

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

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ГОРБАЧОВА ВІРА ВІКТОРІВНА

УДК 616.12-008.46-036.12-098

ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.11 - кардіологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



В.В. Горбачова

Науковий керівник:
ВОРОНКОВ ЛЕОНІД ГЕОРГІЙОВИЧ
Доктор медичних наук, професор

Київ – 2019

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». - Виконана на базі Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, Київ, 2019.

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, Київ, 2019.

Дисертаційна робота мала на меті з'ясувати клініко-прогностичне показників обміну заліза та уточнити підходи для виявлення залізодефіцитного стану у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ).

Для досягнення поставленої мети було обстежено 134 пацієнта з ХСН II – IV функціонального класу (ФК) за NYHA з ФВ ЛШ ≤ 40 % на фоні ішемічної хвороби серця (ІХС) (77%) або дилатаційної кардіоміопатії (23%), медіана віку пацієнтів дорівнювала 59,5 (54; 68) років, серед обстежених було 113 (83 %) чоловіків та 21 (15 %) жінок. В дослідженні переважали хворі з ІХС (77 %) та хворі з поєднанням ІХС і гіпертонічної хвороби (ГБ) (70 %). Відсоток пацієнтів, що перенесли інфаркт міокарда (ІМ) в анамнезі дорівнював 41 %, із супутньою фібриляцією передсердь (ФП) – 49 %, 28 % хворих мали таку коморбідну патологію, як цукровий діабет, у 29 % була виявлена анемія. Залізодефіцит був виявлений у 61,9 відсотків пацієнтів. Медіана давності ХСН становила 24 місяця. Період спостереження тривав до 27,5 місяців. Початком спостереження вважали дату зачислення хворого до дослідження, кінцевою точкою – дату смерті або виживання на 24.04.2018р.

Оцінка виживання хворих протягом періоду спостереження проводилась за допомогою телефонного спілкування та потового листування.

Пацієнти були включені в дослідження в еуволемічному стані і отримували стандартну фармакотерапію ХСН згідно рекомендацій Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності, яке включало в себе діуретики, бета-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту та інші.

Опрацювання даних дослідження проводили за допомогою таблиць “Excel” та пакету програми “STATISTICA for Windows. Release 12.0”.

В ході нашого дослідження було проаналізовано 102 показника загальноклінічного обстеження і спеціальних інструментальних та лабораторних методів. Отримані дані свідчать, що серед обстежених пацієнтів із залізодефіцитом (ЗД) та без такого не виявлено статистично значущих відмінностей між групами пацієнтів із ЗД та без ЗД за статтю, віком, частотою серцевих скорочень, величиною ФВ ЛШ, індексом кінцево-діастольного об’єму, станом вазодилатуючої функції ендотелію, а також етіологією ХСН, частотою випадків фібриляції передсердь, артеріальною гіпертензією, перенесеного інфаркту міокарда, цукрового діабету та хронічного обструктивного захворювання легень.

Пацієнти із ЗД у порівнянні з пацієнтами без ЗД, характеризувалися більшою часткою хворих III-IV класу за NYHA та хворих з нирковою дисфункцією, меншим індексом маси тіла та нижчим рівнем гемоглобіну, нижчим індексом фізичної активності, меншою дистанцією 6 хвилинної ходи, меншою витривалістю чотирьохгодового м’язу стегна, гіршою якістю життя, поряд із достовірно вищим рівнем таких циркулюючих біомаркерів, як NTproBNP, інтерлейкін 6 та цитрулін.

Серед показників обміну заліза найменшу залежність від клінічних показників демонструє рівень феритину у плазмі, який корелює лише з рівнем гемоглобіну та є нижчим у пацієнтів з анемією й меншою м’язовою витривалістю. На відміну від рівня феритину, насичення трансферину залізом (НТЗ) та сироваткова концентрація останнього виявляють достовірні кореляційні зв’язки не тільки з зазначеними вище параметрами, а й з

індексом фізичної активності, дистанцією 6 хвилинної ходи (прямий зв'язок) та зі ступенем зниження якості життя за Міннесотською анкетною (обернений зв'язок).

При аналіз даних для визначення предикторів виявлення ЗД було з'ясовано, що ризик виявлення ЗД зростає з III-IV функціональним класом за NYHA, нижчою швидкістю клубочкової фільтрації, гіршою витривалістю чотирьохгодового м'язу стегна, нижчою кількістю балів якості життя за Міннесотською анкетною. Наявність ЗД не сполучена з перенесеним ІМ або наявністю ФП, показниками центральної (частота серцевих скорочень, систолічний артеріальний тиск, діастолічний артеріальний тиск) гемодинаміки та параметрами структурно-функціональними стану ЛШ (індекс КДО, ФВ, індекс маси міокарда). Лабораторними предикторами ЗД є рівень гемоглобіну, показника MCV, NTproBNP і цитруліну у плазмі. За результатами багатовимірної аналізу незалежними предикторами ЗД виявилися рівні показнику MCV та NTproBNP.

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

Серед пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ абсолютний ЗД був 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 та показників MCV та MCH, більшими концентраціями циркулюючих інтерлейкіну 6 та цитруліну за відсутності достовірних відмінностей показників смертності та комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація з серцево-судинних причин).

Серед обстежених пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ анемія була відсутня у 71% випадків. У свою чергу, серед пацієнтів без анемії ЗД спостерігався у 54%. Його наявність, у порівнянні із пацієнтами без анемії та без ЗД, була сполучена із більшою часткою пацієнтів III-IV класу за NYHA, нижчими показниками фізичної спроможності (6-хвилинний тест, індекс фізичної активності, м'язова витривалість), гіршою якістю життя, більшими рівнями циркулюючих інтерлейкіну 6, NTproBNP, цитруліну та гіршими показниками довготривалого клінічного прогнозу (смертність, комбінована критична подія) впродовж 12-27,5 місяців спостереження.

Наукова новизна нашого дослідження полягає в тому, що у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ анемія відсутня у 71% випадків, при чому більше половини таких хворих мають ЗД. Показано, що у порівнянні з пацієнтами без ЗД пацієнти з як абсолютним, так і функціональним ЗД характеризуються 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 встановлений прямий зв'язок між біомаркерами низькоінтенсивного запалення / оксидантного стресу, NTproBNP та наявністю / вираженістю ЗД. Вперше виділені кількісні критерії стратифікації довготермінового клінічного ризику у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, що ґрунтуються на окремих показниках стану обміну заліза (насичення трансферину залізом, сироваткове залізо).

Вперше встановлено, що серед пацієнтів з ХСН без анемії більше половини мають ЗД та характеризуються гіршими показниками клініко-функціонального стану, вищими значеннями маркерів низько-інтенсивного системного запалення й оксидантного стресу та гіршим довготерміновим прогнозом.

Значення результатів дослідження для клінічної практики полягає у проведенні пацієнтам з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, незалежно від рівня гемоглобіну, стандартизованого тесту на витривалість чотирьохгодового м'язу стегна з метою скринінгу пацієнтів з ймовірним ЗД, а при кількості розгинань нижньої кінцівки менше 30 раз доцільно проводити лабораторні тестії на наявність ЗД; використанні показника НТЗ або рівня сироваткового заліза, як більш доступного у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ з метою стратифікації клінічного ризику; визначені прогностичних критеріїв стратифікації ризику смертельного наслідку пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ при їх довготривалому спостереженні, що базується на оцінці рівнів НТЗ та сироваткового заліза.

Ключові слова: серцева недостатність, залізодефіцит, феритин, насичення трансферину залізом, сироваткове залізо, предиктори, прогноз.

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.

Scientific degree dissertation for Medical Sciences Candidate in specialty 14.01.11 "Cardiology".

Dissertation was made on the basis of State Institution "National Scientific Center "Institute of Cardiology named after academician M.D. Strazhesko" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2019.

The defense of the thesis will take place in National Scientific Center "Institute of Cardiology named after academician M.D. Strazhesko" of NAMS of Ukraine, Kyiv, 2019.

The dissertation was aimed to find out iron metabolism clinical and prognostic indicators and to clarify approaches for detecting iron deficiency in

patients with chronic heart failure (CHF) and reduced left ventricular ejection fraction (LVEF).

In order to achieve this goal, 134 CHF patients II-IV NYHA class with LV EF $\leq 40\%$ with the background of ischemic heart disease (77%) or dilated cardiomyopathy (23%) were examined, median age was 59.5 (54;68) years, 113 (83%) were men and 21 (15%) - women. In the study dominated patients with coronary artery disease (77%) and patients with a combination of CAD and hypertension (70%). The percentage of patients with a history of myocardial infarction (MI) was 41%, with concomitant atrial fibrillation (AF) - 49%; 28% had a comorbidity such as diabetes mellitus, 29% had anemia. Iron deficiency was detected in 62 % patients. The history of CHF median was 24 months. The observation period lasted until 27.5 months. The beginning of the observation was considered the date of patient's enrollment to the study, the end point was the death date or survival on April 24, 2018.

The survival assessment during the observation period was carried out using telephone communication and postal correspondence.

Patients were included in the study in euvolemic state, received standard CHF pharmacotherapy in accordance with the Cardiologists of Ukraine Association recommendations for the diagnosis and treatment of chronic heart failure which included diuretics, beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors and other.

The study data was processed using Excel spreadsheets and the STATISTICA for Windows program package. Release 12.0.

In our study 102 general-clinical examination and special instrumental and laboratory methods indicators were analyzed. The obtained data indicated that among the examined patients with and without ID, there were no statistically significant differences between the groups in terms of sex, age, heart rate, LV EF magnitude, EDV index, vasodilating endothelial function, and also the etiology of CHF, the incidence of atrial fibrillation, arterial hypertension, myocardial infarction, diabetes mellitus and chronic obstructive pulmonary disease.

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.

Among the iron metabolism indicators, the lowest dependence on clinical parameters is demonstrated by the level of plasma ferritin, which correlates only with the hemoglobin level and is lower in patients with anemia and lower muscular endurance. In contrast to the ferritin level, the transferrin saturation and serum iron reveal reliable correlations not only with the above parameters, but also with the physical activity index, the 6-minute walking test distance (direct connection) and the quality of life decline degree by Minnesota questionnaire (inverse relationship).

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 (BP, SBP, DBP) hemodynamic and structural-functional LV state parameters (EDV index, 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.

The scientific novelty of our study is that in patients with CHF and rLV EF, anemia is absent in 71% of the cases, with more than half of these patients having ID. It has been shown that in comparison with patients without ID, patients with both absolute and functional ID were characterized by decreased functional capabilities and the worst long-term clinical prognosis in the absence of appropriate differences in age, hemodynamics, LVEF, CHF aethiology, and the proportion of patients with concomitant states (arterial hypertension, atrial fibrillation, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes mellitus).

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.

The study results significance for clinical practice is:

- to conduct patients with CHF and reduced LV EF, regardless of hemoglobin level, a standardized four-headed hip muscle endurance test in order to screen patients with a possible ID, 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: heart failure, iron deficiency, ferritin, transferrin saturation, serum iron, predictors, prognosis.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗАТЕМОЮ 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.

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.

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.

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.

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.

6. Воронков ЛГ, Горбачева ВВ, Ляшенко АВ. Прогностическое значение железodefицита и показателей обмена железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология в Беларуси*. 2018;10(4):525-37.

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.

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.

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

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.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ.....	14
ВСТУП	16
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	23
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ ТА МЕТОДИКИ ЇХ ОБСТЕЖЕННЯ	
2.1 Клінічна характеристика пацієнтів.....	51
2.2 Методи обстеження пацієнтів.....	54
2.2.1 Лабораторні методи обстеження.....	54
2.2.2 Інструментальні методи обстеження.....	57
2.2.3 Оцінка функціональної спроможності	60
2.2.4 Оцінка якості життя	61
2.2.5 Перелік і об'єм медикаментозної терапії.....	64
2.2.6 Методи обчислення та аналізу даних.....	65
РОЗДІЛ 3. СТАН ОБМІНУ ЗАЛІЗА ТА ПОКАЗНИКИ КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХСН ТА ЗНИЖЕНОЮ ФВ ЛШ.	67
3.1. Клініко- інструментальна характеристика пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від наявності залізодефіциту.....	67
3.2. Показники обміну заліза у пацієнтів з ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від їх основних показників їх клініко-інструментальних обстеження.....	75
РОЗДІЛ 4. ПРЕДИКТОРИ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТУ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ І ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА.....	84

РОЗДІЛ 5. ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТУ І ПОКАЗНИКІВ ОБМІНУ ЗАЛІЗА У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ І ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА.....	90
---	-----------

РОЗДІЛ 6. КЛІНІКО-ІСТРУМЕНТАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ З ХСН І ЗНИЖЕНОЮ ФВ ЛШ ТА ПОКАЗНИКИ ЇХ КЛІНІЧНОГО ПРОГНОЗУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ХАРАКТЕРУ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОГО СТАНУ.....	103
---	------------

6.1. Порівняльна клініко-інструментальна характеристика пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та показники їх клінічного прогнозу у групах пацієнтів з абсолютним та з функціональним ЗД.....	103
---	-----

6.2. Порівняльна клініко-інструментальна характеристика пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та показники їх клінічного прогнозу у групах пацієнтів без анемії в залежності від наявності в них ЗД.....	111
--	-----

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	120
--	------------

ВИСНОВКИ.....	145
----------------------	------------

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	148
------------------------------------	------------

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	149
--	------------

ДОДАТКИ.....	169
---------------------	------------

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ І СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АМР - антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів

АТ-II – ангіотензин II

БАБ – бета-адреноблокатор

БРА II - блокатори рецепторів ангіотензину II

ДКМП – дилатаційна кардіоміопатія

ЕКГ – електрокардіограма

ЕхоКГ – ехокардіографія

ЗД – залізодефіцит

ІАПФ – інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту

ІКДО – індекс кінцево-діастолічного об'єму

ІЛ 6 – інтерлейкін 6

ІМ – інфаркт міокарда

ІММ – індекс маси міокарда

ІМТ – індекс маси тіла

ІХС – ішемічна хвороба серця

ЛП – ліве передсердя

ЛШ – лівий шлуночок

НТЗ – насичення трансферину залізом

ПЗВД - потік-залежна вазодилатація плечової артерії

РААС – ренін-ангіотензін-альдостеронова система

САС – симпато-адреналова система

САТ – систолічний артеріальний тиск

ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка

ФК – функціональний клас

ФП – фібриляція передсердь

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень

XCH – хронічна серцева недостатність

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

ЦД – цукровий діабет

AF – atrial fibrillation (фібриляція передсердь)

BMI – body mass index (індекс маси тіла)

CHF – 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)

Hb - гемоглобін

ID – iron deficiency (залізодефіцит)

MCH – середній об'єм гемоглобіну

MCV – 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 (сistolічний тиск)

TSAT – transferrin saturation (насичення трансферину залізом)

vs - проти

ВСТУП

Актуальність теми.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) являється найбільш частим ускладненням практично усіх захворювань системи кровообігу [1]. Не дивлячись на значні досягнення в області медикаментозного і хірургічного лікування таких хворих, поширеність ХСН не тільки не знижується, але й продовжує зростати [1]. Це обумовлено як старінням населення у розвинутих країнах, так і збільшенням кількості пацієнтів з серцево-судинною патологією, які, завдяки ефективності лікувальних заходів, доживають до тієї стадії хвороби, при якій зростає вірогідність виникнення і прогресування ХСН [2]. Актуальність проблеми ХСН визначається й понині високою смертністю таких пацієнтів, яка, за даними останніх обсерваційних досліджень, сягає 30-60% впродовж 3-5 років [3, 4, 5]. Іншим, не менш важливим, клінічним аспектом є суттєве погіршення якості життя таких пацієнтів, зумовлене, насамперед, зниженням їх фізичної спроможності [6].

Намагаючись зрозуміти і вплинути на патомеханізми ХСН задля покращення якості життя і прогнозу цих хворих, необхідно розглядати цей синдром не відокремлено, а у комплексі із коморбідними станами, які часто поєднуються з ХСН [7]. Одним з клінічно значущих метаболічних розладів, притаманних ХСН, є залізоцефіцит (ЗД) [8, 9]. В останні роки показано, що феномен ЗД при ХСН значно більш розповсюджений, ніж анемія [10] та може негативним чином впливати на клінічний стан, якість життя, частоту госпіталізацій та прогноз таких пацієнтів [11, 12]. Попри це, визначення показників обміну заліза при обстеженні пацієнта з ХСН поки що не входить до обов'язкових методів дослідження [24].

Усе наведене вище обґрунтовує актуальність оцінки залізодефіцитного стану у пацієнтів з ХСН, аналізу клініко-інструментальної характеристики даних пацієнтів, визначенні у них прогностичного значення ЗД, пошуку предикторів виявлення ЗД, порівняння типів ЗД, а також вивчення

залізодефіцитного стану, незалежно від анемії. Дані питання вивченні до теперішнього часу у світі недосконально а окремі не вивчалися зовсім. Що стосується України - таких досліджень взагалі не проводилося. Оцінка залізодефіцитного стану даної категорії хворих може мати суттєве клінічне значення, оскільки може забезпечити додатковою інформацією щодо перебігу захворювання і надати лікарю важилі впливу.

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

Дана робота виконувалася в межах наукових тем відділу серцевої недостатності Державної Установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» АМН України «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 дослідження.

Удосконалити підходи до прогнозування перебігу ХСН зі зниженою ФВ ЛШ на основі вивчення клініко-прогностичної ролі стану обміну заліза у даної категорії пацієнтів.

При виконанні роботи вирішувались наступні завдання:

1. Оцінити, розповсюдженість залізодефіцитного стану серед пацієнтів диспансерної групи з гемодинамічно стабільною ХСН та зниженою ФВ ЛШ, дати порівняльну клініко-інструментальну характеристику пацієнтів з наявним ЗД та без нього.
2. Визначити зв'язок різних клініко-інструментальних параметрів з окремими показниками обміну заліза у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

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

4. З'ясувати прогностичне значення ЗД та його окремих параметрів у відповідній (див. вище) категорії пацієнтів.

5. Дати порівняльну характеристику пацієнтів з істиним (абсолютним) та з функціональним ЗД за основними клініко-інструментальними параметрами та показниками їх клінічного прогнозу.

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

7. 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, клінічні, 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). Діагностика фізичної спроможності хворих з ХСН з різним рівнем залізодефіциту (тест з 6-хвилинною ходьбою, тест з розгинанням нижньої кінцівки). Оцінювання якості життя хворих (Міннесотська анкета) та побутової активності (анкета університету Дюка). 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 61,9% цих хворих мають ЗД. Вперше показано, що у порівнянні з пацієнтами без ЗД пацієнти з як абсолютним, так і функціональним ЗД характеризувалися 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 низькоінтенсивного запалення, оксидантного стресу, концентрацією циркулюючого NTproBNP та наявністю і вираженістю ЗД. Вперше виділені кількісні критерії стратифікації довготермінового клінічного ризику у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, що ґрунтуються на окремих показниках стану обміну заліза (насичення трансферину залізом, сироваткове залізо).

Вперше встановлено, що серед пацієнтів з ХСН без анемії більше половини мають ЗД та характеризуються гіршими показниками клініко-функціонального стану, вищими значеннями маркерів низько-інтенсивного системного запалення й оксидантного стресу та гіршим довготерміновим прогнозом.

Практичне значення отриманих результатів.

1) Запропоновано доступний підхід до первинного скринінгу пацієнтів з ймовірним ЗД, а саме тест на витривалість чотирьохголового м'язу стегна.

2) Визначені кількісні прогностичні 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).

3) У пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ встановлена висока інформативність показника рівня сироваткового заліза, що може застосовуватися в якості альтернативи менш доступним рекомендованим біомаркерам (феритин, насичення трансферину залізом).

4) 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 зібрала 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.

Розділ 1.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. ХСН. Медико-соціальне значення, етіологія, прогноз.

1.1.1. Епідеміологія

Серцева недостатність (СН) являє собою синдром, який асоційований із високим рівнем смертності та значними економічними витратами [13]. Це третє за частотою виникнення серцево-судинне захворювання та третя головна причина кардіоваскулярної смертності по всьому світі [14]. Незважаючи на досягнення у лікуванні даної нозології [6], встановлення діагнозу СН передвіщає поганий прогноз [15].

Показник поширеності залежить від застосовуваних критеріїв для визначення СН. У розвинених країнах приблизна її оцінка становить 1-2% від дорослої популяції, а в осіб віком >70 років вона зростає до $\geq 10\%$ [16]. Серед пацієнтів віком >65 років, які зі скаргами на задишку під час навантаження звертаються до закладів надання первинної допомоги, на недіагностовану СН (переважно СН зі збереженою фракцією викиду (ФВ) страждає кожна шоста особа [17]. У чоловіків і жінок віком 55 років ризик виникнення СН упродовж подальшого життя становить 33 і 28% відповідно [18]. Згідно з експертними оцінками, кількість пацієнтів з ХСН у США складає близько 5 мільйонів [19], в Україні – 800000 осіб [20]. Поширеність СН зросла вдвічі за останні 25 років і надалі очікується подальший приріст [21, 22]. Старіння населення, краще виживання пацієнтів з інфарктом міокарду (з наступним прогресуванням насосної дисфункції) вочевидь призведе до збільшення поширеності СН у наступні десятиліття [15]. Відносна поширеність СН зі збереженою і зі зниженою ФВ ЛШ складає близько 50/50% [23]. Переважання СН із збереженою ФВ ЛШ в значній мірі збільшується з віком [18]. Цей тип СН частіше зустрічається у жінок, хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) та фібриляцією передсердь (ФП) і значно рідше після ІМ і з блокадою лівої ніжки пучка Гіса [2].

1.1.2. Етіологія

Найважливішим для діагностики СН є встановлення її етіологічного чинника. Єдиної класифікації причин СН, призначеної для загального використання, наразі не існує [24]. Багато пацієнтів мають декілька різних – як серцевосудинних, так і екстракардіальних – захворювань, що спричиняють СН [24]. До факторів ризику виникнення СН зокрема належать вік, чоловіча стать, артеріальна гіпертензія (АГ), гіпертрофія лівого шлуночка, інфаркт міокарда, цукровий діабет, ураження клапанів, перикарда, ендокарда, серцеві аритмії, ожиріння, хіміотерапія, альбумінурія тощо [15]. Ішемічна хвороба серця (ІХС) та АГ складають близько $\frac{3}{4}$ всіх причин ХСН [25]. Відносний внесок різних факторів, які спричиняють СН у населення змінюється також з часом. За даними Фрамінгемського дослідження серця з 1950х років постійно зменшувався внесок клапанних захворювань у виникнення СН, в той час як доля коронарної хвороби серця суттєво зростала [26]. Втім, визначити точну причину ХСН часто буває складно - в одному дослідженні з 1230 осіб з неясною кардіоміопатією в підсумку 50% класифікували як ідіопатичну після вичерпного обстеження, яке включало ендоміокардіальну біопсію [27]. Разом з тим, розпізнавання серцевого захворювання, що зумовило СН, є надзвичайно важливим із терапевтичної точки зору, оскільки етіологічний чинник визначає характер лікування [28].

Ангіографічно підтверджена коронарна хвороба присутня у близько половини всіх пацієнтів з вперше виявленою СН [29]. За різними даними коронарна хвороба нараховує від 23% до 73% СН у пацієнтів. Дані National Health and Nutrition Examination Survey показують, що наявність коронарної хвороби несе восьмикратний ризик виникнення СН [30]. У багатьох пацієнтів із СН та ішемічною хворобою серця (ІХС) в анамнезі є перенесений ІМ або реваскуляризація [28]. Нормальна коронарна ангіограма не виключає можливості наявності інших ознак ІХС – міокардіального рубця або патології коронарної мікроциркуляції [28]. Дані останнього національного «зрізу» щодо ХСН (2011), який охопив 2820 пацієнтів із різних регіонів України, підтвердили важливу роль ІХС як її етіологічного чинника (68%

мали стенокардію, 72% перенесли ІМ), а також продемонстрував вельми значну роль артеріальної гіпертензії як потенційного етіологічного чинника ХСН у нашій країні [20]. У пацієнтів з некоронарогенними ураженнями міокарда ХСН найбільш часто розвивається при дилатаційній кардіоміопатії (ДКМП) і дифузному міокардиті [28]. При цьому у хворих з ДКМП ХСН частіше виявляють у більш молодому віці, ніж у хворих на ішемічну хворобу серця [15].

1.1.3. Прогноз.

У минулому столітті рівень п'ятирічної смертності Фрамінгемської когорти з моменту вперше виявленої застійної СН у період з 1950 по 1969 років складав 70%, а у період з 1990 по 1999 роки – 60% [31]. Упродовж останніх 30 років вдосконалення терапевтичних заходів та їх впровадження у клінічну практику поліпшило виживаність і зменшило частоту госпіталізацій хворих із СН, хоча її прогноз часто залишається незадовільним [32]. Згідно до результатів нещодавніх клінічних досліджень пацієнтів, які були госпіталізовані через декомпенсацію СН, рівень інтрагоспітальної смертності складає близько 4%, рівень 90-денної смертності після виписки – близько 9% і рівень повторної госпіталізації впродовж 90 днів – близько 30% [33,34]. Інший сучасний аналіз прогнозу – the Heart Failure – A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training – темін спостереження в якому складав 30 місяців, 2500 пацієнтів із середнім віком 59 років, медіанним значенням ФВ 25% і 1/3 яких знаходилися у NYHA класі III або IV, показав, що 56% хворих були госпіталізовані або померли від серцево-судинних подій [35].

Дослідження The Organized Program to Initiate Life saving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure (OPTIMIZE-HF), в якому взяли участь 20138 пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ та 21 149 зі збереженою ФВ ЛШ (ФВ $\geq 40\%$), не встановило різниці між ними за 60-90-денною смертністю (9,8 % проти 9,5%) та повторною госпіталізацією (29,9% проти 29,2%), але більш

висока лікарняна смертність була виявлена у осіб зі зниженою ФВ ЛШ (3,9%) у порівнянні з СН із збереженою ФВ ЛШ (2,9%) [33].

За результатами останнього європейського клінічного «зрізу» (ESC-HF Pilot Study), частота летальних випадків від усіх причин протягом наступних 12 міс у госпіталізованих і стабільних/амбулаторних хворих із СН становить 17 і 7% відповідно, а частота госпіталізацій за той самий період – 44 і 32% відповідно [36]. У пацієнтів із СН (як госпіталізованих, так і амбулаторних) більшість летальних випадків зумовлені серцево-судинними причинами – переважно раптовою смертю та прогресуванням СН [24].

Згідно з результатами багатоцентрових досліджень H-VeFT і SOLVD, виживаність хворих з ХСН неішемічного генезу на 2-15% вище, ніж у хворих на ІХС та ХСН [37, 38]. Вважають, що це обумовлено більш несприятливим перебігом основного патологічного процесу ішемічного генезу [39]. У той же час, при аналізі виживаності протягом 5 і 10 років при рівнозначною мірою зниженою ФВ ЛШ у хворих з коронарогенною і некоронарогенною етіологією ХСН відмінностей виявлено не було [1]. За спостереженнями відділення СН ДУ ННЦ «Інституту кардіології імені М.Д. Стражеска», виживаність пацієнтів з клінічно маніфестуваною ХСН за десятирічний період знижується до 10%. Смертність хворих III-IV функціонального класу (ФК) протягом трьох років щорічно нарастає і становить відповідно 32,1; 65,3 і 72% [6].

Окрім зовнішніх, явних ознак СН, як то клініко-гемодинамічних, існують глибинні - нейрогуморальні зсуви, які відображають компенсаторну активацію регуляторних і контррегуляторних систем [40]; імунні та метаболічні зсуви [41], що в комплексі визначають клінічне прогресування та фатальний прогноз ХСН [42].

Незважаючи на те, що лікарі розпізнали патофізіологічну важливість запальних медіаторів серця ще у 1669 [15], ще декілька століть не було формального розуміння, що ці медіатори активуються в рамках СН [15]. З 1990 року, коли були описані запальні цитокіни у пацієнтів з ХСН [43],

інтерес до ролі, яку грають ці молекули, регулюючи міокардіальну структуру і функцію та впливаючи на прогресування СН, постійно зростає.

Цитокіни - це пептиди з низькою молекулярною масою, які секретуються безліччю клітин під час імунних і запальних реакцій [44]. Традиційно вважалося, що так звані прозапальні цитокіни продукуються імунною системою [15], одними з нещодавніх інтригуючих досліджень доведено, що фактично всі ядровмісні клітини міокарду спроможні продукувати низку прозапальних цитокінів у відповідь на різноманітні форми пошкодження серця [15]. Головні цитокіни, що причетні до патофізіології хронічної серцевої недостатності – це фактор некрозу пухлин альфа (TNF- α) та інтерлейкіни 1, 6 (IL-1, IL-6) [44], їх рівні достовірно вищі у пацієнтів з ХСН та асоційовані із важкістю СН [15]. Цитокіни здатні негативно впливати безпосередньо на кардіоміоцити шляхом індукції гіпертрофії, апоптозу, розладу позаклітинної матриці та експресії фетальних генів [15], пригнічуючи тим самим інотропну здатність кардіоміоцитів [15]. Також цитокіни здатні впливати на міокард в цілому, оскільки сприяють ремоделюванню лівого шлуночка та фіброзу [45] і знижують адренергічну відповідь міокарда, ймовірно, через дисфункцію адренергічних рецепторів, порушень у кальцієвому гомеостазі та активації NO-синтетази у міокарді [45]. TNF- α здатний спричиняти апоптоз у скелетних м'язах хворих із ХСН, що призводить до зниження фізичної витривалості та кахексії [46]. Інтерлейкін 6 – інший мультифункціональний цитокін, який опосередковує запальну відповідь [15]. Дослідження останніх років демонструють, що плазмовий рівень інтерлейкіну 6 збільшується пропорційно до погіршення функціонального стану хворого із ХСН, а також грає центральну роль у регуляції гіпертрофії кардіоміоцитів і апоптозі [45].

Під час перебігу ХСН деякі пацієнти досягають "стабільної фази" під час якої компенсаторні механізми адаптують декомпенсоване серце до гемодинамічного перевантаження [15]. Підвищені рівні цитокінів

відповідальні за декомпенсацію «стабільної фази» і призводять до клінічного та гемодинамічного прогресування ХСН [15]. До основних теорій продукції цитокінів при серцевій недостатності належать імунологічна, продукція міокардом, периферична продукція, токсинемія [47].

