

Беграмбекова Ю.А.¹, Мареев Ю.В.², Мареев В.Ю.¹, Орлова Я.А.¹, Кобалава Ж.Д.^{3,4}, Карапетян Л.В.^{3,4}, Галочкин С.А.^{3,4}, Казахмедов Э.Р.^{3,4}, Лапшин А.А.^{3,4}, Гарганеева А.А.⁵, Кужелева Е.А.⁵, Ефремушкина А.А.^{6,7}, Киселева Е.В.⁷, Барбараш О.Л.⁸, Печерина Т.Б.⁸, Галявич А.А.⁹, Галеева З.М.⁹, Балева Л.В.⁹, Козилова Н.А.¹⁰, Веклич А.С.¹⁰, Дупляков Д.В.^{11,12}, Максимова М.Н.¹², Якушин С.С.^{13,14}, Смирнова Е.А.¹⁴, Седых Е.В.^{13,14}, Шапошник И.И.¹⁵, Макарова Н.А.¹⁵, Землянухина А.А.¹⁶, Скибицкий В.В.¹⁷, Фендрикова А.В.¹⁷, Скибицкий А.В.¹⁷, Спиропулос Н.А.¹⁸, Середенина Е.М.¹, Ерусланова К.А.¹⁹, Котовская Ю.В.¹⁹, Ткачева О.Н.¹⁹, Федин М.А.^{19,20}

¹ «Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины», Минздрава РФ, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «РУДН», Москва, Россия

⁴ ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ», Москва, Россия

⁵ Научно-исследовательский институт кардиологии,

Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

⁶ Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

⁷ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул, Россия

⁸ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

⁹ ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава РФ, Казань, Россия

¹⁰ ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ, Пермь, Россия

¹¹ НИИ кардиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Самара, Россия

¹² ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», Самара, Россия

¹³ ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава РФ, Рязань, Россия

¹⁴ ГБУ РО Областной клинический кардиологический диспансер, Рязань, Россия

¹⁵ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Челябинск, Россия

¹⁶ Челябинская городская клиническая больница № 1, Челябинск, Россия

¹⁷ ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава РФ, Краснодар, Россия

¹⁸ Клиническая больница скорой медицинской помощи Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

¹⁹ ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

²⁰ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия

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)»

Цель	Оценка встречаемости дефицита железа (ДЖ) у мужчин и женщин с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а также сравнение клинических и функциональных показателей у пациентов с наличием и отсутствием ДЖ в зависимости от пола.
Материал и методы	Был проведен дополнительный анализ исследования «Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации (ДЖ-ХСН-РФ)», включающего 498 (198 женщин, 300 мужчин) пациентов с ХСН, у которых кроме показателей обмена железа были исследованы также качество жизни и толерантность к физической нагрузке (ФН). 97% пациентов были включены в стационаре. ДЖ определяли в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов. Кроме этого, был сделан дополнительный анализ по критериям ДЖ, валидированным по данным морфологической картины костного мозга (МККМ).
Результаты	ДЖ определялся у 174 (87,9%) женщин и у 239 (79,8%) мужчин ($p=0,028$) по критериям ESC и у 154 (77,8%) женщин и 217 (72,3%) мужчин ($p=0,208$) по критериям, валидированным по данным МККМ. Мужчины с ДЖ были старше, имели более тяжелое течение ХСН. У них чаще регистрировался III и IV ФК СН (63,4% по сравнению с 43,3% у мужчин без ДЖ); более высокие показатели NT-proBNP и более низкая толерантность к ФН. III ФК СН повышал шансы на наличие ДЖ в 3,4 раза ($p=0,02$), а IV ФК СН в 13,7 раза ($p=0,003$). Эта клиническая картина была характерна для мужчин при обоих вариантах определения ДЖ. У женщин ДЖ сопровождался более тяжелым течением ХСН только при определении ДЖ по критериям МККМ.

Заключение	На основании представленного анализа можно сформулировать характеристики женского и мужского фенотипов ДЖ. Мужской фенотип ДЖ связан с более тяжелым течением ХСН, низкой толерантностью к ФН и плохим качеством жизни. У женщин в когорте исследования ДЖ не был связан ни с тяжестью течения ХСН, ни с уровнем толерантности к ФН при определении по критериям ESC и отмечались более высокие значения NT-proBNP по критериям МККМ.
Ключевые слова	Дефицит железа; ХСН; толерантность к физической нагрузке; 6МТХ; фенотип; пол; ДЖ-ХСН-РФ
Для цитирования	Begrambekova Yu.L., Mareev Yu.V., Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Kobalava Zh.D., Karapetyan L.V. et al. Female and Male Phenotypes of Iron Deficiency in CHF. Additional Analysis of the “The Prevalence of Iron Deficiency in Patients With Chronic Heart Failure in the Russian Federation (J-CHF-RF)” study. Kardiologiya. 2023;63(9):3–13. [Russian: Беграмбекова Ю.Л., Мареев Ю.В., Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Кобалава Ж.Д., Карапетян Л.В. 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].
Автор для переписки	Беграмбекова Юлия Леоновна. E-mail: Julia.begrambekova@ossn.ru

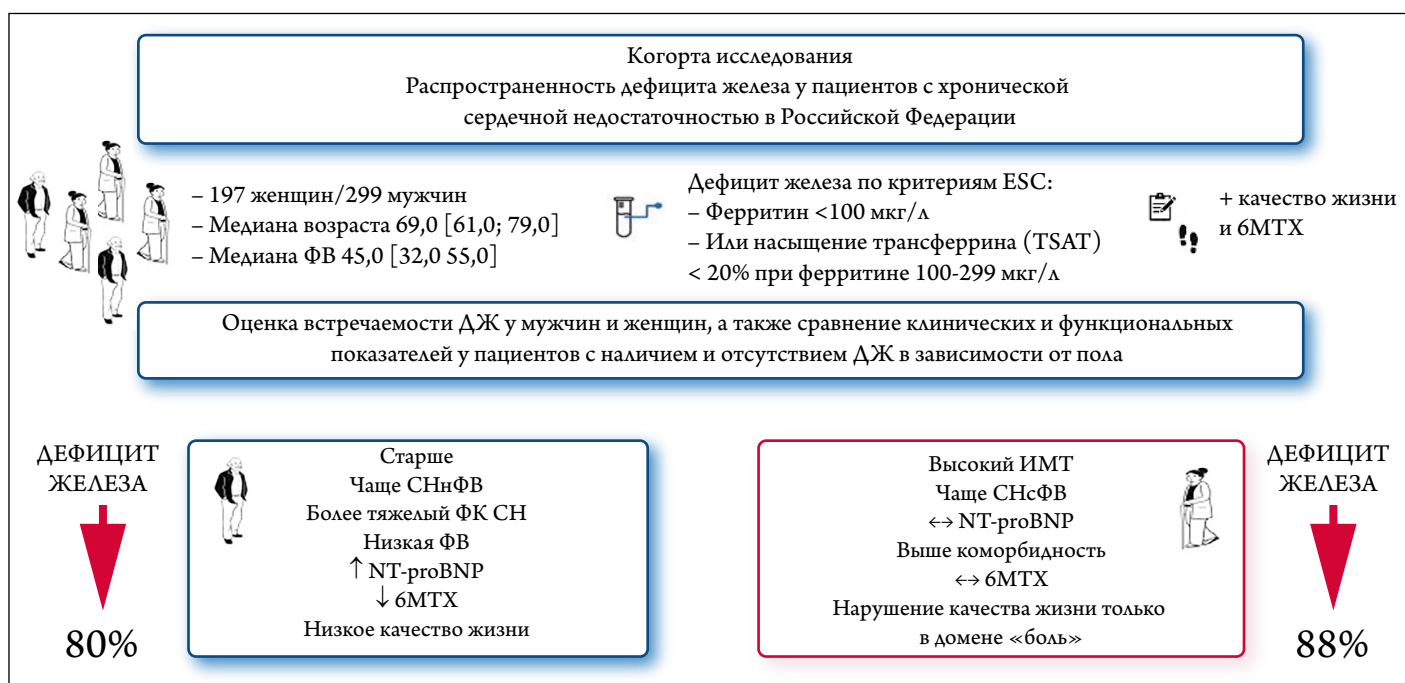
Введение

Общий риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) в течение жизни по данным Фрамингемского исследования примерно сопоставим у мужчин и женщин [1]. Однако для мужчин более характерна СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ), тогда как у женщин чаще развивается СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ), о чем свидетельствуют результаты международных и российских исследований [2]. Женский и мужской фенотипы ХСН довольно выражено различаются не только в отношении ФВ. Различия начинаются с факторов риска [3] и уровня коморбидности [4], определяют особенности патогенеза [5, 6], прогноза [7], а также уровень толерантности к физической нагрузке (ФН), психоэмоциональное состояние и качество жизни [8–10].

