Тем не менее, полученные результаты согласуются с данными литературы, подтверждающими прогностическую ценность Т6МХ при выписке, и могут быть использованы для улучшения стратификации риска у пациентов с ОДСН.

Качество жизни по опроснику КССQ. Оценка качества жизни проводилась с использованием валидированных опросников КССQ и EQ-5D. Исходные данные при поступлении получены у 335 пациентов. Динамика через 12 месяцев оценена в подгруппе из 42 пациентов, завершивших полное протокольное наблюдение. При поступлении «очень низкое» качество жизни (0–29 баллов) зафиксировано у 244 (72,8 %) пациентов, «низкое» (30–49 баллов) – у 91 (27,2 %). Пациентов с умеренным (50–74 балла) или хорошим (75–100 баллов) качеством жизни при поступлении не было, что отражает крайнюю степень тяжести состояния при ОДСН. Через 12 месяцев распределение значительно улучшилось: «низкое» качество жизни сохранилось у 16 (38,1 %) пациентов, «умеренное» появилось у 12 (28,6 %), «хорошее» – у 14 (33,3 %), а пациентов с «очень низким» качеством не осталось. При стратификации по исходному КССQ установлено, что 65 % пациентов с

исходно низким баллом (30–49) сохраняли «очень низкое» качество жизни через год ($p = 0,001$, критерий χ^2).

Полученные данные о значительном улучшении качества жизни через год после эпизода ОДСН согласуются с результатами международного регистра REPORT-HF, согласно которому почти у трети выживших пациентов через 6 месяцев регистрировалось хорошее качество жизни ($KCCQ > 75$), причем пациенты с наилучшим статусом здоровья были моложе, имели впервые возникшую СН и более высокий исходный $KCCQ$ [105].

Прогностическая значимость $KCCQ$ подтверждается данными крупных регистров и мета-анализов. В исследовании Johansson I. и соавт., 2021 показано, что каждое снижение $KCCQ$ -12 на 10 пунктов ассоциируется с 18 % повышением риска смерти от всех причин (ОР 1,18; 95 % ДИ 1,17–1,20), а у пациентов с $KCCQ$ -OSS < 25 риск смерти был в 1,5–2,0 раза выше по сравнению с пациентами с $KCCQ$ -OSS ≥ 75 [82]. Мета-анализ 2024 года, включивший 34 927 пациентов, подтвердил эти данные: снижение $KCCQ$ на 10 пунктов повышало риск общей смертности на 12 % и риск госпитализации по поводу СН на 14 % [85]. В исследовании GISSI-HF установлено, что низкий балл $KCCQ$ (< 25) предсказывал смерть с ОШ 1,85 (95 % ДИ 1,16–2,95) [117]. Согласно данным регистра REPORT-HF, у пациентов с $KCCQ$ -12 < 25 доля госпитализированных по поводу СН достигала 37 %, а умерших – 20 %, тогда как при $KCCQ \geq 75$ эти показатели составили 7 % и 5 % соответственно [105].

Таким образом, исходно крайне низкие показатели $KCCQ$ у большинства пациентов свидетельствуют о тяжелом состоянии при госпитализации и позволяют рассматривать данный опросник как инструмент стратификации риска. Значительное улучшение качества жизни через год после эпизода ОДСН согласуется с данными международных регистров и подтверждает, что оценка $KCCQ$ может быть полезна для долгосрочного прогнозирования исходов.

Качество жизни по опроснику EQ-5D-5L. При поступлении наиболее выраженные ограничения у пациентов отмечались по доменам «Подвижность» (медиана 4 [4; 5]) и «Привычная повседневная деятельность» (медиана 4 [4; 5]), что указывает на серьезные функциональные нарушения. Домен «Уход за собой»

страдал в меньшей степени (2 [1; 3]), а показатели «Боль/Дискомфорт» (2 [1; 3]) и «Тревога/Депрессия» (3 [2; 4]) соответствовали умеренным психоэмоциональным расстройствам. Общее восприятие здоровья по визуальной аналоговой шкале (EQ VAS) в среднем составило 40 [30; 45] %.

Через 12 месяцев зафиксирована положительная динамика (таблица 4). Медиана баллов по домену «Подвижность» снизилась с 4 до 3, по домену «Привычная повседневная деятельность» – с 4 до 3, что отражает переход от серьезных к умеренным ограничениям. Уровень «Тревога/Депрессия» улучшился с 3 до 2 (с умеренных до небольших проблем). Показатель «Уход за собой» существенно не изменился (2 [1; 3] как на старте, так и через год). При этом отмечено некоторое увеличение интенсивности боли и дискомфорта (с 2 до 3 баллов, $p < 0,05$), а EQ VAS выросла до 50 [45; 70] % ($p < 0,001$).

Таблица 4 – Показатели опросника EQ-5D-5L у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности при поступлении и через 12 месяцев, Ме [Q25; Q75]

Домен	При поступлении, (n=335)	Через 12 месяцев, (n=42)	p
Подвижность, балл	4 [4; 5]	3 [2; 4]	0,003
Уход за собой, балл	2 [1; 3]	2 [1; 3]	<0,001
Привычная повседневная деятельность, балл	4 [4; 5]	3 [2; 3]	<0,001
Боль/Дискомфорт, балл	2 [1; 3]	3 [2; 3]	<0,001
Тревога/Депрессия, балл	3 [2; 4]	2 [1; 3]	<0,001
Шкала EQ-VAS, %	40 [30; 45]	50 [45; 70]	<0,001

При оценке стабильности показателей у 42 пациентов, прошедших полное наблюдение, выявлены высокие корреляции между результатами при выписке и через год: для подвижности $\rho = 0,448$ ($p = 0,003$), ухода за собой $\rho = 0,861$ ($p <$

0,001), привычной деятельности $\rho = 0,540$ ($p < 0,001$), боли/дискомфорта $\rho = 0,774$ ($p < 0,001$) и EQ VAS $\rho = 0,933$ ($p < 0,001$). Для домена «Тревога/Депрессия» построено уравнение линейной регрессии: $Y = 0,928 \times X + 0,934$ ($r = 0,799$, $p < 0,001$, $R^2 = 0,638$).

Полученные результаты согласуются с литературными данными о том, что EQ-5D-5L является валидным инструментом для оценки качества жизни у пациентов с сердечной недостаточностью [92]. Согласно анализу объединенных данных исследований DAPA-HF и DELIVER, EQ-5D выявил проблемы, не часто ассоциируемые с СН (например, боль), а также проблемы, которые обычно не количественно оцениваются (например, тревога/депрессия). При этом дапаглифлозин улучшал несколько доменов качества жизни и, возможно, уменьшал выраженность тревоги/депрессии (ОШ 1,10; $p=0,034$) [159]. В нашем исследовании также отмечено, что уровень «Тревога/Депрессия» улучшился с 3 до 2 баллов, что может отражать положительное влияние комплексной терапии СН на психоэмоциональный статус пациентов. Вместе с тем, медиана по домену «Боль/Дискомфорт» увеличилась с 2 до 3 ($p < 0,05$). Этот парадоксальный феномен, возможно, объясняется тем, что по мере улучшения общего состояния и повышения физической активности пациенты начинают предъявлять больше жалоб на болевые ощущения, которые ранее маскировались тяжестью основного заболевания.

Построенное уравнение регрессии для EQ VAS (EQ VAS через год = $1,146 \times$ EQ VAS при выписке + 14,285, $R^2 = 0,878$, $p < 0,001$) указывает на то, что субъективная оценка здоровья при выписке является достаточно точным предиктором того, как пациент будет себя чувствовать через год. Аналогичные выводы были получены в исследовании ASCEND-HF, где более низкие значения EQ-5D VAS у пациентов с ОСН коррелировали с неблагоприятными исходами, включая 30-дневную смерть и повторные госпитализации [31].

Полученные данные подтверждают, что оценка качества жизни с помощью валидированных опросников это неотъемлемая часть комплексного обследования пациентов с ОДСН. KCCQ и EQ-5D-5L не только характеризуют тяжесть состояния

в остром периоде, но и позволяют прогнозировать отдаленные исходы, включая риск повторных госпитализаций и летальности. Высокая прогностическая способность EQ VAS ($R^2 = 0,878$) позволяет рассматривать этот простой инструмент как возможный метод стратификации риска уже на этапе выписки.

3.1.5 Исходы и причины повторных госпитализаций

За время пребывания в стационаре у 36 пациентов (4,4 %) зарегистрирована остановка кровообращения, 38 (4,7 %) потребовалась искусственная вентиляция легких, у 5 (0,6 %) развились тромбоэмболические осложнения (ОНМК). Госпитальная летальность составила 4,05 % (33 пациента). Жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма по данным холтеровского мониторинга выявлены у 192 пациентов (23,6 %).

В течение 12 месяцев наблюдения летальность достигла 42,1 % (343 пациента). Повторная госпитализация по поводу ОДСН зарегистрирована у 256 (31,5 %) пациентов.

В подгруппе пациентов, завершивших полное протокольное наблюдение ($n=42$), ЖТ зафиксирована у 5 (11,9 %), имплантация кардиовертера-дефибриллятора выполнена 6 (14,3 %) пациентам.

Госпитальная летальность в нашем исследовании (4,05 %) оказалась сопоставима с результатами европейского регистра ESC-HFA EORP (3,4 % для СНнФВ, 2,2 % для СНсФВ) [50] и ниже, чем в глобальном исследовании ALARM-HF (12 %) [66]. Показательно, что в российском регистре ОРАКУЛ-РФ госпитальная летальность в 2015 г. составляла 9 % [1], что, вероятно, отражает не только тяжесть пациентов, но и разницу в дизайне и временном периоде исследования. Жизнеугрожающие желудочковые тахиаритмии, выявленные у 23,6 % наших пациентов, являются известным предиктором внезапной смерти при СН. Согласно данным обзора JACC (2023), у пациентов с неишемической

кардиомиопатией и ФВ ЛЖ <35 % до 30 % всех смертей имеют аритмогенную природу, что подтверждает высокую прогностическую значимость желудочковых тахиаритмий в этой когорте пациентов [54].

Годовая летальность в нашей когорте (42,1 %) оказалась выше, чем в зарубежных регистрах: в итальянском регистре IN-HF этот показатель составил 24 % [144], а в глобальном исследовании EVOLUTION-HF – 28 % [43]. Столь высокая смертность в нашем исследовании, вероятно, связана с исходно более тяжелым статусом пациентов. В регистре ОРАКУЛ-РФ годовая летальность достигала 43 % [1], что почти идентично нашим данным и может отражать особенности российской популяции (поздняя обращаемость, высокая коморбидность). Частота повторных госпитализаций по поводу ОДСН в течение года в нашем исследовании (31,5 %) оказалась сопоставима с 30-дневной частотой регоспитализаций в регистре «ОРАКУЛ-РФ» (31 %), однако кумулятивная годовая частота в этом регистре была значительно выше и составила 62,5 % [1], что согласуется с данными мета-анализа, подтверждающего стабильно высокий уровень ранних регоспитализаций при ОДСН [89].

Среди причин повторных госпитализаций преобладали фибрилляция предсердий (31,7 %) и прогрессирующая/нестабильная стенокардия (27,8 %). ОНМК составило 12,7 %, ОДСН на фоне приобретенных пороков сердца – 8,7 %, инфаркт миокарда – 7,1 %. Остальные причины (нарушения ритма, блокады, плановые госпитализации по ИБС, эндокардит, гипертоническая болезнь) суммарно не превышали 12 %. Анализ причин повторных госпитализаций выявил доминирование фибрилляции предсердий (31,7 %), что подтверждает ключевую роль ФП как триггера декомпенсации. Аналогичные данные были получены в крупном исследовании Schupp Т. и соавт. (2024), где у пациентов с СНунФВ наличие ФП было независимым предиктором комбинированной конечной точки (смертность от всех причин и госпитализация по поводу СН) с ОШ 2,068 (95 % ДИ 1,802–2,375; $p=0,01$) [136]. Высокая доля пациентов с прогрессирующей/нестабильной стенокардией (27,8 %) отражает высокую распространенность ишемического генеза СН в нашей когорте и требует активной реваскуляризации для улучшения прогноза (рисунок 7).

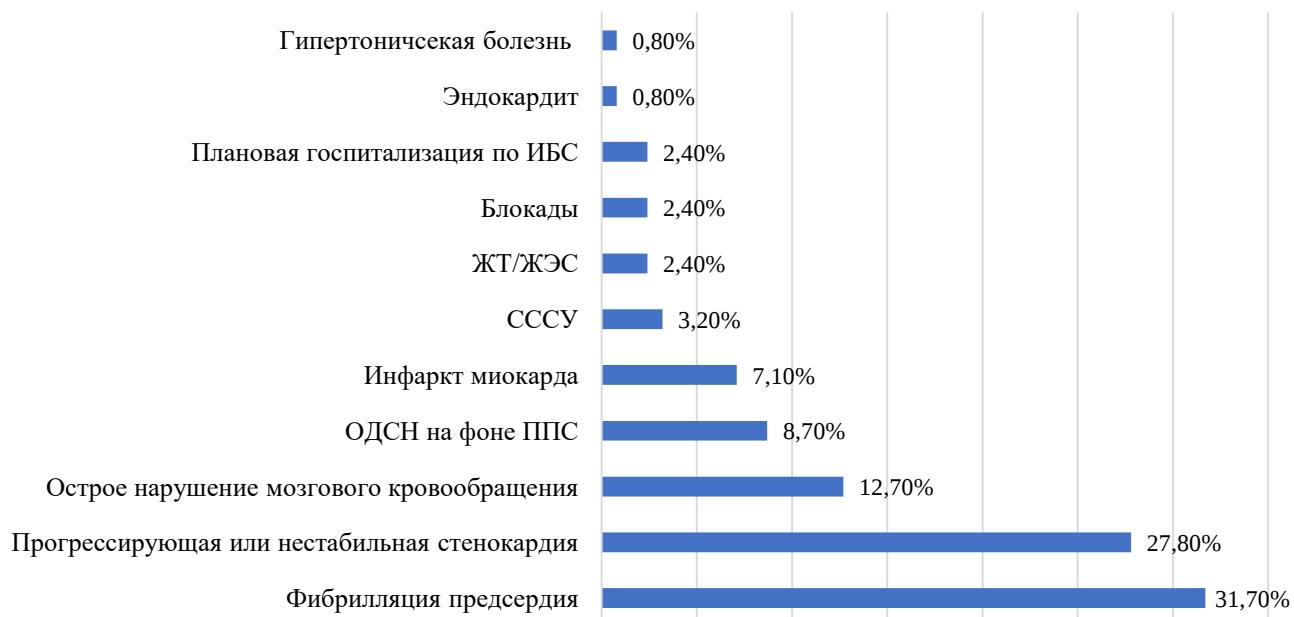


Рисунок 7 – Причины повторных госпитализаций в течение 1 года после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности

Таким образом, полученные данные подтверждают высокую частоту как ранних (остановки кровообращения, ИВЛ), так и отдаленных (годовая летальность 42,1 %) неблагоприятных исходов у пациентов с ОДСН в реальной клинической практике. Выявленные причины повторных госпитализаций (ФП, нестабильная стенокардия) диктуют необходимость активной коррекции аритмий и реваскуляризации. Выявленная нами частота имплантации ИКД (14,3 %) сопоставима с мировыми данными и свидетельствует о правильной стратификации пациентов с высоким риском внезапной сердечной смерти.

3.1.6 Сравнительная характеристика фенотипов сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка

Для детального анализа пациенты были стратифицированы на три фенотипа: СНсФВ (ФВ ЛЖ ≥ 50 %, $n=365$), СНунФВ (ФВ ЛЖ 41–49 %, $n=173$) и СНнФВ (ФВ ЛЖ ≤ 40 %, $n=276$). Клинико-демографические различия представлены в таблице 5, p -значение рассчитано с использованием критерия χ^2 (для качественных) или

критерия Краскела–Уоллиса (для количественных) при $df=2$ (три сравниваемые группы).

Таблица 5 – Клиническая характеристика фенотипов сердечной недостаточности в зависимости от величины фракции выброса левого желудочка

Параметр	Фенотип СН			p (df=2)
	СНнФВ, n=276	СНунФВ, n=173	СНсФВ, n=365	
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	68 [47; 77]	72 [53; 80]	74 [57; 83]	<0,0001
Мужской пол, n (%)	205 (56,0)	80 (47,1)	116 (42,7)	0,0329
Инфаркт миокарда, n (%)	141 (38,5)	66 (38,8)	75 (27,2)	0,0200
Стенокардия, n (%)	62 (16,9)	41 (24,1)	102 (36,9)	0,0007
ФП/ТП, n (%)	190 (51,9)	128 (75,3)	56 (20,3)	0,0087
ОНМК/ТИА, n (%)	43 (11,7)	28 (16,5)	62 (22,5)	0,0523
Заболевания периферических артерий, n (%)	42 (11,5)	28 (16,5)	123 (44,6)	0,1001
ЧКВ, n (%)	71 (19,4)	36 (21,2)	58 (21,0)	0,7529
АКШ, n (%)	24 (6,6)	14 (8,2)	23 (8,3)	0,3449
ХБП, n (%)	178 (48,6)	67 (39,4)	162 (58,7)	0,0260
СД 2 типа, n (%)	84 (22,9)	59 (34,7)	140 (50,7)	0,0103
АГ, n (%)	337 (92,1)	148 (87,1)	239 (86,6)	0,0591
ИМТ ≥ 25 кг/м ² , n (%)	180 (49,2)	113 (66,5)	255 (92,4)	0,0319
ИМТ кг/м ² , Me [Q25; Q75]	28 [23; 32]	31 [26; 37]	31 [27; 38]	0,0293
Индекс Чарлсона (CCI), балл, M $\pm$ SD	6,06 $\pm$ 2,01	7,43 $\pm$ 1,84	8,21 $\pm$ 2,31	0,0311
Коморбидность, Me [Q25; Q75]	1,7 [1,5; 2,6]	2,7 [1,4; 3,3]	3,8 [2,6; 4,5]	0,0231

Сравнительный анализ клинико-демографических характеристик пациентов с различными фенотипами сердечной недостаточности выявил закономерные различия, хорошо согласующиеся с современными представлениями. Пациенты с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса ($n=276$, 34,0 %) были значимо моложе (медиана возраста 68 лет) и чаще были мужчинами (56,0 %). Напротив, в группе с сохраненной фракцией выброса ($n=365$, 45,0 %) преобладали женщины (65,9 %) и пациенты более старшего возраста (медиана 74 года). Пациенты с умеренно сниженной фракцией выброса ($n=173$, 21,0 %) занимали по этим показателям промежуточное положение.

Выявленные гендерно-возрастные различия полностью соответствуют данным крупных эпидемиологических исследований. Согласно обзору Arata A. и соавт. (2023), у мужчин чаще развивается сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, тогда как у женщин преимущественно СН с сохраненной фракцией выброса [35]. В регистре Кардиологического фриульского венецианского края (Италия) также было показано, что пациенты с СНсФВ были старше (средний возраст 80 ± 10 лет) и чаще были женщинами (52 %), по сравнению с пациентами с СНнФВ, среди которых женщины составили только 27 % [133]. Мета-анализ Liang M. и соавт. (2022), включивший 27 проспективных исследований, также подтвердил, что пациенты с СНсФВ были старше и имели более высокую долю женщин, а также чаще страдали артериальной гипертензией и сахарным диабетом, в то время как у пациентов с СНнФВ и СНунФВ преобладала ишемическая болезнь сердца и хроническая болезнь почек [97].

Полученные нами данные о более высокой частоте ишемического генеза и постинфарктного кардиосклероза при СНнФВ согласуются с российскими данными (регистр ПРИОРИТЕТ-ХСН), где перенесенный инфаркт миокарда значительно чаще наблюдался в группе СНнФВ (58,8 % против 28,4 % в группе СНсФВ), а ИБС встречалась у 73,3 % при СНнФВ и у 68,6 % при СНсФВ [26]. Аналогичная закономерность описана в мета-анализе Сапера М. и соавт. (2025), включившем 122 рандомизированных клинических исследования с участием 169 855 пациентов, где частота ИБС при СНнФВ составила 57,8 % [46].

Высокая распространенность фибрилляции предсердий в группе СНунФВ (41,3 %), выявленная в нашем исследовании, также нашла подтверждение в литературе. Согласно исследованию RELAX-AHF-2, у пациентов с ОСН выделяется отдельный коморбидный кластер «пожилые/ФП», характеризующийся наиболее старшим возрастом и высокой частотой ФП [71]. Пациенты с СНунФВ занимают промежуточное положение между СНнФВ и СНсФВ, часто сочетая черты обоих фенотипов. По данным систематического обзора 2024 года, распространенность ФП при острой сердечной недостаточности увеличивается от СНнФВ к СНсФВ (32 % против 43 %), что также подтверждает нарастание бремени аритмии с увеличением возраста и коморбидной нагрузки [112]. В российском регистре ПРИОРИТЕТ-ХСН распространенность ФП/трепетания предсердий в целом по когорте составила 42,5 %, что близко к нашим данным [26].

Преобладание сахарного диабета 2 типа, ожирения и хронической болезни почек в группе СНсФВ в нашей когорте является классическим признаком этого фенотипа. В мета-анализе Liang M. и соавт. (2022) также было показано, что пациенты с СНсФВ имели более высокую распространенность гипертонии, диабета и ожирения [97]. Эти заболевания являются ключевыми факторами риска развития диастолической дисфункции и ремоделирования миокарда, характерных для СНсФВ. В исследовании RELAX-AHF-2 выделен отдельный «метаболический» кластер коморбидностей (ожирение, гипертензия), который также ассоциирован с фенотипом СНсФВ [71].

Полученное распределение фенотипов СН в нашей когорте (СНнФВ – 34,0 %, СНунФВ – 21,0 %, СНсФВ – 45,0 %) отражает общемировую тенденцию к увеличению доли пациентов с сохраненной фракцией выброса среди госпитализированных больных. Эти данные хорошо согласуются с результатами российского регистра ПРИОРИТЕТ-ХСН, где доля СНсФВ составила 40,4 %, СНнФВ – 34,9 %, а СНунФВ – 24,7 % [26]. В то же время в европейском регистре ESC HF LT зарегистрировано иное распределение: СНнФВ – 53 %, СНунФВ – 18 %, СНсФВ – 29 % [97]. Более высокая доля СНсФВ в российских когортах, вероятно,

связана со старением населения, накоплением коморбидной патологии и особенностями организации медицинской помощи.

Несколько более низкая доля пациентов с СНнФВ в нашей группе госпитализированных больных по сравнению с амбулаторной когортой регистра ПРИОРИТЕТ-ХСН (34,0 % против 42,4 % в той же работе) может объясняться тем, что пациенты с СНнФВ, получающие современную терапию, реже требуют госпитализации, тогда как больные с СНсФВ госпитализируются чаще из-за декомпенсации на фоне коморбидной патологии [26]. В целом, полученные данные подтверждают гетерогенность сердечной недостаточности и необходимость дифференцированного подхода к лечению в зависимости от фенотипа.

3.2 Распространенность дефицита железа у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности

В современной кардиологии ДЖ рассматривается не просто как частое коморбидное состояние, а как активный участник патогенеза и прогрессирования СН [126]. Железо служит критическим кофактором ферментов дыхательной цепи митохондрий, и его недостаток приводит к нарушению энергетического обмена в кардиомиоцитах, способствуя развитию диастолической дисфункции, фиброза и ремоделирования миокарда [77, 142]. Диагностика ДЖ у пациентов с СН регламентирована рекомендациями Европейского общества кардиологов 2021 года и Российского кардиологического общества. Согласно этим документам, выделяют абсолютный ДЖ – уровень сывороточного ферритина <100 мкг/л (независимо от КНТЖ) и функциональный ДЖ – ферритин 100–299 мкг/л в сочетании с КНТЖ <20 % [4, 18, 104].

В настоящем исследовании диагностика ДЖ проводилась в соответствии с указанными критериями. В общей когорте ($n=814$) данные о ферритине

отсутствовали у 249 пациентов (30,6 %). После их исключения референтная группа для расчета распространенности абсолютного ДЖ составила 565 человек. Среди них абсолютный ДЖ зарегистрирован у 333 пациентов, что соответствует 59,0 %. Таким образом, у госпитализированных пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, у которых был определен ферритин, почти 60 % имели истощение запасов железа.

Анемия (гемоглобин <120 г/л для женщин и <130 г/л для мужчин) в общей когорте выявлена у 321 пациента (39,4 %). В референтной группе ($n=565$) анемия зарегистрирована у 236 человек (41,8 %). Следовательно, распространенность анемии в исследуемой популяции составила около 40 %, что значительно ниже распространенности абсолютного ДЖ (59 %). Это подтверждает, что дефицит железа встречается чаще, чем анемия, и является самостоятельным состоянием, не всегда сопровождающимся снижением гемоглобина. Сочетание анемии и абсолютного ДЖ в общей когорте зарегистрировано у 165 человек (20,3 % от всей когорты), изолированная анемия (без ДЖ) – у 71 человека (8,7 %), а анемия при отсутствии данных о ферритине – у 85 пациентов (10,4 %).

Для более детальной оценки структуры ДЖ в рамках подисследования ($n=232$) всем пациентам определяли КНТЖ. Абсолютный ДЖ выявлен у 121 пациента (52,2 %), функциональный ДЖ – у 30 пациентов (12,9 %). Кроме того, комбинированный критерий (КНТЖ <20 % + сывороточное железо <13 мкмоль/л) выявил ДЖ у 90 человек (38,8 %). При анализе подгруппы пациентов с анемией в подисследовании (всего 109 человек) абсолютный ДЖ зафиксирован у 61 человека (56,0 %), функциональный ДЖ – у 17 (15,6 %), а по комбинированному критерию ДЖ диагностирован у 70 человек (64,2 %). Эти данные демонстрируют, что даже среди больных с анемией дефицит железа носит смешанный характер и не ограничивается только абсолютным истощением запасов.

Полученные нами результаты согласуются с данными крупных международных и российских регистров, но имеют и определенные отличия. Во французском исследовании CARDIOFer ($n=832$) абсолютный ДЖ диагностирован у 40,6 % мужчин и 48,9 % женщин, а общая распространенность ДЖ составила

68,6 % и 75,3 % соответственно [55, 56]. В работе Weiss G. и соавт. (2025) с использованием критериев ESC частота ДЖ у пациентов с ОДСН достигла 79,9 % [157], а в российской популяции, по данным Смирновой Е.А. и соавт. (2023), ДЖ выявлен у 80,0 % госпитализированных больных [20]. Сходство всех этих исследований, включая наше, заключается в подтверждении очень высокой распространенности ДЖ при ОДСН – от 50 до 80 %. Основное отличие – несколько более низкая частота абсолютного ДЖ в нашей когорте (59 % против 80 % в работе Смирновой). Это расхождение может объясняться тем, что у 30,6 % больных отсутствовали данные о ферритине, что могло несколько исказить итоговую распространенность.

Важным клиническим наблюдением явилось то, что изолированная анемия (без ДЖ) встречалась лишь в 10 % случаев среди пациентов с СНунФВ и 9,8 % среди пациентов с СНнФВ, тогда как изолированный ДЖ (без анемии) преобладал в группе СНунФВ, а сочетание анемии и ДЖ – в группе СНсФВ. Эти данные подтверждают независимость дефицита железа от анемии, что ранее было убедительно показано в российском регистре ДЖ-ХСН-РФ, где только 43,5 % пациентов с ДЖ имели сниженный гемоглобин [12, 13]. Следовательно, отсутствие анемии не исключает наличия дефицита железа, и рутинное определение ферритина и КНТЖ необходимо всем пациентам с ОДСН, независимо от уровня гемоглобина.

3.2.1 Клинико-анамнестическая стратификация групп в зависимости от степени тяжести дефицита железа

При сопоставлении групп с ДЖ и без ДЖ выявлены статистически значимые различия по ряду клинико-лабораторных и инструментальных параметров. Пациенты с ДЖ были значимо старше (76 [54; 83] лет против 69 [47; 79] лет, $p < 0,05$), что согласуется с данными российского регистра ДЖ-ХСН-РФ, где медиана

возраста пациентов с ДЖ составила 70,0 лет против 66,0 лет в группе без ДЖ [12, 13]. У больных с ДЖ чаще регистрировались сахарный диабет 2 типа (37,0 % против 31,5 %), ожирение (77,3 % против 52,6 %) и хроническая болезнь почек (53,9 % против 44,5 %). Высокая частота ожирения у пациентов с ДЖ может быть связана с хроническим системным воспалением, характерным для адипозной ткани: провоспалительные цитокины (в частности, интерлейкин-6) стимулируют синтез гепсидина в печени, что приводит к блокаде высвобождения железа из макрофагов и энтероцитов – функциональный ДЖ [32, 48]. Аналогичная закономерность описана в исследовании Ebner N. и соавт. (2016), где ожирение и сахарный диабет 2 типа были независимыми предикторами ДЖ у пациентов с ХСН [60] (таблица 6).

