



## Железодефицитные состояния у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией: распространенность, патогенез и критерии диагностики

Симакова М. А., Карпова Ю. И., Золотова Е. А., Вавилова Т. В., Моисеева О. М.

**Цель.** Оценить распространенность железодефицитных состояний у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ), их влияние на выживаемость и функциональный статус больных, а также поиск наиболее информативного показателя оценки дефицита железа (ДЖ) в данной группе.

**Материал и методы.** В исследование включено 283 пациента с впервые поставленным согласно текущим клиническим рекомендациям диагнозом ХТЭЛГ (средний возраст 56,0 [44,0; 67,0] лет, 47% мужчин). Всем пациентам исследовали показатели обмена железа: железо сыворотки, трансферрин, ферритин сыворотки (СФ), растворимые трансферриновые рецепторы; уровень провоспалительных цитокинов: интерлейкина (ИЛ)-6, -8, -10 и моноцитарный хемотаксический протеин (МСР-1), а также гепсидина и эндотелина-1. Группу контроля составили 24 здоровых донора (средний возраст 58 [39; 64] лет; 46% мужчин).

**Результаты.** Распространенность анемии составила 17% (n=48), а доля пациентов с железодефицитной анемией 78% (n=37). Не выявлено различий по показателям гемодинамики малого круга кровообращения и функционального статуса при сравнении пациентов с анемией и без таковой, а также влияния анемии на трехлетнюю выживаемость пациентов. Продемонстрировано повышение уровня С-реактивного белка, ИЛ-10 и МСР-1 у пациентов с ХТЭЛГ и их ассоциация с показателями обмена железа. В зависимости от используемых критериев распространенность ДЖ варьировала от 24,5% до 69,1%. Для показателя насыщения трансферрина железом (НТЖ) была установлена слабая прямая корреляционная связь с такими прогнозическими показателями, как тест с 6-минутной ходьбой ( $r=0,21$ ;  $p=0,032$ ), пиковая потребление кислорода ( $r=0,26$ ;  $p=0,044$ ) и насыщение кислородом смешанной венозной крови ( $r=0,34$ ;  $p=0,040$ ), а также значимые различия по показателям тяжести ХТЭЛГ при делении на группы по значению НТЖ более/менее 20%. При анализе трехлетней выживаемости пациентов с ХТЭЛГ получены значимые отличия выживаемости для критериев ДЖ на основании уровня растворимых рецепторов трансферрина ( $\chi^2 > 4,4$ ;  $m > 5,0$  (Roche Diagnostics)) и предложенных нами критериев ДЖ (СФ  $< 30$  мкг/л или  $30 < \text{СФ} < 299$  мкг/л при НТЖ  $< 20\%$ ).

**Заключение.** Получены данные в пользу диагностической значимости показателя НТЖ для диагностики дефицита железа у пациентов с ХТЭЛГ и предложены дополненные критерии ДЖ для данной подгруппы пациентов с легочной гипертензией.

**Ключевые слова:** хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, легочная гипертензия, анемия, дефицит железа.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Симакова М. А.\* — к.м.н., в.н.с. отдела некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0001-9478-1941, Карпова Ю. И. — к.м.н., доцент кафедры лабораторной медицины с клиникой института медицинского образования, ORCID: 0000-0003-2756-0334, Золотова Е. А. — ассистент кафедры лабораторной медицины с клиникой института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-7399-2811, Вавилова Т. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой лабораторной медицины с клиникой института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-8537-3639, Моисеева О. М. — д.м.н., профессор, директор Института сердца и сосудов, руководитель, г.н.с. сотрудник отдела некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-7817-3847.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
[maria.simakova@gmail.com](mailto:maria.simakova@gmail.com)

ДЖ — дефицит железа, ИЛ — интерлейкин, ЛГ — легочная гипертензия, НТЖ — насыщение трансферрина железом, СН — сердечная недостаточность, СРБ — С-реактивный белок, СФ — сывороточный ферритин, ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, МСР-1 — моноцитарный хемотаксический протеин 1, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, sTfR — растворимые рецепторы трансферрина, sTfRF — отношение растворимых рецепторов трансферрина к логарифму ферритина сыворотки.

**Рукопись получена** 15.07.2025

**Рецензия получена** 05.11.2025

**Принята к публикации** 20.11.2025



**Для цитирования:** Симакова М. А., Карпова Ю. И., Золотова Е. А., Вавилова Т. В., Моисеева О. М. Железодефицитные состояния у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией: распространенность, патогенез и критерии диагностики. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2S):6475. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6475. EDN: DPVQVZ

## Iron deficiency in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: prevalence, pathogenesis, and diagnostic criteria

Simakova M. A., Karpova Yu. I., Zolotova E. A., Vavilova T. V., Moiseeva O. M.

**Aim.** To assess the prevalence of iron deficiency in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), their impact on survival and functional status, and to identify the most informative indicator for assessing iron deficiency (ID) in this group.

**Material and methods.** The study included 283 patients with a newly diagnosed CTEPH (mean age 56,0 [44,0; 67,0] years, 47% men). All patients underwent iron metabolism (serum iron, transferrin, serum ferritin, soluble transferrin receptors), proinflammatory cytokine (interleukin (IL)-6, -8, -10 and monocyte chemotactic protein (MCP-1)), hepcidin, and endothelin-1 tests. The control group consisted of 24 healthy donors (mean age, 58 [39; 64] years; men, 46%).

**Results.** The prevalence of anemia was 17% (n=48), and the proportion of patients with iron deficiency anemia was 78% (n=37). No differences were found in pulmonary circulation hemodynamics or functional status when com-

paring patients with and without anemia, nor was there an effect of anemia on three-year patient survival. An increase in the level of C-reactive protein, IL-10 and MCP-1 in patients with CTEPH and their association with iron metabolism parameters were demonstrated. Depending on the criteria used, the prevalence of ID ranged from 24,5% to 69,1%. For the transferrin saturation, a weak direct correlation was established with such prognostic indicators as the 6-minute walk test ( $r=0,21$ ;  $p=0,032$ ), peak oxygen consumption ( $r=0,26$ ;  $p=0,044$ ) and mixed venous oxygen saturation ( $r=0,34$ ;  $p=0,040$ ). In addition, significant differences in the severity of CTEPH were revealed when dividing into groups according to transferrin saturation value of more/less than 20%. Three-year survival analysis in patients with CTEPH revealed significant differences in survival rates for ID criteria based on soluble transferrin receptor levels ( $>4,4$  for men;  $>5,0$  for women (Roche Diagnostics) and our pro-

posed ID criteria (serum ferritin (SF) <30 µg/L or 30<SF<299 µg/L with transferrin saturation <20%).

**Conclusion.** Evidence was obtained to support the diagnostic value of transferrin saturation for diagnosing ID in patients with CTEPH, and supplemented ID criteria were proposed for this subgroup of patients with pulmonary hypertension.

**Keywords:** chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary hypertension, anemia, iron deficiency.

**Relationships and Activities:** none.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Simakova M.A.\* ORCID: 0000-0001-9478-1941, Karpova Yu.I. ORCID: 0000-0003-2756-0334, Zolotova E.A. ORCID: 0000-0001-7399-2811, Vavilova T.V. ORCID: 0000-0001-8537-3639, Moiseeva O.M. ORCID: 0000-0002-7817-3847.

\*Corresponding author: maria.simakova@gmail.com

**Received:** 15.07.2025 **Revision Received:** 05.11.2025 **Accepted:** 20.11.2025

**For citation:** Simakova M.A., Karpova Yu.I., Zolotova E.A., Vavilova T.V., Moiseeva O.M. Iron deficiency in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: prevalence, pathogenesis, and diagnostic criteria. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2S):6475. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6475. EDN: DPVQVZ

## Ключевые моменты

- Хроническая тромбоэмбологическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) — это редкое заболевание с плохим прогнозом, в патогенезе которого важную роль играет асептическое воспаление, в условиях которого затруднена трактовка такого показателя обмена железа, как сывороточный ферритин.
- Продемонстрирована высокая распространенность латентного железодефицита у пациентов с ХТЭЛГ, а также значимые отличия в частоте встречаемости в зависимости от критериев диагностики.
- Получены данные в пользу диагностической значимости показателя насыщения трансферрина железом для диагностики дефицита железа у пациентов с ХТЭЛГ и предложены дополненные критерии латентного железодефицита.

