

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР  
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРАЖЕСКА»

**ГОРБАЧОВА ВІРА ВІКТОРІВНА**

УДК 616.12 – 008.46 – 036.12 – 037 – 098

**КЛІНІКО-ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ СТАНУ ОБМІНУ ЗАЛІЗА  
ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ**

14.01.11 - Кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового  
ступеня кандидата медичних наук

Київ – 2019

Дисертація на правах рукопису

Робота виконана в Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, м. Київ

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор **Воронков Леонід Георгійович**, Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, м. Київ, завідувач відділу серцевої недостатності

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Жарінова Вікторія Юрївна**, Державна установа «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України», м. Київ, головний науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів

доктор медичних наук, професор **Жебель Вадим Миколайович**, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, м. Вінниця, завідувач кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2

Захист дисертації відбудеться « 14 » травня 2019 р. о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 в Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5).

Автореферат розісланий « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 р.

**Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради**

**Деяк С. І.**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається серйозною клінічною проблемою внаслідок високого рівня смертності та низької якості життя таких пацієнтів [Mamas M, Sperrin M, 2017]. Рівень захворюваності на ХСН збільшується зі зростанням тривалості життя та покращення якості надання медичної допомоги пацієнтам з серцево-судинною патологією [Najafi F, Jamrozik K, 2009]. Так, за даними обсерваційних досліджень смертність від ХСН сягає 30-60% впродовж 3-5 років від появи даного ускладнення [Pocock SJ, Ariti SA, 2013]. При цьому суттєве погіршення якості життя таких пацієнтів, зумовлене, насамперед, зниженням їх фізичної спроможності [Воронков ЛГ, Паращенко ЛП, 2009, Jankowska E, Tkaczyszyn M, 2016].

Перебіг та клінічна картина ХСН істотною мірою ускладнюється супутніми клінічними станами, які супроводжують ХСН у більшості її випадків. Одним з клінічно значущих розладів, притаманних ХСН, є залізоцефіцит (ЗД) [González-Costello J, Comín-Colet J, 2018]. Загальновідомо, що ЗД – це головний патогенетичний фактор анемії, але в останні роки показано, що феномен ЗД при ХСН значно більш розповсюджений, ніж анемія [Lam CS, Doehner W, 2018, Jankovska E, von Haeling S, 2013] та може негативним чином впливати на клінічний стан, якість життя, частоту госпіталізацій та прогноз таких пацієнтів [Comin-Colet J, Enjuanes C, 2013]. Попри це, в Європейських рекомендаціях з діагностики та лікування серцевої недостатності визначення параметрів обміну заліза поки ще не набуло статусу обов'язкового [Ponikowski P et al., 2016].

Усе наведене вище обґрунтовує актуальність оцінки залізодефіцитного стану у пацієнтів з ХСН, аналізу клініко-інструментальної характеристики даних пацієнтів, визначення в них прогностичного значення ЗД та окремих маркерів останнього, пошуку предикторів ЗД, порівняння типів ЗД, вивчення особливостей пацієнтів із залізодефіцитним станом без анемії. Дані питання наразі вивчені недостатньо. Їх з'ясування може сприяти покращенню результативності диспансерного ведення таких хворих. Усе вищезазначене стало підставою для проведення даного дослідження.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційну роботу виконано в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України в рамках комплексної науково-дослідної роботи відділу серцевої недостатності «Створити прогностичну модель ризику виникнення епізодів декомпенсації кровообігу та розробити практичний алгоритм їх попередження у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю» з № держреєстрації 0116U000058 (шифр ОК.17.0000.177.13). Автор була співвиконавцем зазначеної теми.

**Мета і завдання дослідження:** Удосконалити підходи до прогнозування перебігу ХСН та зниженою ФВ ЛШ на основі вивчення клініко-прогностичної ролі стану обміну заліза у даної категорії пацієнтів.

При виконанні роботи вирішувались наступні **завдання:**

1. Оцінити, незалежно від наявності анемії, розповсюдженість залізодефіцитного стану серед пацієнтів диспансерної групи з гемодинамічно стабільною ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

2. Дати порівняльну клініко-інструментальну характеристику пацієнтів з наявним ЗД та без нього.

3. Визначити зв'язок клініко-інструментальних параметрів з окремими показниками обміну заліза у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

4. Визначити предиктори залізодефіцитного стану у хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

5. З'ясувати прогностичне значення ЗД та його окремих параметрів при ХСН.

6. Дати порівняльну характеристику пацієнтів з істинним (так званим абсолютним) та з функціональним ЗД за основними клініко-інструментальними параметрами та показниками їх клінічного прогнозу.

7. Оцінити частоту залізодефіцитного стану серед хворих з ХСН без анемії та дати порівняльну характеристику пацієнтів з ЗД та без нього у зазначеній клінічній групі.

8. Запропонувати для пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ інформативні сурогатні скринінгові маркери ЗД та прогностичні критерії, базовані на визначенні параметрів обміну заліза.

*Об'єкт дослідження:* Залізодефіцитний стан у пацієнтів з ХСН із зниженою ФВ ЛШ.

*Предмет дослідження:* Показники залізодефіцитного стану, клініко-демографічні, гемодинамічні та лабораторні показники, якість життя, фізична витривалість та прогноз у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

*Методи дослідження:* загальноклінічне обстеження, електрокардіографія (ЕКГ), ультразвукове дослідження серця, проба з реактивною гіперемією, стандартні лабораторні (клінічна гемограма, біохімічні аналізи) тести, визначення циркулюючих біомаркерів (NTproBNP, інтерлейкіну – 6, цитруліну). Визначення показників ниркової функції (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), показників обміну заліза (залізо, феритин, трансферин, насичення трансферину залізом), статистичні методи обробки інформації.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Встановлено, що серед пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ анемія відсутня у 71% випадків; при чому більше половини таких хворих мають ЗД. Вперше показано, що у порівнянні з пацієнтами без ЗД пацієнти як з абсолютним, так із функціональним ЗД характеризуються більшим зниженням функціональних можливостей та гіршим довготерміновим клінічним прогнозом за відсутності відповідних відмінностей за віком, показниками гемодинаміки, ФВ ЛШ, етіологією ХСН та часткою пацієнтів із супутніми станами (артеріальна гіпертензія, фібриляція передсердь, хронічне обструктивне захворювання легень, цукровий діабет).

Вперше встановлено прямий зв'язок між біомаркерами системного запалення / оксидантного стресу, NTproBNP та наявністю і вираженістю ЗД. Вперше виділені кількісні критерії стратифікації довготермінового клінічного

ризик у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, що ґрунтуються на окремих показниках стану обміну заліза (насичення трансферину залізом, сироваткове залізо).

Вперше встановлено, що пацієнти з ХСН без анемії, але наявним ЗД характеризуються гіршими показниками клініко-функціонального стану, вищими значеннями маркерів запалення та оксидантного стресу, а також гіршим довготерміновим прогнозом.