Таблица 6 – Значение маркеров дефицита железа и N-терминального фрагмента про-мозгового натрийуретического пептида в группах сравнения, Me [Q25; Q75]

Параметр	Без ДЖ (n= 325)	ДЖ (n= 489)	p
Ферритин, мкг/л	120,8 [107,1; 167,5]	34,2 [18; 67,1]	0,0001
Железо, мкмоль/л	26,9 [14,3; 34,7]	8,1 [4,0; 10,2]	0,0001
ОЖСС, мкмоль/л	61,4 [42,9; 84,3]	78,3 [59,2; 91,5]	0,0023
КНТЖ, %	34,2 [23,6; 54,3]	18,9 [14,1; 22,7]	0,0166
NT-proBNP, пг/мл	1981,2 [1221,5; 3241,7]	2810,8 [1783,6; 4198,3]	0,0041

У пациентов с ДЖ также регистрировались более высокие уровни NT-proBNP (2810,8 [1783,6; 4198,3] пг/мл против 1981,2 [1221,5; 3241,7] пг/мл, $p=0,0041$) и более низкие показатели гемоглобина (126 [108; 143] г/л против 141 [127; 152] г/л, $p<0,001$). Эти данные подтверждают, что ДЖ ассоциирован с более тяжелым течением СН и нейрогормональной активацией, что ранее было продемонстрировано в работах Jankowska E.A. и соавт. (2014) [80] и Кобалова Ж.Д. и соавт. (2023) [9].

При оценке эхокардиографических параметров у пациентов с ДЖ выявлены более выраженные признаки ремоделирования миокарда: более низкая фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) – 54 [42; 62] % против 61 [50; 65] % ($p < 0,001$); большие конечный диастолический размер (КДР) – 5,8 [5,4; 6,4] см против 5,5 [5,2; 6,1] см ($p < 0,001$); большой конечно-диастолический объем (КДО) – 166,0 [141,0; 210,3] мл против 154,0 [135,0; 185,0] мл ($p < 0,001$); а также более высокая частота диастолической дисфункции ($E/A < 1$ у 40,6 % против 23,6 %, $p < 0,001$). Эти результаты согласуются с экспериментальными данными Naito Y. и соавт. (2015), которые показали, что хронический ДЖ приводит к активации рецепторов эритропоэтина в миокарде, что ассоциируется с развитием гипертрофии левого желудочка и интерстициального фиброза [116]. Кроме того, в работе Inserte J. и соавт. (2021) продемонстрировано, что ДЖ нарушает баланс в системе матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов, способствуя избыточному накоплению коллагена в интерстиции [79].

В таблице 7 представлена сравнительная клинко-анамнестическая характеристика пациентов в зависимости от типа ДЖ. Как видно из таблицы, пациенты с функциональным ДЖ ($n=30$) имели наиболее неблагоприятный профиль: у них зафиксированы самые высокие уровни NT-proBNP, самая низкая ФВ ЛЖ, максимальное давление в легочной артерии и наихудшая толерантность к физической нагрузке (по тесту 6-минутной ходьбы). Годовая летальность в этой группе составила 66,7 %, что почти вдвое выше, чем в группе без ДЖ (36,0 %, $p < 0,001$). Эти данные полностью соответствуют результатам исследования Jankowska E.A. и соавт. (2014), где именно сочетание низкого КНТЖ и повышенного уровня растворимого рецептора трансферрина, отражающего тканевой дефицит железа, ассоциировалось с наибольшей смертностью после эпизода ОДСН [80].

Таблица 7 – Сравнительная клинико-anamnestическая характеристика пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в зависимости от типа дефицита железа

Параметр	Без ДЖ (n=326)	Функциональный ДЖ, (n=30)	Абсолютный ДЖ, (n=333)	Комбинированный ДЖ, (n=90)	p
Демографические данные					
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	69 [47; 78]	70 [64; 78]	71 [65; 80]*	74 [66; 82]*	<0,001
Мужской пол, n (%)	166 (50,9)	19 (63,3)	147 (44,1)*	43 (47,8)	<0,001
Коморбидная патология					
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	103 (31,6)	16 (54,5)*	122 (36,7)	42 (46,8)*	<0,001
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²), n (%)	172 (52,8)	23 (76,2)*	247 (74,3)*	56 (62,2)	<0,001
Хроническая болезнь почек (СКФ <60 мл/мин), n (%)	145 (44,5)	17 (53,8)	179 (53,9)*	49 (54,4)	0,018
Фибрилляция предсердий, n (%)	237 (72,7)	22 (73,3)	240 (72,1)	62 (68,9)	0,968
ХОБЛ/Бронхиальная астма, n (%)	68 (20,9)	7 (23,3)	77 (23,1)	23 (25,6)	0,329
Лабораторные показатели					
Гемоглобин, г/л, Me [Q25; Q75]	141 [127; 152]	124 [103; 144]*	126 [108; 143]*	110 [99;124]*	<0,001
NT-proBNP, пг/мл, Me [Q25; Q75]	1981 [1221; 3242]	2812 [1863; 4276]*	2799 [1694; 4156]*	4700 [2650; 10300]*	<0,001

Продолжение таблицы 7

Параметр	Без ДЖ (n=326)	Функциональный ДЖ, (n=30)	Абсолютный ДЖ, (n=333)	Комбинированный ДЖ, (n=90)	p
Сывороточное железо, мкмоль/л, Ме [Q25; Q75]	25,4 [13,7; 33,8]	5,2 [4,1; 7,5]*	6,5 [4,4; 9,7]*	5,7 [3,8; 7,6]*	<0,001
Ферритин, мкг/л, Ме [Q25; Q75]	121 [107; 168]	168 [123; 228]*	40 [27; 60]*	40 [27; 84]*	<0,001
КНТЖ, %, Ме [Q25; Q75]	35,1 [24,3; 54,9]	12,0 [11,0; 14,0]*	14,0 [11,0; 17,0]*	12,0 [11,0; 14,8]*	<0,001
Эхокардиографические параметры					
ФВ ЛЖ по Тейхольцу, %, Ме [Q25; Q75]	61 [50; 65]	51 [41; 61]*	55 [44; 63]*	50 [34; 57]*	<0,001
КДО, мл, Ме [Q25; Q75]	154 [135; 185]	170 [148; 213]*	162 [135; 203]*	160 [119; 194]	<0,001
ДЛА сист., мм рт. ст., Ме [Q25; Q75]	43 [38; 49]	47 [40; 54]*	44 [39; 51]	45 [40; 52]	0,012
Функциональный статус и прогноз					
Т6МХ при выписке, м, Ме [Q25; Q75]	300 [185; 380]	235 [202; 298]*	240 [160; 328]	190 [100; 310]*	<0,001
Годовая летальность, n (%)	117 (36,0)	20 (66,7)*	144 (43,2)	61 (67,8)*	<0,001
Время жизни, мес., Ме [Q25; Q75]	19,9 [11,1; 23,1]	11,5 [4,1; 24,4]*	19,0 [9,0; 22,5]	12,5 [5,4; 21,3]*	<0,001

Примечание: * – p < 0,05 по критерию Краскела-Уоллиса (для количественных) или χ^2 (для категориальных) при сравнении всех четырех групп.

Пациенты с абсолютным ДЖ (n=333) занимали промежуточное положение: у них были значимо более низкие уровни гемоглобина и ферритина, умеренное снижение ФВ ЛЖ и повышение NT-proBNP, однако годовая летальность (43,2 %) не достигала уровня функционального ДЖ. Это согласуется с концепцией, предложенной Packer M. и соавт. (2024), согласно которой при абсолютном ДЖ (тип 1) преобладает системное истощение железа с анемией, и коррекция запасов железа приводит к обратимому улучшению [121, 122].

Комбинированный критерий (КНТЖ <20 % + сывороточное железо <13 мкмоль/л), отражающий крайнюю степень нарушения доступности железа, выделил наиболее тяжелую когорту (n=90) с наименьшим гемоглобином (110 г/л), максимальным NT-proBNP (4700 пг/мл) и самой низкой толерантностью к физической нагрузке (Т6МХ 190 м). Годовая летальность в этой группе достигла 67,8 %.

При анализе гендерных различий установлено, что абсолютный ДЖ чаще встречался у женщин (55,9 % против 44,1 % мужчин, $p < 0,001$), тогда как функциональный ДЖ преобладал у мужчин (63,3 % против 36,7 % женщин, $p < 0,001$). Похожая тенденция получена во французском исследовании CARDIOFer: абсолютный ДЖ диагностирован у 48,9 % женщин и 40,6 % мужчин, функциональный – у 26,4 % и 28,0 % соответственно [56]. Полученные данные могут быть связаны с физиологическими особенностями обмена железа у женщин и с более выраженным воспалительным ответом у мужчин при СН, однако для подтверждения этой гипотезы требуются дальнейшие исследования.

Возраст также оказался значимым фактором: пациенты с любым типом ДЖ были старше, чем без ДЖ, причем наибольший возраст зафиксирован в группе комбинированного ДЖ (74 года). Это соответствует известной закономерности накопления коморбидной патологии и снижения абсорбции железа с возрастом.

Проведенная стратификация подтвердила, что ДЖ при ОДСН является маркером более тяжелого клинического состояния, характеризуется высокой коморбидной нагрузкой (сахарный диабет, ожирение, ХБП) и ассоциирован с выраженным систолическим и диастолическим ремоделированием миокарда.

Наибольшая степень тяжести нарушений обмена железа (функциональный и комбинированный ДЖ) требует особого внимания ввиду крайне неблагоприятного прогноза.

Результаты подтверждают необходимость обязательного определения КНТЖ у всех пациентов с ОДСН, поскольку только по уровню ферритина невозможно выявить функциональный ДЖ, который ассоциирован с наихудшими исходами, к тому же выявление функционального ДЖ должно служить основанием для раннего назначения внутривенных препаратов железа, даже при отсутствии анемии.

Ограничением данного анализа является относительно небольшое число пациентов с функциональным ДЖ ($n=30$) в подисследовании, что не позволило провести многофакторный регрессионный анализ с поправкой на все потенциальные предикторы. Тем не менее, даже на имеющемся материале различия между группами были настолько выраженными, что достигли статистической значимости, что подчеркивает клиническую значимость функционального ДЖ.

3.2.2 Фенотипическое детерминирование дефицита железа в зависимости от фракции выброса левого желудочка

Для оценки влияния фенотипа сердечной недостаточности на распространенность и структуру дефицита железа все пациенты ($n=814$) были стратифицированы на три группы в соответствии с величиной фракции выброса левого желудочка: ФВ ЛЖ ≤ 40 % ($n=276$), ФВ ЛЖ 41–49 % ($n=173$) и ФВ ЛЖ ≥ 50 % ($n=365$). Полученное распределение (СНнФВ – 34,1 %, СНунФВ – 20,9 %, СНсФВ – 45,0 %) отражает общемировую тенденцию к увеличению доли пациентов с сохраненной фракцией выброса среди госпитализированных больных с острой

декомпенсацией СН, что связано со старением населения и накоплением коморбидной патологии [18, 104, 135].

В общей группе (n=814) частота ДЖ согласно критериям ESC/ПКО составила: при СНнФВ – 52 %, при СНунФВ – 66 %, при СНсФВ – 61 % (рисунок 8).

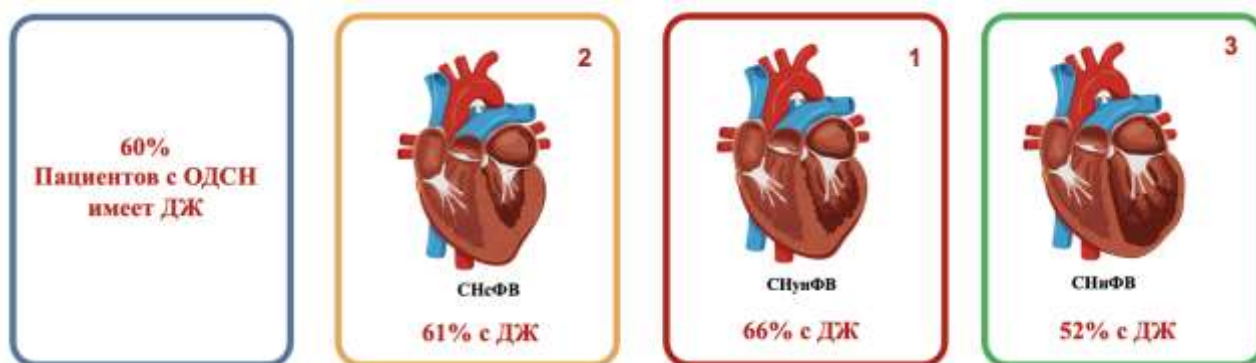


Рисунок 8 – Распространенность дефицита железа у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности

При сравнении трех фенотипов с помощью критерия χ^2 Пирсона статистически значимых различий не выявлено ($p=0,451$). ДЖ является высокораспространенным состоянием при всех фенотипах СН, что согласуется с результатами крупных регистровых исследований. Так, в анализе Шведского регистра сердечной недостаточности (n=20673) с использованием критериев ESC распространенность ДЖ составила 48 % при СНнФВ, 48 % при СНунФВ и 54 % при СНсФВ [98]. Сходные результаты получены в исследовании Nabeeb Н. А. и соавт. (2025), где в когорте госпитализированных пациентов с СН частота ДЖ достигла 55 % при СНсФВ [75]. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, в настоящем исследовании наблюдалась тенденция к более высокой частоте ДЖ при СНунФВ (66 %) и СНсФВ (61 %) по сравнению с СНнФВ (52 %). Это может быть связано с более старшим возрастом и большей коморбидной нагрузкой у пациентов с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса.

Абсолютный ДЖ (ферритин <100 мкг/л) выявлен у 121 пациента (52,2 %), функциональный ДЖ (ферритин 100–299 мкг/л в сочетании с КНТЖ <20 %) – у 30 пациентов (12,9 %). Как абсолютный, так и функциональный ДЖ чаще встречались у пациентов с фенотипом СНсФВ: среди пациентов с абсолютным ДЖ доля СНсФВ

составила 46,3 % (56 из 121), среди пациентов с функциональным ДЖ – 43,3 % (13 из 30). У пациентов с СНнФВ абсолютный ДЖ выявлен в 31,4 % случаев (38 из 121), функциональный – в 33,3 % (10 из 30); при СНунФВ – 22,3 % и 23,3 % соответственно. Распределение типов ДЖ по фенотипам СН представлено в таблице 8. Статистическая значимость различий не оценивалась ввиду малого числа наблюдений в группе функционального ДЖ (n=30).

Таблица 8 – Распределение типов дефицита железа по фенотипам сердечной недостаточности в подисследовании, n (%)

Фенотип	Абсолютный ДЖ (n=121)	Функциональный ДЖ (n=30)
СНнФВ	38 (31,4)	10 (33,3)
СНунФВ	27 (22,3)	7 (23,3)
СНсФВ	56 (46,3)	13 (43,3)

При сравнении частоты различных типов ДЖ между фенотипами с помощью критерия χ^2 Пирсона (с поправкой на множественные сравнения) установлено следующее. При анализе фенотипа СНсФВ (n=363) по сравнению с остальными пациентами (n=451) не выявлено статистически значимых различий по частоте абсолютного ДЖ (p=0,520), функционального ДЖ (p=0,692) и комбинированного критерия ДЖ (КНТЖ <20 % + сывороточное железо <13 мкмоль/л, p=0,127). При анализе фенотипа СНунФВ (n=170) по сравнению с пациентами без этого фенотипа (n=644) также не установлено значимых различий: абсолютный ДЖ (p=0,257), функциональный ДЖ (p=0,685), комбинированный критерий (p=0,470). В отличие от предыдущих фенотипов, при анализе СНнФВ (n=276) выявлены статистически значимые различия в частоте абсолютного ДЖ (p=0,019). Среди пациентов с СНнФВ доля лиц с абсолютным ДЖ составила 38,9 %, а с отсутствием абсолютного ДЖ – 34,5 %, тогда как в группе без СНнФВ – 41,9 % и 25,4 % соответственно. По функциональному ДЖ и комбинированному критерию значимых различий не получено (p=0,979 и p=0,532 соответственно). Таким образом, пациенты со

сниженной фракцией выброса реже имеют истощение запасов железа (абсолютный ДЖ) по сравнению с пациентами с сохраненной или умеренно сниженной ФВ.

Для дополнительной характеристики фенотипических особенностей проведен анализ уровней сывороточного железа, ферритина, трансферрина и КНТЖ в зависимости от фенотипа СН. Установлено, что уровни сывороточного железа, трансферрина и КНТЖ не различались между фенотипами ($p > 0,05$ для всех сравнений). Однако уровень ферритина продемонстрировал значимые различия: при СНнФВ ферритин был значимо выше (90,8 [45,5; 191,0] нг/мл против 62,3 [32,5; 152,8] нг/мл в группе без СНнФВ, $p < 0,001$), а при СНунФВ – значимо ниже (53,0 [30,4; 129,6] нг/мл против 81,1 [38,6; 173,2] нг/мл, $p = 0,011$). Эти данные могут указывать на различную роль воспаления и нейрогормональной активации в патогенезе ДЖ при разных фенотипах. При СНнФВ более высокий ферритин, вероятно, отражает активность системного воспаления (ферритин как белок острой фазы), тогда как при СНунФВ низкий ферритин может свидетельствовать об истинном истощении запасов железа.

При сравнении уровней гепсидина и растворимого рецептора трансферрина между фенотипами СН не выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$ для всех сравнений). В частности, медианы гепсидина при СНсФВ, СНунФВ и СНнФВ составили 66,7 [35,1; 98,0] нг/мл, 54,2 [34,1; 82,0] нг/мл и 55,8 [27,8; 77,7] нг/мл соответственно ($p = 0,206$). Уровни sTfR также не различались между фенотипами ($p = 0,174$). Эти данные свидетельствуют о том, что дополнительные маркеры в меньшей степени связаны с фракцией выброса, чем традиционные, и могут отражать общие механизмы нарушения обмена железа, не зависящие от фенотипа СН.

При анализе структуры ДЖ установлено, что изолированная анемия (без ДЖ) наиболее часто регистрировалась в группах СНунФВ (10 %) и СНнФВ (9,8 %). Изолированный ДЖ (без анемии) преобладал в группе СНунФВ, тогда как сочетание анемии и ДЖ – в группе СНсФВ. В нашем исследовании пациенты с ДЖ независимо от фенотипа были старше (76 [54; 83] лет против 69 [47; 79] лет, $p < 0,05$) и имели более высокую частоту сахарного диабета 2 типа (37,0 % против 31,5 %),

ожирения (77,3 % против 52,6 %) и хронической болезни почек (53,9 % против 44,5 %) (рисунок 9).

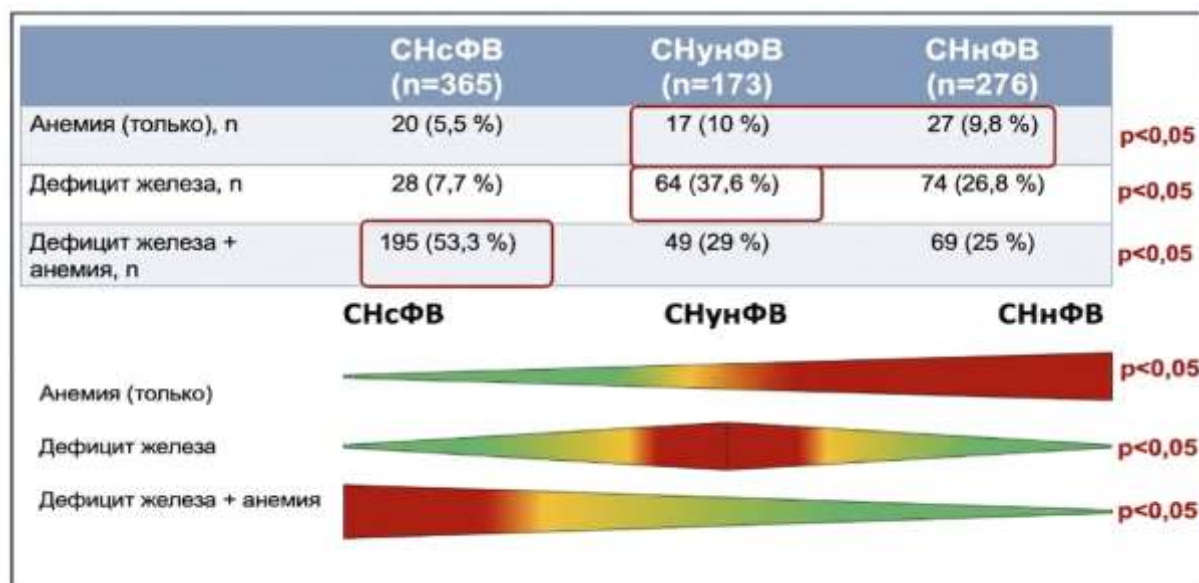


Рисунок 9 – Термографические кривые распространённости дефицита железа и анемии в разных фенотипах сердечной недостаточности в периоде острой декомпенсации сердечной недостаточности

Полученные данные согласуются с результатами российского регистра ДЖ-ХСН-РФ. В этом исследовании также подтверждена независимость ДЖ от анемии: лишь 43,5 % пациентов с ДЖ имели сниженный гемоглобин. Кроме того, пациенты с ДЖ были значимо старше (медиана 70,0 лет против 66,0 лет в группе без ДЖ, $p=0,009$) и характеризовались более высокой коморбидной нагрузкой [13]. Наши результаты подтверждают, что ДЖ при СН является самостоятельным состоянием, не сводимым к анемии, и ассоциируется с более старшим возрастом и отягощенным коморбидным фоном.

Фенотип СН не является независимым предиктором наличия ДЖ у пациентов с ОДСН ($p=0,451$). Однако при СНсФВ отмечается тенденция к более частой встречаемости как абсолютного, так и функционального ДЖ, что, вероятно, обусловлено возрастными и коморбидными особенностями данной группы. При СНнФВ чаще встречается абсолютный ДЖ ($p=0,019$), тогда как функциональный ДЖ не зависит от фенотипа. Уровень ферритина значимо различается между

фенотипами (наиболее высок при СНнФВ, наиболее низок при СНунФВ), тогда как дополнительные маркеры (гепсидин, sTfR) не зависят от фракции выброса.

3.3 Взаимосвязь маркеров ДЖ с параметрами ремоделирования миокарда

Ремоделирование миокарда представляет собой сложный, многогранный процесс структурно-геометрических и функциональных изменений сердца, возникающих в ответ на повреждение миокарда или изменение гемодинамической нагрузки. В патогенезе ремоделирования ключевую роль играет активация нейрогормональных систем – ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы, а также хроническое системное воспаление. Железо является эссенциальным микроэлементом, играющим критическую роль в обеспечении фундаментальных клеточных процессов, особенно в кардиомиоцитах, обладающих высокими энергетическими запросами. В настоящем исследовании проведен анализ связи традиционных (ферритин, сывороточное железо, КНТЖ) маркеров дефицита железа с лабораторными (NT-proBNP) и инструментальными (эхокардиографические параметры) критериями ремоделирования миокарда.

3.3.1 Традиционные маркеры дефицита железа

В клинической практике для диагностики дефицита железа традиционно используют три основных лабораторных показателя: сывороточный ферритин, сывороточное железо и коэффициент насыщения трансферрина железом. Следует учитывать, что ферритин не только отражает запасы железа в организме, но и является белком острой фазы, поэтому на фоне системного воспаления,

характерного для сердечной недостаточности, его уровень может неспецифически повышаться, что затрудняет диагностику дефицита железа.

При сопоставлении пациентов с дефицитом железа ($n=488$) и без него ($n=326$) были выявлены статистически значимые различия в параметрах, отражающих выраженность ремоделирования миокарда. У пациентов с дефицитом железа зафиксированы более высокие значения NT-proBNP (2810,8 [1783,6; 4198,3] пг/мл против 1981,2 [1221,5; 3241,7] пг/мл, $p=0,0041$), более низкая фракция выброса левого желудочка (54 [42; 62] % против 61 [50; 65] %, $p<0,001$), большие линейные размеры левого желудочка (конечный диастолический размер 5,8 [5,4; 6,4] см против 5,5 [5,2; 6,1] см, $p<0,001$; конечный систолический размер 4,2 [3,6; 4,9] см против 3,8 [3,4; 4,5] см, $p<0,001$), большие объемные показатели (конечный диастолический объем 166,0 [141,0; 210,3] мл против 154,0 [135,0; 185,0] мл, $p<0,001$; конечный систолический объем 74,0 [55,5; 105,0] мл против 62,0 [48,0; 88,0] мл, $p<0,001$), более высокая частота диастолической дисфункции (отношение E/A <1 – 40,6 % против 23,6 %, $p<0,001$), а также большая толщина межжелудочковой перегородки (1,1 [1,0; 1,3] см против 1,0 [1,0; 1,2] см, $p=0,001$). Таким образом, наличие дефицита железа ассоциировано с более выраженным систолическим и диастолическим ремоделированием миокарда, а также с более высокой нейрогормональной активацией.

Для более детальной оценки связи традиционных маркеров железа с параметрами ремоделирования был проведен корреляционный анализ Спирмена (таблица 9). Жирным шрифтом выделены $p < 0,05$.

