

РОЛЬ СУБЪЕДИНИЦ ФЕРРИТИНА В ДИАГНОСТИКЕ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Жиленкова Ю. И., Симакова М. А., Золотова Е. А.,
Гончарова Н. С., Карелкина Е. В., Моисеева О. М., Вавилова Т. В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Жиленкова Юлия Исмаиловна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: yuliaismailovna@mail.ru

Статья поступила в редакцию 11.03.2025
и принята к печати 12.05.2025

Резюме

Актуальность. Дефицит железа (ДЖ) имеет распространение среди пациентов с легочной артериальной (ЛАГ) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ), ухудшая переносимость физических нагрузок. Диагностика скрытого железодефицита осложнена влиянием воспаления на показатели обмена железа. Перспективными маркерами считаются L- и H-субъединицы ферритина. **Цель:** оценить возможности использования субъединиц ферритина в дифференциальной диагностике абсолютного и функционального (на фоне воспаления) дефицита железа у пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией. **Материалы и методы.** В исследование вошло 20 пациентов с ЛАГ и 47 с ХТЭЛГ. Всем пациентам выполнялись эхокардиографическое исследование, катетеризация правых камер сердца и тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ), а также оценка лабораторных маркеров сердечной недостаточности, системного воспаления и обмена железа. **Результаты.** Были обнаружены умеренные корреляционные связи между СФ и его субъединицами с МСР-1, что указывает на роль воспаления в изменении уровня ферритина. Повышение СФ в группе ХТЭЛГ обусловлено L- и H-субъединицами. Исследование также показало корреляции обеих субъединиц ферритина с маркерами дефицита железа, такими как НТЖ и sTfRf, однако различий в соотношении субъединиц при абсолютном и функциональном ДЖ выявлено не было. **Заключение.** В статье представлены результаты исследования корреляций между сывороточным ферритином (СФ) и его субъединицами с маркерами воспаления и дефицита железа у пациентов с вариантами прекапиллярной легочной гипертензии (ЛАГ и ХТЭЛГ). Однако возможности использования субъединиц СФ для дифференциальной диагностики абсолютного и функционального дефицита железа остаются ограниченными. Результаты исследования имеют важное значение для понимания механизмов дефицита железа при ЛАГ и ХТЭЛГ.

Ключевые слова: воспаление, дефицит железа, легочная артериальная гипертензия, субъединицы ферритина, сывороточный ферритин, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

Для цитирования: Жиленкова Ю.И., Симакова М.А., Золотова Е.А. и др. Роль субъединиц ферритина в диагностике дефицита железа у пациентов с легочной гипертензией. Трансляционная медицина. 2025; 12(3): 214-224. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-3-214-224. EDN: SXCHZK

THE ROLE OF FERRITIN SUBUNITS IN THE DIAGNOSIS OF IRON DEFICIENCY IN PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION

Yulia I. Zhilenkova, Maria A. Simakova, Ekaterina A. Zolotova,
Natalia S. Goncharova, Elena V. Karelkina, Olga M. Moiseeva,
Tatiana V. Vavilova

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Yulia I. Zhilenkova,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: yuliaismailovna@mail.ru

Received 11 March 2025; accepted 12 May 2025

Abstract

Background. Iron deficiency (ID) is a common issue among patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), negatively impacting their exercise tolerance. Identifying latent iron deficiency in these groups is challenging due to the influence of chronic inflammation on interpreting iron metabolism markers. The L- and H-subunits of ferritin are promising candidates for assessing iron deficiency. **Objective** is to evaluate the possibilities of using ferritin subunits in the differential diagnosis of absolute and functional (against the background of inflammation) iron deficiency in patients with variants of precapillary pulmonary hypertension. **Methods.** Study involved 20 PAH and 47 CTEPH patients undergoing echocardiography, right heart catheterization, 6-minute walk tests, and lab assessments of heart failure, inflammation, and iron metabolism. **Results.** Moderate correlations were found between serum ferritin (SF) and its subunits with MCP-1, which indicates the role of inflammation in changing ferritin levels. The increase in SF in the CTEPH group is due to the L- and H-subunits. The study also showed correlations of both ferritin subunits with markers of iron deficiency, such as TSAT and sTfRf, but there were no differences in the ratio of subunits at absolute and functional ID. **Conclusion.** Findings provide insights into SF/subunit correlations with inflammation/iron markers in PAH/CTEPH, though their utility for differential diagnosis remains limited. The results of the study are important for understanding the mechanisms of iron deficiency in PAH and CTEPH.

Key words: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, ferritin subunits, inflammation, iron deficiency, pulmonary arterial hypertension, serum ferritin

For citation: Zhilenkova YuI, Simakova MA, Zolotova EA, et al. The role of ferritin subunits in the diagnosis of iron deficiency in patients with pulmonary hypertension. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2025; 12(3): 214-224. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-3-214-224. EDN: SXCHZK

Список сокращений: ДЖ — дефицит железа, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, MCP-1 — монокитарный хемоаттрактантный белок-1, СЖ — сывороточное железо, СФ — ферритин сыворотки, СРБ — С-реактивный белок, ТФ — трансферрин, ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЦВД — центральное венозное давление, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предше-

ственного мозгового натрийуретического пептида, sTfR — растворимые трансферриновые рецепторы.

