

Кардиальные и некардиальные факторы, ассоциированные с переносимостью нагрузки у пациентов хронической сердечной недостаточностью в зависимости от пола

Беграмбекова Ю. А.¹, Мареев Ю. В.², Мареев В. Ю.¹

¹ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова". Москва, Россия; ²Университет Глазго. Глазго, Великобритания

Цель. Определение кардиальных и некардиальных факторов, ассоциированных с переносимостью физической нагрузки, у пациентов мужского и женского пола с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. В ретроспективный анализ включены 498 пациентов (198 женщин) с ХСН из когорты многоцентрового исследования "Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации". Оценивали связь антропометрических, клинических и лабораторных показателей, а также данных самооценки здоровья и психологического состояния по опроснику EuroQol Group EQ 5D с переносимостью нагрузки (6-минутный тест ходьбы (6MTX)). Для определения связи различных факторов с дистанцией 6MTX применялся множественный линейный регрессионный анализ, в т.ч. модели с центрированными переменными.

Результаты. Мужчины, у которых дистанция 6MTX находилась в пределах нижнего тертиля, были старше, имели более низкую фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и более высокий уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). У них чаще встречались анемия и нарушение обмена железа. В объединенной модели статистически значимо с дистанцией 6MTX ассоциировались: возраст, ФВ ЛЖ, уровень NT-proBNP, степень отклонения объема эритроцитов от нормы, коэффициент насыщения трансферрина железом, самооценка выраженности тревоги/депрессии — умеренные и тяжелые нарушения, а также женский пол. Объясненная модель дисперсия составила 31%. В моделях, построенных отдельно для мужчин и женщин, у мужчин достоверную связь с дистанцией 6MTX показали возраст, ФВ ЛЖ, степень отклонения объема эритроцитов от нормы, уровень NT-proBNP и самооценка тревоги/депрессии; у женщин — только возраст и самооценка тревоги/депрессии. В моделях с центрированными переменными статистически значимое взаимодействие было выявлено только для показателя "депрессия/тревожность — умеренное нарушение" у мужчин, которое ассоциировалось со снижением дистанции на 82 м, а у женщин — лишь на 21 м.

Заключение. Все факторы, кроме самооценки психологического состояния, были связаны лишь с минимальными изменениями дистанции 6MTX. Для NT-proBNP и ФВ ЛЖ явного статистически

подтвержденного взаимодействия с полом не выявлено, однако анализ графиков позволяет предположить более выраженную ассоциацию этих показателей с дистанцией 6MTX у мужчин.

Ключевые слова: дефицит железа, хроническая сердечная недостаточность, 6-минутный тест ходьбы, коэффициент насыщения трансферрина железом, тревога, депрессия, мужчины, женщины.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова.

Благодарности. Авторы выражают благодарность коллективу исследования "Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации": Кобалава Ж. Д., Карапетян Л. В., Галочкин С. А., Казахстанов Э. Р., Лапшин А. А., Гарганеева А. А., Кужелева Е. А., Ефремушкина А. А., Киселева Е. В., Барбараш О. Л., Печерина Т. Б., Галявич А. С., Галеева З. М., Балеева Л. В., Козиолова Н. А., Веклич А. С., Дупляков Д. В., Максимова М. Н., Якушин С. С., Смирнова Е. А., Седых Е. В., Шапошник И. И., Макарова Н. А., Землянухина А. А., Скибицкий В. В., Фендрикова А. В., Скибицкий А. В., Спирипулос Н. А., Середина Е. М., Орлова Я. А., Ерусланова К. А., Котовская Ю. В., Ткачева О. Н.

Поступила 17/06-2025

Рецензия получена 08/07-2025

Принята к публикации 11/09-2025



Для цитирования: Беграмбекова Ю. А., Мареев Ю. В., Мареев В. Ю. Кардиальные и некардиальные факторы, ассоциированные с переносимостью нагрузки у пациентов хронической сердечной недостаточностью в зависимости от пола. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(10):4472. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4472. EDN: KYTQJF

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: Julia.begrambekova@ossn.ru

[Беграмбекова Ю. А.* — к.м.н., в.н.с., доцент кафедры терапии факультета фундаментальной медицины, Медицинский научно-образовательный институт, Университетская клиника, ORCID: 0000-0001-7992-6081, Мареев Ю. В. — к.м.н. исследователь, ORCID: 0000-0002-1939-7189, Мареев В. Ю. — д.м.н., г.н.с., профессор, заслуженный деятель науки, Медицинский научно-образовательный институт, Университетская клиника, ORCID: 0000-0002-7285-2048].

Адреса организаций авторов: ФГБОУ ВО "Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова", Ленинские горы, д. 1, Москва, 119991, Россия; Университет Глазго, Университетский проспект, Глазго, G12 8QQ, Шотландия, Великобритания.

Addresses of the authors' institutions: M. V. Lomonosov Moscow State University, Leninskiye Gory, 1, Moscow, 119234, Russia; University of Glasgow University Avenue, Glasgow, G12 8QQ, Scotland, U.K.

Sex-specific analysis of cardiac and non-cardiac factors associated with exercise tolerance in heart failure patients