#### **Практичне значення отриманих результатів.**

Результати дисертаційної роботи дозволили запропонувати доступний підхід до первинного скринінгу пацієнтів з ймовірним ЗД, а саме тест на витривалість чотирьохголового м'язу стегна. На основі проведеного дослідження визначені прогностичні кількісні критерії стратифікації ризику смертельного наслідку та госпіталізації пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ при їх довготривалому спостереженні, що ґрунтуються на оцінці окремих параметрів обміну заліза (насичення трансферину залізом, залізо сироватки). У пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ встановлена висока інформативність показника рівня сироваткового заліза, який може застосовуватися в якості альтернативи рекомендованим менш доступним біомаркерам (феритин, насичення трансферину залізом). Доведена клінічна доцільність скринінгу залізодефіцитного стану у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ з нормальними рівнями гемоглобіну крові.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Основні результати впроваджені в практику роботи поліклініки та відділення серцевої недостатності Державної Установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска», поліклініки Київської міської клінічної лікарні №4, відділення кардіології «Національного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ», кафедри кардіології НМАПО ім. П.Л. Шупика, клінічних відділів ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова».

**Особистий внесок здобувача.** Дисертант самостійно провела патентно-інформаційний пошук, разом із науковим керівником сформулювала мету, завдання дослідження та визначила методичні підходи до їхньої реалізації, а також розробила дизайн і програму дослідження, брала участь у проведенні комплексного обстеження пацієнтів, особисто збрала дані у динаміці спостереження. Автором самостійно проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів. Висновки і практичні рекомендації сформульовані спільно із керівником. Здобувачем самостійно написаний та оформлений текст дисертаційної роботи. Дисертантом не були запозичені ідеї та розробки науковців, які є співавторами публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційного дослідження були оприлюднені на наукових форумах різного рівня, зокрема наступних: VII-VIII Науково-практичні конференції Асоціації фахівців з серцевої недостатності України (Київ 2017,2018); XVIII-XIX Національні конгреси кардіологів України (Київ, 2017-2018); Конгреси Серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів (Париж, Франція 2017, Відень, Австрія 2018); Global Cardiovascular Clinical Trialists Forum 2017 (Вашингтон, США).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць, зокрема 6 статей (1 – у закордонному науковому виданні, яке включене до міжнародних наукометричних баз, 5 - у фахових виданнях України, які входять до міжнародних наукометричних баз) та 4 тези доповідей на наукових конференціях і конгресах.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота складається з анотацій, вступу, огляду літератури, розділу Клінічна характеристика обстежених осіб та основні методи дослідження, 4 розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Робота викладена на 176 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 20 таблицями і 33 рисунками. Список використаних джерел містить 193 найменувань, з них 16 кирилицею і 177 латиницею.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Клінічна характеристика обстежених осіб та методи дослідження.** Для вирішення завдань дослідження було обстежено 134 пацієнта віком від 18 до 75 років з клінічно маніфестованою ХСН, з ФВ ЛШ < 40 %, у II – IV ФК за за критеріями Нью-Йоркської Асоціації серця (НУНА) на фоні ІХС (в тому числі у поєднанні з АГ, 77%) або дилатаційної кардіоміопатії (23%), які спостерігалися на базі відділу серцевої недостатності ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України. Медіана віку пацієнтів дорівнювала 59,5 (25; 75) років, серед обстежених було 113 (83 %) чоловіків та 21 (15 %) жінок. В дослідженні переважали хворі з ІХС (77 %) та хворі з поєднанням ІХС і ГБ (70 %). Відсоток пацієнтів, що перенесли ІМ в анамнезі дорівнював 41 %, із супутньою ФП – 49 %. У 28 % хворих мала місце така коморбідна патологія, як цукровий діабет, у 29 % - анемія. Ниркова дисфункція (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) відмічалася у 39,5 % пацієнтів. Залізодефіцитний стан був виявлений у 83 хворих (61,9%). Медіана давності ХСН становила 24 місяця. Усі пацієнти підписували інформовану згоду на прийняття участі у дослідженні.

Критеріями незалучення у дослідження були: вік молодше 18 і старше 75 років; ФВ ЛШ  $\geq$  40 %; ШКФ  $\leq$  15 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup>; гострі форми ІХС (строк менше 6 місяців); наявні ознаки затримки рідини; гострі інфекційні захворювання; гострі та хронічні захворювання сечовивідних шляхів та хронічні органічні ураженнями нирок (гломерулонефрит, пієлонефрит), нефротичний синдром; незадовільна прихильність до лікування; цукровий діабет I типу; набуті клапані вади серця; запальні та рестриктивні ураження міокарда; онкологічна патологія; гострі порушення мозкового кровообігу; наявність штучних водіїв ритму, кардіо-ресинхронізуючої терапії; тяжка анемія (Hb < 80 г/л).

Пацієнтів включали у дослідження в гемодинамічно стабільному стані, вони отримували стандартну фармакотерапію ХСН згідно до рекомендацій Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності, яке включало інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту, бета-адреноблокатор, антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів та діуретик.

Усім пацієнтам було проведене комплексне обстеження, яке включало визначення низки клінічних, лабораторних показників та інструментальних методів дослідження.

Діагноз анемії виставляли за критеріями ВОЗ: рівень гемоглобіну у чоловіків менший за 130 г/л, у жінок менший за 120 г/л.

Дослідження показників обміну заліза було здійснено на базі лабораторії DPLA, ліцензія на здійснення медичної практики МОЗ України АД №071280 від 22.11.2012 р. Критерії залізодефіциту при ХСН [Воронков Л.Г. та ін.]: рівень феритину <100 нг/мл або рівень феритину >100 нг/мл при рівні НТЗ < 20%. Феритин визначали методом хемілюмінесцентного імуноаналізу. Насичення трансферину залізом - розрахункова величина - відношення концентрації сироваткового заліза до загальної залізов'язувальної здатності трансферину, виражене у відсотках. Залізо сироватки визначали колориметричним методом. Характер ЗД визначали як: сироватковий феритин < 100 мг/л (абсолютний залізодефіцит) або сироватковий феритин 100-299 мг/л разом з НТЗ <20% (функціональний ЗД) [Ponikowski P, Voors A, 2016].

Визначення рівнів NTproBNP, інсуліну, інтерлейкіну-6 та гепсидину 25 проводили імуноферментним методом (ІФА, ELISA) [Palazzuoli A, Gallota M, 2010] на базі відділу імунології і біохімії ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, завідувача лабораторією проф. Гавриленко Т.І. Визначення гепсидину 25 засноване на твердофазному імуноферментному аналізі по принципу конкурентного зв'язку. Імуноферментний аналіз проводився шляхом кількісного визначення пофарбованого продукту на автоматичному імуноферментному аналізаторі IEMS LabSystems (Фінляндія).

Рівні цитруліну у сироватці крові визначали за допомогою спектрофотометричного методу у тій же лабораторії [Moore RB, Kauffman NJ, 1970].

Трансторакальну ЕхоКГ виконали у 134 (100%) пацієнтів у загальноприйнятих позиціях, із застосуванням стандартних методик [Lang R. et al., 2005; Lang R et al., 2015].

Тест з 6-ти хвилинною ходьбою [ATS Committee, 2002] та тест з розгинанням нижньої кінцівки проводилися за стандартизованими методиками.

Якість життя хворих оцінювалась за допомогою Мінесотської анкети оцінки якості життя хворих з ХСН - MLHFQ (The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire) [Rector TS, Kubo SH, 1987]. Оцінка повсякденної фізичної активності здійснювалась за допомогою DASI (The Duke Activity Status Index, 1989) – індексу фізичної активності Університету Дюка [Hlatky MA, Boineau RE, 1989].

Максимальний термін спостереження становив 27,5 місяців.