Таблица 9 – Корреляционные связи традиционных маркеров дефицита железа с параметрами ремоделирования миокарда (коэффициент ранговой корреляции Спирмена, ρ)

Параметр	Ферритин (нг/мл)	Сывороточное железо (мкмоль/л)	КНТЖ (%)
Время жизни, мес.	0,064 ($p=0,137$)	0,168 ($p<0,001$)	0,136 ($p=0,043$)
Возраст, лет	-0,111 ($p=0,008$)	-0,075 ($p=0,122$)	-0,006 ($p=0,933$)
ИМТ, кг/м ²	-0,140 ($p<0,001$)	-0,088 ($p=0,071$)	-0,054 ($p=0,418$)
NT-proBNP при поступлении, пг/мл	0,158 ($p<0,001$)	-0,223 ($p<0,001$)	-0,082 ($p=0,269$)
ФВ ЛЖ по Тейхольцу, %	-0,107 ($p=0,011$)	0,007 ($p=0,885$)	0,007 ($p=0,915$)
КДР, см	0,071 ($p=0,093$)	0,099 ($p=0,041$)	0,006 ($p=0,922$)
КСР, см	0,093 ($p=0,027$)	0,060 ($p=0,213$)	-0,005 ($p=0,942$)
КДО по Тейхольцу, мл	0,070 ($p=0,095$)	0,097 ($p=0,046$)	0,006 ($p=0,932$)
КСО по Тейхольцу, мл	0,097 ($p=0,021$)	0,050 ($p=0,305$)	-0,010 ($p=0,884$)
ЛП, см	0,005 ($p=0,913$)	0,035 ($p=0,475$)	-0,084 ($p=0,206$)
ПЖ, см	-0,057 ($p=0,176$)	0,071 ($p=0,148$)	0,018 ($p=0,792$)
МЖП, см	-0,043 ($p=0,308$)	-0,012 ($p=0,807$)	-0,060 ($p=0,365$)
ЗСЛЖ, см	-0,047 ($p=0,268$)	-0,034 ($p=0,488$)	-0,058 ($p=0,380$)
Аорта (Вальсальвы), см	0,018 ($p=0,680$)	0,056 ($p=0,255$)	-0,046 ($p=0,497$)
АоВо, см	-0,017 ($p=0,693$)	0,120 ($p=0,018$)	-0,019 ($p=0,782$)
ИММ, г/м ²	0,038 ($p=0,459$)	0,022 ($p=0,707$)	0,038 ($p=0,633$)
ММ, г	0,037 ($p=0,389$)	0,055 ($p=0,259$)	-0,013 ($p=0,850$)
КДИ, мл/м ²	0,057 ($p=0,264$)	0,108 ($p=0,068$)	0,035 ($p=0,651$)
КСИ, мл/м ²	0,095 ($p=0,061$)	0,088 ($p=0,136$)	0,013 ($p=0,872$)
УО, мл	-0,106 ($p=0,012$)	0,071 ($p=0,145$)	-0,033 ($p=0,618$)
СВ, л/мин	-0,127 ($p=0,005$)	0,107 ($p=0,039$)	-0,047 ($p=0,533$)
СИ, л/мин/м ²	-0,057 ($p=0,373$)	0,111 ($p=0,127$)	0,042 ($p=0,664$)

Продолжение таблицы 9

Параметр	Ферритин (нг/мл)	Сывороточное железо (мкмоль/л)	КНТЖ (%)
ДЛА ср, мм рт. ст.	-0,074 (p=0,209)	-0,125 (p=0,067)	-0,006 (p=0,944)
ДЛА сист, мм рт. ст.	-0,157 (p<0,001)	-0,049 (p=0,323)	0,013 (p=0,849)
Гемоглобин, г/л	0,231 (p<0,001)	0,287 (p<0,001)	0,204 (p=0,002)
Гематокрит, %	0,231 (p<0,001)	0,287 (p<0,001)	0,119 (p=0,071)
MCV, фл	0,270 (p<0,001)	0,392 (p<0,001)	0,042 (p=0,534)
MCH, пг	0,480 (p<0,001)	0,486 (p<0,001)	0,283 (p<0,001)
MCHC, г/л	0,432 (p<0,001)	0,250 (p<0,001)	0,286 (p<0,001)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	-0,135 (p=0,001)	-0,248 (p<0,001)	-0,038 (p=0,563)
Креатинин, мкмоль/л	0,043 (p=0,309)	-0,101 (p=0,037)	0,023 (p=0,732)
СКФ (Кокрофт-Голт), мл/мин	0,059 (p=0,181)	0,170 (p<0,001)	0,032 (p=0,643)
Ядросодержащие эр. NRBC, %	-0,095 (p=0,028)	-0,124 (p=0,012)	-0,012 (p=0,858)
Микроцитарные эр. MICROR, %	-0,329 (p<0,001)	-0,413 (p<0,001)	-0,103 (p=0,130)
Макроцитарные эр. MACROR, %	0,225 (p<0,001)	0,310 (p<0,001)	0,048 (p=0,481)
Трансферрин, г/л	0,236 (p<0,001)	0,489 (p<0,001)	0,217 (p=0,004)
Сывороточное железо, мкмоль/л	0,236 (p<0,001)	—	0,489 (p<0,001)

Ферритин продемонстрировал слабую положительную корреляцию с NT-proBNP ($\rho=0,158$, $p<0,001$) и гемоглобином ($\rho=0,231$, $p<0,001$), а также слабую отрицательную – с фракцией выброса левого желудочка ($\rho=-0,107$, $p=0,011$) и систолическим давлением в легочной артерии ($\rho=-0,157$, $p<0,001$). Сывороточное железо показало слабую отрицательную связь с NT-proBNP ($\rho=-0,223$, $p<0,001$) и слабую положительную – с конечным диастолическим объемом ($\rho=0,097$, $p=0,046$),

конечным диастолическим размером ($\rho=0,099$, $p=0,041$), диаметром восходящей аорты ($\rho=0,120$, $p=0,018$), а также с гемоглобином ($\rho=0,287$, $p<0,001$). Коэффициент насыщения трансферрина железом статистически значимо коррелировал только с гемоглобином ($\rho=0,204$, $p=0,002$) и эритроцитарными индексами (МСН: $\rho=0,283$, $p<0,001$; МСНС: $\rho=0,286$, $p<0,001$), а также ожидаемо сильно – с сывороточным железом ($\rho=0,489$, $p<0,001$). При этом связи КНТЖ с эхокардиографическими параметрами ремоделирования (фракция выброса, конечный диастолический и систолический объемы, размеры камер, давление в легочной артерии) отсутствовали ($p>0,05$).

Расширенный корреляционный анализ включил также дополнительные показатели. Ферритин слабо отрицательно коррелировал с возрастом ($\rho=-0,111$, $p=0,008$), индексом массы тела ($\rho=-0,140$, $p<0,001$), ударным объемом ($\rho=-0,106$, $p=0,012$), сердечным выбросом ($\rho=-0,127$, $p=0,005$) и тромбоцитами ($\rho=-0,135$, $p=0,001$). Сывороточное железо показало положительную связь со временем жизни ($\rho=0,168$, $p<0,001$) и скоростью клубочковой фильтрации ($\rho=0,170$, $p<0,001$), а также отрицательную – с креатинином ($\rho=-0,101$, $p=0,037$), тромбоцитами ($\rho=-0,248$, $p<0,001$) и ядросодержащими эритроцитами ($\rho=-0,124$, $p=0,012$). Наиболее сильные корреляции всех трех маркеров наблюдались с эритроцитарными индексами: железо и ферритин умеренно коррелировали с MCV ($\rho=0,392$ и $\rho=0,270$ соответственно), МСН ($\rho=0,486$ и $\rho=0,480$) и МСНС ($\rho=0,250$ и $\rho=0,432$). Это закономерно, так как данные показатели напрямую зависят от обеспеченности эритропоэза железом, однако не имеют прямого отношения к ремоделированию сердца.

Полученные нами данные показывают, что традиционные маркеры дефицита железа, особенно ферритин, демонстрируют слабые, хотя и статистически значимые, корреляции с отдельными параметрами ремоделирования. Слабая сила этих корреляций ($p<0,2-0,3$) указывает на то, что ферритин не может служить самостоятельным предиктором тяжести ремоделирования. Важной находкой настоящего исследования явилось отсутствие статистически значимых корреляций КНТЖ с эхокардиографическими параметрами ремоделирования несмотря на то,

что КНТЖ является ключевым критерием диагностики функционального дефицита железа. Это позволяет предположить, что КНТЖ отражает прежде всего доступность железа для эритропоэза, но не степень ремоделирования миокарда.

С целью оценки независимого вклада традиционных маркеров в вариабельность фракции выброса левого желудочка проведен многофакторный линейный регрессионный анализ. В модель поэтапно включались клинические параметры (пол, возраст, ИМТ, NT-proBNP, СКФ) и показатели обмена железа (сывороточное железо, ферритин, КНТЖ). Наибольший интерес представляет модель ($n=64$), в которую вошли пол, NT-proBNP, сывороточное железо и ферритин. Все четыре предиктора оказались статистически значимыми ($p < 0,05$). Полученная модель объясняла 46,9 % дисперсии фракции выброса левого желудочка ($R^2=0,469$, $p < 0,001$) и характеризовалась заметной теснотой связи ($r=0,685$). Повышение уровня сывороточного железа и ферритина ассоциировалось с увеличением фракции выброса, тогда как мужской пол и высокий NT-proBNP – со снижением. Однако при включении в регрессионную модель только маркеров железа (без клинических ковариат) модель переставала быть статистически значимой ($R^2=0,019$, $p=0,523$). Это указывает на то, что связь традиционных маркеров с фракцией выброса не является независимой и в значительной степени опосредована клиническими факторами (пол, NT-proBNP). Таким образом, сами по себе уровни железа и ферритина не могут служить самостоятельными предикторами систолической функции миокарда.

Для оценки диагностической способности традиционных маркеров в выявлении пациентов со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) проведен ROC-анализ. Установлено, что ферритин является статистически значимым предиктором СНнФВ ($AUC=0,584$; 95 % ДИ 0,535–0,634; $p < 0,001$). Пороговое значение ферритина, определенное по максимальному индексу Юдена, составило $\leq 44,8$ нг/мл (чувствительность 39,9 %, специфичность 75,7 %). Уровень ферритина ниже 44,8 нг/мл с умеренной специфичностью позволяет заподозрить СНнФВ, однако крайне низкая чувствительность (менее 40 %) делает этот маркер непригодным для скрининга. Сывороточное железо и КНТЖ не показали

статистически значимой прогностической способности в отношении СНнФВ (AUC=0,517 и 0,558 соответственно, $p>0,05$).

Сопоставление полученных нами результатов с данными современных исследований позволяет не только подтвердить ключевую роль ДЖ в патогенезе ремоделирования миокарда, но и выявить важные закономерности, касающиеся диагностической ценности традиционных маркеров железа. Несмотря на то, что в нашей работе была установлена устойчивая ассоциация между наличием ДЖ и более выраженным ремоделированием (более низкая ФВ, большие размеры и объемы ЛЖ, более высокая частота диастолической дисфункции), корреляции самих лабораторных показателей (ферритина, сывороточного железа, КНТЖ) с эхокардиографическими параметрами оказались слабыми или отсутствовали. Этот, на первый взгляд, парадокс находит свое объяснение в современных представлениях о многоуровневом и многофакторном влиянии дефицита железа на сердечную мышцу.

В менделевском рандомизационном исследовании, проведенном Ма Х. В. и соавт. (2024) на выборке из 16923 человек, была предпринята попытка установить причинно-следственную связь между системными параметрами железа и ремоделированием левого желудочка в популяции с сохраненной фракцией выброса. Анализ выявил статистически значимую обратную связь между увеличением КНТЖ на одно среднеквадратическое (стандартное) отклонение и отношением массы миокарда к конечно-диастолическому объему ($\beta = -0,1365$; 95 % ДИ от -0,2092 до -0,0638; $p = 0,0002$). При этом ни для уровня сывороточного железа, ни для уровня ферритина, ни для общей железосвязывающей способности значимых ассоциаций с параметрами левого желудочка установлено не было. Примечательно, что и обратный анализ показал, что увеличение фракции выброса на одно стандартное отклонение было связано со снижением КНТЖ ($\beta = -0,0699$; 95 % ДИ от -0,1087 до -0,0311; $p = 0,0004$), что может свидетельствовать о двухнаправленной взаимосвязи между доступностью железа и функцией сердца [101].

В противоположность этому, китайское наблюдательное исследование Zhou J. и Wang L. (2024), основанное на сравнении 100 пациентов с СНнФВ и 100 лиц без сердечной недостаточности, показало, что снижение всех трех изучаемых показателей – ферритина, КНТЖ и гемоглобина – ассоциировано с более выраженными показателями ремоделирования левого желудочка. В частности, было обнаружено, что по мере увеличения функционального класса СН достоверно снижались уровни ферритина, КНТЖ и гемоглобина и одновременно нарастали показатели ремоделирования: индекс массы миокарда левого желудочка и относительная толщина стенок левого желудочка. Корреляционный анализ подтвердил наличие отрицательной связи между всеми тремя маркерами (ферритин, КНТЖ, гемоглобин) и степенью ремоделирования [160].

Сопоставление этих двух исследований с нашими данными обнаруживает как совпадения, так и важные расхождения.

Во-первых, наше наблюдение о слабой корреляции ферритина и сывороточного железа с параметрами ремоделирования согласуется с выводами Ма Х. В. и соавт., которые также не нашли значимой связи этих двух маркеров с ремоделированием левого желудочка. Это еще раз подтверждает ограниченную ценность ферритина и сывороточного железа в качестве самостоятельных предикторов структурных изменений миокарда.

Во-вторых, наши результаты, как и данные Zhou J. и Wang L. (2024), демонстрируют наличие устойчивой ассоциации между самым дефицитом железа (оцениваемым по совокупности маркеров) и более выраженным ремоделированием. Однако в нашем исследовании при попытке выделить вклад каждого маркера в отдельности значимые корреляции КНТЖ с эхокардиографическими параметрами отсутствовали. В этом заключается ключевое расхождение: китайские авторы сообщают об отрицательной корреляции КНТЖ с индексом массы миокарда и относительной толщиной стенок левого желудочка, тогда как в нашей работе связи КНТЖ с объемными и линейными размерами камер, а также с фракцией выброса левого желудочка выявлено не было. Причины этого могут быть связаны с различиями в изучаемых популяциях (наша

когорта включает пациентов с ОДСН, в то время как Zhou J. и Wang L. изучали пациентов с хронической СНнФВ), а также с различиями в дизайне исследований (наша работа – проспективное когортное, тогда как Zhou J. и Wang L. провели перекрестное сравнительное исследование).

В-третьих, наше исследование, как и исследование Zhou J. и Wang L., указывает на связь дефицита железа с диастолической дисфункцией. Мы обнаружили, что у пациентов с дефицитом железа частота диастолической дисфункции была достоверно выше ($p < 0,001$), что согласуется с результатами Ма Х. В. и соавт., которые также выявили связь между низкими уровнями ферритина и более высоким отношением E/e' , отражающим повышение давления наполнения левого желудочка.

Анализ литературы показывает, что данные о прямой корреляции ферритина, сывороточного железа и КНТЖ с параметрами ремоделирования миокарда, особенно со структурными изменениями камер сердца, являются весьма ограниченными. Большинство исследований (включая наше и менделевское рандомизационное исследование Ма Х. В. и соавт.) показывают, что ферритин и сывороточное железо слабо коррелируют с эхокардиографическими параметрами, что связано с тем, что ферритин является преимущественно маркером запасов железа и белком острой фазы, а уровень сывороточного железа подвержен значительным суточным колебаниям и зависит от множества факторов.

В отношении КНТЖ ситуация более противоречива. С одной стороны, менделевское рандомизационное исследование указывает на причинно-следственную связь между КНТЖ и отношением массы миокарда к объему, что свидетельствует о роли этого маркера в ремоделировании. С другой стороны, наше исследование не подтвердило наличие корреляции КНТЖ с фракцией выброса, конечно-диастолическим и конечно-систолическим объемами. Вероятно, это расхождение связано с тем, что КНТЖ представляет собой более сложный параметр, учитывающий не только доступность железа, но и другие метаболические аспекты.

Стоит отметить, что в большинстве научных работ (включая крупные рандомизированные исследования, такие как FAIR-HF, CONFIRM-HF, AFFIRM-AHF и HEART-FID) рассматривался дефицит железа в целом, объединяя его абсолютную и функциональную формы, и оценивалось его влияние на клинические исходы. При этом анализ вклада отдельных маркеров железа в ремоделирование миокарда проводится крайне редко. Как правило, в таких исследованиях дефицит железа верифицируется по комбинированному критерию: ферритин <100 нг/мл (абсолютный дефицит) или ферритин $100-299$ нг/мл в сочетании с КНТЖ <20 % (функциональный дефицит). При таком подходе становится невозможным оценить независимый вклад каждого маркера по отдельности.

Таким образом, наше исследование восполняет этот пробел, показывая, что, несмотря на ассоциацию дефицита железа с ремоделированием, ни один из традиционных маркеров сам по себе не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью для прогнозирования структурных изменений миокарда

3.3.2 Расширенная маркерная панель (гепсидин и sTfR): значение в диагностике и сравнение с традиционными критериями

В рамках подисследования ($n=232$) для углубленной оценки статуса железа дополнительно определяли концентрации гепсидина и растворимого рецептора трансферрина. Выбор данных маркеров обусловлен их патофизиологической ролью в обмене железа и потенциальной диагностической ценностью у пациентов с СН. Гепсидин – центральный регулятор системного гомеостаза железа. Этот пептид, синтезируемый в основном гепатоцитами, связывается с ферропортином (единственным известным экспортером железа из клеток), вызывая его эндоцитоз и разрушение. В результате подавляется всасывание железа в кишечнике и его высвобождение из макрофагов и гепатоцитов. При СН, протекающей с

хроническим воспалением, уровень гепсидина нередко повышен независимо от реальных запасов железа, что лежит в основе функционального дефицита.

Растворимый рецептор трансферрина отражает тканевую потребность в железе. В отличие от ферритина, его концентрация не зависит от воспалительных реакций, что делает этот маркер удобным для дифференциальной диагностики абсолютного дефицита железа и анемии хронических заболеваний. Повышение sTfR наблюдается при тканевом дефиците железа даже в тех случаях, когда системные показатели (ферритин, гемоглобин) остаются в пределах нормы.

В таблице 10 приведены коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (ρ) между уровнями гепсидина, sTfR и параметрами ремоделирования и гемодинамики. Гепсидин показал умеренную прямую связь с NT-proBNP ($\rho=0,503$; $p=0,045$), сильную – с трансферрином ($\rho=0,500$; $p<0,001$) и sTfR ($\rho=0,411$; $p<0,001$), умеренную обратную – с ферритином ($\rho=-0,376$; $p<0,001$) и гемоглобином ($\rho=-0,291$; $p<0,001$), а также слабую прямую – с ДЛА сист. ($\rho=0,179$; $p=0,007$) и слабую обратную – с КНТЖ ($\rho=-0,133$; $p=0,043$). Связь гепсидина с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), объемными и линейными размерами левого желудочка, размером левого предсердия и индексом массы миокарда не достигла статистической значимости ($p>0,05$).

Растворимый рецептор трансферрина характеризовался сильной обратной корреляцией с ферритином ($\rho=-0,771$; $p<0,001$), сильной прямой корреляцией с трансферрином ($\rho=0,763$; $p<0,001$), умеренной прямой корреляцией с NT-proBNP ($\rho=0,401$; $p=0,033$), умеренной прямой корреляцией с гепсидином ($\rho=0,411$; $p<0,001$), слабой прямой корреляцией с ДЛА сист. ($\rho=0,208$; $p=0,002$), слабой прямой корреляцией со средним давлением в легочной артерии (ДЛА ср., $\rho=0,228$; $p=0,008$), слабой обратной корреляцией с гемоглобином ($\rho=-0,259$; $p<0,001$) и слабой обратной корреляцией с КНТЖ ($\rho=-0,215$; $p=0,001$). Связи sTfR с ФВ ЛЖ, объемными и линейными размерами левого желудочка и предсердий не достигли статистической значимости ($p>0,05$).

Статистически значимые связи ($p < 0,05$) выделены жирным шрифтом. Данные получены в подисследовании ($n=232$).

Таблица 10 – Корреляционные связи дополнительных маркеров дефицита железа (гепсидин и sTfR) с параметрами ремоделирования миокарда и гемодинамики (коэффициент ранговой корреляции Спирмена, ρ)

Параметр	Гепсидин (нг/мл)	sTfR (мг/л)
Время жизни, мес.	$\rho = -0,274$ ($p < 0,001$)	$\rho = -0,117$ ($p = 0,081$)
Возраст, лет	$\rho = 0,089$ ($p = 0,177$)	$\rho = 0,116$ ($p = 0,078$)
ИМТ, кг/м ²	$\rho = 0,030$ ($p = 0,647$)	$\rho = 0,099$ ($p = 0,135$)
ФВ ЛЖ по Тейхольцу, %	$\rho = 0,095$ ($p = 0,149$)	$\rho = 0,053$ ($p = 0,420$)
КДР, см	$\rho = -0,019$ ($p = 0,769$)	$\rho = 0,002$ ($p = 0,980$)
КСР, см	$\rho = -0,055$ ($p = 0,405$)	$\rho = -0,030$ ($p = 0,653$)
КДО по Тейхольцу, мл	$\rho = -0,014$ ($p = 0,837$)	$\rho = 0,002$ ($p = 0,972$)
КСО по Тейхольцу, мл	$\rho = -0,056$ ($p = 0,397$)	$\rho = -0,028$ ($p = 0,676$)
ЛП, см	$\rho = 0,072$ ($p = 0,282$)	$\rho = 0,030$ ($p = 0,648$)
ПЖ, см	$\rho = 0,028$ ($p = 0,673$)	$\rho = 0,030$ ($p = 0,656$)
МЖП, см	$\rho = -0,006$ ($p = 0,929$)	$\rho = 0,035$ ($p = 0,595$)
ЗСЛЖ, см	$\rho = -0,016$ ($p = 0,811$)	$\rho = 0,023$ ($p = 0,722$)
Аорта (Вальсальвы), см	$\rho = 0,030$ ($p = 0,656$)	$\rho = -0,017$ ($p = 0,798$)
АоВо, см	$\rho = -0,003$ ($p = 0,961$)	$\rho = 0,060$ ($p = 0,375$)
КДИ, мл/м ²	$\rho = 0,029$ ($p = 0,715$)	$\rho = 0,036$ ($p = 0,649$)
КСИ, мл/м ²	$\rho = -0,047$ ($p = 0,552$)	$\rho = 0,011$ ($p = 0,893$)
ММ, г	$\rho = -0,081$ ($p = 0,224$)	$\rho = 0,005$ ($p = 0,939$)
ИММ, г/м ²	$\rho = -0,053$ ($p = 0,500$)	$\rho = -0,013$ ($p = 0,871$)
УО, мл	$\rho = 0,131$ ($p = 0,049$)	$\rho = 0,124$ ($p = 0,063$)
СВ, л/мин	$\rho = 0,230$ ($p = 0,002$)	$\rho = 0,171$ ($p = 0,023$)
СИ, л/мин/м ²	$\rho = 0,028$ ($p = 0,771$)	$\rho = 0,083$ ($p = 0,386$)
ДЛА ср, мм рт. ст.	$\rho = 0,136$ ($p = 0,119$)	$\rho = 0,228$ ($p = 0,008$)
ДЛА сист, мм рт. ст.	$\rho = 0,179$ ($p = 0,007$)	$\rho = 0,208$ ($p = 0,002$)
NT-proBNP при поступлении, пг/мл	$\rho = 0,503$ ($p = 0,045$)	$\rho = 0,401$ ($p = 0,033$)

Продолжение таблицы 10

Параметр	Гепсидин (нг/мл)	sTfR (мг/л)
Гемоглобин при поступлении, г/л	$\rho = -0,291$ ($p < 0,001$)	$\rho = -0,259$ ($p < 0,001$)
Гематокрит, %	$\rho = -0,195$ ($p = 0,003$)	$\rho = -0,173$ ($p = 0,008$)
MCV, фл	$\rho = -0,044$ ($p = 0,519$)	$\rho = -0,104$ ($p = 0,123$)
MCH, пг	$\rho = -0,225$ ($p < 0,001$)	$\rho = -0,301$ ($p < 0,001$)
MCHC, г/л	$\rho = -0,232$ ($p < 0,001$)	$\rho = -0,320$ ($p < 0,001$)
Эритроциты (при поступлении), $\times 10^{12}/л$	$\rho = -0,170$ ($p = 0,010$)	$\rho = -0,094$ ($p = 0,154$)
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	$\rho = -0,072$ ($p = 0,275$)	$\rho = 0,016$ ($p = 0,812$)
Креатинин, мкмоль/л	$\rho = 0,032$ ($p = 0,629$)	$\rho = -0,033$ ($p = 0,615$)
СКФ (Кокрофт-Голт), мл/мин	$\rho = -0,004$ ($p = 0,955$)	$\rho = -0,038$ ($p = 0,586$)
Глюкоза, ммоль/л	$\rho = -0,055$ ($p = 0,405$)	$\rho = -0,138$ ($p = 0,036$)
Общий холестерин, ммоль/л	$\rho = -0,082$ ($p = 0,223$)	$\rho = -0,086$ ($p = 0,204$)
ЛПНП, ммоль/л	$\rho = -0,063$ ($p = 0,366$)	$\rho = -0,048$ ($p = 0,490$)
ЛПВП, ммоль/л	$\rho = -0,104$ ($p = 0,136$)	$\rho = -0,042$ ($p = 0,550$)
Триглицериды, ммоль/л	$\rho = -0,102$ ($p = 0,131$)	$\rho = -0,152$ ($p = 0,024$)
Лейкоциты (Le), $\times 10^9/л$	$\rho = -0,134$ ($p = 0,042$)	$\rho = -0,205$ ($p = 0,002$)
ЧСС по ЭКГ, уд/мин	$\rho = -0,147$ ($p = 0,025$)	$\rho = -0,016$ ($p = 0,807$)
Тропонин Т, нг/мл	$\rho = 0,111$ ($p = 0,101$)	$\rho = 0,043$ ($p = 0,531$)
Калий, ммоль/л	$\rho = -0,165$ ($p = 0,012$)	$\rho = -0,051$ ($p = 0,436$)
Натрий, ммоль/л	$\rho = 0,030$ ($p = 0,654$)	$\rho = 0,095$ ($p = 0,147$)

Корреляционный анализ выявил несколько принципиальных отличий между новыми и традиционными маркерами. Во-первых, гепсидин и sTfR продемонстрировали заметно более сильные взаимосвязи с ферритином и трансферрином, чем ферритин с сывороточным железом. Особенно показательна корреляция sTfR с ферритином ($\rho = -0,771$, $p < 0,001$), свидетельствующая о высокой согласованности этих показателей в оценке запасов железа. Во-вторых, в

отличие от ферритина, гепсидин и sTfR не были связаны с ФВ ЛЖ и размерами камер сердца ($p > 0,05$), но при этом имели более тесные связи с NT-proBNP (гепсидин $\rho = 0,503$; sTfR $\rho = 0,401$ против 0,158 для ферритина). Это позволяет предположить, что данные маркеры отражают в первую очередь нейрогормональную активацию и гемодинамическую нагрузку, а не степень систолической дисфункции. В-третьих, оба маркера коррелировали с давлением в легочной артерии (sTfR с ДЛА сист. $\rho = 0,208$ и с ДЛА ср. $\rho = 0,228$; гепсидин с ДЛА сист. $\rho = 0,179$). Эти данные пока ограниченно представлены в литературе и могут указывать на участие нарушений обмена железа в патогенезе легочной гипертензии при ОДСН.

Высокая обратная корреляция sTfR с ферритином ($\rho = -0,771$) и независимость от воспалительных маркеров (в отличие от ферритина, который реагирует как белок острой фазы) делают sTfR удобным инструментом для дифференцировки абсолютного и функционального дефицита железа, особенно на фоне системного воспаления. Что касается гепсидина, его повышение ассоциировалось с функциональным ДЖ и коррелировало с NT-proBNP, что может быть полезно для выявления пациентов с наиболее тяжелым течением СН.

При построении модели прогнозирования годовой летальности (раздел 3.5.1) гепсидин сохранил статистическую значимость как независимый предиктор (AOR = 0,974; 95 % ДИ 0,962–0,986; $p < 0,001$). Добавление sTfR и ферритина в модель не улучшило AUC и сопровождалось риском переобучения. Пороговое значение гепсидина, ассоциированное с повышенным риском летального исхода, составило 76,50 нг/мл (AUC = 0,719; чувствительность 49,7 %, специфичность 88,8 %). Следовательно, гепсидин может быть рассмотрен не только как диагностический, но и как прогностический маркер у пациентов с ОДСН.

Полученные в настоящем исследовании данные о взаимосвязях дополнительных маркеров дефицита железа (гепсидина и sTfR) с параметрами ремоделирования миокарда и прогнозом у пациентов с ОДСН согласуются с результатами современных отечественных и зарубежных исследований.

Центральная роль гепсидина в патогенезе дефицита железа при СН подтверждается многочисленными работами. Хроническое системное воспаление, характерное для СН, приводит к повышению уровня гепсидина – ключевого регулятора гомеостаза железа. В обзоре «Targeting Inflammation and Iron Deficiency in Heart Failure» (2025) подчеркивается, что хроническое воспаление при СН способствует функциональному дефициту железа через повышение уровня гепсидина, ухудшая доступность железа и усугубляя анемию [102].

Выявленная в настоящем исследовании положительная корреляция между гепсидином и NT-proBNP ($p=0,503$; $p=0,045$) согласуется с данными российского исследования Соломахиной Н.И. и соавт. (2025), в котором изучалась роль гепсидина в оценке прогноза у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией. Авторы показали, что уровень гепсидина ассоциирован с тяжестью СН и может служить дополнительным прогностическим маркером [23]. Кроме того, в работе Подзолкова В.И. и соавт. (2020) у пациентов с декомпенсированной СН было показано, что уровни как гепсидина, так и NT-proBNP значимо выше в группе СНнФВ, что согласуется с нашими данными о связи гепсидина с нейрогормональной активацией при наиболее тяжелом фенотипе СН [15].

В нашем исследовании более высокий уровень гепсидина был предиктором летального исхода (при интерпретации модели, прогнозирующей отсутствие летального исхода, AOR=0,974 означает увеличение риска смерти при повышении гепсидина). В исследовании Jankowska E.A. и соавт. (2014), напротив, низкий гепсидин ассоциировался с увеличением смертности: 12-месячная летальность среди пациентов с сочетанием низкого гепсидина ($<14,5$ нг/мл) и высокого sTfR ($\geq 1,59$ мг/л) достигала 41 % (HR 6,16; 95 % ДИ 2,70–14,04; $p<0,001$), тогда как при изолированном низком гепсидине этот показатель составил лишь 7 % [80]. Это расхождение может быть связано с различиями в выборках (ОДСН против хронической СН), сроках определения маркера и используемых пороговых значениях.