Begrambekova Yu. L.¹, Mareev Yu. V.², Mareev V. Yu.¹¹Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia; ²University of Glasgow. Glasgow, UK**Aim.** To determine cardiac and non-cardiac factors associated with exercise tolerance in male and female patients with heart failure (HF).**Material and methods.** This retrospective analysis included 498 patients (198 women) with HF from the cohort of the multicenter study "Prevalence of Iron Deficiency in Patients with Heart Failure in the Russian Federation." The relationship between anthropometric, clinical, and laboratory parameters, as well as self-rated health and mental status using the EuroQol Group EQ-5D questionnaire, and exercise tolerance (6-minute walk test (6MWT)) was assessed. Multiple linear regression analysis, including models with centered variables, was used to determine the association of various factors with the 6MWT distance.**Results.** Men with a 6MWT distance in the lower tertile were older, had a lower left ventricular (LV) ejection fraction (EF), and higher N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP). They were more likely to have anemia and iron metabolism disorders. In the combined model, age, LVEF, NT-proBNP level, red blood cell (RBC) volume deviation, the transferrin saturation, moderate and severe anxiety/depression self-assessment, and female sex were significantly associated with the 6MWT distance. The model's explained variance was 31%. In models constructed separately for men and women, age, LVEF, RBC volume deviation, NT-proBNP level, and self-rated anxiety/depression were significantly associated with 6MWT distance in men while in women — only age and self-rated anxiety/depression. In models with centered variables, a significant interaction was found only for moderate depression/anxiety in men, which was associated with a decrease in distance of 82 m, and only a 21 m decrease in women.**Conclusion.** All factors, except self-reported mental status, were associated with only minimal changes in 6MWT distance. No clear statistically confirmed interaction with sex was found for NT-proBNP and LVEF. However, plot analysis suggests a more pronounced association between these indicators and 6MWT distance in men.**Keywords:** iron deficiency, heart failure, 6-minute walk test, transferrin saturation, anxiety, depression, men, women.**Relationships and Activities.** The work was carried out as part of a state assignment from Lomonosov Moscow State University.**Acknowledgements.** The authors would like to thank the team of the study "Prevalence of iron deficiency in patients with chronic heart failure in the Russian Federation": Kobalava Zh. D., Karapetyan L. V., Galochkin S. A., Kazakhmedov E. R., Lapshin A. A., Garganeeva A. A., Kuzheleva E. A., Efremushkina A. A., Kiseleva E. V., Barbarash O. L., Pecherina T. B., Galyavich A. S., Galeeva Z. M., Baleeva L. V., Koziolova N. A., Veklich A. S., Duplyakov D. V., Maksimova M. N., Yakushin S. S., Smirnova E. A., Sedykh E. V., Shaposhnik I. I., Makarova N. A., Zemlyanukhina A. A., Skibitsky V. V., Fendrikova A. V., Skibitsky A. V., Spyropoulos N. A., Seredenina E. M., Orlova Ya. A., Yeruslanova K. A., Kotovskaya Yu. V., Tkacheva O. N.

Begrambekova Yu. L.* ORCID: 0000-0001-7992-6081, Mareev Yu. V. ORCID: 0000-0002-1939-7189, Mareev V. Yu. ORCID: 0000-0002-7285-2048.

*Corresponding author:

Julia.begrambekova@ossn.ru

Received: 17/06-2025**Revision Received:** 08/07-2025**Accepted:** 11/09-2025**For citation:** Begrambekova Yu. L., Mareev Yu. V., Mareev V. Yu. Sex-specific analysis of cardiac and non-cardiac factors associated with exercise tolerance in heart failure patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(10):4472. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4472. EDN: KYTQJF

БАШ — визуальная аналоговая шкала, ДЖ — дефицит железа, ДИ — доверительный интервал, КНТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом, ЛЖ — левый желудочек, РКО — Российское кардиологическое общество, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ФН — физическая нагрузка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, 6МТХ — 6-минутный тест ходьбы, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, RDW-CV — степень отклонения объема эритроцитов от нормы, HR — hazard ratio (отношение рисков).

Введение

Оценка толерантности к физической нагрузке (ФН) является важным компонентом диагностики пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Ее снижение влечет за собой не только ухудшение качества жизни, но и связано с негативным прогнозом [1]. Патогенез низкой толерантности к ФН при ХСН может включать нарушения во всех органах и системах, обеспечивающих физические усилия. Наиболее распространенным методом определения переносимости ФН у пациентов с ХСН является 6-минутный тест ходьбы (6МТХ) [2]. В 2020г был опубликован метаанализ, посвященный прогностической роли физической работоспособности у пациентов с ХСН. В метаанализе было показано, что пациенты с низкими показателями ди-

станции 6МТХ имели более высокий риск смерти от всех причин и от ХСН — отношение рисков (HR — hazard ratio) = 2,29; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,86–2,82 ($p < 0,001$); HR = 2,39; 95% ДИ: 2,21–2,59 ($p < 0,001$), соответственно [1]. Известно, что такие важные показатели клинического состояния пациентов с ХСН как фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) или уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), не связаны или очень незначительно связаны с дистанцией 6МТХ [3, 4]. Также существуют данные, что факторы, определяющие переносимость ФН, могут отличаться у мужчин и женщин [5, 6]. Определение и характеристика этих факторов поможет выработке персонализированных подходов к поддержанию функционального состояния пациентов с ХСН.

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Снижение функциональной способности и толерантности к физической нагрузке у пациентов с хронической сердечной недостаточностью определяется совокупностью кардиальных и некардиальных факторов.

Что добавляют результаты исследования?

- При отдельном анализе у мужчин и женщин независимую связь с дистанцией 6-минутного теста ходьбы у женщин продемонстрировали только возраст и тяжелое нарушение в домене тревожность/депрессия опросника EuroQol Group EQ 5D (five dimensions).
- У мужчин независимую ассоциацию продемонстрировали также фракция выброса левого желудочка, степень отклонения объема эритроцитов от нормы и N-концевой промозговой натрийуретический пептид.
- Пол-модифицирующий эффект на дистанцию 6-минутного теста ходьбы показан только для самооценки психологического состояния у мужчин, у которых даже умеренное нарушение психологического состояния ассоциировано со снижением дистанции.

Key messages**What is already known about the subject?**

- Reduced functional capacity and exercise tolerance in patients with heart failure is determined by a combination of cardiac and non-cardiac factors.

What might this study add?

- Separately analysis for men and women showed that only age and severe anxiety/depression according to the EuroQol Group EQ 5D demonstrated an independent association with 6-minute walk test distance in women.
- In men, left ventricular ejection fraction, red blood cell volume deviation and N-terminal pro-brain natriuretic peptide also demonstrated an independent association.
- A sex-modifying effect on 6-minute walk distance was demonstrated only for self-assessed mental state in men, in whom even moderate psychological impairment was associated with a distance reduction.

Цель исследования — определение кардиальных и некардиальных факторов, ассоциированных с переносимостью ФН, у пациентов с ХСН мужского и женского пола.