Хроническая тромбоэмбологическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) характеризуется тромботической обструкцией легочной артерии и вторичной микроваскулопатией, приводящими к повышению легочного сосудистого сопротивления, давления в легочной артерии и постнагрузки на правый желудочек с последующей его дисфункцией и развитием клиники правожелудочковой сердечной недостаточности (СН) [1]. Распространенность дефицита железа (ДЖ) в данной группе колеблется от 20 до 30% [2, 3], при этом в ряде работ подтверждено его отрицательное влияние на переносимость физических нагрузок и выживаемость независимо от наличия анемии [4]. Исключительная роль железа определяется биологическими функциями белков, в состав которых входит этот элемент, прежде всего гемоглобина и миоглобина, обеспечивающих доставку кислорода к тканям и непосредственно тканевое дыхание. Кроме того, в ряде работ продемонстрирована ключевая роль железа в механизмах сигнального ответа на гипоксию (гипоксическая вазоконстрикция сосудов малого круга кровообращения), реали-

## Key messages

- Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a rare disease with a poor prognosis. Aseptic inflammation plays a significant role in its pathogenesis, making it difficult to interpret serum ferritin level.
- A high prevalence of latent iron deficiency in patients with CTEPH has been demonstrated, as well as significant differences in its incidence depending on diagnostic criteria.
- Evidence has been obtained to support the diagnostic value of transferrin saturation for diagnosing iron deficiency in patients with CTEPH, and expanded criteria for latent iron deficiency have been proposed.

зумого с участием экспортёра железа ферропортина в гладкомышечных (PASMC) и эндотелиальных клетках лёгочной артерии [5].

Исходя из высокой распространенности железодефицитных состояний у пациентов с ХТЭЛГ и потенциальной возможности их коррекции, ключевой задачей является своевременная и правильная диагностика, особенно латентного ДЖ без достижения критериев анемии. Текущие отечественные клинические рекомендации по ведению пациентов с легочной гипертензией (ЛГ) регламентируют проведение скрининга на ДЖ, который определяется как сывороточный ферритин (СФ) <100 нг/мл или 100-299 нг/мл с насыщением трансферрина железом (НТЖ) <20%. При этом отчетливо не прописан объем обследования, а критерии ДЖ взяты из согласительных документов, посвященных хронической СН, ассоциированной в основном с заболеваниями левых камер сердца [1]. В то же время несколько исследований, проведенных у пациентов с СН, поставили под сомнение это определение, т.к. более выраженный эффект от внутривенного введения карбоксимальтозата железа в виде снижения госпитализации и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний был получен у пациентов с уровнем НТЖ ≤20% вне зависимости от значения

СФ [6]. Важно отметить, что в немногочисленных клинических исследованиях по распространенности и оценке эффективности коррекции ДЖ у пациентов с прекапиллярной ЛГ использовались различные критерии его определения [7]. Во многом это связано с ключевой ролью низкоградиентного асептического воспаления в патогенезе легочной артериальной гипертензии и ХТЭЛГ [8, 9], при котором затруднена интерпретация результатов уровня СФ как наиболее специфичного и доступного теста для отражения общих запасов железа в организме.

Ферритин в форме апоферритина является белком острой фазы, концентрация которого увеличивается в условиях воспаления. Кроме того, под влиянием интерлейкина (ИЛ)-6 и ИЛ-1 происходит повышение уровня гепсидина, приводящего к секвестрации железа в макрофагах. В итоге формируется так называемый функциональный ДЖ, когда при нормальном или даже высоком уровне СФ имеется снижение доступности железа. В ранее проведенном нами исследовании у пациентов с ХТЭЛГ была продемонстрирована прямая взаимосвязь уровня моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) и концентрации СФ, что может быть свидетельством влияния хронического воспаления на обмен железа и развитие функционального ДЖ [10]. Исходя из этого существует рекомендация использовать различные пороговые значения для СФ в зависимости от наличия ( $<100$  мкг/л) или отсутствия ( $<30$  мкг/л) хронического воспаления [11]. Отдельного внимания заслуживают критерии, определяющие наличие субклинического воспаления, которые на сегодня четко не сформулированы. Традиционно уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови считается наиболее доступным и релевантным маркером воспаления, однако данный подход зачастую не работает при низкоградиентном асептическом воспалении и предполагается использовать высокочувствительный СРБ, оценку уровня ИЛ-1 и ИЛ-6, а также показателей гемограммы (уровень лейкоцитов, тромбоцитов и соотношение нейтрофилов к лимфоцитам) [12, 13]. В аспекте трактовки показателей обмена железа в условиях воспаления меньшую изменчивость имеет показатель НТЖ:  $<16\%$  обычно используется для диагностики ДЖ в целом, а порог  $<20\%$  предлагается при наличии воспаления [14]. В работе Martens P, et al. на основании анализа данных 1028 пациентов с разными вариантами прекапиллярной ЛГ предлагается определять ДЖ при уровне НТЖ  $<21\%$ , независимо от наличия анемии в связи с ассоциацией данной отсечки по уровню НТЖ с клинико-функциональными показателями, характеризующими тяжесть состояния пациентов с ЛГ [15].

В контексте диагностической неопределенности маркеров обмена железа в условиях хронического воспаления, оценка растворимых рецепторов трансфер-

рина (sTfR) и расчет отношения растворимых рецепторов трансферрина к логарифму СФ (sTfRF), отражающего клеточную потребность костного мозга в железе и активность эритропоэза, может способствовать выявлению истинного ДЖ. Так, в крупном метаанализе, обобщившем данные 2419 пациентов с различной патологией, включая ревматологические и онкологические заболевания, было показано, что уровень sTfR и sTfRF обладают хорошими диагностическими способностями в отношении ЖДА и анемии хронического заболевания (чувствительность 86%, специфичность 75%, AUC 0,912). При этом отсутствие стандартизации доступных методов анализа и пороговых значений этих показателей ограничивает их широкое использование в клинической практике [16].

Таким образом, определение ДЖ у пациентов с ХТЭЛГ на основании СФ  $<100$  мкг/л или СФ 100–299 мкг/л при НТЖ  $<20\%$  является единственной актуальной рекомендацией на текущий момент. Однако нужен ли такой дифференцированный подход и является ли СФ более специфичным, чем НТЖ, маркером ДЖ, остается открытым вопросом. В связи с этим целью данного исследования была оценка распространенности железодефицитных состояний у пациентов с ХТЭЛГ, их влияния на выживаемость и функциональный статус больных, а также поиск наиболее информативного показателя оценки ДЖ в данной группе.

## Материал и методы

В исследование включено 283 пациента с впервые поставленным диагнозом ХТЭЛГ (47% мужчин, 53% женщин, возраст 56,0 [44,0; 67,0] лет), которые проходили обследование и лечение в ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России с 2014 по 2024гг. Диагноз ХТЭЛГ верифицировали согласно критериям Европейского общества кардиологов от 2022г и клиническим рекомендациям Минздрава России "Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмбологическая легочная гипертензия" от 2024г (среднее давление в легочной артерии  $>20$  мм рт.ст., давление заклинивания легочной артерии  $<15$  мм рт.ст. и легочное сосудистое сопротивление  $>2$  ед. Вуда) [1]. Все включенные в исследование пациенты на момент взятия биоматериала получали антикоагулянтную терапию эноксапарином натрия в дозе 1 мг/кг подкожно дважды в день, находясь на стационарном этапе лечения. Исследования были выполнены до назначения специфической терапии легочной артериальной гипертензии и проведения хирургического лечения. Критерии невключения: терапия препаратами железа в течение 3 мес. перед включением в исследование.