Опрацювання даних дослідження проводили за допомогою таблиць "Excel" та пакету програми "STATISTICA for Windows. Release 12.0". Методи описової статистики використовувались для опису якісних ознак абсолютні та відносні частоти (n, %), для кількісних показників – медіана, верхній та нижній квартиль. Критерій Фішера застосовували для визначення характеру розподілення.

Достовірність різниці показників між групами перевірялась за допомогою критерію Стюдента або непараметричного критерію Манна – Уїтні в залежності від розподілу даних, що підлягали порівнянню. Для аналізу якісних показників було застосовано критерій  $\chi^2$ - Пірсона з побудовою таблиць спряженості. Різниця вважалась достовірною при значенні  $p < 0,05$ . Щільність взаємозв'язку між параметрами оцінювали за допомогою кореляції Спірмена. Для виявлення предикторів ЗД на першому етапі параметри тестувались за допомогою бінарної логістичної регресії і були розраховані нескориговані співвідношення шансів (odds ratio) та 95% довірчі інтервали. Незалежні предиктори ЗД ( $p < 0,05$ ) визначались за допомогою покрокового підходу та багатовимірної логістичної регресії з розрахуванням скоригованих співвідношень шансів. Чинники з  $p \geq 0,05$  виключалися з багатовимірних моделей. Оцінка виживання хворих протягом 12, 24, 27,5 місяців проводилась за допомогою телефонного спілкування та поштового листування. Для подальшого аналізу виживання використовували метод побудови кривих виживаності Каплана-Мейера та застосовували логранговий критерій для їх порівняння [Петри А, Сэбин К, 2003, Реброва ОЮ, 2002].

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

На першому етапі ми вивчали поширеність залізодефіцитного стану, клініко-демографічну та інструментальну характеристику пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від наявності залізодефіциту. Із 134 хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ феномен ЗД спостерігався у 83 пацієнтів (61,9%).

Пацієнти із ЗД та без нього не розрізнялися за часткою пацієнтів з ІХС, артеріальною гіпертензією (АГ), дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП), перенесеним інфарктом міокарда (ІМ), персистою/постійною формою фібриляції передсердь (ФП), хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), цукровим діабетом (ЦД). Серед пацієнтів з ЗД на відміну від пацієнтів без ЗД домінували пацієнти з тяжчим (III-IV) класом за NYHA та частіше зустрічались анемія і ниркова дисфункція (Табл. 1). Група з ЗД характеризувалася дещо нижчим індексом маси тіла та рівнем систолічного артеріального тиску (САТ), вищим рівнем NT-proBNP, нижчим рівнем гемоглобіну, нижчими значеннями MCV, MCH, вищим рівнем ІЛ-6, цитруліну та нижчим рівнем ШКФ; гіршою якістю життя за MLHFQ, гіршим результатом тесту з 6 хвилиною ходьбою та тесту з розгинанням нижньої кінцівки. Поряд з тим, в групах з ЗД та без ЗД не виявлено достовірних відмінностей між такими демографічними та клініко-інструментальними показниками як стать, вік, частота серцевих скорочень (ЧСС), індекс кінцево-діастолічного об'єму (іКДО), потік-залежна вазодилатація плечової артерії.

Шляхом покрокового аналізу визначена величина параметру витривалості чотирьохголового м'язу стегна, а саме кількості розгинань нижньої кінцівки у колінному суглобі менше 30 раз, яка дозволяє із прийнятною інформативністю виявляти серед пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ осіб з ймовірним залізодефіцитом (чутливість – 68%, специфічність – 69%).



**Стать, етіологія ХСН, наявність супутньої серцево-судинної патології, коморбідних станів та структура фармакотерапії у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ в залежності від наявності ЗД.**

Показники	Пацієнти із залізодефіцитом (n=83)		Пацієнти без залізодефіциту (n=51)		P
	n	%	n	%	
Чоловіки	66	79,5	47	92,2	0,06
Ішемічна хвороба серця	67	80,7	36	70,6	0,17
Артеріальна гіпертензія	60	72,3	37	72,5	0,97
Дилатаційна кардіоміопатія	14	16,9	8	16,7	0,85
Інфаркт міокарда	34	42,0	21	39,6	0,98
Фібриляція передсердь	40	48,0	26	51,0	0,75
<b>НУНА II ФК</b>	<b>19</b>	<b>22,9</b>	<b>26</b>	<b>51,0</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>НУНА III-IV ФК</b>	<b>64</b>	<b>77</b>	<b>25</b>	<b>49,0</b>	<b>&lt;0,01</b>
ХОЗЛ	13	15,6	8	15,7	0,99
<b>Анемія</b>	<b>32</b>	<b>38,5</b>	<b>7</b>	<b>13,7</b>	<b>&lt;0,01</b>
Цукровий діабет	24	23,0	14	27,4	0,85
<b>Ниркова дисфункція (ШКФ &lt; 60 мл/хв/м<sup>2</sup>)</b>	<b>40</b>	<b>48,0</b>	<b>13</b>	<b>25,5</b>	<b>&lt;0,01</b>

На другому етапі роботи вивчали ключові показники, що характеризують стан обміну заліза у пацієнтів з ХСН в залежності від їх основних клінічних характеристик та параметрів, отриманих у процесі їх інструментального обстеження. Рівень феритину в плазмі був вірогідно нижчим у жінок, пацієнтів з анемією та з гіршою м'язевою витривалістю ( $r=0,165$ ,  $p=0,05$ ). Насичення трансферину залізом та рівень заліза у сироватці крові були нижчими у пацієнтів III-IV класу за НУНА, з анемією, нирковою дисфункцією, у пацієнтів з гіршими показниками толерантності до навантаження (дистанція 6-хвилинної ходи ( $r=0,313$ ,  $p<0,001$ ;  $r=0,327$ ,  $p<0,001$  відповідно), м'язева витривалість ( $r=0,344$ ,  $p<0,001$ ;  $r=0,327$ ,  $p<0,001$ ), індекс фізичної активності ( $r=0,198$ ,  $p=0,02$ ;  $r=0,239$ ,  $p=0,005$ ) та з гіршою якістю життя за анкетною MLHFQ ( $r=-0,275$ ,  $p=0,001$ ;  $r=-0,272$ ,  $p=0,001$ , відповідно). Рівень гепсидину 25 прямо корелював з рівнем сироваткового інсуліну ( $r=0,332$ ,  $p<0,001$ ), рівнями MCV ( $r=0,178$ ,  $p=0,04$ ) та MCH ( $r=0,24$ ,  $p=0,005$ ), НТЗ ( $r=0,234$ ,  $p=0,007$ ), дистанцією 6-хвилинної ходи ( $r=0,195$ ,  $p=0,02$ ), індексом фізичної активності ( $r=0,215$ ,  $p=0,014$ ) та обернено із кількістю балів порушення якості життя за MLHFQ ( $r=-0,17$ ,  $p=0,047$ ), рівнем ІЛ-6 ( $r=-0,24$ ,

$p=0,005$ ), цитруліну ( $r=-0,21$ ,  $p=0,019$ ) та трансферину у плазмі крові; у пацієнтів з ХСН та систолічною дисфункцією ЛШ показники обміну заліза не виявили залежності від її ступеня (величина ФВ), віку, етіології ХСН, наявності ФП, перенесеного ІМ та ХОЗЛ.