Материал и методы

В ретроспективный анализ были включены 498 пациентов с ХСН (198 женщин) из когорты многоцентрового исследования "Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации", результаты которого были опубликованы ранее [7]. Изучались показатели, связанные с обменом железа: трансферрин, коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ), сывороточное железо (Fe). Дефицит железа (ДЖ) в соответствии с протоколом исследования определялся в соответствии с критериями Российского кардиологического общества (РКО). Также оценивалась переносимость ФН (6MTX) и самооценка состояния здоровья по опроснику EuroQol Group EQ 5D. Опросник изучает выраженность нарушений 5 компонентов здоровья: подвижность, уход за собой, обычная деятельность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия, а также балльную оценку здоровья с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

В представленном анализе оценивалась связь клинических и лабораторных показателей, а также самооценки здоровья с дистанцией 6MTX у пациентов с ХСН. В изучаемой когорте женщины были на 8 лет старше, у них чаще встречалась сердечная недостаточность с со-

храненной фракцией выброса (СНсФВ) (54,0 по сравнению с 31,8% у мужчин) и ДЖ по критериям АНА/ESC/РКО (American College of Cardiology/European Society of Cardiology/РКО) (87,9 и 79,9%, соответственно). III и IV функциональный класс (ФК) был у 61,1 и 17,7% женщин и 46,8 и 13,7% мужчин, соответственно [8, 9].

Данные о 6MTX были доступны у 298 мужчин и 198 женщин (утрачены данные у 2 пациентов — 0,4% обследованных). В связи с высокой вариабельностью дистанции 6MTX (коэффициент вариации — 43% в целом по группе, 41,5% у мужчин и 43,5% у женщин), для создания более гомогенных групп пациенты были разделены по тертилям.

Статистический анализ. Непрерывные переменные представлены медианой (Me) и интерквартильным размахом [Q25; Q75] при непараметрическом распределении, в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD) при условии нормального распределения. Категориальные переменные — в виде процентов. При сравнении трёх групп, если общее различие оказывалось статистически значимым, дополнительно проводилось попарное сравнение между группами с поправкой на множественные сравнения. Для оценки взаимодействия пола с другими переменными интереса использовались как обычные, так и модели с центрированными переменными. Центрирование позволяет интерпретировать эффект переменной (например, пола) при типичных значениях других факторов, а не при абстрактных или крайних (например, нулевом возрасте или NT-proBNP = 0), что делает результаты более интерпретируемыми

Таблица 1

Характеристика пациентов при распределении по тертилям дистанции, пройденной в 6МТХ

Показатель	Мужчины				Женщины			
	Тертиль дистанции							
	1 n=100	2 n=100	3 n=98	p	1 n=66	2 n=66	3 n=66	p
Дистанция, м, М±SD	147±55,8	280±30	398±57,5	0,001	120±51	221±24,6	332±53,4	0,001
Возраст, лет, М±SD	67,9±11,8	67,9±11,7	62,3±11,6	0,001 p ₁₋₂ =1,0 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,004	78,0 [68,2;83,0]	73,5 [67,0;81,8]	70,0 [61,0;81,8]	0,024 p ₁₋₂ =0,5 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,014
ИМТ, Ме [Q25; Q75]	30,1 [25,8;34,1]	30,3 [26,0;34,9]	28,1 [25,2;32,7]	0,067	32,9 [28,7;38,5]	32,5 [28,2;37,2]	30,3 [26,5;35,0]	0,136
Анемия, n (%)	51 (51,0)	43 (43,0)	30 (30,0)	0,010 p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,001	32 (48,5)	23 (34,8)	22 (33,3)	0,145
ФП, n (%)	61 (61,0)	59 (59,0)	48 (48,0)	0,137	44 (66,7)	37 (56,1)	38 (57,6)	0,404
Фенотип ХСН, n (%):	<0,001							
СНсФВ	13 (13,0)	37 (37,0)	45 (45,0)		8 (12,1)	8 (12,1)	10 (15,2)	
СНунФВ	23 (23,0)	20 (20,0)	14 (14,0)		33 (50,0)	34 (51,5)	40 (60,6)	
СНнФВ	64 (64,0)	43 (43,0)	41 (41,0)		25 (37,9)	24 (36,4)	16 (24,2)	
ФВ, %, Ме [Q25;Q75]	33,5 [25,0;45,0]	42,5 [30,0;54,0]	47,0 [35,0;59,0]	<0,001 p ₁₋₂ =0,008 p ₁₋₂ <0,0001 p ₂₋₃ =0,266	50,5 [33,2;58,0]	50,0 [35,2;55,8]	54,5 [41,0;60,0]	0,178
Нб, г/л, Ме [Q25;Q75]	12,9 [11,5;14,1]	13,4 [11,6;14,6]	14,2 [12,8;15,6]	<0,001 p ₁₋₂ =0,35 p ₁₋₃ <0,0001 p ₂₋₃ =0,039	12,1 [11,0;13,2]	12,4 [11,1;13,7]	12,8 [11,5;13,5]	0,206
КНТЖ, %, Ме [Q25;Q75]	11,7 [7,66;18,2]	13,9 [6,76;22,1]	19,5 [10,7;28,5]	0,001 p ₁₋₂ =1,0 p ₁₋₃ =0,002 p ₂₋₃ =0,01	10,4 [5,90;16,8]	14,0 [9,62;21,6]	14,8 [8,46;23,2]	0,026 p ₁₋₂ =0,03 p ₁₋₃ =0,02 p ₂₋₃ =0,74
Ферритин, нг/мл, Ме [Q25;Q75]	75,0 [39,5;120]	70,2 [33,2;117]	83,0 [42,8;166]	0,202	41,4 [24,8;92,5]	66,5 [37,0;134]	45,7 [26,1;109]	0,121
Железо, мкмоль/л, Ме [Q25;Q75]	7,81 [5,51;11,5]	9,33 [5,07;13,7]	11,8 [8,02;18,4]	0,001 p ₁₋₂ =1,0; p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,009	7,61 [4,47;11,2]	10,2 [7,32;14,8]	10,1 [4,78;16,0]	0,020 p ₁₋₂ =0,01 p ₁₋₃ =1,0 p ₂₋₃ =1,127
Эритроциты (×10 ¹² /л), Ме [Q25;Q75]	4,50 [4,03;4,87]	4,46 [3,98;5,01]	4,61 [4,16;5,11]	0,118	4,30 [3,81;4,67]	4,39 [3,81;4,88]	4,46 [4,02;4,75]	0,538
RDW-CV, %, Ме [Q25;Q75]	15,6 [13,5;18,3]	14,8 [13,6;16,7]	13,4 [11,0;15,3]	<0,001 p ₁₋₂ =0,865; p ₁₋₃ =0,002 p ₂₋₃ =0,01	14,8 [14,0;17,1]	15,1 [13,5;17,0]	13,8 [11,0;15,0]	0,001 p ₁₋₂ =0,72 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,007
NT-proBNP, пг/мл, Ме [Q25;Q75]	5566 [2583;13013]	3184 [1328;6113]	1208 [308;4694]	<0,001 p ₁₋₂ =0,004 p ₁₋₃ <0,0001 p ₂₋₃ =0,004	4354 [2771;9570]	2817 [902;11128]	2112 [645;5132]	0,001 p ₁₋₂ =0,028 p ₁₋₃ <0,0001 p ₂₋₃ =0,005
ФК СН, n (%):	<0,001				<0,001			
I	0 (0,00)	1 (1,00)	16 (16,0)		0 (0,00)	0 (0,00)	2 (3,03)	
II	1 (1,00)	26 (26,0)	75 (75,0)		1 (1,52)	4 (6,06)	35 (53,0)	
III	61 (61,0)	71 (71,0)	8 (8,00)		32 (48,5)	60 (90,9)	29 (43,9)	
IV	38 (38,0)	2 (2,00)	1 (1,00)		33 (50,0)	2 (3,03)	0 (0,00)	
Состояние здоровья (ВАШ баллы), Ме [Q25;Q75]	37,5 [25,0;50,0]	50,0 [40,0;65,0]	70,0 [50,0;76,5]	<0,001 p ₁₋₂ =0,865 p ₁₋₃ <0,0001 p ₂₋₃ =0,001	37,5 [20,0;50,0]	45,0 [30,8;50,0]	50,0 [41,2;65,0]	<0,001 p ₁₋₂ =0,87 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,001