Морфофункциональная оценка сердца выполнялась с помощью эхокардиографического исследования на аппарате VIVID 7 Dimension (General Electric, США) в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии [17]. Для оценки гемодина-

Таблица 1

## Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов в зависимости от наличия анемии

Показатель	ХТЭЛГ без анемии (n=235), Ме [Q1; Q3] <sup>#</sup>	ХТЭЛГ с анемией (n=48), Ме [Q1; Q3] <sup>#</sup>	P
Возраст на момент включения, годы	57,0 [45,0; 67,8]	45,0 [39,0; 55,0]	0,001*
Женский пол, %	49% (n=115)	72% (n=35)	0,007*
I/II/III/IV, % ФК	3/26/63/9	2/17/64/17	0,380
Дистанция в ТШХ, м	320,0 [207,0; 407,0]	271,0 [216,0; 339,0]	0,066
NT-proBNP, пг/мл	1364,0 [290,5; 2798,0]	1066,5 [383,0; 2326,5]	0,696
Данные эхокардиографического исследования			
Площадь ПП, см <sup>2</sup>	27,0 [22,5; 33,5]	28,0 [21,5; 34,0]	0,887
ПЖ базальный размер, мм	50,0 [44,0; 56,0]	32,0 [31,0; 34,0]	0,567
ПЖ/ЛЖ	1,2 [1,0; 1,4]	1,2 [1,0; 1,3]	0,131
TAPSE, мм	16,0 [13,0; 18,0]	17,0 [14,0; 19,0]	0,408
TAV'S, см/сек	10,0 [8,0; 11,0]	10,0 [8,0; 11,0]	0,630
FAC, %	28,0 [22,0; 32,0]	30,0 [27,0; 34,0]	0,158
РСДЛА, мм рт.ст.	90,0 [71,0; 101,0]	85,0 [75,0; 105,0]	0,875
Наличие выпота в перикарде, %	18% (n=42)	17% (n=9)	0,991
Данные катетеризации правых камер сердца			
срДЛА, мм рт.ст.	54,0 [44,0; 61,0]	50,0 [41,5; 58,2]	0,133
ДЗЛК, мм рт.ст.	13,0 [11,0; 15,0]	13,0 [10,0; 15,0]	0,700
ЦВД, мм рт.ст.	14,0 [10,0; 18,0]	11,0 [10,0; 16,0]	0,148
СИ, л/мин <sup>*</sup> м <sup>2</sup>	2,0 [1,7; 2,4]	2,0 [1,8; 2,5]	0,467
ЛСС, дин <sup>*</sup> с <sup>*</sup> см <sup>-5</sup>	883,0 [547,5; 1160,0]	791,5 [517,5; 1139,5]	0,278
SvO <sub>2</sub> , %	92,0 [89,0; 95,0]	93,5 [89,0; 96,0]	0,551
SatO <sub>2</sub> , %	60,0 [54,0; 66,0]	58,0 [50,0; 62,2]	0,103
Данные кардио-респираторного нагрузочного тестирования			
VO <sub>2</sub> peak, %Д (норма >85%)	54,0 [39,0; 68,0]	52,0 [41,2; 61,5]	0,549
VO <sub>2</sub> /HRpeak, %Д (норма >85%)	60,0 [48,0; 75,0]	64,5 [57,5; 70,0]	0,418
VE/VCO <sub>2</sub> (норма <34)	56,0 [46,0; 67,1]	55,0 [49,3; 59,3]	0,844
SpO <sub>2</sub> peak, %	91,0 [87,5; 93,0]	93,0 [89,0; 95,0]	0,110

**Примечание:** <sup>#</sup> — данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, \* — статистически значимый уровень p<0,05.

**Сокращения:** ДЗЛК — давление заклинивания в легочных капиллярах, ЛЖ — левый желудочек, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ПЖ/ЛЖ — отношение базальных размеров правого и левого желудочков, РСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии, СВ — сердечный выброс, СИ — сердечный индекс, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, ТШХ — тест с шестиминутной ходьбой, ЦВД — центральное венозное давление, ФК — функциональный класс, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, FAC — процент изменения площади правого желудочка в одном сердечном цикле, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, SatO<sub>2</sub> — сатурация артериальной крови, SpO<sub>2</sub>peak — сатурация кислорода на пике ФН, SvO<sub>2</sub> — насыщение кислородом смешанной венозной крови, TAPSE — амплитуда движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана, TAV'S — скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана, VE/VCO<sub>2</sub> — вентиляторный эквивалент по CO<sub>2</sub>, VO<sub>2</sub>peak — пиковое потребление кислорода, выраженное в процентах от должной, VO<sub>2</sub>/HRpeak — кислородный пульс.

мических показателей малого круга кровообращения выполнялась катетеризация правых камер сердца с использованием термодиллюционного баллонного катетера 7F Свана-Ганца (B. Braun Melsungen AG, Германия). Для оценки толерантности к физической нагрузке выполнялся тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ) согласно рекомендациям Американского торакального общества [18]. Диагноз анемии выставлялся в соответствии с рекомендациями Минздрава России 2024г "Железодефицитная анемия", согласующимися с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: у мужчин при уровне гемоглобина <130 г/л, у женщин — <120 г/л.

Всем включенными в исследование пациентам выполняли клинический анализ крови (Sysmex XNL-350,

Sysmex, Япония), измеряли уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в качестве лабораторного маркера СН, исследовали показатели обмена железа: железо сыворотки, трансферрин, СФ, sTfR (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария), а также СРБ (Cobas c311, Roche Diagnostics, Швейцария). Рассчитывали НТЖ по формуле: НТЖ, % = (железо сыворотки/(трансферрин×2,5))×100 и sTfRF. Также было выполнено исследование уровня провоспалительных цитокинов: ИЛ-6, 8, 10 и MCP-1, а также гепсидина, эндотелина-1 с целью оценки влияния воспаления на показатели обмена железа и уточнения патогенеза и варианта развития ДЖ. Исследование проводилось с помощью стандартных коммерческих наборов (Cloud-Clone Corp., США) для иммунофер-