Наразі існують докази, що оксидативний стрес (системний і міокардіальний) збільшується при СН [15] і експериментальні дані дають підставу вважати, що це може призводити до структурних і функціональних змін, які призводять до прогресування хвороби [15]. Оксид азоту (NO) був відкритий в 1987 році [48] і з тих пір відомо, що він грає важливу роль у регуляції функції серцево-судинної системи [49]. Встановлено, що NO викликає периферичну вазодилатацію [15]. Ендотеліальні клітини містять NO синтетазу, активність якої пригнічується при СН [15]. Таким чином, констрикторна дія вазоконстрикторних речовин, концентрація яких підвищується при ХСН посилюється через зменшення синтезу оксиду азоту в ендотеліальних клітинах. Зменшення продукції NO може також бути причиною збільшення легеневого судинного опору і задишки під час фізичного навантаження у пацієнтів з ХСН [50]. Більш того, зменшення продукції NO синтетази, а значить і оксиду азоту у скелетних м'язах хворих призводить до зниження утворення енергії і, внаслідок цього, обмеженої фізичної активності [51]. Окрім негативного впливу на гемодинаміку, оксид азоту спричиняє шкідливий вплив безпосередньо на міокард [52]. При низьких концентраціях оксид азоту може захищати кардіоміоцити від токсичних подразників, як механічний стрес і норадреналін [15]. Проте в більш високих концентраціях призводить до втрати кардіоміоцитів, апоптозу і зниження іотропної відповіді міокарда на адренергічну стимуляцію [52].

Цитрулін – це потужний антиоксидант, його активність особливо виражена щодо нейтралізації гідроксильних радикалів [53]. Основна кількість цитруліну синтезується в кишківнику із амінокислоти глютаміну, який надходить з їжею [53]. Частково він синтезується в самому кишківнику із амінокислоти аргініну, а потім вивільняється в кров, звідки посилено

захоплюється нирками, де знову перетворюється на аргінін [53, 54]. Існування такого міжорганного циклу аргінін – цитрулін – аргінін дозволяє захищати аргінін, який надходить із їжею, від надмірної деградації його в печінці, де під впливом аргінази печінки синтезується сечовина [55]. Таким чином регулюється і підтримується синтез сечовини відповідно до надходження білка до організму [55]. Аргінін при цьому є основним регулятором синтезу сечовини, а цитрулін відіграє роль важливого регулятора білкового обміну, особливо за умов обмеженого надходження білків до організму [55]. Особливий інтерес становить цей показник у діагностиці серцево-судинних захворювань. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією визначення вмісту цитруліну може бути використано як специфічний маркер пошкодження одного з важливих органів-мішеней – нирок [56], а у пацієнтів з ХСН – для визначення ступеня тяжкості серцевої недостатності [57]. Ще одним важливим джерелом утворення цитруліну в організмі є система, що забезпечує біосинтез важливого регулятора судинного тону – NO [58]. Відомо, що із молекули амінокислоти аргініну під впливом ферментної системи NO-синтази (NOS) утворюються два кінцевих продукти – NO і цитрулін у співвідношенні 1 : 1 [58, 59]. NO-синтазна система, як відомо, в організмі представлена у вигляді трьох ізоферментів: ендотеліальної NOS (клітини ендотелію), індукцибельної NOS (клітини імунної та серцево-судинної системи), нейрональної NOS (клітини нервової системи, клітини скелетних м'язів) [57]. Інтерес представляє індукцибельна NOS, що знаходиться переважно в лейкоцитах і моноцитах крові, рівень якої вказує на тяжкість патологічного процесу, наявності запальної реакції, «нітрозативного» стресу [57].

1.2. Сучасні підходи до лікування ХСН

Враховуючи невтішний прогноз по смертності і госпіталізації, а також поширеність синдрому СН, кінець минулого століття та початок теперішнього знаменувалися науковою зацікавленістю, значною кількістю досліджень і, завдяки цьому, вельми інтенсивним накопиченням нових знань

про фундаментальні механізми клінічного прогресування ХСН [60]. Стало зрозуміло, що перспективи щодо подовження життя і підтримки задовільної його якості цих хворих може мати тільки та фармакотерапія, яка має здатність на клітинному рівні блокувати патогенетичні механізми ХСН, роль яких у прогресуванні цього синдрому доказана [15].

Оскільки вище була зазначена патогенетична роль нейрогуморальних систем з метою мобілізації роботи серця (САС, РАС, альдостерон), то коротко відзначимо роль контррегуляторних факторів при ХСН. До них відносяться натрійуретичні пептиди (передсердний і мозковий), брадикінін, оксид азоту, вазодилаторні простагландини і адреномедулін [61], які в різній мірі спричиняють вазодилаторну, антипроліферативну, ендотелій-протекторну і діуретичну дії. Їх фізіологічний сенс при ХСН полягає у «амортизації» деструктивного впливу гіперактивації САС, РАС, ендотеліну-1, вазопресину на органи-мішені, як то серце, нирки, периферичні судини, скелетні м'язи [62]. З прогресуванням СН дія нейрогуморальних систем все більш і більш превалює над контррегуляторними ефектами, які наприкінці синдрому СН виражені мінімально [15]. Стає очевидним, що блокада викладених вище дисфункціональних систем мобілізації на різних рівнях за допомогою відповідних груп препаратів (іАПФ, бета-АБ, БРА, АМР) і, навпаки, стимуляція контррегуляторних нейрогуморальних факторів, відображає той патогенетичний підхід до лікування ХСН на сучасному етапі, який дозволив досягнути реальних успіхів у лікуванні і покращенні виживаності пацієнтів [61].

Цілями лікування хворих із СН є покращення їхнього клінічного статусу, функціональних можливостей та якості життя, запобігання госпіталізаціям та зменшення смертності [24].

1.3. Роль коморбідних станів при ХСН

Коморбідні стани у пацієнта з ХСН – вкрай часте явище і нерідко можна спостерігати поєднання різних коморбідних станів на фоні СН [7].

Цукровий діабет (ЦД) та серцева недостатність тісно пов'язані [63]: пацієнти з діабетом мають вищий ризик розвитку серцевої недостатності, а хворі із СН - більш високий ризик розвитку ЦД [63]. Крім того, антидіабетичні препарати підвищують ризик смерті та госпіталізації при СН [64]. Поширеність СН у пацієнтів з цукровим діабетом складає 25% [65]. Поширеність її в чотири рази вище, ніж у загальної популяції, що свідчить про патогенетичну роль діабету при серцевій недостатності [65]. Змінений системний і серцевий метаболізм глюкози у хворих з діапазоном станів від порушення толерантності до вуглеводів до цукрового діабету, сприяє структурним та функціональним порушенням серця, що результує у серцеву дисфункцію [63]. У хворих на цукровий діабет серцева недостатність розвивається не тільки внаслідок ІХС, але й через різні патофізіологічні та метаболічні порушення, викликані змінами метаболізму глюкози [65]. Порушений метаболізм глюкози в серці та перехід глюкози на окислення вільних жирних кислот, що відбувається в діабетичному серці, суттєво негативно впливає на скоротливість і функціонування серця, через що виникає систолічна та діастолічна дисфункція лівого шлуночка, навіть за відсутності ішемічної хвороби серця або структурного порушення серця [66]. Як популяційні, так і клінічні дослідження показали, що цукровий діабет значно підвищує ризик повторних госпіталізацій при серцевій недостатності, тривалість перебування в лікарні цих пацієнтів та смертність [67].

Зниження ниркової функції відіграє окремо важливу роль при поєднанні з ХСН [68]. Близько однієї третини пацієнтів з СН страждають від принаймні легкої до помірної хронічної хвороби нирок (ХХН), і приблизно у чверті з них погіршується ниркова функція під час госпіталізації з приводу ХСН [68]. Зниження швидкості клубочкової фільтрації, як при гострому пошкодженні нирок, так і при ХХН, самотійно виступає предиктором смертності та прискорює загальне прогресування серцево-судинних хвороб і СН [69]. З патофізіологічної точки зору серцеві і ниркові захворювання мають ряд спільних шляхів, включаючи запальні та імунно-

опосередковані клітинні механізми; стрес-опосередковані та нейрогуморальні реакції; метаболічні зміни, включаючи кісткові та мінеральні патології, зміни гемодинаміки та стану рідини, а також розвиток анемії, що відображає так званий кардіо-ренальний синдром [70]. Зниження ниркової перфузії та венозний застій – визначальні фактори, які, ймовірно, опосередковані та модифіковані безліччю кардіоренальних порушень при СН [71].

Поширеність хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) коливається від 11 до 52% у хворих на СН у північноамериканських країнах та у європейських когортах з 9 до 41% [72]. БРД продемонстрували відсутність різниці у короткострокових наслідках пацієнтів з та без ХОЗЛ, але гірші довгострокові наслідки при наявності ХОЗЛ, як то збільшення смертності від усіх причин протягом 5 років на 40% [73]. Існує точка зору, що запалення низької інтенсивності – це спільний патофізіологічний зв'язок між ХОЗЛ та серцево-судинними захворюваннями [74]. Ця концепція обґрунтована тим спостереженням, що прямі прозапальні агенти, зокрема тютюнопаління, забруднення повітря та професійні шкідливості індукують системне клітинне і гуморальне запалення та оксидантний стрес, спричиняючи зміни вазомоторної та ендотеліальної функцій, а також посилюють концентрацію деяких циркулюючих прокоагулянтних факторів [74]. Таким чином, "серцево-судинні" та "легеневі" фактори ризику створюють "кардіолегеневий континуум" через спільні системні запальні процеси, що викликають каскади подій, які є основою хронічних захворювань, включаючи ХОЗЛ, коронарне захворювання та ХСН [74].

Поширеність анемії у пацієнтів з СН (критерії визначення - гемоглобін <13 г / дл у чоловіків і <12 г / дл у жінок [75]) сягає близько 30% у стабільних та близько 50% у госпіталізованих хворих, незалежно від того, чи ці пацієнти з ХСН із зниженою або зі збереженою ФВ ЛШ, у порівнянні з $<10\%$ у загальній популяції (хоча поширеність зростає з віком і перевищує 20% у пацієнтів ≥ 85 років) [76]. У порівнянні з пацієнтами з СН без анемії, анемічні

пацієнти старші, частіше жіночої статі і мають супутні цукровий діабет, ХХН; важку СН з гіршим функціональним статусом, зниженням фізичної витривалості, гіршою якістю життя, більш вираженими набряками, зниженим артеріальним тиском, більшою потребою в діуретиках, а також більш суттєвою нейрогуморальною та прозапальною активацією цитокінів [77]. Патогенез анемії при ХСН багатофакторний [77]. Залізодефіцит при СН широко поширений і обговорюється окремо [8]. Нестача вітаміну В12 або фолієвої кислоти зустрічається нечасто [78]. Еритропоєтин, який стимулює продукцію червоних клітин крові (ЧКК), виробляється в першу чергу в наднирниках спеціалізованими перитубулярними фібробластами і рівень його часто знижений при СН [79]. Зниження насичення киснем - первинний стимул виробки еритропоєтину [114]. Ниркова дисфункція поширена при СН, але структурні порушення нирки, які можуть зменшити вироблення еритропоєтину зустрічаються рідко [114]. Проте через дисбаланс між постачанням кисню і його потребою, який пов'язаний зі збільшенням реабсорбції натрію у проксимальних каналцях, спричинений в свою чергу зниженим нирковим кровотоком і зниженою швидкістю клубочкової фільтрації призводить до активації індукованого гіпоксією фактору-1 α і індукує транскрипцію гену еритропоєтину [80]. Таким чином, рівні еритропоєтину підвищуються пропорційно ступеню важкості СН, але нижчі, ніж можна очікувати при даному ступеню анемії, що свідчить про знижену продукцію еритропоєтину [80]. Однак, взаємодія між нирковим кровотоком та секрецією еритропоєтину при СН складна і не повною мірою зрозуміла [80].

Як зазначалося вище, запалення являється важливим компонентом СН [45]. Рівні ФНП- α , інтерлейкіну-6, інших прозапальних цитокінів та С-реактивного білку збільшені при ХСН [47] і зворотно зв'язані з рівнем гемоглобіну [81]. Інтерлейкін-6 та фактор некрозу пухлини- α пригнічують ниркову продукцію еритропоєтину, гальмують проліферацію еритроїдного попередника проліферації клітини кісткового мозку [81].

РАС також по-різному приймає участь у патофізіології еритропоєтину [82]. По-перше, ангіотензин II зменшує PO_2 за рахунок зниження ниркового кровообігу і збільшення потреби у кисні, тим самим стимулюючи виробку еритропоєтину [82]. Ангіотензин II безпосередньо стимулює проліферацію еритроїдного попередника проліферації клітин кісткового мозку [83]. Через цей феномен іАПФ і БРА спричиняють помірне зниження рівня гемоглобіну за рахунок зменшення виробки еритропоєтину і попередників еритроїду [83].

Нарешті, анемія також може бути пов'язана з гемодилуцією, хоча у клінічно еуволемічних пацієнтів нормальний об'єм плазми і вимірювання гемоглобіну відображає "справжню анемію" [84].

Останні дослідження демонструють, що мутація або дефіцит генів, що регулюють кровотворення призводить до збільшення запальних цитокінів, включаючи інтерлейкін- 1β і -6 та асоційовані зі збільшеною частотою ішемічної хвороби серця у людей і з ремоделюванням серця у мишей [85]. Подальші дослідження можуть далі пояснити такі механічні взаємодії між гематопоестичною і серцево-судинною системи.

Зниження доставки кисню для метаболізму тканин при анемії призводить до безлічі гемодинамічних, нейрогуморальних та ниркових порушень, що у свою чергу призводить до перевантаження серця об'ємом і може сприяти ремоделюванню та гіпертрофії ЛШ [86]. Більше того, пацієнти з СН та анемією мають декілька супутніх захворювань, у тому числі ХХН, пов'язаний з серцевою кахексією поганий харчовий статус і низький вміст альбуміну, все вищезгадане може погіршити прогноз [86]. І, нарешті, нейрогуморальна і прозапальна активація цитокінів у пацієнтів із СН може мати різноманітні згубні наслідки [87]. Анемія незалежно пов'язана з підвищеним рівнем смертності і госпіталізації у пацієнтів з ХСН як зі збереженою, так і зниженою ФВ ЛШ [88-90]. Анемія та ХХН часто співіснують у пацієнтів з СН [91]. В той час, як анемія подвоює ризик смерті у хворих з СН, скоригований ризик смерті збільшується ще в 1,5 рази при

супутній ХХН [91]. Ці дані, однак, не пояснюють, чи анемія - це посередник або просто маркер важкості ХСН.

1.4. Залізодефіцит, його фізіологічна і патофізіологічна роль.

До певного часу важливою коморбідністю ХСН вважалася лише анемія, без відокремлення саме залізодефіцитного стану [92-95]. З початку 21 століття виросла зацікавленість науковців і практичних лікарів до проблеми залізодефіциту (ЗД), який не завжди супроводжується анемією [8, 96], тобто існує окремо від неї. Не дивлячись на доказану клінічну роль цього стану, досліджень на цю тему обмежена кількість.

ЗД - дуже поширене супутнє захворювання при ХСН [97, 98], незалежно від статі, раси, анемії та ФВ ЛШ [99, 100]. За різними даними від 50 % до 60% хворих з ХСН з або без анемії мають знижені показники обміну заліза [8, 100]. Залізодефіцит у хворих на ХСН визначається за рівнів сироваткового феритину <100 мг/мл або в межах 100-299 мг/мл на тлі показника насиченості залізом трансферину <20% [28]. Ці критерії відрізняються від критеріїв ЗД у загальної популяції [101].

1.5.1. Обмін заліза.

Метаболізм заліза.

Залізо – це важливий елемент, що представлений в організмі людини у двох різних станах окислення [102] та має унікальні риси, тому що має можливість віддавати електрони в формі двовалентного заліза та приймати електрони у вигляді трьохвалентного заліза [103]. Ця особливість робить його корисним компонентом цитохромів і кисневмісних зв'язуючих молекул, таких як гемоглобін і міоглобін, однак також може сприяти утворенню вільних радикалів через що робить залізо потенційно токсичним [103]. Саме тому залізо у всіх живих організмах зв'язано з білками, що призводить до розчинності у крові без ризику вивільнення вільних радикалів [102].

Гомеостаз заліза.

Загальна кількість заліза у здорових людей складає близько 3-5 г або 40-60 мг/кг ваги тіла [103, 104]. Запас заліза у чоловіків складає близько 800-1000 мг, у жінок – 300-500 мг [102, 103]. Найбільша частина – близько 60% всього заліза – зв'язана з гемоглобіном [105, 106]. Ще 12 % зв'язані з міоглобіном та ензимами респіраторного ланцюга, 20 % заліза організму відведено до запасів у формі феритину в цитозолях та гемосидерину в лізосомах [103, 107]. Ці форми зберігання заліза знаходяться у печінці, селезінці, слизовій оболонці кишківника та у кістковому мозку [107]. Залізо, яке циркулює у зв'язаному з білком трансферином стані складає незначну його кількість [103].

Близько 90% заліза, яке потрапляє з їжею при нормальному змішаному харчуванні складає так зване не-гем залізо [102, 103]. Таке залізо здебільшого знаходиться у овочах [138]. Більша частина не-гем заліза складається з трьохвалентного заліза, яке має погану розчинність у верхніх відділах тонкого кишківника [103]. Це, в свою чергу, є причиною незначної абсорбції (близько 5%) і невеликої біодоступності [103, 108]. Таке скудне всмоктування може бути ще більше утруднене порушеною функцією кишківника, яка часто наявна у пацієнтів з серцевою недостатністю [108]. Наприклад повторний відтік крові від органів черевної порожнини [103] - відомий феномен у цих пацієнтів і визначає схильність до критичної ішемії слизової оболонки кишківника. Також у пацієнтів із серцевою недостатністю потовщується стінка різних сегментів кишківника [98, 103], що тільки частково можна пояснити набряком його стінки. Тим не менш, навіть у здорових людей абсорбція не-гем заліза може значно варіювати у зв'язку зі складом їжі та відповідно до стану запасів заліза [102, 105]. З іншого боку, гем-залізо, яке здебільшого знаходиться у формі двохвалентного заліза, всмоктується добре, має високу біодоступність [110, 111]. Разом з тим, гем-залізо складає невелику кількість - близько 10% заліза їжі [110]. Гем-залізо частіше всього зв'язаний з порфірінами у м'ясної їжі [110]. Головні порфірини організму знаходяться в гемоглобіні та міоглобіні [110].

У зв'язку з тим, що залізо не виводиться активно з організму [103, 110], гомостаз заліза здебільшого підтримується і регулюється абсорбцією заліза в дванадцятипалій кишці і проксимальному тонкому кишківнику [111]. Якщо абсорбція в кишківнику порушена, то може швидко відбутися перевантаження залізом [111, 112]. За фізіологічних умов існує велика кількість факторів, які впливають на абсорбцію заліза, що здебільшого відбувається у проксимальних частинах тонкого кишківника, а саме у дванадцятипалій кишці та проксимальних відділах тонкої кишки [110-112]. Абсорбція заліза можлива тільки у вигляді двохвалентного заліза [110]. Гем-залізо, вірогідно, абсорбується специфічним рецептором [111]. Після транспорту в ентероцит він деградує до утворення двохвалентного заліза та порфобіліногену [110-113]. Потім двохвалентне залізо відкладається як частина пула внутрішньоклітинного заліза [113]. А не-гем залізо має бути перетворене до двохвалентного заліза [113]. Двохвалентне залізо потім транспортується в ентероцит за допомогою транспортеру DMT1 [108-111]. У клітині воно або депонується як феритин, або вивільняється у кров'яне русло за допомогою транспортного білка феропортина [108-111]. Враховуючи те, що залізо в ентероциті зв'язане з феритином і не може швидко вивільнитися, а ентероцити в нормі заміщуються кожні три дні, багато заліза втрачається з калом, коли клітина в кінці кінців відторгається з кінчика ворсинки [108-111].

Нормальна їжа зазвичай включає 5-6 мг заліза на 1000 ккал [103, 112]. Таким чином, організм в нормальних умовах отримує приблизно 12-18 мг заліза на день, з якого тільки невелика частка, приблизно 1-2 мг всмоктується [103, 111, 112]. Це грубо відображає кількість, що втрачається щоденно за рахунок відторгнення слизової оболонки кишківника і дермальних клітин [111-112]. Впродовж менструального періоду втрати заліза збільшуються [111]. Таким чином, всмоктування заліза у жінок регулюється тісним взаємозв'язком з менструальним циклом. Крім того, існує реципрокний зв'язок між запасами заліза та абсорбцією заліза в обох статтях [111]. Медіатор, відповідаючий за це – білок гепсидин, який утворюється в печінці

[113]. Збільшення насичення трансферину залізом (НТЗ) та мікробна інфекція призводять до підвищеної секреції гепсидину [114], який блокує кишкову абсорбцію заліза та вивільнення заліза печінкою і селезінкою [113-114]. Головний механізм, за допомогою якого гепсидин чинить свої ефекти – це контроль феропортину [115]. Дійсно, феропортин – це єдиний відомий клітинний експортер заліза, який не може опосередковувати вивільнення заліза з клітини при впливі гепсидину [115].

Транспорт заліза.

Двохвалентне залізо, яке вивільняється у кров'яне русло легко зв'язується з апоферитином для оксидації до трьохвалентного заліза [138, 116]. Це призводить до вивільнення трансферину, який транспортує залізо до усіх клітин і тканин організму [116]. Трансферин, який ще не зв'язав залізо називається апотрансферин [111, 112]. Останній синтезується в печінці [111]. Він має дві незалежні ділянки для зв'язування заліза [111]. Тривалість напівжиття трансферину близько вісім діб [111]. При нормальних умовах, приблизно 35% зв'язуючих ділянок трансферину зайняті залізом [117]. А отже 1 г трансферину може зв'язати 1,4 г заліза. Нормальні концентрації трансферину в плазмі варіюють між 220 та 370 мг/дл [103]. Концентрація трансферину зворотно пропорційно корелює з кількістю запасів заліза в організмі [103].

Після зв'язування з двома атомами заліза трансферин може бути інтегрований в таргетні клітини за допомогою трансферинових рецепторів [103, 111, 117]. Кількість трансферинових рецепторів на поверхні клітини відображає кількість заліза, що відповідна клітина потребує на даний момент [117]. Вхід комплексу трансферину і рецептору в цільову клітину забезпечується ендоцитозом [117]. Всередині нової везикули необхідно, щоб трьохвалентне залізо з трансферину перетворилося до двухвалентного, тому що тільки остання форма може бути вивільнена за допомогою зазначеного вище транспортеру DMT1 через ендосомальну мембрану в цитоплазму [110].

Зберігання заліза.

Існують дві можливості зберігання заліза всередині клітини після його внутрішньоклітинного вивільнення [103, 108]. При проході двохвалентного заліза через негативно заряджені канали на поверхні білка, двохвалентне залізо окислюється до трьохвалентного всередині апоферитину, де в кінцевому рахунку депонується [117]. Отриманий білок називається феритин, який формує конверт навколо заліза [118]. Один білок феритин може вміщати до 4500 атомів заліза [103, 118]. Друга форма зберігання заліза – гемосидерин [103]. У порівнянні з феритином він має менше клінічне значення, не розчиняється у водних розчинах [103]. Через це гемосидерин має зберігатися у лізосомах [103]. Кількість заліза, накопиченого у гемосидерині набагато більша, ніж у феритині [103, 110]. Саме цьому гемосидерин можна побачити під мікроскопом [103].

Гіпохромні еритроцити.

Причиною гіпохромності еритроцитів є зменшений вміст гемоглобіну [119], що спостерігається при середньому вмісті гемоглобіну в еритроциті (MCH) менше 27 пг [103, 119]. Причиною цього явища може бути залізодефіцит [119]. Також важливо визначати чи є наявний мікроцитоз, який оцінюється виміром середнього корпускулярного о'єму еритроциту (MCV) і має бути не менше 80 фл [119]. Зменшення MCV також може вказувати на залізодефіцит [103, 119].

Регуляторні білки в метаболізмі заліза [103, 115, 118].

- 1) Феритин: білок, який синтезується у гепатоцитах, макрофагах, ентероцитах, селезінці та кістковому мозку, знаходиться у цитозолі та плазмі та виконує функцію депо заліза всередині різних типів клітин. Його супресія відбувається при зменшенні запасів заліза, а індукція при збільшенні запасів заліза. Норма феритину складає для чоловіків 30-300 нг/л, для жінок - 20-200 нг/л. Підвищений вміст зустрічається при гематохроматозі (при частих гемотрансфузіях), дисфункціонуванні постачання заліза (інфекційна хвороба або пухлина), анемії хронічного захворювання, дисфункції

використання заліза (вітамін В12 дефіцит, гемоглобінопатії). Зниження вмісту феритину спостерігається при ЗД, дефіциті трансферину, дисфункції абсорбції заліза в кишківнику, підвищенні потреб у залізі (вагітність). Величина сироваткового феритину точно відображає запаси заліза в організмі [103]. В цілому, феритин є параметром для визначення латентного або маніфестного дефіциту заліза [120]. Безумовно невелика кількість феритину вивільняється у кров'яне русло [120]. У здорових людей ці величини і корелюють з кількістю депонованого заліза організму [103, 120]. Загально прийнято, що 10 пкг/л сироваткового феритину відображає близько 100 мг депонованого заліза. Підвищення сироваткового феритину звичайно вказує на підвищення вмісту депонованого заліза. Однак, діагностична точність обмежена тим фактом, що феритин є так званим реагентом гострої фази і його концентрація підвищується під час системного запалення. Тому гостре та хронічне запалення, яке притаманне і ХСН, може супроводжуватися підвищенням концентрації сироваткового феритину [97]. У пацієнтів із значною печінковою дисфункцією підвищення рівню феритину може свідчити внаслідок порушеної його деградації. З іншого боку, низькі рівні феритину – це корисний діагностичний інструмент для визначення абсолютного залізодефіциту. Рівні нижче 10-15 пкг/л зазвичай означають майже повну відсутність запасів заліза. Слід зауважити, що гіпотиреоїдизм і вітамін С призводять до знижених значень феритину.

- 2) Трансферин: білок, який синтезується у гепатоцитах, знаходиться у плазмі, використовується для транспорту заліза, міді, хрому, марганцю і цинку [103]. Супресується при підвищенні запасів заліза, індукується при зменшенні запасів заліза. Норма трансферину складає 2,2-3,7 г/л [103]. Підвищення вмісту буває при ЗД, вагітності, зниження – при гематохроматозі, інфекційних хворобах,

пухлинах, анемії хронічного захворювання, втраті білку, цирозі печінки, гемоглобінопатії. Оцінка трансферину не така корисна, як оцінка сироваткового феритину для визначення залізодефіциту [120]. При залізодефіциті рівні сироваткового трансферину зазвичай підвищуються. Однак це відбувається лише в тому випадку, якщо запаси заліза організму вичерпані [120]. Отже вимірювання лише трансферину є марним [120]. Так само, як і з рівнем феритину, на рівень трансферину впливають гострий та хронічний запальні процеси, злоякісні пухлини. При таких станах очікується зниження концентрації трансферину [103, 119].

- 3) Насичення трансферину залізом: концентрації сироваткового заліза можуть варіювати протягом дня, що частково відбувається завдяки циркадному ритму [103]. Враховуючи те, що концентрація трансферину так сильно не варіює, стає можливим оцінювати сатурацію трансферину залізом як відображення кількості сироваткового заліза. Норма НТЗ 16-45% [101]. Підвищений вміст НТЗ спостерігається при перевантаженні залізом: первинний та вторинний гемохроматоз, знижений – при ЗДА, АХЗ, інфекційних хворобах, пухлинах. Таким чином, сатурація трансферину відображає кількість заліза, зв'язаного з циркулюючим трансфериним [103, 110]. Коли сатурація трансферину падає це може призводити до підвищення рівня гіпохромних еритроцитів [103].
- 4) Гепсидин: білок, який синтезується у гепатоцитах, знаходиться у плазмі, контролює концентрацію заліза в плазмі шляхом блокування кишкової абсорбції заліза і вивільнення заліза з печінки та селезінки [114, 115]. Його вивільнення пригнічується при анемії, гіпоксемії або вичерпаних запасах заліза, а стимуляція вивільнення при інфекції або запаленні [115].

1.5.2. Причини та механізми формування ЗД.

В умовах хронічної інфекції, онкологічних захворювань, ревматоїдних хворобах, цукровому діабеті та ХСН діють імунозапальні механізми [98, 121]. Зміни у гомеостазі заліза асоційовані з його підвищеним використанням та затримкою в клітинах [98, 122, 123].

Прозапальні цитокіни (TNF- α , інтерлейкіни 1 і 6, гамма-інтерферон, бактеріальний ліпополісахарид) потенціюють синтез гепсидину [113, 114, 124, 125]. Гепсидин – це білок, який складається із 25 амінокислот, продукується гепатоцитами та грає ключову роль у регуляції гомеостазу заліза [115]. Він контролює абсорбцію заліза у дванадцятипалому кишківнику (ДПК), вивільнення використаного заліза з макрофагів печінки і селезінки та депонованого заліза з гепатоцитів [115]. Шляхом зв'язування з феропортином та стимулюючи фагоцитоз та деградацію феропортину гепсидин знижує кількість заліза [115]. Феропортин – це білок, який у великій кількості знаходиться у ентероцитах ДПК, гепатоцитах, макрофагах селезінки та являється єдиним відомим експортером заліза у кров [103]. Саме тому його дефіцит спричиняє зниження абсорбції заліза з ДПК та скорочення виходу заліза з печінкових клітин та макрофагів селезінки [126] (Рис. 1.1).