Примечание: ВАШ — визуально-аналоговая шкала, ИМТ — индекс массы тела, КНТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — СН со сниженной фракцией выброса, СНсФВ — СН с сохраненной фракцией выброса, СНунФВ — СН с умеренно сниженной фракцией выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая СН, 6МТХ — тест 6-минутной ходьбы, Нб — гемоглобин, Ме [Q25;Q75] — медиана [интерквартильный размах], NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, RDW-CV — степень отклонения объема эритроцитов от нормы.

Таблица 2 А

Линейная регрессия. Женщины

Показатель	Оценка (Estimate)	Нижний 95% ДИ	Верхний 95% ДИ	Стандартная ошибка	t-статистика	p
Свободный член	389,70	16,52	762,88	189,17	2,06	0,041
Анемия	-0,88	-28,09	26,32	13,79	-0,06	0,949
Возраст (годы)	-1,95	-3,25	-0,64	0,66	-2,94	0,004
ФВ (%)	0,67	-0,32	1,66	0,50	1,34	0,183
Рост (см)	0,08	-1,96	2,11	1,03	0,07	0,941
Самооценка тревоги/депрессии — легкое нарушение	7,02	-29,82	43,85	18,67	0,38	0,707
Самооценка тревоги/депрессии — умеренное нарушение	-21,66	-56,79	13,48	17,81	-1,22	0,226
Самооценка тревоги/депрессии — тяжелое нарушение	-74,75	-114,34	-35,17	20,07	-3,73	<0,001
NT-proBNP (при увеличении на 100 пг/мл)	-0,07	-0,22	0,08	0,08	-0,93	0,352
КНТЖ	-3,62	-8,41	1,16	2,42	-1,49	0,137
R ²	0,236					
Скорректированный R ²	0,195					
F-статистика (число степеней свободы)	F (10, 187) = 5,76					
p (F)	<0,001					
AIC	2346,6					

Таблица 2 Б

Линейная регрессия. Мужчины

Переменная	Оценка (Estimate)	Нижний 95% ДИ	Верхний 95% ДИ	Стандартная ошибка	t-статистика	p
Свободный член	463,18	198,72	727,64	134,36	3,45	<0,001
Анемия	-22,49	-45,66	0,67	11,77	-1,91	0,057
Возраст	-1,16	-2,14	-0,18	0,50	-2,34	0,020
ФВ (%)	1,78	0,98	2,59	0,41	4,36	<0,001
Рост	-0,59	-1,96	0,77	0,69	-0,85	0,394
Самооценка тревоги/депрессии — легкое нарушение	-20,11	-47,73	7,51	14,03	-1,43	0,153
Самооценка тревоги/депрессии — умеренное нарушение	-82,22	-111,61	-52,84	14,93	-5,51	<0,001
Самооценка тревоги/депрессии — тяжелое нарушение	-78,68	-114,70	-42,65	18,30	-4,30	<0,001
NT-proBNP (при увеличении на 100 пг/мл)	-0,17	-0,27	-0,07	0,05	-3,32	0,001
RDW-CV	-2,72	-5,12	-0,31	1,22	-2,23	0,027
КНТЖ	0,58	-0,36	1,52	0,48	1,21	0,228
R ²	0,329					
Скорректированный R ²	0,305					
F-статистика (число степеней свободы)	F (10, 288) = 14,11					
p (F)	<0,001					
AIC	3583,4					

Примечание к таблице 2 (А и Б): ДИ — доверительный интервал, КНТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом, ФВ — фракция выброса, AIC — информационный критерий Акаике, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, RDW-CV — степень отклонения объема эритроцитов от нормы, R² — коэффициент детерминации.

в клиническом контексте — что особенно важно в моделях с взаимодействиями. Прогностическая точность моделей оценивалась по коэффициенту детерминации (R²), определяющему долю (в процентах) изменений, обусловленных влиянием факторных признаков, в общей изменчивости результирующего признака, а также скорректированный R², позволяющий нивелировать эффект переобучаемости модели. Для оценки общей значимости регрессионной модели применялся метод F-статистики (отношение объясненной моделью дисперсии (диспер-

сия регрессии) к необъясненной дисперсии (дисперсия остатков). Графики взаимодействия строились на основе предсказанных моделью значений с отображением доверительных интервалов, что позволило визуализировать характер ассоциаций в подгруппах.