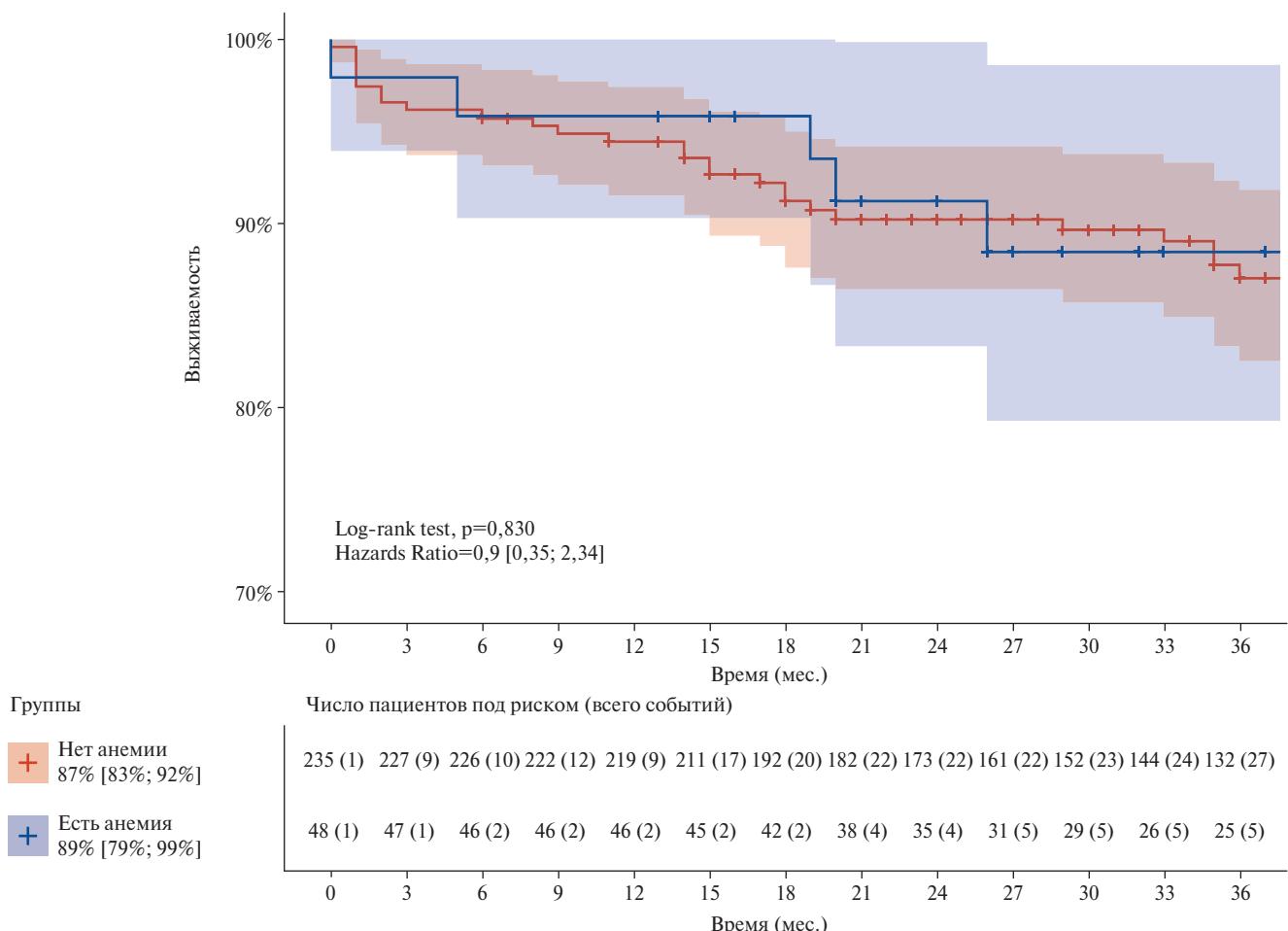


Рис. 1. Кривые трехлетней выживаемости пациентов с ХТЭЛГ в зависимости от наличия анемии.

ментного анализа на микропланшетном фотометре MultiskanFC (ThermoFisher, США).

Для сравнения результатов цитокинового профиля дополнительно была набрана группа контроля: в нее вошло 24 донора, медиана возраста 58 [39; 64] лет; из них 13 женщин и 11 мужчин без ЛГ, ишемической болезни сердца, аутоиммунных, воспалительных заболеваний, эпизодов клинически значимых кровотечений и венозных тромбоэмбологических событий в анамнезе.

Материалом для лабораторных исследований служила венозная кровь, которую получали путем пункции кубитальной вены: для гематологических исследований и иммуноферментного анализа в пробирку с дикал этилендиаминететрауксусной кислоты (К2ЭДТА) в качестве антикоагуланта, для биохимических — в пробирку с активатором свертывания. Цельную кровь исследовали в течение 12 ч, сыворотку для исследования показателей обмена железа, NT-proBNP и СРБ, а также плазму с дикал этилендиаминететрауксусной кислотой для исследования уровня цитокинов, гепсидина и эндотелина-1 получали путем центрифugирования цельной крови при 2500 г в течение 15 мин и банкировали при -80 °C.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (выписка № 12-20 от 21 декабря 2020г). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

Статистическая обработка данных проводилась в SPSS Statistic. Для проверки нормальности распределения применялся тест Шапиро-Уилка. Количественные данные представлены в виде медианы, 25-й и 75-й процентиелей ( $Me$  [ $Q1$ ;  $Q3$ ]). Для сравнения двух независимых групп применялся тест Манна-Уитни. Анализ качественных данных проводился с использованием критерия Фишера. Для оценки взаимосвязи между количественными переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Анемия

Распространенность анемии среди включенных в исследование пациентов составила 17% (n=48), при этом доля пациентов с ЖДА составила 78% (n=37), среднее значение гемоглобина в этой подгруппе составляло 110 [106; 116] г/л, таким образом, все больные относились к категории анемии легкой степени тяжести. У 6 пациентов была выявлена гемолитическая анемия: в 2 случаях на фоне гемоглобинопатии (малая бета-талассемия в обоих случаях), у 2 больных — на фоне микросфероцитарной анемии, у 2 пациентов диагностирована аутоиммунная гемолитическая анемия вследствие системной красной волчанки. У 2 пациентов анемия трактовалась как  $B_{12}$  и фолиеводефицитная, у 3 оставшихся — как анемия хронического заболевания.

Пациенты с анемией были младше (45,0 [39,0; 55,0] лет vs 57,0 [45,0; 67,8] лет, p=0,001), среди них чаще встречались женщины (72% vs 49%, p=0,007), а среди сопутствующих заболеваний чаще присутствовали ожирение (36% vs 18%, p=0,020) и воспалительные заболевания кишечника (7% vs 1%, p=0,041). Не выявлено различий по показателям гемодинамики малого круга кровообращения, эхокардиографии, а также функционального статуса при сравнении пациентов с анемией и без таковой (табл. 1). При этом продемонстрирована слабая положительная корреляционная связь уровня гемоглобина с дистанцией, пройденной в ТШХ:  $r=0,16$ ; p=0,013.

Общая трехлетняя выживаемость пациентов составила 87% [73%; 92%], при этом не подтверждено влияние анемии на выживаемость (рис. 1).

### Дефицит железа

У 103 включенных в исследование пациентов были оценены показатели обмена железа. В зависимости от используемых критериев распространенность ДЖ среди пациентов с ХТЭЛГ варьировала от 24,5% до 69,1%, что дополнительно иллюстрирует сложность клинической трактовки предлагаемых критериев латентного ДЖ (рис. 2).

С целью поиска наиболее точных критериев ДЖ мы разбили пациентов по уровню СФ в соответствии с обсуждаемыми диагностическими значениями этого показателя на три группы и оценили частоту различных вариантов выполнения критериев ДЖ в этих группах (табл. 2) [11, 14, 19, 20]. Абсолютный ДЖ встречался у 23% пациентов (критерий ДЖ1, соответствующий значению СФ <30 мкг/л). Следует отметить, что с учетом текущих клинических рекомендаций по ведению пациентов с ЛГ, предлагающих в качестве критерия ДЖ уровень СФ <100 или <299 мкг/л при НТЖ <20%, (критерий ДЖ4 в нашем исследовании), наиболее сложной для дифференциального анализа является подгруппа больных с СФ от 30 до 100 мкг/мл — она в нашем исследовании составила 39% (n=40). При наложении на данную подгруппу кrite-

рия ДЖ3 (НТЖ <20%) группа с ДЖ уменьшалась до 21 пациента (уменьшалась на 48%, что представляется весьма существенным). Кроме того, при делении подгруппы пациентов с критериями ДЖ4 по значению показателя НТЖ более/менее 20% и сопоставлению полученных подгрупп по более специфичным для обмена железа показателям sTfR, мы получили значимые различия между группами, что косвенно свидетельствует о диагностической значимости показателя НТЖ и важности его применения в группе больных с СФ от 30 до 100 мкг/мл (табл. 3).