Дефицит железа (ДЖ) и анемия являются одними из наиболее частых сопутствующих заболеваний при СН, оба этих состояния связаны с негативным прогнозом, сниженными толерантностью к ФН и качеством жизни (КЖ) [11–13]. ДЖ значительно более распространен у пациентов с ХСН, чем анемия. Он выявляется у 60% амбулаторных и 80% стационарных пациентов с СН [14, 15]. В России ДЖ встречается более чем у 80% госпитализированных пациентов [16]. Показано, что ДЖ чаще встречается у женщин [14, 17]. В связи с различиями фенотипов ХСН у мужчин и женщин можно предположить, что клинические проявления ДЖ также могут зависеть от пола.

Мы провели дополнительный анализ данных многоцентрового исследования дефицита железа у российских пациентов с ХСН, основные результаты которого были опубликованы ранее [16].

Центральная иллюстрация.



Цель анализа

Целью представленного дополнительного анализа является оценка встречаемости дефицита железа (ДЖ) у мужчин и женщин с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а также сравнение клинических и функциональных показателей у пациентов с наличием и отсутствием ДЖ в зависимости от пола.

Материал и методы

Дизайн многоцентрового наблюдательного исследования «Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации» был подробно описан ранее [16].

Было обследовано 498 (198 женщин, 300 мужчин) пациентов с ХСН, у которых кроме показателей обмена железа были исследованы также качество жизни и толерантность к ФН. Пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие до начала каких-либо процедур в рамках исследования. 97% пациентов были включены в стационаре. Оценка параметров обмена железа и NT-proBNP проводилась в центральной лаборатории. Показатели качества жизни оценивались по опроснику здоровья EuroQol Group. EQ-5D™. Данный опросник переведен на русский язык и валидирован [18]. Интерпретация результатов опросника осуществлялась путем присвоения каждому ответу пациента цифрового значения от 0 до 5 баллов в зависимости от выраженности нарушения качества жизни по отдельным шкалам, где 0 – нет нарушений, 5 – неспособность справляться с тем или иным видом нагрузки. Отдельно анализи-

ровалась общая сумма баллов по всем доменам опросника. ДЖ определяли в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ферритин <100 нг/мл или при ферритине 100–299 нг/мл коэффициент насыщения трансферина (TSAT) <20%) [19]. Также была проведена оценка распространенности и характеристик ДЖ по критериям, валидированным по морфологической картине костного мозга (TSAT ≤19,8% или железо (Fe) ≤13 мкмоль/л [20]). На первом этапе анализа мы сравнили группу мужчин и женщин в целом без разделения по фактору наличия ДЖ. На втором этапе исследования мы сравнивали клинические характеристики пациентов с ДЖ по сравнению с пациентами без ДЖ в зависимости от пола.

Статистический анализ

Категориальные переменные представлены в виде процентных долей, а межгрупповые различия оценены при помощи критерия хи-квадрат или точного теста Фишера. Непрерывные переменные представлены медианой (Me) [1-й квартиль; 3-й квартиль] при непараметрическом распределении и в виде среднего и стандартного отклонения (SD) при условии нормального распределения. Статистическая значимость межгрупповых различий оценивалась при помощи теста Манна-Уитни или при помощи парного t-критерия Стьюдента в зависимости от распределения. Межгрупповые различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Множественная логистическая регрессия использовалась для выявления переменных, ассоциированных с наличием ДЖ.

Рисунок 1. NT-proBNP у пациентов с ДЖ и без ДЖ (критерии ESC)

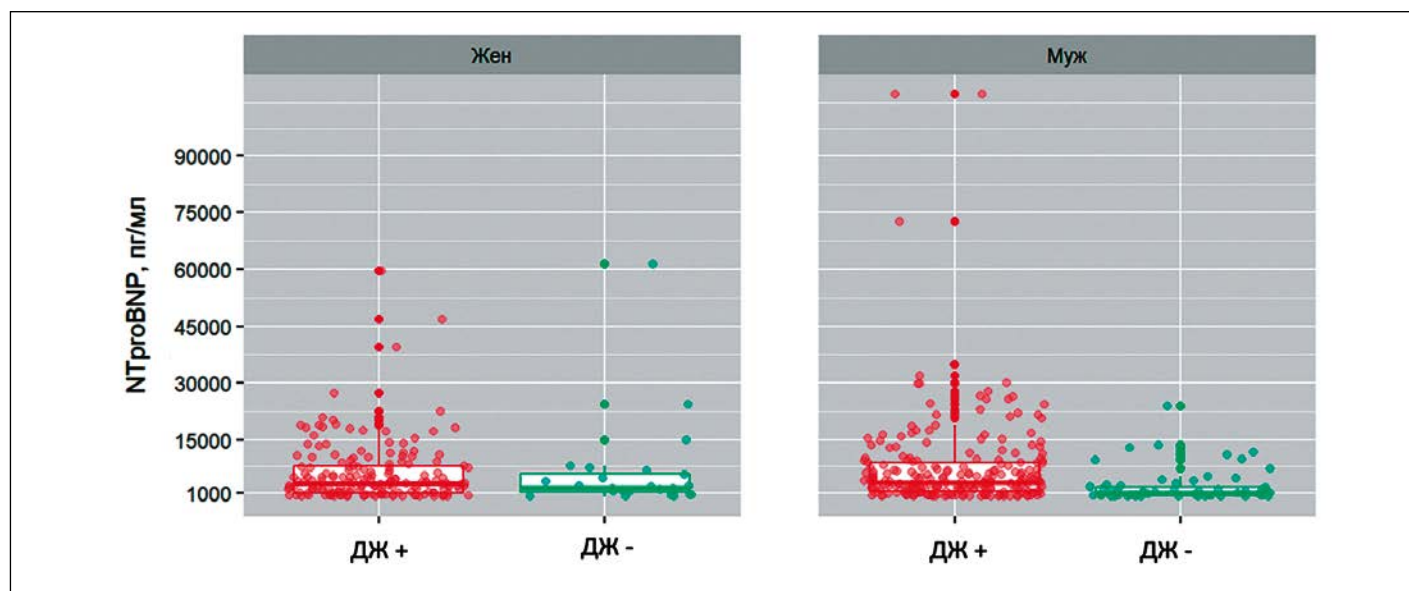


Рисунок представляет из себя комбинацию boxplot и точечного графика. Каждая точка – значение NTproBNP для пациента. Так как часть пациентов имеет одинаковые значения NTproBNP в графике использована функция jitter (точки немного разнесены друг от друга) и часть точек сделаны более прозрачными. «ДЖ+» – наличие дефицита железа; «ДЖ-» – отсутствие дефицита железа.