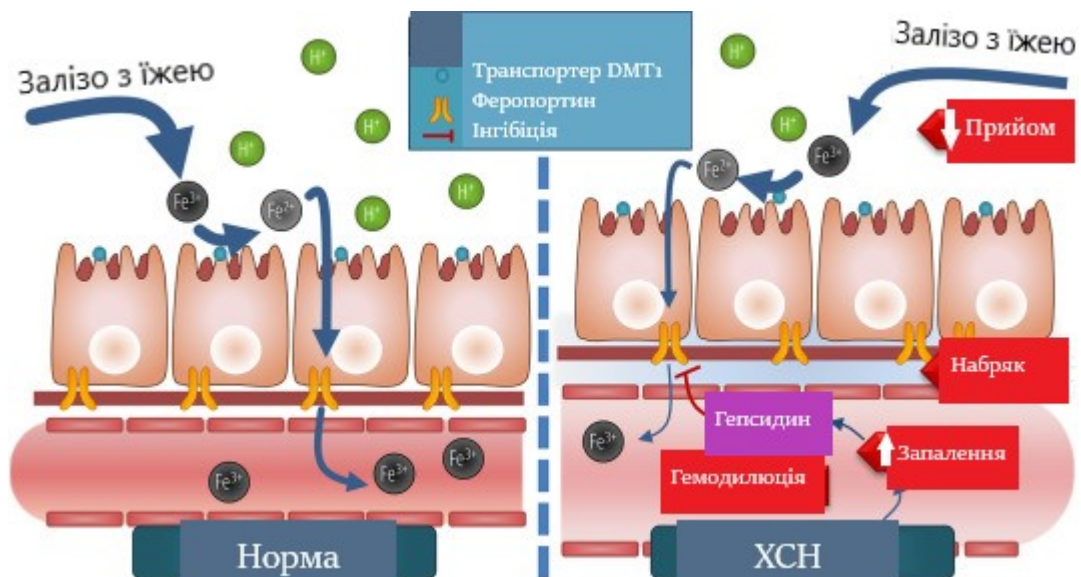


Рисунок 1.1 Транспорт заліза в нормі та при ХСН.

Контроль гомеостазу заліза гепсидином представляє собою класичну ендокринну регуляторну систему [103]. Гепсидин регулює залізо і, в свою чергу, продукція гепсидину регулюється циркулюючим в крові та депонованим у селезінці залізом: коли кількість заліза надлишкова, підвищується продукція гепсидину, коли залізо необхідне – знижується продукція гепсидину, задля того, щоб залізо могло потрапити в плазму [125] (Рис. 1.2.).

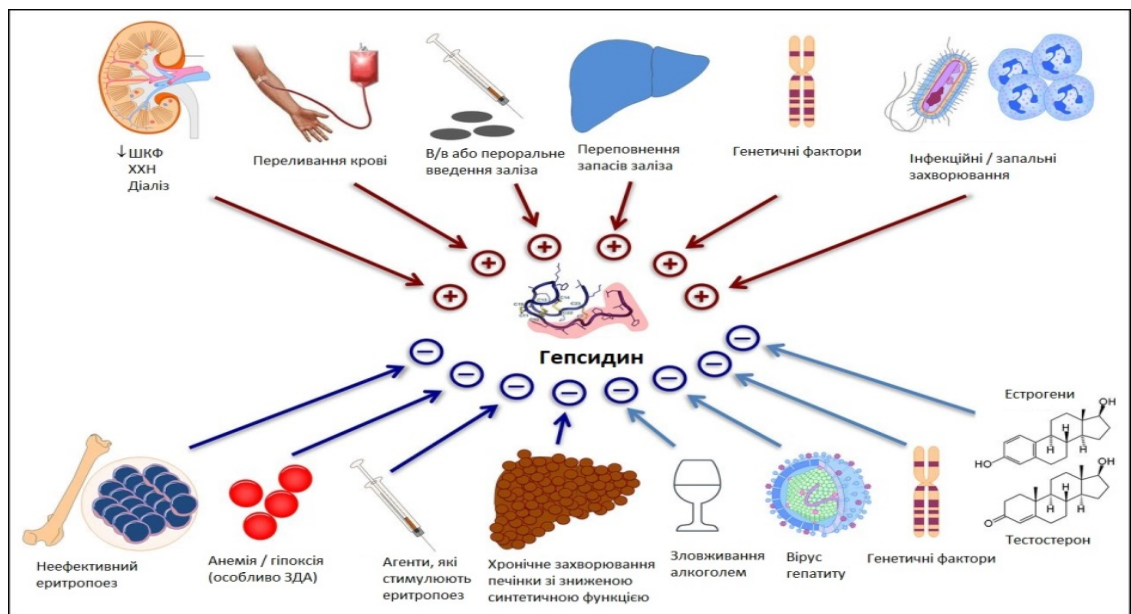


Рисунок 1.2 Регуляція синтезу гепсидину 25.

Також продукція гепсидину регулюється еритропоетичною активністю [125]. Окрім того, виробка гепсидину стимулюється запальними механізмами за допомогою інтерлейкіну 6, 22, фактору некрозу пухлин [97, 115, 126]. У фізіологічних умовах цей механізм являє собою захисний захід, щоб знизити доступ заліза для позаклітинних патогенів [127]. Однак взаємозв'язок гепсидину та анемії/ЗД у пацієнтів з ХСН ще й досі не повністю пояснений і залишається контроверсивним. Вважається, що він відіграє центральну роль у розвитку резистенції до еритропоєтину [94, 126]. Підвищення еритропоезу еритропоєтином вимагає повноцінної роботи системи еритропоєтину та ефективної мобілізації депонованого заліза [94]. Гепсидин інгібує вивільнення заліза до сироваткового трансферину шляхом пригнічення експресії феропортину, каналу вивільнення заліза в макрофагах та

ентероцитах [128]. Підвищення синтезу гепсидину, таким чином, призводить до пригнічення абсорбції заліза у тонкому кишківнику та утримання заліза у макрофагах, призводячи до зменшення наявного заліза для еритропоезу [128, 101, 129, 130]. Додатково до його ефекту на метаболізм заліза, гепсидин також призводить до резистенції до еритропоєтину шляхом прямого інгібування проліферації попередника еритроциту [103, 129]. Таким чином, виникає функціональний дефіцит заліза – при достатньої кількості запасів заліза існує нестача його для еритропоезу [126]. В такому випадку ми спостерігаємо зниження вмісту заліза, трансферину та зниженої сатурації залізом трансферину ($>20\%$) в крові, але нормальний або підвищений рівень феритину при наявності хронічної хвороби [126]. Середній корпускулярний об'єм еритроцита (MCV) 80-100 фл, однак у близько 1/3 таких хворих виявляється мікроцитарна анемія, $MCV < 80$ фл. Знижені рівні заліза та НТЗ відмічаються тому, що залізо знаходиться в пастці всередині PEC [103, 131]. Абсолютний залізодефіцит виникає внаслідок порушення всмоктування заліза в кишківнику, спричинене набряком та потовщенням стінок кишківника, зниженим кровообігом в органах черевної порожнини, зниженим апетитом та анорексією [126]. Другим чинником абсолютного залізодефіциту вважають мікровтрати крові через постійний прийом хворими антиагрегантів та антикоагулянтів [103, 126]. Характерним є зниження сатурації залізом трансферину ($<20\%$), феритину (<100 нг/л), мікроцитоз ($MCV < 80$ фл, гіпохромія $MCH < 27$ пг) [103].

Інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту додатково спроможні подавляти еритропоез за рахунок біодеградації білка Ac-SDKP – інгібітора гемопоеза [132, 133]. Постійний прийом аспіріну та нестероїдних протизапальних препаратів може призводити до ЗД, тому що ці засоби сприяють мікро крововтраті гастроінтестинальним трактом [126]. Взагалі будь-який залізодефіцит слід розглядати як признак хронічної крововтрати до тих пір, доти її можна бути виключити [103].

1.5.3. Методи оцінки залізодефіциту при ХСН.

В загальній популяції нормальний рівень сироваткового феритину складає 30-300 мг/л, а рівень <30 мг/л визначається як залізодефіцит [101]. Але слід враховувати, що рівень сироваткового феритину підвищується при станах, асоційованих із запаленням або оксидантним стресом, включаючи ХСН [103, 119, 134]. Окрім того, катаболізм та мальнутриція можуть знижувати сироватковий трансферин диспропорційно до сироваткового заліза, призводячи до псевдо підвищення сатурації залізом трансферину [98].

Хоча золотим стандартом ідентифікації ЗД являється біопсія кісткового мозку [135], вона лімітована через свою інвазивність та коштовність. У керівництві Європейського товариства кардіологів 2016 року по діагностиці та лікуванню СН рекомендовано систематичне вимірювання параметрів заліза (феритину та НТЗ) [28]. ЗД в цих керівництвах визначається як: сироватковий феритин < 100 мг/л (абсолютний залізодефіцит) або сироватковий феритин 100-299 мг/л разом з НТЗ <20% (функціональний ЗД) [28].

1.5.4. Поширеність залізодефіцитного стану при ХСН.

ЗД - це широкопоширене явище серед пацієнтів із стабільною ХСН, незалежно від наявності супутньої анемії, географічного положення або раси [8, 9, 12]. У дослідженні серед 751 стабільних пацієнтів з ХСН, 61,4% мали ЗД, а у контрольній групі загальної популяції ЗД виявився у 39,3% [104]. В іншому дослідженні зі 127 пацієнтів зі стабільною ХСН та ФВ ЛШ менше 45% близько 1/3 мали ЗД (серед яких $\frac{3}{4}$ не мали анемію) [136]. Ще одне Європейське дослідження, яке включало 546 пацієнтів з ХСН, продемонструвало наявність ЗД у 36%, 32% з яких не мали анемію [9].

1.5.5. Фактори ризику щодо виникнення ЗД у пацієнтів з ХСН.

Існуючі дані вказують на більший ризик виникнення ЗД при ХСН у жінок, осіб похилого віку, з анемією та більш виражену СН [8, 9]. Функціональний клас за NYHA постійно проявляє зворотній зв'язок зі

станом обміну заліза і є потужним предиктором розвитку анемії [8, 12]. Підвищені рівні NTpro-BNP незалежно корелюють із залізодефіцитною анемією при ХСН [8, 9, 12].

1.5.6. Наслідки ЗД при ХСН.

Підсумовуючи викладене вище, можна констатувати, що залізо – це невід’ємний компонент гемопоезу, так як являється гем частиною протеїну гемоглобіну [83]. Це також важливий компонент міоглобіну, інших гем та не-гем протеїнів, які залучені до клітинної життєдіяльності як частина оксидативних ферментів та білків мітохондріального дихального ланцюга [105, 133]. Воно також виконує функцію ко-фактора розчинної гуанілатциклази, з якою взаємодіє оксид азоту та інших нітровоазодилаторів гладеньких м’язів судин [108, 119]. Залізо вкрай важливе для систем перетворення кисню для достатньої продукції АТФ [137]. При його нестачі порушується морфологія мітохондрій, знижується їх кількість, зменшуються запаси міоглобіну, підвищується гліколіз [138, 139, 140, 141]. В результаті у кардіоміоцитах, потребують велику кількість енергії і тому вкрай чутливі до ЗД, погіршується мітохондріальне дихання та адаптація до раптового та хронічного збільшення навантаження [142, 143]. Виснаження запасів міокардіального заліза у порівнянні зі здоровим серцем було продемонстровано у пацієнтів з кінцевою стадією СН, які потребували трансплантацію серця [144]. Тривалий ЗД на моделях тварин призводив до гіпертрофії та дилатації ЛШ, набряканню мітохондрій, розриву саркомер та вивільненню реактивних форм кисню, які спроможні спричиняти ушкодження клітин [145].

ЗД і якість життя.

Пацієнти із ХСН страждають через виражене зниження якості життя, здебільшого через фізичні обмеження у щоденній активності [144]. У междисциплінарному дослідженні 1278 пацієнтів з ХСН в Європі показано, що ЗД мав негативний вплив на якість життя, незалежно від анемії [144].

Крім того, якість життя була гіршою у пацієнтів із ЗДА та із ЗД без анемії у порівнянні з пацієнтами без анемії або ЗД. Ця різниця зберігалася незалежно від рівня гемоглобіну [144].

ЗД та фізична витривалість.

Низька толерантність до фізичного навантаження – головний симптом ХСН, що пов'язаний із поганою якістю життя та високою смертністю. Толерантність до фізичного навантаження у пацієнтів із ХСН та наявним ЗД більш знижена, ніж у пацієнтів із ХСН без ЗД [12, 163].

ЗД та смертність.

ЗД виявляється незалежним предиктором смертності із наявною анемією, так і без неї [8, 9]. У когорті 1506 пацієнтів із ХСН, термін спостереження 6 місяців, пацієнти із ЗД мали вищий рівень смертності, ніж ті, що не мали ЗД [8]. Впродовж тривалого спостереження (2,5 років) ЗД залишився незалежним предиктором смертності у пацієнтів як із, так і без анемії [9].

Дослідження демонструють, що на ранніх стадіях ХСН із зниженою ФВ ЛШ рівні феритину і гепсидину підвищуються (відображаючи підвищену кількість депонованого заліза при відсутності явного запального процесу) [145]. При прогресуванні систолічної ХСН розвивається ЗД і як наслідок знижений еритропоез паралельно до поступового зниження циркулюючого гепсидину, а також що у пацієнтів із систолічною ХСН циркулюючі рівні гепсидину не були пов'язані ні з анемією, ні з прозапальною активацією [145]. Фізіологічна роль гепсидину значно ширша, аніж зазначена вище і включає не лише регуляцію метаболізму системного заліза, а й також охоплює контроль ефективного еритропоезу та внутрішню імунну антимікробну відповідь [146].

1.5.7. Корекція залізодефіциту.

Чи являються анемія та залізодефіцит лише маркерами тяжкості серцевої недостатності, чи вони опосередковують прогресування і наслідки серцевої недостатності, і тому мають підлягати лікуванню, не зовсім ясно. Терапія анемії у хворих з серцевою недостатністю засобами, які стимулюють еритропоез інтенсивно оцінювалася протягом останніх декількох років. Однак ці агенти не поліпшували результати, крім того були пов'язані з більш високим ризиком несприятливих подій [147, 148]. Щодо корекції ЗД зібрані широкі експериментальні та клінічні докази, які забезпечують базу для розглядання залізодефіциту як потенційну терапевтичну мету у пацієнтів із ХСН [149, 150]. В останні роки декілька досліджень - FAIR-HF, FERRIC-HF, IRON-HF та CONFIRM-HF вивчали ефекти внутрішньовенної терапії залізом у пацієнтів з залізодефіцитом та ХСН [151, 152, 153].

Корекція залізодефіциту прописана у останніх рекомендаціях Європейського товариства кардіологів 2016 року [28].

Слід розглянути внутрішньовенне призначення заліза карбоксимальтози у пацієнтів з маніфестною СН із зниженою ФВ ЛШ (сироватковий рівень феритину < 100 мкг/л або у межах 100-299 мкг/л на тлі сатурації трансферином $< 20\%$) [28]. Клас Іа, рівень доказовості А. Мета – полегшення симптоматики СН, поліпшення якості життя та здатності виконувати фізичні навантаження [154].

Терапія пероральною формою заліза.

Завдяки невеликій їх вартості та легкості призначення для пероральної замісної терапії часто використовують солі заліза. Тим не менш нерідко при такій терапії відзначаються побічні ефекти з боку гастроентерології, що може призводити до низького комплайансу. Інший недолік – це можливе зниження абсорбції солей заліза через їжу, медикаменти, набряк слизової кишківника та знижений кишковий кровотік. На додаток – гепсидин при ХСН знижує всмоктування пероральних форм заліза. Тому вважається, що результат такої терапії досягається постійним прийомом заліза впродовж 6 місяців [155].

З іншого боку, маємо дані дослідження 2016 року Oral Iron Repletion on Oxygen Uptake in Heart Failure (IRONOUT-HF), що пероральне залізо неефективно поповнювало запаси заліза та не покращувало вміст кисню у пацієнтів із ЗД та СН із зниженою ФВ ЛШ [156]. А також що підвищені рівні гепсидину опосередковували резистентність до замісної терапії пероральним залізом [156].

Таким чином, ознайомлення з літературою дозволяє дійти до наступних висновків: встановлено, що залізодефіцитний стан призводить до зниження функціональної спроможності хворих (невідомо чи ЗД призводить до дисфункції скелетних і респіраторних м'язів чи лише погіршує її), зниження якості їх життя, незадовільного прогнозу виживаності і більш частой госпіталізації. Однак послідовність змін у стані обміну заліза при ХСН та патомеханізми, які спричинюють ЗД у цих хворих досі лишаються незрозумілі. Доступні дані недостатні і нечіткі, виникає ряд питань, які мало досліджені або неоднозначні. Протиріччя і дискусії викликає білок гепсидин, який, начебто грає головну роль у виникненні ЗД та анемії при ХСН, але одночасно існують дані, що з прогресуванням ХСН рівні циркулюючого гепсидину зменшуються і не пов'язані ні з анемією, ні з прозапальною активацією.

Мало вивчена клініко-демографічна та інструментальна характеристика пацієнтів. А також ми знайшли лише поодинокі дослідження, які показали зв'язок ЗД із NTproBNP, але пояснень цьому феномену поки що немає.

Прогноз пацієнтів з ХСН і ЗД також недостатньо висвітлений, так, досліджень, які б вивчали прогностичне значення окремих показників обміну заліза не було.

Наразі існує рекомендований підхід визначення залізодефіцитного стану у пацієнтів з ХСН, який включає визначення рівнів феритину і НТЗ плазми крові. Однак роль заліза сироватки у хворих з ХСН та ЗД не вивчена. І також більшість вчених висловлюють думку, що існуючі критерії ЗД у пацієнтів з ХСН незадовільні.

Досі не були встановлені предиктори виявлення ЗД у пацієнтів з ХСН.

Натепер ще не було робіт, які б співставляли вплив абсолютного і функціонального типів ЗД. І накінець, важливий і цікавий феномен ЗД у пацієнтів без анемії, його порівняльна характеристика із пацієнтами без анемії і без ЗД також не висвітлений у літературі в повній мірі.

Розділ 2.

Клінічна характеристика хворих та основні методи дослідження

2.1 Клінічна характеристика хворих

Дослідження проводилось у відділі серцевої недостатності Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України у період з 2016 р. по 2018 р. Усі пацієнти підписували інформовану згоду на прийняття участі у дослідженні.

Клінічний діагноз пацієнтів встановлювали на підставі результатів детально зібраних скарг, анамнезу хвороби та життя пацієнтів, клініко-інструментального обстеження з проведенням загальних клінічних досліджень, електрокардіографії, ехокардіографії, рентгенологічного дослідження органів грудної порожнини. Пацієнти були проконсультовані невропатологом, ендокринологом з метою діагностики наявності супутніх захворювань, наявності певних з яких, слугували за критерії не включення у дослідження. Усі пацієнти з артеріальною гіпертензією були консультовані офтальмологом.

Діагноз СН встановлювали у відповідності з чинними рекомендаціями Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності [24] на підставі даних суб'єктивних скарг та об'єктивних симптомів; при наявності патологічних змін ЕКГ, об'єктивних доказах наявності зниженої фракції викиду лівого шлуночка у стані спокою, отриманих за допомогою ехокардіографії [157].

До основних об'єктивних клінічних ознак, що дають підстави підозрювати ХСН, належать приріст маси тіла (> 2 кг/тиж), двобічні периферичні набряки (кісточкові, поперекові, мошонкові), гепатомегалія, асцит, гідроторакс, набухання та пульсація яремних вен, латеральне зміщення верхівкового поштовху з розширенням меж серця, третій тон серця

(ритм галопу), тахісистоія, тахіаритмія, тахіпное, низький пульсовий тиск, втрата периферійних тканин (кахексія) [24].

Зазвичай, у кожного хворого виявляли лише частину перерахованих ознак. Враховуючи малу специфічність скарг та клінічних ознак, остаточний клінічний діагноз ХСН встановлювався лише з урахуванням даних інструментальних (насамперед ЕхоКГ) досліджень.

Відповідно до класифікації Українського наукового товариства кардіологів до І ст. серцевої недостатності відносили початкову недостатність кровообігу, що виявляється лише під час фізичного навантаження (задишка, тахікардія, втомлюваність), коли патологічно змінений міокард не може забезпечити організм в кисні. В стані спокою гемодинаміка та функції органів не порушені. Стадія II – виражена тривала недостатність кровообігу, яка характеризується порушеннями функції органів та обміну речовин у спокою із застоєм в малому і/або великому колі кровообігу. Працездатність обмежена або втрачена. Період А це початок стадії, порушення гемодинаміки виражені помірно, спостерігається порушення функції серця або якого з його відділів; Період Б – глибокі порушення гемодинаміки, потерпає вся серцево-судинна система. Стадія СН III – кінцева дистрофічна недостатність кровообігу, з тяжким порушенням гемодинаміки, стійкими змінами обміну речовин, незворотними змінами в органах і тканинах [24]. СН I, СН ІА, СН ІБ і СН ІІ відповідають критеріям ХСН за класифікацією М.Д. Стражеско і В.Х. Василенко (1935 р.) [24].

Функціональний клас пацієнтів визначався за критеріями Нью-Йоркської Асоціації серця (NYHA), яка ґрунтується на тяжкості суб'єктивної симптоматики та обмеженні фізичної активності [24].

Діагноз анемії виставляли за критеріями ВОЗ [110]: рівень гемоглобіну у чоловіків менший за 130 г/л, у жінок менший за 120 г/л.

Наявність залізодефіциту встановлювали за відповідними критеріями при ХСН [24]:

Рівень феритину <100 нг/мл або рівень феритину >100 нг/мл при рівні НТЗ $<20\%$.

Характер ЗД визначали як: сироватковий феритин < 100 мг/л (абсолютний залізодефіцит) або сироватковий феритин 100-299 мг/л разом з НТЗ $<20\%$ (функціональний ЗД) [28].

У дослідження пацієнти відбиралися згідно критеріїв включення та виключення.

Критерії включення до дослідження:

- а) вік 18-75 років;
- б) клінічно маніфестована ХСН, що зумовлена ІХС (в тому числі у поєднанні з АГ) або дилатаційною кардіоміопатією;
- в) ФВ ЛШ $< 40\%$;
- г) II-IV(ФК) за критеріями Нью-Йоркської Асоціації серця (NYHA);
- д) в стані компенсації (еуволемія).

Критерії виключення з дослідження:

- а) вік понад 75 років або менше 18 років;
- б) ФВ ЛШ $\geq 40\%$;
- в) ШКФ ≤ 15 мл/хв./ $1,73$ м²;
- г) гострі форми ІХС (строк менше 6 місяців);
- д) наявні ознаки затримки рідини;
- е) гострі інфекційні захворювання;
- є) гострі та хронічні захворювання сечовивідних шляхів та хронічні органічні ураженнями нирок (гломерулонефрит, пієлонефрит), нефротичний синдром;
- ж) незадовільна прихильність до лікування;
- з) цукровий діабет I типу;
- и) набуті клапані вади серця;
- і) запальні та рестриктивні ураження міокарда;
- ї) онкологічна патологія;
- й) гострі порушення мозкового кровообігу (строки менше 6 місяців);

- к) наявність штучних водіїв ритму, кардіо- ресинхронізуючої терапії;
- л) тяжка анемія ($Hb < 80$ г/л);
- м) захворювання ШКТ.

Обстежено 134 пацієнта з ХСН II – IV ФК за NYHA з ФВ ЛШ < 40 % на фоні ІХС (77%) або дилатаційною кардіоміопатією (23%), які спостерігалися на базі відділу серцевої недостатності Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України у період з 2016 р. по 2018 р. 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 %), з них 70% мали поєднання ІХС та ГХ. Відсоток пацієнтів, що перенесли ІМ в анамнезі дорівнював 41 %, із супутньою ФП – 49 %. 28 % хворих мали цукровий діабет II типу, у 29 % була виявлена анемія. Ниркова дисфункція ($ШКФ < 60$ мл/хв/1,73 м²) була виявлена у 39,5 % пацієнтів. Залізодефіцитний стан був виявлений у 83 хворих (61,9%). Медіана давності ХСН становила 24 місяця.

Пацієнти були включені в дослідження в еуволемічному стані після підбору стандартної терапії ХСН згідно рекомендацій Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності [24].

Максимальний термін спостереження становив 27,5 місяців. Вживаність та госпіталізацію хворих з'ясовували шляхом телефонного опитування та листування.

2.2 Методи обстеження пацієнтів

Для вирішення поставлених задач були використані клінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні методи дослідження.

2.2.1 Лабораторні методи дослідження

Загальний аналіз крові проводили з підрахунком кількості еритроцитів, лейкоцитів, визначенням гемоглобіну, колірного показника, гематокриту, швидкості осідання еритроцитів, лімфоцитів, моноцитів на базі лабораторії ДУ “ННЦ “Інститут кардіології імені академіка Стражеска” НАМН України.

Біохімічні аналізи включали визначення електролітів (калію, натрію), креатиніну, азоту сечовини, сечової кислоти, глюкози крові, білірубіну, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, креатинфосфокіназ сироватки крові, ліпідограми, загального вмісту білка, альбуміну, коагулограми. При потребі визначали міжнародне нормалізоване відношення. Серологічне дослідження сироватки крові включало визначення антистрептолізіну О, С-реактивного білку, ревматоїдного фактору. Всім пацієнтам проводили імуноферментне дослідження на виявлення HBsAg вірусу гепатиту В, антитіл до вірусу гепатиту С (Anti-HCV). Концентрацію креатиніна визначали кінетичним методом без депротеїнізації. У кожного хворого визначався рівень ШКФ (швидкість клубочкової фільтрації) за допомогою рівняння CKD-EPI [158].

Визначення показників обміну заліза. Сироватковий феритин є чутливим індикатором складу заліза в організмі. Було показано, що він корелює з забарвленим залізом кісткового мозку. Феритин визначали методом хемілюмінесцентного імуноаналізу. Одиниця виміру - нанограм на мілілітр. Виконання можливе на сироватці крові [159].

Залізо в плазмі пов'язане з транспортним білком трансферином. Трансферин відповідає за 50% -70% зв'язуючої спроможності заліза сироватки. Трансферин має дві ділянки, що зв'язують залізо і здебільшого, але не виключно, синтезуються в печінці. Рівень трансферину зростає при дефіциті заліза і знижується при перевантаженні заліза. Збільшення трансферину спостерігається при залізодефіцитній анемії. Основними функціями плазмового трансферину є транспорт заліза від місця його всмоктування (тонкий кишківник) до місця його використання або зберігання (кістковий мозок, печінка, селезінка), перенос заліза, невикористаного для синтезу гема, в депо, а також регуляція роботи імунної системи. Використовували імунотурбідиметричний метод. Одиниця виміру - грам на літр. Виконання можливе на сироватці крові [159].

Насичення трансферину залізом - розрахункова величина - відношення концентрації сироваткового заліза до загальної залізо зв'язувальної здатності трансферину, виражене у відсотках. Визначали клориметричним методом [159].

Залізо сироватки визначали колориметричним методом. Одиниця виміру: мікромоль на літр [159].

Показники обміну заліза було здійснено на базі лабораторії Dila, ліцензія на здійснення медичної практики МОЗ України АД №071280 від 22.11.2012 р.

Визначення рівнів NTproBNP, інсуліну, інтерлейкіну-6 та гепсидину 25 проводили імуноферментним методом (ІФА, ELISA), який полягає у визначенні наявності певних антигенів, що заснований на ідентифікації комплексів антиген-антитіло («sandwich principle») [160]. Спеціальні мікропланшети покриті моноклональними антитілами, спрямованої проти унікальної будови молекул, що досліджуються. Порція сироватки пацієнта, що містить ендогенні досліджуваної речовини, інкубується в осередках, покритих ензимним кон'югатом, що є антитілом. Кількість пов'язаного комплексу пропорційно концентрації речовини. Реакція адсорбції припиняється шляхом додавання стоп-розчину. Фементний імуносорбетний аналіз проводився шляхом кількісного визначення пофарбованого продукту на автоматичному імуноферментному аналізаторі IEMS LabSystems (Фінляндія) у відділі імунології ДУ “ННЦ “Інститут кардіології імені академіка Стражеска” НАМН України (керівник – д.б.н. Гавриленко Т.І.).

Визначення гепсидину 25 засноване на твердофазному імуноферментному аналізі по принципу конкурентного зв'язку. На мікротитрувальних лунках імобілізуються поліклональні антитіла проти антигенного сайту молекули гепсидину. Ендогенний гепсидин зі взірця пацієнта конкурує з кон'югатом біотинілірованого гепсидину за зв'язування з імобілізованими антитілами. Після інкубації незв'язаний кон'югат видаляється за допомогою промивки. Зв'язаний біотинілірований гепсидин

детектують по хрому комплексу стрептавідин-пероксидази. Після додавання розчину субстрату інтенсивність окраски зворотно пропорційна концентрації гепсидину у зразку пацієнта.

Біомаркер оксидативного стресу - амінокислоту цитрулін [161,185] визначали за допомогою спектрофотометричного методу, який включає конкурентне ферментне інгібування. Рівні цитруліну сироватки крові пацієнтів визначали на базі лабораторії клінічної біохімії ДУ «Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» (керівник – проф. Мхітарян Л.С.).

2.2.2 Інструментальні методи дослідження

За допомогою стандартної електрокардіографії (ЕКГ) у 12 відведеннях в спокою оцінювали наявність ознак патології (рубцевого кардіосклерозу, гіпертрофії відділів серця, синусової тахікардії, аритмій та блокад). Аналіз ЕКГ здійснювався за загальноприйнятою методикою.

Ехокардіографія (ЕхоКГ) відіграє провідну роль в об'єктивізації СН. ЕхоКГ була проведена всім пацієнтам, що дало змогу отримати інформацію щодо структурно-анатомічного стану серця (розміри і геометрія камер серця, маса міокарда, стан клапанного апарату і перикарду) і функціональних характеристик (систолічна, диастолічна функція шлуночків, регіонарна скоротливість ЛШ, тиск у легеневій артерії). Були використані наступні методи ехокардіографії:

1. Дослідження в В і М режимах;
2. Імпульсно-хвильова доплерографія кровотоку;
3. Постійно-хвильова доплерографія кровотоку;
4. Кольорова та тканинна доплерографія.

ЕхоКГ за стандартними методиками виконувалася на апараті “MedisonSonoAce 9900” (Samsung, Корея) [163].

За величиною ФВ ЛШ встановлювалась: наявність зниженої ФВ ЛШ, ступень тяжкості дисфункції ЛШ, як важливого показника прогнозу виживання хворих та одного з критеріїв визначення показань та

протипоказань медикаментозних та не медикаментозних методів лікування, ефективність лікувальних заходів.

Основні показники структурно-функціонального стану серця обстежуваних представлені в таблиці 2.1

Таблиця 2.1.