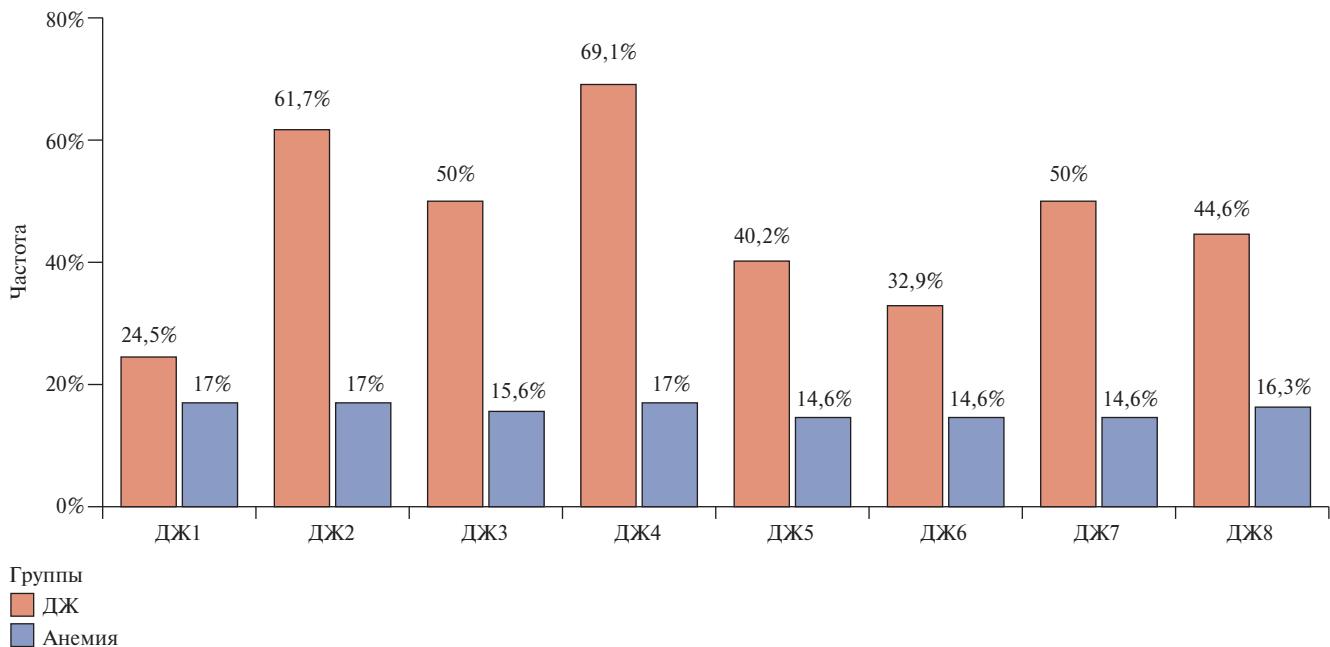
### Взаимосвязь маркеров субклинического аспептического воспаления с показателями обмена железа

У 51 пациента с ХТЭЛГ было также выполнено исследование уровня провоспалительных цитокинов с целью оценки влияния воспаления на показатели обмена железа и уточнения патогенеза и варианта развития ДЖ. Уровень эндотелина-1 был ожидаемо выше у пациентов с ХТЭЛГ при сравнении с донорами, однако различия не достигали статистической значимости, вероятно в силу небольшой численности группы. При исследовании уровня цитокинов в плазме крови в группе ХТЭЛГ по сравнению с группой контроля отмечалось значимое повышение ИЛ-8 (69,5 [45,0; 93,8] пг/мл и 40,3 [18,5; 45,8] пг/мл, соответственно; p=0,035) и МСР-1 (34,9 [30,7; 42,3] и 26,1 [20,1; 31,6], соответственно; p=0,002). По другим проанализированным маркерам (СРБ, ИЛ-6 и ИЛ-10) значимых различий получено не было (табл. 4). Не было получено ассоциации уровня СРБ и гепсидина как у пациентов с ХТЭЛГ, так и у доноров. При этом отмечалась сильная отрицательная корреляционная связь показателя СРБ с уровнем сывороточного железа ( $r=-0,35$ ; p<0,001) и НТЖ ( $r=-0,32$ ; p<0,001), а также умеренная прямая взаимосвязь МСР-1 с ферритином ( $r=0,46$ ; p=0,01).

### Ассоциация показателей обмена железа и критериев ДЖ с тяжестью ХТЭЛГ и прогнозом больных

При анализе корреляционных связей показателей обмена железа с клинико-инструментальными данными, характеризующими тяжесть больных на момент постановки диагноза ХТЭЛГ, была установлена слабая прямая взаимосвязь уровня гемоглобина с дистанцией в ТШХ ( $r=0,16$ ; p=0,013) и такими показателями кардио-респираторного нагрузочного тестирования, как кислородный пульс ( $VO_2/HRpeak$ ) ( $r=0,17$ ; p=0,042) и  $VO_2peakAT$  ( $r=0,21$ ; p=0,033). Среди остальных показателей обмена железа только для параметра НТЖ была установлена слабая прямая корреляционная связь с такими прогностическими показателями, как ТШХ ( $r=0,21$ ; p=0,032),  $VO_2peakAT$  ( $r=0,26$ ; p=0,044) и  $SvO_2$  ( $r=0,34$ ; p=0,040).

При разделении пациентов на подгруппы по наличию ДЖ, определяемого различными критериями, и его отсутствию, наибольшие различия по показателям тяжести течения ХТЭЛГ получены для

**Рис. 2.** Распространенность анемии и ДЖ среди пациентов с ХТЭЛГ в соответствии с различными критериями.

**Примечание:** анемия — соответствие критериям ВОЗ; ДЖ1 — СФ <30 мкг/л [14]; ДЖ2 — СФ <100 мкг/л [11]; ДЖ3 — НТЖ <20% [19]; ДЖ4 — СФ <100 или <299 мкг/л при НТЖ <20% [20]; ДЖ5 — sTfR, мг/л: ж >4,4; м >5,0 (Roche Diagnostics); ДЖ6 — sTfRF >3,2 (Roche Diagnostics); ДЖ7 — sTfRF >2,0 (Roche Diagnostics); ДЖ8 — СФ <30 или СФ <299 мкг/л при НТЖ <20% (предложен авторами).

**Сокращения:** ДЖ — дефицит железа, НТЖ — насыщение трансферрина железом, СФ — сывороточный ферритин, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, sTfR — растворимые рецепторы трансферрина, sTfRF — отношение растворимых рецепторов трансферрина к логарифму ферритина сыворотки.

**Таблица 2****Частота наличия критериев ДЖ в трех подгруппах больных в зависимости от уровня СФ крови**

Критерии дефицита железа	СФ <30 мкг/л, n=24 (23%)	30< СФ <100 мкг/л, n=40 (39%)	СФ >100 мкг/л, n=39 (38%)
ДЖ1 (СФ <30 мкг/л)	24 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
ДЖ2 (СФ <100 мкг/л)	24 (100%)	40 (100%)	0 (0%)
ДЖ3 (НТЖ <20%)	21 (95%)	21 (55%)	7 (18%)
ДЖ4 (СФ <100 или <299 мкг/л при НТЖ <20%)	24 (100%)	40 (100%)	7 (18%)
ДЖ5 (sTfR, мг/л: ж >4,4; м >5,0 (Roche Diagnostics))	17 (89%)	12 (35%)	4 (11%)
ДЖ6 (sTfRF >3,2 (Roche Diagnostics))	17 (89%)	9 (26%)	1 (3%)
ДЖ7 (sTfRF >2,0 (Roche Diagnostics))	18 (95%)	20 (59%)	6 (16%)
ДЖ8 (СФ <30 мкг/л или 30< СФ <299 мкг/л при НТЖ <20%)	24 (100%)	21 (55%)	7 (18%)

**Сокращения:** ДЖ — дефицит железа, НТЖ — насыщение трансферрина железом, СФ — сывороточный ферритин, sTfR — растворимые рецепторы трансферрина, sTfRF — отношение растворимых рецепторов трансферрина к логарифму ферритина сыворотки.

**Таблица 3****Частота наличия критериев ДЖ на основе растворимых рецепторов трансферрина и индекса sTfRF в особой подгруппе больных с граничным значением ферритина и разным уровнем НТЖ**

Критерии дефицита железа	30< СФ <100 мкг/л, n=40 (39%)		р
	НТЖ <20% (n=21)	НТЖ >20% (n=19)	
ДЖ5 (sTfR, мг/л: ж >4,4; м >5,0 (Roche Diagnostics)), %	61 (n=13)	0	<0,001
ДЖ6 (sTfRF >3,2 (Roche Diagnostics)), %	44 (n=9)	0	0,004
ДЖ7 (sTfRF >2,0 (Roche Diagnostics)), %	89 (n=17)	20 (n=4)	<0,001

**Сокращения:** ДЖ — дефицит железа, НТЖ — насыщение трансферрина железом, СФ — сывороточный ферритин, sTfR — растворимые рецепторы трансферрина, sTfRF — отношение растворимых рецепторов трансферрина к логарифму ферритина сыворотки.