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов разного пола (критерии ESC)

Показатель	Все, N=497	Женщины, N=198	Мужчины, N=299	p
Возраст (лет), медиана [Q1; Q3]	69,0 [61,0;79,0]	74,0 [66,0;82,0]	66,0 [59,0;74,0]	<0,001
ИМТ кг/м ² , медиана [Q1; Q3]	30,4 [26,0;35,1]	31,9 [27,4;37,0]	29,4 [25,6;33,8]	<0,001
Дефицит железа по критериям ESC, n (%):	413 (83,1)	174 (87,9)	239 (79,9)	0,028
Анемия, n (%)	201 (40,4)	77 (38,9)	124 (41,5)	0,631
ФП, n (%)	286 (57,5)	119 (60,1)	167 (55,9)	0,398
Злоупотребление алкоголем, n (%):				<0,001*
• В настоящее время	36 (7,24)	5 (2,53)	31 (10,4)	
• В прошлом	40 (8,05)	6 (3,03)	34 (11,4)	
• Никогда	421 (84,7)	187 (94,4)	234 (78,3)	
Сахарный диабет, n (%)	157 (31,6)	86 (43,4)	71 (23,7)	<0,001
Гипотиреоз, n (%)	19 (3,82)	14 (7,07)	5 (1,67)	0,005
Гипертиреоз, n (%)	3 (0,60)	3 (1,52)	0 (0,00)	0,068
Тип ХСН, n (%):				<0,001*
СНсФВ	202 (40,6)	107 (54,0)	95 (31,8)	
СНнФВ	212 (42,7)	65 (32,8)	147 (49,2)	
СНпФВ	83 (16,7)	26 (13,1)	57 (19,1)	
ФВАЖ (%), медиана [Q1; Q3]	45,0 [32,0;55,0]	51,0 [37,0;58,0]	41,0 [30,0;53,0]	<0,001
Гемоглобин г/дл, медиана [Q1; Q3]	13,1 [11,6;14,4]	12,5 [11,1;13,6]	13,5 [11,8;14,9]	<0,001
TSAT (%), медиана [Q1; Q3]	13,8 [8,14;22,4]	13,1 [8,14;20,8]	14,0 [8,23;23,0]	0,179
Ферритин (нг/мл), медиана [Q1; Q3]	67,7 [35,5;129]	52,0 [29,0;110]	79,2 [39,1;137]	0,001
Железо (мкмоль/л), медиана [Q1; Q3]	9,10 [5,55;14,1]	8,95 [5,44;13,0]	9,28 [5,64;15,0]	0,379
Трансферрин (г/л), медиана [Q1; Q3]	2,71 [2,29;3,17]	2,82 [2,33;3,24]	2,66 [2,29;3,11]	0,089
Эритроциты (×10 ¹² /л), медиана [Q1; Q3]	4,47 [4,00;4,91]	4,38 [3,91;4,78]	4,52 [4,03;5,00]	0,003
Лейкоциты (×10 ⁹ /л), медиана [Q1; Q3]	7,43 [6,21;9,10]	7,28 [6,05;8,80]	7,60 [6,32;9,10]	0,134
МСН (пг), медиана [Q1; Q3]	29,2 [26,9;30,9]	28,7 [26,8;30,1]	29,7 [27,1;31,2]	<0,001
MCV (фл), медиана [Q1; Q3]	89,3 [83,9;94,1]	88,2 [83,1;92,0]	90,9 [85,0;94,8]	0,002
RDW CV (%), медиана [Q1; Q3]	15,0 [13,8;17,1]	14,9 [14,0;17,0]	15,0 [13,7;17,2]	0,796
RDW SD (фл), медиана [Q1; Q3]	50,1 [44,5;56,0]	49,2 [45,1;56,0]	50,4 [43,4;55,4]	0,922
NT-proBNP (пг/мл), медиана [Q1; Q3]	3251 [995;7733]	3434 [1118;7823]	3176 [952;7536]	0,602
ФК СН, n (%):				<0,001*
I	19 (3,82)	2 (1,01)	17 (5,69)	
II	141 (28,4)	40 (20,2)	101 (33,8)	
III	261 (52,5)	121 (61,1)	140 (46,8)	
IV	76 (15,3)	35 (17,7)	41 (13,7)	
иАПФ, n (%)	292 (58,8)	112 (56,6)	180 (60,2)	0,476
АРА, n (%)	120 (24,1)	65 (32,8)	55 (18,4)	<0,001
АРНИ, n (%)	50 (10,1)	8 (4,04)	42 (14,0)	0,001
иАПФ или АРА или АРНИ, n (%)	462 (93,0)	185 (93,4)	277 (92,6)	0,874
Бета-блокаторы, n (%)	451 (90,7)	182 (91,9)	269 (90,0)	0,564
АМКР, n (%)	363 (73,0)	138 (69,7)	225 (75,3)	0,207
Ивабрадин, n (%)	5 (1,01)	2 (1,01)	3 (1,00)	1,000
Диуретики любые, n (%)	445 (89,5)	184 (92,9)	261 (87,3)	0,063
Петлевые диуретики, n (%)	426 (85,7)	170 (85,9)	256 (85,6)	1,000
Сердечные гликозиды, n (%)	65 (13,1)	29 (14,6)	36 (12,0)	0,479
6MTX (м), Mean (SD)	255 (110)	225 (97,8)	274 (114)	<0,001

* Для переменных употребление алкоголя, тип ХСН и NYHA указано значение p для сравнения между всеми категориями. В случае употребления алкоголя была ли разница между тремя категориями – нет и не было злоупотребления, было в прошлом и есть в настоящем. Для NYHA и типа ХСН была ли разница по трем типам ХСН и между всеми 4 функциональными классами по NYHA. Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов и их доли от общего количества пациентов в группе, или медианы с 25-м; 75-м квартилями, или среднего значения (стандартного отклонения). ФП – фибрилляция предсердий; СД – сахарный диабет; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; СНнФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса; ФВ – фракция выброса; TSAT – насыщение трансферрина; МСН – средний корпускулярный гемоглобин; MCV – средний корпускулярный объем; NT-proBNP – N-концевой натрийуретический пептид proB-типа; ФК СН – функциональный класс сердечной недостаточности; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину II; АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор; АМКР – антагонисты минерал-кортикоидных рецепторов; 6MTX – 6-минутный тест ходьбы; RDW SD, RDW CV – ширина распределения эритроцитов.

Рисунок 2. 6МТХ у пациентов с ДЖ и без ДЖ (критерии ESC)