За даними бінарного логістичного аналізу, предикторами ЗД у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ були наявність анемії (OR 3,64,  $p=0,004$ ), III-IV функціональний клас за NYHA (OR 2,98,  $p=0,004$ ), гірша якість життя по Міннесотській анкеті (OR 1.02,  $p=0.01$ ). В той же час, менший ризик виникнення ЗД спостерігався в досліджуваних у II функціональному класі за NYHA (OR 0.34,  $p=0.004$ ), а також з більш високою витривалістю чотириголового м'яза стегна (OR 0.98,  $p=0.04$ ). Що стосується лабораторних параметрів, то ймовірність ЗД зменшується при більш високих значеннях гемоглобіну (OR 0.95,  $p<0.001$ ), MCV (OR 0.82,  $p<0.001$ ), MCH (OR 0.8,  $p=0.01$ ), ШКФ (OR 0.98,  $p=0.04$ ). Водночас більш високі рівні цитруліну (OR 1.01,  $p=0.02$ ) і NTproBNP (OR 1.002,  $p=0.01$ ) були достовірно асоційовані з ризиком виникнення у них ЗД. За результатами багатовимірного аналізу, основними незалежними предикторами ЗД виявилися MCV (OR 0.83,  $p=0.002$ ) еритроцитів і NTproBNP крові (OR 1.002,  $p=0.01$ ).

На подальшому етапі роботи вивчали довготерміновий прогноз пацієнтів із ХСН в залежності від наявності ЗД. Встановлено, що ЗД пов'язаний з гіршою довготривалою здатністю до виживання (смертність у групі ЗД становила 27 осіб (32%), у групі без ЗД - 7 осіб (14%),  $p=0,023$ ) і більшою частотою настання комбінованої критичної події (смерть/госпіталізація) ( $p=0,008$ ); в той час як відмінності показників клінічного прогнозу в залежності від рівня феритину плазми знаходилися в зоні пограничних значень статистичної достовірності ( $p=0,06$ ), а більш низькі величини НТЗ і Fe сироватки були асоційовані з істотно нижчою виживаністю ( $p=0,01$  та  $p=0,006$ , відповідно) і більш частою госпіталізацією ( $p=0,003$  та  $p=0,0003$ , відповідно) за загальний термін спостереження; виживання пацієнтів з ХСН протягом 12, 24 та 27,5 місяців спостереження було достовірно гіршим в групах з більш низькими значеннями НТЗ і Fe сироватки, але не феритину (Рис. 1,2).

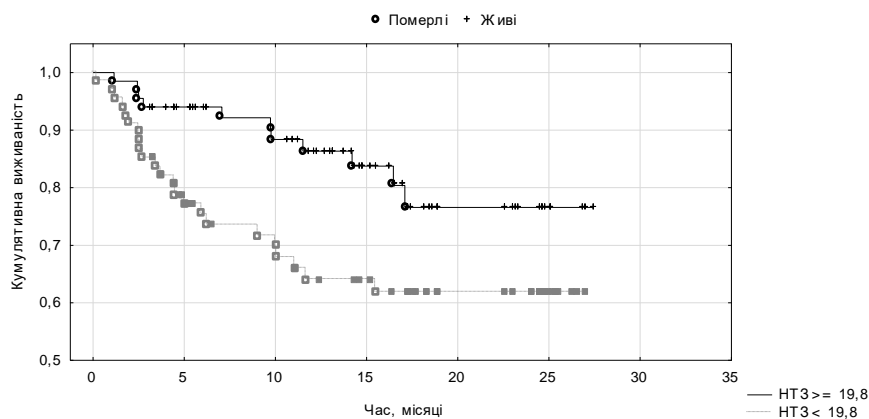


Рис. 1 Криві виживаності пацієнтів в залежності від концентрації НТЗ\* ( $p=0,01$ ).

Примітки: \* - за концентрацію були взяті медіанні значення НТЗ; термін спостереження до 27,5 місяців.

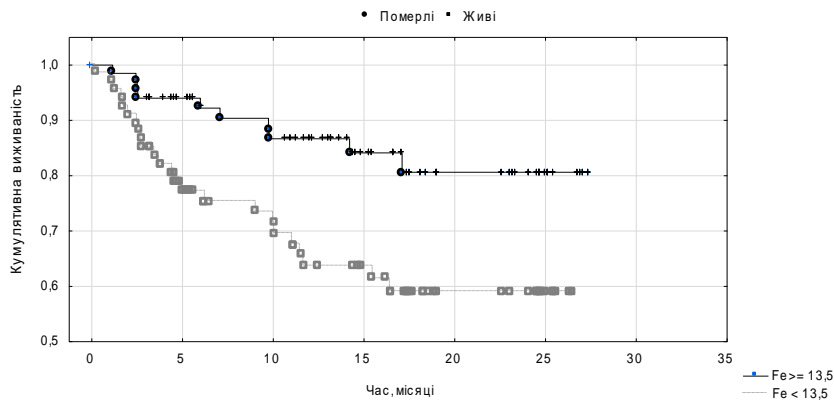


Рис. 2 Криві виживаності пацієнтів в залежності від концентрації заліза сироватки\* ( $p=0,006$ ).

Примітки: \* - за концентрацію були взяті медіанні значення сироваткового заліза; термін спостереження до 27,5 місяців.

Наші дані дозволяють поставити під сумнів необхідність облігатного визначення рівня феритину як одного з біомаркерів ЗД при ХСН зі зниженою ФВ ЛШ. В той же час, висока прогностична інформативність концентрації сироваткового заліза дозволяє розглядати можливість його використання як одного з параметрів ЗД у даній категорії пацієнтів.

Для аналізу різних типів ЗД, пацієнтів було поділено на три групи: хворі із функціональним ЗД, з абсолютним та без ЗД. Виявилось, що 27 хворих (21%) мають функціональний ЗД, 51 пацієнт (39,6%) - абсолютний ЗД, 50 (39,1%) пацієнтів не мають ЗД. Визначено, що у порівнянні з хворими з функціональним та з абсолютним ЗД, група без ЗД характеризується меншою часткою пацієнтів III-IV ФК за NYHA, кращими функціональними можливостями (дистанція 6 хвилинного тесту, м'язева витривалість, індекс фізичної активності), кращим станом якості життя, більшою величиною ФВ ЛШ та нижчим рівнем NTproBNP, меншим відсотком пацієнтів з анемією, більшими значеннями MCV, MCH та гепсидину, а також меншими рівнями циркулюючих інтерлейкіну 6, цитруліну; не встановлено статистично значущих відмінностей між групами пацієнтів із абсолютним та функціональним ЗД за віком, розподілом за функціональним класом, величиною ФВ ЛШ, часткою пацієнтів з анемією, дистанцією 6 хвилинної ходи, витривалістю чотирьохгодового м'яза стегна, кількістю балів порушення якості життя за MLHFQ, індексом фізичної активності, потік-залежною вазодилатаційною відповіддю плечової артерії, рівнями NTproBNP, цитруліну та гепсидину. Порівняно з пацієнтами з абсолютним ЗД, хворі з функціональним ЗД характеризувалися вищим рівнем гемоглобіну, більшими значеннями показників MCV та MCH, більшою концентрацією циркулюючого інтерлейкіну 6 та тенденцією ( $p=0,07$ ) до більших значень циркулюючого цитруліну (Рис. 3).