Таблица 4

## Уровни маркеров воспаления у пациентов с ХТЭЛГ и группы контроля

	ХТЭЛГ (n=51), Me [Q1; Q3] <sup>#</sup>	Доноры (n=24), Me [Q1; Q3] <sup>#</sup>	p
СРБ, мг/л	2,13 [1,28; 5,08]	1,28 [0,38; 3,43]	0,039*
Гепсидин, пг/мл	1126 [936; 1545]	658 [614; 1544]	0,210
ИЛ-6, пг/мл	2,01 [1,46; 2,73]	2,07 [1,49; 2,75]	0,964
ИЛ-8, пг/мл	74,9 [41,9; 108,5]	39,8 [18,3; 68,2]	0,035*
ИЛ-10, пг/мл	2,87 [2,16; 4,22]	2,93 [2,16; 3,13]	0,529
MCP-1, пг/мл	62,8 [32,7; 118,0]	27,6 [22,1; 35,0]	0,002*
ET-1, пг/мл	63,6 [73,2; 82,7]	65,8 [59,1; 73,7]	0,096

Примечание: <sup>#</sup> — данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, \* — статистически значимый уровень p<0,05.

Сокращения: ИЛ — интерлейкин, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, СРБ — С-реактивный белок, ET-1 — эндотелин-1, MCP-1 — моноцитарный хемотаксический протеин-1.

критериев ДЖ3 (НТЖ <20%), ДЖ5 (sTfR, мг/л: ж >4,4; м >5,0 (Roche Diagnostics)), ДЖ6 (sTfRF >3,2 (Roche Diagnostics)) и предложенных нами ДЖ8 (СФ <30 мкг/л или 30< СФ <299 мкг/л при НТЖ <20%). Так, пациенты с НТЖ <20% (ДЖ3) имели меньшую дистанцию в ТШХ, более выраженное ремоделирование правого предсердия, а также более высокие вентиляторные эквиваленты по углекислому газу в кардио-респираторном нагрузочном тестировании при сравнении с больными со значением НТЖ >20%: 308 [215; 356] метров vs 352 [235; 405] метров, p<0,05; 30,0 [23,2; 36,4] см<sup>2</sup> vs 26,0 [21,5; 30,5] см<sup>2</sup>, p<0,05; 59,6 [54,4; 69,1] vs 44,0 [41,5; 47,5], p<0,05, соответственно.

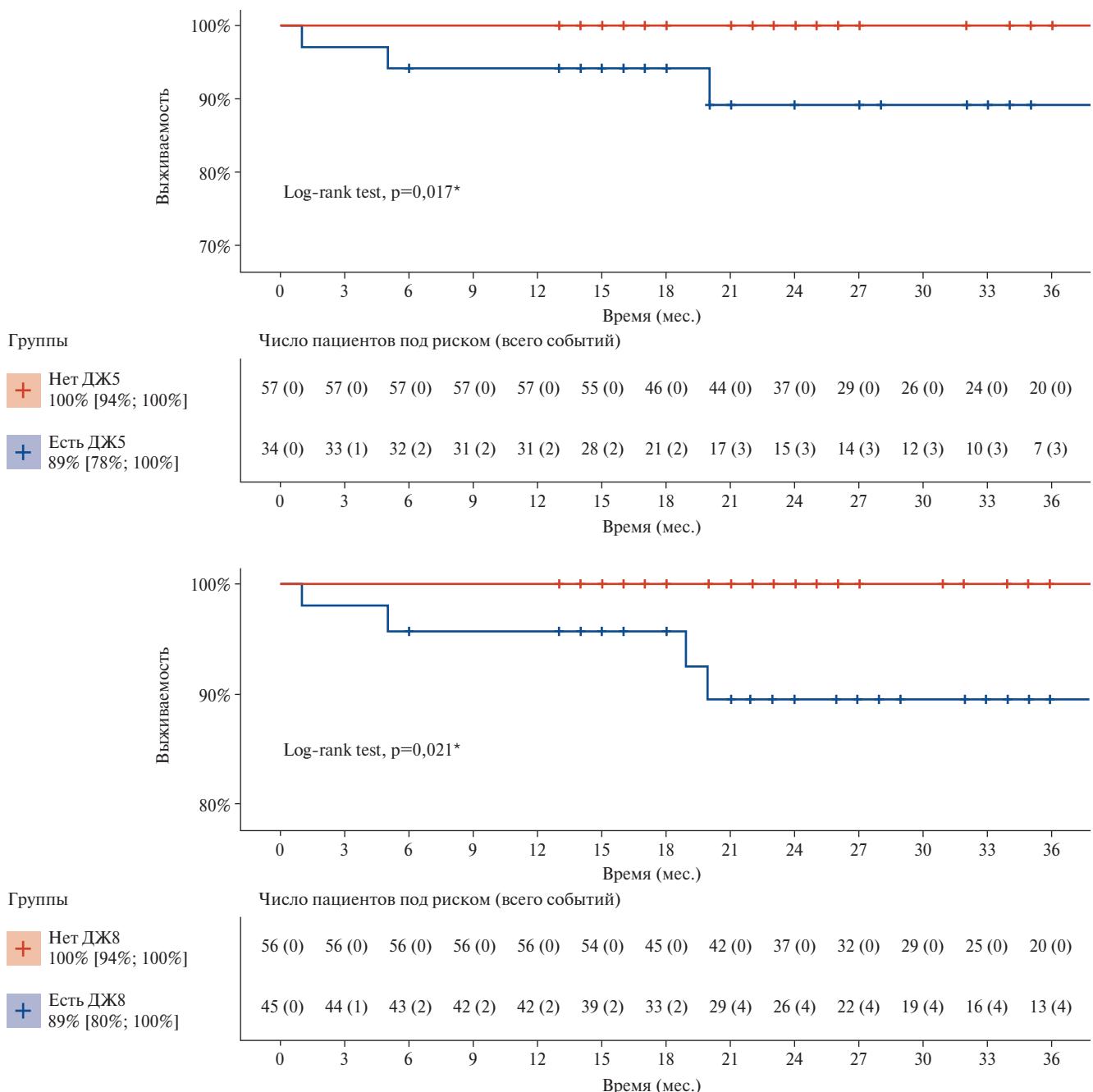
При анализе трехлетней выживаемости пациентов с ХТЭЛГ в зависимости от наличия критериев ДЖ получены значимые отличия выживаемости для критериев ДЖ5 (sTfR, мг/л: ж >4,4; м >5,0 (Roche Diagnostics)) и предложенных нами критериев ДЖ8 (виде СФ <30 мкг/л или 30< СФ <299 мкг/л при НТЖ <20%) (рис. 3).