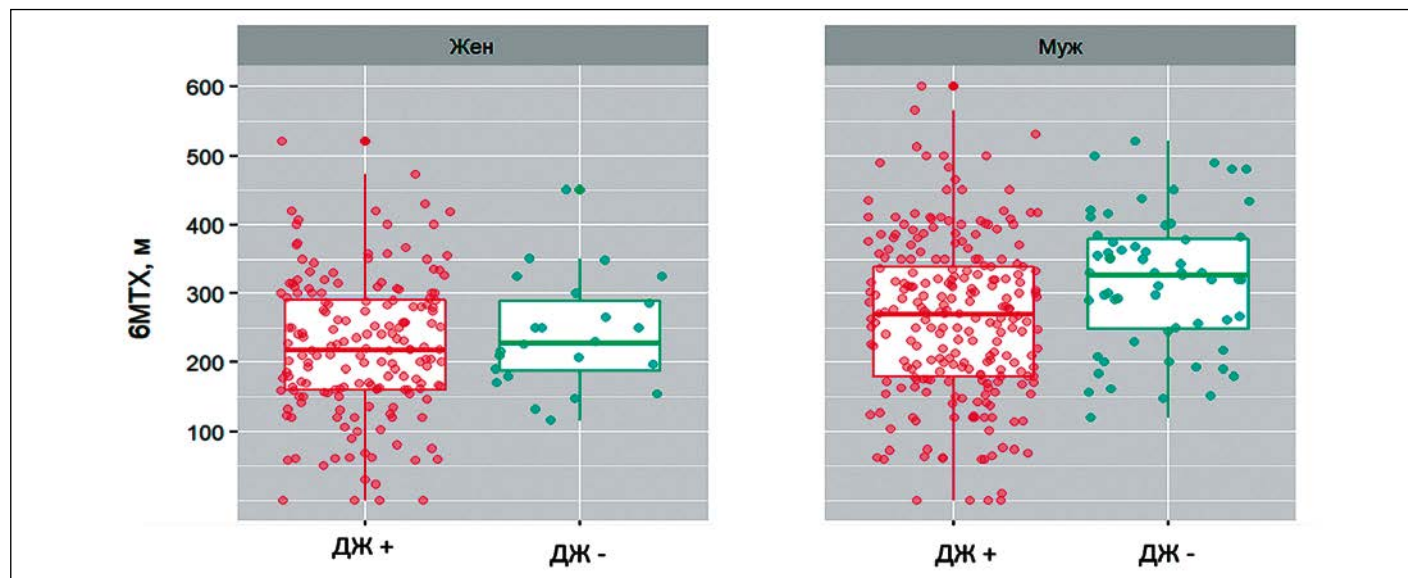


Рисунок представляет собой boxplot и точечного графика. Каждая точка – значение 6МТХ для пациента. Так как часть пациентов имеет одинаковые значения 6МТХ, в графике использована функция jitter (точки немного разнесены друг от друга) и часть точек сделаны более прозрачными. «ДЖ+» – наличие дефицита железа; «ДЖ-» – отсутствие дефицита железа; 6МТХ – 6-минутный тест ходьбы.

Результаты

В дополнительный анализ было включено 497 пациентов: 198 (39,8%) женщин и 299 (60,2%) мужчин. На первом этапе анализа мы сравнили группу мужчин и женщин в целом. Диагностика ДЖ по критериям ESC была предусмотрена протоколом исследования. В данной статье мы подробно остановимся на характеристиках ДЖ в зависимости от пола именно по этим критериям и кратко на результатах различий в клинико-демографических характеристиках ДЖ в зависимости от пола по критериям, валидированным по морфологической картине костного мозга.

Диагностика ДЖ по критериям ESC

При анализе данных было выявлено, что у женщин чаще встречаются СНсФВ и ожидаемо большая отягощенность коморбидными заболеваниями, в то время как мужчины чаще страдали СНнФВ. Клинические характеристики пациентов представлены в таблице 1. Женщины были в среднем на 8 лет старше мужчин, медиана индекса массы тела (ИМТ) у женщин соответствовала ожирению 1-й степени (31,9 [27,4; 37,0]). У женщин чаще встречалась СНсФВ (54,0% по сравнению с 31,8% у мужчин). Медиана ФВЛЖ у женщин составила 51,0 [37,0; 58,0] по сравне-

Таблица 2. Качество жизни по опроснику здоровья EuroQol Group. EQ-5D™ у пациентов разного пола (критерии ESC)

Параметр	Все, N=497	Женщины, N=198	Мужчины, N=299	p, overall	N
Подвижность, бинарный показатель, n (%):				0,001	497
– нет или минимальные нарушения	154 (31,0)	44 (22,2)	110 (36,8)		
– умеренные или выраженные нарушения	343 (69,0)	154 (77,8)	189 (63,2)		
Самообслуживание, бинарный показатель, n (%):				<0,001	497
– нет или минимальные нарушения	277 (55,7)	88 (44,4)	189 (63,2)		
– умеренные или выраженные нарушения	220 (44,3)	110 (55,6)	110 (36,8)		
Обычная активность, бинарный показатель, n (%):				<0,001	497
– нет или минимальные нарушения	182 (36,6)	53 (26,8)	129 (43,1)		
– умеренные или выраженные нарушения	315 (63,4)	145 (73,2)	170 (56,9)		
Боль, бинарный показатель, n (%):				00020	497
– нет или минимальные нарушения	254 (51,1)	88 (44,4)	166 (55,5)		
– умеренные или выраженные нарушения	243 (48,9)	110 (55,6)	133 (44,5)		
Тревожность, бинарный показатель, n (%):				<00001	497
– нет или минимальные нарушения	291 (58,6)	91 (46,0)	200 (66,9)		
– умеренные или выраженные нарушения	206 (41,4)	107 (54,0)	99 (33,1)		

* Значения p указаны для сравнения разницы во всех уровнях нарушений в каждой из категорий.

Таблица 3. Качество жизни по опроснику здоровья EuroQol Group. EQ-5D™ у пациентов разного пола в зависимости от наличия ДЖ (критерии ESC)

Показатели	Женщины			Мужчины		
Домены	ДЖ N=174	нет ДЖ N=24	p	ДЖ N=239	нет ДЖ N=60	p
Подвижность, медиана [Q1; Q3]	3,00 [3,00;4,00]	3,00 [3,00;4,00]	0,828	3,00 [2,00;4,00]	2,00 [2,00;3,00]	0,004
Самообслуживание, медиана [Q1; Q3]	3,00 [2,00;3,00]	2,00 [1,00;3,00]	0,080	2,00 [1,00;3,00]	1,00 [1,00;2,00]	<0,001
Обычная активность, медиана [Q1; Q3]	3,00 [2,00;4,00]	3,00 [2,00;4,00]	0,774	3,00 [2,00;4,00]	2,00 [1,00;3,00]	<0,001
Боль, медиана [Q1; Q3]	3,00 [2,00;4,00]	2,00 [2,00;3,00]	0,022	2,00 [1,00;3,00]	2,00 [1,00;3,00]	0,176
Тревожность, медиана [Q1; Q3]	3,00 [2,00;3,00]	3,00 [1,75;3,00]	0,915	2,00 [1,00;3,00]	1,00 [1,00;2,00]	0,018
Все домены, медиана [Q1; Q3]	14,0 [11,0;17,0]	12,5 [11,0;16,2]	0,281	12,0 [9,00;16,0]	9,00 [7,00;12,0]	<0,001