Інструментальні показники обстежених хворих

Показники	Медіана	Інтерквартильний розмах
ФВ ЛШ, %	27	21 – 34
іКДО мл/м ²	103	85-126
О'б'єм ЛП, мл	125	110 – 150
і ММ ЛШ, г/м ²	139	121 – 160

Скорочення: ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; і КДО – індекс кінцево-діастолічного об'єму; ЛП – ліве передсердя; і ММ ЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка.

Основні лабораторні дані обстежуваних представлені в таблиці 2.2

Таблиця 2.2.

Лабораторні показники обстежених хворих

Показники	Медіана	Інтерквартильний розмах
NTproBNP, пг/мл	322	192 – 723
Гемоглобін, г/л	144	129 -154
Креатинін, мкмоль/л	101	88 – 120
ШКФ, мл/хв	64	50 – 79
Глюкоза, ммоль/л	5,3	4,7 – 6,5
Сечова к-та, мкмоль/л	446	371- 572

Скорочення: NTproBNP – натрійуретичний пептид; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації;

При потребі використовували рентгенографію органів грудної клітини, мультиспіральну комп'ютерну томографію, коронаровентрикулографію,

холтеровське моніторування ЕКГ, АТ. За допомогою рентгенологічного дослідження виявлялась інформація, щодо наявності та вираженості венозного застою у легенях або їх набряк. Проводилась диференціальна діагностика із патологією дихальної системи. Найбільш типові патологічні данні рентгенологічного дослідження грудної порожнини при ХСН це: кардіомегалія, ознаки легеневого застою/набряку легень, плевральний випіт, підвищена прозорість легневих полів.

Контрастне дослідження коронарного русла за допомогою спіральної комп'ютерної томографії або коронаровентрикулографії застосовували у випадках сумніву щодо етіології ХСН. Холтеровське моніторування ЕКГ - для виявлення вираженості суправентрикулярних та шлуночкових ектопій, порушень провідності серця, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини - для виявлення супутньої патології.

Ультразвукове дослідження вазодилатуючої функції ендотелію плечової артерії (ПА) проводили у режимі двовимірного ультразвукового сканування на апараті "SIEMENS Sonoline Omnia" (Німеччина). Лінійним датчиком, що вимірює в частотному діапазоні 7 МГц, фіксували зміни діаметру плечової артерії (ПА) у відповідь на збільшений потік крові при проведенні проби з реактивною гіперемією (потікзалежна реакція) [164].

Дослідження починали після 10-хвилинного перебування пацієнта у горизонтальному положенні. В ході дослідження діаметр ПА вимірювали в стані спокою, потім навколо плеча накладали манжету сфігмоманометра дистальніше досліджуваної ділянки і нагнітали її на 50 мм.рт.ст. більше від вихідного рівня систолічного артеріального тиску на момент дослідження. Тривалість фази оклюзії складала 5 хвилин. Через 90 секунд після зняття манжети вимірювали діаметр ПА. Вимірювання проводили лінійним методом, який полягає у визначенні діаметра артерії з використанням двох точок, встановлених ультразвуковим курсивом: одна - на кордоні адвентиція - медіа передньої стінки судини, друга - на кордоні медіа - адвентиція задньої стінки. За діаметр ПА брали середню величину, обчислену в трьох серцевих

циклах у фазу діастолі. Розраховували потікзалежну дилатацію, яка дорівнює відношенню зміни діаметра ПА протягом реактивної гіперемії до діаметру артерії в стані спокою, вираженому у відсотках до вихідного діаметру. Дисфункція ендотелію характеризується порушеною здатністю судин до релаксації та здатністю забезпечувати збільшення кровотоку у відповідь на фармакологічні та фізичні стимули. За норму прийнято вважати реакцію плечової артерії - її дилатацію - на тлі реактивної гіперемії більше, ніж на 10% від вихідного діаметру; менше значення або вазоконстрикція вважається патологічними [164]. Ультразвукове дослідження вазодилатуючої функції ендотелію ПА проводили у режимі двовимірного ультразвукового сканування на апараті "SIEMENS Sonoline Omnia" (Німеччина), лінійним датчиком, що вимірює в частотному діапазоні 7 МГц.

2.2.3 Оцінка функціональної спроможності.

Тест з 6-ти хвилинною ходою проводився за стандартизованою методикою [165]. При проведенні проби з 6ти-хвилинною ходою хворому ставиться завдання пройти якомога більшу дистанцію за 6 хвилин у своєму власному темпі по рівній поверхні на відстань 30 м в один бік і назад, кожен 1 метр відстані мав відмітку, після чого реєструєструвалася пройдена відстань. При потребі (виникнення задишки, загальна слабкість) пацієнтам було дозволено зупинятися і відпочивати, після чого вони повинні були відновлювати ходьбу до закінчення часу. Під час ходьби можна підбадьорювати пацієнтів стандартними фразами: наприклад, "Все йде добре", "Продовжуйте в тому ж темпі". Якщо під час спроби з'являлася задишка, біль у грудях, втома, запаморочення, відчуття нестачі повітря або інші симптоми і скарги, то вони реєструвалися, і вирішувалося питання про припинення проби. Попередньо з пацієнтом проводиться спеціальний інструктаж з правил виконання даної проби.

Тест з розгинанням нижньої кінцівки. Методика проведення: хворий сідав на кушетку висотою 44-48 см, таким чином, щоб край сидниць співпадав з краєм кушетки, ноги були зігнуті у колінних суглобах під кутом

90 градусів, долоньями тримався за край кушетки, спина рівно. В такт метроному (meter $\frac{1}{4}$, tempo 30) хворий розгив одну ногу до паралелі з полом, при цьому не відхилявся спиною назад. Робота виконувалася чотирьохголовим м'язом стегна. Лікар рахував кількість підйомів. Проба припинялася при вичерпанні хворим подальшої можливості розгинати ногу регулярно в такт метроному.

2.2.4. Оцінка якості життя [166, 167].

Якість життя хворих оцінювалась за допомогою Міннесотської анкети оцінки якості життя хворих з ХСН - MLHFQ (The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire).

Цей опитувальник розроблений Т. Rector, J. Cohn у 1987 р. складається із 21 запитання, відповіді на які дозволяють визначити, якою мірою ХСН впливає на всі аспекти життя індивіда: наскільки обмежує його фізичні можливості виконувати повсякденні фізичні навантаження, як позначається на його соціально-економічних і суспільних зв'язках, а також як впливає на його емоційний стан. Дослідження ефективності анкети MLHFQ показали її високу валідність, надійність і чутливість.

Кожне запитання анкети оцінювалося за п'ятибальною шкалою від 0 балів (повна відсутність) до 5 балів (максимальна вираженість) симптому. В ході опитування пацієнт міг набрати від 0 балів (максимально хороша якість життя) до 105 балів (вкрай низька якість життя). Зображені нижче питання відбивають різноманітні варіанти впливу серцевої недостатності на життя даної категорії хворих. Якщо Ви впевнені, що даний симптом у вас відсутній, або він не здійснював значного впливу на Ваше життя в цьому місяці, округліть знак «0» (ні). Якщо ж вказаний симптом у вас присутній і заважає вам жити так як того хотілось би, округліть цифри від 1 до 5 у відповідності з тяжкістю симптому по зростанню.

Серцева недостатність заважала Вам жити так, як хотілось би через:

Симптом	Ні	Незначно				Дуже сильно	
1. Набряк стіп, гомілок	0	1	2	3	4	5	

2.	Необхідність відпочивати сидячи та/або лежачи на протязі дня						0
1	2	3	4	5			
3.	Труднощі при ходьбі чи підйомі вгору по сходах						0 1 2
3	4	5					
4.	Обмежень під час роботи по дому або на дачі						0 1 2 3
4	5						
5.	Неможливість далеких поїздок						0 1 2 3 4 5
6.	Порушення повноцінного сну вночі						0 1 2 3 4 5
7.	Труднощі у взаємовідносинах з родичами та/або друзями						0 1
2	3	4	5				
8.	Обмеження можливості заробляти на життя						0 1 2 3
4	5						
9.	Неможливості повноцінного активного відпочинку, занять спортом						0 1 2 3 4 5
10.	Неможливості повноцінного статевого життя						0 1 2 3
4	5						
11.	Дотримання дієти, що обмежує кількість та різноманітність вживаних продуктів						0 1 2 3 4 5
12.	Відчуття нестачі повітря						0 1 2 3 4 5
13.	Відчуття втомлюваності, відсутності енергії						0 1 2 3
4	5						
14.	Необхідності періодично знаходитися в лікарні						0 1 2
3	4	5					
15.	Витрати на медичні препарати						0 1 2 3 4 5
16.	Побічної дії препаратів						0 1 2 3 4 5
17.	Відчуття, що ви зайвий клопіт для родичів						0 1 2 3
4	5						
18.	Відчуття безпорадності						0 1 2 3 4 5
19.	Відчуття хвилювання, тривоги						0 1 2 3 4 5

20. Нездатність до концентрації уваги і погіршення пам'яті 0 1
2 3 4 5

21. Депресія 0 1 2 3 4 5

*0 балів – відмінна якість життя, 105 балів – максимально погана якість життя.

Також для більш повної оцінки повсякденної фізичної активності ми використали DASI (The Duke Activity Status Index, 1989) – Індекс фізичної активності Університету Дюка. Ця анкета складена з урахуванням співставлення показників максимального споживання кисню у хворих на стенокардію і ХСН під час велоергометрії і здатності виконувати різні види побутових фізичних навантажень.

DASI складається з 12 запитань, що відображають різні види повсякденної фізичної активності. Досліджуваним пропонувалось відповісти "так" чи "ні" на запитання анкети, після чого розраховувався індекс фізичної активності за сумою індексів позитивних відповідей. Чим вище індекс, тим краще фізична активність хворого.

Запитання анкети:

1. Чи можете Ви потурбуватись про себе, тобто одягнутись, прийняти ванну, сходити в туалет? Так - 2,75 Ні – 0

2. Обійти свою квартиру? Так - 1,75 Ні – 0

3. Пройти 1-2 квартали по вулиці? Так - 2,75 Ні – 0

4. Піднятись по сходах драбини або вийти на гору? Так - 5,50 Ні – 0

5. Пробігти коротку дистанцію? Так –8,0 Ні – 0

6. Робити легку роботу в домі, наприклад витерти пил або помити посуд?

Так - 2,7 Ні – 0

7. Робити середньої складності роботу в домі, наприклад пропилесосити, помити підлогу? Так –3,5 Ні – 0

8. Робити важку роботу в домі, наприклад натерти підлогу, піднімати (підняти) або пересувати меблі? Так - 8,0 Ні – 0

9. Виконувати роботу в саду, наприклад обрізати листя, садити дерева або обрізати газони? Так –4,5 Ні – 0

10. Займатися сексом? Так - 5,25 Ні – 0

11. Приймати участь або займатись активним відпочинком, наприклад настільним тенісом, танцями, активним збиранням грибів? Так - 6,0 Ні – 0

12. Займатись силовими видами спорту, наприклад плаванням, футболом, ходьбою або катанням на лижах? Так - 7,5 Ні – 0

2.2.5. Перелік і об'єм медикаментозної терапії.

Пацієнти були включені в дослідження в еуволемічному стані і отримували стандартну фармакотерапію ХСН згідно рекомендацій Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності [15]. Структура фармакотерапії нейрогуморальними антагоністами наведена в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3.

Нейрогуморальні антагоністи та % від цільової дози

Препарат	Відсоток від цільової дози
Інгібітор АПФ/сартан	31,6
Бета-адреноблокатор	40,8
Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів	56,5

Пацієнти отримували всю необхідну супутню терапію, включаючи кардіоваскулярні засоби. Структура супутньої кардіоваскулярної терапії обстежених хворих наведена в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4.

Структура супутньої кардіоваскулярної терапії обстежених хворих

Препарат/група препаратів	n	%
Аміодарон	49	36,5
Івабрадин	11	8,2
Дигоксин	4	2,9
Амлодипін	6	4,5
Антиагреганти	43	34,7
Антикоагулянти	81	60,4
Статини	74	55,2
Нітрати	22	16,4

При наявності залізодефіцитного стану хворим, згідно зі стандарту [28], призначали внутрішньовенне введення карбоксимальтози заліза, однак не всі пацієнти могли цим призначенням скористуватися, в таких випадках була рекомендована тривала терапія пероральними формами заліза.

2.2.6. Методи обчислення та аналізу даних

Опрацювання даних дослідження проводили за допомогою таблиць “Excel” та пакету програми “STATISTICA for Windows. Release 6.0”. 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 підлягає порівнянню. Для аналізу якісних показників було застосовано критерій χ^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 пошти. Для подальшого аналізу виживання використовували метод побудови кривих виживаності Каплана-Мейера та застосовували логранговий критерій для їх порівняння [168, 169].

Розділ 3.

Стан обміну заліза та показники клініко-інструментального обстеження пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

3.1. Клініко- інструментальна характеристика пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від наявності залізодефіциту.

Першим етапом нашого дослідження стало порівняння пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ в залежності від наявності залізодефіциту за клінічними та інструментальними показниками.

Детальна клінічна характеристика обстежених нами пацієнтів була представлена у розділі 2 (підрозділ 2.1).

Із 134 хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ феномен ЗД спостерігався у 83 пацієнтів (62%) (Рис. 3.1.) [170].

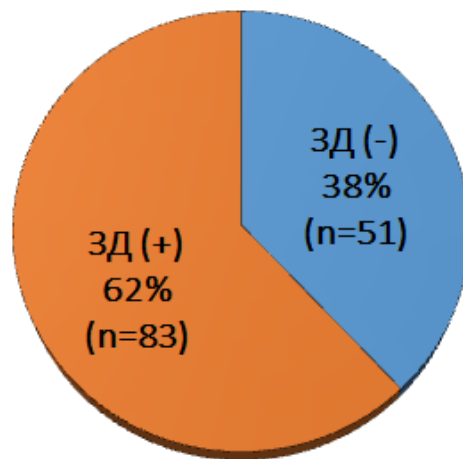


Рисунок 3.1. Частота виявлення феномену ЗД у пацієнтів з ХСН.

Як видно з таблиці 3.1, пацієнти із ЗД та без нього не розрізнялися за часткою пацієнтів з ІХС, артеріальною гіпертензією (АГ), дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП), перенесеним інфарктом міокарда (ІМ), персистуючою/постійною формою фібриляції передсердь (ФП), хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), цукровим діабетом (ЦД).

Пацієнти із ЗД та без нього також не мали відмінностей у структурі підтримуючого лікування.

Серед пацієнтів з ЗД на відміну від пацієнтів без ЗД домінували пацієнти з тяжчим (III-IV) класом за NYHA та частіше зустрічалися анемія і ниркова дисфункція (Таблиця 3.1).

Таблиця 3.1.

Стать, етіологія ХСН, частота коморбідних станів та структура фармакотерапії у групах пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ із ЗД та без 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
NYHA II ФК	19	22,9	26	51,0	<0,01
NYHA III-IV ФК	64	77	25	49,0	<0,01
ХОЗЛ	13	15,6	8	15,7	0,99
Анемія	32	38,5	7	13,7	<0,01
Цукровий діабет	24	23,0	14	27,4	0,85
Ниркова дисфункція*	40	48,0	13	25,5	<0,01
Діуретик (и)	82	98,8	45	88	<0,01
іАПФ або БРА II	42	50,6	35	69	0,04
БАБ	73	88	44	86,3	0,99
АМР	69	83	43	84	0,85

* - Швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73м².

Примітки: ФК – функціональний клас, ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень, NYHA – класифікація ФК за New York Heart Association. іАПФ - інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, БРА II – блокатори рецепторів ангіотензину II, БАБ – бетаадреноблокатори, АМР – антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів.

В той же час, порівняльний аналіз віку та показників, отриманих за допомогою інструментальних методів спостереження та анкетування пацієнтів, показав, що 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. Аналіз структури фармакотерапії не виявив відмінностей частоти прийому пацієнтами бета-адреноблокаторів та антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, при більшому відсотку пацієнтів, що знаходилися на терапії інгібіторами ренін-ангіотензинової системи. (Таблиця 3.2.).

Таблиця 3.2.

Вік, показники гемодинаміки, толерантності до фізичного навантаження, якості життя та азотовидільної функції нирок у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ із ЗД та без ЗД.

Показники	ЗД (n=83)	Без ЗД (n=51)	P
	Me (інтерквартильний розмах)	Me (інтерквартильний розмах)	
Вік, роки	63 (25;78)	59 (31;74)	0,33
ІМТ (суюлемія)	26 (18;45)	29 (19;40)	0,01
ЧСС уд/хв	75 (50;110)	72 (56;100)	0,46
САТ, мм.рт.ст.	110 (90-135)	114 (90-145)	0,02
ФВ ЛШ, %	27 (12;39)	32 (11;40)	0,57

Продовження табл. 3.2

Показники	ЗД (n=83)	Без ЗД (n=51)	Р
	Me (інтерквартильний розмах)	Me (інтерквартильний розмах)	
іКДО	103 (54;184)	105 (52;183)	0,16
ПЗВД, %	5,2 (-1,9;16,5)	5,1 (0;29)	0,21
ШКФ мл/хв/м ²	60 (22;107)	69 (16;107)	0,02
Дистанція 6-хв ходи, м	329 (0;525)	402 (30;552)	<0,01
Витривалість 4-голового м'язу стегна, кількість рухів	29,6 (0;160)	40,6 (4;115)	<0,01
Витривалість 4-голового м'язу стегна, кількість рухів/ІМТ (еуволемія)	0,83 (0,23;4,7)	1,3 (0,16;4,1)	<0,01
Індекс фізичної активності (за анкетною Дюка), бали	18 (3;48)	19 (3;58)	0,07
Анкета MLHFQ, бали	54 (4;90)	46 (6;81)	<0,01

Примітки: Me – медіана, ІМТ – індекс маси тіла, ЧСС – частота серцевих скорочень, САТ – систолічний артеріальний тиск, ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка, іКДО - індекс кінцево-діастолічного об'єму, ПЗВД - потік-залежна вазодилатація плечової артерії, MLHFQ – анкета якості життя.

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%).

В групах з ЗД та без ЗД не виявлено достовірних відмінностей демографічних та клініко-інструментальних показників як стать, вік, частота серцевих скорочень (ЧСС), індекс кінцево-діастолічного об'єму (іКДО), потік-залежна вазодилатація плечової артерії (ПЗВД).

У пацієнтів із ЗД виявилися достовірно гірші показники обміну заліза (Таблиця 3.3). Втім, звертає на себе увагу те, що у групі ЗД такі показники, як гемоглобін, MCV та MCH еритроцитів знаходилися у межах референтних значень, хоча і наближалися до нижньої її межі. Незважаючи на достовірну різницю у рівнях гемоглобіну в досліджуваних групах, у пацієнтів із ЗД середній рівень гемоглобіну був нормальним. В той же час, середній рівень сироваткового заліза, феритину та НТЗ в групі з ЗД виявилися нижчими за норму (Таблиця 3.3).

Таблиця 3.3.

Показники обміну заліза у пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ із ЗД та без ЗД (Медіана, інтерквартильний розмах).

Показники	ЗД (n=83)	Без ЗД (n=51)	P
Феритин плазми, нг/мл	83 (6;805)	200 (107;816)	<0,001
НТЗ, %	14 (2;39)	28 (20;66)	<0,001
Залізо сироватки, ммоль/л	10 (2;37)	18 (11;54)	<0,001
Гемоглобін, г/л	140 (95;172)	151 (114;175)	<0,001
MCV, фл	82 (55;94)	85 (77;97)	<0,001
MCH, пг	28 (18;33)	30 (24;33)	<0,001

Примітки: НТЗ – насичення трансферину залізом, MCV – середній корпускулярний об'єм еритроцитів, MCH – середній вміст гемоглобіну в еритроциті.

Не було виявлено достовірних відмінностей між показниками печінкової функції, рівнями інсуліну, глюкози та сечової кислоти у групах пацієнтів із ЗД та без нього; натомість група з ЗД характеризувалася вищим рівнем креатиніну крові, достовірно вищими рівнями NTproBNP, ІЛ-6 та цитруліну у плазмі крові (Таблиця 3.4).

Таблиця 3.4.

Біохімічні показники та маркери системної імунізпальної реакції у пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ при наявності і відсутності ЗД.

Показники	ЗД (n=83)	Без ЗД (n=51)	P
Білірубін, мкмоль/л	17 (9,159)	17 (8,106)	0,44
АЛТ, у/л	25 (10,597)	26 (12,1856)	0,32
ГГТ, у/л	71 (10,539)	64 (19,475)	0,84
Креатинін, мкмоль/л	106 (68,190)	96 (24,226)	0,03
Глюкоза, ммоль/л	5,4 (2,8;14,3)	5,3 (4;13,2)	0,83
Інсулін, мк/МО/мл	12 (0,5;84)	14 (0,2;105,4)	0,48
Сечова кислота, мкмоль/л	485 (147,829)	431 (167,901)	0,09
NTproBNP, нг/дл	526 (100,3765)	307 (35,604)	0,01
ІЛ 6, пг/мл	2,8 (0,1;90)	1,7 (0,05;22)	0,01
Цитрулін, ммоль/л	108 (11,342)	91 (48,304)	<0,01

Примітки: АЛТ – аланінамінотрансфераза, ГГТ – гамма-глутаматтрансфераза, NTproBNP – N-термінальний фрагмент натрійуретичного пептиду, ІЛ 6 – інтерлейкін 6.

Феритин продемонстрував достовірну пряму кореляцію з рівнями сироваткового заліза ($r=0,333$, $p=0,00008$), MCV ($r=0,398$, $p=0,000002$), MCH ($r=0,462$, $p<0,00001$), гемоглобіну ($r=0,351$, $p=0,00003$), а також з рівнем ІМТ ($r=0,238$, $p=0,0055$). З іншими клінічними і гемодинамічними параметрами, а також з показниками якості життя і рівня фізичної активності феритин не мав статистично вірогідних зв'язків [171].

На відміну від плазмового рівня феритину, НТЗ та концентрація заліза у сироватці крові демонстрували цілу низку достовірних кореляційних зв'язків з багатьма ключовими параметрами стану пацієнтів, отриманих в результаті інструментального та лабораторного обстеження (Таблиця 3.5, 3.6).

Таблиця 3.5.

Виявлені достовірні кореляційні зв'язки між рівнем насичення трансферину залізом та клініко-інструментальними й лабораторними показниками у пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ.

Показники	НТЗ, %	
	r	p
Сироваткове залізо, ммоль/л	0,891	<0,001
Гемоглобін, г/л	0,406	<0,001
MCV, fl	0,394	<0,001
MCH, f/l	0,391	<0,001
Витривалість 4-голового м'яза стегна, кількість розгинань	0,344	0,004
Тест з бхв ходою, м	0,313	<0,001
САТ, мм.рт.ст.	0,271	0,001
ІМТ	0,244	0,004
Індекс фізичної активності (за анкетною Дюка), бали	0,198	0,021
Цитрулін, ммоль/л	-0,378	<0,001
NTproBNP, нг/дл	-0,293	0,050
ІЛ 6, пг/мл	-0,279	0,001
Якість життя за MLHFQ, бали	-0,275	0,001

Примітки: MCV – середній корпускулярний об'єм еритроцитів, MCH – середній об'єм гемоглобіну, ІМТ – індекс маси тіла, САТ – систолічний артеріальний тиск, ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка, NTproBNP – N-термінальний фрагмент натрійуретичного пептиду, ІЛ-6 – інтерлейкін 6.

Як видно з таблиці 3.5, рівень НТЗ прямо корелював з рівнем сироваткового заліза, гемоглобіну, рівнями MCV та MCH, витривалістю м'язів нижньої кінцівки, дистанцією 6-хвилинної ходи, САТ, ІМТ, індексом

фізичної активності та обернено із рівнем цитруліну, NTproBNP, ІЛ-6 у плазмі крові та кількістю балів порушення якості життя за MLHFQ.

Таблиця 3.6.

Виявлені достовірні кореляційні зв'язки між рівнем сироваткового заліза та клініко-інструментальними й лабораторними показниками у пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ.

Показники	Сироваткове залізо, %	
	r	p
Гемоглобін, г/л	0,406	<0,001
Тест з 6хв ходьбою, м	0,327	<0,001
МСН, fl	0,327	<0,001
МСV, fl	0,394	<0,001
Витривалість 4-голового м'яза стегна, кількість розгинань	0,307	<0,001
Індекс фізичної активності (за анкетною Дюка), бали	0,239	0,005
САТ, мм.рт.ст.	0,194	0,02
Якість життя за MLHFQ, бали	-0,272	0,001
NTproBNP, нг/дл	-0,259	0,005
ІЛ 6, пг/мл	-0,233	0,001
Цитрулін, ммоль/л	-0,170	0,049

Примітки: МСV – середній корпускулярний об'єм еритроцитів, МСН – середній об'єм гемоглобіну, САТ – систолічний артеріальний тиск, NTproBNP – N-термінальний фрагмент натрійуретичного пептиду, ІЛ-6 – інтерлейкін 6.

В таблиці 3.6 відображено, що сироваткове залізо прямо корелювало з рівнем гемоглобіну, МСV та МСН, витривалістю м'язів нижньої кінцівки, дистанцією 6-хвилинної ходи, САТ, індексом фізичної активності та

обернено із кількістю балів порушення якості життя за MLHFQ, рівнем NTproBNP, ІЛ-6, цитруліну у плазмі крові та.

3.2. Показники обміну заліза у пацієнтів з ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка в залежності від їх основних показників їх клініко-інструментальних обстеження.

Порівняльний аналіз показників обміну заліза 134 хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ продемонстрував відсутність достовірної різниці між ними залежно від етіології ХСН та більшості коморбідних станів. Лише наявність анемії була сполучена з більш низькими рівнями феритину, НТЗ та сироваткового заліза, а наявність ниркової дисфункції – з двома останніми. Водночас, спостерігали достовірно нижчий рівень феритину в жінок, за відсутності гендерних відмінностей інших показників. Пацієнти III-IV класу за NYHA мали достовірно нижчі рівні НТЗ та сироваткового заліза [172]. (Табл. 3.7)

Таблиця 3.7.

Показники обміну заліза у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ залежно від статі, етіології ХСН, наявності супутньої серцево-судинної патології та коморбідних станів (Me, інтерквартильний розмах)

Групи пацієнтів	Феритин, нг/мл	НТЗ, %	Залізо сироватки, ммоль/л	Гепсидин 25, нг/мл
Чоловіки (n=113)	135** (6;816)	20 (2;66)	14 (2;54)	72 (11,8;165)
Жінки (n=21)	80** (10;805)	14 (4,6;39,7)	11 (3,6;25)	74,5 (38;123)
ІХС (n=103)	119 (13;816)	19 (2;66,5)	13 (1,9;54)	72 (13;145)
ДКМП (n=22)	102 (6;285)	18 (3;42)	15 (3,2;28)	77,7 (12;165)
АГ (+) (n=97)	129 (17;817)	20 (2;66,5)	13 (2;54)	73 (12;145,5)
АГ (-) (n=37)	115 (5,9;805)	19 (2;42)	15 (1,9;28)	73 (23;164,5)

Продовження табл. 3.7.

Групи пацієнтів	Феритин, нг/мл	НТЗ, %	Залізо сироватки, ммоль/л	Гепсидин 25, нг/мл
НУНА II(n=45)	138 (5,9;816)	26** (3;48)	17** (3,2;38)	77 (12;153,5)
НУНА III-IV(n=89)	113 (13;805)	18** (2;66,5)	12** (2;54)	72 (13;165)
ІМ (+)(n=55)	141 (12,5;805)	19 (2;66,5)	13 (2;54)	73 (13;145)
ІМ (-) (n=79)	110 (56;817)	20 (2;48)	14 (2;37,6)	72 (12;164)
Синусовий ритм (n=68)	107 (5,9;805)	20 (2;66,5)	13 (2;37,6)	73 (17,5;165)
ФП (n=66)	127 (13;817)	19 (2;65)	13 (2;54)	73 (12;145)
ХОЗЛ (+) (n=27)	118 (32;459)	19 (8;37,8)	15 (5,4;28)	74 (13;164,5)
ХОЗЛ (-) (n=107)	122 (5,9;816)	20 (2;66,5)	13 (2;54)	70 (12;153,5)
ЦД (+) (n=38)	145* (10;805)	18 (7;39,7)	14 (4,8;30)	71 (34;145,5)
ЦД (-) (n=96)	114 (5,9;817)	20 (2;66,5)	13 (2;54)	73 (12;164,5)
Анемія (+) (n=39)	74 (6;516)***	12 (2;65)**	9 (2;54)***	73 (12;153,5)
Анемія (-) (n=95)	131 (17;817)***	23 (6;66,5)**	15 (4,8;38)***	73 (12;153,5)
Ниркова дисфункція ¹ (+) (n=53)	113 (10;805)	15 (4,6;40)***	11 (3,6;24)***	70 (13;123,3)
Ниркова дисфункція (-) (n=81)	135 (5,9;816)	23 (2;66,5)***	16 (2;54,3)***	75 (12;164,6)

Примітки: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ між групами; 1 - Швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73м², § - медіана.

Умовні скорочення: ІХС – ішемічна хвороба серця, ДКМП – дилатаційна кардіоміопатія, АГ – артеріальна гіпертензія, НУНА – класифікація ФК за New York Heart Association, ІМ – інфаркт міокарда, ФП – фібриляція передсердь, ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень, ЦД – цукровий діабет.

Показники обміну заліза в залежності від параметрів гемодинаміки, вазодилатуючої функції ендотелію, азотовидільної функції нирок та рівня гемоглобіну наведені у таблиці 3.8. Усі вищенаведені параметри були розділені за медіанним значенням. У пацієнтів з ЧСС, яка була більшою або дорівнювала медіанного значення 73 уд/хв рівень НТЗ виявився нижчим, пацієнти з САТ меншим за медіанне значення 110 мм.рт.ст. мали нижчий рівень НТЗ та сироваткового заліза. При ШКФ меншій за медіанне значення 64 мл/хв/1,73м² меншими були й рівні НТЗ, сироваткового заліза та гепсидину в той час, як рівень гемоглобіну, який не досягав медіанного значення 144 г/л асоціювався з нижчим значенням усіх згаданих вище показників. Різниці значень в залежності від ФВ ЛШ, ПЗВД та віку виявлено не було.

Таблиця 3.8.