Результаты

Возраст, ФВ ЛЖ, степень отклонения объема эритроцитов от нормы (RDW-CV), уровень NT-proBNP

Таблица 3

Оценка взаимодействия и коэффициент пола
из линейной регрессии с центрированными переменными

Переменная	Оценка (Estimate)	Нижний ДИ 95%	Верхний ДИ 95%	Стандартная ошибка	t-статистика	p
Свободный член	318,79	299,77	337,81	9,68	32,94	<0,001
Пол — жен	-69,28	-106,14	-32,42	18,76	-3,69	<0,001
Анемия: Пол — жен	19,79	-15,24	54,82	17,83	1,11	0,268
Возраст, centered: Пол — жен	-0,95	-2,49	0,59	0,78	-1,22	0,225
NT-proBNP, centered: Пол — жен	0,10	-0,09	0,29	0,09	1,06	0,288
RDW-CV, centered: Пол — жен	-0,96	-6,40	4,47	2,77	-0,35	0,728
Самооценка тревоги/депрессии — легкое нарушение: Пол — жен	26,62	-20,16	73,39	23,81	1,12	0,264
Самооценка тревоги/депрессии — умеренное нарушение: Пол — жен	61,07	14,72	107,41	23,59	2,59	0,010
Самооценка тревоги/депрессии — тяжелое нарушение: Пол — жен	2,90	-51,06	56,86	27,46	0,11	0,916
ФВ (%), centered: Пол — жен	-1,08	-2,36	0,21	0,66	-1,65	0,101
R ²	0,332					
Скорректированный R ²	0,306					
F-статистика (число степеней свободы)	F (19, 477) = 12,49					
p (F)	<0,001					
AIC	5926,2					

Примечание: ДИ — доверительный интервал, жен — женский пол, КНТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом, ФВ — фракция выброса, AIC — информационный критерий Акаике, RDW-CV — степень отклонения объема эритроцитов от нормы, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, R² — коэффициент детерминации.

и оценка по всем компонентам здоровья и баллам ВАШ статистически значимо отличались между различными тертилями 6MTX как у мужчин, так и у женщин Мужчины, у которых дистанция 6MTX находилась в пределах нижнего тертиля, были старше, имели более низкую ФВ ЛЖ, и более чем в 4,5 раза более высокие показатели NT-proBNP, у них чаще встречались анемия и нарушения обмена железа. У женщин во всех тертилях 6MTX наблюдались низкие уровни железа и КНТЖ. Анемия была у трети женщин в верхнем и среднем тертиле и у 50% женщин из нижнего тертиля (таблица 1).

После проведения анализа по тертилям с целью выявления факторов, независимо ассоциированных с дистанцией 6MTX, были построены модели линейной регрессии отдельно для мужчин и женщин. В анализ включались переменные, продемонстрировавшие связь с переносимостью нагрузки как в предыдущих исследованиях, так и в настоящем анализе: возраст, рост и/или индекс массы тела, ФВ, уровень NT-proBNP, КНТЖ, RDW-CV и самооценка уровня тревожности/депрессии по EuroQol Group EQ-5D™. Компоненты EQ-5D™, описывающие физическое функционирование и способность к самообслуживанию в модели не включались, поскольку отражают не причинные, а следственные связи с переносимостью нагрузки. По той же причине исключался ФК ХСН. В объединённой модели, включавшей и мужчин, и женщин, статистически значи-

мо с дистанцией 6MTX ассоциировались: возраст, ФВ, NT-proBNP, RDW-CV, КНТЖ, тревога/депрессия — умеренное и тяжёлое нарушения, а также женский пол. Объяснённая моделью дисперсия составила 31%. При замене КНТЖ на ДЖ по критерию РКО переменная была незначима, тогда как при определении ДЖ как низкий КНТЖ или: низкое содержание железа в сыворотке крови — переменная достигала статистической значимости и ассоциировалась со снижением дистанции на ~22 м. В этой модели фактор наличия анемии терял статистическую значимость.

В моделях, с теми же переменными, построенных отдельно для мужчин и женщин (таблицы 2 А, 2 Б), у мужчин достоверную связь с дистанцией 6MTX показали возраст, ФВ, RDW-CV, уровень NT-proBNP и самооценка тревоги/депрессии; у женщин — только возраст и самооценка тревоги/депрессии. КНТЖ не был статистически значимым ни у мужчин, ни у женщин, тогда как наличие анемии демонстрировало пограничную связь с дистанцией только мужчин (p=0,057).

Для оценки различий, связанных с полом, была построена модель взаимодействия между полом и основными переменными (NT-proBNP, RDW, ФВ, тревожность, анемия) (таблица 3). Для снижения эффекта риска мультиколлинеарности и улучшения интерпретируемости коэффициентов модели было произведено центрирование переменных (см описание стат. методов). В данной модели