Важной находкой настоящего исследования явилась корреляция гепсидина с систолическим давлением в легочной артерии (ДЛА сист.), которая, хотя и была

слабой ($p=0,179$; $p=0,007$), достигла статистической значимости. В исследовании ARIC также была выявлена ассоциация низкого гепсидина с повышением систолического давления в легочной артерии ($p=0,02$), однако направленность связи в нашем исследовании противоположная (высокий гепсидин ассоциирован с более высоким ДЛА). Это расхождение может быть связано с различиями в изучаемых популяциях (пациенты с ОД СН в нашей работе против общей популяции в ARIC) и требует дальнейшего изучения [29]. Тем не менее, наличие этой связи в принципе находит убедительное патофизиологическое обоснование в экспериментальных работах. В частности, исследование Lakhal-Littleton S. и соавт. (2019) раскрывает ключевой механизм, объясняющий, как нарушение обмена железа может напрямую влиять на легочное сосудистое сопротивление. Авторы обнаружили, что в гладкомышечных клетках легочных артерий (PASMCs) экспрессируется ферропортин – белок-экспортер железа, функция которого регулируется гепсидином. В норме эта система, опосредованная осью «гепсидин-ферропортин», контролирует внутриклеточный гомеостаз железа в стенке легочных сосудов. Используя генетическую модель мышей со специфичной для гладких мышц мутацией *fpn* C326Y, которая делает ферропортин нечувствительным к гепсидину, исследователи показали, что даже при сохранении нормальных системных показателей железа и гемоглобина развивается внутриклеточный дефицит железа в PASMCs. Это приводило к значительному повышению экспрессии мощного вазоконстриктора эндотелина-1 в этих клетках и, как следствие, к развитию тяжелой легочной гипертензии и правожелудочковой недостаточности. Важно, что в этой модели внутривенное введение железа или блокада рецепторов эндотелина-1 полностью предотвращали и даже обращали вспять развитие патологии, что доказывает причинно-следственную связь: «внутриклеточный дефицит железа → повышение эндотелина-1 → легочная гипертензия». Этот механизм был далее подтвержден в опытах на здоровых добровольцах и на клетках пациентов с легочной артериальной гипертензией. Таким образом, выявленная в нашем исследовании корреляция гепсидина с ДЛА может быть косвенным отражением этого патофизиологического каскада, что

открывает новое направление для изучения роли нарушений обмена железа в генезе легочной гипертензии при ОДСН [94].

Растворимый рецептор трансферрина является относительно новым маркером, отражающим потребность клеток в железе на тканевом уровне. В настоящем исследовании уровень sTfR не коррелировал с ФВ ЛЖ, но продемонстрировал умеренную прямую связь с NT-proBNP ($\rho=0,401$; $p=0,033$) и слабую прямую связь с давлением в легочной артерии (ДЛА сист. $\rho=0,208$, $p=0,002$; ДЛА ср. $\rho=0,228$, $p=0,008$). Эти данные согласуются с результатами исследования Ramos-Polo R. и соавт. (2023), в котором у пациентов с СН без системного дефицита железа и анемии $\log[sTfR]$ коррелировал с $\log[NT-proBNP]$ ($r=0,230$; $p=0,001$) [128]. Аналогичные результаты были получены в работе Baksova M. и соавт. (2025), где у пациентов с тяжелой СН sTfR коррелировал с NT-proBNP наряду с другими маркерами, а ферритин показал наиболее слабую связь с функциональным статусом и гемодинамикой [39].

В исследовании Ramos-Polo R. и соавт. (2024) показано, что наличие тканевого дефицита железа, определенного по уровню sTfR, является независимым фактором риска смерти от всех причин у пациентов с нормальными системными показателями железа (ОР 1,48; 95 % ДИ 1,13–1,96; $p=0,005$). Высокие уровни sTfR ассоциировались с худшим профилем биомаркеров, указывающих на повреждение миокарда (тропонин и NT-proBNP), системное воспаление (СРБ и альбумин) и нарушение эритропоэза (эритропоэтин). У пациентов с нормальными системными маркерами железа повышение sTfR также было связано со снижением переносимости физической нагрузки и ухудшением качества жизни [128].

Наиболее значимой работой, подтверждающей результаты настоящего исследования, является публикация Gao S. и соавт. (2025), в которой изучалась ассоциация повышенных уровней растворимого рецептора трансферрина с ремоделированием левого желудочка и смертностью у пациентов с сердечной недостаточностью. В этом исследовании, включавшем как обсервационный анализ (391 пациент с ФВ ЛЖ <50 %), так и менделевскую рандомизацию, было установлено, что повышенные уровни sTfR ($\geq 1,96$ мг/л) выявляют пациентов с СН,

имеющих более высокий риск смерти, и ассоциированы с неблагоприятными структурными и функциональными изменениями левого желудочка, в частности с увеличением конечно-диастолического объема (КДО) ($r=0,09$; $p=0,0152$) и конечно-систолического объема (КСО) ($r=0,16$; $p=0,0018$), а также с более низкой ФВ ЛЖ ($r=-0,20$; $p=0,0001$). Менделевский рандомизационный анализ подтвердил наличие причинно-следственной связи между высоким уровнем sTfR и увеличением объемов левого желудочка (β для КДО 0,092; 95 % ДИ 1,031–1,162; $p=0,0056$). Авторы также продемонстрировали, что высокие уровни sTfR ассоциированы с повышенной смертностью от всех причин у пациентов с ФВ ЛЖ <50 % [68].

В настоящем исследовании, несмотря на отсутствие прямой корреляции sTfR с ФВ ЛЖ, была выявлена тесная связь sTfR с NT-proBNP и с давлением в легочной артерии. Это может рассматриваться как косвенное подтверждение роли sTfR в ремоделировании миокарда и прогрессировании гемодинамических нарушений. Отсутствие прямой корреляции с ФВ ЛЖ в нашем исследовании может быть объяснено гетерогенностью когорты (включены пациенты с разными фенотипами СН) и относительно небольшим размером выборки для анализа по фенотипам.

Индекс sTfR–ферритин (sTfR/log ферритина) в современной литературе рассматривается как перспективный инструмент для дифференциации абсолютного и функционального дефицита железа. Однако в настоящем исследовании этот индекс не рассчитывался, что является одним из ограничений [70, 123].

Результаты настоящего исследования подтверждают высокую диагностическую ценность sTfR как маркера тканевого дефицита железа, не зависящего от воспаления. Установлено, что гепсидин является не только диагностическим, но и прогностическим маркером у пациентов с ОДСН: уровень гепсидина $\geq 76,5$ нг/мл ассоциирован с повышением риска летального исхода в течение года. Выявленная связь дополнительных маркеров с давлением в легочной артерии открывает новые направления для исследований патогенеза легочной гипертензии при сердечной недостаточности.

3.3.3 Взаимосвязь лабораторных маркеров обмена железа с лабораторными маркерами сердечной недостаточности

Оценка тяжести сердечной недостаточности традиционно основывается на определении уровня NT-proBNP, который отражает степень гемодинамической нагрузки и нейрогормональной активации. NT-proBNP широко используется для диагностики, стратификации риска и мониторинга эффективности терапии у пациентов с СН [104]. В настоящем исследовании проведен корреляционный анализ между уровнями традиционных (ферритин, сывороточное железо, КНТЖ) и дополнительных (гепсидин, sTfR) маркеров обмена железа и концентрацией NT-proBNP при поступлении, а также (в подгруппе) при выписке и через 12 месяцев наблюдения.

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ) между уровнем ферритина и NT-proBNP при поступлении составил +0,158 ($p < 0,001$) – слабая положительная связь (см. таблицу 9). Сывороточное железо показало слабую отрицательную корреляцию с NT-proBNP ($\rho = -0,223$; $p < 0,001$). Коэффициент насыщения трансферрина железом не продемонстрировал статистически значимой связи с NT-proBNP ($\rho = -0,082$; $p = 0,269$). В подгруппе пациентов, у которых NT-proBNP определен через год ($n=42$), корреляции с традиционными маркерами не достигли значимости: ферритин ($\rho = -0,045$; $p = 0,723$), сывороточное железо ($\rho = -0,145$; $p = 0,362$), КНТЖ ($\rho = -0,195$; $p = 0,284$).

В подисследовании ($n=232$) гепсидин продемонстрировал умеренную прямую корреляцию с NT-proBNP при поступлении ($\rho = 0,503$; $p = 0,045$). Растворимый рецептор трансферрина также показал умеренную прямую связь с NT-proBNP ($\rho = 0,401$; $p = 0,033$). Связь гепсидина с NT-proBNP через год ($n=42$) не достигла значимости ($\rho = -0,283$; $p = 0,117$), как и для sTfR ($\rho = -0,158$; $p = 0,387$) (см. таблицу 10). Наиболее тесная связь с NT-proBNP выявлена у гепсидина ($\rho = 0,503$) и sTfR ($\rho = 0,401$), тогда как ферритин коррелировал значительно слабее ($\rho = 0,158$), а КНТЖ - не коррелировал вовсе. Это указывает на то, что

дополнительные маркеры обмена железа в большей степени отражают нейрогормональную активацию и гемодинамическую нагрузку, чем традиционные показатели. Отсутствие значимых корреляций в динамике (через год) может быть связано с меньшим числом наблюдений и эффектом проводимой терапии (диуретики, препараты железа), влияющей на оба показателя.

Полученные результаты согласуются с данными литературы. В работе Vakosova M. и соавт. (2025), включавшей 102 пациента с тяжелой СН, было показано, что все параметры, кроме ферритина, коррелировали с NT-proBNP, причем сывороточное железо коррелировало наиболее сильно [39]. Аналогичные результаты были получены в исследовании Кобалавы Ж.Д. и соавт. (2023), где у пациентов с ДЖ, верифицированным по критерию КНТЖ $<20\%$ и сывороточное железо <13 мкмоль/л, уровень NT-proBNP был достоверно выше, чем у пациентов без ДЖ (5422 пг/мл против 2380 пг/мл, $p<0,001$). Авторы также отметили, что пациенты со снижением всех трех показателей (ферритин, КНТЖ, сывороточное железо) имели наиболее высокий NT-proBNP [9]. В настоящем исследовании аналогичная закономерность прослеживается при сравнении групп с ДЖ и без ДЖ (2810,8 vs 1981,2 пг/мл, $p=0,0041$), однако корреляционный анализ выявил лишь слабую связь для ферритина и отсутствие таковой для КНТЖ. Расхождение может объясняться тем, что корреляционный анализ оценивает линейную связь во всей выборке, тогда как пороговые эффекты (например, КНТЖ $<20\%$) лучше выявляются при групповом сравнении.

Умеренная корреляция гепсидина с NT-proBNP ($\rho = 0,503$) соответствует данным Соломахиной Н.И. и соавт. (2025), где гепсидин ассоциировался с тяжестью СН и служил дополнительным прогностическим маркером у пациентов пожилого возраста [22]. В работе Aboelsaad I.A.F. и соавт. (ARIC study, 2025) низкие уровни гепсидина были связаны с более высокими значениями E/e' и объема левого предсердия, что также указывает на связь гепсидина с диастолической дисфункцией и NT-proBNP ($r = -0,18$; $p<0,05$) [28]. Направление связи в ARIC study противоположное (низкий гепсидин – более высокий NT-proBNP), что может быть

обусловлено различиями в популяциях (общая популяция VS пациенты с ОДСН) и методологией.

Связь sTfR с NT-proBNP ($\rho = 0,401$) подтверждается данными Ramos-Polo R. и соавт. (2024), которые показали, что высокие уровни sTfR ассоциированы с худшим профилем биомаркеров, указывающих на повреждение миокарда, системное воспаление и нарушение эритропоэза [127]. В исследовании с менделевской рандомизацией также установлено, что повышенные уровни sTfR коррелируют с увеличением объемов левого желудочка и NT-proBNP (стандартизованный коэффициент регрессии 0,21; $p < 0,01$), так же было отмечено, что sTfR наиболее сильно коррелировал с параметрами катетеризации правых отделов сердца, что указывает на его тесную связь с гемодинамическими нарушениями [39].

Патогенетически связь между дефицитом железа и повышением NT-proBNP может быть объяснена несколькими механизмами. Во-первых, железо является критическим кофактором ферментов дыхательной цепи митохондрий [42, 76, 77, 114]. В работе Ноев М. Ф. и соавт. (2018) было показано, что ДЖ напрямую ухудшает сократимость кардиомиоцитов человека за счет снижения митохондриальной функции и нарушения синтеза АТФ. Дефицит железа приводит к снижению активности комплексов I, II и III дыхательной цепи, а также аконитазы, что вызывает энергетический дефицит и окислительный стресс в кардиомиоцитах [77]. Это способствует активации нейрогормональных систем (симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы) и повышению синтеза натрийуретических пептидов. Во-вторых, системное воспаление, характерное для СН, одновременно повышает уровень гепсидина (вызывая функциональный ДЖ) и стимулирует выработку NT-proBNP кардиомиоцитами [102]. Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-6, активируют синтез гепсидина в гепатоцитах, что блокирует высвобождение железа из макрофагов и энтероцитов, приводя к функциональному ДЖ. В обзоре «Targeting Inflammation and Iron Deficiency in Heart Failure» (2025) подчеркивается, что хроническое воспаление при СН способствует функциональному ДЖ через повышение уровня

гепсидина, ухудшая доступность железа и усугубляя анемию [102]. Одновременно провоспалительные цитокины, в частности фактор некроза опухоли- α , непосредственно стимулируют экспрессию гена NPPB в кардиомиоцитах, повышая синтез BNP и NT-proBNP [100, 106]. В-третьих, ДЖ ассоциирован с анемией, которая усугубляет гипоксию и гемодинамическую нагрузку, дополнительно повышая NT-proBNP [99, 156]. Анемия приводит к снижению кислородной емкости крови и компенсаторному увеличению сердечного выброса, что усиливает растяжение стенок желудочков и стимулирует секрецию натрийуретических пептидов. Кроме того, гипоксия, вызванная анемией, активирует фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1 α), который также способствует экспрессии гена NPPB [41, 99, 145, 156]. Следовательно, даже при отсутствии анемии, ДЖ может влиять на уровень NT-proBNP через описанные выше митохондриальные и воспалительные механизмы.

Для оценки независимого вклада дополнительных маркеров в вариабельность NT-proBNP проведен многофакторный линейный регрессионный анализ (n=120). В модель включены: ИМТ, наличие сахарного диабета 2 типа, ФВ ЛЖ по Тейхольцу, СКФ (Кокрофт-Голт), а также уровни гепсидина и sTfR. Результаты представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Многофакторная линейная регрессионная модель для NT-proBNP (зависимая переменная – NT-proBNP, пг/мл)

Предиктор	Коэффициент В	Стандартная ошибка	t	p
Константа	19997,161	2793,238	7,159	<0,001
ИМТ (кг/м ²)	–99,796	59,715	–1,671	0,097
Сахарный диабет (нет vs да)	1702,877	985,025	1,729	0,087
ФВ ЛЖ по Тейхольцу (%)	–159,300	38,656	–4,121	<0,001
СКФ Кокрофт-Голт (мл/мин)	–42,667	14,657	–2,911	0,004
Гепсидин (нг/мл)	30,319	16,217	1,870	0,064
sTfR (мг/л)	–1153,052	455,598	–2,531	0,013

Как видно из таблицы, sTfR является статистически значимым независимым предиктором NT-proBNP ($\beta = -1153,1$; $p = 0,013$), причем связь – отрицательная (чем выше sTfR, тем ниже NT-proBNP). Это противоречит положительной корреляции, выявленной в однофакторном анализе ($\rho = +0,401$; $p = 0,033$). Разнонаправленность может быть объяснена подавлением влияния sTfR другими факторами в многофакторной модели, в частности ФВ ЛЖ и СКФ, которые также вошли в модель как значимые предикторы. Гепсидин не достиг статистической значимости ($p = 0,064$), однако обнаружил тенденцию к положительной связи с NT-proBNP. Полученная модель объясняет 27,7 % дисперсии NT-proBNP.

Для оценки клинической применимости дополнительных маркеров в выявлении пациентов с наиболее выраженной нейрогормональной активацией проведен ROC-анализ. За конечную точку принят уровень NT-proBNP >5000 пг/мл (75-й перцентиль в исследуемой выборке). Результаты представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Дискриминационная способность гепсидина и sTfR в прогнозировании NT-proBNP >5000 пг/мл

Маркер	AUC (95 % ДИ)	p	Cut-off	Se (%)	Sp (%)
Гепсидин (нг/мл)	0,586 (0,490–0,682)	0,084	63,90	58,7	55,7
sTfR (мг/л)	0,550 (0,461–0,639)	0,307	2,80	55,2	53,1

Ни гепсидин, ни sTfR не достигли статистической значимости как предикторы высокого NT-proBNP ($p > 0,05$). Дискриминационная способность обоих маркеров была низкой (AUC <0,60). Это указывает на то, что, несмотря на значимые корреляции, дополнительные маркеры не могут служить самостоятельными скрининговыми тестами для выявления пациентов с крайне высоким NT-proBNP.

Для уточнения характера связи между новыми маркерами и NT-proBNP проведен стратифицированный анализ в зависимости от типа ДЖ (таблица 13). У пациентов с абсолютным ДЖ корреляция гепсидина с NT-proBNP была умеренной

положительной ($\rho = 0,48$; $p=0,02$), в то время как у пациентов с функциональным ДЖ она оказалась слабой и незначимой ($\rho = 0,12$; $p=0,54$). Это может свидетельствовать о том, что связь гепсидина с NT-proBNP в большей степени обусловлена пациентами с абсолютным ДЖ, у которых снижение запасов железа напрямую влияет на энергетический метаболизм миокарда. sTfR, напротив, показал более тесную связь с NT-proBNP при функциональном ДЖ ($\rho = 0,35$; $p=0,06$), что согласуется с его ролью маркера тканевого дефицита на фоне воспаления.

Таблица 13 – Корреляции гепсидина и sTfR с NT-proBNP в зависимости от типа дефицита железа

Тип дефицита железа	n	Гепсидин – NT-proBNP, ρ (p)	sTfR – NT-proBNP, ρ (p)
Без ДЖ	81	0,09 (0,42)	0,11 (0,33)
Абсолютный ДЖ	121	0,48 (0,02)*	0,15 (0,10)
Функциональный ДЖ	30	0,12 (0,54)	0,35 (0,06)

Примечание: * – $p<0,05$

При разделении пациентов на фенотипы по величине ФВ ЛЖ (СНнФВ, СНунФВ, СНсФВ) выявлено, что положительная корреляция гепсидина с NT-proBNP сохраняется только в группе СНсФВ ($\rho = 0,44$; $p=0,03$). В группах СНнФВ и СНунФВ связь была слабой и статистически не значимой. Это может указывать на то, что у пациентов с сохраненной фракцией выброса, у которых вклад систолической дисфункции в повышение NT-proBNP менее выражен, нейрогормональная активация в большей степени обусловлена системным воспалением и функциональным ДЖ, ассоциированным с гипергепсинемией.

Многофакторный регрессионный анализ выявил, что sTfR является независимым предиктором NT-proBNP после поправки на ФВ ЛЖ и СКФ. Отрицательная направленность этой связи ($\beta = -1153$) в многофакторной модели, в отличие от положительной корреляции, может быть объяснена тем, что sTfR

отражает не только нейрогормональную активацию, но и другие, не включенные в модель факторы (например, уровень эритропоэтина, активность костного мозга). Аналогичный феномен описан в литературе: в работе Gao S. и соавт. (2025) показано, что прогностическая значимость sTfR может меняться в зависимости от включенных в модель ковариат [68], а в исследовании Fitzsimons S. и соавт. (2022) продемонстрировано, что ассоциации sTfR с исходами различаются в зависимости от фенотипа СН и используемых критериев ДЖ [65].

Отсутствие значимой прогностической способности гепсидина и sTfR в отношении высокого NT-proBNP по данным ROC-анализа ($AUC < 0,6$) не противоречит наличию корреляций, так как корреляция оценивает линейную связь во всей выборке, а ROC-анализ – бинарную классификацию по пороговому значению. Низкая чувствительность и специфичность не позволяют рекомендовать эти маркеры для скрининга, однако они сохраняют ценность для патогенетической характеристики пациентов. Стратифицированный анализ по типам ДЖ и фенотипам СН показал, что связь дополнительных маркеров с NT-proBNP не является универсальной, а зависит от основного патологического процесса. У пациентов с абсолютным ДЖ (истощение запасов железа) гепсидин лучше коррелирует с NT-proBNP, тогда как при функциональном ДЖ (воспалительная блокада) более информативен sTfR.

Выявленные корреляции подтверждают, что нарушение обмена железа, особенно функциональный ДЖ (ассоциированный с повышением гепсидина и sTfR), сопровождается более высокой нейрогормональной активацией. Определение гепсидина и sTfR может помочь в идентификации пациентов с ОДСН, имеющих наиболее тяжелое течение и нуждающихся в агрессивной терапии, включая внутривенное введение препаратов железа [15, 44, 127]. Кроме того, динамика NT-proBNP на фоне коррекции ДЖ может служить критерием эффективности лечения, однако этот аспект требует дальнейшего изучения.

3.4 Значение дефицита железа на ранний и отдаленный прогноз у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в зависимости от фенотипа по фракции выброса левого желудочка

Прогноз у пациентов после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности остается крайне неблагоприятным. Согласно данным обзорной статьи Смирновой Е.А. и Седых Е.В. (2021), госпитальная летальность при ОДСН по результатам крупных международных регистров (ADHERE, OPTIMIZE-HF, EHFS I-II, ESC-HF) составляет 4–7 %, а в исследованиях с более тяжелым набором пациентов (ALARM-HF) достигает 11 %. Годовая летальность, по обобщенным данным, варьирует от 18,5 % до 30,8 %, при этом в первые 3 месяца после выписки она достигает 7–11 % [19]. В Российской Федерации, по данным независимого регистра ОРАКУЛ-РФ, частота повторных госпитализаций к 30-му дню после ОДСН составляет 31 %, общая смертность к этому сроку – 13 %, с увеличением до 43 % к году наблюдения [1]. Дефицит железа, выявляемый у 60–80 % госпитализированных пациентов с ОДСН, рассматривается как один из важных модифицируемых факторов риска, ассоциированных с неблагоприятными исходами. В настоящем исследовании проведен анализ влияния ДЖ на ранний (госпитальный) и отдаленный (годовой) прогноз, а также оценена роль медикаментозной коррекции ДЖ в зависимости от фенотипа сердечной недостаточности по фракции выброса левого желудочка.

3.4.1 Распространенность конечных точек в группах в зависимости от типа дефицита железа

Ранние (госпитальные) исходы. В общей когорте (n=814) зарегистрированы следующие неблагоприятные события в стационаре: остановка кровообращения у 36 (4,4 %) пациентов, необходимость искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у 38 (4,7 %), тромбоэмболические осложнения (ОНМК) у 5 (0,6 %).

Жизнеугрожающие желудочковые тахикардии (ЖТ) по данным холтеровского мониторингирования выявлены у 192 (23,6 %) пациентов. Госпитальная летальность составила 4,05 % (33 пациента). При анализе госпитальной летальности в зависимости от статуса железа (однофакторный анализ) статистически значимые ассоциации выявлены для следующих факторов: постинфарктный кардиосклероз (ОШ = 2,37; $p = 0,012$), ХОБЛ/бронхиальная астма (ОШ = 2,14; $p = 0,039$), наличие ХБП (ОШ = 3,37; $p = 0,022$), низкая ФВ ЛЖ ($p = 0,038$), высокий уровень NT-proBNP при поступлении (8890 пг/мл vs 4050 пг/мл, $p = 0,001$), высокий уровень sTfR (3,79 vs 2,70, $p = 0,002$) и высокий уровень трансферрина (4,30 vs 3,70 г/л, $p < 0,001$). Уровни ферритина, сывороточного железа, гепсидина и КНТЖ не различались между умершими и выжившими ($p > 0,05$).

Ввиду малого числа событий ($n=33$) построение устойчивой многофакторной модели для госпитальной летальности не представилось возможным. При попытке включения ФВ ЛЖ и гемоглобина получена модель с AUC = 0,674 ($p = 0,008$), которая не может быть рекомендована для клинического использования из-за низкой дискриминационной способности.

Отдаленные (годовые) исходы. В течение 12 месяцев наблюдения летальность достигла 42,1 % (343 пациента). Повторная госпитализация по поводу ОДСН зарегистрирована у 256 (31,5 %) пациентов.

Суммарное количество неблагоприятных событий в большем числе были выявлены в группе пациентов с ДЖ. В целом по суммарному количеству конечных точек в течение периода наблюдения наименее благоприятная группа (с точки зрения прогноза) – пациенты с дефицитом железа; на 2 месте – пациенты с анемией и ДЖ; на 3 месте – пациенты с анемией (рисунок 10).

Красный цвет маркирует статистически значимые различия (худший прогноз). $p < 0,05$ уровень статистической значимости (p общая для 3 групп).

При сравнении групп с ДЖ и без ДЖ годовая летальность оказалась значимо выше в группе с ДЖ: 9,3 % против 5,8 % ($p = 0,0201$). На рисунке 11 представлено распределение неблагоприятных событий в зависимости от сочетания ДЖ и анемии. Наименьшая выживаемость зарегистрирована в группе изолированного ДЖ (без анемии). Красным цветом выделена группа самого высокого риска

(изолированный ДЖ), оранжевым – группа промежуточного риска (анемия+ДЖ), зеленым – группа низкого риска (изолированная анемия).

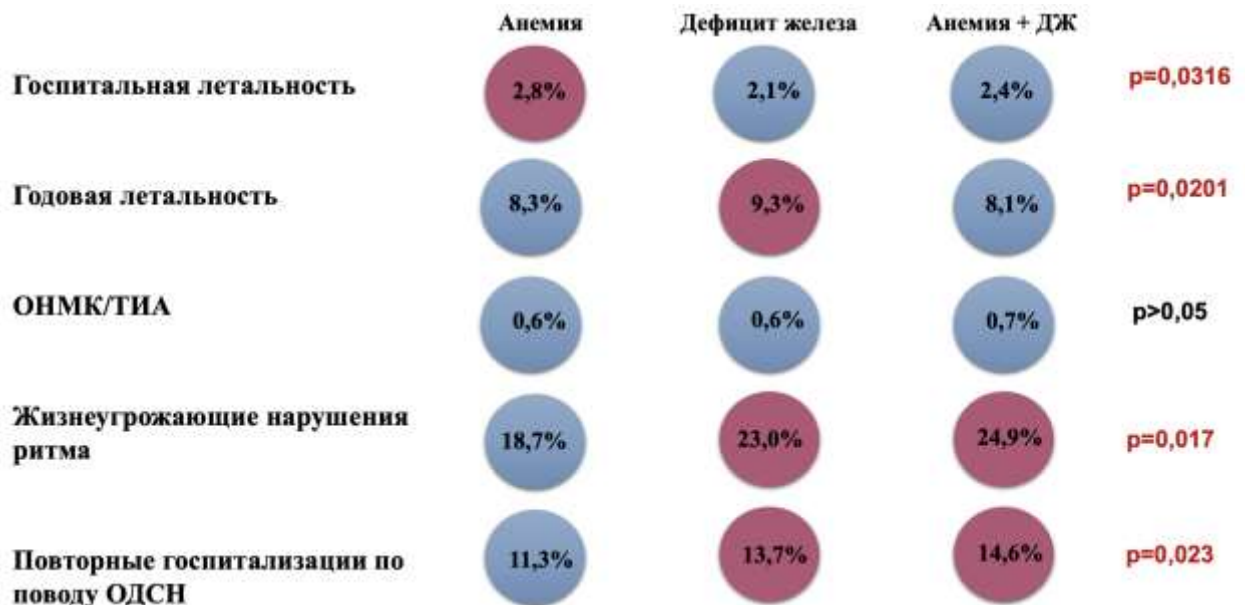


Рисунок 10 – Неблагоприятные события в течение 1 года после эпизода госпитализации в группах сравнения в зависимости от наличия анемии и дефицита железа

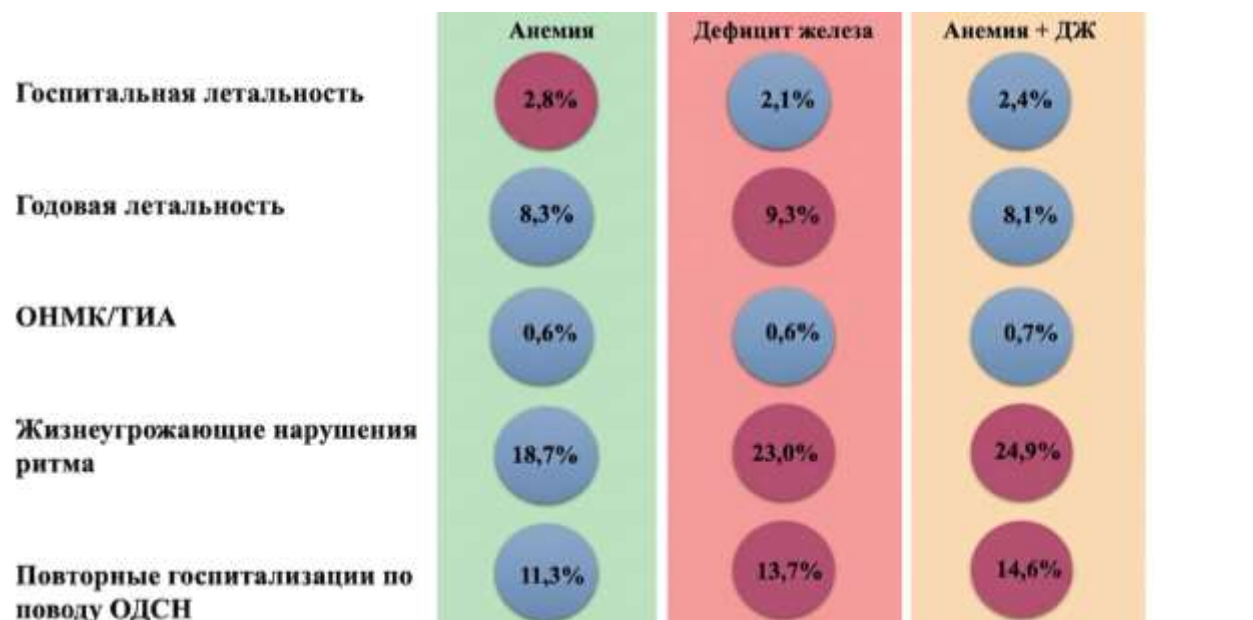


Рисунок 11 – Группы риска (по цветам) в зависимости от суммарной частоты событий

В дополнение к сравнению групп «ДЖ vs без ДЖ» проведен анализ годовой летальности в зависимости от типа ДЖ: без ДЖ (n=326), абсолютный ДЖ (n=333), функциональный ДЖ (n=30) и комбинированный ДЖ (n=90) (таблица 14).