**Показники обміну заліза у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ
залежно від віку, стану вазодилатуючої функції ендотелію,
азотовидільної функції нирок та рівня гемоглобіну (Me,
інтерквартильний розмах)**

Групи пацієнтів, ≥/ < Me	Феритин, нг/мл	НТЗ, %	Залізо сироватки, ммоль/л	Гепсидин 25, нг/мл
Вік ≥ 63 р. § (n=68)	120 (12,8;805)	19 (2;66,5)	13 (2;54)	69,9 (17,5;164,6)
Вік < 63 р. § (n=66)	121 (6;817)	20 (2;48)	15 (2;37,6)	76,7 (11,8;153,5)
ЧСС ≥ 73 скорочень/хв (n=68)	119 (10;805)	18 (2;39,6)*	13 (2;25)	71 (12;153,5)
ЧСС < 73 скорочень/хв (n=66)	122 (6;817)	23 (2;66,5)	15 (2;54)	74 (17,5;164,6)

Продовження табл. 3.8

Групи пацієнтів, $\geq / < Me$	Феритин, нг/мл	НТЗ, %	Залізо сироватки, ммоль/л	Гепсидин 25, нг/мл
САТ ≥ 110 мм.рт.ст. (n=96)	135 (5,9;820)	24 (2;66,5)	15 (2;54)	74 (13;164,6)
САТ < 110 мм.рт.ст. (n=38)	96 (13;805)	14 (2;42)*	11 (2;23)*	61 (12;145)
ФВ ЛШ ≥ 28 % (n=67)	135 (13;817)	23 (2;65)	15 (2;54)	74 (36;145)
ФВ ЛШ < 28 % (n=67)	115 (6;805)	18 (2;66,5)	13 (2;37,6)	72 (12;164,6)
ШКФ ≥ 64 мл/хв/м ² (n=71)	138 (6;817)	24 (2;66,5)	16 (2;54)	74 (33;164,6)
ШКФ < 64 мл/хв/м ² (n=63)	113 (10;805)	16 (2;39,7)***	11 (2;25)***	70 (12;123)*
ПЗВД $\geq 5,17$ % (n=67)	118 (6;817)	19 (2;48)	14 (2;37,6)	74 (12;153,5)
ПЗВД $< 5,17$ % (n=67)	130 (10;805)	20 (2;66,5)	13 (2;54)	71 (13;164,6)
Гемоглобін ≥ 144 г/л (n=68)	139 (32;817)	24 (8;66,5)	16 (5;35,8)	74 (34;164,6)
Гемоглобін < 144 г/л (n=66)	94(6;805)***	15 (2;65)***	11 (2;54)***	70 (12;153,5)***

Примітки: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ між групами, § - медіана.

Умовні скорочення: ЧСС – частота серцевих скорочень, САТ – систолічний артеріальний тиск, ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації, ПЗВД - потік-залежна вазодилатація плечової артерії.

Для наступного порівняльного аналізу показники фізичної спроможності та якості життя також були поділені за медіаною. Рівень феритину виявився достовірно вищим лише у групі пацієнтів з кращою м'язевою витривалістю, в той час як НТЗ та рівень сироваткового заліза були достовірно вищими у пацієнтів з більшою дистанцією ходи за 6 хвилин, кращою витривалістю м'язів стегна, більшим індексом фізичної активності та меншою (кращою) кількістю балів якості життя за Міннесотською шкалою.

Рівень гепсидину вищий у пацієнтів з кращим результатом тесту з 6 хвилинною ходьбою і тестом з розгинанням нижньої кінцівки (Табл. 3.9).

Таблиця 3.9.

**Показники обміну заліза у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ
залежно від показників їх функціонального стану та стану якості життя**

Групи пацієнтів, $\geq / < \text{Me}$	Феритин, нг/мл	НТЗ, %	Залізо сироватки, ммоль/л	Гепсидин 25, нг/мл
Дистанція 6 хв ходи, м ≥ 360 § (n=70)	130 (5,9;817)	24 (2;66,5)	15,7 (2;54)	77,7 (33;164,6)
Дистанція 6 хв ходи, м < 360 § (n=64)	114 (10;805)	17 (2;39,7)**	11,4 (2;30)**	69,9 (17,5;164,6)**
Витривалість 4-голового м'яза стегна, кількість розгинань ≥ 27 § (n=68)	137 (6;817)	24 (2;66,5)	16 (2;54)	76 (33;153,5)
Витривалість 4-голового м'яза стегна, кількість розгинань < 27 § (n=66)	95 (10;805)*	16 (2;38,7)**	11 (2;30)**	69,9 (11,8; 164,6)*
Індекс фізичної активності, бали ≥ 19 § (n=67)	130 (6;817)	22 (3;66,5)	16 (3;37,6)	75 (128;164,6)
Індекс фізичної активності, бали < 19 § (n=67)	115 (13;805)	17 (2;65)**	11 (2;54)**	69 (11,8;143,8)
Кількість балів за MLHFQ, бали ≥ 52 (n=68) §	114 (6;805)	17 (2;65)	11 (2;54)	71,5 (11,8; 143,8)
Кількість балів за MLHFQ, бали < 52 (n=66) §	130 (10;817)	24 (7;66,5)**	16 (6;37,6)**	74 (17,5;164,6)

Примітки: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ між групами, § - медіана.

Умовні скорочення: MLHFQ – Міннесотський опитувальник якості життя при серцевій недостатності.

Як зазначалося раніше, феритин продемонстрував достовірну пряму кореляцію з рівнями сироваткового заліза ($r=0,333$, $p=0,00008$), гемоглобіну ($r=0,351$, $p=0,00003$) та з рівнем ІМТ ($r=0,238$, $p=0,0055$). З іншими клінічними і гемодинамічними параметрами, а також з показниками якості життя і рівня фізичної активності феритин не проявляє статистично вірогідних зв'язків.

На відміну від плазмового рівня феритину, НТЗ продемонструвало, поряд із показниками обміну заліза, цілу низку достовірних кореляційних зв'язків з багатьма ключовими параметрами стану пацієнтів, отриманих в результаті інструментального та лабораторного обстеження. Рівень НТЗ прямо корелював з рівнем сироваткового заліза ($r=0,891$, $p<0,001$), гемоглобіну ($r=0,406$, $p<0,001$), витривалістю м'язів нижньої кінцівки ($r=0,344$, $p=0,004$), дистанцією 6-хвилинної ходи ($r=0,313$, $p<0,001$), індексом фізичної активності ($r=0,198$, $p=0,02$), та обернено - з кількістю балів порушення якості життя за MLHFQ ($r=-0,275$, $p=0,001$).

Що стосується гепсидину 25, то його рівні прямо корелювали з рівнями MCV та MCH, НТЗ, дистанцією 6-хвилинної ходи, індексом фізичної активності та обернено із кількістю балів порушення якості життя за MLHFQ, рівнем ІЛ-6, цитруліну та трансферину у плазмі крові (Табл. 3.10.).

Таблиця 3.10.

Виявлені достовірні кореляційні зв'язки між рівнем гепсидину 25 сироваткового заліза та клініко-інструментальними й лабораторними показниками у пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ.

Показники	Гепсидин 25, нг/мл	
	r	p
MCH, пг	0,244	0,005
НТЗ, %	0,234	0,007
Індекс фізичної активності, бали	0,215	0,014
Тест з бхв ходьбою, м	0,195	0,028

Продовження табл. 3.10

Показники	Гепсидин 25, нг/мл	
	r	p
MCV, фл	0,178	0,044
Якість життя за MLHFQ, бали	-0,275	0,001
ІЛ 6, пг/мл	-0,248	0,005
Цитрулін, ммоль/л	-0,212	0,019
Трансферин, г/л	-0,200	0,02

Умовні скорочення: МСН – середній об’єм гемоглобіну, НТЗ – насичення трансферину залізом, MCV – середній корпускулярний об’єм еритроцитів, ІЛ-6 – інтерлейкін 6.

Таким чином, дані, які були викладені в даному розділі, дозволяють констатувати наступне: залізодефіцитний стан спостерігається у 62% з обстежених нами пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ. Пацієнти з ХСН та зниженою ФВ ЛШ і супутнім ЗД у порівнянні з такими пацієнтами без ЗД, мають більший відсоток хворих з III – IV ФК за NYHA, більшу частку осіб з анемією, нижчий ІМТ, нижчий рівень гемоглобіну, MCV, МСН; вищий рівень NTproBNP, ІЛ-6, цитруліну плазми, більшу частку пацієнтів із нирковою дисфункцією; гірший стан якості життя, нижчий індекс фізичної активності, меншу дистанцію 6-хлининної ходи та меншу витривалість чотирьохголового м’язу стегна; на відміну від рівня феритину у плазмі, який корелює лише з рівнем гемоглобіну та показниками обміну заліза, насичення трансферину залізом та залізо сироватки демонструють зв’язок не тільки з зазначеними параметрами, а також й з САТ, індексом фізичної активності, дистанцією 6-хлининної ходи, витривалістю чотирьохголового м’язу стегна (прямий зв’язок) та з рівнями цитруліну плазми, ІЛ-6, NTproBNP та ступенем зниження якості життя за анкетною MLHFQ (обернений зв’язок). В той же час не виявлено статистично значущих відмінностей між групами пацієнтів із ЗД та без ЗД за статтю, віком, частотою серцевих скорочень, величиною ФВ ЛШ, іКДО, станом вазодилатуючої функції ендотелію, а також етіологією

ХСН, частотою випадків фібриляції передсердь, артеріальною гіпертензією, перенесеного інфаркту міокарда, цукрового діабету та хронічного обструктивного захворювання легень.

Рівень феритину плазми є вірогідно нижчим у жінок, пацієнтів з анемією та з гіршою м'язевою витривалістю; насичення трансферину залізом та рівень заліза у сироватці крові є нижчим у пацієнтів III-IV класу за NYHA, анемією, нирковою дисфункцією; гіршими показниками толерантності до навантаження (дистанція 6-хвилинної ходи, м'язева витривалість, індекс фізичної активності) та з гіршою якістю життя; на відміну від рівня феритину у плазмі, який корелює лише з рівнем гемоглобіну та показниками обміну заліза, насичення трансферину залізом демонструє зв'язок не тільки з зазначеними параметрами, а також й з індексом фізичної активності, дистанцією 6-хвилинної ходи, витривалістю чотирьохгодового м'язу стегна (прямий зв'язок) та зі ступенем зниження якості життя за анкетною MLHFQ (обернений зв'язок); рівень гепсидину 25 прямо корелював з рівнем сироваткового інсуліну, рівнями MCV та MCH, НТЗ, дистанцією 6-хвилинної ходи, індексом фізичної активності та обернено із кількістю балів порушення якості життя за MLHFQ, рівнем ІЛ-6, цитруліну та трансферину у плазмі крові; у пацієнтів з ХСН та систолічною дисфункцією ЛШ показники обміну заліза не виявляють залежності від її ступеня (величина ФВ), віку, етіології ХСН, наявності ФП, перенесеного ІМ та ХОЗЛ.

Результати досліджень, які викладені в даному розділі надані у наступних публікаціях:

- 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.

- 2) 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
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.

Розділ 4.

Предиктори залізодефіциту у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

На першому етапі предиктори залізодефіциту тестувалися за допомогою бінарних логістичних регресій; були розраховані нескориговані співвідношення шансів та 95% довірчі інтервали. Статистично значущі чинники послідовно включалися до багатовимірної логістичної регресії для визначення скоригованих співвідношень шансів. Чинники з $p \geq 0,05$ виключалися з багатовимірних моделей. Усі багатовимірні регресії включали вік та стать пацієнтів незалежно від їх статистичної значущості у бінарних чи багатовимірних регресіях, як основні демографічні конфаундери. На другому етапі здійснювався аналіз виживання після госпіталізації за визначеними результуючими змінними. Розраховані криві Каплана-Мейера, відмінності між групами порівнювалися тестом лог-ранка. Надалі всі потенційні чинники смертності аналізувалися у бінарних регресіях Кокса, розраховано співвідношення ризиків та їх 95% довірчі інтервали. Багатовимірна регресія Кокса для оцінки чинників смертності будувалася з послідовним включенням статистично значущих чинників з бінарних регресій та виключенням чинників, які не мали статистичної значущості у багатовимірній моделі. У багатовимірних моделях виключалися чинники, які при парному корелюванні давали високий лінійний коефіцієнт кореляції ($r > 0,8$). Якість багатовимірних логістичних регресій та регресії Кокса визначалася на основі тесту порівняння правдоподібності та за інформаційними критеріями (AIC, BIC).

Як видно з таблиці 4.1, предикторами ЗД у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ за результатами бінарної регресії були наявність анемії, III-IV функціональний клас за NYHA, гірша якість життя по Міннесотській анкеті. В той же час, менший ризик ЗД спостерігався в досліджуваних у II

функціональному класі за NYHA, а також з більш високою витривалістю чотириголового м'яза стегна [173].

Таблиця 4.1.

Результати бінарного логістичного регресійного аналізу у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ щодо наявності залізодефіциту (клініко-демографічні параметри).

Показник	Відношення шансів	95 % довірчий інтервал		Р
		НМ	ВМ	
Вік	1,02	0,99	1,05	0,683
Чоловіча стать	0,41	0,14	1,19	0,101
Анемія	3,64	1,52	8,73	0,004
Цукровий діабет	0,90	0,42	1,93	0,789
ІХС	1,54	0,69	3,46	0,297
ІХС у сполученні з ГХ	1,21	0,57	2,58	0,619
ГХ	0,92	0,42	2,02	0,840
ФП	0,84	0,42	1,68	0,621
NYHA II	0,34	0,16	0,70	0,004
NYHA III-IV	2,98	1,42	6,26	0,004
MLHFQ	1,02	1,01	1,04	0,013
DASI	0,98	0,95	1,0	0,066
ПЗВД	0,95	0,89	1,02	0,135
Тривалість ХСН > 24 міс.	1,01	0,99	1,02	0,258
Тривалість ГХ	1,02	0,98	1,05	0,299
Тривалість ІХС	1,03	0,97	1,09	0,365
Тест з розгинанням нижньої кінцівки	0,98	0,97	0,999	0,041
Тест з 6-хвилинною ходьбою	1,73	0,82	3,64	0,153

Умовні скорочення: ІХС - ішемічна хвороба серця, ГХ - гіпертонічна хвороба, ФП - фібриляція передсердь, NYHA - класифікація функціонального

класу по New York Heart Association, MLHFQ - Мінесотська анкета якості життя, DASI - індекс фізичної активності університету Дюка, ПЗВД - потік залежна вазодилатація, ХСН - хронічна серцева недостатність.

Статистично значущого зв'язку між гемодинамічними й основними ехокардіографічними показниками і ризиком ЗД у наших пацієнтів не виявлено (Табл. 4.2).

Таблиця 4.2.

Результати бінарного логістичного регресійного аналізу у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ відносно наявності залізодефіциту (гемодинамічні та ехокардіографічні параметри).

Показник	Відношення шансів	95% довірчий інтервал		Р
		НМ	ВМ	
САТ	0,98	0,95	1,02	0,293
ЧСС	1,01	0,98	1,05	0,431
ЛП	0,90	0,58	1,41	0,642
ФВ ЛШ	0,96	0,92	1,01	0,095
iMM ЛШ	1,0	0,99	1,01	0,730
iКДО ЛШ	1,01	0,99	1,01	0,863

Умовні скорочення: САТ - систолічний артеріальний тиск, ЧСС - частота серцевих скорочень, ЛП - ліве передсердя, ФВ ЛШ - фракція викиду лівого шлуночка, iMM ЛШ - індекс маси міокарда лівого шлуночка, iКДО - індекс кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка.

Що стосується лабораторних параметрів (Табл. 4.3), то ймовірність ЗД зменшується при більш високих значеннях гемоглобіну, MCV, MCH, ШКФ. Водночас більш високі рівні цитруліну і NTproBNP були достовірно асоційовані з ризиком виникнення у них ЗД.

Таблиця 4.3.

**Результати бінарного логістичного регресійного аналізу у
пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ щодо наявності залізодефіциту
(лабораторні параметри).**

Показник	Відношення шансів	95% довірчий інтервал		P
		НМ	ВМ	
Гемоглобін	0,95	0,93	0,98	<0,001
MCV	0,82	0,75	0,9	<0,001
MCH	0,8	0,68	0,95	0,011
С-реактивний білок	0,99	0,95	1,02	0,474
ШКФ	0,98	0,96	0,99	0,042
Сечова кислота	1,0	1,0	1,0	0,674
Цитрулін	1,01	1,001	1,02	0,025
Церулоплазмін	0,995	0,99	1,01	0,330
Мієлопероксидаза	0	0	3,41	0,053
Супероксиддисмутаза	1	1	1	0,431
NTproBNP	1,002	1,0004	1,003	0,01
Інсулін	0,99	0,98	1,01	0,304
Інтерлейкін - 6	1,04	0,75	1,45	0,795
Гепсидин 25	0,99	0,98	1,0	0,065

Умовні скорочення: MCV - середній корпускулярний об'єм еритроцитів, MCH - середній вміст гемоглобіну в еритроциті, ШКФ - швидкість клубочкової фільтрації, NTproBNP - N-термінальний фрагмент натрійуретичного пептиду.

У мультиваріантній регресійній моделі незалежними предикторами ЗД у наших пацієнтів були знижений показник MCV еритроцитів і підвищений NTproBNP крові (Табл. 4.4).

Таблиця 4.4.

**Незалежні предиктори залізодефіциту у пацієнтів з ХСН і
зниженою ФВ ЛШ за даними мультиваріантного аналізу.**

Показник	Відношення шансів	95% довірчий інтервал		Р
		НМ	ВМ	
MCV	0,83	0,74	0,93	0,002
NTproBNP	1,002	1,001	1,004	0,011

Умовні скорочення: MCV - середній корпускулярний об'єм еритроцитів, NTproBNP - N-термінальний фрагмент натрійуретичного пептиду.

Підсумовуючі дані, які були отримані у наведеному розділі, можна зазначити що: за даними уніваріантного регресійного аналізу, ризик ЗД майже в три рази вище у пацієнтів III-IV функціонального класу за NYHA у порівнянні з пацієнтами II функціонального класу. Так само вищий ризик наявності ЗД мають пацієнти з гіршою якістю життя за опитувальником MLHFQ і підвищеними рівнями цитруліну і NTproBNP; з наявністю ЗД прямо асоційовані рівні гемоглобіну, значення MCV і MCH, величина ШКФ та гірша витривалість чотиригодового м'яза стегна; за результатами багатовимірної аналізу, основними незалежними предикторами ЗД виявилися MCV еритроцитів і NTproBNP крові.

Результати досліджень, які викладені в даному розділі надані у наступних публікаціях:

- 1) 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.
- 2) Горбачова ВВ. Предиктори та клініко-прогностичне значення стану обміну заліза при ХСН. Український кардіологічний журнал. 2018;

(Дод 1: Матеріали ХІХ Нац. конгр. кардіологів України; верес 26-28; Київ):161-2.

Розділ 5.

Прогностичне значення залізодефіциту і показників обміну заліза у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

На першому етапі роботи ми оцінювали довгостроковий прогноз ХСН в залежності від наявності ЗД.

Як зазначалося раніше (розділ 3), пацієнти із ЗД були співставні з такими без ЗД за віком, гендерною приналежністю, ЧСС, ФВ ЛШ, а також часткою пацієнтів, що приймали бета-адреноблокатори і антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (Табл. 3.1). Незважаючи на більш низькі рівні гемоглобіну в групі із ЗД, медіана його значення в обох групах знаходилася в межах референтних значень. У той же час, серед пацієнтів із ЗД, на відміну від пацієнтів без такого, переважали особи, що відносяться до III-IV функціонального класу за NYHA, чому відповідала велика частота прийому ними діуретиків (майже 100%) і дещо нижчі величини САТ. Крім того, серед пацієнтів без ЗД було більше тих, хто приймали інгібітори ренін-альдостеронової системи.

Середній термін спостереження пацієнтів склав 13,4 місяців, а максимальний - 27,5 (0,2; 27,5) місяців.

Вивчення прогностичної інформативності кожного з показників обміну заліза проводили на підставі порівняння відповідних актуарних кривих в двох групах пацієнтів, за концентрацію показників були взяті їх медіанні значення, тому групи були сформовані за принципом «значення показника більше або менше медіани для всієї групи (n = 134)».

Наявність ЗД у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ достовірно підвищувало як ризик смертності, так і ризик настання комбінованої критичної події (смертність або госпіталізація) за період повного терміну спостереження (Табл. 5.1, Рис. 5.1, 5.2, 5.3) [174].

Таблиця 5.1.

Прогностичне значення наявності ЗД у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ
ЛШ.

Залізо-дефіцит	Кількість пацієнтів	Кількість смертей за 27,5 міс	Цензуровані спостереження		Середній час виживання, місяці	95% довірчий інтервал для середнього часу виживання, місяці	
			N	%		Нижня межа	Верхня межа
Відсутній	51	7 (14%)	43	86%	24	21.8	26
Наявний	83	27 (32%)	57	67,8%	19	17	21.8
Загалом	134	34 (25%)	100	74,6%	21	19.6	23

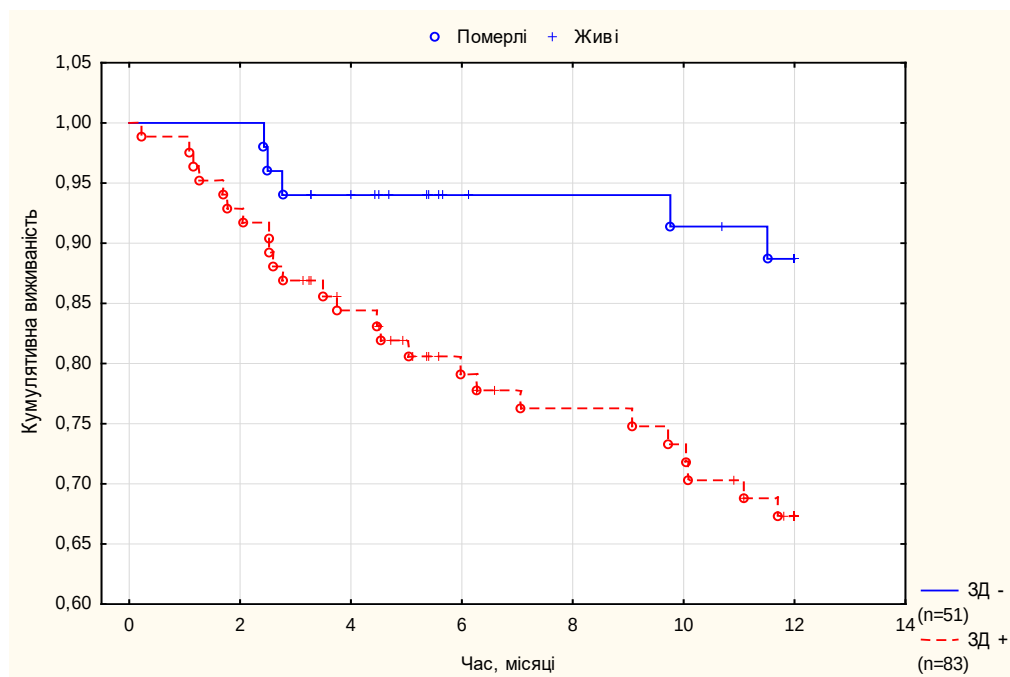


Рисунок 5.1. Криві виживаності пацієнтів за 12 мвссяців в залежності від наявності ЗД (Log-rank test: $p=0,009$).

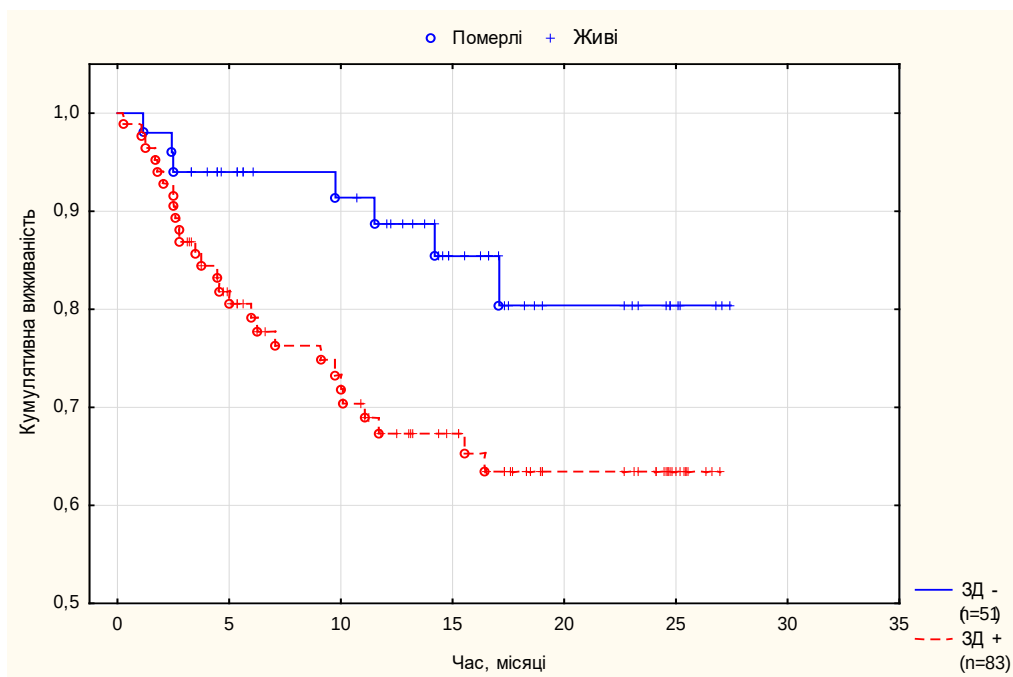


Рисунок 5.2 Криві виживаності пацієнтів в залежності від наявності ЗД за термін спостереження до 27,5 місяців (Log-rank test: $p = 0,023$)

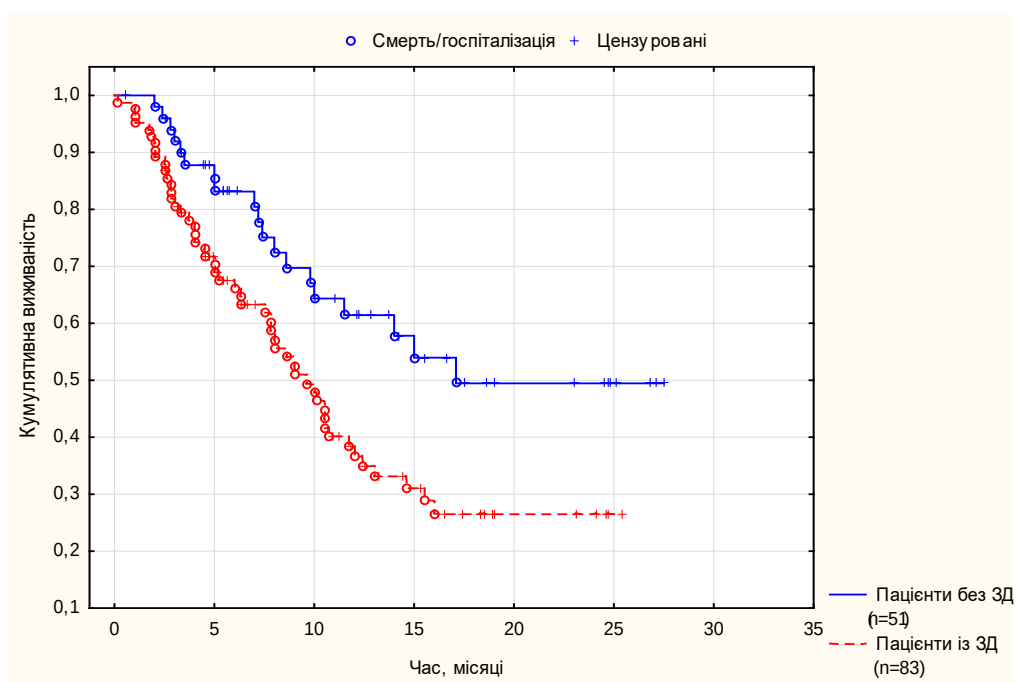


Рисунок 5.3 Криві настання комбінованої критичної події в залежності від наявності ЗД за термін спостереження до 27,5 місяців (Log rank test: $p = 0,008$).

Після вирівнювання груп пацієнтів за структурою лікування (прийом іАПФ / БРАП) достовірні відмінності виживання і комбінованої точки збереглися (Рис. 5.4,5.5).

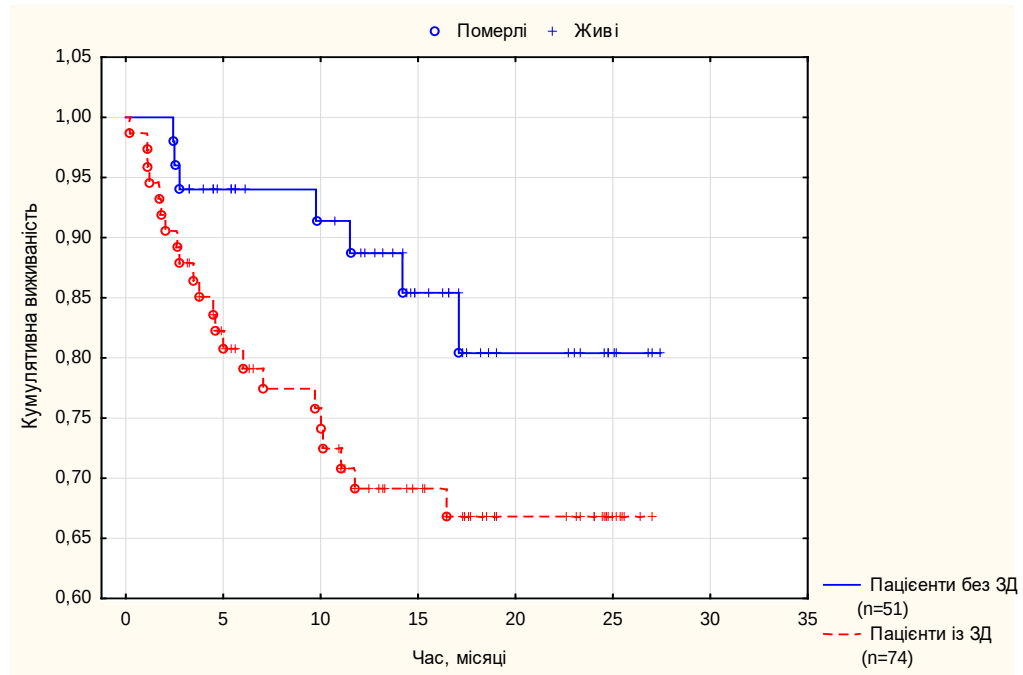


Рисунок 5.4 Криві виживаності пацієнтів в залежності від наявності ЗД за 27,5 місяців (ADJUSTMENT; Log rank test: $p=0,045$).