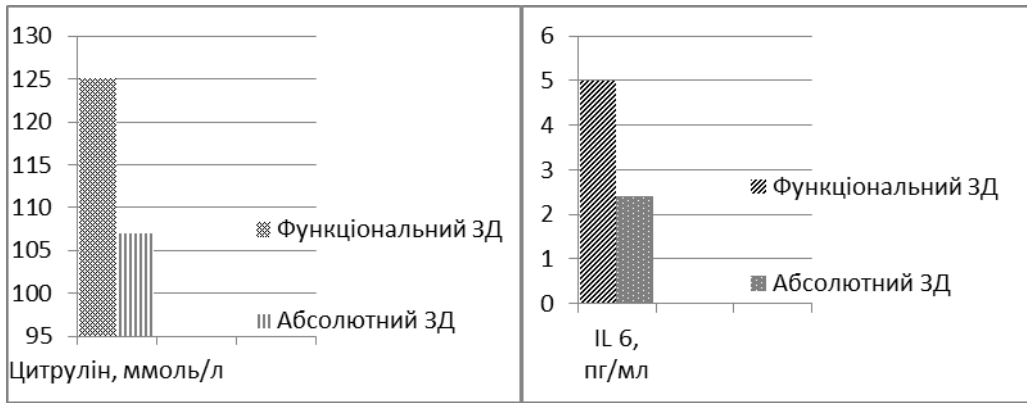


Рис. 3 Порівняльна характеристика рівнів циркулюючих цитруліну ( $p=0,07$ ) та інтерлейкіну 6 ( $p<0,05$ ) у пацієнтів із абсолютним та функціональним ЗД

Наявність як абсолютного, так і функціонального ЗД були сполучені з гіршою виживаністю та більш частою госпіталізацією пацієнтів з ХСН протягом 27,5 місяців спостереження у порівнянні з пацієнтами без ЗД. (Рис. 4).

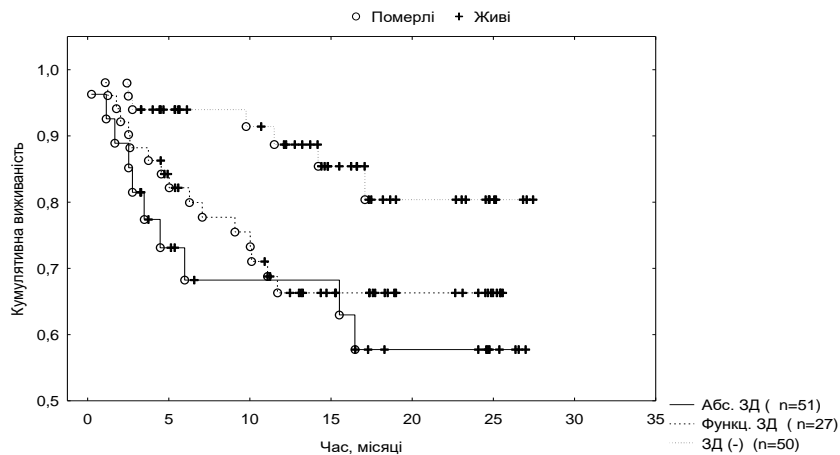


Рис. 4 Криві виживаності в залежності від наявності функціонального/абсолютного ЗД або відсутності ЗД ( $p=0,031$ ) за 27,5 місяців

На заключному етапі було здійснене порівняння груп пацієнтів без анемії в залежності від наявності залізодефіцитного стану. Було виявлено відсутність достовірної різниці між ними за віком, статтю, етіологією ХСН, найбільш поширеними коморбідними станами, частотою серцевих скорочень, потік-залежною вазодилатаційною відповіддю плечової артерії, показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки (величиною ФВ ЛШ, індексом кінцево-діастолічного об'єму). Водночас, достовірно більша кількість хворих із ЗД без анемії перебували у вищому класі за NYHA (III-IV), мали ниркову дисфункцію, менший індекс маси тіла, нижчий рівень систолічного артеріального тиску, гірший результат тесту з 6 хвилиною ходьбою та тесту з розгинанням нижньої кінцівки, а також гіршу якість життя за Міннесотським опитувальником якості життя при серцевій недостатності (Табл. 2).

Таблиця 2.

**Вік, індекс маси тіла, показники гемодинаміки, азотовидільної функції нирок, толерантності до фізичного навантаження та якості життя у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ без анемії в залежності від наявності ЗД.**

Показники	ЗД без анемії (n=51)	Без ЗД (n=44)	P
	Me (інтерквартильний розмах)	Me (інтерквартильний розмах)	
Вік, роки	60 (25;78)	57,5 (31;72)	0,384
<b>ІМТ (еуволемія)</b>	<b>27 (18;46)</b>	<b>30 (19;40)</b>	<b>0,035</b>
ЧСС уд/хв	75 (50;110)	72 (56)	0,224
<b>САТ, мм.рт.ст.</b>	<b>110 (90;145)</b>	<b>115 (100;135)</b>	<b>0,044</b>
ФВ ЛШ, %	26 (12;39)	33 (11;40)	0,076
іКДО	101 (60;184)	106 (52;184)	0,934
ПЗВД, %	5,2 (-1,9;16,5)	4,6 (0;19)	0,611
<b>ШКФ мл/хв/м<sup>2</sup></b>	<b>62 (22;107)</b>	<b>70 (14;107)</b>	<b>0,038</b>
<b>Дистанція 6-хв ходи, м</b>	<b>332 (0;525)</b>	<b>405 (45;552)</b>	<b>0,002</b>
<b>Витривалість 4-голового м'язу стегна, кількість рухів (еуволемія)</b>	<b>26 (0;160)</b>	<b>40 (5;115)</b>	<b>0,004</b>
<b>Анкета MLHFQ, бали</b>	<b>52 (2;90)</b>	<b>43 (4;76)</b>	<b>0,030</b>

Порівняльний аналіз лабораторних показників пацієнтів двох груп показав, що пацієнти із ЗД без анемії мали нижчі (хоча і в межах нормальних значень) рівні гемоглобіну, MCV, MCH та гепсидину. Одночасно було встановлено, що пацієнти з ЗД характеризуються вищими рівнями NTproBNP, інтерлейкіну 6 та цитруліну (Табл. 3).

Табл. 3

**Лабораторні показники пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ без анемії в залежності від наявності ЗД.**

Показники	ЗД без анемії (n=51)	Без ЗД (n=44)	P
	Me (інтерквартильний розмах)	Me (інтерквартильний розмах)	
Гемоглобін, г/л	146 (124;172)	154,5 (114;175)	<b>0,005</b>
MCV, fl	82,4 (73,5;94)	86 (77;97)	<b>&lt;0,001</b>
MCH, f/l	28,7 (22,5;33)	30 (27,5;33)	<b>&lt;0,001</b>

Показники	ЗД без анемії (n=51)	Без ЗД (n=44)	P
	Me (інтерквартильний розмах)	Me (інтерквартильний розмах)	
Цитрулін, ммоль/л	108 (11;342)	87,5 (48;157)	<b>0,002</b>
NTproBNP, нг/дл	550,8 (73;8769)	220 (25;1101)	<b>&lt;0,001</b>
ІЛ 6, пг/мл	2,8 (0,1;77,7)	1,4 (0,05;22)	<b>0,008</b>
Гепсидин, нг/мл	71 (12;145)	77,6 (35;153)	<b>0,021</b>

Не було встановлено статистично значущих відмінностей між групами пацієнтів із ЗД без анемії та з відсутністю ЗД за віком, частотою серцевих скорочень, величиною ФВ ЛШ, індексом КДО, станом вазодилатуючої функції ендотелію, за етіологією ХСН, частотою випадків фібриляції передсердь, артеріальною гіпертензією, перенесеним інфарктом міокарда в анамнезі, цукровим діабетом та хронічним обструктивним захворюванням легень. Наявність ЗД у пацієнтів без анемії була сполучена з гіршою виживаністю та більш частотою госпіталізацією пацієнтів з ХСН протягом 12 і 24 місяців спостереження (Рис. 5).