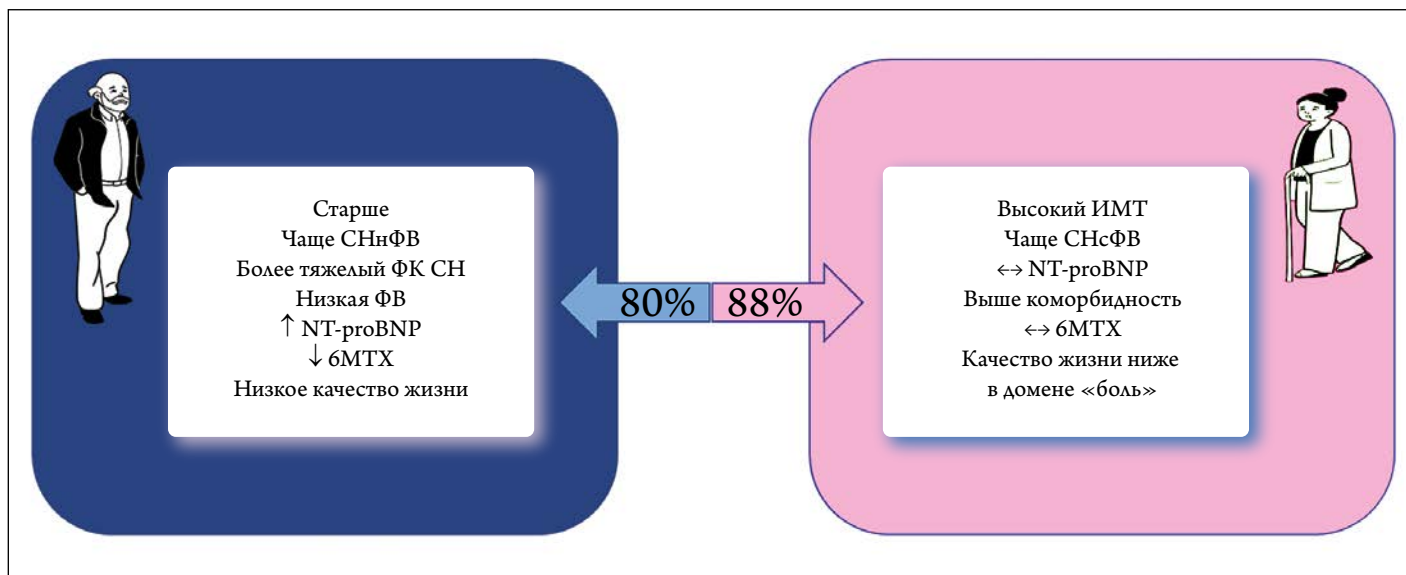
нию с 45,0 [32,0; 55,0] у мужчин (во всех случаях $p < 0,001$). Мужчины и женщины также статистически значимо различались по ФК ХСН. СН III и IV ФК имели 78,8% женщин и 60,5% мужчин ($p < 0,001$). Женщины проходили статистически значимо меньшее расстояние, чем мужчины при проведении теста с 6-минутной ходьбой (6МТХ): $225 \pm 97,8$ и 274 ± 114 метров соответственно ($p < 0,001$). Среди мужчин был больший процент употребляющих алкоголь в настоящее время и в прошлом ($p = 0,002$). У женщин чаще наблюдалась коморбидность: СД встречался у 43,4% женщин против 23,7% – у мужчин, $p < 0,001$. Женщины имели статистически значимо более высокий ИМТ ($p < 0,001$), чаще страдали нарушениями функции щитовидной железы (субклинический гипотиреоз) ($p < 0,001$). ДЖ также встречался чаще у женщин, чем у мужчин – 87,9% и 79,9% соответственно ($p = 0,028$). В группе женщин средние значения трансферрина и размера эритроцитов были статистически значимо ниже, чем у мужчин. Группы также различались по медикаментозной терапии. Женщинам чаще назначали сартаны ($p < 0,001$), а мужчинам чаще назначали АРНИ ($p = 0,001$) (табл. 1).

Параметры КЖ, связанные с функциональным резервом, у женщин также были статистически значимо ниже (табл. 2).

На втором этапе мы провели сравнительный анализ клинических характеристик в зависимости от наличия ДЖ у мужчин и женщин. Мужчины с ДЖ были статистически значимо старше мужчин без ДЖ. Они имели более тяжелое течение ХСН: у них чаще регистрировался III и IV ФК СН – 63,4% по сравнению с 43,3% у мужчин без ДЖ; более высокие показатели NT-proBNP и ниже толерантность к ФН [рис. 1–2 (см. табл. 1 в дополнительных материалах на сайте издания)].

У женщин с ДЖ при сравнении с женщинами без ДЖ не было статистически значимых отличий ни по одному клиническому показателю, кроме ширины распределения эритроцитов, что было также характерно и для мужчин. У женщин с ДЖ чаще встречались ФП и анемия. При этом, по данным логистической регрессии ДЖ не был ассоциирован с более тяжелым течением ХСН у женщин. У мужчин, напротив, III ФК СН повышал шансы на наличие ДЖ в 3,4 раза ($p = 0,02$), а IV ФК СН в 13,7 раза ($p = 0,003$).

Рисунок 3. Женский и мужской фенотипы дефицита железа при ХСН (критерии ESC)



Показатели качества жизни по опроснику здоровья EuroQol Group. (EQ-5D) статистически значимо отличались у мужчин с ДЖ и без ДЖ. Статистически значимые различия регистрировались в доменах «Подвижность», «Самообслуживание», «Обычные активности» и «Тревожность». У женщин наличие ДЖ было ассоциировано только с увеличением баллов в домене «Боль» (табл. 3).

Подробное описание результатов анализа по критериям, валидированным по морфологической картине костного мозга, будет представлено в следующей статье (см. табл. 2 в дополнительных материалах на сайте издания). Однако мы сделали дополнительные расчеты, чтобы проанализировать, будут ли отличаться мужской и женский фенотипы ДЖ при применении других критериев ДЖ. По данным нашего анализа можно констатировать, что женский и мужской фенотипы дефицита железа при ХСН существенно различаются при любых применяемых критериях диагностики. По критериям ESC и по критериям, валидированным по морфологической картине костного мозга, ДЖ встречался у мужчин в 79,8 и 72,3% соответственно. Мужчины с ДЖ по критериям, валидированным по морфологической картине костного мозга, имеют более тяжелое течение ХСН, более низкое качество жизни и проходят меньшую дистанцию в 6МТХ по сравнению с группой без ДЖ. У женщин ДЖ по этим же критериям встречался реже – (87,9 и 77,8%, соответственно). У женщин с ДЖ чаще встречались СД и ФП, а также отмечались более высокие значения NT-proBNP (рис. 4).

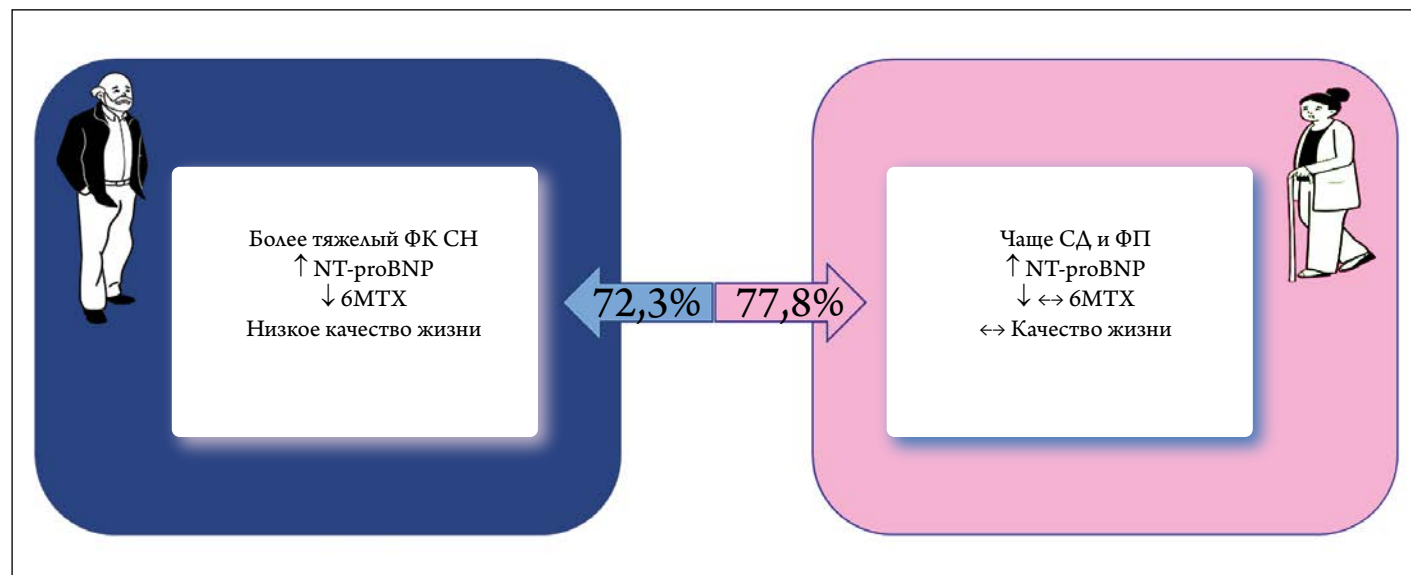
Обсуждение результатов

В когорте нашего исследования женщины были старше, медиана ИМТ соответствовала ожирению 1 степени. ИМТ у женщин – 31,9 [27,4; 37,0] против 29,4 [25,6;