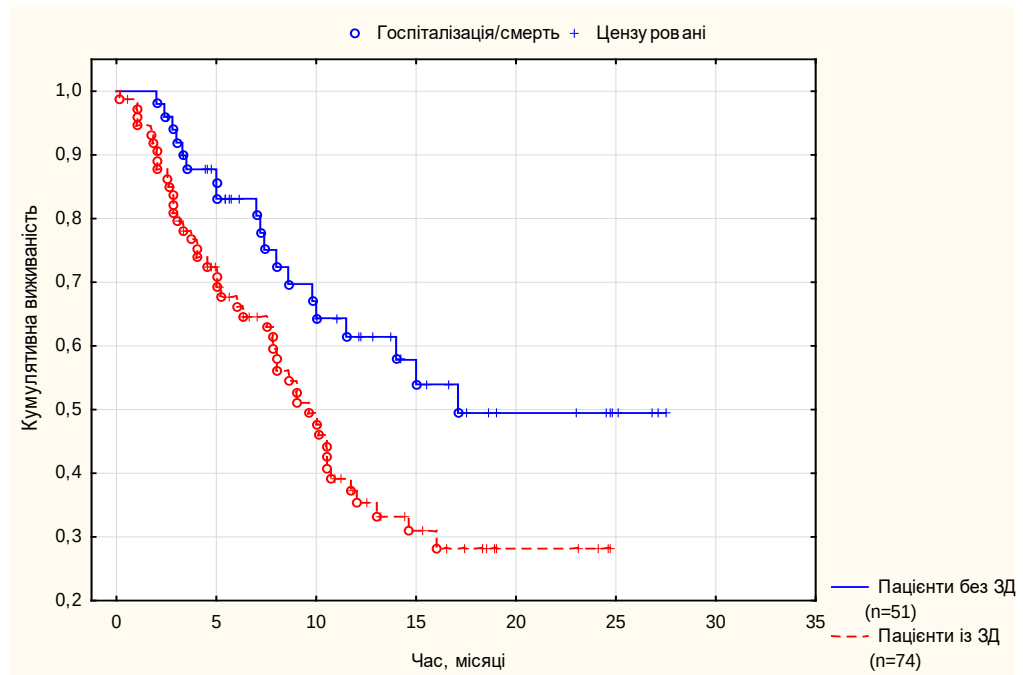


Рисунок 5.5 Криві настання комбінованої критичної події в залежності від наявності ЗД за 27,5 місяців (ADJUSTMENT; Log rank test: $p=0,011$).

Довготривалий прогноз виживання пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ в залежності від рівня феритину достовірно не відрізнявся у пацієнтів із ЗД і без такого, однак ймовірність комбінованої події була вище у пацієнтів з більш низьким рівнем феритину (Рис. 5.6, 5.7, 5.8).

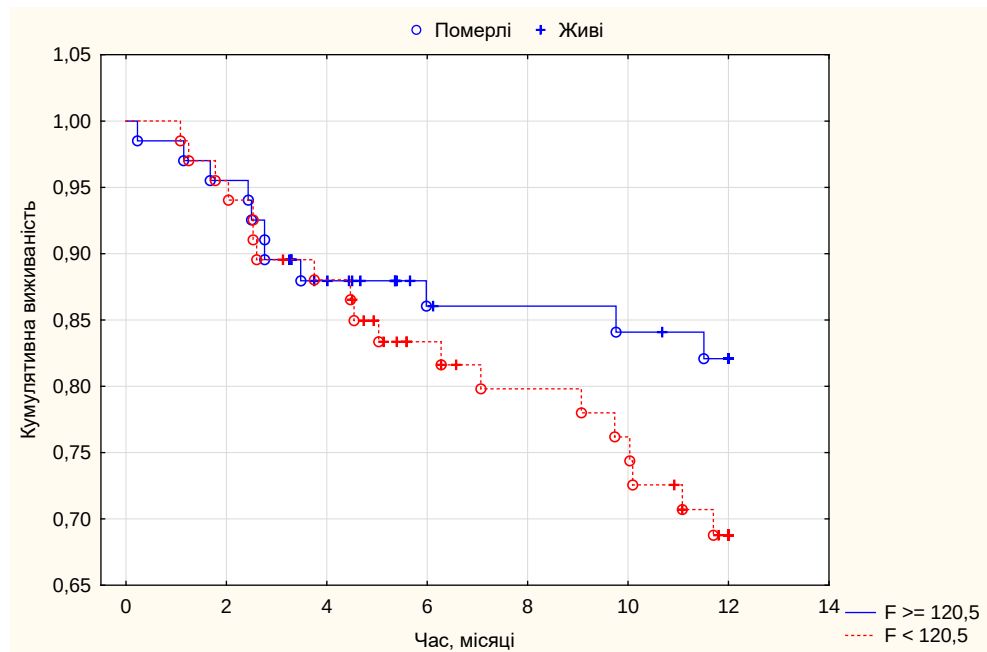


Рисунок 5.6 Криві виживаності пацієнтів за 12 місяців в залежності від концентрації феритину (Log rank test: $p=0,14$).

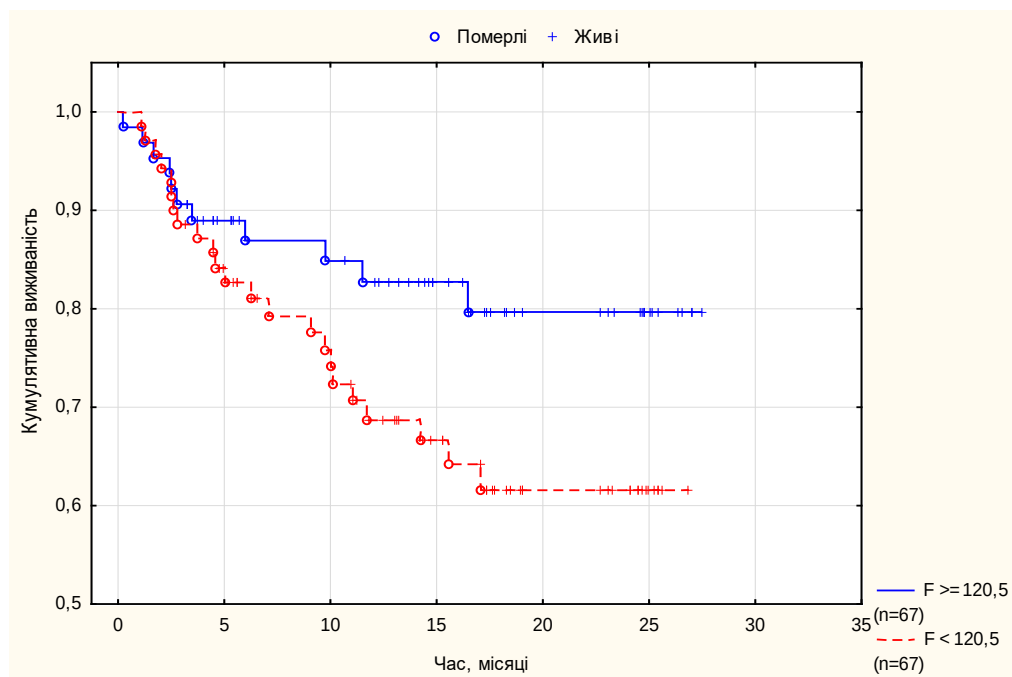


Рисунок 5.7 Криві виживаності пацієнтів в залежності від концентрації феритину за 27,5 місяців (Log rank test: $p=0,06$).

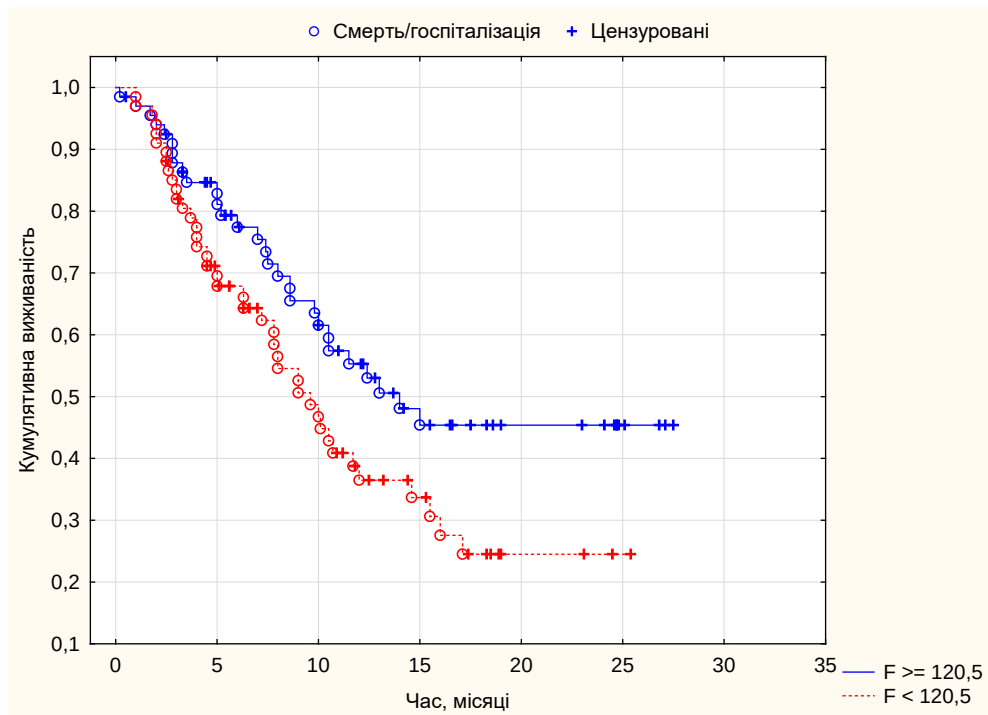


Рисунок 5.8 Криві настання комбінованої критичної події в залежності від концентрації феритину за 27,5 місяців (Log rank test: $p=0,04$).

Пацієнти з більш низькими значеннями НТЗ мали достовірно гірший прогноз як по виживаності, так і по настанню комбінованої критичної точки (Рис. 5.9, 5.10, 5.11).

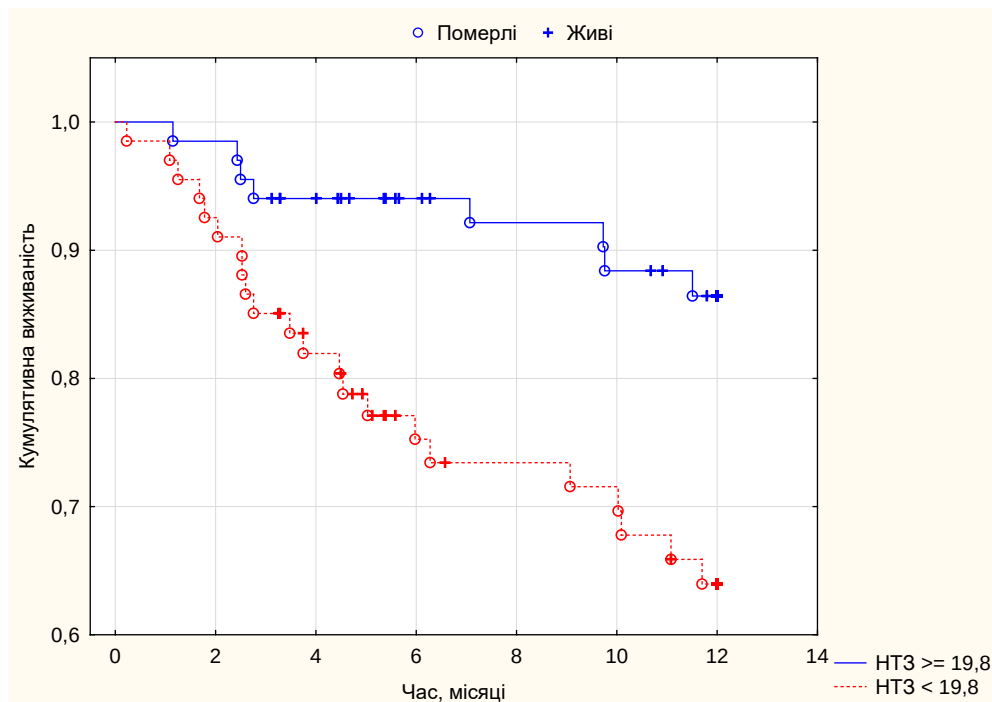


Рисунок 5.9 Криві виживаності пацієнтів за 12 місяців в залежності від концентрації НТЗ (Log rank test: $p=0,003$).

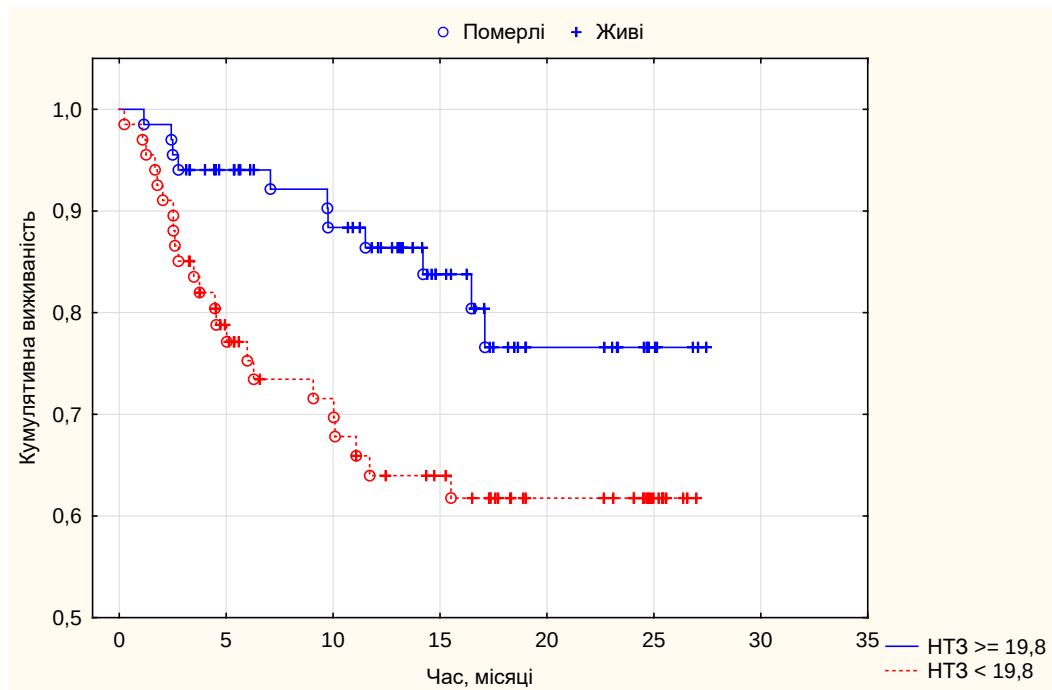


Рисунок 5.10 Криві виживаності пацієнтів в залежності від концентрації НТЗ за 27,5 місяців (Log rank test: $p=0,01$).

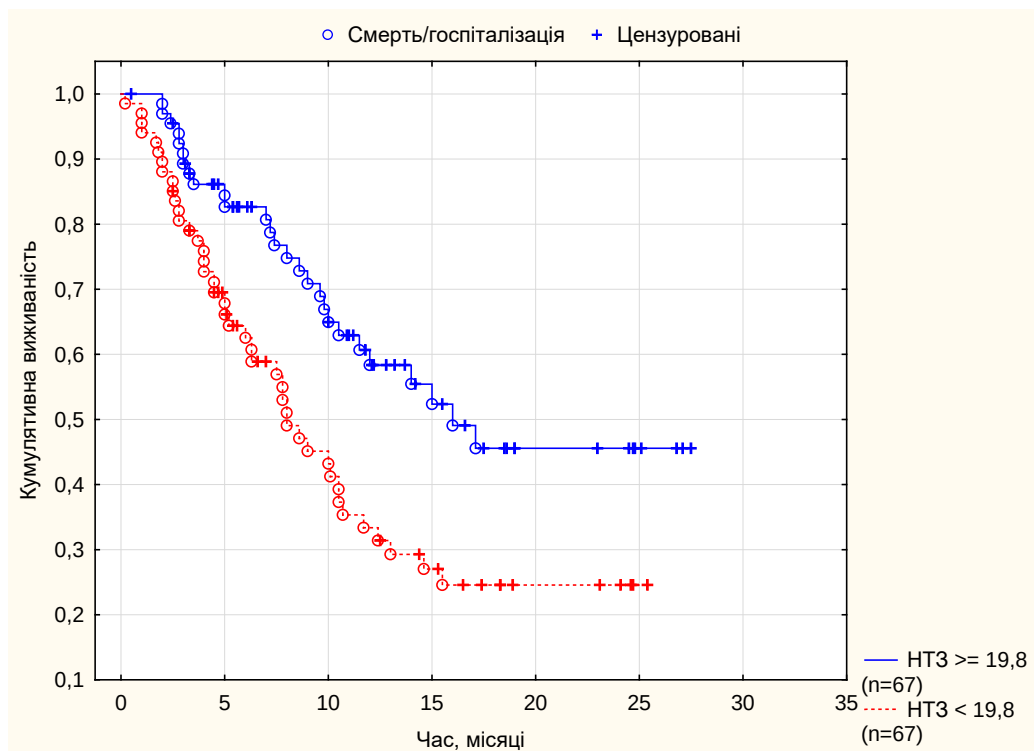


Рисунок 5.11 Криві настання комбінованої критичної події в залежності від концентрації НТЗ за 27,5 місяців (Log rank test: $p=0,003$).

Більш низькі рівні сироваткового заліза були чітко пов'язані з гіршим прогнозом як виживання, так і настання критичної комбінованої події (Рис. 5.12, 5.13, 5.14).

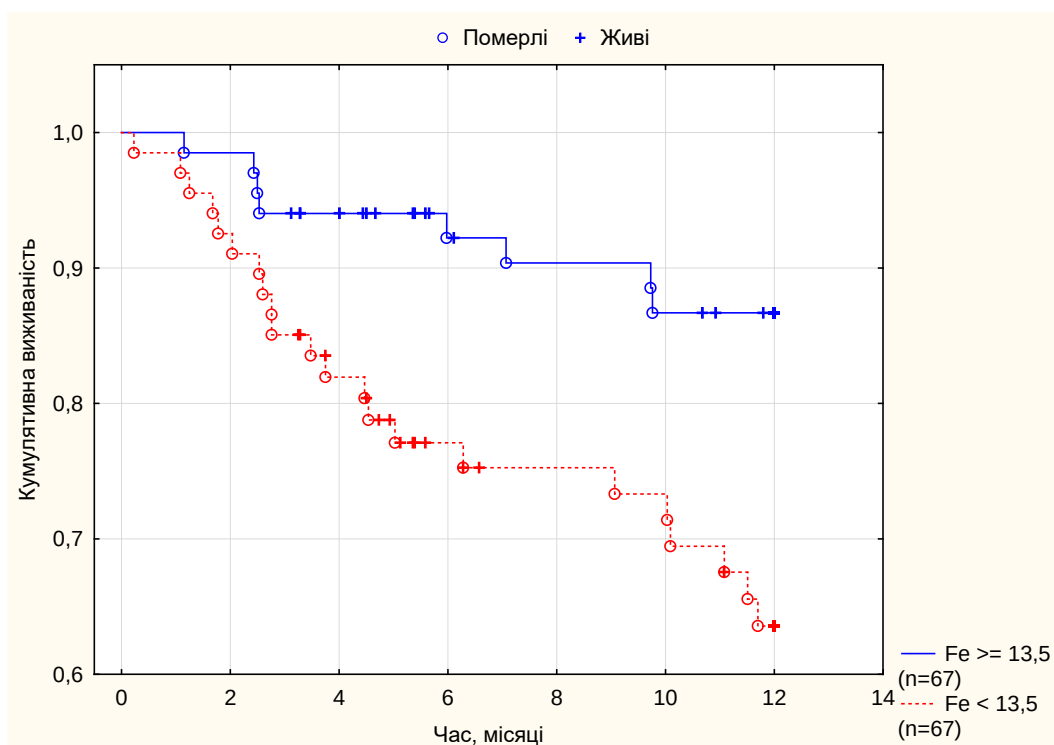


Рисунок 5.12 Криві виживаності пацієнтів за 12 місяців в залежності від концентрації заліза сироватки (Log rank test: $p=0,003$).

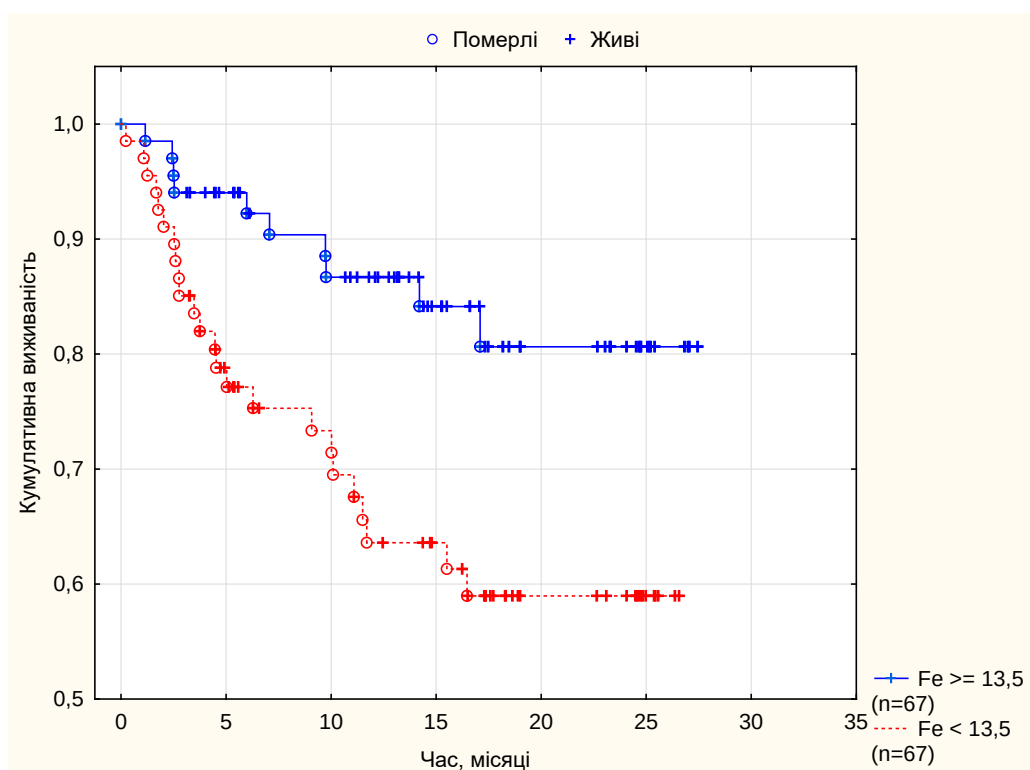


Рисунок 5.13 Криві виживаності пацієнтів в залежності від концентрації заліза сироватки за 27,5 місяців (Log rank test: $p=0,006$).

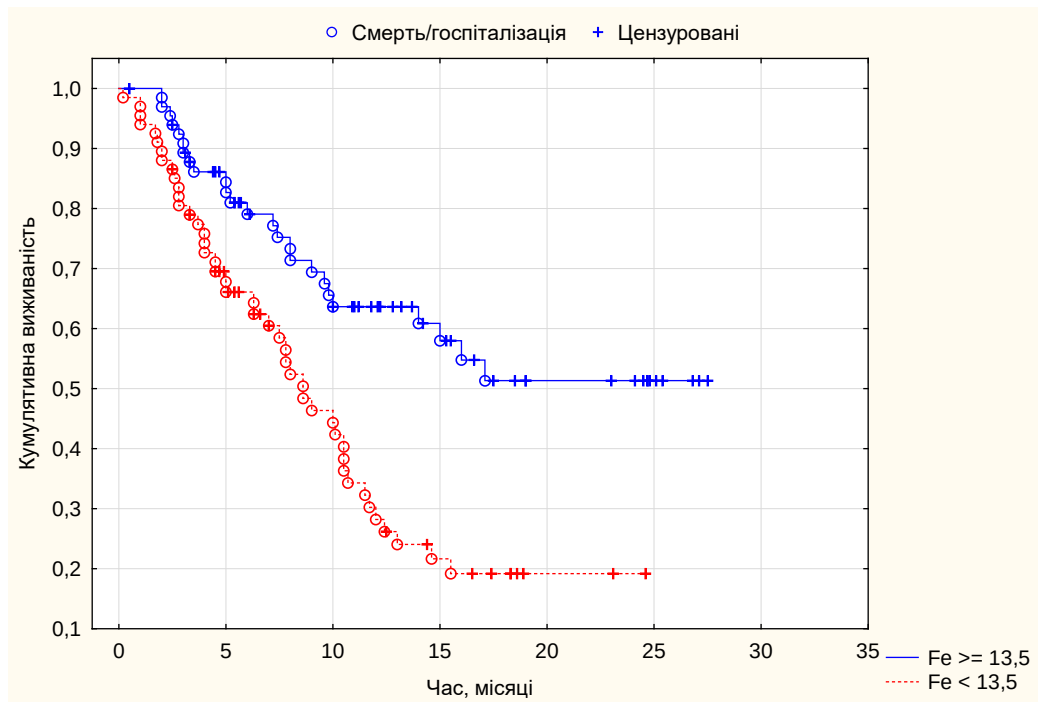


Рисунок 5.14 Криві настання комбінованої критичної події в залежності від концентрації заліза сироватки за 27,5 місяців (Log rank test: $p=0,0003$).

Рівні сироваткового гепсидину не були пов'язані з гіршим прогнозом виживання і настанням критичної комбінованої події (Рис. 5.15, 5.16, 5.17).

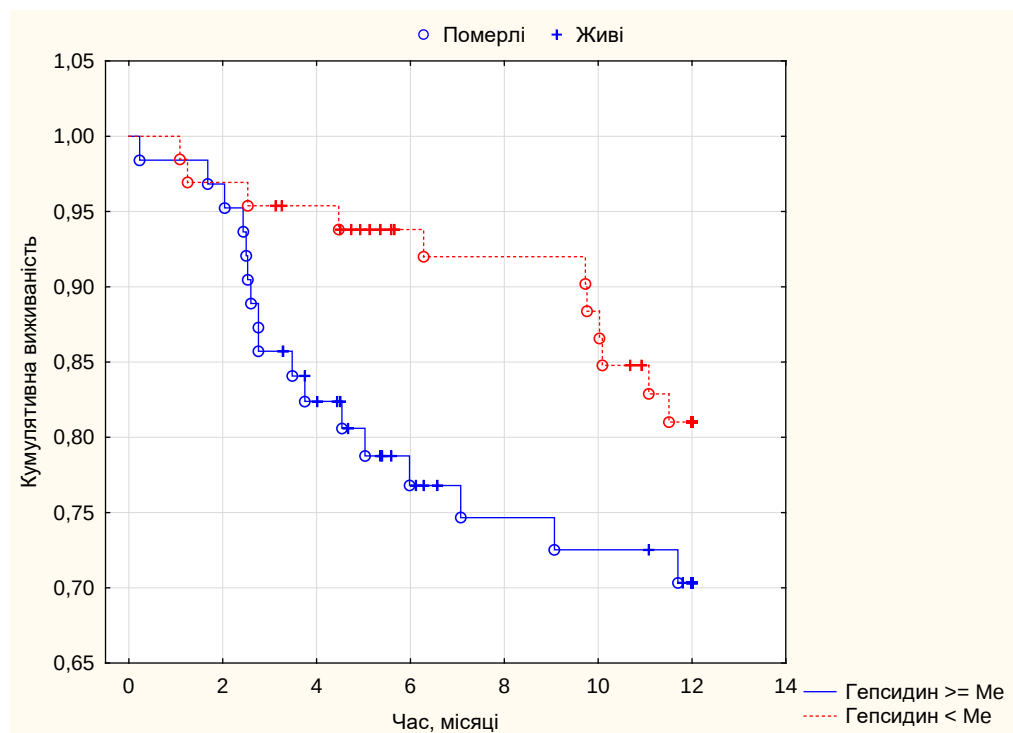


Рисунок 5.15 Криві виживаності пацієнтів за 12 місяців в залежності від концентрації гепсидину (Log rank test: $p = 0,1$).

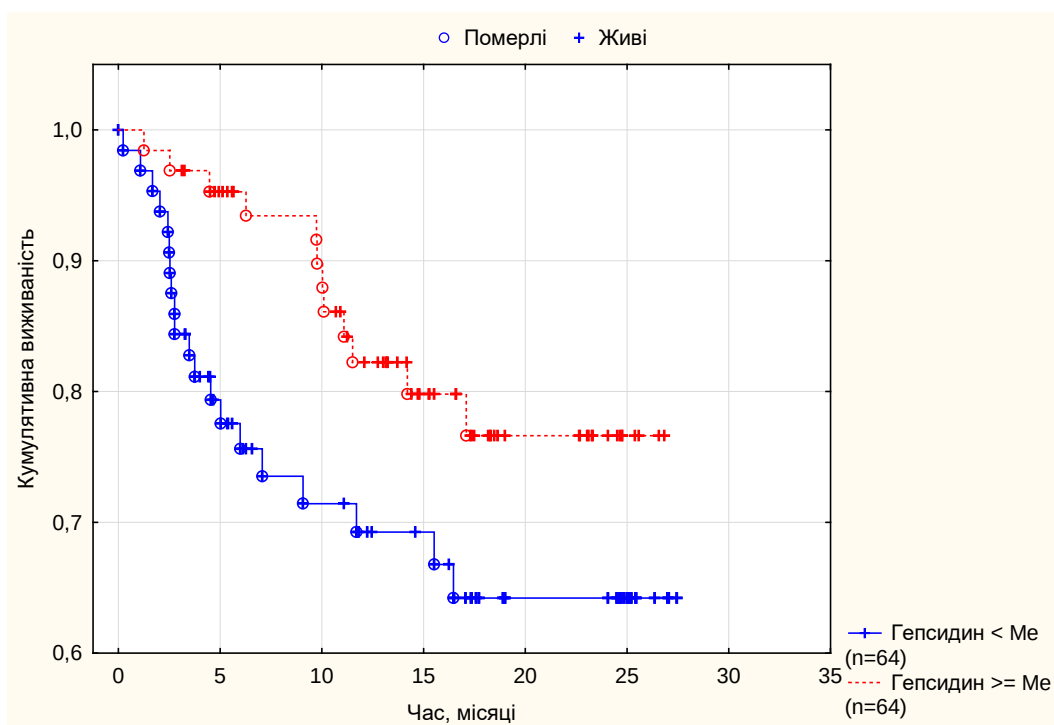


Рисунок 5.16 Криві виживаності пацієнтів в залежності від концентрації гепсидину за 27,5 місяців (Log rank test: $p = 0,056$).