## Обсуждение

С целью уточнения оптимальных критериев ДЖ у пациентов с ХТЭЛГ нами выполнено последовательное применение различных критериев с использованием принципиально разных показателей обмена железа. Критерии абсолютного ДЖ по значениюю СФ <30 мкг/л (ДЖ1) были выявлены только у 24,5% пациентов, а средний уровень СФ в обследованной группе был достаточно высок и составлял 73,8 [27,6; 123,2] мкг/л. Согласно результатам нашей предыдущей работы, согласующимся с международным опытом, для пациентов с ХТЭЛГ характерны более высокие значения СФ при сравнении с другим вариантом прекапиллярной ЛГ — идиопатической артериальной гипертензии [21, 22], что делает данный показатель сложным для трактовки и исключает его изолированное использование для диагностики ДЖ. Эта особенность связана с влиянием хронического воспаления, которое является важнейшим звеном патогенеза ХТЭЛГ: в условиях воспаления СФ ведет се-

бя как белок острой фазы и, вследствие этого, может давать повышение уровня в отсутствии каких-либо изменений в общих запасах железа в организме [23, 24]. Помимо этого, при хронических воспалительных состояниях повышение уровня гепсидина приводит к секвестрации железа в макрофагах. Это реализуется в нормальном или даже высоком уровне СФ, несмотря на снижение доступности железа для эритропоэза, так называемом функциональном ДЖ. В нашем исследовании в пользу наличия низкоградиентного асептического воспаления свидетельствует повышение уровня СРБ, ИЛ-8 и MCP-1 у пациентов с ХТЭЛГ при сравнении с контролем. Следует отметить, что в рамках концепции анемии хронического заболевания хорошо известно об относительном ДЖ вследствие его секвестрации в клетках ретикуло-эндотелиальной системы при хроническом воспалении различной этиологии, сопровождающимся умеренной гиперцитокинемией [25]. О вероятном влиянии воспаления на обмен железа в нашем исследовании свидетельствует сильная отрицательная корреляционная связь показателя СРБ с уровнем сывороточного железа ( $r=-0,35$ ;  $p<0,001$ ) и НТЖ ( $r=-0,32$ ;  $p<0,001$ ). MCP-1 (или CCL2) относится к группе СС-хемокинов, являясь при этом мощным фактором хемотаксиса моноцитов и, таким образом, одним из ключевых цитокинов, ответственных за регуляцию макрофагального компонента в процессе воспаления. MCP-1 синтезируется различными типами клеток, в т.ч. эндотелиоцитами, фибробластами, моноцитами и макрофагами [26]. Повышение уровня MCP-1 в плазме крови у пациентов с ХТЭЛГ отмечалось во многих исследованиях, в которых авторами в т.ч. была установлена корреляционная связь уровня ИЛ-8 и MCP-1 с характером клеточного состава воспалительного инфильтрата стенки легочной артерии по результатам гистологического исследования материала, полученного при легочной тромбэндартерэктомии, в котором основными клетками были фагоциты [24]. При анализе связи провоспалительных цитокинов с показателями эритропоэза и обмена железа бы-

## ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ



**Рис. 3.** Кривые трехлетней выживаемости пациентов с ХТЭЛГ в зависимости от критерииов ДЖ.

**Примечание:** DJ1 — СФ <30 мкг/л [14]; DJ2 — СФ <100 мкг/л [11]; DJ3 — НТЖ <20% [19]; DJ4 — СФ <100 или <299 мкг/л при НТЖ <20% [20]; DJ5 — sTfR, мг/л: ж >4,4; м >5,0 (Roche Diagnostics); DJ6 — sTfRF >3,2 (Roche Diagnostics); DJ7 — sTfRF >2,0 (Roche Diagnostics); DJ8 — СФ <30 или СФ <299 мкг/л при НТЖ <20% (предложен авторами).

**Сокращения:** ДЖ — дефицит железа, НТЖ — насыщение трансферрина железом, СФ — сывороточный ферритин, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, STfR — растворимые рецепторы трансферрина, STfRF — отношение растворимых рецепторов трансферрина к логарифму ферритина сыворотки.

ла установлена прямая корреляционная связь MCP-1 с ферритином. Ключевой молекулой, определяющей взаимосвязь метаболизма железа и воспаления, считается пептид — гепсидин, продуцируемый в первую очередь печенью, а также клетками иммунной системы (например, макрофагами и нейтрофилами) в процессе

врожденного иммунного ответа посредством активации толл-подобного рецептора-4 (TLR-4). Гепсидин является регулирующим обмен железа белком: он подавляет абсорбцию железа в кишечнике и выход железа из депо, что снижает системную биодоступность железа и приводит к его перераспределению в усло-

виях воспаления, в т.ч. к повышению уровня СФ. Продукция гепсидина напрямую связана с уровнем провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  [27, 28]. Показано, что при ЛГ системное или локальное воспаление индуцирует экспрессию гепсидина, нарушая гомеостаз железа в гладкомышечных клетках легочной артерии [29]. Кроме того, в работе Valenti L, et al. продемонстрирована прямая взаимосвязь уровня MCP-1 с уровнем гепсидина в плазме крови у пациентов с атеросклерозом на фоне метаболического синдрома [30]. Эти данные объясняют выявленную нами прямую корреляцию уровня MCP-1 и СФ в настоящем исследовании. При этом нами не было получено отличий по значению уровня гепсидина и ИЛ-6, как одного из ключевых стимуляторов синтеза гепсидина, у пациентов и доноров, а также ассоциации уровня СРБ и гепсидина как у больных с ХТЭЛГ, так и у доноров.

Чтобы учесть влияние воспаления в литературе предлагается использовать иные, чем для пациентов без хронического воспаления, пороговые значения СФ для выявления ДЖ, однако здесь существует значительная вариабельность рекомендаций (<50, <100 или <200 мкг/л). Наиболее распространенным является использование уровней СФ <100 мкг/л для диагностики ДЖ при хронических воспалительных состояниях [11]. В нашем исследовании уровень СФ <100 мкг/л (ДЖ2) отмечался у 61,7% пациентов ХТЭЛГ (среди женщин 100% и 85%, соответственно), т.е. использование данного критерия приводило к расширению группы с констатацией ДЖ. При дальнейшем расширении критериев по значению СФ (ДЖ4) – использовании наиболее часто предлагаемого сочетания параметров обмена железа для пациентов с хронической СН – СФ <100 мкг/л или 100–299 мкг/л при НТЖ <20%, отмечалось дополнительное увеличение числа больных с ДЖ до 69,1%. В данном подходе показатель НТЖ, рассчитанный в нашей работе исходя из значения трансферрина сыворотки, отражающего истинную потребность в железе и в меньшей степени зависящего от воспаления показателя, накладывал ограничения только в подгруппе с СФ >100 мкг/л. Использование же только показателя НТЖ <20% (ДЖ3), без учета СФ, сокращало долю пациентов с ДЖ до 50%, что по данным ряда работ представляется патогенетически более целесообразно, т.к. значение НТЖ отражает как абсолютный, так и функциональный ДЖ. Кроме того, важна доступность теста в условиях Российской Федерации, а именно возможность расчета НТЖ с использованием сывороточного железа и показателя общей железосвязывающей способности сыворотки. Важным аргументом в пользу клинической значимости показателя НТЖ являются полученные нами данные о том, что пациенты с НТЖ <20% (ДЖ3) имели меньшую дистанцию в ТШХ, более выраженное ремоделиро-

вание правых камер сердца, а также более высокие вентиляторные эквиваленты по углекислому газу по результатам кардио-респираторного нагрузочного тестирования при сравнении с больными со значением НТЖ >20%.

В контексте неопределенности трактовки уровня маркеров обмена железа в условиях хронического воспаления нами также оценивался sTfR (ДЖ5) и индекс sTfRF (ДЖ6) с пороговым значением "3,2", что дополнительно снижало частоту детекции ДЖ в группе ХТЭЛГ до 32,9%. При этом важно понимать, что уровень sTfR отражает не только ДЖ, но и активацию эритропоэза в качестве компенсаторного механизма на фоне хронической системной гипоксии при тяжелом варианте течения ХТЭЛГ. В пользу этого могут свидетельствовать значимая положительная корреляционная связь между sTfR и NT-proBNP ( $r=0,450$ ,  $p<0,001$ ), а также отрицательная с ТШХ ( $r=-0,352$ ,  $p=0,006$ ), а также значимые отличия в трехлетней выживаемости больных с ХТЭЛГ в зависимости от наличия критерия ДЖ5 (sTfR, мг/л: ж >4,4; м >5,0 (Roche Diagnostics)): 100% vs 89% (long-rank test,  $p=0,017$ ). Подобные результаты были получены в исследовании Sonnweber T, et al., которые с помощью индекса sTfRF выявили ДЖ у 33–48% пациентов с ЛГ и отметили более высокую смертность у пациентов с ДЖ (11%) в сравнении с группой без ДЖ (1,4%) при его определении на основе уровня sTfR, вне зависимости от наличия анемии. Подобных связей не наблюдалось при использовании других критериев, на основе СФ и НТЖ [2]. При анализе подгрупп больных со значением НТЖ более/менее 20% были получены значимые различия в показателе sTfR и индексе sTfRF, что косвенно, на наш взгляд, подтверждает диагностическую значимость показателя НТЖ у пациентов с ХТЭЛГ.