33,8] у мужчин. У женщин чаще регистрировалась СНсФВ (54%). Они имели более тяжелый ФК СН. СН III и IV ФК имели 78,8% женщин и 60,5% мужчин. Женщины имели больше сопутствующих заболеваний, проходили статистически значимо меньшую дистанцию в тесте 6МТХ и, соответственно, имели более низкие показатели качества жизни, связанного с функционированием по сравнению с мужчинами ($p < 0,001$). У мужчин чаще регистрировалась СН с низкой и промежуточной ФВ (ФВ $< 50\%$ была у 68% пациентов). Эти результаты соответствуют данным в других работах. Так, в исследовании, объединившем данные 28 820 пациентов из 4 стран, наблюдавшихся в среднем в течение 12 лет, СНнФВ почти в 2 раза чаще развивалась у мужчин [21]. В шведском регистре СН (42 987 пациентов) женщины составляли 55% пациентов с СНсФВ и только 29% пациентов с СНнФВ [22]. В отечественном исследовании, анализировавшем выборку пациентов, поступивших в стационар Нижнего Новгорода с признаками сопутствующей острой декомпенсации СН ($N=848$), было показано, что у женщин декомпенсация ХСН статистически значимо чаще формировалась при сохраненной или промежуточной ФВЛЖ, тогда как среди мужчин чаще на фоне СНнФВ [23]. Таким образом, клиническая характеристика женского и мужского фенотипов СН в нашем анализе в целом соответствует аналогичным данным других исследований.

Частота встречаемости ДЖ по критериям ESC среди пациентов с клинически выраженной ХСН в нашем исследовании была высокой у мужчин и еще более высокой у женщин (79,9 и 87,9% соответственно, $p=0,028$). По критериям, валидированным по морфологической картине костного мозга – 72,3% у мужчин и 77,8% у женщин. Кроме того, мы выявили значительные различия в клинических характеристиках мужчин и женщин с ДЖ,

Рисунок 4. Женский и мужской фенотипы дефицита железа. Критерии, валидированные по морфологической картине костного мозга



что позволяет предложить варианты женского и мужского фенотипов дефицита железа у пациентов с ХСН.

В отличие от мужчин женщины с ДЖ и без ДЖ не имели статистически значимой разницы по возрасту и практически не отличались по клиническим параметрам. Этот феномен сохранялся при диагностике ДЖ как по критериям ESC, так и по критериям, валидированным по морфологической картине костного мозга. Статистически значимое отличие между женщинами с ДЖ наблюдалось только в отношении более частого наличия коморбидности: ФП при диагностике ДЖ по критериям ESC и СД и ФП – по критериям, валидированным по морфологической картине костного мозга, и назначения петлевых диуретиков. У женщин с ДЖ и без ДЖ по критериям ESC практически отсутствовала разница по концентрации NT-proBNP (рис. 1). При этом и у женщин, и у мужчин не было статистически значимой разницы в ИМТ в группах с ДЖ и без него. Таким образом, более высокие значения NT-proBNP у женщин без ДЖ нельзя связать с массой тела. На фоне крайне низкой толерантности к ФН, свойственной женщинам в когорте нашего исследования (6МТХ по группе составил $225 \pm 97,8$ метров), наличие ДЖ по критериям ESC не сопровождалось у женщин дополнительным снижением толерантности к ФН и связанных с ней параметров качества жизни (рис. 2, табл. 2).

На основании представленного анализа можно сформулировать следующие характеристики женского и мужского фенотипов ДЖ (рис. 3). Мужской фенотип ДЖ связан с более тяжелым течением ХСН, низкой толерантностью к ФН и плохим качеством жизни. К сожалению, на основании нашего исследования невозможно сделать вывод о том, определяла ли тяжесть течения ХСН у мужчин возникновение ДЖ или имеющийся ДЖ способствовал более тяжелому течению ХСН. И тот, и другой сценарии включают несколько хорошо изученных механизмов, связанных с хроническим воспалением, ухудшением связывания железа в кишечнике, увеличением потери железа, нарушениями питания [24–27]. В женском фенотипе ДЖ при ХСН по данным нашего анализа тяжесть течения ХСН не была связана с ДЖ. Наличие ДЖ не было ассоциировано с дополнительным снижением толерантности к ФН, и, вероятно, формировалось раньше, чем ХСН.

По данным эпидемиологических исследований, ДЖ почти в 3 раза чаще встречается у женщин любого возраста, чем у мужчин и формируется в период до менопаузы с двумя пиками в течение жизни: в период беременности и кормления грудью и в перименопаузе [28]. По данным исследования ЭПОХА-О-ХСН, пик плотности вероятности гиподинамии и наличия лишнего веса приходится на возраст 55–60 лет,

т. е. на перименопаузальный и менопаузальный периоды, и примерно через одну декаду увеличивает вероятность формирования СНсФВ у женщин [29]. Таким образом, к возрасту 65–75 лет у женщин формируется СН (чаще СНсФВ), которая характеризуется высокой встречаемостью ДЖ [2, 30]. В нашем исследовании женщины характеризовались крайне низким уровнем толерантности к ФН на фоне преобладания СНсФВ и медианой ИМТ, соответствовавшей ожирению 1-й степени. При определении ДЖ по критериям, валидированным по данным морфологической картины костного мозга, статистически значимой разницы по ФВ не было, но у женщин с ДЖ средний уровень ИМТ составил 32,4 и почти в два раза чаще наблюдался СД. Показано, что концентрическое ремоделирование, характерное для СНсФВ, ожирения и СД, влечет за собой более выраженные ограничения по диастолическому резерву и высокое давление в легочной артерии как в покое, так и при нагрузке, снижению утилизации кислорода в мышцах, что приводит к повышению лактатного порога при нагрузке и быстрому наступлению чувства усталости [31, 32]. В исследовании, включившем 19 485 пациентов, которых наблюдали в течение 10 лет, была показана связь избыточной массы тела в среднем возрасте с повышенным риском госпитализаций по причине ХСН в возрасте ≥ 65 лет. При введении поправок на возраст, пол и другие факторы риска только показатели кардиореспираторной выносливости, а не ИМТ, были статистически значимо ассоциированы с риском развития ХСН. Таким образом, именно низкий уровень кардиореспираторной выносливости по данным этого исследования объясняет связь ИМТ с развитием ХСН [33]. Таким образом, вне зависимости от наличия ДЖ, женщины в нашей когорте имели более выраженные кардиальные и некардиальные ограничения толерантности к ФН, чем мужчины. Влияние ДЖ могло нивелироваться другими важными факторами, определяющими толерантность к ФН и связанные с ним параметры качества жизни. В ранее опубликованном анализе нашего исследования характеристики пациентов с ДЖ и без ДЖ соответствовали данным аналогичных работ, в которых анализ проводился без разделения по полу [13]. Пациенты с ДЖ были старше и характеризовались более тяжелым течением ХСН [16]. Полученные нами данные в отношении ДЖ у женщин ставят ряд новых вопросов. Можно предположить, что наличие ДЖ может быть одним из этиологических факторов формирования СНсФВ у женщин, оказывая дополнительное негативное влияние на состояние скелетной мускулатуры и миокарда, снижая толерантность к нагрузке и усугубляя тем самым гиподинамию и связанную с ней низ-

Леркамен®

Лерканидипин



Лерканидипин —
эффективное снижение АД
и хорошая переносимость^{1,2}



Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата «Леркамен»® (международное непатентованное наименование: лерканидипин, дозы 10 мг и 20 мг)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Показания к применению. Артериальная гипертензия II степени у взрослых пациентов.