Установлено, что функциональный и комбинированный ДЖ ассоциированы с наиболее высокой летальностью – 66,7 % и 67,8 % соответственно, тогда как при абсолютном ДЖ летальность составила 43,2 %, а в группе без ДЖ – 36,0 % ($p < 0,001$). Медиана выживаемости в группе функционального ДЖ составила всего 11,5 месяцев [4,1; 24,4], тогда как при отсутствии ДЖ – 19,9 месяцев [11,1; 23,1]. Функциональный и комбинированный ДЖ являются мощными предикторами неблагоприятного отдаленного прогноза.

Таблица 14 – Годовая летальность и медиана выживаемости в зависимости от типа дефицита железа

Тип дефицита железа	n	Годовая летальность, n (%)	Выживаемость, Me [Q25; Q75] мес.
Без ДЖ	326	117 (36,0)	19,9 [11,1; 23,1]
Абсолютный ДЖ	333	144 (43,2)	19,0 [9,0; 22,5]
Функциональный ДЖ	30	20 (66,7)*	11,5 [4,1; 24,4]*
Комбинированный ДЖ	90	61 (67,8)*	12,5 [5,4; 21,3]*

Примечания: * – $p < 0,001$ по сравнению с группой «без ДЖ» (критерий χ^2 с поправкой Холма).

Для уточнения влияния статуса железа и анемии исключительно на летальность (без учета повторных госпитализаций) в подгруппе пациентов с нарушениями обмена железа был выполнен анализ выживаемости по методу Каплана–Майера с разделением по фенотипам сердечной недостаточности. Пациенты были стратифицированы на три группы: изолированный дефицит железа, изолированная анемия и их сочетание. Пациенты с нормальным статусом железа и отсутствием анемии в данный анализ не включались, поскольку целью было сравнение прогностической значимости различных типов нарушений обмена

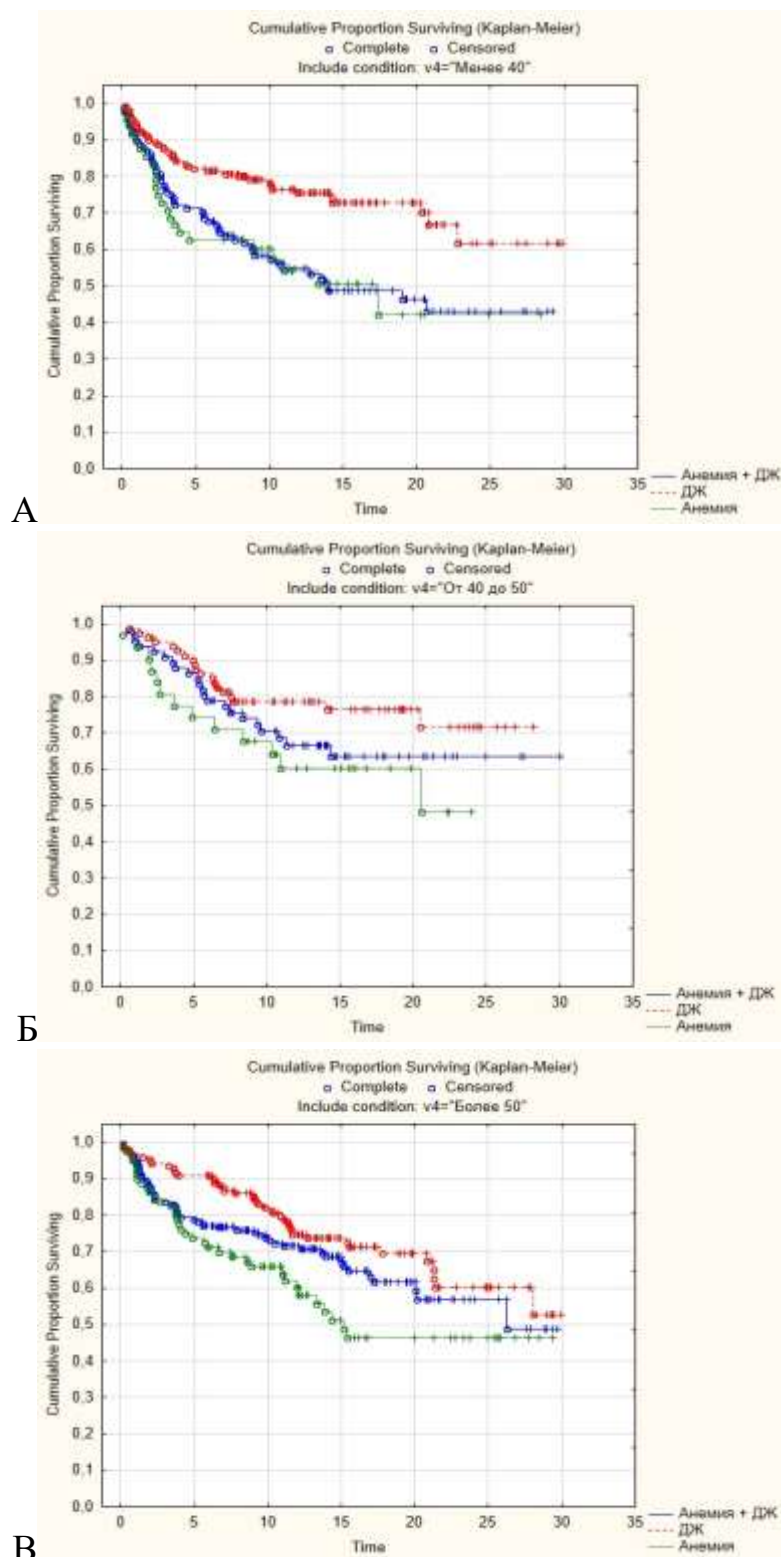
железа между собой, а не с референсной группой. Анализ проведен отдельно для подгрупп с низкой, сохраненной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка (рисунок 12).

В подгруппе пациентов с низкой ФВ ЛЖ выявлены статистически значимые различия в выживаемости между тремя группами ($\chi^2 = 14,15$; $p = 0,0009$). Наилучшая выживаемость наблюдалась в группе с изолированным ДЖ, тогда как наихудшая – в группе с изолированной анемией. При попарном сравнении группа с изолированным ДЖ значимо превосходила по выживаемости как группу с анемией + ДЖ ($p = 0,0004$), так и группу с изолированной анемией ($p = 0,0036$). Различий между группами с анемией + ДЖ и изолированной анемией не выявлено ($p = 0,8828$).

В подгруппе пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ также выявлены значимые межгрупповые отличия ($\chi^2 = 10,75$; $p = 0,0046$). Наиболее благоприятные результаты отмечены в группе с изолированным ДЖ, тогда как худшие показатели выживаемости зафиксированы у пациентов с изолированной анемией. Попарное сравнение показало значимое различие только между группами с изолированным ДЖ и изолированной анемией ($p = 0,0042$); различия между группой с сочетанием анемии и ДЖ и двумя другими группами не достигли статистической значимости ($p > 0,1$).

В группе пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ значимых различий в выживаемости между группами не обнаружено ($\chi^2 = 3,36$; $p = 0,1862$).

Следовательно, анемия, особенно изолированная, ухудшает прогноз у пациентов с низкой и сохраненной ФВ, тогда как изолированный ДЖ без анемии, напротив, связан с относительно благоприятными исходами. При промежуточной ФВ влияние статуса железа и анемии на выживаемость статистически не подтвердилось. Важно подчеркнуть, что в целом у пациентов с ДЖ (независимо от наличия или отсутствия анемии) выживаемость была хуже, чем у пациентов без ДЖ (годовая летальность 43,2 % против 36,0 %, $p = 0,0201$), однако среди пациентов с ДЖ наличие анемии всегда ухудшало прогноз.



А – пациенты с низкой ФВ ЛЖ ($\leq 40\%$)

Б – пациенты с промежуточной ФВ ЛЖ (41–49 %)

В – пациенты с сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$)

Рисунок 12 – Кривые выживаемости Каплана–Майера у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в зависимости от статуса железа, анемии и фенотипа сердечной недостаточности по фракции выброса левого желудочка

В подисследовании (n=232) проведен ROC-анализ для оценки дискриминационной способности гепсидина и sTfR в прогнозировании годовой летальности (таблица 15). Гепсидин продемонстрировал статистически значимую прогностическую ценность (AUC = 0,718; 95 % ДИ 0,653–0,784; $p < 0,001$) с пороговым значением 44,50 нг/мл (чувствительность 75,3 %, специфичность 61,0 %). sTfR не показал значимой связи с годовой летальностью (AUC = 0,522; $p = 0,574$). При этом для госпитальной летальности (n=33) значимым предиктором оказался sTfR (AUC = 0,760; $p = 0,030$) с cut-off 3,00 мг/л, тогда как гепсидин не был значим (AUC=0,551; $p = 0,668$). Следовательно, гепсидин является независимым предиктором отдаленной (годовой) летальности, а sTfR – ранней (госпитальной) летальности, что может отражать остроту гемодинамических нарушений и тканевой гипоксии.

Таблица 15 – Дискриминационная способность гепсидина и sTfR в прогнозировании летальности

Исход	Маркер	AUC (95 % ДИ)	p	Cut-off	Se (%)	Sp (%)
Годовая летальность	Гепсидин (нг/мл)	0,718 (0,653–0,784)	<0,001	44,50	75,3	61,0
	sTfR (мг/л)	0,522 (0,445–0,600)	0,574	—	—	—
Госпитальная летальность	sTfR (мг/л)	0,760 (0,534–0,986)	0,030	3,00	100,0	60,6
	Гепсидин (нг/мл)	0,551 (0,326–0,777)	0,668	—	—	—

При оценке толерантности к физической нагрузке функциональный и комбинированный ДЖ ассоциировались с заметно худшими результатами теста 6-минутной ходьбы при выписке: медиана дистанции составила 235 м и 190 м соответственно против 300 м в группе без ДЖ ($p < 0,001$) (таблица 16).

Таблица 16 – Тест 6-минутной ходьбы при выписке в зависимости от типа дефицита железа

Тип дефицита железа	n	T6MX, м, Me [Q25; Q75]
Без ДЖ	205	300 [185; 380]
Абсолютный ДЖ	163	240 [160; 328]
Функциональный ДЖ	18	235 [202; 298]*
Комбинированный ДЖ	57	190 [100; 310]*

Примечание: * – $p < 0,001$ по сравнению с группой без дефицита железа

Стратификация пациентов с ДЖ (независимо от типа) по фенотипу СН показала, что наихудший прогноз (наибольшая годовая летальность) отмечается у пациентов с СНсФВ и ДЖ – 68,2 % против 41,5 % при СНнФВ ($p = 0,003$). По-видимому, дефицит железа особенно неблагоприятно сказывается на исходах при сохраненной фракции выброса, вероятно, за счет усугубления диастолической дисфункции и легочной гипертензии.

Среди причин повторных госпитализаций преобладали фибрилляция предсердий (31,7 %), прогрессирующая/нестабильная стенокардия (27,8 %), ОНМК (12,7 %) и ОДСН на фоне приобретенных пороков сердца (8,7 %).

Анализ прогностического значения разных форм ДЖ позволил выявить четкую градацию риска. Функциональный и комбинированный ДЖ (КНТЖ < 20 % + сывороточное железо < 13 мкмоль/л) сопровождалась крайне высокой годовой летальностью – около 67 %, тогда как при абсолютном ДЖ этот показатель составил 43,2 % против 36,0 % в группе без ДЖ. Это подтверждает, что ключевое значение для прогноза имеет не столько истощение запасов железа (низкий ферритин), сколько нарушение его доступности для эритропоэза и тканевого дыхания, о чем свидетельствуют сниженные КНТЖ и сывороточное железо. Сходный принцип был продемонстрирован в исследовании Jankowska E.A. и соавт. (2014): наиболее неблагоприятный прогноз (годовая летальность 41 %) наблюдался у пациентов с сочетанием низкого гепсидина (истощение запасов железа) и

высокого уровня растворимого рецептора трансферрина, который отражает повышенную потребность клеток в железе. Эти данные подтверждают, что ключевое значение для прогноза имеет именно нарушение доступности железа для клеток [80].

Отдельного внимания заслуживает дифференцированная прогностическая роль гепсидина и sTfR. Гепсидин, отражающий регуляцию системного гомеостаза железа, оказался сильным предиктором годовой летальности (AUC 0,718), тогда как sTfR, связанный с тканевой потребностью в железе, предсказывал госпитальную летальность (AUC 0,760). Вероятно, это связано с тем, что высокий sTfR служит маркером острого тканевого дефицита железа на фоне гемодинамического стресса и гипоксии, тогда как уровень гепсидина повышается при хроническом воспалении и определяет долгосрочный прогноз. Предложенные пороговые значения (гепсидин >44,5 нг/мл, sTfR >3,0 мг/л) могут быть полезны для ранней стратификации риска.

Стоит также отметить, что изолированная анемия без ДЖ (желтая группа) демонстрировала наиболее благоприятный прогноз, тогда как наихудшим оказался изолированный ДЖ без анемии. Это подтверждает, что дефицит железа является самостоятельным фактором риска, не зависящим от уровня гемоглобина, и требует активного выявления даже при нормальных показателях красной крови. Полученные данные согласуются с результатами российского регистра ДЖ-ХСН-РФ, где изолированный ДЖ без анемии встречался у значительной части пациентов и ассоциировался с более высокими уровнями NT-proBNP, более низкой ФВ ЛЖ и худшим функциональным классом [12].

Выявленное нами крайне неблагоприятное влияние дефицита железа при фенотипе СНсФВ (годовая летальность 68,2 % против 41,5 % при СНнФВ) заслуживает особого внимания. Хотя результаты крупных исследований неоднозначны [65, 75] и часть из них показывает более сильное прогностическое значение ДЖ при СНнФВ, наш результат согласуется с данными испанских авторов, которые также выявили значительное повышение смертности у пациентов с СНсФВ и ДЖ (скорректированное ОР составило 3,5) [91]. Патологически

это можно объяснить тем, что у пациентов с сохраненной фракцией выброса дефицит железа, вероятно, в первую очередь усугубляет уже имеющуюся диастолическую дисфункцию и легочную гипертензию, что и приводит к более частой декомпенсации. Полученный нами высокий риск подтверждает и исследование Núñez J. и соавт. (2016), где абсолютный ДЖ был ассоциирован с повышением риска ранней регоспитализации [118].

Наконец, анализ причин повторных госпитализаций (доминирование ФП и нестабильной стенокардии) указывает на необходимость комплексного ведения таких пациентов, включающего контроль аритмий и реваскуляризацию. В целом, полученные результаты обосновывают целесообразность рутинного определения КНТЖ, сывороточного железа, гепсидина и sTfR у всех пациентов с ОДСН для персонализированной оценки риска и своевременной коррекции ДЖ.

3.4.2 Значение медикаментозной коррекции дефицита железа на прогноз после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности

Анализ терапии на разных этапах ведения выявил значительный разрыв между клиническими рекомендациями и реальной практикой коррекции дефицита железа у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. На догоспитальном этапе лишь 7,3 % пациентов получали какую-либо терапию железом, преимущественно пероральными препаратами. Примечательно, что пациенты с изолированным дефицитом железа без анемии реже получали лечение по сравнению с больными с анемией ($p < 0,05$). Аналогичная ситуация отмечена и в отношении базисной терапии хронической сердечной недостаточности: только 13 % пациентов с фенотипом СНнФВ получали четырехкомпонентную схему лечения, что свидетельствует о недостаточном охвате современной медикаментозной терапией в амбулаторных условиях. Эти данные согласуются с результатами канадского популяционного исследования Wahid M. и соавт. (2024),

в котором установлено, что терапию железом получали лишь 41,8 % пациентов с железодефицитной анемией и около 20 % пациентов с изолированным дефицитом железа. Авторы этого исследования отметили, что текущая практика диагностики и лечения дефицита железа при сердечной недостаточности не соответствует рекомендациям, что требует внедрения инновационных стратегий для оптимизации терапии [154].

В стационаре внутривенная терапия препаратами железа была проведена только 89 пациентам (10,9 %), что существенно ниже потенциально возможной частоты, учитывая высокую распространенность дефицита железа (около 60 % в нашей когорте). Трансфузия эритроцитарной взвеси потребовалась 32 пациентам (3,9 %) при тяжелой анемии (гемоглобин <80 г/л). Инотропная поддержка добутамином потребовалась 97 пациентам (11,9 %), а внутривенное введение калия для коррекции гипокалиемии – 217 пациентам (26,7 %). Частота назначения тиазидных диуретиков в стационаре снизилась до 0,6 % по сравнению с 4,4 % на догоспитальном этапе, что отражает смещение приоритетов в пользу более мощных петлевых диуретиков при декомпенсации.

При анализе влияния коррекции дефицита железа на прогноз в нашей когорте не выявлено статистически значимых различий по летальности (50,6 % в группе получавших внутривенное железо против 41,1 % в группе без него; $p=0,088$), госпитальной смертности (3,4 % против 4,1 %; $p=1,000$) или повторной госпитализации по поводу острой декомпенсации сердечной недостаточности (38,2 % против 30,6 %; $p=0,146$). Отношение шансов летального исхода составило 1,465 (95 % ДИ 0,943–2,278). В отличие от результатов крупных рандомизированных клинических исследований, в реальной клинической практике внутривенная терапия железом не ассоциировалась со статистически значимым улучшением прогноза.

Первое крупное исследование FAIR-HF (2009) продемонстрировало, что внутривенное введение карбоксимальтозата железа достоверно улучшает симптомы, функциональный класс и качество жизни у пациентов с ХСН и дефицитом железа, однако оно не было предназначено для оценки влияния на

твердые конечные точки, такие как смертность или госпитализации [33]. В последующем исследовании AFFIRM-AHF (2020) внутривенное введение железа карбоксимальтозата пациентам с дефицитом железа при выписке после эпизода ОДСН позволило снизить риск комбинированной конечной точки (повторные госпитализации по поводу СН или сердечно-сосудистая смерть) на 21 % (отношение рисков 0,79; 95 % ДИ 0,62–1,01) [64]. В мета-анализе Ahmed M. и соавт. (2026), включившем 11 рандомизированных клинических исследований с 6493 пациентами, внутривенное введение железа карбоксимальтозата снижало комбинированную конечную точку на 27 % в течение первого года (относительный риск 0,73; 95 % ДИ 0,62–0,85) [30]. В крупнейшем исследовании HEART-FID (2025), включившем 3065 пациентов, лечение феррикарбоксимальтозатом ассоциировалось с потенциально клинически значимым (но не статистически значимым) снижением смертности от всех причин через 12 месяцев (ОР 0,82; 95 % ДИ 0,65–1,04) [108]. В то же время, недавнее исследование FAIR-HF2 (2025) не продемонстрировало значимого улучшения исходов на фоне терапии железом, хотя и подтвердило ее хорошую переносимость [153].

Возможные причины отсутствия значимого эффекта в нашей когорте включают: недостаточную статистическую мощность анализа (малое число пациентов, получивших терапию, $n=89$), отбор более тяжелых пациентов в группу терапии (вероятно, внутривенное железо назначалось пациентам с исходно более тяжелым течением, что подтверждается более высокой летальностью в этой группе), а также отсутствие стратификации по типу дефицита железа (абсолютный против функционального). В большинстве рандомизированных исследований критерии включения требовали снижения КНТЖ менее 20 %, тогда как в реальной практике терапию чаще получают пациенты с изолированно низким ферритином (абсолютный дефицит) [154].

Пациенты, получившие трансфузию эритроцитарной взвеси ($n=32$), имели достоверно более высокую летальность (75,0 % против 40,8 %; $p < 0,001$) и госпитальную смертность (12,5 % против 3,7 %; $p=0,036$) по сравнению с остальными. Шансы летального исхода возрастали в 4,35 раза (95 % ДИ 1,93–9,82).

Это отражает не столько негативный эффект самой трансфузии, сколько исходно тяжелое состояние пациентов с крайне низким уровнем гемоглобина (<80 г/л), у которых коррекция дефицита железа уже недостаточна.

Выявленный в нашем исследовании «терапевтический парадокс» – отсутствие улучшения прогноза у пациентов, получавших внутривенное железо, несмотря на доказанную эффективность в рандомизированных исследованиях, – обсуждается и в других работах. В обзоре Lakhali-Littleton S. (2024) подчеркивается, что терапия железом приносит пользу только определенным пациентам с СН, что отражает различия в характере неудовлетворенной потребности в железе и модифицирующее влияние анемии и воспаления на метаболизм железа [95]. В ретроспективном анализе реальной клинической практики у 467 пациентов с сохраненной фракцией выброса внутривенное введение железа во время госпитализации не изменило годовой риск смерти или повторной госпитализации по поводу сердечной недостаточности (скорректированное ОР 1,08; 95 % ДИ 0,66–1,76) [153]. Полученные нами данные согласуются с этими результатами и подчеркивают необходимость более строгого отбора пациентов для терапии железом, возможно, с обязательным включением в критерии отбора показателей функционального дефицита железа, таких как КНТЖ и сывороточное железо, а не только ферритина.

Кроме того, в нашем исследовании отмечен крайне низкий уровень назначения пероральных препаратов железа при выписке (10–20 % в зависимости от фенотипа), что указывает на проблему преемственности терапии между стационарным и амбулаторным этапами и согласуется с данными Wahid M. и соавт. (2024), где также отмечено, что пациенты с изолированным дефицитом железа остаются без лечения (назначение в 19,9 %), несмотря на худший прогноз [154]. Результаты настоящего исследования обосновывают необходимость ОДСН, включая рутинный скрининг уровня ферритина, КНТЖ и сывороточного железа у всех госпитализированных пациентов, а также разработку стандартизированных протоколов внутривенной терапии железом с акцентом на пациентов с функциональным дефицитом железа (КНТЖ <20 %).

3.5 Интегральные критерии в формировании прогнозной модели риска нежелательных событий у пациентов после острой декомпенсации сердечной недостаточности

Стратификация риска у пациентов, перенесших острую декомпенсацию сердечной недостаточности, является ключевой задачей для своевременного назначения интенсивной терапии и профилактики повторных госпитализаций. В настоящее время существует несколько прогностических шкал (MAGGIC, ESC риск-калькулятор, SHFM), однако их применение ограничено ввиду сложности расчета и недостаточной валидации у пациентов с ОДСН. В настоящем исследовании на основе данных о традиционных и дополнительных маркерах дефицита железа разработана модель прогнозирования годовой летальности, а также проведена оценка прогностической значимости отдельных маркеров в отношении повторных госпитализаций.

3.5.1 Предикторы годовой летальности

Для прогнозирования годовой летальности построена модель бинарной логистической регрессии. В модель включены возраст, фракция выброса левого желудочка по Тейхольцу, размер левого предсердия, скорость клубочковой фильтрации (Кокрофт-Голт) при выписке, гемоглобин при выписке и уровень гепсидина при поступлении. Число наблюдений – 153. Вероятность летального исхода в течение года рассчитывается по формуле (1):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100 \% \quad (1)$$

$$\text{где } z = 4,980 - 0,017 \times \text{возраст} + 0,025 \times \text{ФВ} - 0,755 \times \text{ЛП} - 0,004 \times \text{СКФ} + \\ + 0,009 \times \text{гемоглобин} - 0,027 \times \text{гепсидин}$$

Статистически значимыми предикторами ($p < 0,05$) оказались размер левого предсердия ($AOR = 0,470$; 95 % ДИ 0,241–0,918) и уровень гепсидина ($AOR = 0,974$; 95 % ДИ 0,962–0,986). Поскольку модель прогнозирует отсутствие летального исхода, значения AOR менее 1 указывают на увеличение риска смерти: увеличение ЛП на 1 см повышает риск в 2,128 раза, рост гепсидина на 1 нг/мл – в 1,027 раза. Остальные предикторы (возраст, ФВ, СКФ, гемоглобин) статистической значимости не достигли ($p > 0,05$). Однако их удаление из модели приводило к снижению индекса Юдена ниже 0,5, поэтому они сохранены (таблица 17).

Дискриминационная способность модели (ROC-анализ): $AUC = 0,769$ (95 % ДИ 0,695–0,843; $p < 0,001$). Пороговое значение вероятности (cut-off), соответствующее максимальному индексу Юдена, – 0,559. При $P \geq 0,559$ прогнозируется выживание (отсутствие летального исхода). Чувствительность модели – 71,8 %, специфичность – 70,6 % (рисунок 13).

Попытки расширения модели за счет включения дополнительных маркеров (sTfR, ферритин) не привели к значимому увеличению AUC и сопровождались снижением стабильности модели (риск переобучения).