На основании полученных результатов нами предлагается дополненное текущее определению ДЖ для пациентов с ХТЭЛГ, где критерий НТЖ <20% распространяется и на подгруппу больных с граничным значением СФ от 30 до 100 мкг/л, сокращая число больных с ДЖ с 69,1% до 44,6%, что представляется клинически значимым (рис. 1). Дополнительным свидетельством целесообразности данного подхода в определении ДЖ может служить значимое различие в трехлетней выживаемости, отмеченное в подгруппах с наличием и отсутствием предлагаемого нами определения ДЖ8 (СФ <30 или СФ <299 мкг/л при НТЖ <20%): 100% vs 89% (long-rank test,  $p=0,021$ ) (рис. 3).

### Заключение

На основании проведенного исследования получены данные в пользу диагностической значимости показателя НТЖ для диагностики ДЖ у пациентов с ХТЭЛГ и предложены дополненные критерии ДЖ в виде СФ <30 мкг/л или 30 < СФ <299 мкг/л при

НТЖ <20%, требующие дальнейшей аprobации и валидации у пациентов с различными вариантами прекапиллярной ЛГ.

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

### Литература/References

1. Avdeev SN, Barbarash OL, Valieva ZS, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):6161. (In Russ.) Авдеев С. Н., Барбараш О. Л., Валиева З. С. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6161. doi:10.15829/1560-4071-2024-6161.
2. Sonnweber T, Nairz M, Theurl I, et al. The crucial impact of iron deficiency definition for the course of precapillary pulmonary hypertension. Rouault T, PLoS ONE. 2018;13(8):e0203396. doi:10.1371/journal.pone.0203396.
3. Vinke P, Koudstaal T, Muskens F, et al. Prevalence of Micronutrient Deficiencies and Relationship with Clinical and Patient-Related Outcomes in Pulmonary Hypertension Types I and IV. Nutrients. 2021;13(11):3923. doi:10.3390/nu13113923.
4. Savarese G, Von Haehling S, Butler J, et al. Iron deficiency and cardiovascular disease. European Heart Journal. 2023;44(1):14-27. doi:10.1093/eurheartj/ehac569.
5. Ramakrishnan L, Pedersen SL, Toe QK, et al. Pulmonary Arterial Hypertension: Iron Matters. Front Physiol. 2018;9:641. doi:10.3389/fphys.2018.00641.
6. Anker SD, Kirwan B, Van Veldhuisen DJ, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. European J of Heart Fail. 2018;20(1):125-33. doi:10.1002/ejhf.823.
7. Sonnweber T, Pizzini A, Tancevski I, et al. Anaemia, iron homeostasis and pulmonary hypertension: a review. Intern Emerg Med. 2020;15(4):573-85. doi:10.1007/s11739-020-02288-1.
8. Koudstaal T, Van Uden D, Van Hulst JAC, et al. Plasma markers in pulmonary hypertension subgroups correlate with patient survival. Respir Res. 2021;22(1):137. doi:10.1186/s12931-021-01716-w.
9. Koudstaal T, Boomars KA, Kool M. Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: An Immunological Perspective. JCM. 2020;9(2):561. doi:10.3390/jcm9020561.
10. Karlov AA, Simakova MA, Docshin PM, et al. Increased levels of proinflammatory cytokines in blood plasma in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Kompleksnye problemy serdечно-sosudistixx zabolobanii. 2023;12(4):29-42. (In Russ.) Карлов А. А., Симакова М. А., Докшин П. М. и др. Повышение уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(4):29-42. doi:10.17802/2306-1278-2023-12-4-29-42.
11. Cappellini MD, Comin-Colet J, De Francisco A, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. American J Hematol. 2017;92(10):1068-78. doi:10.1002/ajh.24820.
12. Luan YY, Yao YM. The Clinical Significance and Potential Role of C-Reactive Protein in Chronic Inflammatory and Neurodegenerative Diseases. Front Immunol. 2018;9. doi:10.3389/fimmu.2018.01302.
13. Quarck R, Nawrot T, Meyns B, et al. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009;53(14):1211-8. doi:10.1016/j.jacc.2008.12.038.
14. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. J Intern Med. 2020;287(2):153-70. doi:10.1111/joim.13004.
15. Martens P, Yu S, Larive B, et al. Iron deficiency in pulmonary vascular disease: pathophysiological and clinical implications. European Heart Journal. 2023;44(22):1979-91. doi:10.1093/eurheartj/ehad149.
16. Infusino I, Braga F, Dolci A, et al. Soluble Transferrin Receptor (sTfR) and sTfR/log Ferritin Index for the Diagnosis of Iron-Deficiency Anemia A Meta-Analysis. Am J Clin Pathol. 2012;138(5):642-9. doi:10.1309/AJCP16NTXZLZFAIB.
17. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography. 2010;23(7):685-713. doi:10.1016/j.echo.2010.05.010.
18. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(1):111-7. doi:10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
19. Grote Beverborg N, Klip IJT, Meijers WC, et al. Definition of Iron Deficiency Based on the Gold Standard of Bone Marrow Iron Staining in Heart Failure Patients. Circ: Heart Failure. 2018;11(2):e004519. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004519.
20. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
21. Lopez A, Caboub P, Macdougall IC, et al. Iron deficiency anaemia. The Lancet. 2016;387(10021):907-16. doi:10.1016/S0140-6736(15)60865-0.
22. Zhilenkova YI, Zolotova EA, Vasilyeva EY, et al. Iron metabolism in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2024;69(6):30-43. (In Russ.) Жиленкова Ю. И., Золотова Е. А., Васильева Е. Ю. и др. Исследование обмена железа у пациентов с лёгочной артериальной гипертензией и хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензией. Клиническая лабораторная диагностика. 2024;69(6):30-43. doi:10.17816/cld629834.
23. Zabini D, Heinemann A, Foris V, et al. Comprehensive analysis of inflammatory markers in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. Eur Respir J. 2014;44(4):951-62. doi:10.1183/09031936.00145013.
24. Quarck R, Wynants M, Verbeken E, et al. Contribution of inflammation and impaired angiogenesis to the pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2015;46(2):431-43. doi:10.1183/09031936.00009914.
25. Wessling-Resnick M. Iron Homeostasis and the Inflammatory Response. Annu Rev Nutr. 2010;30(1):105-22. doi:10.1146/annurev.nutr.012809.104804.
26. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. International Immunopharmacology. 2021;101:107598. doi:10.1016/j.intimp.2021.107598.
27. Rana S, Prabhakar N. Iron disorders and hepcidin. Clinica Chimica Acta. 2021;523:454-68. doi:10.1016/j.cca.2021.10.032.
28. Sow FB, Florence WC, Satoskar AR, et al. Expression and localization of hepcidin in macrophages: a role in host defense against tuberculosis. Journal of Leukocyte Biology. 2007;82(4):934-45. doi:10.1189/jlb.0407216.
29. Quatredeniers M, Mendes-Ferreira P, Santos-Ribeiro D, et al. Iron Deficiency in Pulmonary Arterial Hypertension: A Deep Dive into the Mechanisms. Cells. 2021;10(2):477. doi:10.3390/cells10020477.
30. Valenti L, Dongiovanni P, Motta BM, et al. Serum Hepcidin and Macrophage Iron Correlate With MCP-1 Release and Vascular Damage in Patients With Metabolic Syndrome Alterations. ATVB. 2011;31(3):683-90. doi:10.1161/ATVBAHA.110.214858.

**Адреса организаций авторов:** ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, 197341, Россия.

**Addresses of the authors' institutions:** Almazov National Medical Research Center, Akkuratova str., 2, St. Petersburg, 197341, Russia.