Введение

У пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией, как и при других заболеваниях сердечно-сосудистой системы, широко распространен дефицит железа (ДЖ), ассоциированный с низкой переносимостью физических нагрузок вне зависимости от наличия анемии. Так, при легочной

артериальной гипертензии (ЛАГ) распространенность ДЖ составляет до 75 %, а при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) варьирует в пределах 20–50 % [1]. Сложность диагностики ДЖ в этих группах заключается в том, что на фоне хронического воспаления, которое лежит в основе патогенеза ХТЭЛГ и частично ЛАГ, информативность ферритина сыворотки (СФ) — традиционного маркера, отражающего запасы железа в организме, снижается. Это связано как с тем, что уровень СФ, являющегося белком острой фазы, повышается на фоне воспаления, так и с тем, что при хроническом воспалении зачастую развивается не абсолютный ДЖ, связанный с истощением депо железа, а функциональный (перераспределительный), в результате влияния гепсидина на доступность железа для синтеза гемоглобина [2, 3].

Оболочка ферритина (или апоферритина — без железа) состоит из 24 субъединиц (рис. 1).

Субъединицы бывают двух типов, называемых Н- (heavy- — тяжелые) и L- (light- — легкие). Соотношение этих субъединиц зависит от типа ткани и может изменяться при воспалительных и инфекционных состояниях. Тканевые ферритины варьируют от богатых Н-субъединицами — с ферроксидазным центром, где быстрое окисление Fe^{2+} до Fe^{3+} сопряжено с его быстрым восстановлением (в тканях с высокой окислительной активностью — сердце, мозг, почки), до богатых L-субъединицами, участвующими в хранении железа (в тканях-депо: печени и селезенке) [4, 5]. Помимо железа, синтез ферритина регулируется различными цитокинами, окислительным стрессом, гормоном щитовидной железы, факторами роста, гипоксией, ишемией, липополисахаридами [6]. В ряде исследований было показано, что ферритин сыворотки содержит преимущественно L-ферритин, а на фоне воспаления повышается экспрессия Н-субъединиц, которые захватывают железо бы-

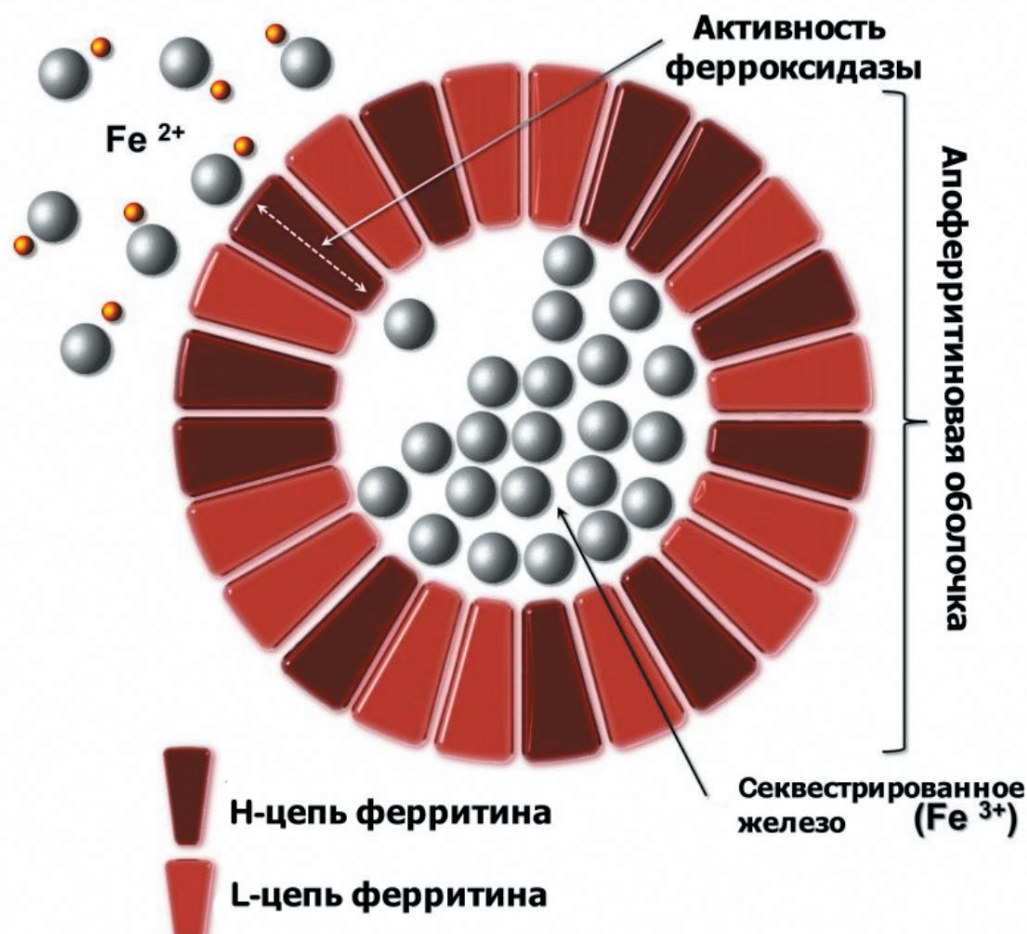


Рис. 1. Структура ферритина

Примечание: Адаптировано из Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, et al. Ferritin for the clinician. Blood Rev. 2009;23(3):95–104.