Таблица 17 – Характеристики связи предикторов с отсутствием годовой летальности

Предиктор	Нескорректированное ОШ (95 % ДИ)	Р	Скорректированное ОШ (95 % ДИ)	Р
Возраст, годы	0,990 (0,965–1,016)	0,455	0,983 (0,945–1,023)	0,411
ФВ по Тейхольцу, %	1,017 (0,994–1,041)	0,149	1,025 (0,996–1,055)	0,088
ЛП, см	0,418 (0,233–0,749)	0,003	0,470 (0,241–0,918)	0,027
СКФ Кокрофт-Голт при выписке, мл/мин	0,998 (0,990–1,007)	0,695	0,996 (0,983–1,009)	0,577
Гемоглобин при выписке, г/л	1,016 (1,001–1,030)	0,036	1,009 (0,992–1,027)	0,304
Гепсидин (нг/мл)	0,973 (0,962–0,984)	<0,001	0,974 (0,962–0,986)	<0,001

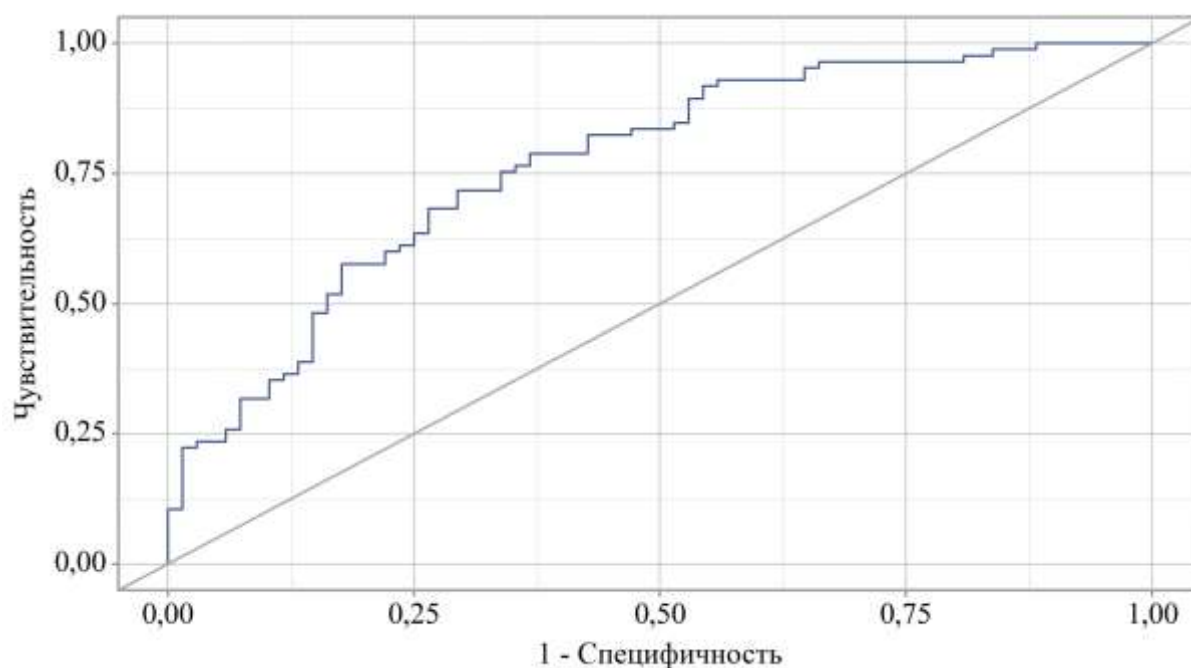


Рисунок 13 – ROC-кривая для модели прогнозирования годовой летальности

3.5.2 Предикторы госпитальной летальности

В однофакторном анализе с госпитальной летальностью ($n=33$) статистически значимые ассоциации выявлены для 14 показателей. Полный перечень факторов, медианы групп, отношения шансов и уровни значимости приведены в таблице 18. Среди наиболее сильных предикторов – постинфарктный кардиосклероз (ОШ = 2,37; $p = 0,012$), ХОБЛ/бронхиальная астма (ОШ = 2,14; $p = 0,039$), наличие ХБП (ОШ = 3,37; $p = 0,022$), а также высокие уровни NT-proBNP, sTfR, трансферрина и низкие значения ФВ ЛЖ, ударного объема, сердечного выброса и СКФ. Для непрерывных переменных ОШ не рассчитывалось, указаны медианы и p (U-критерий Манна–Уитни или критерий Бруннера–Мюнцеля).

Возраст, пол, ИБС, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, концентрации гемоглобина, ферритина, сывороточного железа, гепсидина, КНТЖ, а также линейные и объемные размеры левого желудочка и предсердий достоверных различий не показали ($p > 0,05$).

Таблица 18 – Факторы, ассоциированные с госпитальной летальностью (однофакторный анализ)

Фактор	Группа «умер» (n=33)	Группа «выжил» (n=781)	ОШ (95 % ДИ)	p
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	19 (55,9)	272 (34,9)	2,37 (1,18–4,73)	0,012
ХОБЛ / бронхиальная астма, n (%)	13 (38,2)	175 (22,4)	2,14 (1,05–4,36)	0,039
ФВ по Тейхольцу, %, Ме [Q25; Q75]	40,5 [25,0; 53,5]	48,0 [33,0; 58,0]	–	0,038
ФВ по Симпсону, %, Ме [Q25; Q75]	22,0 [18,0; 34,0]	32,0 [24,0; 44,0]	–	0,049
Конечно-диастолический индекс (КДИ), Ме [Q25; Q75]	118,9 [101,5; 126,3]	85,0 [66,6; 107,6]	–	0,016
Конечно-систолический индекс (КСИ), Ме [Q25; Q75]	79,8 [59,1; 96,0]	43,9 [28,6; 68,9]	–	0,016
Индекс массы миокарда (ИММ), г/м ² , Ме [Q25; Q75]	215,6 [182,5; 245,3]	165,6 [138,0; 191,4]	–	0,033
Ударный объем (УО), мл, Ме [Q25; Q75]	60,0 [50,0; 78,5]	72,0 [60,0; 84,0]	–	0,010
Сердечный выброс (СВ), л/мин, Ме [Q25; Q75]	3,90 [3,20; 4,79]	4,50 [3,72; 5,34]	–	0,031
ДЛА ср., мм рт. ст., Ме [Q25; Q75]	33,0 [30,3; 37,3]	29,0 [26,0; 33,0]	–	0,020
Хроническая болезнь почек (ХБП), n (%)	22 (84,6)	447 (62,0)	3,37 (1,15–9,89)	0,022
NT-proBNP при поступлении, пг/мл, Ме [Q25; Q75]	8890 [4283; 13793]	4050 [2023; 8540]	–	0,001
NT-proBNP на 12-е сутки, пг/мл, Ме [Q25; Q75]	19065 [6450; 30000]	2720 [1140; 7250]	–	0,012
sTfR (подисследование), Ме [Q25; Q75]	3,79 [3,70; 3,99]	2,70 [1,70; 3,70]	–	0,002
Трансферрин (подисследование), г/л, Ме [Q25; Q75]	4,30 [4,23 ;4,40]	3,70 [2,40; 4,40]	–	<0,001
СКФ (Кокрофт-Голт) при выписке, мл/мин, Ме [Q25; Q75]	39,0 [28,0; 55,0]	52,0 [38,4; 75,0]	–	0,035

Из-за малого числа событий ($n=33$) построение устойчивой многофакторной логистической регрессионной модели не представлялось возможным. При попытке включения в модель ФВ по Тейхольцу и гемоглобина ($n=325$) получена статистически значимая модель ($p = 0,008$, $AUC = 0,674$), в которой оба предиктора сохраняли независимую значимость (AOR для ФВ = 1,047; 95 % ДИ 1,004–1,091; $p = 0,032$; AOR для гемоглобина = 1,037; 95 % ДИ 1,008–1,068; $p = 0,013$). Однако из-за низкой дискриминационной способности ($AUC < 0,7$) эта модель не может быть рекомендована для клинического использования.

3.5.3 Предикторы повторных госпитализаций по поводу острой декомпенсации сердечной недостаточности

При сравнении пациентов с повторной госпитализацией по поводу ОДСН и без нее выявлены статистически значимые различия в уровнях сывороточного железа и ферритина (таблица 19). Оба показателя обладали прогностической значимостью по данным ROC-анализа (рисунки 14, 15). Пороговое значение сывороточного железа $\leq 5,4$ мкмоль/л позволяло прогнозировать отсутствие повторной госпитализации (чувствительность 39,0 %, специфичность 76,1 %). Уровень ферритина ниже 67,7 нг/мл ассоциировался с повышенным риском повторной госпитализации (чувствительность 57,5 %, специфичность 56,5 %).

Таблица 19 – Сравнение лабораторных показателей у пациентов с повторной госпитализацией по поводу острой декомпенсации сердечной недостаточности и без нее, ROC-анализ

Параметр	Повторная госпитализация (n=142)	Нет повторной госпитализации (n=287)	p	AUC (95 % ДИ)	Cut-off	Se (%)	Sp (%)
Сывороточное железо, мкмоль/л, Ме [Q25; Q75]	7,60 [5,40; 11,67]	6,70 [4,30; 10,05]	0,005	0,584 (0,525–0,642)	≤5,4	39,0	76,1
Ферритин, нг/мл, Ме [Q25; Q75]	57,0 [33,0; 129,6]	84,7 [39,1; 174,2]	0,010	0,566 (0,516–0,615)	≤67,7	57,5	56,5

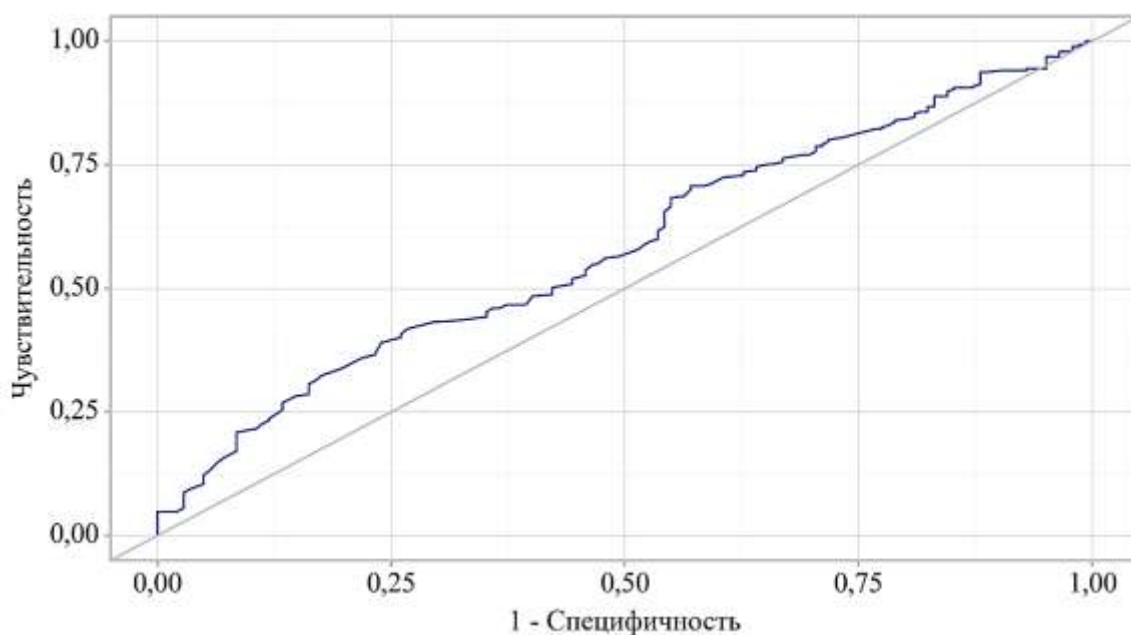


Рисунок 14 – ROC-кривая для сывороточного железа при прогнозировании повторной госпитализации по острой декомпенсации сердечной недостаточности

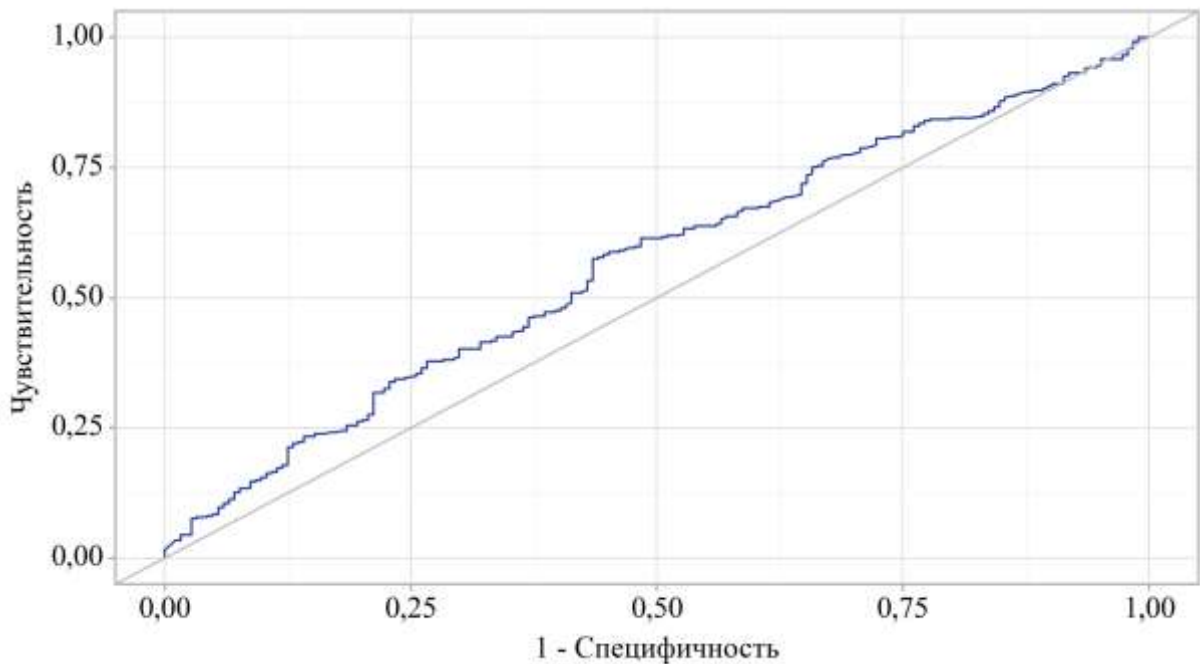


Рисунок 15 – ROC-кривая для ферритина при прогнозировании повторной госпитализации по острой декомпенсации сердечной недостаточности

Уровни гепсидина, sTfR, трансферрина, КНТЖ, а также возраст, пол и коморбидная патология достоверной связи с повторной госпитализацией не показали ($p > 0,05$). Фракция выброса левого желудочка по Симпсону была значимо ниже у пациентов с повторными госпитализациями (27 % vs 33 %, $p = 0,048$).

Попытка построения многофакторной логистической регрессионной модели ($n=139$) с включением возраста, сывороточного железа, абсолютного дефицита железа и гепсидина привела к модели с $AUC = 0,723$ ($p < 0,001$). Однако из-за ограниченного числа наблюдений и высокого риска переобучения эта модель не может быть рекомендована для клинического применения. Основной вклад в прогноз вносили сывороточное железо ($AOR = 0,854$; 95 % ДИ 0,776–0,941; $p = 0,001$) и гепсидин ($AOR = 0,981$; 95 % ДИ 0,969–0,993; $p = 0,003$). Парадоксальное направление связи (снижение шанса повторной госпитализации при повышении гепсидина) требует дальнейшего изучения.

Созданная модель для прогнозирования годовой летальности ($AUC = 0,769$) показала хорошую дискриминационную способность и может применяться для

стратификации риска у больных после ОДСН. Обращает на себя внимание, что среди всех исследованных маркеров ДЖ независимым предиктором оказался только гепсидин ($p < 0,001$); добавление sTfR и ферритина не повысило прогностическую ценность модели. Это согласуется с наблюдениями ARIC study (Aboelsaad и соавт., 2025), где низкие значения гепсидина были связаны с более высоким риском развития СН [29], а также с выводами Packer M. (2024) о нелинейной (U-образной) зависимости между нарушениями обмена железа и прогнозом [121].

Размер левого предсердия, также включенный в модель (AOR = 0,470), служит маркером хронической диастолической дисфункции и повышенного давления наполнения – хорошо известных факторов, ухудшающих прогноз при СН [118, 131].

Сравнение разработанной модели с существующими шкалами (MAGGIC, ESC) в настоящем исследовании не проводилось. В литературе имеются данные о том, что добавление биомаркеров (NT-proBNP, sST2, галектин-3) улучшает прогностическую точность клинических моделей [156, 157, 158]. В нашем исследовании гепсидин продемонстрировал дополнительную прогностическую ценность, что открывает перспективы для его использования в комплексной оценке риска.

Низкая предсказательная способность моделей для повторных госпитализаций (AUC 0,566–0,584) объясняется, вероятно, многофакторностью этого исхода, в котором большую роль играют социальные факторы, приверженность терапии и качество амбулаторного ведения [17, 146]. Тем не менее, выявленные пороговые значения сывороточного железа ($\leq 5,4$ мкмоль/л) и ферритина ($\leq 67,7$ нг/мл) могут быть использованы для дополнительной идентификации пациентов с высоким риском повторной госпитализации, хотя их чувствительность и специфичность невысоки.

Разработанная модель может быть использована для персонализированного ведения пациентов после эпизода ОДСН. Определение уровня гепсидина при поступлении и размера левого предсердия (по эхокардиографии) позволяет

выделить группу высокого риска годовой летальности. Пациентам с вероятностью выживания $<55,9\%$ ($P < 0,559$ по модели) рекомендуется более интенсивное наблюдение и ранняя коррекция (внутривенное введение железа).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной кардиологии прослеживается устойчивый рост заболеваемости сердечной недостаточностью, увеличение возраста госпитализируемых больных, а также высокая частота сопутствующих состояний и разнообразие клинических фенотипов. Острая декомпенсация сердечной недостаточности остается одной из основных причин госпитализации лиц старше 65 лет в развитых странах и сопряжена с неблагоприятным прогнозом: годовая летальность достигает 40–50 %, а частота повторных госпитализаций – 30–35 %. В последнее время все больше внимания привлекает дефицит железа, который не только часто встречается у пациентов с ОДСН (60–80 % случаев), но и рассматривается как потенциально корригируемый фактор, влияющий на ремоделирование миокарда и течение заболевания. Тем не менее, ряд вопросов остаются открытыми: какова распространенность и структура ДЖ при разных фенотипах СН, существует ли независимая связь между традиционными и дополнительными маркерами железа и параметрами ремоделирования, и могут ли эти показатели служить прогностическими критериями.

Гипотезой настоящего исследования явилось представление о том, что дефицит железа, оцениваемый с помощью традиционных (ферритин, сывороточное железо, коэффициент насыщения трансферрина железом) и дополнительных маркеров (гепсидин, растворимый рецептор трансферрина), ассоциирован с более выраженным ремоделированием миокарда и ухудшением прогноза у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, причем прогностическая значимость различных маркеров может различаться в зависимости от фенотипа сердечной недостаточности по фракции выброса левого желудочка.

Для проверки гипотезы было выполнено проспективное когортное исследование, включавшее 814 пациентов, госпитализированных с ОДСН в период с 2023 по 2024 год. Всем пациентам проведено комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование (эхокардиография, определение NT-proBNP,

традиционных маркеров железа). В рамках подисследования (n=232) дополнительно определены уровни гепсидина и растворимого рецептора трансферрина (sTfR). Оценка отдаленных исходов (годовая летальность, повторные госпитализации) выполнена у всех пациентов. Статистическая обработка включала методы непараметрической статистики, корреляционный, регрессионный и ROC-анализ.

В исследуемой группе пациентов, медиана возраста составила 71 [64; 79] год, мужчины и женщины распределились практически поровну (50,2 % и 49,8 %). Преобладающим фенотипом СН по фракции выброса левого желудочка была СН с сохраненной фракцией выброса (45,0 %), что отражает общемировую тенденцию к увеличению доли этого фенотипа среди госпитализированных пациентов. СН со сниженной ФВ составила 34,0 %, СН с умеренно сниженной ФВ – 21,0 %. Коморбидный фон характеризовался высокой частотой гипертонической болезни (89,9 %), ишемической болезни сердца (74,3 %), фибрилляции предсердий (73,0 %), хронической болезни почек (57,6 %), ожирения (49,2 %) и сахарного диабета 2 типа (33,9 %). Уровень NT-proBNP при поступлении (4160 [2030; 8765] пг/мл) более чем в 10 раз превышал референсные значения, что подтверждает выраженную нейрогормональную активацию и гемодинамическую нагрузку у включенных пациентов. Госпитальная летальность составила 4,05 %, годовая – 42,1 %, что сопоставимо с данными российского регистра ОРАКУЛ-РФ и подтверждает крайне неблагоприятный прогноз данной категории больных. Повторная госпитализация по поводу ОДСН зарегистрирована у 31,5 % пациентов, причем ведущими причинами явились фибрилляция предсердий (31,7 %) и прогрессирующая стенокардия (27,8 %).

Решение первой задачи – определение распространенности и патогенетических вариантов ДЖ у пациентов с ОДСН с разными фенотипами по ФВ ЛЖ.

Дефицит железа диагностируется у 60 % госпитализированных пациентов с ОДСН. Частота ДЖ не имела статистически значимых различий между фенотипами сердечной недостаточности: при СНнФВ – 52 %, при СНунФВ – 66 %, при СНсФВ – 66 %.

при СНсФВ – 61 % ($p = 0,451$). Это говорит о том, что высокая распространенность ДЖ является универсальной характеристикой ОДСН вне зависимости от величины фракции выброса левого желудочка.

Анализ структуры ДЖ показал определенные фенотипические особенности. Абсолютный ДЖ (ферритин <100 мкг/л) чаще встречался у пациентов с СНсФВ (46,3 % всех случаев абсолютного ДЖ), но это различие статистически не подтвердилось ($p = 0,520$). Изолированный ДЖ без анемии, который связывают с наиболее плохим прогнозом, преобладал в группе СНунФВ, тогда как сочетание анемии и ДЖ чаще отмечалось при СНсФВ. Уровень ферритина значимо различался между фенотипами: самые высокие значения зафиксированы при СНнФВ (90,8 нг/мл против 62,3 нг/мл в группе без СНнФВ, $p < 0,001$), а самые низкие – при СНунФВ (53,0 нг/мл против 81,1 нг/мл, $p = 0,011$). Эти данные могут отражать разную степень вклада системного воспаления и истинного истощения запасов железа при различных фенотипах СН. Уровни гепсидина и sTfR, напротив, не зависели от фенотипа ($p > 0,05$), что позволяет рассматривать их как более общие маркеры нарушений обмена железа, характерные для всех форм ОДСН.

Таким образом, ДЖ является высокораспространенным состоянием при всех фенотипах ОДСН, однако его структура (соотношение абсолютного и функционального дефицита, связь с анемией) существенно различается в зависимости от ФВ ЛЖ, что необходимо учитывать при планировании диагностических и лечебных мероприятий.

Решение второй задачи – оценка взаимосвязи традиционных биохимических маркеров ДЖ с критериями ремоделирования миокарда.

Установлено, что наличие дефицита железа ассоциируется с более выраженным структурно-функциональным ремоделированием миокарда. У пациентов с ДЖ по сравнению с группой без ДЖ зарегистрированы статистически значимо более низкая фракция выброса левого желудочка (54 % [42;62] против 61 % [50;65], $p < 0,001$), большие конечный диастолический размер (5,8 [5,4;6,4] см против 5,5 [5,2;6,1] см, $p < 0,001$) и конечный диастолический объем (166,0 [141,0;210,3] мл против 154,0 [135,0;185,0] мл, $p < 0,001$). Кроме того, у пациентов

с ДЖ почти вдвое чаще регистрировалась диастолическая дисфункция ($E/A < 1$ в 40,6 % случаев против 23,6 % в группе без ДЖ, $p < 0,001$). Таким образом, наличие ДЖ связано с более выраженным поражением миокарда, затрагивающим как систолическую, так и диастолическую функцию.

Корреляционный анализ традиционных маркеров выявил лишь слабые, хотя и статистически значимые связи с параметрами ремоделирования. У ферритина отмечена слабая прямая корреляция с NT-proBNP ($\rho = 0,158$, $p < 0,001$) и слабая обратная – с ФВ ЛЖ ($\rho = -0,107$, $p = 0,011$). Сывороточное железо показало слабую обратную связь с NT-proBNP ($\rho = -0,223$, $p < 0,001$) и слабую прямую – с конечным диастолическим объемом ($\rho = 0,097$, $p = 0,046$). В отличие от них, КНТЖ, являющийся основным критерием функционального дефицита, не продемонстрировал значимых корреляций с эхокардиографическими показателями ($p > 0,05$). По-видимому, этот маркер в большей мере характеризует доступность железа для кроветворения, чем структурные изменения сердца. Ключевым результатом стало то, что после проведения многофакторного регрессионного анализа с включением клинических ковариат (пол, возраст, NT-proBNP, СКФ) значимость связей ферритина и сывороточного железа с ФВ ЛЖ утратилась. Это доказывает, что традиционные маркеры не являются независимыми предикторами систолической функции миокарда, а выявляемые корреляции в значительной степени опосредованы другими клиническими факторами.

Диагностическая ценность традиционных маркеров в выявлении пациентов со сниженной фракцией выброса оказалась низкой. По данным ROC-анализа, площадь под кривой для ферритина составила всего 0,584, что свидетельствует о его непригодности в качестве скринингового теста для оценки выраженности ремоделирования. Сывороточное железо и КНТЖ не достигли статистической значимости ($p > 0,05$).

Таким образом, несмотря на устойчивую ассоциацию самого феномена дефицита железа с более тяжелым ремоделированием миокарда, традиционные лабораторные маркеры (ферритин, сывороточное железо, КНТЖ) по отдельности не могут служить самостоятельными предикторами степени структурно-

функциональных изменений сердца у пациентов с ОДСН. Их клиническая интерпретация должна проводиться с учетом всего комплекса клинических, лабораторных и инструментальных данных.

Решение третьей задачи – определение связи концентрации гепсидина и sTfR с критериями ремоделирования миокарда.

В рамках подисследования ($n = 232$) проведен детальный анализ взаимосвязей дополнительных маркеров дефицита железа – гепсидина и растворимого рецептора трансферрина – с эхокардиографическими и лабораторными параметрами, характеризующими ремоделирование миокарда.

Установлено, что в отличие от традиционных маркеров, ни гепсидин, ни sTfR не коррелировали с фракцией выброса левого желудочка, объемными и линейными размерами левого желудочка, размером левого предсердия и индексом массы миокарда ($p > 0,05$ во всех случаях). Это указывает на принципиально иную природу этих показателей: они отражают не степень механического растяжения или систолической дисфункции миокарда, а скорее системные и тканевые нарушения гомеостаза железа, сопутствующие сердечной недостаточности.

В то же время оба маркера продемонстрировали умеренные прямые корреляции с NT-proBNP – интегральным маркером нейрогормональной активации и гемодинамического стресса. Коэффициент корреляции для гепсидина составил $r = 0,503$ ($p = 0,045$), для sTfR – $r = 0,401$ ($p = 0,033$). Эти данные свидетельствуют о том, что повышение уровней гепсидина и sTfR ассоциировано с более выраженной активацией натрийуретической системы и, следовательно, с большей тяжестью декомпенсации.

Кроме того, оба маркера показали слабые, но статистически значимые прямые корреляции с систолическим давлением в легочной артерии: для sTfR $r = 0,208$ ($p = 0,002$), для гепсидина $r = 0,179$ ($p = 0,007$). Это дает основание полагать, что нарушение обмена железа способно влиять на развитие и прогрессирование легочной гипертензии при ОДСН – вероятно, через регуляцию сосудистого тонуса и ремоделирование правых отделов сердца, что согласуется с экспериментальными

данными о роли оси «гепсидин-ферропортин» в гладкомышечных клетках легочных артерий.

Одним из наиболее заметных результатов стала сильная обратная корреляция между sTfR и ферритином ($\rho = -0,771$, $p < 0,001$). Это подтверждает, что sTfR – чувствительный маркер тканевого дефицита железа, уровень которого не искажается воспалительными процессами, в отличие от ферритина, способного повышаться за счет острофазового ответа. Следовательно, sTfR может быть полезным дополнительным инструментом для дифференциальной диагностики абсолютного и функционального дефицита железа, особенно у пациентов с ОДСН на фоне активного воспаления.

Таким образом, гепсидин и sTfR не отражают степень систолической дисфункции или геометрического ремоделирования ЛЖ, но тесно связаны с нейрогормональной активацией и гемодинамической нагрузкой на легочные артерии. Это определяет их потенциал как дополнительных маркеров для комплексной оценки тяжести состояния, стратификации риска и, возможно, мониторинга эффективности терапии препаратами железа.

Решение четвертой задачи – определение влияния ДЖ на прогноз у пациентов с ОДСН в зависимости от фенотипа СН и вида ДЖ.