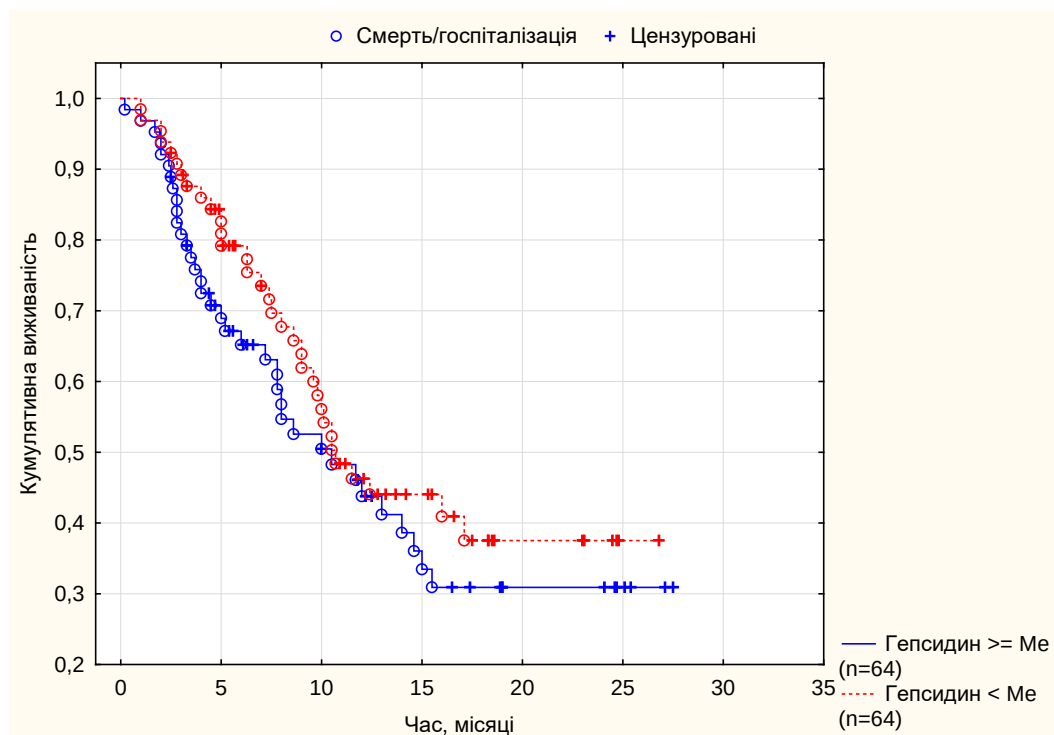


Рисунок 5.17. Криві до настання комбінованої критичної події в залежності від концентрації гепсидину за 27,5 місяців (Log rank test: $p = 0,31$).

Аналіз виживаності пацієнтів за фіксовані терміни 12 і 27,5 місяці з початку спостереження, в залежності від величини показників феритину,

НТЗ, сироваткового заліза і гепсидину показав, що групи з більш низькими значеннями НТЗ і Fe продемонстрували найгіршу виживання за обидва вищевказаних терміни спостереження. Поряд з цим, найгірша виживання в групі з більш низьким ферритином спостерігалися тільки до кінця 24-місячного спостереження, а рівні гепсидину не відрізнялися за виживаністю 12 і 27,5 місяці та комбінованою критичною подією за 27,5 місяці (Табл. 5.2).

Таблиця 5.2.

Вживаність за 12 і 24 місяці в залежності від параметрів обміну заліза.

Показник	Вживаність, %		Комбінована точка 27,5 місяців, %
	12 місяці	27,5 місяці	
ЗД +	70	68	63
ЗД -	90**	86**	39**
Феритин>120,5	83	79	39
Феритин<120,5§	72	61*	57*
НТЗ >19,8	88	82	36
НТЗ<19,8§	67**	64**	60**
Fe >13,5	88	81	33
Fe <13,5§	67**	66***	63**
Гепсидин >72,6	73	69	43
Гепсидин <72,6§	83	81	49

Примітки: * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$ між групами; § - медіана.

Умовні скорочення: НТЗ – насичення трансферину залізом; Fe–залізо.

При аналізі виживаності хворих за повний термін спостереження в залежності від кількості розгинань нижньої кінцівки виявилось, що хворі із медіаною розгинань менше 30 раз виживали достовірно гірше (Рис. 5.18).

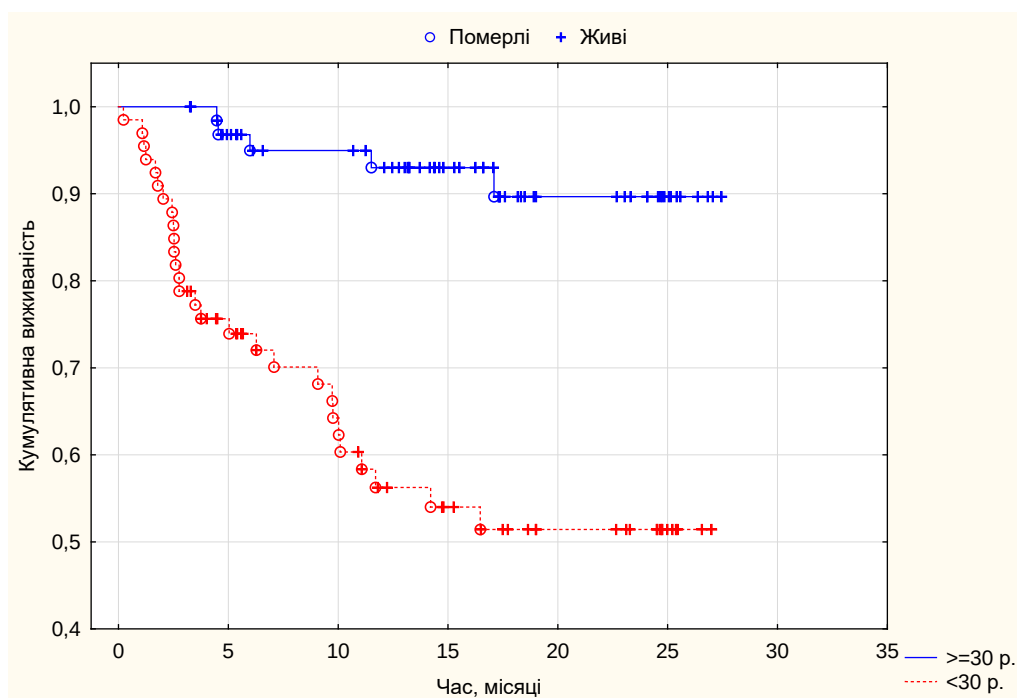


Рисунок 5.18 Виживаність пацієнтів в залежності від Ме розгинання нижньої кінцівки ≥ 30 раз та < 30 раз за термін спостереження до 27,5 місяців (Log rank test: $p < 0,001$).

Отже, за даними даного дослідження ЗД у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ пов'язаний з гіршою довготривалою здатністю до виживання і більшою частотою госпіталізації пацієнтів; в той час як відмінності показників клінічного прогнозу в залежності від рівня феритину плазми знаходилися в зоні пограничних значень статистичної достовірності, більш низькі величини НТЗ і Fe сироватки були асоційовані з істотно нижчою виживаністю і більш частою госпіталізацією за загальний термін спостереження; виживання пацієнтів з ХСН протягом 12 місяців спостереження було достовірно гіршим в групах з більш низькими значеннями НТЗ і Fe сироватки, але не феритину. У той же час 24 місячна їхня здатність до виживання виявляла подібну залежність від величин всіх трьох вищезазначених показників. 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.

Різниця у виживаності пацієнтів в залежності від величини розгинань нижньої кінцівки додатково свідчить на користь значущості даного тесту в контексті залізодефіцитного стану.

Результати досліджень, які викладені в даному розділі надані у наступних публікаціях: Воронков ЛГ, Горбачева ВВ, Ляшенко АВ. Прогностическое значение железодефицита и показателей обмена железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка. Кардиология в Беларуси. 2018;10(4):525-37.

Розділ 6.

Клініко-інструментальна характеристика пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та показники їх клінічного прогнозу в залежності від характеру залізодефіцитного стану.

6.1. Порівняльна клініко-інструментальна характеристика пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та показники їх клінічного прогнозу у групах пацієнтів з абсолютним та з функціональним ЗД.

Для дослідження типів залізодефіциту було відібрано 128 хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, феномен ЗД спостерігався у 78 пацієнтів (61%). Усі пацієнти були розподілені на 3 групи: перша група – функціональний ЗД (n=27), друга група - абсолютний ЗД (n=51), третя група – без ЗД (n=50).

Порівняльний аналіз обох типів ЗД продемонстрував відсутність достовірної різниці між ними за віком, розподілом за функціональним класом, величиною ФВ ЛШ, частотою випадків анемії, дистанцією 6 хвилинної ходи, витривалістю чотирьохгодового м'язів стегна (кількість розгинань нижньої кінцівки), кількістю балів порушення якості життя за MLHFQ, індексом фізичної активності та потік-залежною вазодилатаційною відповіддю плечової артерії (ПЗВД) (Табл. 6.1) [175]. Водночас, порівняльний аналіз пацієнтів з абсолютним ЗД та відсутністю ЗД показав, що 2 група характеризувалася меншою кількістю пацієнтів II класу за NYHA і більшою - III-IV класу, більшою кількістю хворих з анемією, гіршим результатом тесту з 6 хвилиною ходьбою та тесту з розгинанням нижньої кінцівки, гіршою якістю життя за MLHFQ та гіршим індексом фізичної активності. На відміну від абсолютного ЗД, функціональний ЗД не відрізнявся від групи з відсутністю ЗД за величиною ФВ ЛШ та індексом побутової фізичної активності. Всі три групи були співставні за часткою

пацієнтів, які приймали бета-адреноблокатори та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів. Серед пацієнтів без ЗД було більше осіб, які приймали інгібітори ренін-альдостеронової системи (Табл. 6.1).

Таблиця 6.1.

Вік, основні клінічні показники, стан якості життя та толерантність до фізичного навантаження у групах пацієнтів з функціональним ЗД, з абсолютним ЗД та без ЗД

Показники	1 група - функціональний ЗД (n=27)	2 група - абсолютний ЗД (n=51)	3 група - відсутній ЗД (n=50)	P 1-2	P 2-3	P 1-3
Вік*, років	63 (30;74)	63 (25;75)	59 (31;74)	0,788	0,108	0,207
NYHA II ФК п (%)	4 (15)	15 (29)	26 (52)	0,153	0,021	0,001
NYHA III-IV ФК п (%)	23 (85)	36 (71)	24 (48)	0,153	0,021	0,001
ФВ ЛШ*, %	26 (15;39)	27 (12;39)	33 (11;40)	0,903	0,046	0,097
іКДО*, мл/м ²	115 (67;184)	103(68;183)	102 (52;184)	0,297	0,605	0,577
Анемія, %	8 (30 %)	22 (43 %)	6 (12 %)	0,243	<0,001	0,055
6-хв. тест*, м	265 (10;499)	346 (60;525)	402 (45;552)	0,065	0,024	<0,001
Тест з розгинанням н.к. *, кількість рухів	23 (10;160)	22 (5;100)	40 (5;115)	0,657	0,011	0,031
MLHFQ*, бали	56 (2;85)	53 (5;90)	45 (2;76)	0,567	0,011	0,012
DASI*, ум. од.	15,5 (4,5;58)	18 (2,8;55)	19,2 (2,8;58)	0,837	0,028	0,074
ПЗВД*, %	6,5 (0;16,5)	5,2 (0;16)	4,9 (0;39)	0,258	0,937	0,458
БАБ, %	25 (93 %)	44 (86 %)	25 (93 %)	0,406	0,825	0,511
іАПФ, %	12 (44 %)	26 (51 %)	12 (44 %)	0,582	0,050	0,028
АМР, %	25 (93 %)	41 (80 %)	25 (93 %)	0,155	0,635	0,284

Примітки: * - медіана.

Умовні скорочення: ФК – функціональний клас, NYHA – класифікація ФК за New York Heart Association, ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка, ІКДО - індекс кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка, MLHFQ – Міннесотська анкета якості життя при серцевій недостатності, DASI - індекс побутової фізичної активності університету Дюка, ПЗВД - потік-залежна вазодилатація плечової артерії, ІАПФ - інгібітори АПФ, БРА II - блокатори рецепторів ангіотензину II, БАБ - бетаадреноблокатори, АМР - антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів.

Згідно до очікувань, нормальний рівень феритину був у групі пацієнтів з функціональним ЗД, а знижений – з абсолютним ЗД, при зниженому рівні НТЗ та заліза сироватки в обох групах. Всі показники обміну заліза були достовірно нижчі в групі абсолютного ЗД у порівнянні з групою без ЗД.

Натомість, порівняння значень лабораторних показників абсолютного і функціонального ЗД продемонстрували достовірно вищий рівень гемоглобіну (слід зауважити, що рівні гемоглобіну у всіх трьох групах не виходили за межі референтних), вищі показники MCV і MCH та вищі рівні інтерлейкіну 6 і цитруліну (рівень цитруліну наближався до пограничної межі достовірності, $p=0,07$) у 1 групі (Рис. 6.1). У порівнянні з відсутністю ЗД обидва типи ЗД демонстрували достовірно нижчі рівні MCV, MCH та вищі рівні NTproBNP, інтерлейкіну 6, цитруліну. Рівні гемоглобіну не відрізнялися у пацієнтів з функціональним ЗД та з відсутністю такого, в той час як рівень гемоглобіну в групі абсолютного ЗД, в порівнянні з пацієнтами без ЗД був нижчим. Рівень гепсидину виявився нижчим у групі 1, порівняно з групами 2 та 3, за співставних його величин у групі без ЗД та у групі контролю - 81 (35;153,5) нг/мл та 80 (67,4;89) нг/мл, відповідно $p>0,05$. (Табл. 6.2).

Таблиця 6.2.

**Лабораторні показники у групах пацієнтів з функціональним ЗД, з
абсолютним ЗД та без ЗД**

Показники	1 група – функціо- нальний ЗД (n=27), Me	2 група - абсолют ний ЗД (n=51), Me	3 група – відсут- ність ЗД (n=50), Me	P 1-2	P 2-3	P 1-3
Феритин, нг/мл	176 (110;805)	51,6 (6;99)	196 (107;817)	<0,001	<0,001	0,378
НТЗ, %	14(2;21,5)	13 (2;38)	28 (20;66)	0,592	<0,001	<0,001
Fe, ммоль/л	10,5(2;16)	8,6(2;37,6)	18 (11;54)	0,584	<0,001	<0,001
Hb, г/л	145 (114;172)	136 (95;160)	151 (114;175)	0,024	<0,001	0,089
MCV, фл	84(64,6;94)	80 (55;93)	86 (77;97)	0,035	<0,001	0,014
MCH, пг	29(21,5;37)	27,3(18;33)	30 (27;33)	0,041	<0,001	0,011
NTproBNP, нг/дл	637 (115; 4524)	356 (0,5; 8769)	247 (25;1101)	0,843	0,007	<0,001
Інтерлейкін 6, пг/мл	5 (0,6;77,7)	2,4 (0,1; 90,4)*	1,7 (0,05;22)	0,042	0,035	<0,001
Цитрулін, ммоль/л	125 (61;272)	107 (11;342)	90 (48;304)	0,075	0,041	<0,001
Гепсидин, нг/мл	62 (12,8;96,4)	73 (12;145)	81 (35;153,5)	0,229	0,077	0,006

Умовні скорочення: Me – медіана, MCV – середній корпускулярний об’єм еритроцитів, MCH – середній об’єм гемоглобіну, NTproBNP – N-термінальний фрагмент натрійуретичного пептиду.

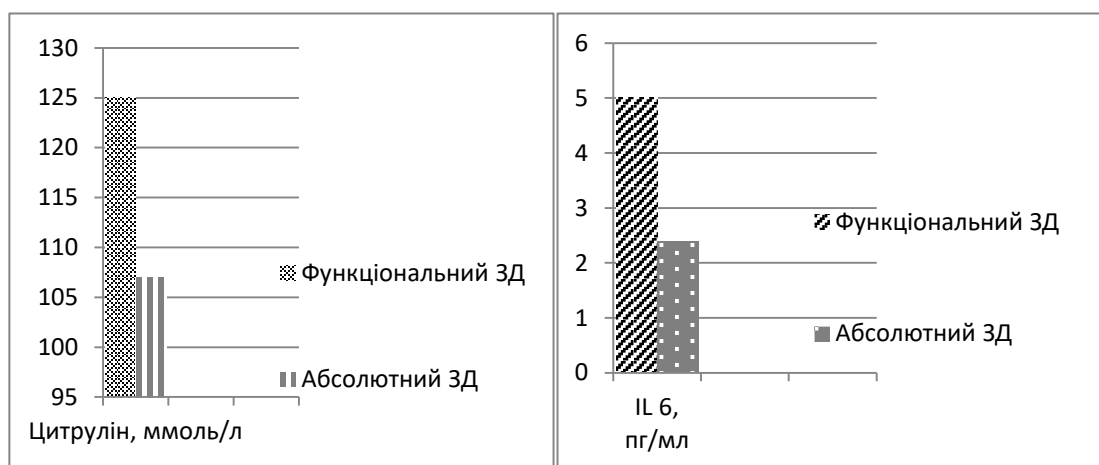


Рис. 6.1 Порівняльна характеристика рівнів циркулюючих цитруліну ($p=0,07$) та інтерлейкіну 6 ($p<0,05$) у пацієнтів із абсолютним та функціональним ЗД.

Вивчення прогностичної інформативності кожного виду ЗД проводили на підставі порівняння відповідних актуарних кривих у двох групах пацієнтів ($n=128$). Середній термін спостереження пацієнтів склав 13,4 місяці, а максимальний – 27,5 (0,2;27,5) місяці.

Наявність як функціонального, так і абсолютного ЗД у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ достовірно підвищувало як ризик смерті від будь-яких причин, так і ризик настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) за період спостереження (Рис. 6.2, 6.3, 6.4, 6.5).

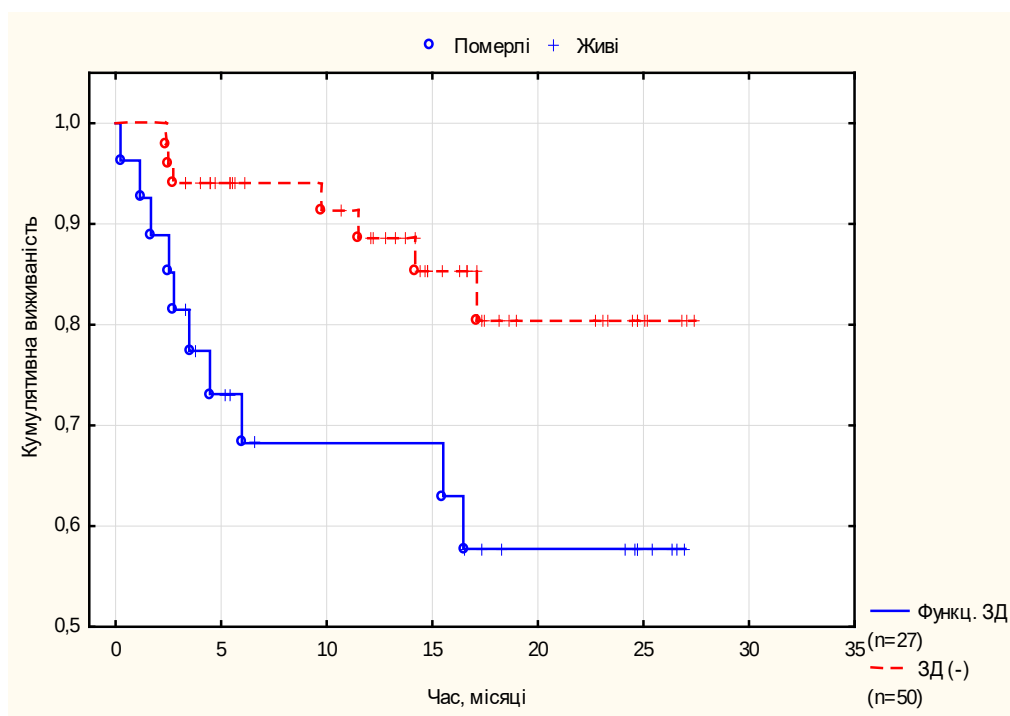


Рисунок 6.2 Криві виживаності пацієнтів в залежності від наявності функціонального 3Д за термін спостереження до 27,5 місяці (Log-rank test $p=0,022$).

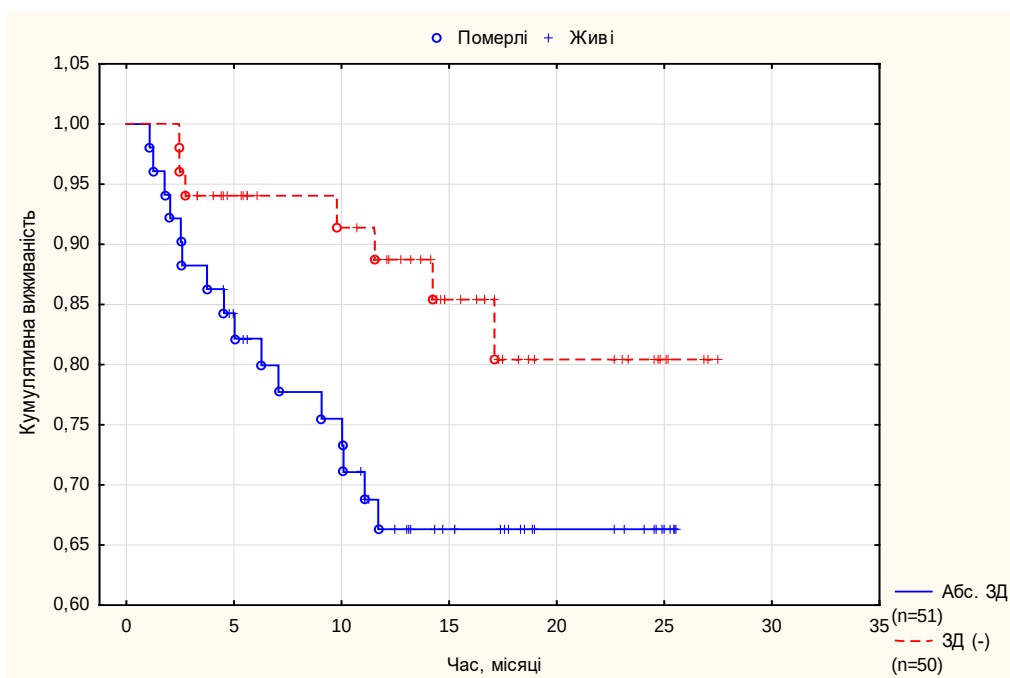


Рисунок 6.3 Криві виживаності пацієнтів в залежності від наявності абсолютного 3Д за термін спостереження до 27,5 місяці (Log-rank test: $p=0,048$).

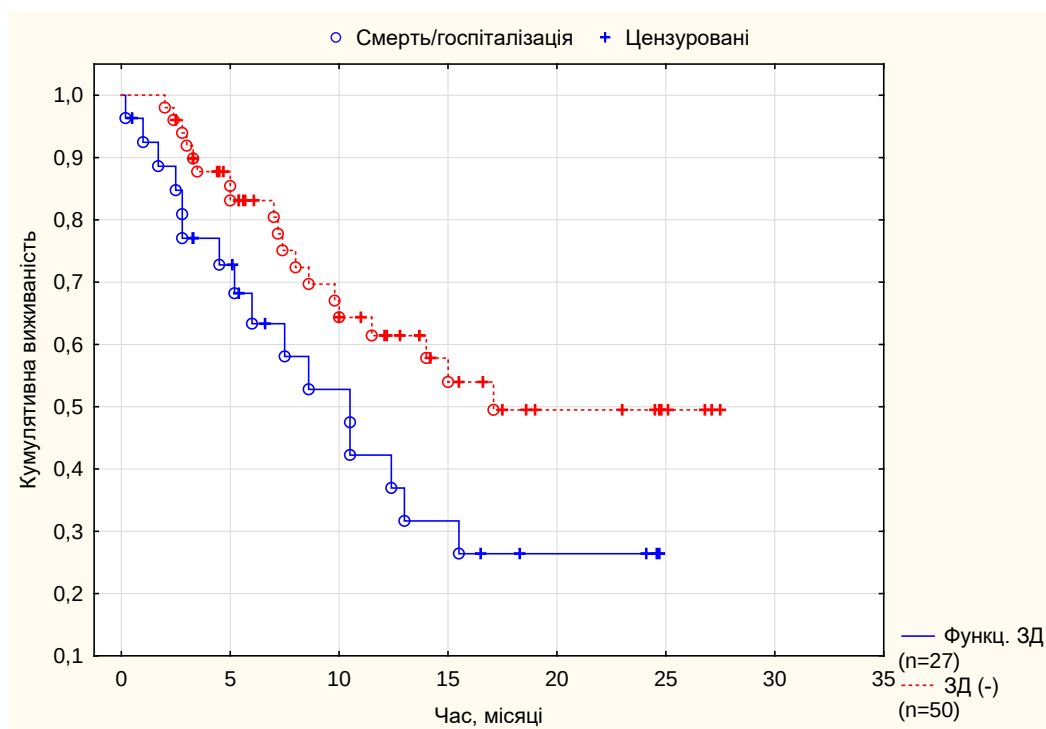


Рисунок 6.4 Криві настання комбінованої критичної події в залежності від наявності функціонального ЗД, термін спостереження до 27,5 місяців (Log-rank test: $p=0,049$).

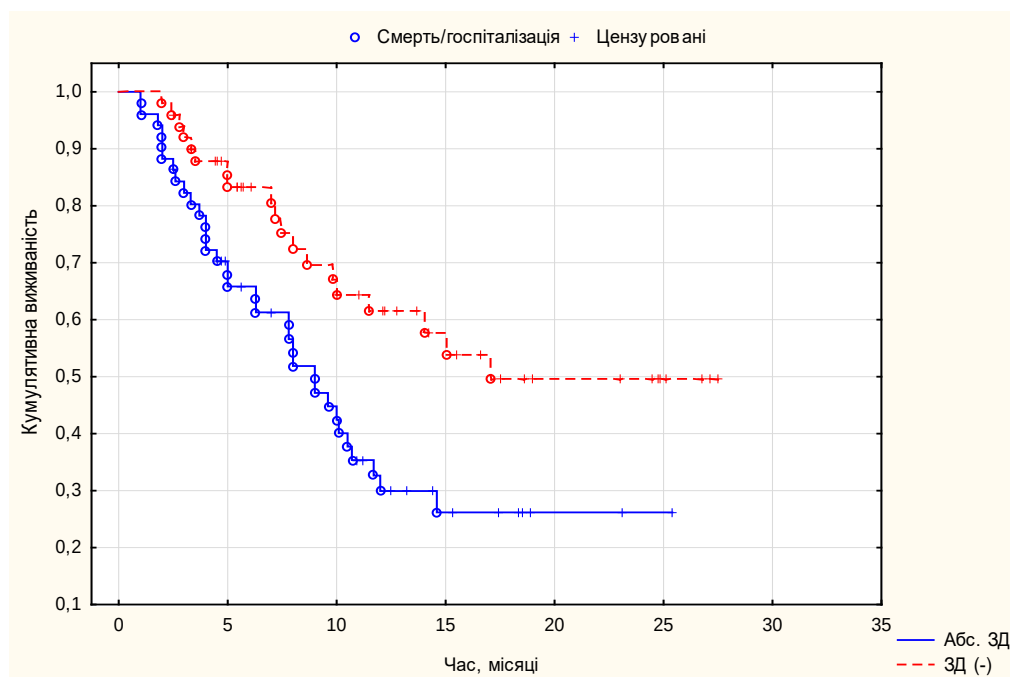


Рисунок 6.5 Криві настання комбінованої критичної події в залежності від наявності абсолютного ЗД, термін спостереження до 27,5 місяців (Log-rank test: $p=0,008$).

Довготерміновий прогноз виживання пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ в залежності від наявності абсолютного або функціонального ЗД достовірно не відрізнявся. (Рис. 6.6).

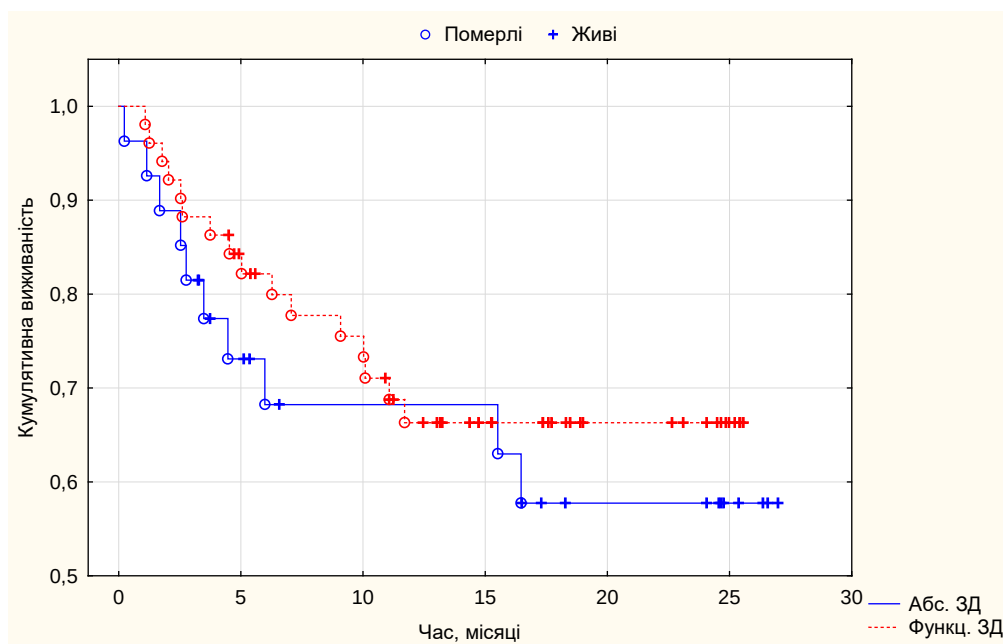


Рисунок 6.6 Криві виживаності пацієнтів в залежності від наявності функціонального/абсолютного ЗД, термін спостереження до 27,5 місяців ($p=0,468$).