Figure 1. Ferritin Structure

стрее, чем более стабильный L-ферритин [7]. Клетка может выделять избыток Н-ферритина в плазму, таким образом регулируя его содержание и, как следствие, содержание внутриклеточного железа.

На этом фоне перспективным для дифференциальной диагностики абсолютного и функционального железа может стать определение соотношения субъединиц ферритина в крови.

Цель исследования: оценить возможности использования субъединиц ферритина в дифференциальной диагностике абсолютного и функционального (на фоне воспаления) дефицита железа у пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 20 больных с легочной артериальной гипертензией (18 пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией (ИЛАГ) и 2 пациента с ЛАГ, ассоциированной с корригированным врожденным пороком сердца; 2 мужчин, 18 женщин, медиана возраста 44,0 [32,0; 60,0] года) и 47 пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) (22 мужчины, 25 женщин, 55,0 [43,0; 67,0] лет). Диагноз ЛАГ/ХТЭЛГ был верифицирован в соответствии с клиническими рекомендациями «Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия» от 2024 года (среднее давление в легочной артерии > 20 мм рт. ст., давление заклинивания легочной артерии ≤ 15 мм рт. ст. и легочное сосудистое сопротивление > 2 ед. Вуда) [8].

В группе ХТЭЛГ исследования проводились до начала специфической терапии и хирургического вмешательства, тогда как в группе ЛАГ все пациенты получали ЛАГ-специфическую терапию не менее года. Критериями исключения из исследования были возраст младше 18 лет, изменения в ЛАГ-специфической терапии и прием препаратов железа в течение трех месяцев до включения в исследование.

Оценка морфофункционального состояния сердца осуществлялась с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) на аппарате VIVID 7D (GE, США) в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии [9]. Гемодинамические параметры малого круга кровообращения оценивались методом катетеризации правых отделов сердца. Для определения толерантности к физической нагрузке проводился тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ) в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества [10]. Функ-

циональный класс ЛАГ и ХТЭЛГ определялся согласно текущим клиническим рекомендациям [11].

Лабораторные исследования включали общий анализ крови (анализатор Sysmex XN-350, Япония), определение уровня N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), а также показателей обмена железа: сывороточного железа (СЖ), трансферрина (ТФ), ферритина (СФ) и растворимых рецепторов к трансферрину (sTfR) (анализатор Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария). Дополнительно измерялся уровень С-реактивного белка (СРБ) (анализатор Cobas c311, Roche Diagnostics, Швейцария). Рассчитывали насыщение трансферрина железом (НТЖ) по формуле: $\text{НТЖ, \%} = (\text{СЖ}/(\text{ТФ} \times 25,2)) \times 100$ и индекс sTfR/log ферритина (sTfRF). Исследование L- и H-субъединиц ферритина, гепсидина и уровня циркулирующих маркеров воспаления (монокитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6)) выполнялось с использованием коммерческих наборов для иммуноферментного анализа (ИФА) (Cloud-Clone Corp., Китай) на микропланшетном фотометре MultiskanFC (ThermoFisher, США).

Материалом для исследований служила венозная кровь. Для гематологических исследований кровь собиралась в пробирки с K2ЭДТА в качестве антикоагулянта, для биохимических — в пробирку с активатором свертывания.

Все участники исследования подписали информированное согласие. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 1309-23 от 4 сентября 2023 г.) в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Статистическая обработка данных выполнялась в программе SPSS Statistics. Нормальность распределения проверялась с помощью теста Шапиро-Уилка. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1-Q3]). Для сравнения двух независимых групп использовался критерий Манна-Уитни. Для оценки корреляционных связей между количественными переменными применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Распределение участников по полу и возрасту в группах соответствует данным международных регистров (табл. 1) [11, 12]. Пациенты обследуемых групп имели значимые отличия в дистанции ТШХ и ФК (низкая дистанция в ТШХ и наличие лиц с IV ФК в группе ХТЭЛГ), что связано с фактом получения ЛАГ-специфической терапии боль-

ными с ЛАГ, в то время как пациенты с ХТЭЛГ были включены на момент постановки диагноза до начала специфической терапии и оперативного вмешательства. В пользу тяжести течения ХТЭЛГ свидетельствуют более выраженное ремодели-

рование правых камер сердца по данным ЭхоКГ и большее значение давления в правом предсердии при сравнении с группой ЛАГ, отличий в других показателях гемодинамики малого круга кровообращения получено не было (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов

Table 1. Clinical characteristic of included patients

Показатель	ЛАГ n = 20 Me [IQR]	ХТЭЛГ n = 47 Me [IQR]	p
Возраст, годы	44 [32; 60]	55 [43; 67]	0,036
Женский пол, n (%)	18 (90 %)	25 (53%)	-
Дистанция в ТШХ, м	433 [326; 571]	315 [229; 390]	0,000
I/II/III/IV ФК, %	23 %/30,8 %/46,2 %/0 %	4 %/32,7 %/59,3 %/4 %	-
NT-proBNP, пг/мл	367 [83; 1539]	852 [190; 1956]	0,122
Данные эхокардиографического исследования			
СППmax, см ²	20,0 [17,3; 23,1]	27,0 [21,9; 34,5]	0,000
ПЖ баз., мм	42,5 [39,0; 49,8]	50,0 [44,0; 55,0]	0,01
ПЖ/ЛЖ	1,0 [0,87; 1,37]	1,11 [1,00; 1,33]	0,255
TAPSE, мм	20,0 [17,5; 23,0]	16,0 [14,5; 20,0]	0,022
TAV'S, см/с	10,5 [10,0; 12,0]	10,0 [9,0; 12,0]	0,094
ФАС, %	31,0 [23,0; 38,0]	31,0 [25,0; 36,3]	0,96
РСДЛА, мм рт. ст.	69,0 [53,3; 105,0]	85,0 [70,0; 97,0]	0,418
Данные катетеризации правых камер сердца			
срДЛА, мм рт. ст.	54,0 [44,8; 69,3]	50 [40,0; 61,0]	0,199
ДЗЛК, мм рт. ст.	9,0 [6,8; 12,0]	13,0 [13,0; 15,0]	0,001
ЦВД, мм рт. ст.	6,0 [2,5; 9,0]	14,0 [10,0; 17,3]	0,001
СИ, л/мин/м ²	2,55 [1,65; 3,80]	2,03 [1,81; 2,72]	0,327
СВ, л/мин	4,0 [3,0; 5,4]	3,9 [3,2; 4,8]	0,803
SvO ₂ , %	63,5 [55,7; 69,0]	59,1 [54,0; 67,0]	0,253
ЛСС, дин*с*см ⁻⁵	909 [601; 1424]	800 [450; 1100]	0,209

Примечания: ФК — функциональный класс сердечной недостаточности ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, СППmax — площадь правого предсердия; ПЖ баз. — линейный размер правого желудочка в апикальной четырехкамерной позиции на уровне базального сегмента, ПЖ — правый желудочек, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ/ЛЖ — отношение базальных размеров правого и левого желудочков, TAPSE — амплитуда движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана, TAV'S — скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана, ФАС — процент изменения площади правого желудочка в одном сердечном цикле, РСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии срДЛА — среднее давление в легочной артерии, ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров, ЦВД — центральное венозное давление, СИ — сердечный индекс, СВ — сердечный выброс, SvO₂ — насыщение кислородом смешанной венозной крови, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление.

Общий уровень ферритина сыворотки ($p < 0,001$), а также концентрация цепей ферритина, как легких (L-), так и тяжелых (H-), была значительно ниже среди пациентов с ЛАГ, причем как среди всех ($p < 0,001$), так и только среди женщин ($p < 0,001$ и $p = 0,013$ соответственно) (табл. 2). Уровень НТЖ, который отражает доступность железа

для эритропоэза, также был низким в группе ЛАГ ($p = 0,037$). У пациентов с ХТЭЛГ отмечался более высокий уровень некоторых маркеров, ассоциированных с воспалением: СРБ ($p = 0,004$) и гепсидина ($p = 0,022$). При этом значимых отличий по уровню ИЛ-6 и МСР-1 между группами выявлено не было.

Таблица 2. Сравнение результатов лабораторного обследования между пациентами с ЛАГ и ХТЭЛГ

Table 2. Comparison of laboratory test results between patients with PAN and CTEPH

Показатель	ЛАГ n = 20 Me [IQR]	ХТЭЛГ n = 47 Me [IQR]	p
Показатели эритропоэза и обмена железа			
Гемоглобин, г/л	132 [122; 147]	144 [129; 157]	0,143
НТЖ, %	11,1 [5,2; 20,8]	19,8 [11,6; 26,7]	0,037
sTfR, мг/л	4,65 [3,50; 9,64]	4,39 [3,31; 6,56]	0,431
sTfRF	3,23 [2,53; 7,66]	2,18 [1,57; 4,97]	0,065
СФ, мкг/л	17,4 [10,9; 36,5]	76,0 [30,8; 127,9]	< 0,001
СФ, мкг/л (только женщины)	16,6 [10,5; 35,0]	46,8 [26,9; 90,9]	< 0,001
L-ферритин, нг/мл	72,9 [9,2; 223,5]	603 [196; 1476]	< 0,001
L-ферритин, нг/мл (только женщины)	49,8 [3,9; 200,5]	377 [94,5; 897,5]	< 0,001
H-ферритин, пг/мл	2,1 [1,1; 12,7]	63 [2,5; 149]	0,001
H-ферритин, пг/мл (только женщины)	2,1 [1,1; 9,4]	23,8 [1,8; 104,6]	0,013
Маркеры воспаления			
СРБ, мг/л	1,1 [0,2; 2,1]	2,2 [1,2; 4,4]	0,004
Гепсидин, пг/мл	807 [584; 1055]	1159 [887; 1478]	0,022
ИЛ-6, пг/мл	2,93 [2,67; 5,37]	2,80 [2,60; 4,01]	0,805
МСР-1, пг/мл	53,0 [26,7; 74,2]	41,1 [32,6; 70,2]	0,934

Примечания: НТЖ — насыщение трансферрина железом, sTfR — растворимые трансферриновые рецепторы, sTfRF — индекс растворимые трансферриновые рецепторы/логарифм ферритина, СФ — ферритин сыворотки, СРБ — С-реактивный белок, ИЛ-6 — интерлейкин-6, МСР-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок-1.

В обеих группах L- и H-субъединицы ферритина имели сильную корреляцию с СФ и сильные умеренные обратные связи с расчетным показателем sTfRF (рис. 2 и 3). В группе ХТЭЛГ СФ и обе его субъединицы (L- и H-) имели умеренную связь с НТЖ (0,63, $p < 0,001$; 0,48, $p = 0,001$; 0,51, $p < 0,001$ соответственно) и sTfR (-0,45, $p = 0,004$; -0,38, $p = 0,016$; -0,48, $p = 0,002$), в то время как в группе ЛАГ подобные связи были только между СФ и Н-ферритином и НТЖ (0,58, $p = 0,009$; 0,59, $p = 0,006$).