Способ применения и дозы. Внутрь по 10 мг (1 таблетка препарата Леркамен® 10 или 1/2 таблетки препарата Леркамен® 20) 1 раз в сутки не менее чем за 15 минут до еды, предпочтительно утром, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. В зависимости от индивидуальной переносимости препарата пациентом, доза может быть увеличена до 20 мг (2 таблетки препарата Леркамен® 10 или 1 таблетка препарата Леркамен® 20). Терапевтическая доза подбирается постепенно, так как максимальное антигипертензивное действие развивается приблизительно через 2 недели после начала приема препарата. Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 таблетку, то есть практически не содержит натрия.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридинового ряда или любому компоненту препарата; застойная сердечная недостаточность без лечения; нестабильная стенокардия; обструкция выносящего тракта левого желудочка; острый инфаркт миокарда и в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин) включая пациентов, находящихся на диализе; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; беременность и период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены); одновременное применение с мощными ингибиторами CYP3A4 (кетоназол, итраконазол, эритромицин, ритонавир, троландомидин); с циклоспорином; одновременное применение с грейпфрутом или грейпфрутовым соком.

С осторожностью. Синдром слабости синусового узла (без электрокардиостимулятора); дисфункция левого желудочка сердца; ишемическая болезнь сердца; нарушения функции печени средней степени тяжести; нарушения функции почек легкой и средней степени тяжести; перитонеальный диализ; одновременное применение с индукторами/субстратами изофермента CYP3A4, мидазоламом, метопрололом, дигоксином; хроническая сердечная недостаточность (до начала применения препарата необходимо достичь компенсации хронической сердечной недостаточности); пожилой возраст.

Побочное действие. Наиболее частыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях и при обобщении данных постмаркетингового опыта применения являются следующие: периферические отеки, головная боль, приливы, тахикардия и сердцебиение.

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Леркамен® 10 ЛСР-007057/09-250822 от 25.08.2022 г. и Леркамен® 20 ЛСР-006976/08-230822 от 23.08.2022 г.

1. Barrios V, et al. ELYPSE STUDY. Blood Pressure, 2002; 11:95-100.

Антигипертензивная эффективность и переносимость лерканидипина в повседневной клинической практике: исследование ELYPSE. В исследовании ELYPSE оценивали эффективность и переносимость лерканидипина у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) I или II степени. Это было открытое, наблюдательное, многоцентровое исследование в реальной клинической практике. Главная цель исследования была оценить антигипертензивную эффективность и переносимость препарата. Вторичная цель состояла в оценке compliance пациента. Лерканидипин 10 мг в сутки назначали пациентам (n=9059), которым было показано применение дигидропиридиновых антагонистов кальция. Длительность наблюдения 3 месяца. Средний возраст пациентов 63 года. Результаты: исходное АД 160±10/96±7 мм рт.ст., ЧСС 77±9 уд/в мин. Через 3 месяца наблюдения АД составило 141±11/83±7 мм рт.ст. и ЧСС 75±8 уд/в мин (p<0.001). Общая частота нежелательных явлений (НЯ) составила 6,5%, среди которых наиболее часто наблюдались головная боль (2,9%), отек ног (1,2%), приливы (1,1%) и сердцебиение (0,6%). Отмена терапии из-за НЯ составила менее 1%. В этом исследовании лерканидипин продемонстрировал хорошую эффективность и переносимость в повседневной клинической практике.

2. Leonetti G, et al. COHORT Study. Am J Hypertens. 2002 Nov;15(11):932-40.

Переносимость длительного лечения лерканидипином по сравнению с амлодипином и лацидипином у пожилых пациентов с артериальной гипертензией. В исследовании COHORT изучали профиль переносимости лерканидипина по сравнению с двумя другими антагонистами кальция (амлодипином и лацидипином) у пожилых пациентов с артериальной гипертензией. Это многоцентровое, двойное слепое, в параллельных группах исследование, с участием 828 пожилых пациентов, ≥60 лет, рандомизированных в группы лерканидипина 10 мг/день (n=420), амлодипина 5 мг/день (n=200) или лацидипина 2 мг/день (n=208). При неудовлетворительном контроле АД дозу препарата удваивали, далее к терапии добавляли эналаприл или атенолол (при необходимости - диуретики). Пациентов наблюдали в среднем 12 месяцев. Первичной конечной точкой исследования была оценка частоты развития периферического отека в трех группах лечения. Также безопасность препаратов оценивалась на основании частоты развития других нежелательных явлений, симптомов, изменения самочувствия пациента, частоте сердечных сокращений, лабораторных тестах и ЭКГ. Результаты: У пациентов, получавших амлодипин, значительно чаще наблюдались отеки ног (19%; p<0.001) и чаще встречались случаи раннего отказа от терапии из-за отека (8,5%); по сравнению с лерканидипином (9% и 2,1%) и лацидипином (4% и 1,4%). Также симптомы, связанные с отеком (отек и тяжесть в нижних конечностях), значительно чаще (P<0,01) возникали при применении амлодипина (50% и 45% соответственно), чем при применении лерканидипина (35% и 33%) и лацидипина (34% и 31%). Большинство случаев отеков ног возникало в течение первых 6 месяцев, при этом различия между видами лечения была очевидна с момента начала лечения. Другие побочные эффекты, связанные с приемом препарата, не различались между видами лечения. Артериальное давление было одинаково эффективно снижено в трех группах. В группе лерканидипина в течение 6 месяцев АД, измеренное стоя, достоверно снизилось с 169±11/98±7 до 140±15/84±9 мм рт.ст. (P<0,01). Случаев ортостатической гипотензии во время исследования не зарегистрировано. Два липофильных дигидропиридиновых антагониста кальция, лерканидипин и лацидипин, обладают антигипертензивным действием, сравнимым с таковым амлодипина, но имеют лучший профиль переносимости.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. RU-LER-01-2022-v02-print. Дата последнего утверждения/пересмотра 10.2022

По лицензии Recordati

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская наб. д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>

кую кардиореспираторную выносливость. Данные нашего исследования дополнительно подчеркивают важность изучения вклада некардиальных факторов в снижение толерантности к ФН, особенно у женщин. Эти вопросы требуют дальнейшего изучения и часть из них будет рассмотрена в рамках последующего анализа. Также в будущих работах мы сравним результаты применения различных критериев для определения ДЖ и более подробно остановимся на характеристиках мужчин и женщин при определении ДЖ по критериям, валидированным по морфологической картине костного мозга.

Ограничения исследования

В нашем исследовании группа женщин без ДЖ была небольшой, что могло отразиться на полученных результатах.

Финансирование

Исследование «Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации (ДЖ–ХСН–РФ)» финансировалось за счет неограниченного гранта компании Вифор Фарма.