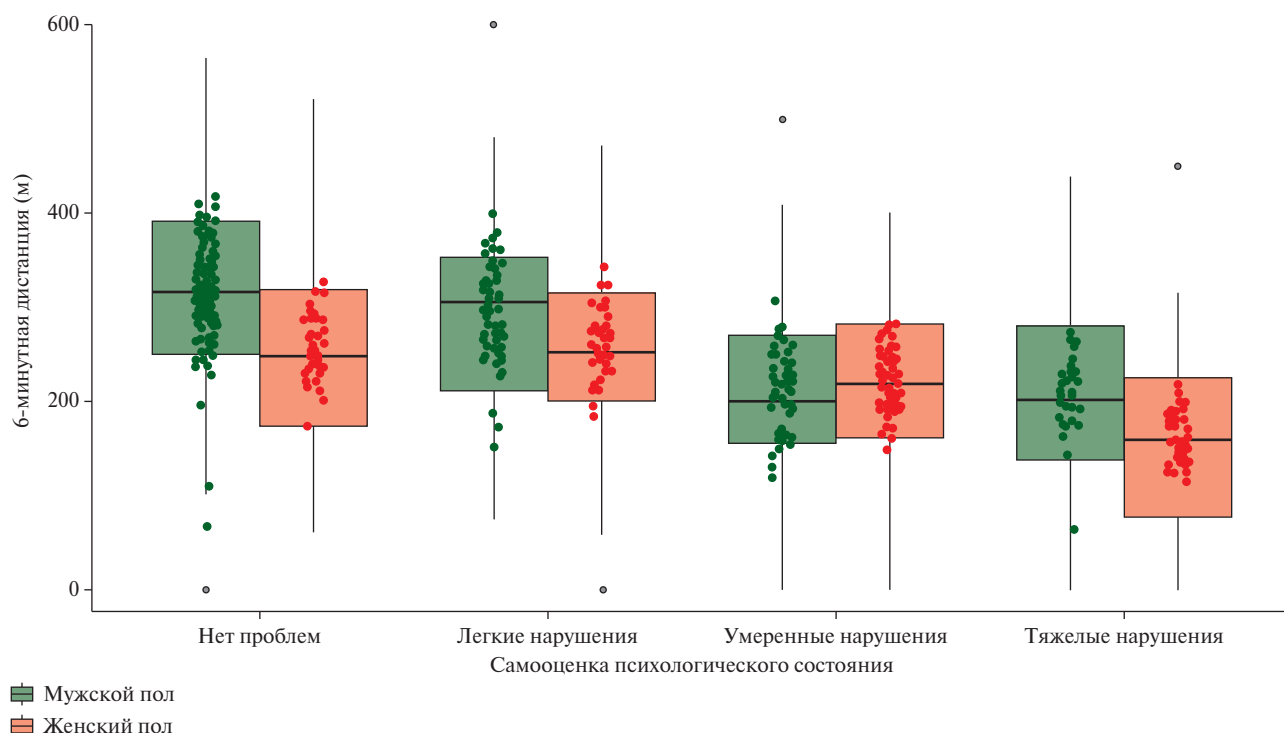


Рис. 1 Фактические и предсказанные дистанции 6МТХ.

Примечание: точками показаны предсказанные моделью значения, boxplot — фактические значения. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

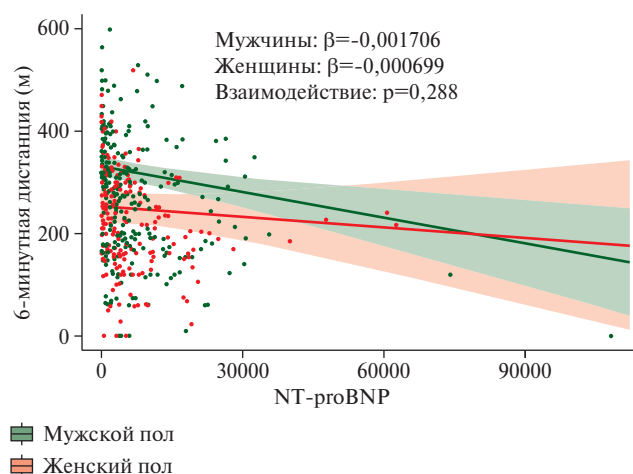


Рис. 2 Предсказанная дистанция 6МТХ по уровню NT-proBNP.

Примечание: точками показаны реальные значения, линиями — значения, предсказанные моделью. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

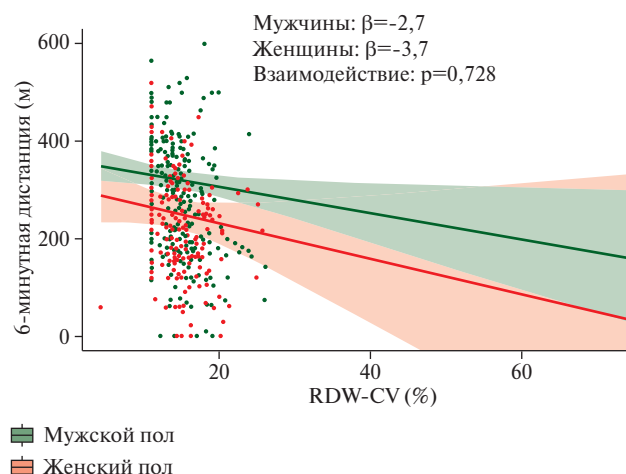


Рис. 3 Предсказанная дистанция 6МТХ по уровню RDW-CV.

Примечание: точками показаны реальные значения, линиями — значения, предсказанные моделью. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

статистически значимое взаимодействие было выявлено только для показателя "депрессия/тревожность — умеренное нарушение" у мужчин, которое ассоциировалось со снижением дистанции на 82 м по сравнению с отсутствием нарушений в этом домене, а у женщин лишь на 21 м. Это подтверждает модифицирующее влияние пола на связь между этим показателем и функциональной способностью (таблица 3, рисунок 1).

Женский пол независимо ассоциировался со снижением дистанции на 69 м при прочих равных условиях (таблица 3). Предположили, что для выявления статистически значимого эффекта других факторов могло не хватить мощности модели. В связи с этим для визуализации различий по непрерывным переменным были построены графики, включающие как модельные предсказания, так и реальные наблюдения. Они показали:

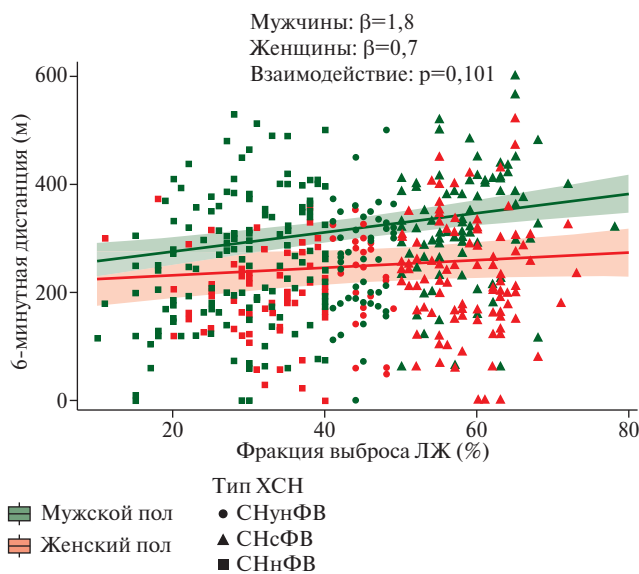


Рис. 4 Предсказанная дистанция 6МТХ по ФВ ЛЖ.

Примечание: точками показаны реальные значения, линиями — значения, предсказанные моделью. ЛЖ — левый желудочек, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой ФВ, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренной сниженной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

- чёткое расхождение трендов для NT-proBNP у мужчин и женщин (рисунок 2);
- параллельные зависимости для КНЖТ и RDW (рисунок 3), что свидетельствует о схожих эффектах показателей у мужчин и женщин;
- возможное расхождение при высоких значениях ФВ, требующее дополнительной интерпретации (рисунок 4).