Анализ отдаленных исходов показал, что дефицит железа служит значимым предиктором неблагоприятного прогноза. Годовая летальность в группе с ДЖ составила 43,2 %, что достоверно выше, чем в группе без ДЖ (36,0 %, $p = 0,0201$). При этом детальный анализ выявил существенную гетерогенность риска в зависимости от формы ДЖ. При абсолютном ДЖ (изолированное снижение ферритина) годовая летальность составила 43,2 % ($p = 0,0201$ по сравнению с группой без ДЖ). В то же время при функциональном ДЖ (ферритин 100–299 мкг/л в сочетании с КНТЖ <20 %) летальность достигала 66,7 %, а при комбинированном ДЖ, определяемом как одновременное снижение КНТЖ <20 % и сывороточного железа <13 мкмоль/л, – 67,8 % ($p < 0,001$ для обоих сравнений). Медиана выживаемости в группе функционального ДЖ составила всего 11,5 [4,1; 24,4] месяца, тогда как при отсутствии ДЖ этот показатель равнялся 19,9 [11,1; 23,1]

месяца. Таким образом, функциональный и комбинированный ДЖ ассоциируются с крайне высоким риском смерти в течение первого года после эпизода ОДСН.

Важным клиническим наблюдением стало то, что наихудший прогноз зафиксирован в группе изолированного ДЖ без анемии. Этот фенотип, не сопровождающийся снижением гемоглобина, нередко остается без должного внимания практикующих врачей, однако именно он характеризуется самой высокой частотой неблагоприятных исходов. Данный факт подчеркивает необходимость активного выявления ДЖ у всех пациентов с ОДСН независимо от уровня гемоглобина.

Влияние ДЖ на прогноз существенно модулировалось фенотипом сердечной недостаточности. У пациентов с сохраненной фракцией выброса и сопутствующим ДЖ годовая летальность достигала 68,2 %, тогда как у пациентов со сниженной ФВ и ДЖ – 41,5 % ($p = 0,003$). Это указывает на особую уязвимость пациентов с СНсФВ в отношении нарушений обмена железа, что, вероятно, связано с ведущей ролью диастолической дисфункции и легочной гипертензии в патогенезе декомпенсации при данном фенотипе.

При оценке прогностической ценности дополнительных маркеров выявлена их дифференцированная роль. По данным ROC-анализа, sTfR оказался предиктором госпитальной летальности ($AUC = 0,760$, $p = 0,030$) с пороговым значением 3,00 мг/л (чувствительность 100 %, специфичность 60,6 %). Высокий уровень sTfR, отражающий тканевой дефицит железа, по-видимому, связан с острой гемодинамической нестабильностью и гипоксией, что и определяет его способность предсказывать ранние летальные исходы. В свою очередь, гепсидин продемонстрировал значимую прогностическую способность в отношении годовой летальности ($AUC = 0,718$, $p < 0,001$) с пороговым значением 44,5 нг/мл (чувствительность 75,3 %, специфичность 61,0 %). Повышение уровня гепсидина, характерное для хронического воспаления и функционального ДЖ, ассоциируется с длительно сохраняющейся блокадой мобилизации железа и, как следствие, с неблагоприятным отдаленным прогнозом.

Анализ реальной клинической практики показал, что внутривенная терапия препаратами железа была проведена лишь 89 пациентам (10,9 % от всей когорты). При сравнении с группой пациентов, не получавших внутривенное железо, статистически значимого снижения летальности (50,6 % против 41,1 %, $p = 0,088$), госпитальной смертности (3,4 % против 4,1 %, $p = 1,000$) или частоты повторных госпитализаций (38,2 % против 30,6 %, $p = 0,146$) не выявлено. Отсутствие ожидаемого положительного эффекта, вероятно, объясняется несколькими причинами: недостаточной статистической мощностью, отбором более тяжелых больных в группу терапии (что подтверждается более высокой абсолютной летальностью) и, что наиболее важно, отсутствием стратификации по типу ДЖ. В большинстве случаев внутривенное железо назначалось пациентам с абсолютным ДЖ, тогда как наибольшую пользу от такой терапии, согласно данным рандомизированных исследований, получают больные с функциональным ДЖ и сниженным КНТЖ.

Таким образом, дефицит железа, особенно его функциональная и комбинированная формы, является мощным независимым предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с ОДСН. Наибольший риск летального исхода наблюдается при сочетании ДЖ с фенотипом СНсФВ. Различная прогностическая направленность sTfR (госпитальная летальность) и гепсидина (годовая летальность) создает предпосылки для персонализированной стратификации риска. Низкая частота коррекции ДЖ в реальной практике, особенно при функциональном дефиците, указывает на необходимость внедрения стандартизированных протоколов скрининга и лечения.

Решение пятой задачи – разработка модели прогнозирования риска развития неблагоприятных исходов на годовом этапе наблюдения с использованием расширенных биохимических маркеров ДЖ.

На заключительном этапе на основе данных 153 пациентов построена модель бинарной логистической регрессии для прогнозирования годовой летальности. После многошагового отбора в финальную модель вошли: возраст, ФВ ЛЖ по Тейхольцу, размер левого предсердия, СКФ (Кокрофт–Голт), гемоглобин и уровень

гепсидина. Независимыми предикторами отсутствия летального исхода (т.е. факторами, снижение которых повышает риск смерти) оказались размер ЛП (AOR = 0,470; 95 % ДИ 0,241–0,918; $p = 0,027$) и уровень гепсидина (AOR = 0,974; 95 % ДИ 0,962–0,986; $p < 0,001$). Каждый дополнительный сантиметр ЛП увеличивает риск смерти примерно в 2,1 раза, рост гепсидина на 1 нг/мл – на 2,7 %. Остальные включенные в модель переменные (возраст, ФВ ЛЖ, СКФ, гемоглобин) статистической значимости не достигли, однако их удаление приводило к снижению индекса Юдена, поэтому они были сохранены для повышения устойчивости модели.

Дискриминационная способность модели, оцененная с помощью ROC-анализа, оказалась хорошей: AUC = 0,769 (95 % ДИ 0,695–0,843; $p < 0,001$). При пороговом значении вероятности 0,559 (максимальный индекс Юдена) чувствительность модели достигла 71,8 %, специфичность – 70,6 %.

Добавление sTfR и ферритина не улучшило AUC и сопровождалось риском переобучения. Таким образом, из всех маркеров именно гепсидин оказался наиболее ценным предиктором отдаленного прогноза.

Модель имеет четкую практическую направленность и может быть использована для стратификации риска у пациентов после эпизода ОДСН уже на госпитальном этапе. Пациентам с расчетной вероятностью выживания менее 55,9 % рекомендуется более интенсивное динамическое наблюдение, раннее назначение внутривенных препаратов железа (особенно при выявлении функционального или комбинированного ДЖ) и оптимизация базисной терапии сердечной недостаточности.

Созданная прогностическая модель, основанная на клинических, эхокардиографических и лабораторных параметрах (включая гепсидин), обладает хорошей дискриминационной способностью и может служить эффективным инструментом персонализированной оценки риска годовой летальности при ОДСН.

Главный вывод исследования – дефицит железа, не просто частое коморбидное состояние, а самостоятельный патогенетический фактор, связанный

с более выраженным ремоделированием миокарда и крайне неблагоприятным прогнозом при ОДСН. Ключевое значение имеет не столько истощение запасов железа, сколько его доступность – функциональный и комбинированный ДЖ ассоциированы с годовой летальностью 66–68 %. Гепсидин и sTfR обладают самостоятельной прогностической ценностью и могут быть рекомендованы для углубленной стратификации риска.

Полученные результаты имеют непосредственное значение для клинической практики. Внедрение в рутинное обследование пациентов с ОДСН определения не только ферритина, но и КНТЖ, а у пациентов с промежуточными значениями ферритина (100–299 мкг/л) – дополнительное определение гепсидина и sTfR, позволит более точно верифицировать тип ДЖ и своевременно инициировать патогенетическую терапию. Разработанная математическая модель может быть интегрирована в медицинские информационные системы для автоматизированного расчета индивидуального прогноза.

Вместе с тем, данное исследование имеет ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации результатов. К ним относятся одноцентровой характер исследования, отсутствие внешней валидации прогностической модели на независимой когорте, а также относительно небольшое число пациентов с функциональным ДЖ в подисследовании (n=30), что не позволило провести полноценный многофакторный анализ в этой подгруппе. Кроме того, ретроспективный характер анализа терапии препаратами железа не позволяет сделать окончательных выводов о ее эффективности в реальной практике.

Перспективными направлениями дальнейших исследований являются: проведение многоцентровых проспективных исследований для внешней валидации разработанной прогностической модели; изучение динамики гепсидина и sTfR на фоне внутривенной терапии железом как дополнительных маркеров ответа на лечение; оценка экономической эффективности рутинного скрининга ДЖ с использованием дополнительных маркеров; а также проведение рандомизированных клинических исследований, стратифицированных по типу ДЖ

(абсолютный vs функциональный), для определения оптимальной тактики коррекции дефицита железа у пациентов с ОДСН.

Диссертационное исследование вносит существенный вклад в понимание роли нарушений обмена железа в патогенезе и прогрессировании острой декомпенсации сердечной недостаточности. Предложенные диагностические и прогностические подходы позволяют улучшить персонализированную стратификацию риска и обосновывают необходимость активного выявления и коррекции дефицита железа, особенно его функциональных форм, у всех пациентов с ОДСН.

ВЫВОДЫ

1. Дефицит железа диагностирован у 60 % пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности и его распространенность не зависела от фенотипа сердечной недостаточности. При этом структура дефицита железа имела фенотипические особенности: при сохраненной фракции выброса преобладал абсолютный дефицит и его сочетание с анемией, тогда как при сниженной фракции выброса левого желудочка доминировал изолированный дефицит без анемии.

2. Наличие дефицита железа ассоциировано с более выраженным ремоделированием миокарда, проявляющимся снижением фракции выброса, дилатацией полостей сердца и увеличением частоты распространенности диастолической дисфункции. Вместе с тем, классические маркеры обмена железа демонстрируют слабую корреляцию с параметрами ремоделирования, а их связь с фракцией выброса левого желудочка не является независимой.

3. Гепсидин и растворимые рецепторы трансферрина не коррелируют с параметрами ремоделирования миокарда, но связаны с N-терминальным фрагментом про-мозгового натрийуретического пептида и систолическим давлением легочной артерии, отражая нейрогуморальную активацию и легочную гипертензию. Сильная обратная зависимость растворимых рецепторов трансферрина с ферритином, может указывать на его специфичность как индикатора тканевого дефицита железа, что значимо для дифференцировки функционального и абсолютного дефицита железа не зависимо от уровня воспаления.

4. Наличие дефицита железа является неблагоприятным прогностическим фактором, наиболее высокий риск которого, ассоциирован с летальным исходом при функциональном и изолированном дефиците железа без анемии, особенно у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Растворимый рецептор трансферрина является предиктором ранней (госпитальной) смертности,

гепсидин – отдаленной (годовой). Внутривенная терапия препаратами железа, применявшаяся в ограниченной когорте, не продемонстрировала достоверного снижения летальности.

5. Высокие концентрации гепсидина, оцененные в периоде декомпенсации сердечной недостаточности и размер левого предсердия - ассоциированы с годовой летальностью и могут выступать в качестве маркеров стратификации риска смерти на годовом этапе наблюдения (повышение гепсидина на 1 нг/мл - увеличивает риск наступления события на 2,6 %; увеличение левого предсердия на 1 см - увеличивает риск развития события в 2,13 раза). Добавление растворимого рецептора трансферрина и ферритина в прогностическую модель не повышает ее ценность.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с ОДСН в первые 24 часа от поступления показано определение сывороточного ферритина и КНТЖ. Диагностика ДЖ проводится согласно критериям клинических рекомендаций Минздрава России (2024):

- Абсолютный ДЖ – ферритин <100 мкг/л (независимо от КНТЖ).
- Функциональный ДЖ – ферритин 100–299 мкг/л в сочетании с КНТЖ <20 %.

При ферритине 100–299 мкг/л расчет КНТЖ обязателен. В сомнительных случаях рекомендуется дополнительное определение гепсидина и sTfR.

2. Для оценки прогноза рекомендуется определение: гепсидина (предиктор годовой летальности, порог $>44,5$ нг/мл) и sTfR (предиктор госпитальной летальности, порог $>3,00$ мг/л). Превышение указанных порогов – критерий высокого риска, требующий усиленного мониторинга. Для расчета индивидуального риска годовой летальности рекомендована разработанная прогностическая модель (включает возраст, ФВ ЛЖ, размер ЛП, СКФ, гемоглобин, гепсидин). Вероятность выживания $<55,9$ % – критерий высокого риска, требующий интенсивного наблюдения и ранней коррекции ДЖ.

3. Пациенты с функциональным ДЖ (ферритин 100–299 мкг/л + КНТЖ <20 %), комбинированным ДЖ (КНТЖ <20 % + сывороточное железо <13 мкмоль/л) и изолированным ДЖ без анемии относятся к группам крайне высокого риска годовой летальности (66–68 %). Данные категории больных требуют активного наблюдения и своевременного решения вопроса о внутривенной коррекции дефицита железа согласно клиническим рекомендациям.

4. При наблюдении после выписки рекомендован эхокардиографический контроль с оценкой размера левого предсердия: увеличение ЛП $\geq 5,5$ см является маркером высокого риска повторных госпитализаций и летальности и требует оптимизации терапии, направленной на снижение давления наполнения ЛЖ. Контроль статуса железа следует проводить через 3 и 12 месяцев после выписки,

особенно у пациентов с фенотипом СНсФВ, у которых дефицит железа ассоциирован с наиболее неблагоприятным прогнозом (годовая летальность до 68,2 %).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- АКШ – аортокоронарное шунтирование
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов
- АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
- АРНИ – антагонисты рецепторов неприлизина
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- БКК – блокаторы кальциевых каналов
- БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина
- ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза
- ДЖ – дефицит железа
- ДИ – доверительный интервал
- ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
- ДЛА – давление в легочной артерии
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ЖТ – желудочковая тахикардия
- ЖЭ – желудочковая экстрасистолия
- ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИММ – индекс массы миокарда
- ИМТ – индекс массы тела
- иНГЛТ2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа
- КАГ – коронарная ангиография
- КГ – формула Кокрофта – Голта
- КДИ – конечно-диастолический индекс

КДО – конечно-диастолический объем
КДР – конечно-диастолический размер
КЖ – качество жизни
КМП – кардиомиопатия
КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом
КСИ – конечно-систолический индекс
КСО – конечно-систолический объем
КСР – конечно-систолический размер
КФК – креатинфосфокиназа
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
МЖП – межжелудочковая перегородка
ММ – масса миокарда
МНО – международное нормализованное отношение
ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности
ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОШ – отношение шансов
ПЖ – правый желудочек
ПОАК – пероральные антикоагулянты
ППС – приобретенные пороки сердца
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКО – Российское кардиологическое общество
СВ – сердечный выброс
СД – сахарный диабет
СИ – сердечный индекс
СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМ-ЭКГ – суточное мониторирование электрокардиограммы

СН – сердечная недостаточность

СНнФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (ФВ ЛЖ ≤ 40 %)

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ФВ ЛЖ ≥ 50 %)

СНунФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса (ФВ ЛЖ 41–49 %)

Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТП – трепетание предсердий

ТТГ – тиреотропный гормон

УО – ударный объем

ФВ (ЛЖ) – фракция выброса (левого желудочка)

ФК – функциональный класс

ФН – физическая нагрузка

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦДС БЦА – цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭКС – электрокардиостимулятор

EQ-5D-5L – универсальный опросник качества жизни Европейского фонда (5 доменов, 5 уровней)

EQ VAS – визуальная аналоговая шкала опросника EQ-5D

ESC – Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology)

KCCQ – опросник качества жизни при кардиомиопатии Канзас-Сити (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire)

NT-proBNP – N-концевой пропептид мозгового натрийуретического гормона

NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация (New York Heart Association)

sTfR – растворимый рецептор трансферрина (soluble transferrin receptor)

sST2 – растворимый рецептор супрессии опухолизиса-2 (маркер фиброза миокарда)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнов, А. Г. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ / А. Г. Арутюнов, Д. О. Драгунов, Г. П. Арутюнов [и др.] // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 5. – С. 12–21.
2. Бойцов, С. А. Совершенствование оказания медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью на амбулаторном этапе / С. А. Бойцов, Ф. Т. Агеев, О. Н. Свирида [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – Т. 28, № 4. – С. 14–24.
3. Виноградова, Н. Г. Железодефицитные состояния при сердечно-сосудистых заболеваниях: влияние на прогноз и особенности коррекции / Н. Г. Виноградова, А. И. Чесникова // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2023. – Т. 4, № 1. – С. 7–18.
4. Галявич, А. С. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024 / А. С. Галявич, С. Н. Терещенко, Т. М. Ускач [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 11. – С. 6162.
5. Демьяненко, Н. Ю. Особенности лабораторной диагностики дефицита железа при сердечно-сосудистой патологии: взгляд терапевта / Н. Ю. Демьяненко, В. А. Качнов, А. С. Поляков [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2024. – Т. 26, № 2. – С. 301–310.
6. Енина, Т. Н. Дефицит железа и диастолическая функция при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / Т. Н. Енина, Н. Е. Широков, Т. И. Петелина [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2024. – Т. 39, № 4. – С. 75–83.
7. Есен Қонысбек. Патогенетические механизмы анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Есен Қонысбек, Аяжан Тұрар,

- В. Б. Молотов-Лучанский [и др.] // Наука и здравоохранение. – 2024. – Т. 26, № 4. – С. 211–223.
8. Кобалава, Ж. Д. Дефицит железа у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности: результаты госпитальной и постгоспитальной фазы / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, У. Ф. Камалова [и др.] // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 9. – С. 32–40.
9. Кобалава, Ж. Д. Распространенность и клинические ассоциации дефицита железа у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью в зависимости от используемых диагностических критериев дефицита железа / Ж. Д. Кобалава, А. А. Лапшин, В. В. Толкачева [и др.] // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, № 8. – С. 638–645.
10. Коваленко, Е. В. Особенности течения сердечной недостаточности и возможности прогнозирования неблагоприятных исходов у больных сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек / Е. В. Коваленко, Л. И. Маркова, О. Л. Белая // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2023. – Т. 11, № 39. – С. 17–34.
11. Купряшов, А. А. Анемия, ассоциированная с недостаточностью кровообращения: эпидемиология, патогенез, прогноз / А. А. Купряшов, М. И. Ривняк // Системные гипертензии. – 2020. – Т. 17, № 2.
12. Мареев, В. Ю. 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)» / В. Ю. Мареев, Ю. В. Мареев, Ж. Д. Кобалава [и др.] // Кардиология. – 2024. – Т. 64, № 9. – С. 16–27.
13. Мареев, В. Ю. Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Данные наблюдательного одномоментного исследования / В. Ю. Мареев, Ю. Л.

- Беграмбекова, Ю. В. Мареев [и др.] // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 5. – С. 4–8.
14. Оранжереева, В. Н. Возможности некоторых современных биомаркеров в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца и хронической болезнью почек / В. Н. Оранжереева, О. Л. Белая, Е. В. Коваленко [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20, № 31. – С. 70–75.
15. Подзолков, В. И. Ассоциации уровней NT proBNP и гепсидина с клинико-лабораторными параметрами у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции левого желудочка / В. И. Подзолков, Н. А. Драгомирецкая, С. К. Столбова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 2587.
16. Поляков, Д. С. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА ХСН / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 4. – С. 4–14.
17. Пырикова, Н. В. Оценка прогностической роли приверженности пациентов к лечению и индекса коморбидности Чарлсон как предикторов декомпенсации хронической сердечной недостаточности / Н. В. Пырикова, Н. А. Мозгунов, И. В. Осипова [и др.] // Терапия. – 2024. – Т. 10, № 9. – С. 68–78.
18. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / Российское кардиологическое общество (РКО) // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 4083.
19. Смирнова, Е. А. Острая декомпенсация сердечной недостаточности: актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики, терапии / Е. А. Смирнова, Е. В. Седых // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 289–300.
20. Смирнова, Е. А. Распространенность и клиническое значение дефицита железа у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности / Е.

- А. Смирнова, Е. В. Седых, С. С. Якушин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 8. – С. 5463.
21. Смирнова, М. П. Факторы, ассоциированные с дефицитом железа у больных с хронической сердечной недостаточностью / М. П. Смирнова, П. А. Чижов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 3451.
22. Соломахина, Н. И. Гепсидин и его корреляция с тяжестью ХСН, фракцией выброса и уровнем NT proBNP у пациентов с анемией хронических заболеваний пожилого и старческого возраста / Н. И. Соломахина, Е. Г. Гладышева, А. В. Дементьева [и др.] // Клиническая геронтология. – 2019. – Т. 25, № 9–10. – С. 64–65.
23. Соломахина, Н. И. Роль гепсидина в оценке прогноза у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью и анемией / Н. И. Соломахина, А. В. Дементьева, А. А. Соколов // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 8. – С. 12–21.
24. Ташкенбаева, Э. Н. Хроническая сердечная недостаточность как ведущая медико-социальная и экономическая проблема / Э. Н. Ташкенбаева, З. А. Насырова, А. А. Яхёев [и др.] // Journal of cardiorespiratory research. – 2021. – Т. 2, № 3. – С. 18–21.
25. Терещенко, С. Н. Анализ клинико-демографических показателей пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью / С. Н. Терещенко, И. В. Косицына, Н. А. Джаиани [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 75–80.
26. Фоминых, Е. В. Характеристика и исходы у амбулаторных пациентов с сердечной недостаточностью в Российской Федерации: результаты крупного проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН / Е. В. Фоминых, Е. В. Шляхто, Ю. Н. Беленков [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 1. – С. 1–12.
27. Шляхто, Е. В. Промежуточный анализ проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической

сердечной недостаточностью в Российской Федерации «ПРИОРИТЕТ ХСН»: исходная характеристика и лечение первых включенных больных / Е. В. Шляхто, Ю. Н. Беленков, С. А. Бойцов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 10. – С. 5593.

28. Aboelsaad, I. A. F. Association of hepcidin with pulmonary artery pressure in the ARIC study / I. A. F. Aboelsaad, B. L. Claggett, V. Lamberson [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2025. – Vol. 201, No. 4. – P. 456–464.
29. Aboelsaad, I. A. F. Hepcidin, incident heart failure, and cardiac dysfunction in older adults: the ARIC study / I. A. F. Aboelsaad, B. L. Claggett, V. Lamberson [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2025. – Vol. 32, No. 11. – P. 993–1000.
30. Ahmed, M. Intravenous ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis / M. Ahmed, E. Zulfiqar, T. M. Hashmi [et al.] // *ESC Heart Failure*. – 2026. – Vol. 13, No. 1. – xvaf018.
31. Ambrosy, A. P. The clinical course of health status and association with outcomes in patients hospitalized for heart failure: insights from ASCEND HF / A. P. Ambrosy, A. F. Hernandez, P. W. Armstrong [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2016. – Vol. 18, No. 3. – P. 306–313.
32. Anand, I. S. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies / I. S. Anand, P. Gupta // *Circulation*. – 2018. – Vol. 138, No. 1. – P. 80–98.
33. Anker, S. D. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency / S. D. Anker, J. Comin Colet, G. Filippatos [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 361, No. 25. – P. 2436–2448.
34. Anker, S. D. Intravenous Ferric Carboxymaltose in Heart Failure With Iron Deficiency: The FAIR HF2 DZHK05 Randomized Clinical Trial / S. D. Anker, T. Friede [et al.] // *JAMA*. – 2025. – Vol. 333, No. 22. – P. 1965–1976.

35. Arata, A. Sex Differences in Heart Failure: What Do We Know? / A. Arata, F. Ricci, M. Y. Khanji [et al.] // Journal of Cardiovascular Development and Disease. – 2023. – Vol. 10, No. 7. – 277.
36. Arrigo, M. Acute heart failure / M. Arrigo, M. Jessup, W. Mullens [et al.] // Nat. Rev. Dis. Primers. – 2020. – Vol. 6, No. 1. – 16.
37. Augusto, S. N. Heart Failure-Related Iron Deficiency Anemia Pathophysiology and Laboratory Diagnosis / S. N. Augusto, P. Martens // Current Heart Failure Reports. – 2023. – Vol. 20, No. 5. – P. 374–381.
38. Badagliacca, R. Prognostic significance of the echocardiographic estimate of pulmonary hypertension and of right ventricular dysfunction in acute decompensated heart failure. A pilot study in HFrEF patients / R. Badagliacca, S. Ghio, M. Correale [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2018. – Vol. 271. – P. 301–305.
39. Bakosova, M. Comparison of iron deficiency markers in patients with advanced heart failure / M. Bakosova, J. Krejci, J. Godava [et al.] // Clinical Research in Cardiology. – 2025. – DOI: 10.1007/s00392-025-02775-5.
40. Beale, A. L. Prevalence of iron deficiency in acute heart failure according to different diagnostic criteria / A. L. Beale, S. Nanayakkara, L. Segan [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2019. – Vol. 74, No. 14. – P. 1768–1770.
41. Bernard, L. S. Myocardial performance and its acute response to angiotensin II infusion in fetal sheep adapted to chronic anemia / L. S. Bernard, J. N. Hashima, A. R. Hohimer [et al.] // Reproductive Sciences. – 2012. – Vol. 19, No. 2. – P. 173–180.
42. Bittner, V. Prediction of mortality and morbidity with a 6 minute walk test in patients with left ventricular dysfunction / V. Bittner, D. H. Weiner, S. Yusuf [et al.] // JAMA. – 1993. – Vol. 270, No. 14. – P. 1702–1707.
43. Bozkurt, B. Mortality, Outcomes, Costs, and Use of Medicines Following a First Heart Failure Hospitalization: EVOLUTION HF / B. Bozkurt, G. Savarese, S. Adamsson Eryd [et al.] // JACC Heart Fail. – 2023. – Vol. 11, No. 10. – P. 1320–1332.

44. Brautaset Englund, K. V. Iron homeostasis in heart transplant recipients randomized to ferric derisomaltose or placebo / K. V. Brautaset Englund, O. M. Østby, K. Broch [et al.] // *Clinical Transplantation*. – 2022. – Vol. 36, No. 7. – e14695.
45. Brito, J. Association of LDL cholesterol with prognosis in patients admitted for acutely decompensated heart failure / J. Brito, J. Rin, C. Duarte [et al.] // *Revista Portuguesa de Cardiologia*. – 2025. – Vol. 44, No. 4. – P. 191–200.
46. Canepa, M. Characterization of ischemic etiology in heart failure with reduced ejection fraction randomized clinical trials: A systematic review and meta analysis / M. Canepa, G. Anastasia, P. Ameri [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. – 2025. – Vol. 134. – P. 51–58.
47. Capone, F. Ferric Carboxymaltose in Patients with Acute Decompensated Heart Failure and Iron Deficiency: A Real-Life Study / F. Capone, A. Cipriani, L. Molinari [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2023. – Vol. 13, No. 8. – P. 1250.
48. Cappellini, M. D. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: international expert opinion on definition, diagnosis and management / M. D. Cappellini, J. Comin Colet, A. de Francisco [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2017. – Vol. 92, No. 10. – P. 1068–1078.
49. Carballada, C. Effectiveness of the 6 Minute Walk Test as a Predictive Measure on Hospital Readmission and Mortality in Individuals With Heart Failure: A Systematic Review / C. Carballada, M. Mihalik, A. Newman Caro [et al.] // *Journal of Acute Care Physical Therapy*. – 2023. – Vol. 14, No. 1. – P. 33–44.
50. Chioncel, O. A comprehensive characterization of acute heart failure with preserved versus mildly reduced versus reduced ejection fraction – insights from the ESC HFA EORP Heart Failure Long Term Registry / O. Chioncel, M. Lainscak, P. M. Seferovic [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2024. – Vol. 26, No. 11. – P. 2400–2412.
51. Chioncel, O. Comprehensive characterization of non-cardiac comorbidities in acute heart failure: an analysis of ESC-HFA EURObservational Research

- Programme Heart Failure Long-Term Registry / O. Chioncel, L. Benson, M. G. Crespo-Leiro [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2023. – Vol. 30, No. 13. – P. 1346–1358.
52. Chioncel, O. Pathophysiology and clinical use of agents with vasodilator properties in acute heart failure. A scientific statement of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) / O. Chioncel, A. Mebazaa, D. Farmakis [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2025. – Vol. 27, No. 6. – P. 1067–1088.
 53. Choi, J. Y. Iron Deficiency and Anemia in Heart Failure / J. Y. Choi // *Korean Journal of Medicine*. – 2025. – Vol. 100, No. 4. – P. 152–157.
 54. Chrispin, J. Risk of Arrhythmic Death in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy: JACC Review Topic of the Week / J. Chrispin, F. M. Merchant, N. K. Lakdawala [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2023. – Vol. 82, No. 8. – P. 735–747.
 55. Cohen Solal, A. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure / A. Cohen Solal, T. Damy, M. Terbah [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2014. – Vol. 16, No. 9. – P. 984–991.
 56. Cohen-Solal, A. High prevalence of iron deficiency in patients admitted for acute decompensated heart failure: a French study (CARDIOFer) / A. Cohen-Solal, T. Damy, M. Terbah [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2014. – Vol. 63, No. 12_Supplement. – A779.
 57. D'Errigo, P. Prognostic role of coronary angiography and revascularization in patients firstly admitted for heart failure in Italy / P. D'Errigo, L. De Luca, S. Rosato [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2024. – Vol. 413. – P. 132369.
 58. Dobson, C. P. QT variability index on 24 hour Holter independently predicts mortality in patients with heart failure: analysis of Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca (GISSI HF) trial / C. P. Dobson, M. T. La Rovere, G. D. Pinna [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2011. – Vol. 8, No. 8. – P. 1237–1242.