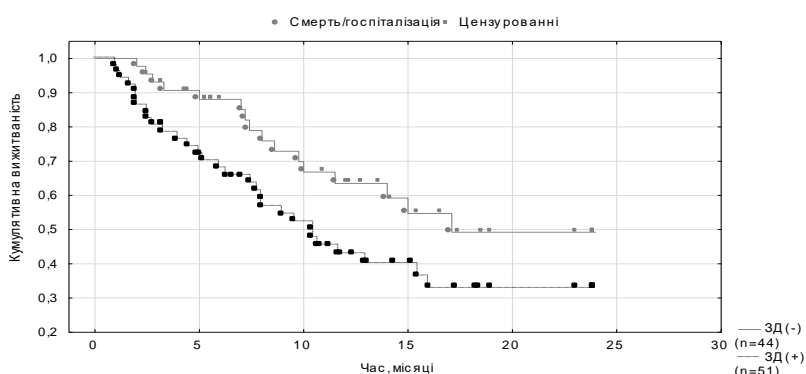


Рис. 5 Криві настання комбінованої точки у пацієнтів без анемії в залежності від наявності ЗД за 27,5 міс (p=0,04)

Вищенаведені дані обґрунтовують необхідність рутинного скринінгу залізодефіцитного стану серед пацієнтів з ХСН та нормальними рівнями гемоглобіну з метою наступного його подолання за допомогою препаратів заліза.

## ВИСНОВКИ

На основі вивчення стану обміну заліза у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ вирішена актуальна задача кардіології — вдосконалення диспансерного ведення пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ шляхом встановлення предикторів, прогностичного значення залізодефіцитного стану та окремих його показників при тривалому спостереженні.

1. Серед пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ залізодефіцитний стан, незалежно від наявності анемії, спостерігається у 62% випадків. Такі пацієнти у порівнянні з пацієнтами без ЗД, характеризуються більшою часткою хворих III-IV класу за NYHA (77 проти 49%,  $p < 0,01$ ) та хворих з нирковою дисфункцією (48 проти 25,5%,  $p < 0,01$ ), меншим ІМТ та нижчим рівнем гемоглобіну (140 (95;172) проти 151 (114;175) г/л,  $p < 0,001$ ), нижчим індексом фізичної активності, меншою дистанцією 6 хвилинної ходи (329 (0;525) проти 402 (30;552) м,  $p < 0,01$ ), меншою витривалістю чотирьохгодового м'язу стегна (329 (0;525) проти 402 (30;552) раз,  $p < 0,01$ ), гіршою якістю життя (54 (4;90) проти 46 (6;81) балів,  $p < 0,01$ ), поряд із достовірно вищим рівнем таких циркулюючих біомаркерів, як NTproBNP (526 (100,3765) проти 307 (35,604) нг/дл,  $p = 0,01$ ), інтерлейкін 6 (2,8 (0,1;90) проти 1,7 (0,05;22) пг/мл,  $p = 0,01$ ) та цитрулін (108 (11,342) проти 91 (48,304) ммоль/л,  $p < 0,01$ ).

2. Серед показників обміну заліза найменшу залежність від клінічних показників демонструє рівень феритину у плазмі, який корелює лише з рівнем гемоглобіну ( $r = 0,351$ ,  $p < 0,001$ ) та є нижчим у пацієнтів з анемією й меншою м'язовою витривалістю ( $r = 0,165$ ,  $p = 0,05$ ). На відміну від рівня феритину, насичення трансферину залізом та сироваткова концентрація останнього виявляють достовірні кореляційні зв'язки не тільки з зазначеними вище параметрами, а й з індексом фізичної активності ( $r = 0,198$ ,  $p = 0,02$ ;  $r = 0,239$ ,  $p = 0,005$ , відповідно), дистанцією 6 хвилинної ходи ( $r = 0,313$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = 0,327$ ,  $p < 0,001$ ) та зі ступенем зниження якості життя за Міннесотською анкетой ( $r = 0,275$ ,  $p = 0,001$ ;  $r = -0,272$ ,  $p = 0,001$ ).

4. За даними уніваріантного логістичного регресійного аналізу, предикторами наявності ЗД є III-IV функціональний клас за NYHA (RR=2,98), рівень гемоглобіну (RR=0,95), показник MCV (RR=0,80), ШКФ (RR=0,98), витривалість чотирьохгодового м'язу стегна (RR=0,98), кількість балів якості життя за Міннесотською анкетой (RR=1,02) та рівні циркулюючих NTproBNP (RR=1,002) і цитруліну (RR=1,01). У мультиваріантній регресійній моделі незалежними предикторами ЗД виявилися показник MCV (RR=0,83) та рівень NTproBNP (RR=1,002).

5. Наявність залізодефіцитного стану, а також значень НТЗ менше 19,8% та вмісту заліза у сироватці крові менше 13,5 ммоль/л асоційовані зі значуще нижчою виживаністю впродовж 12 місяців (для НТЗ  $p = 0,003$ , для Fe  $p = 0,003$ ) та 27,5 місяців (для НТЗ  $p = 0,01$ , для Fe  $p = 0,006$ ) та зі значуще більш частим досягненням комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація з серцево-судинних причин) впродовж наступних 27,5 місяців спостереження (для НТЗ  $p = 0,003$ , для Fe  $p < 0,001$ ). Водночас, рівень феритину у плазмі не був пов'язаний із вище зазначеними показниками наступного клінічного прогнозу.

6. Серед пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ абсолютний ЗД виявлений у 39% випадків, функціональний – у 21%. Порівняно з пацієнтами з абсолютним ЗД, хворі з функціональним ЗД характеризувалися вищими, але у межах референтних значень, величинами рівню гемоглобіну (145 проти 136 г/л,  $p = 0,02$ ) та показників MCV (84 проти 80 фл,  $p = 0,03$ ) та МСН (29 проти 27,3 пг,

$p=0,04$ ), більшими концентраціями циркулюючих інтерлейкіну 6 (5 проти 2,4 пг/мл,  $p=0,04$ ) та виразною тенденцією до більших рівнів цитруліну (125 проти 107 ммоль/л,  $p=0,07$ ) за відсутності достовірних відмінностей показників смертності та комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація з серцево-судинних причин).