Статья поступила 26.01.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106(24):3068–72
- Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPI-CA study. *European Journal of Heart Failure*. 2002;4(4):531–9. DOI: 10.1016/S1388-9842(02)00034-X
- Kobalava Zh.D., Kokhan E.V., Kiyakbaev G.K., Shavarov A.A. Gender Specific Characteristics of Ventricular-Atrial Remodeling in Recurrent Atrial Fibrillation in Ischemic Heart Disease Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2017;17(12):25–33. [Russian: Кобалава Ж.Д., Кохан Е.В., Киякбаев Г.К., Шаваров А.А. Гендерные особенности желудочково-предсердного ремоделирования при рецидивирующей фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца с артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2017;17(12):25–33]. DOI: 10.18087/cardio.2017.12.10063
- Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67–492. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000558
- Fliegner D, Schubert C, Penkalla A, Witt H, Kararigas G, Dworatzek E et al. Female sex and estrogen receptor- β attenuate cardiac remodeling and apoptosis in pressure overload. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2010;298(6):R1597–606. DOI: 10.1152/ajpregu.00825.2009
- Lam CSP, Cheng S, Choong K, Larson MG, Murabito JM, Newton-Cheh C et al. Influence of Sex and Hormone Status on Circulating Natriuretic Peptides. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(6):618–26. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.03.042
- Glezer M.G. Gender and Age Characteristics of Mortality From Diseases of the Circulatory System of the Moscow region. Data 2016 year. *Kardiologiya*. 2019;59(1):49–56. [Russian: Глезер М.Г. Половая и возрастная характеристика смертности от заболеваний системы кровообращения в Московской области. Данные 2016 года. *Кардиология*. 2019;59(1):49–56]. DOI: 10.18087/cardio.2019.1.10215
- Colbert JD, Martin B-J, Haykowsky MJ, Hauer TL, Austford LD, Arena RA et al. Cardiac rehabilitation referral, attendance and mortality in women. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2015;22(8):979–86. DOI: 10.1177/2047487314545279
- Lewis EF, Lamas GA, O'Meara E, Granger CB, Dunlap ME, McKelvie RS et al. Characterization of health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM. *European Journal of Heart Failure*. 2007;9(1):83–91. DOI: 10.1016/j.ejheart.2006.10.012
- Begrambekova Yu.L., Mareev V.Yu., Drobizhev M.Yu. Influence of psychoemotional disorders on the effectiveness of education and active outpatient control in heart failure patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;21(8):48–52. [Russian: Беграмбекова Ю.Л., Мареев В.Ю., Дробизhev М.Ю. Влияние психоэмоциональных нарушений на эффективность программы обучения и активного амбулаторного контроля у пациентов с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2016;21(8):48–52]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-48-52
- Cleland JGF, Zhang J, Pellicori P, Dicken B, Dierckx R, Shoaib A et al. Prevalence and Outcomes of Anemia and Hematinic Deficiencies in Patients With Chronic Heart Failure. *JAMA Cardiology*. 2016;1(5):539. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.1161
- Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003;107(2):223–5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000052622.51963.FC
- Fitzsimons S, Yeo TJ, Ling LH, Sim D, Leong KTG, Yeo PSD et al. Impact of change in iron status over time on clinical outcomes in heart failure according to ejection fraction phenotype. *ESC Heart Failure*. 2021;8(6):4572–83. DOI: 10.1002/ehf2.13617
- Parikh A, Natarajan S, Lipsitz SR, Katz SD. Iron Deficiency in Community-Dwelling US Adults With Self-Reported Heart Failure in the National Health and Nutrition Examination Survey III: Prevalence and Associations With Anemia and Inflammation. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4(5):599–606. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.960906
- Rocha BML, Cunha GJL, Menezes Falcão LF. The Burden of Iron Deficiency in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(7):782–93. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.027
- Mareev V.Yu., Begrambekova Yu.L., Mareev Yu.V., Kobalava Zh.D., Karapetyan L.V., Galochkin S.A. et al. Iron deficiency in Russia heart failure patients. Observational cross-sectional multicenter study. *Kardiologiya*. 2022;62(5):4–8. [Russian: Мареев В.Ю., Беграмбекова Ю.Л., Мареев Ю.В., Кобалава Ж.Д., Карапетян Л.В., Галочкин С.А. 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
- Von Haehling S, Gremmler U, Krumm M, Mibach F, Schön N, Taggesselle J et al. Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure: The PREP Registry. *Clinical Research in Cardiology*. 2017;106(6):436–43. DOI: 10.1007/s00392-016-1073-y
- Aleksandrova E.A., Khabibullina A.R. Health-related quality of life measurement using EQ-5D-3L questionnaire. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2019;25(4):202–9. [Russian: Александрова Е.А., Хабибуллина А.Р. Методология оценки качества жизни, связанного со здоровьем с использованием опросника EQ-5D-3L. *Российский Медицинский Журнал*. 2019;25(4):202–9]. DOI: 10.18821/0869-2106-2019-25-4-202-209
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treat-

- ment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
20. Grote Beverborg N, Klip IJ, Meijers WC, Voors AA, Vegter EL, van der Wal HH et al. Definition of Iron Deficiency Based on the Gold Standard of Bone Marrow Iron Staining in Heart Failure Patients. *Circulation: Heart Failure*. 2018;11(2):e004519. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004519
21. Ho JE, Enserro D, Brouwers FP, Kizer JR, Shah SJ, Psaty BM et al. Predicting Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction: The International Collaboration on Heart Failure Subtypes. *Circulation: Heart Failure*. 2016;9(6):e003116. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.003116
22. Stolfo D, Uijl A, Vedin O, Strömberg A, Faxén UL, Rosano GMC et al. Sex-Based Differences in Heart Failure Across the Ejection Fraction Spectrum. *JACC: Heart Failure*. 2019;7(6):505–15. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.03.011
23. Polyakov D.S., Fomin I.V., Shkarin V.V., Gurvich E.V., Kraiem N. EPOCHА-D-CHF: gender differences in prognosis for acute decompensated heart failure in real clinical practice (part 1). *Women's health problems*. 2017;12(2):11–21. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Шкарин В.В., Гурвич Е.В., Краием Н. ЭПОХА-Д-ХСН: гендерные особенности прогноза при острой декомпенсации ХСН в реальной клинической практике (часть 1). *Проблемы женского здоровья*. 2017;12(2):11–21]
24. Kaluzna-Oleksy M, Sawczak F, Kukfisz A, Szczechla M, Krysztofiak H, Wleklik M et al. Appetite and Nutritional Status as Potential Management Targets in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction—The Relationship between Echocardiographic and Biochemical Parameters and Appetite. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11(7):639. DOI: 10.3390/jpm11070639
25. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, Buhner S, Weber-Eibel J, von Haehling S et al. Altered Intestinal Function in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(16):1561–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.07.016
26. Van Der Wal HH, Grote Beverborg N, Dickstein K, Anker SD, Lang CC, Ng LL et al. Iron deficiency in worsening heart failure is associated with reduced estimated protein intake, fluid retention, inflammation, and antiplatelet use. *European Heart Journal*. 2019;40(44):3616–25. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz680
27. Valentova M, von Haehling S, Bauditz J, Doeber W, Ebner N, Bektani T et al. Intestinal congestion and right ventricular dysfunction: a link with appetite loss, inflammation, and cachexia in chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016;37(21):1684–91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw008
28. Milman N, Taylor CL, Merkel J, Brannon PM. Iron status in pregnant women and women of reproductive age in Europe. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2017;106(Suppl 6):1655S–1662S. DOI: 10.3945/ajcn.117.156000
29. Badin Yu.V., Fomin I.V., Polyakov D.S. Dynamics of the prevalence of modifiable cardiovascular risk factors in the European part of the Russian Federation. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(2):16–25. [Russian: Бадин Ю.В., Фомин И.В., Поляков Д.С. Динамика распространённости модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в европейской части Российской Федерации. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(2):16–25]. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-16-25
30. Martens P, Nijst P, Verbrugge FH, Smeets K, Dupont M, Mullens W. Impact of iron deficiency on exercise capacity and outcome in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Acta Cardiologica*. 2018;73(2):115–23. DOI: 10.1080/00015385.2017.1351239
31. Lundorff IJ, Sengeløv M, Jørgensen PG, Pedersen S, Modin D, Eske Bruun N et al. Echocardiographic Predictors of Mortality in Women With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(11):e008031. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.118.008031
32. Beale AL, Nanayakkara S, Segan L, Mariani JA, Maeder MT, van Empel V et al. Sex Differences in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Pathophysiology. *JACC: Heart Failure*. 2019;7(3):239–49. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.01.004
33. Pandey A, Cornwell WK, Willis B, Neeland IJ, Gao A, Leonard D et al. Body Mass Index and Cardiorespiratory Fitness in Mid-Life and Risk of Heart Failure Hospitalization in Older Age. *JACC: Heart Failure*. 2017;5(5):367–74. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.12.021