Также были выявлены связи между СФ и L- и H-субъединицами и показателями тяжести течения ЛГ: в группе ЛАГ умеренные отрицательные связи с ЦВД (рис. 2); в группе ХТЭЛГ умеренные отрицательные связи с СВ (-0,32, $p = 0,034$; -0,39, $p = 0,009$; -0,38, $p = 0,011$), СИ (-0,35, $p = 0,021$; -0,43, $p = 0,004$; -0,42, $p = 0,004$), SvO₂ (-0,35, $p = 0,037$; -0,47, $p = 0,005$; -0,42, $p = 0,012$) и прямые с ЛСС

(рис. 3), а также L-, H-субъединицы, но не СФ имели прямую связь с уровнем NT-proBNP (рис. 3). Помимо этого, в группе ХТЭЛГ были также обнаружены умеренные корреляционные связи между СФ и его субъединицами и МСР-1 (рис. 3).

Обсуждение

У пациентов с легочной гипертензией ДЖ может быть как следствием хронического системного и местного воспаления (развитие функционального ДЖ за счет влияния гепсидина), так и результатом недостаточного поступления железа, связанного с нарушением всасывания или повышенными потерями, например, при кровотечениях (истинный, или абсолютный ДЖ). Важно дифференцировать эти состояния, так как они требуют различий в терапевтических подходах: при абсолютном дефиците показано восполнение

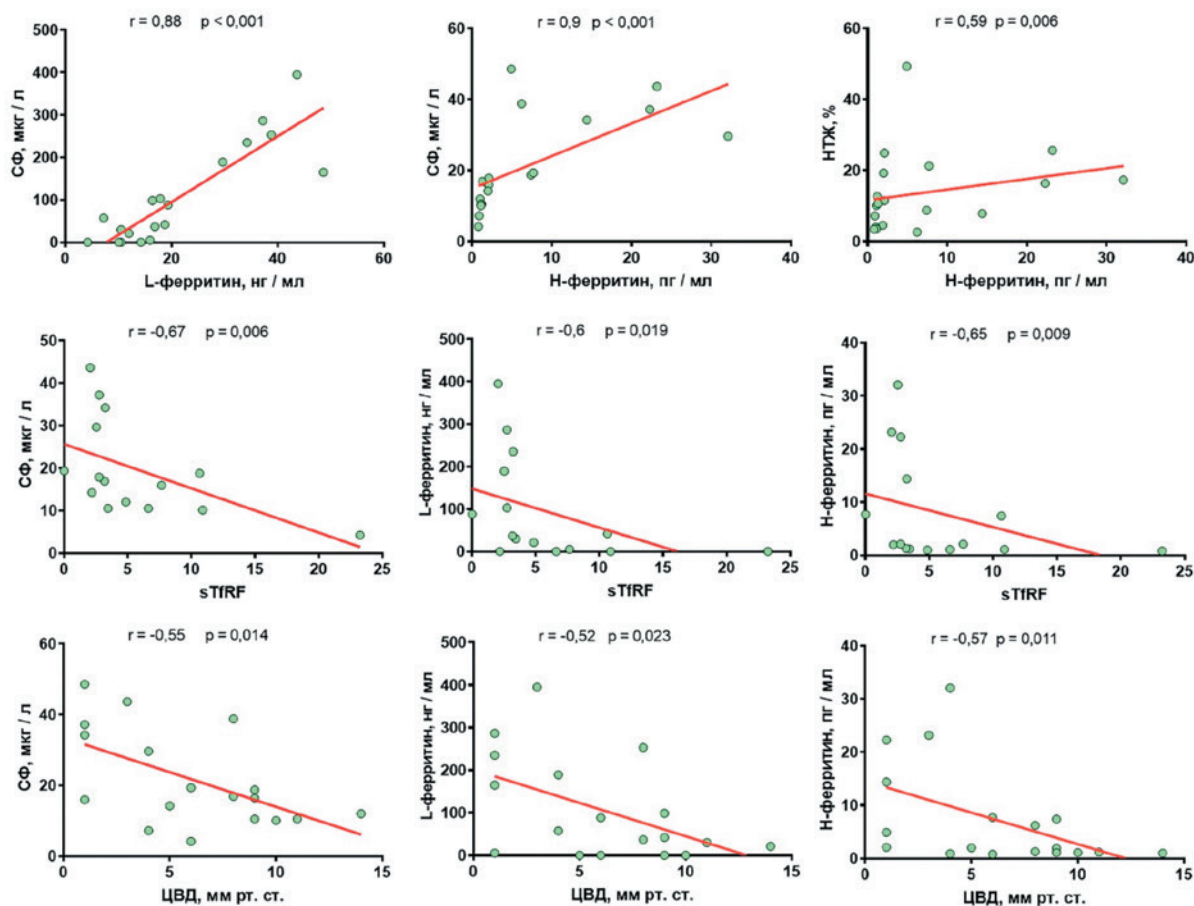


Рис. 2. Корреляционные связи показателей обмена железа между собой и с показателями тяжести течения ЛАГ

Примечания: НТЖ — насыщение трансферрина железом, sTfRF — индекс растворимые трансферриновые рецепторы/логарифм ферритина, СФ — ферритин сыворотки, ЦВД — центральное венозное давление.