7. Серед обстежених пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ анемія відсутня у 71% випадків. У свою чергу, серед пацієнтів без анемії ЗД спостерігається у 54%. Його наявність, у порівнянні із пацієнтами без анемії та без ЗД, сполучена із більшою часткою пацієнтів III-IV класу за NYHA (71 vs 41 % відповідно,  $p=0,003$ ), нижчими показниками фізичної спроможності (6-хвилинний тест, індекс фізичної активності, м'язова витривалість), гіршою якістю життя (52 (2;90) проти 43 (4;76),  $p=0,030$ ), більшими рівнями циркулюючих інтерлейкіну 6 (2,8 (0,1;77,7) проти 1,4 (0,05;22) пг/мл,  $p=0,008$ ), NTproBNP (550,8 (73;8769) проти 220 (25;1101) нг/дл,  $p<0,001$ ), цитруліну (108 (11;342) проти 87,5 (48;157) ммоль/л,  $p=0,002$ ) та гіршими показниками довготривалого клінічного прогнозу (смертність, комбінована критична подія) впродовж 12-27,5 місяців спостереження.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Всім пацієнтам з ХСН та зниженою ФВ ЛШ рекомендовано, незалежно від рівня гемоглобіну, проведення стандартизованого тесту на витривалість чотирьохголового м'язу стегна з метою скринінгу пацієнтів з ймовірним ЗД.

2. Пацієнтам з ХСН і зниженою ФВ ЛШ, що перебувають у гемодинамічно стабільному стані та мають низьку м'язеву витривалість (менше 30 разів за даними стандартизованого тесту з розгинання нижньої кінцівки) доцільне обов'язкове лабораторне визначення показників обміну заліза.

3. У пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ з метою стратифікації ризику несприятливої комбінованої події (смерть/госпіталізація) у першу чергу рекомендується використання лабораторного показника НТЗ або більш доступного, але не менш інформативного параметру – рівня сироваткового заліза.

4. Рекомендується особливу увагу в плані динамічного спостереження за станом хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ приділяти особам з насиченням трансферину залізом менше 19,8% або заліза сироватки менше 13,5 ммоль/л через зростання в них ймовірності настання смерті або комбінованої критичної події впродовж наступних 1 та 2 років.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Воронков ЛГ, Горбачова ВВ, Ляшенко АВ, Гавриленко ТІ, Мхітарян ЛС. Клініко-демографічна і інструментальна характеристика пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від наявності залізодефіциту. *Серце і судини*. 2018;2:31-37.



doi.org/10.30978/HV2018231. *(Автор здійснила літературний пошук, самостійно провела обстеження пацієнтів, статистичну обробку даних, узагальнила результати і сформулювала висновки (спільно з науковим керівником), підготувала статтю до друку).*

2. Воронков ЛГ, Горбачова ВВ, Ляшенко АВ, Гавриленко ТІ, Мхітарян ЛС. Показники обміну заліза у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від їх основних демографічних та клініко-інструментальних характеристик. *Український кардіологічний журнал*. 2018;4:52-58. *(Здобувач здійснила літературний пошук, брала участь в обстеженні пацієнтів, статистичній обробці даних, узагальнила результати і сформулювала висновки (спільно з науковим керівником), підготувала матеріал до друку).*

3. Воронков ЛГ, Горбачова ВВ, Ляшенко АВ, Гавриленко ТІ, Мхітарян ЛС. Предиктори залізодефіциту у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. *Сімейна медицина*. 2018;4(78):45-49. *(Автор здійснила пошук літературних джерел, особисто обстежила пацієнтів і збрала дані у процесі спостереження, статистично обробила, опрацювала і узагальнила отримані результати, сформулювала висновки (спільно з науковим керівником), підготувала статтю до друку).*

4. Горбачова ВВ, Ляшенко АВ, Гавриленко ТІ, Мхітарян ЛС, Воронков ЛГ. Клініко-інструментальна характеристика та клінічний прогноз у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від наявності та характеру залізодефіцитного стану. *Український кардіологічний журнал*. 2018;5:33-42. *(Автором здійснено літературний пошук, обстеження пацієнтів, узагальнення отриманих результатів і формулювання висновків (спільно з науковим керівником), підготовлено статтю до друку).*

5. Воронков ЛГ, Горбачова ВВ, Ляшенко АВ, Гавриленко ТІ, Мхітарян ЛС, Якушко ЛВ, Паращенко ЛП. Порівняльна клініко-інструментальна характеристика пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка без анемії в залежності від наявності залізодефіциту. *Український кардіологічний журнал*. 2018;6:65-72. *(Здобувач самостійно здійснила літературний пошук, обстеження пацієнтів, статистичну обробку даних, узагальнення результатів (спільно з науковим керівником), підготувала статтю до друку).*

6. Воронков ЛГ, Горбачева ВВ, Ляшенко АВ. Прогностическое значение железододефицита и показателей обмена железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология в Беларуси*. 2018;10(4):525-37. *(Здобувачем проведений аналіз літературних джерел, обстеження пацієнтів, статистична обробка даних, узагальнення результатів і формулювання висновків (спільно з науковим керівником), підготовка матеріалів до друку).*

7. Горбачова ВВ. Порівняльна клінічна характеристика пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю в залежності від наявності залізодефіциту.

*Український кардіологічний журнал*. 2017;(Дод. 1: Матеріали XVIII Нац. конгр. кардіологів України; 2017 Верес 20 – 22; Київ):156-7. (Здобувачем набрано фактичний матеріал, проведено його опрацювання, узагальнено отримані результати (спільно з науковим керівником), підготовлено матеріал до друку).

8. Горбачова ВВ. Предиктори та клініко-прогностичне значення стану обміну заліза при ХСН. *Український кардіологічний журнал*. 2018; (Дод 1: Матеріали XIX Нац. конгр. кардіологів України; верес 26-28; Київ):161-2. (Дисертантом набрано фактичний матеріал, виконано його опрацювання, сформульовано висновки (спільно з науковим керівником), підготовлено тези до друку).

9. Gorbachova VV, Lyashenko AV, Gavrilenko TI, Voronkov LG. Plasma ferritin and transferrin saturation in chronic heart failure: relation to clinical variables. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(Suppl. S1):567. doi:10.1002/ejhf.833 (Автор брала участь в обстеженні пацієнтів, провела статистичну обробку даних, узагальнення результатів та формулювання висновків (спільно з науковим керівником), підготувала тези до друку).

10. Gorbachova VV, Lyashenko AV, Gavrilenko TI, Voronkov LG. Iron deficient versus iron non-deficient chronic heart failure patients: which distinctions? *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(Suppl. S1):281. (Здобувач сформулювала досліджувану вибірку пацієнтів, опрацювала й узагальнила отримані результати (спільно з науковим керівником), підготувала тези до друку).

## АНОТАЦІЯ

**Горбачова В.В. Клініко-прогностичне значення стану обміну заліза при хронічній серцевій недостатності.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, Київ, 2019.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню диспансерного ведення пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ шляхом вивчення їх клініко-інструментальної характеристики в залежності від наявності ЗД, рівня показників обміну заліза, встановлення предикторів, прогностичного значення залізодефіцитного стану та окремих його параметрів при тривалому спостереженні, вивчення типів ЗД та ЗД окремо від анемії. Вперше встановлено прямий зв'язок між біомаркерами низькоінтенсивного запалення/оксидантного стресу, NTproBNP та наявністю ЗД; виділені кількісні критерії стратифікації довготермінового клінічного ризику, що ґрунтуються на окремих показниках стану обміну заліза.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, залізодефіцит, залізо сироватки, феритин, насичення трансферину залізом.

## АННОТАЦИЯ

**Горбачева В.В. Клинико-прогностическое значение состояния обмена железа при хронической сердечной недостаточности.** - Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - кардиология. - Государственное учреждение «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеска» Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, 2019.