Обсуждение

Исходя из имеющейся у нас информации, это первое исследование, в котором проведена комплексная оценка факторов, связанных с переносимостью ФН у мужчин и женщин на большой популяции в многоцентровом исследовании. Полученные в настоящем исследовании данные демонстрируют, что дистанция, пройденная в 6МТХ, лишь в очень небольшой степени ассоциирована с гемодинамическими (ФВ ЛЖ) и лабораторными (NT-proBNP) показателями, отражающими тяжесть ХСН. Только у пациентов с самыми низкими показателями 6МТХ (нижний тертиль) наблюдались низкие значения ФВ и очень высокие значения NT-proBNP. Эти результаты согласуются с данными других исследований. В частности, в работе Ingle L, et al. [9] было показано, что возраст >75 лет, женский пол, наличие анемии, ширина QRS, повышенный уровень NT-proBNP, а также самоощущение тревоги и депрессии были связаны с повы-

шением вероятности снижения дистанции 6МТХ как у пациентов с ХСН, так и у сопоставимых по возрасту пациентов без ХСН.

Наличие ДЖ и особенно анемии, было ассоциировано с наихудшими показателями 6МТХ у мужчин. У женщин во всех тертилях 6МТХ средние показатели обмена железа и гемоглобина соответствовали железодефицитной анемии, однако пациентки из нижнего тертиля демонстрировали наиболее низкие показатели. Это подтверждает данные, полученные в ряде исследований к моменту написания статьи, о том, что ДЖ и железодефицитная анемия, по всей видимости, является не патогенетическим фактором, а маркером тяжести ХСН, и терапия внутривенным железом не влияет на исходы ХСН и переносимость ФН [10, 11]. Кроме того, в представленном анализе были подтверждены полученные нами ранее на других популяциях пациентов с ХСН свидетельства наличия ассоциации превышающих нормы значений RDW-CV не только с дистанцией 6МТХ, но и с пиковым потреблением кислорода [12]. Имеющиеся на сегодня данные позволяют рассматривать этот показатель не только как маркер неэффективного эритропоэза, но и в качестве интегрального маркера системного хронического воспаления. Поиск ответа на вопрос: является ли увеличение показателя RDW-CV маркером ухудшения толерантности к ФН или играет самостоятельную роль, должен стать предметом дальнейшего изучения, т.к. уже было показано, что аэробные тренировки снижают этот показатель у пациентов с ХСН [13].

В настоящем исследовании при отдельном анализе у мужчин и женщин независимую ассоциацию с дистанцией 6МТХ у женщин продемонстрировали только возраст и тревожность/депрессия — тяжелое нарушение по самооценке пациентов. У мужчин независимую ассоциацию продемонстрировали также ФВ, RDW-CV и NT-proBNP. В то же время дополнительный анализ не выявил статистически значимого взаимодействия пола с этими факторами. Визуальный анализ графиков (рисунки 2-4) подтвердил отсутствие заметных различий в ассоциации между RDW-CV и полом, но выявил расхождение трендов для NT-proBNP у мужчин и женщин, и возможное расхождение при высоких значениях ФВ у мужчин. Эти наблюдения, несмотря на отсутствие статистической значимости для взаимодействия, могут указывать на потенциальные различия, связанные с полом, что требует дополнительного изучения на более крупных выборках.

Независимо от пола ~70% дисперсии показателей оставались необъясненными. Аналогичные данные были получены и в других исследованиях, как у относительно здоровых лиц, так и у пациентов с ХСН и другими заболеваниями сердеч-

но-сосудистой системы. В исследовании Bekfani T, et al., в котором изучалась саркопения у пациентов с СНсФВ, в мультифакторном анализе статистически достоверную связь с плохой переносимостью нагрузки (дистанция 6МТХ <400 м) сохраняли только ФВ, форсированная сила выдоха и масса скелетных мышц конечностей [14]. В исследовании, проводившемся нашей группой ранее, также было показано, что состояние системы дыхания вносит важный вклад в толерантность к ФН [15]. Обращает на себя внимание непропорционально большой вклад в модели как у мужчин, так и у женщин фактора, связанного с психологическим состоянием, что согласуется с данными исследования Кривоногова В. А. и др. [16]. Дизайн настоящего исследования не позволяет установить причинно-следственные связи между изучаемыми факторами и переносимостью нагрузки. Не исключено, что это еще один пример формирования порочного круга при ХСН: снижение функциональной способности влечет за собой ухудшение восприятия пациентами состояния своего здоровья и ухудшение психологического состояния, в то же время, психологический фактор может влиять на двигательную активность пациентов, что приводит к усугублению гиподинамии и дальнейшему снижению функциональных способностей [17].

Ограничения исследования. Наблюдательный дизайн не позволяет установить причинно-следственные связи между изучаемыми факторами и переносимостью нагрузки. Несмотря на многофакторную корректировку, сохраняется риск влияния неконтролируемых вмешивающихся факторов. Хотя объём выборки был достаточен для оценки основных эффектов, могло оказаться недостаточно мощности для выявления ассоциаций в анализе взаимодействий и подгрупп.

Литература/References

1. Fuentes-Abolafio IJ, Stubbs B, Pérez-Belmonte LM, et al. Physical functional performance and prognosis in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):512. doi:10.1186/s12872-020-01725-5.
2. Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(11):6162. (In Russ.) Галявич А. С., Терещенко С. Н., Ускач Т. М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(11):6162. doi:10.15829/1560-4071-2024-6162.
3. Ingle L, Rigby AS, Nabb S, et al. Clinical determinants of poor six-minute walk test performance in patients with left ventricular systolic dysfunction and no major structural heart disease. *Eur J Heart Fail.* 2006;8(3):321-5. doi:10.1016/j.ejheart.2005.08.006.
4. Pepera G, Ingle L, Sandercock GR. Predictors of the 6-minute walk test in patients with chronic heart failure. *Br J Card Nurs.* 2015;10(9):454-9. doi:10.12968/bjca.2015.10.9.454.
5. Verwerf J, Foulkes S, Bekhuis Y, et al. The Oxygen Cascade According to HFpEF Likelihood. *JACC Adv.* 2024;3(7):101039. doi:10.1016/j.jacadv.2024.101039.
6. Glezer MG. Chronic Heart Failure: Focus on Differences Between Men and Women. *Kardiologiya.* 2024;64(11):117-31. (In Russ.) Глезер М. Г. Хроническая сердечная недостаточность: фокус на различия между мужчинами и женщинами. *Кардиология.* 2024;64(11):117-31. doi:10.18087/cardio.2024.11.n2790.
7. Mareev VYu, Begrambekova YuL, Mareev YuV, et al. Iron deficiency in Russia heart failure patients. Observational cross-sectional multicenter study. *Kardiologiya.* 2022;62(5):4-8. (In Russ.) Мареев В. Ю., Беграмбекова Ю. Л., Мареев Ю. В. и др. Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Данные наблюдательного одномоментного исследования. *Кардиология.* 2022;62(5):4-8. doi:10.18087/cardio.2022.5.n2083.
8. Begrambekova YuL, Mareev YuV, Mareev VYu, et al. Female and Male Phenotypes of Iron Deficiency in CHF. Additional analysis of the "The Prevalence of Iron Deficiency in Patients with Chronic