Figure 2. Correlation relationships of iron metabolism indicators with each other and with PAH severity indicators

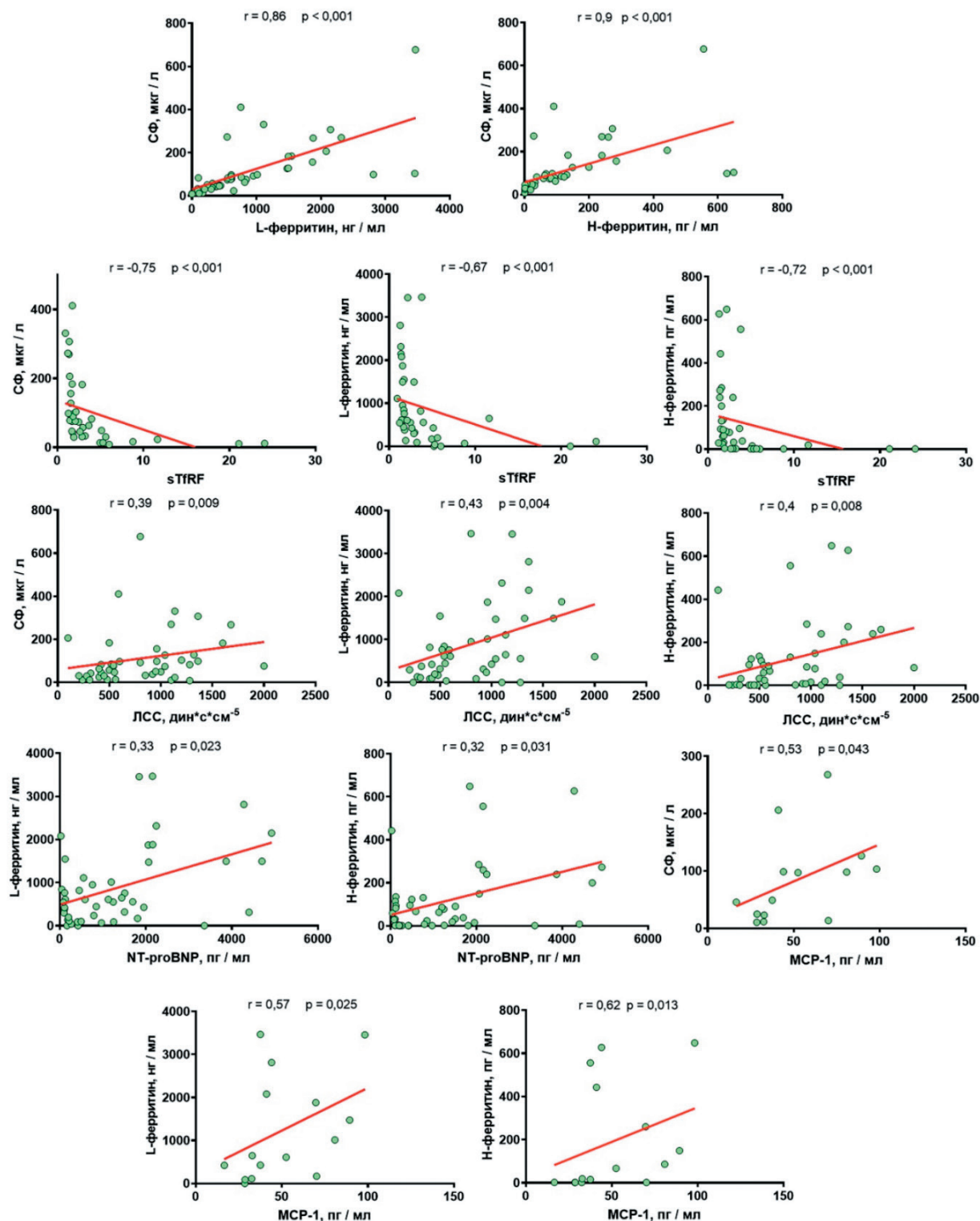


Рис. 3. Корреляционные связи показателей обмена железа и маркеров воспаления между собой и с показателями тяжести ХТЭЛГ

Примечания: НТЖ — насыщение трансферрина железом, sTfRf — индекс растворимые трансферриновые рецепторы/логарифм ферритина, СФ — ферритин сыворотки, NT-проBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, МСР-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, ЦВД — центральное венозное давление, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление.

Figure 3. Correlations between iron metabolism indicators and inflammatory markers with each other and with CTEPH severity indicators

запасов железа, тогда как при функциональном дефиците, связанном с воспалением, необходимо лечение основного заболевания и контроль воспалительного процесса [13].