59. Drăghici, T. Liver abnormalities in patients with heart failure / T. Drăghici // *Maedica*. – 2018. – Vol. 53, No. 1. – P. 16–20.
60. Ebner, N. 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 / N. Ebner, E. A. Jankowska, P. Ponikowski [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 205. – P. 6–12.
61. Enright, P. L. The six minute walk test / P. L. Enright // *Respiratory Care*. – 2003. – Vol. 48, No. 8. – P. 783–785.
62. Ezekowitz, J. A. Prediction and Longer Term Outcomes of All cause and Cardiovascular Mortality in the HEART FID Trial / J. A. Ezekowitz, S. D. Anker, J. Butler [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2025. – Vol. 31, No. 12. – P. 1822–1833.
63. Fairuz, S. Current Targets and Future Directions of Positive Inotropes for Heart Failure / S. Fairuz, C. W. Ang, F. Mraiche, J. K. Goh // *Current Medicinal Chemistry*. – 2024. – Vol. 31, No. 42. – P. 6971–6991.
64. Filippatos, G. Association Between Hemoglobin Levels and Efficacy of Intravenous Ferric Carboxymaltose in Patients With Acute Heart Failure and Iron Deficiency: An AFFIRM AHF Subgroup Analysis / G. Filippatos, P. Ponikowski, D. Farmakis [et al.] // *Circulation*. – 2023. – Vol. 147, No. 22. – P. 1640–1653.
65. Fitzsimons, S. Impact of change in iron status over time on clinical outcomes in heart failure according to ejection fraction phenotype / S. Fitzsimons, T. J. Yeo, L. H. Ling [et al.] // *ESC Heart Failure*. – 2021. – Vol. 8, No. 6. – P. 4572–4583.
66. Follath, F. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM HF) / F. Follath, M. B. Yilmaz, J. F. Delgado [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2011. – Vol. 37, No. 4. – P. 619–626.
67. Fujimoto, Y. Contemporary Guideline Directed Medical Therapy and Outpatient Worsening Heart Failure Events in Hospitalized Patients With Heart Failure — Preliminary Observational Study on Utilizing Predischage Period for Optimizing Medications in Hospitalized Patients With Heart Failure (PRE UPFRONT HF) /

- Y. Fujimoto, T. Kitai, Y. Horiuchi [et al.] // *Circulation Journal*. – 2025. – Vol. 89, No. 7. – P. 912–920.
68. Gao, S. Association of elevated levels of soluble transferrin receptor with left ventricular remodeling and mortality in patients with heart failure: Evidence from observational and genetic investigations / S. Gao, D. Li, B. Qiao [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2025. – Vol. 428. – P. 133133.
 69. Gerhardt, T. Multimorbidity in patients with acute heart failure across world regions and country income levels (REPORT HF): a prospective, multicentre, global cohort study / T. Gerhardt, L. M. S. Gerhardt, W. Ouwerkerk [et al.] // *Lancet Glob. Health*. – 2023. – Vol. 11, No. 12. – P. e1874–e1884.
 70. Ghoraba, A. K. M. Soluble transferrin receptor/log ferritin ratio distinguishing between iron deficiency anemia and anemia of chronic disease / A. K. M. Ghoraba, A. M. Dwidar, F. K. Haraas [et al.] // *Tanta Medical Journal*. – 2025. – Vol. 53, No. 2. – P. 177–184.
 71. Gomez, K. A. Distinct Comorbidity Clusters in Patients With Acute Heart Failure: Data From RELAX AHF 2 / K. A. Gomez, J. Tromp, S. M. Figarska [et al.] // *JACC Heart Fail*. – 2024. – Vol. 12, No. 10. – P. 1762–1774.
 72. Gouveia, R. Lower low density lipoprotein cholesterol associates to higher mortality in non diabetic heart failure patients / R. Gouveia, S. Madureira, C. Elias [et al.] // *International Journal of Cardiology Cardiovascular Risk and Prevention*. – 2023. – Vol. 18. – P. 200197.
 73. Grote Beverborg, N. Definition of Iron Deficiency Based on the Gold Standard of Bone Marrow Iron Staining in Heart Failure Patients / N. Grote Beverborg, I. T. Klip, W. C. Meijers [et al.] // *Circ. Heart Fail*. – 2018. – Vol. 11, No. 2. – e004519.
 74. Grundtvig, M. 6 min walk test is a strong independent predictor of death in outpatients with heart failure / M. Grundtvig, T. Eriksen Volnes, S. Ørn [et al.] // *ESC Heart Failure*. – 2020. – Vol. 7, No. 5. – P. 2904–2911.
 75. Habeeb, H. A. Prevalence and Adverse Outcomes of Iron Deficiency in Heart Failure / H. A. Habeeb, F. Todd, R. Valsalan [et al.] // *Current Cardiology Reviews*. – 2025. – Vol. 21, No. 5. – e1573403X351268.

76. Haddad, S. Iron regulatory proteins secure iron availability in cardiomyocytes to prevent heart failure / S. Haddad, Y. Wang, B. Galy [et al.] // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38, No. 5. – P. 362–372.
77. Hoes, M. F. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function / M. F. Hoes, N. Grote Beverborg, J. D. Kijlstra [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2018. – Vol. 20, No. 5. – P. 910–919.
78. Ilaş, D. G. Systematic Review and Meta-Analysis of Early Detection of Myocardial Injury: Advances in Biomarker-Based Risk Stratification and Diagnostic Precision / D. G. Ilaş, S. Ciurescu, R. Ibănescu [et al.] // *LabMed*. – 2025. – Vol. 2, No. 4. – P. 23.
79. Inserte, J. Implications of Iron Deficiency in STEMI Patients and in a Murine Model of Myocardial Infarction / J. Inserte, J. A. Barrabés, D. Aluja [et al.] // *JACC Basic Transl. Sci.* – 2021. – Vol. 6, No. 7. – P. 567–580.
80. Jankowska, E. A. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure / E. A. Jankowska, M. Kasztura, M. Sokolski [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, No. 36. – P. 2468–2476.
81. Jankowska, E. A. Iron status in patients with chronic heart failure / E. A. Jankowska, J. Malyszko, H. Ardehali [et al.] // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34, No. 11. – P. 827–834.
82. Johansson, I. Health Related Quality of Life and Mortality in Heart Failure: The Global Congestive Heart Failure Study of 23 000 Patients From 40 Countries / I. Johansson, P. Joseph, K. Balasubramanian [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143, No. 22. – P. 2129–2142.
83. Joseph, P. A multinational registry to study the characteristics and outcomes of heart failure patients: The global congestive heart failure (G CHF) registry / P. Joseph, H. Dokainish, T. McCready [et al.] // *Am. Heart J.* – 2020. – Vol. 227. – P. 56–63.

84. Joseph, P. Global Variations in Heart Failure Etiology, Management, and Outcomes / P. Joseph, A. Roy, E. Lonn [et al.] // JAMA. – 2023. – Vol. 329, No. 19. – P. 1650–1661.
85. Kao, G. Predictive value of quality of life as measured by KCCQ in heart failure patients: A meta analysis / G. Kao, G. Xu, Y. Zhang [et al.] // European Journal of Clinical Investigation. – 2024. – Vol. 54, No. 9. – e14233.
86. Kaplon Cieslicka, A. Is heart failure misdiagnosed in hospitalized patients with preserved ejection fraction? From the European Society of Cardiology – Heart Failure Association EURObservational Research Programme Heart Failure Long Term Registry / A. Kaplon Cieslicka, C. Laroche, M. G. Crespo Leiro [et al.] // ESC Heart Fail. – 2020. – Vol. 7, No. 5. – P. 2098–2112.
87. Khan, M. S. Global epidemiology of heart failure / M. S. Khan, I. Shahid, A. Bennis [et al.] // Nat. Rev. Cardiol. – 2024. – Vol. 21, No. 10. – P. 717–734.
88. Khutsishvili, N. Diagnostic and prognostic value of NT-proBNP in patients with non-alcoholic fatty liver disease and acute decompensated heart failure / N. Khutsishvili, I. A. Misan, O. S. Arisheva [et al.] // Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. – 2024. – Vol. 13, Suppl. 1. – zuae036.070.
89. Kimmoun, A. Temporal trends in mortality and readmission after acute heart failure: a systematic review and meta-regression in the past four decades / A. Kimmoun, K. Takagi, E. Gall [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2021. – Vol. 23, No. 3. – P. 420–431.
90. Klimczak Tomaniak, D. Temporal evolution of liver function parameters predicts clinical outcome in chronic heart failure patients (Bio SHiFT study) / D. Klimczak Tomaniak, K. Andrzejczyk, S. Abou Kamar [et al.] // Cardiology Journal. – 2024. – Vol. 31, No. 3. – P. 409–417.
91. Köseoğlu, F. D. Anemia and Iron Deficiency Predict All Cause Mortality in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: 6-Year Follow-Up Study / F. D. Köseoğlu, B. Özlek // Diagnostics. – 2024. – Vol. 14, No. 2. – 209.
92. Kuan, W. C. Validity and measurement equivalence of EQ-5D-5L questionnaire among heart failure patients in Malaysia: a cohort study / W. C. Kuan, K. H. Chee,

- S. Kasim [et al.] // Journal of Medical Economics. – 2024. – Vol. 27, No. 1. – P. 607–617.
93. Lainščak, M. Sex- and age-related differences in the management and outcomes of chronic heart failure: an analysis of patients from the ESC HFA EORP Heart Failure Long-Term Registry / M. Lainščak, I. Milinković, M. Polovina [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2020. – Vol. 22, No. 1. – P. 92–102.
 94. Lakhal Littleton, S. Intracellular iron deficiency in pulmonary arterial smooth muscle cells induces pulmonary arterial hypertension in mice / S. Lakhal Littleton, A. Crosby, M. C. Frise [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2019. – Vol. 116, No. 26. – P. 13122–13130.
 95. Lakhal Littleton, S. Iron deficiency and supplementation in heart failure / S. Lakhal Littleton, J. G. F. Cleland // Nature Reviews Cardiology. – 2024. – Vol. 21, No. 7. – P. 463–486.
 96. Leong, D. P. Frailty and outcomes in heart failure patients from high, middle , and low income countries / D. P. Leong, P. Joseph, J. J. V. McMurray [et al.] // Eur. Heart J. – 2023. – Vol. 44, No. 42. – P. 4435–4444.
 97. Liang, M. Characteristics and long term prognosis of patients with reduced, mid range, and preserved ejection fraction: A systemic review and meta analysis / M. Liang, B. Bian, Q. Yang // Clinical Cardiology. – 2022. – Vol. 45, No. 1. – P. 5–17.
 98. Lindberg, F. Iron Deficiency Definitions in Heart Failure Across Ejection Fraction Phenotypes: Prevalence, Symptoms, and Cause-Specific Outcomes / F. Lindberg, C. C. Cabrera, L. Benson [et al.] // JACC: Heart Failure. – 2025. – Vol. 13, No. 11. – P. 102662.
 99. Luo, Y. A constitutively active hypoxia-inducible factor 1 α /VP16 hybrid factor activates expression of the human B-type natriuretic peptide gene / Y. Luo, C. Jiang, A. J. Belanger [et al.] // Molecular Pharmacology. – 2006. – Vol. 69, No. 6. – P. 1953–1962.
 100. Ma, K. K. Selective upregulation of cardiac brain natriuretic peptide at the transcriptional and translational levels by pro-inflammatory cytokines and by

- conditioned medium derived from mixed lymphocyte reactions via p38 MAP kinase / K. K. Ma, T. Ogawa, A. J. de Bold // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2004. – Vol. 36, No. 4. – P. 505–513.
101. Ma, X. B. Interaction between systemic iron parameters and left ventricular structure and function in the preserved ejection fraction population: a two-sample bidirectional Mendelian randomization study / X. B. Ma, Y. M. Liu, Y. L. Lv, L. Qian // *Journal of Geriatric Cardiology*. – 2024. – Vol. 21, No. 1. – P. 64–80.
 102. Maidana, D. Targeting Inflammation and Iron Deficiency in Heart Failure: A Focus on Older Adults / D. Maidana, A. Arroyo-Álvarez, G. Barreres-Martín [et al.] // *Biomedicines*. – 2025. – Vol. 13, No. 2. – P. 462.
 103. Masini, G. Criteria for Iron Deficiency in Patients With Heart Failure / G. Masini, F. J. Graham, P. Pellicori [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2022. – Vol. 79, No. 4. – P. 341–351.
 104. McDonagh, T. A. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2021. – Vol. 42, No. 36. – P. 3599–3726.
 105. McNaughton, C. D. Quality of life assessed 6 months after hospitalisation for acute heart failure: an analysis from REPORT HF (international REgistry to assess medical Practice with lOngitudinal obseRvation for Treatment of Heart Failure) / C. D. McNaughton, A. McConnachie, J. G. Cleland [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2022. – Vol. 24, No. 6. – P. 1020–1029.
 106. Meirovich, Y. F. Relationship between natriuretic peptides and inflammation: proteomic evidence obtained during acute cellular cardiac allograft rejection in humans / Y. F. Meirovich, J. P. Veinot, M. L. de Bold [et al.] // *Journal of Heart and Lung Transplantation*. – 2008. – Vol. 27, No. 1. – P. 31–37.
 107. Melenovsky, V. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis / V. Melenovsky, J. Petrak, T. Mracek [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2017. – Vol. 19, No. 4. – P. 522–530.

108. Mentz, R. J. Ferric Carboxymaltose in Heart Failure with Iron Deficiency / R. J. Mentz, J. Garg, F. W. Rockhold [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2023. – Vol. 389, No. 11. – P. 975–986.
109. Mirghani, H. Updates on the Association Between Anemia and Heart Failure: A Systematic Review / H. Mirghani, A. A. Alshreef, H. A. Al Temani [et al.] // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16, No. 9. – e69101.
110. Miró, Ò. Early diagnosis and treatment of acute heart failure in prehospital and emergency settings. Part 1 of the International Expert Opinion Series on acute heart failure management / Ò. Miró, O. Chioncel, A. Mebazaa [et al.] // *European Journal of Emergency Medicine*. – 2025. – Vol. 32, No. 6. – P. 392–404.
111. Moliner, P. Association Between Norepinephrine Levels and Abnormal Iron Status in Patients With Chronic Heart Failure: Is Iron Deficiency More Than a Comorbidity? / P. Moliner, C. Enjuanes, M. Tajés [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2019. – Vol. 8, No. 4. – e010887.
112. Mundisugih, J. Prevalence and Prognostic Implication of Atrial Fibrillation in Heart Failure Subtypes: Systematic Review and Meta Analysis / J. Mundisugih, K. B. Franke, P. J. Tully [et al.] // *Heart, Lung and Circulation*. – 2023. – Vol. 32, No. 6. – P. 666–677.
113. Murphy, S. P. Inflammation in heart failure: JACC state of the art review / S. P. Murphy, R. Kakkar, C. P. McCarthy [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 75, No. 11. – P. 1324–1340.
114. Musallam, K. M. Iron deficiency beyond erythropoiesis: should we be concerned? / K. M. Musallam, A. T. Taher // *Current Medical Research and Opinion*. – 2018. – Vol. 34, No. 1. – P. 81–93.
115. Naidu, A. S. Early in hospital treatment of acute heart failure. Part 2 of the international expert opinion series on AHF management / A. S. Naidu, A. P. Ambrosy, G. Cotter [et al.] // *ESC Heart Failure*. – 2025. – Vol. 12, No. 6. – P. 3826–3843.

116. Naito, Y. Cardiac remodeling in response to chronic iron deficiency: role of the erythropoietin receptor / Y. Naito, H. Sawada, M. Oboshi [et al.] // *J. Hypertens.* – 2015. – Vol. 33, No. 6. – P. 1267–1275.
117. Network of Nurses of GISSI-HF. Should patients perception of health status be integrated in the prognostic assessment of heart failure patients? A prospective study / Network of Nurses of GISSI-HF, P. Di Giulio // *Quality of Life Research.* – 2014. – Vol. 23, No. 1. – P. 49–56.
118. Núñez, J. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure / J. Núñez, J. Comín Colet, G. Miñana [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2016. – Vol. 18, No. 7. – P. 798–802.
119. Okuno, K. Reticulocyte hemoglobin as a screening marker for iron deficiency in patients with acute heart failure / K. Okuno, T. Toba, Y. Naito [et al.] // *J. Cardiol.* – 2023. – Vol. 81, No. 4. – P. 375–381.
120. Omar, H. R. Prognostic value of 6 minute walk test and cardiopulmonary exercise test in acute heart failure (from the ESCAPE trial) / H. R. Omar, M. Guglin // *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice.* – 2021. – Vol. 1. – Article 100005.
121. Packer, M. Critical re evaluation of the identification of iron deficiency states and effective iron repletion strategies in patients with chronic heart failure / M. Packer, S. D. Anker, J. Butler [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2024. – Vol. 26, No. 5. – P. 1023–1032.
122. Packer, M. Identification of three mechanistic pathways for iron deficient heart failure / M. Packer, S. D. Anker, J. Butler [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2024. – Vol. 45, No. 26. – P. 2281–2293.
123. Packer, M. Redefining Iron Deficiency in Patients With Chronic Heart Failure / M. Packer, S. D. Anker, J. Butler [et al.] // *Circulation.* – 2024. – Vol. 150, No. 2. – P. 151–161.
124. Palau, P. Iron deficiency and short term adverse events in patients with decompensated heart failure / P. Palau, E. Núñez, G. Miñana [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10, No. 19. – 4491.

125. Pecherina, T. B. New Biological Markers for a Prognostic Model for Assessing the Risk of Cardiac Fibrosis in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / T. B. Pecherina, V. N. Karetnikova, V. V. Kashtalap [et al.] // Complex Issues of Cardiovascular Diseases. – 2023. – Vol. 12, No. 4. – P. 188–199.
126. Ponikowski, P. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double blind, randomised, controlled trial (AFFIRM AHF) / P. Ponikowski, B. A. Kirwan, S. D. Anker [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 396, No. 10266. – P. 1895–1904.
127. Ramos Polo, R. Prognostic Role of Tissue Iron Deficiency Measured by sTfR Levels in Heart Failure Patients without Systemic Iron Deficiency or Anemia / R. Ramos Polo, M. M. Ras Jiménez, J. F. Manzano [et al.] // J. Clin. Med. – 2024. – Vol. 13, No. 12. – 3485.
128. Ramos Polo, R. Soluble transferrin receptor as a marker of tissue iron deficiency: impact on cardiac, systemic, hematinic and neurohormonal biomarkers in patients with heart failure without systemic iron deficiency / R. Ramos Polo, M. Ras Jimenez, S. Jimenez Marrero [et al.] // European Heart Journal. – 2023. – Vol. 44, Suppl. 2. – ehad655.1078.
129. Ramos-Polo, R. Myocardial Performance Improvement After Iron Replacement in Heart Failure Patients: The IRON-PATH II Echo-Substudy / R. Ramos-Polo, M. D. M. Ras-Jiménez, M. D. C. Basalo Carbajales [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2025. – Vol. 14, No. 12. – P. 4048.
130. Rangwala, B. S. Ferric carboxymaltose for iron deficiency in patients with heart failure: a systematic review and meta analysis / B. S. Rangwala, V. Zuhair, M. S. Mustafa [et al.] // Future Science OA. – 2024. – Vol. 10, No. 1. – P. 2367956.
131. Rossi, A. Independent relationship of left atrial size and mortality in patients with heart failure: an individual patient meta-analysis of longitudinal data (MeRGE Heart Failure) / A. Rossi, P. L. Temporelli, M. Quintana [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2009. – Vol. 11, No. 10. – P. 929–936.
132. Rostagno, C. Prognostic value of 6 minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure: comparison with other methods of functional evaluation

- / C. Rostagno, G. Olivo, M. Comeglio [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2003. – Vol. 5, No. 3. – P. 247–252.
133. Russo, G. Heart failure and its phenotypes in the real world: data from the Cardiovascular Observatory of Friuli–Venezia Giulia / G. Russo, M. Cittar, C. Cappelletto [et al.] // *European Heart Journal Supplements*. – 2024. – Vol. 26, Suppl. 1. – P. ii23–ii24.
 134. Sato, R. Revisiting the cholesterol paradox in heart failure: the impact of heart failure severity and skeletal muscle loss / R. Sato, T. Garfias Veit, M. Vatic [et al.] // *European Heart Journal*. – 2025. – Vol. 46, Suppl. 1. – ehaf784.1416.
 135. Savarese, G. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology / G. Savarese, P. M. Becher, L. H. Lund [et al.] // *Cardiovasc. Res*. – 2023. – Vol. 118, No. 17. – P. 3272–3287.
 136. Schupp, T. Prognosis and treatment strategies for atrial fibrillation in heart failure with mildly reduced ejection fraction / T. Schupp, A. Schmitt, M. Reinhardt [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2024. – Vol. 31, No. 11. – P. 1372–1384.
 137. Shah, K. S. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5 Year Outcomes / K. S. Shah, H. Xu, R. A. Matsouaka [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2017. – Vol. 70, No. 20. – P. 2476–2486.
 138. Silvestre, O. M. Ferritin levels and risk of heart failure – the Atherosclerosis Risk in Communities Study / O. M. Silvestre, A. Gonçalves, W. Nadruz Jr. [et al.] // *Eur. J. Heart Fail*. – 2017. – Vol. 19, No. 3. – P. 340–347.
 139. Suarez, J. International variation in use of oral anticoagulation among heart failure patients with atrial fibrillation / J. Suarez, J. P. Piccini, L. Liang [et al.] // *American Heart Journal*. – 2012. – Vol. 163, No. 5. – P. 804–811.
 140. Tabata, M. Six minute walk distance is an independent predictor of hospital readmission in patients with chronic heart failure / M. Tabata, R. Shimizu, D. Kamekawa [et al.] // *International Heart Journal*. – 2014. – Vol. 55, No. 4. – P. 331–336.

141. Tahara, S. Clinical utility of reticulocyte hemoglobin equivalent in patients with heart failure / S. Tahara, Y. Naito, K. Okuno [et al.] // *Scientific Reports*. – 2022. – Vol. 12, No. 1. – P. 13978.
142. Tajés, M. Neurohormonal activation induces intracellular iron deficiency and mitochondrial dysfunction in cardiac cells / M. Tajés, C. Díez López, C. Enjuanes [et al.] // *Cell Biosci*. – 2021. – Vol. 11, No. 1. – 89.
143. Takeuchi, S. Worsening Renal Function at 1 Year After Acute Heart Failure: A Report From the WET HF2 Registry / S. Takeuchi, T. Kohno, A. Goda [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2026. – Vol. 15. – e046776.
144. Tavazzi, L. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: one-year follow-up results of IN-HF (Italian Network on Heart Failure) outcome registry / L. Tavazzi, M. Senni, M. Metra [et al.] // *Circ Heart Fail*. – 2013. – Vol. 6, No. 3. – P. 473–481.
145. Tirmenstajn Jankovic, B. Anemia is independently associated with NT-proBNP levels in asymptomatic predialysis patients with chronic kidney disease / B. Tirmenstajn Jankovic, N. Dimkovic, G. Perunicic Pekovic [et al.] // *Hippokratia*. – 2013. – Vol. 17, No. 4. – P. 307–312.
146. Tsutsui, H. Medical and socioenvironmental predictors of hospital readmission in patients with congestive heart failure / H. Tsutsui, M. Tsuchihashi, H. Takeshita // *American Heart Journal*. – 2001. – Vol. 142, No. 4. – P. 20A–26A.
147. Uchiyama, S. Dynamic changes in echocardiographic parameters in acute decompensated heart failure: REALITY ECHO / S. Uchiyama, M. Toki, T. Kitai [et al.] // *Journal of Cardiology*. – 2024. – Vol. 83, No. 4. – P. 258–264.
148. van Dalen, D. H. Iron deficiency in patients with acute heart failure: prevalence, clinical characteristics and prognosis / D. H. van Dalen, G. A. M. Kortman, J. Meek [et al.] // *J. Clin. Med*. – 2022. – Vol. 11, No. 3. – 651.
149. van de Veerdonk, M. C. Multimorbidity in Heart Failure: Leveraging Cluster Analysis to Guide Tailored Treatment Strategies / M. C. van de Veerdonk, G. Savarese, M. L. Handoko [et al.] // *Curr. Heart Fail. Rep*. – 2023. – Vol. 20, No. 5. – P. 461–470.

150. Vergallo, R. Heart failure and socioeconomic status: global differences and inequalities / R. Vergallo, C. Patrono // *European Heart Journal*. – 2023. – Vol. 44, Iss. 32. – P. 3038–3039.
151. Vijayakumar, B. Predicting Short-term Readmission in Hospitalized Patients with Acute Heart Failure: The Use of 6-minute Walk Test at Discharge / B. Vijayakumar, A. Meganathan, B. Paulchamy [et al.] // *The Journal of the Association of Physicians of India*. – 2023. – Vol. 71, No. 2. – P. 11–12.
152. Virani, S. S. Heart Disease and Stroke Statistics 2020 Update: A Report From the American Heart Association / S. S. Virani, A. Alonso, E. J. Benjamin [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141, No. 9. – P. e139–e596.
153. Viviane, N. Intravenous iron for iron deficiency in heart failure with preserved ejection fraction. A multivariate analysis / N. Viviane, C. Sebastian, G. David, M. Philippe, G. Nicolas // *International Journal of Cardiology: Heart & Vasculture*. – 2025. – Vol. 59. – 101723.
154. Wahid, M. Iron Deficiency, Anemia, and Iron Supplementation in Patients With Heart Failure: A Population Level Study / M. Wahid, S. Islam, N. Sepehrvand [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2024. – Vol. 17, No. 4. – e011351.
155. Weatherley, B. D. Design and rationale of the PROTECT study: a placebo-controlled randomized study of the selective A1 adenosine receptor antagonist rolofylline for patients hospitalized with acute decompensated heart failure and volume overload to assess treatment effect on congestion and renal function / B. D. Weatherley, G. Cotter, H. C. Dittrich [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2010. – Vol. 16, No. 1. – P. 25–35.
156. Weidemann, A. Hypoxia, via stabilization of the hypoxia inducible factor HIF-1 α , is a direct and sufficient stimulus for brain-type natriuretic peptide induction / A. Weidemann, B. Klanke, M. Wagner [et al.] // *Biochemical Journal*. – 2008. – Vol. 409, No. 1. – P. 233–242.
157. Weiss, G. Prevalence of iron deficiency in acute and chronic heart failure according to different clinical definitions / G. Weiss, N. Grote Beverborg, S. Kiechl [et al.] // *ESC Heart Failure*. – 2025. – Vol. 12, No. 3. – P. 1606–1619.

158. Willeford, A. Additive Benefit of Guideline Directed Medical Therapies at Discharge in Reducing 30 Day Readmissions in Heart Failure / A. Willeford, B. Greenberg, Z. Yousif // JACC Advances. – 2026. – Vol. 5, No. 1. – P. 102411.
159. Yang, M. Dapagliflozin and quality of life measured using the EuroQol 5-dimension questionnaire in patients with heart failure with reduced and mildly reduced/preserved ejection fraction / M. Yang, T. Kondo, A. Talebi [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2024. – Vol. 26, No. 7. – P. 1524–1538.
160. Zhou, J. Correlation of ferritin, transferrin saturation, and hemoglobin with ventricular remodeling in patients with heart failure with reduced ejection fraction / J. Zhou, L. Wang // Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-Cerebrovascular Disease. – 2024. – Vol. 22, № 12. – P. 2220–2223.