Диссертационная работа посвящена усовершенствованию диспансерного ведения пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ путем изучения их клинико-инструментальной характеристики в зависимости от наличия ЖД, уровня показателей обмена железа, установления предикторов ЖД, прогностического значения железодефицитного состояния и отдельных его параметров, изучения типов ЖД и ЖД отдельно от анемии. Впервые установлена прямая связь между биомаркерами низкоинтенсивного воспаления/оксидантного стресса, NTproBNP с наличием ЖД; выделены количественные критерии стратификации долгосрочного клинического риска, основанные на отдельных показателях состояния обмена железа.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, железодефицит, железо сыворотки, ферритин, насыщение трансферрина железом.

## SUMMARY

**Gorbachova V.V. The state of iron metabolism clinical and prognostic value in chronic heart failure.** - Qualification scientific work on the rights of manuscript.

Thesis for obtaining a Candidate of Medical Sciences degree in specialty 14.01.11 "cardiology". - State Institution "National Scientific Center "Institute of Cardiology named after academician M.D. Strazhesko" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev, 2019.

The thesis is devoted to the improvement in a follow-up management of patients with CHF and reduced LV EF by studying their clinical and instrumental characteristics, in regard of an iron deficiency presence, iron metabolism indices levels, establishing iron deficiency state predictors, ID and its separate parameters prognostic value during long-term observation, studying ID types and ID without anaemia.

The paper presents cardiology's actual scientific problem in detecting iron deficiency in patients with CHF and reduced LV EF.

The study included 134 CHF patients II-IV NYHA class with LV EF  $\leq$  40% with the background of ischemic heart disease (77%) or dilated cardiomyopathy (23%), median age was 59.5 (54;68) years, 113 (83%) were men and 21 (15%) - women. Iron deficiency was detected in 62 % patients. The observation period lasted until 27.5 months.

Patients with ID compared to non-ID patients were characterized by a greater proportion of III-IV NYHA class patients and patients with renal dysfunction, lower BMI and lower hemoglobin levels, lower physical activity index, less 6 minutes

walking test distance, less thigh quadriceps durability, worse quality of life, along with a significantly higher level of circulating biomarkers such as NTproBNP, interleukin 6 and citrulline.

When analyzing data to determine the predictors of ID detection, it was found that the risk of ID development increased with the NYHA class III-IV, worse GFR, worse four-headed hip muscle endurance, and poorer quality of life by the Minnesota Questionnaire. ID presence was not interconnected with the MI history or the AF presence, central (SBP, DBP) hemodynamic and structural-functional LV state parameters (EVD, LVEF, myocardial mass index). ID laboratory predictors were hemoglobin, MCV, NTproBNP and plasma citrulline. Based on the multivariate analysis results, independent ID predictors were found to be MCV and NTproBNP.

The iron deficiency presence, as well as TSAT values less than 19.8% and serum iron less than 13.5 mmol /L were associated with significantly lower 12 and 27.5 months survival and with significantly more frequent combined critical event achievement (death or hospitalization for cardiovascular causes) over the next 27.5 months follow-up. At the same time, the ferritin plasma level was not associated with the above-mentioned clinical prognosis indicators.

Among patients with CHF and rLV EF absolute ID was detected in 39% of cases, functional - in 21%. Compared to patients with absolute ID, patients with functional ID were characterized by higher, but within the reference values, hemoglobin, MCV and MCH levels, higher circulating interleukin 6 and citrulline concentrations, in the absence of significant differences in mortality and combined critical events (death or hospitalization for cardiovascular reasons).

Among examined patients with CHF and rLV EF, anemia was absent in 71% of cases. In turn, among patients without anemia, ID was observed at 54%. Its presence, in comparison with non-anemia and non-ID patients, was associated with a higher proportion of patients in NYHA III-IV, lower physical capacity (6-minute test, index of physical activity, muscular endurance), poorer quality of life, higher interleukin 6, NTproBNP, and citrulline levels and the worst long-term clinical outcomes (mortality, combined critical event) during 12-27.5 months of follow-up.

For the first time, a direct link between low-intensity inflammation / oxidant stress biomarkers, NTproBNP and the presence / severity of ID was established. For the first time, quantitative criteria for long-term clinical risk stratification in patients with CHF and rLV EF, based on iron state metabolism separate indicators (transferrin saturation, iron), were determined.

For the first time, it has been established that more than half of CHF patients without anemia have ID and are characterized by worse clinical and functional parameters, higher low intensity systemic inflammation and oxidative stress values, and worse long-term prognosis.

Thus, it is advised to conduct all patients with CHF and reduced LV EF, regardless of hemoglobin level, a standardized four-headed hip muscle endurance and with the number of lower limb extensions less than 30 times to perform ID laboratory tests; to use TSAT or serum iron levels as more accessible in patients with CHF and reduced LV EF with a view to stratify clinical risk; to define prognostic criteria for the

mortality risk in patients with CHF and reduced LV EF with their long-term follow-up, based on the assessment of TSAT and serum iron levels.

**Key words:** chronic heart failure, iron deficiency, serum iron, ferritin, saturation of transferrin with iron.

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ:

АГ – артеріальна гіпертензія  
 ДКМП – дилатаційна кардіоміопатія  
 ЕКГ – електрокардіограма  
 ЕхоКГ – ехокардіографія  
 ЗД – залізодефіцит  
 ЖД – залізодефіцит  
 ФВ ЛЖ – фракція выброса левого желудочка  
 іКДО – індекс кінцево-діастолічного об'єму  
 ІЛ 6 – інтерлейкін 6  
 ІМ – інфаркт міокарда  
 ІМТ – індекс маси тіла  
 ІХС – ішемічна хвороба серця  
 НТЗ – насичення трансферину залізом  
 ПЗВД - потік-залежна вазодилатація плечової артерії  
 САТ – систолічний артеріальний тиск  
 ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка  
 ФК – функціональний клас  
 ФП – фібриляція передсердь  
 ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень  
 ХСН – хронічна серцева недостатність  
 ЧСС – частота серцевих скорочень  
 ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації  
 ЦД – цукровий діабет  
 АФ – atrial fibrillation (фібриляція передсердь)  
 ВМІ – body mass index (індекс маси тіла)  
 СНФ – chronic heart failure (хронічна серцева недостатність)  
 DASI - індекс побутової фізичної активності університету Дюка  
 DBP – diastolic blood pressure (діастолічний тиск)  
 Fe – залізо сироватки  
 EVD – endothelium vasodilation (ендотеліальна вазодилатація)  
 Нб - гемоглобін  
 ID – iron deficiency (залізодефіцит)  
 МСН – середній об'єм гемоглобіну  
 МСV – середній корпускулярний об'єм еритроцитів  
 MLHFQ – Міннесотський опитувальник якості життя при серцевій недостатності  
 NTproBNP – N-термінальний фрагмент натрійуретичного пептиду  
 NYHA – класифікація ФК за New York Heart Association  
 OR – відношення шансів

rLV EF – reduced left ventricular ejection fraction (знижена фракція викиду лівого шлуночка)

SBP – systolic blood pressure (систоличний тиск)

TSAT – transferrin saturation (насичення трансферину залізом)

Підписано до друку 09 квітня 2019р.  
Формат 60x90<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Папір офсетний. Друк різнографічний.  
Кількість умовних друкованих аркушів 0,9  
Тираж 100 екз. Замовлення №1649.  
Суб'єкт видавничої діяльності занесено до державного реєстру №620049 13.10.2008,  
ПРІНТЦЕНТР, м.Київ, вул. Політехнічна, 16