Исследование СФ является наиболее специфичным, эффективным и доступным тестом для оценки запасов железа и диагностики железodefицитных состояний [14]. Однако в ситуациях острого или хронического воспаления информативность СФ снижается. В литературе существует предположение, что при воспалении в плазме увеличивается содержание именно Н-ферритина, в то время как в норме ферритин плазмы богат L-субъединицами, и что возможно это является одной из причин повышения СФ во время ответа острой фазы [15]. Связь между ферритином L и сывороточным ферритином объясняется генетическим заболеванием гиперферритинемией, при котором аномалия гена ферритина L приводит к резкому повышению уровня сывороточного ферритина. Повышение уровня сывороточных ферритинов Н-типа также было отмечено при некоторых патофизиологических состояниях, включая злокачественные заболевания [6]. По результатам нашего исследования мы действительно подтвердили, что в сыворотке преобладает L-субъединица. Однако при сравнении групп мы обнаружили, что концентрация СФ и обеих его субъединиц, а не только Н-, выше в группе ХТЭЛГ, в патогенезе которого значимую роль играет асептическое воспаление [16, 17]. Хотя следует отметить, что концентрация L-ферритина в группе ХТЭЛГ выше, чем в группе ЛАГ, в 8 раз, а Н-ферритина — в 30 раз.

В некоторых исследованиях было показано, что повышение уровня Н-субъединицы коррелирует с активацией воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6), что приводит к увеличению синтеза ферритина печенью [18, 19]. В нашем исследовании мы не нашли корреляций между СФ и его субъединицами с ИЛ-6 или СРБ. При этом в группе ХТЭЛГ уровни СРБ и гепсидина были значимо выше, чем в группе ЛАГ, что указывает на более значимый вклад воспаления при данной патологии.

В то же время в группе ХТЭЛГ нами были обнаружены значимые умеренные корреляционные связи между СФ и обеими его субъединицами с МСР-1. МСР-1 относится к группе СС-хемокинов, который синтезируется различными типами клеток (эндотелиоцитами, фибробластами, моноцитами и макрофагами), являясь при этом мощным фактором хемотаксиса моноцитов и одним из ключевых цитокинов, ответственных за регуляцию макрофагального компонента в процессе воспа-

ния [20]. По результатам ряда исследований, концентрация МСР-1 была повышена как при ХТЭЛГ, так и при ЛАГ (в нашем исследовании различий в двух группах обнаружено не было) и являлась независимым предиктором выживаемости [21, 22]. В аспекте ассоциации с важными прогностическими факторами редких форм прекапиллярной ЛГ получены приоритетные данные в виде отрицательных корреляционных связей уровня СФ и его субъединиц с такими показателями, как СИ, СВ, SvO₂, прямые — с ЛСС. Также L- и Н-субъединицы, но не СФ, имели прямую связь с NT-proBNP. Полученные результаты могут указывать на патогенетическую взаимосвязь уровня СФ и его субъединиц с уровнем субклинического воспаления, которое лежит в основе ХТЭЛГ, а его интенсивность ассоциирована с тяжестью течения ЛГ [17, 18]. В группе ЛАГ получены отрицательные корреляционные связи уровня СФ и его субъединиц с таким фактором прогноза, как ЦВД [13, 23].

Повышение СФ в группе ХТЭЛГ можно связать не только с непосредственным влиянием воспаления, но и с развитием перераспределительного ДЖ, когда под влиянием провоспалительных цитокинов повышается продукция гепсидина, что приводит к секвестрации железа в тканях, а повышение СФ предположительно происходит за счет Н-ферритина [15, 23]. По результатам нашего исследования мы действительно получили более высокие уровни гепсидина и СФ в группе ХТЭЛГ, однако мы не выявили значимых корреляционных связей между гепсидином и маркерами обмена железа, включая СФ и его субъединицы, а повышение уровня СФ было обусловлено обеими его субъединицами.

Нами были обнаружены умеренные и сильные корреляционные связи СФ и обеих его субъединиц с маркерами дефицита железа: НТЖ и sTfRf. НТЖ считается надежным и доступным маркером ДЖ при значении ниже 20 %, особенно в условиях хронического воспаления [25]. Индекс sTfRf рассчитывается на основании sTfR и уровня СФ, что позволяет учитывать клеточную потребность в железе и запасы железа и нивелирует влияние воспаления, что делает его перспективным маркером ДЖ для пациентов с хроническими заболеваниями [26, 27]. Полученные нами корреляции в обеих группах свидетельствуют о возможном использовании субъединиц ферритина в качестве маркеров ДЖ, наряду с СФ. Однако мы не смогли получить данных, которые бы подтверждали возможность использования соотношения субъединиц СФ для дифференциальной диагностики абсолютного и функционального (на фоне воспа-

ления) ДЖ или приоритетность использования L- и H-субъединиц перед СФ.

Ограничения исследования

К ограничениям данного исследования следует отнести различия сравниваемых групп пациентов по длительности заболевания и объему получаемой ЛАГ-специфической терапии на момент включения, а также небольшие выборки и неравномерность групп по количеству участников.

Заключение

Полученные нами результаты позволили подтвердить преобладание L-субъединиц ферритина в крови у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ, при этом повышение ферритина сыворотки реализуется за счет как L-, так и H-субъединиц. Согласно нашим результатам, возможности использования соотношения субъединиц ферритина в дифференциальной диагностике абсолютного и функционального (на фоне воспаления) дефицита железа у пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией ограничены.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 23-75-01057, <https://rscf.ru/project/23-75-01057/> (Соглашение № 23-75-01057 от 08.08.2023). / The research was supported by a grant from the Russian Science Foundation No. 23-75-01057, <https://rscf.ru/project/23-75-01057/> / (Agreement No. 23-75-01057 dated 08/08/2023).