Заключение

Дистанция, пройденная в тесте 6МТХ, лишь в очень небольшой степени определяется гемодинамическими (ФВ ЛЖ) и лабораторными (NT-proBNP) показателями и факторами, связанными с нарушением обмена железа. Для NT-proBNP и ФВ ЛЖ явного статистически подтверждённого взаимодействия с полом не выявлено, однако по данным подгруппового анализа и графиков можно предположить более выраженную ассоциацию этих показателей с дистанцией 6МТХ у мужчин. Все факторы, кроме самооценки психологического состояния, были связаны лишь с минимальными изменениями дистанции, при этом около 2/3 её вариабельности остались необъяснёнными. Это требует более пристального внимания к другим факторам, способным влиять на переносимость нагрузки, в частности, состоянию скелетной мускулатуры.

Благодарности. Авторы выражают благодарность коллективу исследования "Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации": Кобалава Ж. Д., Карапетян Л. В., Галочкин С. А., Казахмев Э. Р., Лапшин А. А., Гарганеева А. А., Кузнецова Е. А., Ефремушкина А. А., Киселева Е. В., Барбараш О. Л., Печерина Т. Б., Галявич А. С., Галеева З. М., Балеева Л. В., Козиолова Н. А., Веклич А. С., Дупляков Д. В., Максимова М. Н., Якушин С. С., Смирнова Е. А., Седых Е. В., Шапошник И. И., Макарова Н. А., Землянухина А. А., Скибицкий В. В., Фендрикова А. В., Скибицкий А. В., Спирипулос Н. А., Середенина Е. М., Орлова Я. А., Ерусланова К. А., Котовская Ю. В., Ткачева О. Н.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова.

- Heart Failure in the Russian Federation (J-CHF-RF)" study. *Kardiologiia*. 2023;63(9):3-13. (In Russ.) Беграмбекова Ю.Л., Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. и др. Женский и мужской фенотипы дефицита железа при ХСН. Дополнительный анализ исследования "Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в российской федерации (ДЖ-ХСН-РФ)". *Кардиология*. 2023;63(9):3-13. doi:10.18087/cardio.2023.9.n2413.
9. Fleytas RDPF, Centurión OA, Figueredo JG, et al. Profile and Prognostic Impact of Multimorbidity in Elderly Patients with Heart Failure: Are there Differences between Men and Women? *Curr Heart Fail Rep*. 2024;21(4):337-43. doi:10.1007/s11897-024-00673-x.
10. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet*. 2022; 400(10369):2199-209. doi:10.1016/S0140-6736(22)02083-9.
11. Anker SD, Friede T, Butler J, et al. Intravenous Ferric Carboxymaltose in Heart Failure with Iron Deficiency: The FAIR-HF2 DZHK05 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2025;333(22):1965-76. doi:10.1001/jama.2025.3833.
12. Karanadze NA, Begrambekova YuL, Borisov EN. Red cell distribution width as a predictor of impaired exercise capacity in patients with heart failure. *Kardiologiia*. 2022;62(4):30-5. (In Russ.) Каранадзе Н.А., Беграмбекова Ю.Л., Борисов Е.Н. и др. Ширина распределения эритроцитов как предиктор низкой толерантности к физической нагрузке у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2022;62(4):30-5. doi:10.18087/cardio.2022.4.n1813.
13. Craenenbroeck EM, Pelle AJ, Beckers PJ, et al. Red cell distribution width as a marker of impaired exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(1): 54-60. doi:10.1093/eurjhf/hfr136.
14. Bekfani T, Pellicori P, Morris DA, et al. Sarcopenia in patients with heart failure with preserved ejection fraction: Impact on muscle strength, exercise capacity and quality of life. *Int J Cardiol*. 2016;222:41-6. doi:10.1016/j.ijcard.2016.07.135.
15. Begrambekova YuL. Remodeling of the External Respiratory System in Chronic Heart Failure — a Factor of Pathogenesis and a Therapeutic Target. *Kardiologiia*. 2025;65(1):41-9. (In Russ.) Беграмбекова Ю.Л. Ремоделирование системы внешнего дыхания при хронической сердечной недостаточности — фактор патогенеза и терапевтическая мишень. *Кардиология*. 2025; 65(1):41-9. doi:10.18087/cardio.2025.1.n2767.
16. Krivonogov VA, Yastrebtseva IP, Arkhipova SL, et al. Factors affecting exercise tolerance in cardiac patients at the third phase of rehabilitation. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2020;2(2):118-25. (In Russ.) Кривоногов В.А., Ястребцева И.П., Архипова С.Л. и др. Факторы, влияющие на толерантность к физическим нагрузкам у пациентов кардиологического профиля на 3-м этапе реабилитации. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2020;2(2):118-25. doi:10.36425/rehab33779.
17. Mamutova EM, Yafarova AA, Sheptulina AF, et al. Correlation of sarcopenia and depression: common risk factors and pathogenetic mechanisms. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(11):57-63. (In Russ.) Мамутова Э.М., Яфарова А.А., Шептулина А.Ф. и др. Взаимосвязь саркопении и депрессии: общие факторы риска и патогенетические механизмы. *Профилактическая медицина*. 2023;26(11):57-63. doi:10.17116/profmed20232611157.