Список литературы / References

1. Sonnweber T, Nairz M, Theurl I, et al. The crucial impact of iron deficiency definition for the course of precapillary pulmonary hypertension. *PLoS ONE*. 2018;13(8):e0203396. DOI:10.1371/journal.pone.0203396.
2. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med*. 2020;287(2):153–70. DOI:10.1111/joim.13004.
3. Cappellini MD, Comin-Colet J, De Francisco A, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol*. 2017;92(10):1068–78. DOI:10.1002/ajh.24820.
4. Ahmad S, Moriconi F, Naz N, et al. Ferritin L and Ferritin H are differentially located within hepatic and extra hepatic organs under physiological and acute phase conditions. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(4):622–9. DOI:10.1093/intimm/dxx031.
5. Sun S, Chasteen ND. Ferroxidase kinetics of horse spleen apoferritin. *J Biol Chem*. 1992;267(35):25160–6. DOI:10.1016/S0021-9258(19)74019-8.
6. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, et al. Ferritin for the clinician. *Blood Rev*. 2009;23(3):95–104. DOI:10.1016/j.blre.2008.08.001.
7. Ruscitti P, Di Benedetto P, Berardicurti O, et al. Pro-inflammatory properties of H-ferritin on human macrophages, ex vivo and in vitro observations. *Sci Rep*. 2020;10(1):12232. DOI:10.1038/s41598-020-69204-6.
8. Avdeev SN, Barbarash OL, Valieva ZS, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russ J Cardiol*. 2024;29(11):6161. In Russian [Авдеев С.Н., Барабаш 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.
9. 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685–713. DOI:10.1016/j.echo.2010.05.010.
10. 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.atl102.
11. Avdeev SN, Barabash OL, Bautin AE, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russ J Cardiol*. 2021;26(12):4683. In Russian [Авдеев С.Н., Барабаш О.Л., Баутин А.Е. и др. Клинические рекомендации 2020. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Российский кардиологический журнал. 2021;26(12):4683]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4683.
12. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting Survival in Pulmonary Arterial Hypertension: Insights From the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010;122(2):164–72. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122.
13. Hurdman J, Condcliffe R, Elliot CA, et al. ASPIRE registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *Eur Respir J*. 2012;39(4):945–55. DOI:10.1183/09031936.00078411.
14. 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/s11739-020-02324-w.
15. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019;133(1):30–9. DOI:10.1182/blood-2018-05-815944.

16. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol*. 2017;29(9):401–9. DOI:10.1093/intimm/dxx031.
17. 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.
18. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ*. 2018;j5492. DOI:10.1136/bmj.j5492.
19. Ruscitti P, Cipriani P, Di Benedetto P, et al. H-ferritin and proinflammatory cytokines are increased in the bone marrow of patients affected by macrophage activation syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2018;191(2):220–8. DOI:10.1111/cei.13072.
20. Ruscitti P, Cipriani P, Di Benedetto P, et al. Increased level of H-ferritin and its imbalance with L-ferritin, in bone marrow and liver of patients with adult onset Still's disease, developing macrophage activation syndrome, correlate with the severity of the disease. *Autoimmun Rev*. 2015;14(5):429–37. DOI:10.1016/j.autrev.2015.01.006.
21. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol*. 2021;101:107598. DOI:10.1016/j.intimp.2021.107598.
22. 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/s12931-021-01888-9.
23. 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.
24. Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, et al. Iron Deficiency and Raised Hepcidin in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(3):300–9. DOI:10.1016/j.jacc.2011.03.036.
25. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6493. DOI:10.3390/ijms22126493.
26. 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 Fail*. 2018;11(2):e004519. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004519.
27. Grote Beverborg N, Van Veldhuisen DJ, Van Der Meer P. Anemia in Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2018;6(3):201–8. DOI:10.1016/j.jchf.2017.11.009.
28. Weiss G. Anemia of Chronic Disorders: New Diagnostic Tools and New Treatment Strategies. *Semin Hematol*. 2015;52(4):313–20. DOI:10.1053/j.seminhematol.2015.07.004.

Информация об авторах:

Жиленкова Юлия Исмаиловна, к.м.н., доцент, доцент кафедры лабораторной медицины с клиникой, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Симакова Мария Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ кардиомиопатий, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Золотова Екатерина Алексеевна, ассистент кафедры лабораторной медицины с клиникой, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гончарова Наталья Сергеевна, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ кардиомиопатий, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Карелкина Елена Викторовна, научный сотрудник НИЛ кардиомиопатий, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Моисеева Ольга Михайловна, д.м.н., профессор, директор Института сердца и сосудов, руководитель и главный научный сотрудник отдела некоронарогенных заболеваний сердца, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины с клиникой, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Yulia I. Zhilenkova, MD, PhD, Associate Professor, Laboratory Medicine and Clinics Department, Almazov National Medical Research Centre;

Maria A. Simakova, MD, PhD, Senior Researcher, Cardiomyopathy Research Laboratory, Almazov National Medical Research Centre;

Ekaterina A. Zolotova, MD, Assistant, Laboratory Medicine and Clinics Department, Almazov National Medical Research Centre;

Natalya S. Goncharova, MD, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory of Cardiomyopathy, Almazov National Medical Research Centre;

Elena V. Karelkina, MD, Researcher at the Research Laboratory of Cardiomyopathies, Almazov National Medical Research Centre;

Olga M. Moiseeva, MD, DSc, Professor, Head, Department of Non-Coronary Heart Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Tatiana V. Vavilova, MD, DSc, Professor, Head, Laboratory Medicine and Clinics Department, Almazov National Medical Research Centre.