Те ж стосувалося і ризику настання комбінованої кінцевої точки (Рис. 6.7).

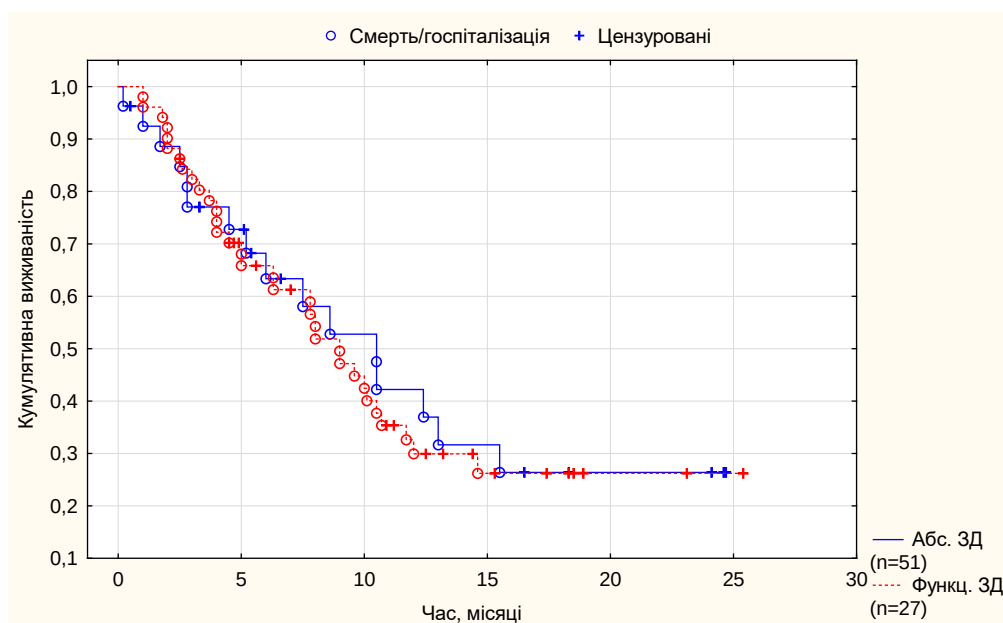


Рисунок 6.7 Криві настання комбінованої критичної події в залежності від

наявності абсолютного або функціонального ЗД, термін спостереження до 27,5 місяців ($p = 0,822$).

При порівнянні довготривалої виживаності пацієнтів з абсолютним ЗД, функціональним ЗД та пацієнтів без ЗД, пацієнти із обома типами ЗД мали достовірно гірший прогноз (Рис. 6.8).

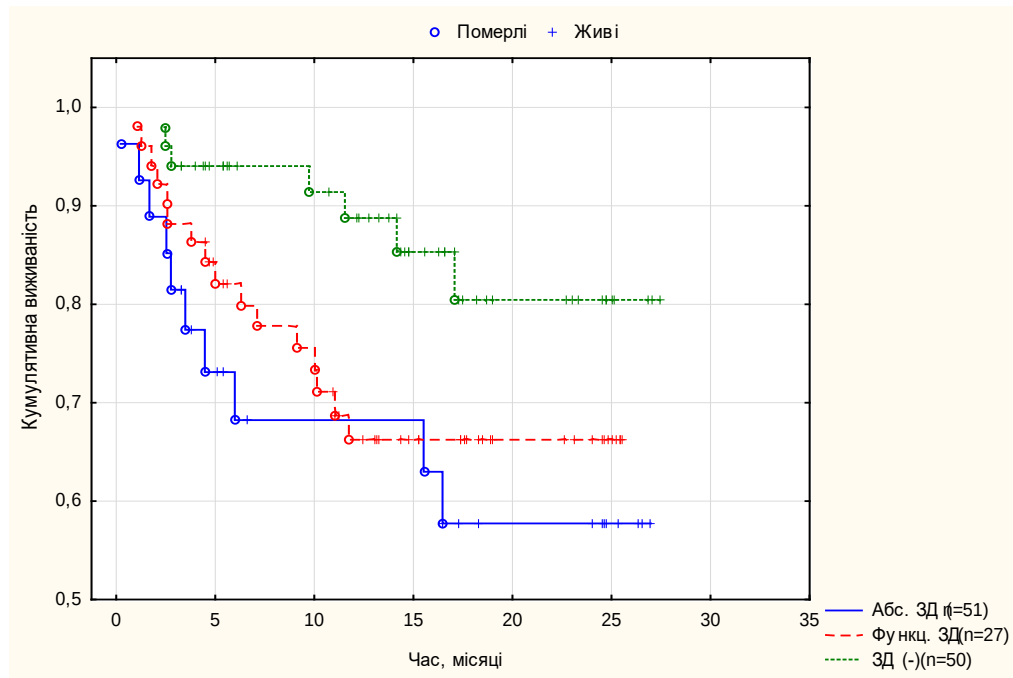


Рисунок 6.8 Криві виживаності в залежності від наявності

функціонального/абсолютного ЗД або відсутності ЗД, термін спостереження до 27,5 місяців ($p=0,031$).

6.2. Порівняльна клініко-інструментальна характеристика пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та показники їх клінічного прогнозу у групах пацієнтів без анемії в залежності від наявності в них ЗД.

Для дослідження клініко-інструментальної характеристики пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка без анемії в залежності від наявності залізодефіциту було відібрано 95 пацієнтів, більшість з них (51 особа, або 54%) мали ЗД (Рисунок 6.9) [176].

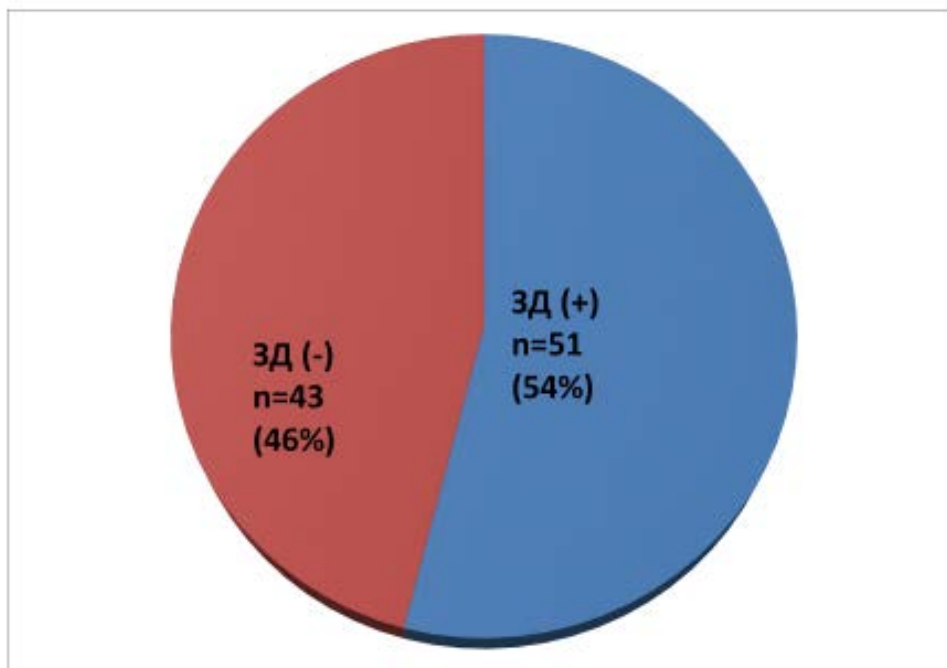


Рисунок 6.9. Частота виявлення ЗД у пацієнтів з ХСН без ознак анемії.

Порівняльний аналіз груп пацієнтів без анемії, що мали та не мали ЗД, продемонстрував відсутність достовірної різниці між ними за віком, статтю, етіологією ХСН, найбільш поширеними коморбідними станами, частотою серцевих скорочень, потік-залежною вазодилатаційною відповіддю плечової артерії (ПЗВД), показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки (величиною ФВ ЛШ, індексом кінцево-діастолічного об'єму (іКДО). Водночас, достовірно більша кількість хворих із ЗД без анемії перебували у вищому класі за NYHA (III-IV), а також більша частка хворих мали ниркову дисфункцію. Обидві групи виявилися співставними за часткою пацієнтів, які приймали бета-адреноблокатори, інгібітори ренін-альдостеронової системи та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів. (Табл. 6.3, 6.4).

Таблиця 6.3.

Стать, етіологія ХСН, наявність супутньої серцево-судинної патології, коморбідних станів та структура фармакотерапії у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ без анемії у групах із ЗД та без ЗД.

Показники	Пацієнти із залізодефіцитом без анемії (n=51)		Пацієнти без залізодефіциту без анемії (n=44)		P
	n	%	n	%	
Чоловіки	42	82	41	93	0,113
Ішемічна хвороба серця	38	74	29	66	0,359
Артеріальна гіпертензія	37	72	32	73	0,984
Дилатаційна кардіоміопатія	11	22	8	18	0,681
Інфаркт міокарда	17	33	15	34	0,937
Фібриляція передсердь	25	49	23	52	0,752
Синусовий ритм	26	51	21	48	0,752
NYHA II ФК	15	29	26	59	0,003
NYHA III-IV ФК	36	71	18	41	0,003
ХОЗЛ	9	18	8	18	0,946
Цукровий діабет	16	31	9	20	0,228
Ниркова дисфункція*	22	43	9	20	0,019
Діуретик (и)	50	98	38	86	0,029
іАПФ або БРА II	29	57	32	73	0,107
БАБ	46	90	38	88	0,775
АМР	46	90	36	82	0,236

Примітки: * - Швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73м².

Умовні скорочення: Me – медіана, NYHA – класифікація ФК за New York Heart Association, ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень, іАПФ - інгібітори АПФ, БРА II - блокатори рецепторів ангіотензину II, БАБ - бетаадреноблокатори, АМР - антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів.

Пацієнти із ЗД без анемії мали менший індекс маси тіла (ІМТ), нижчий рівень систолічного артеріального тиску (САТ), нижчу ШКФ, гірший результат тесту з 6 хвилиною ходою та тесту з розгинанням нижньої кінцівки, а також гіршу якість життя за MLHFQ (Табл. 6.4).

Таблиця 6.4.

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 у групах із ЗД та без 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
ІМТ (еуволемія)	27 (18;46)	30 (19;40)	0,035
ЧСС уд/хв	75 (50;110)	72 (56)	0,224
САТ, мм.рт.ст.	110 (90;145)	115 (100;135)	0,044
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
ШКФ мл/хв/м ²	62 (22;107)	70 (14;107)	0,038
Дистанція 6-хв ходи, м	332 (0;525)	405 (45;552)	0,002
Витривалість 4-голового м'язу стегна, кількість рухів (еуволемія)	26 (0;160)	40 (5;115)	0,004
Анкета MLHFQ, бали	52 (2;90)	43 (4;76)	0,030

Умовні скорочення: Me – медіана, ІМТ – індекс маси тіла, ЧСС – частота серцевих скорочень, САТ – систолічний артеріальний тиск, ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка, іКДО - індекс кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка, ПЗВД - потік-залежна вазодилатація плечової артерії, ШКФ

– швидкість клубочкової фільтрації, MLHFQ – Міннесотська анкета якості життя при серцевій недостатності.

Порівняльний аналіз лабораторних показників пацієнтів двох груп показав, що пацієнти із ЗД без анемії мали нижчі (хоча і в межах нормальних значень) рівні гемоглобіну, та таких показників клінічної гемограми, як MCV, MCH (Табл. 6.5). Одночасно було встановлено, що пацієнти з ЗД характеризуються нижчими рівнями гепсидину та вищими рівнями N-термінального фрагменту натрійуретичного пептиду (NTproBNP), інтерлейкіну 6 та цитруліну (Табл. 6.5).

Таблиця 6.5.

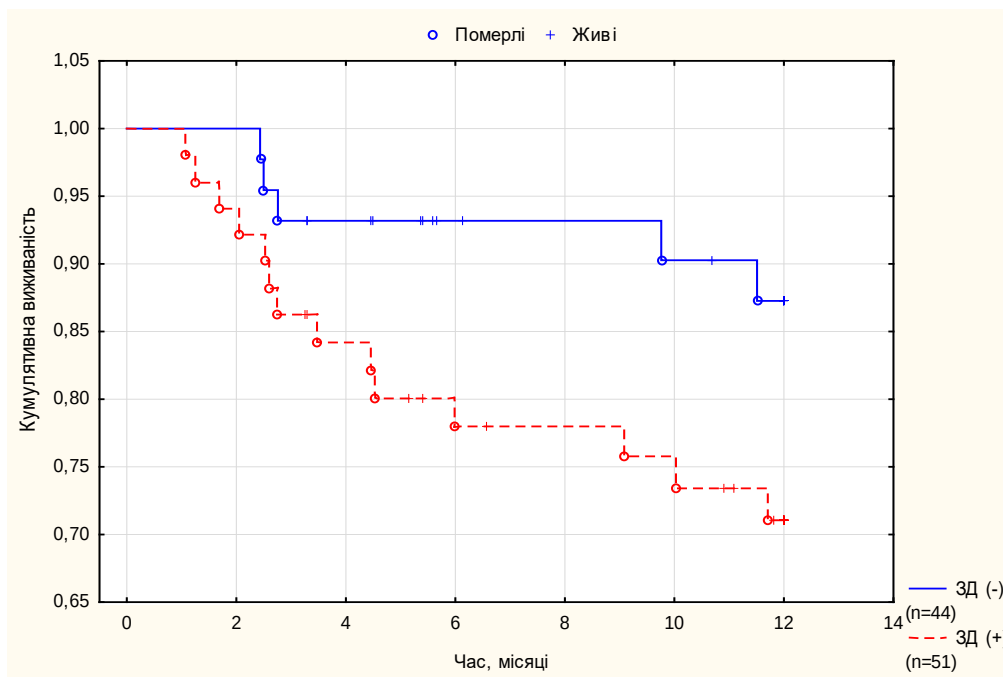
Лабораторні показники пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ без анемії у групах із ЗД та без ЗД.

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)	0,005
MCV, fl	82,4 (73,5;94)	86 (77;97)	<0,001
MCH, f/l	28,7 (22,5;33)	30 (27,5;33)	<0,001
Цитрулін, ммоль/л	108 (11;342)	87,5 (48;157)	0,002
NTproBNP, нг/дл	550,8 (73;8769)	220 (25;1101)	<0,001
ІЛ 6, пг/мл	2,8 (0,1;77,7)	1,4 (0,05;22)	0,008
Гепсидин, нг/мл	71 (12;145)	77,6 (35;153)	0,021

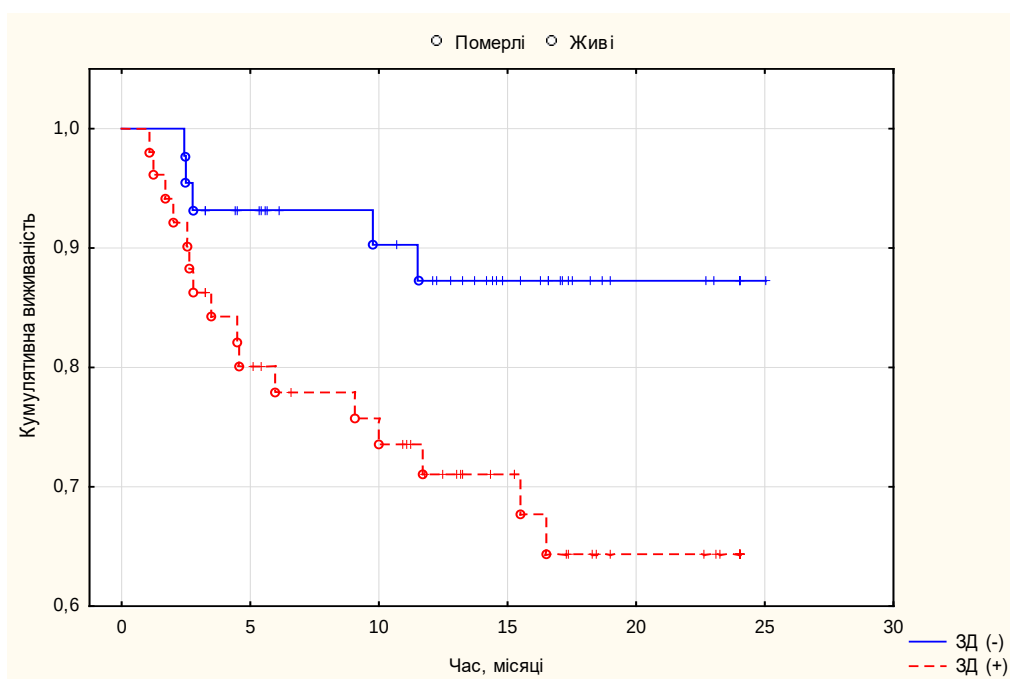
Умовні скорочення: Me – медіана, MCV – середній корпускулярний об'єм еритроцитів, MCH – середній об'єм гемоглобіну, NTproBNP – N-термінальний фрагмент натрійуретичного пептиду.

Наявність залізодефіцитного стану, навіть без супутньої анемії у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ підвищувала як ризик смерті від будь-

яких причин, так і ризик настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) за 12 і 27,5 місяців (Рис. 6.10, 6.11, 6.12).



Рисуюнок 6.10 Криві виживаності пацієнтів без анемії в залежності від наявності ЗД за 12 місяців (Log rank test: $p=0,05$).



Рисуюнок 6.11 Криві виживаності пацієнтів без анемії в залежності від наявності ЗД за 27,5 місяців (Log rank test: $p=0,02$).

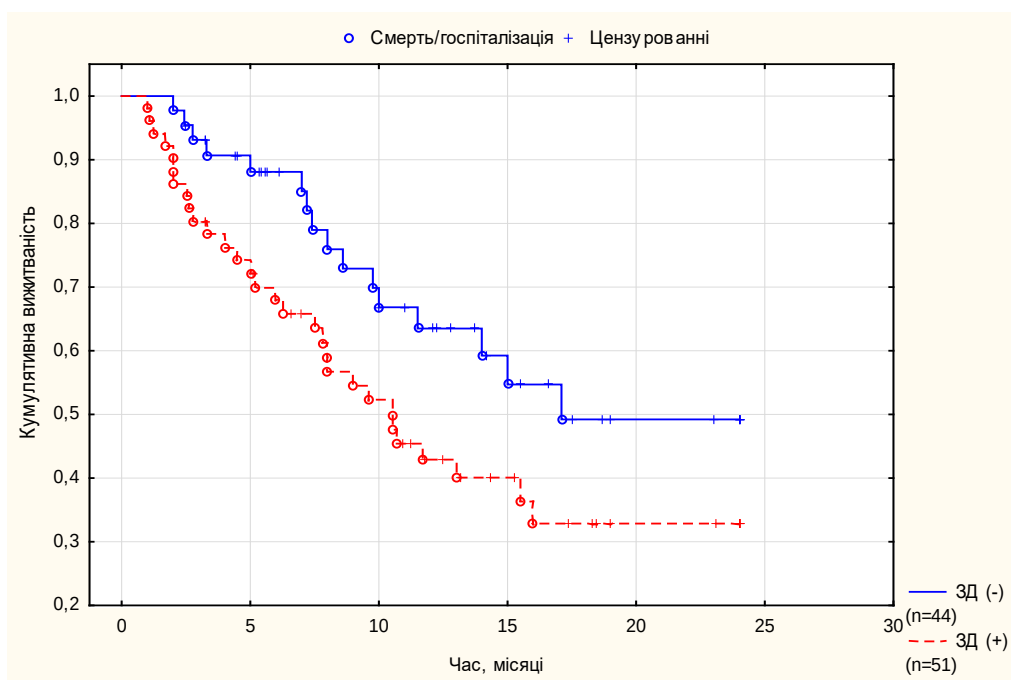


Рисунок 6.12 Криві настання комбінованої точки у пацієнтів без анемії в залежності від наявності ЗД за 27,5 місяців (Log rank test: $p=0,04$).

Підсумовуючи дані цього розділу нами виявлено, що серед пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ функціональний ЗД виявлено у 27 хворих (21%), абсолютний ЗД – у 51 пацієнта (39,6%); 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 гемісидину, 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 чотирьохголового 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. Наявність як абсолютного, так і функціонального ЗД були сполучені з гіршою виживаністю та більш частою госпіталізацією пацієнтів з ХСН протягом 27,5 місяців спостереження.

Вищенаведені дані щодо вивчення залізодефіциту окремо від анемії дозволяють засвідчити, що серед пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ, в яких відсутня анемія, залізодефіцитний стан спостерігається 54% випадків; у порівнянні з пацієнтами без ЗД, пацієнти без анемії з наявністю ЗД характеризуються більшою часткою пацієнтів III-IV ФК за NYHA, гіршими функціональними можливостями (дистанція 6 хвилинного тесту, м'язева витривалість), гіршим станом якості життя, більшою часткою хворих із нирковою дисфункцією, нижчим ІМТ, нижчим САТ та нижчим рівнем гемоглобіну крові, поряд із нижчим рівнем гепсидину та більшими рівнями циркулюючих інтерлейкіну 6 і цитруліну та NTproBNP. Не 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, перенесеного інфаркту міокарда, цукрового діабету та хронічного обструктивного захворювання легень. Наявність залізодефіцитного стану без супутньої анемії була сполучена з гіршою виживаністю та більш частою госпіталізацією пацієнтів з ХСН протягом 12 і 24 місяців спостереження.

Результати досліджень, які викладені в даному розділі надані у наступних публікаціях:

1. 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.

2. 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.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хронічна серцева недостатність (ХСН) продовжує лишатися однією з найважливіших проблем сучасної кардіології. Це, насамперед, зумовлено й понині високою смертністю таких пацієнтів, яка, за даними останніх обсерваційних досліджень, сягає 30-60% впродовж 3-5 років, незважаючи на застосування сучасних засобів фармакотерапії та апаратних методів лікування [3,4,5]. Іншим, не менш важливим, клінічним аспектом є суттєве погіршення якості життя таких пацієнтів, зумовлене, насамперед, зниженням їх фізичної спроможності [6] і призводить до суттєвих медико-соціальних і економічних проблем [8]. Тому питання покращення їх функціонального стану, якості життя та виживання продовжує лишатися актуальним [10].

Останнім часом зростає інтерес дослідників до залізодефіциту (ЗД) при серцевій недостатності [9, 10], як чинника, який лежить в основі несприятливого прогнозу ХСН. В результаті відповідних досліджень встановлено, що залізодефіцитний стан, який має місце у значної частки пацієнтів з ХСН [10], незалежно від супутньої анемії, негативним чином впливає на їх толерантність до навантаження, якість життя [11], довготривалий прогноз виживаності та сприяє збільшенню кількості госпіталізацій [11, 12] і запропонований підхід до корекції зазначених порушень за допомогою введення препаратів заліза [153]. Разом з тим, бракує досліджень, спрямованих на визначення клінічних чинників, сполучених із наявністю ЗД у пацієнтів з ХСН, а також аналіз окремих ключових показників, що характеризують стан обміну заліза, вивчення їх інформативності у відношенні до довготривалого клінічного прогнозу та настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація), визначення предикторів залізодефіцитного стану, аналіз функціонального і абсолютного типів ЗД та відокремлення і порівняння пацієнтів без анемії із ЗД та без.

Виходячи з вищенаведеного, *метою* роботи було оптимізувати практичні рекомендації з діагностики ЗД у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ [28], шляхом з'ясування його чинників, предикторів і прогностичної ролі.

При виконанні роботи вирішувалися наступні *завдання*:

1. Оцінити частоту випадків залізодефіциту (ЗД) серед пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, що спостерігалися на базі відділу серцевої недостатності ННЦ «Інституту кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, порівняти основні клініко-демографічні, гемодинамічні, лабораторні та інструментальні показники пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ в залежності від наявності ЗД.
2. Вивчити основні показники обміну заліза (залізо сироватки, феритин, насичення трансферину залізом (НТЗ)) у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ залежно від особливостей їх клінічного стану, показників гемодинаміки, лабораторних параметрів та супутньої патології.
3. Визначити предиктори ЗД стану у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ.
4. Дослідити прогностичну інформативність окремих показників, що характеризують обмін заліза у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ.
5. Порівняти пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ з істинним (абсолютним) та функціональним залізодефіцитним станом за основними клініко-гемодинамічними, лабораторними параметрами та показниками клінічного прогнозу.
6. Вивчити групи пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ з відсутністю анемії в залежності від наявності у них залізодефіцитного стану за основними клініко-інструментальними параметрами та показниками клінічного прогнозу.

7. Вдосконалити практичні рекомендації з діагностики пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ з урахуванням наявності ЗД.

Всього досліджено 134 гемодинамічно стабільних пацієнтів з ХСН (113 чоловіків, 21 жінок), 18-75 років, що відносилися до II-IV класів за NYHA, з фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) $< 40\%$, середній вік яких був 59,5 років (стандартне відхилення 25;74 років). Проводилося ретельне загальне клінічне обстеження, стандартні лабораторні клінічні та біохімічні дослідження, панелі обміну заліза, інтерлейкіну 6, N-термінального фрагменту натрійуретичного пептиду, гепсидину 25, цитруліну; ехокардіографія, проба з реактивною гіперемією для оцінки потікзалежної вазодилататорної відповіді плечової артерії; функціональні можливості пацієнтів досліджували за допомогою стандартного тесту з 6-хвилинною ходьбою та стандартизованого тесту з розгинанням нижньої кінцівки; оцінку якості життя проводили за допомогою Міннесотської анкети (MLHFQ), а рівень побутової фізичної активності за допомогою опитувальника університету Дюка. Всі вищезазначені обстеження пацієнтів проводилися після початкового періоду лікування (1-3 тижні), спрямованого на усунення клінічних ознак декомпенсації і досягнення еуволемічного стану. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів залозодефіцитний стан у пацієнтів з ХСН діагностується при величині сироваткового феритину < 100 нг/мг або при значеннях феритину 100-299 нг/мл і рівні НТЗ $< 20\%$.

Перша частина роботи (розділ 3) присвячена з'ясуванню поширення феномену ЗД серед пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ. Серед наших пацієнтів цей феномен спостерігався у 83 (61,9%) пацієнтів (мал. 3.1, розділ 3). Це співпадає з даними літератури, де поширеність залізодефіцитного стану визначають як 50-60% [10]. Далі ми виявляли відмінності між пацієнтами з наявністю та відсутністю ЗД за клініко-демографічними та гемодинамічними показниками, порівнявши їх. Пацієнти із ЗД та без нього не розрізнялися за часткою пацієнтів з ІХС, артеріальною гіпертензією (АГ), дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП), перенесеним інфарктом міокарда

(ІМ), персистуючою/постійною формою фібриляції передсердь (ФП), хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), цукровим діабетом (ЦД). Аналіз структури фармакотерапії не виявив відмінностей частоти прийому пацієнтами бета-адреноблокаторів та антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, при більшому відсотку пацієнтів, що знаходилися на терапії діуретиками та інгібіторами ренін-ангіотензинової системи. Серед пацієнтів з ЗД на відміну від пацієнтів без ЗД домінували пацієнти з тяжчим (III-IV) класом за NYHA та частіше зустрічалися анемія і ниркова дисфункція (Табл. 3.1, розділ 3).

Наступний наш крок був порівняти у відповідних групах показники, отримані за допомогою інструментальних методів дослідження та анкетування пацієнтів при наявності або відсутності ЗД.

В результаті, 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 демографічних та клініко-інструментальних показників як стать, вік, частота серцевих скорочень (ЧСС), індекс кінцево-діастолічного об'єму (іКДО), потік-залежна вазодилатація плечової артерії (ПЗВД) (Табл. 3.2, розділ 3).

Базуючись на одному з результатів даного розділу роботи, запропонований підхід щодо визначення залізодефіцитного стану шляхом проведення стандартизованого тесту з фізичним навантаженням, який характеризується прийнятною інформативністю щодо наявності ЗД (чутливість – 68%, специфічність – 69%) та може застосовуватися з метою виявлення пацієнтів з ймовірним ЗД, яким у подальшому показане визначення відповідних маркерів останнього.

При порівнянні показників обміну заліза виявлено, що медіана (Me) феритину у пацієнтів із ЗД склала 83 нг/мл [6;805] проти 200 нг/мл [107;816] у пацієнтів без ЗД ($p<0,001$). Медіана НТЗ у групі ЗД склала 14% [2;39] проти 28 % [20;66] ($p<0,001$), а залізо сироватки - 10 ммоль/л [2;37] проти 18 ммоль/л [11;54] ($p<0,001$). Рівні гемоглобіну, показників MCV та MCH також були достовірно нижчі у групі із ЗД, втім, звертає на себе увагу те, що вони знаходилися у межах референтних значень, хоча і наближалися до нижньої її межі. В той же час, рівень сироваткового заліза, феритину та НТЗ в групі з ЗД виявилися нижчими за норму (Табл. 3.3, розділ 3).

Вивчення біохімічних і імуноферментних показників не показало достовірних відмінностей між індикаторами печінкової функції, рівнями інсуліну, глюкози та сечової кислоти у групах пацієнтів із ЗД та без нього; натомість група з ЗД характеризувалася вищим рівнем креатиніну крові, достовірно вищими рівнями NTproBNP, ІЛ-6 та цитруліну у плазмі крові (Табл. 3.4, розділ 3).

Далі ми дослідили два показника, які визначають наявність ЗД у хворих з ХСН за їх кореляційними зв'язками і отримали цікаві результати. Отже, феритин продемонстрував достовірну пряму кореляцію лише з рівнями сироваткового заліза ($r=0,333$, $p=0,00008$), MCV ($r=0,398$, $p=0,000002$), MCH ($r=0,462$, $p<0,00001$), гемоглобіну ($r=0,351$, $p=0,00003$), а також з рівнем ІМТ ($r=0,238$, $p=0,0055$). З іншими клінічними і гемодинамічними параметрами, а також з показниками якості життя і рівня фізичної активності феритин не мав статистично вірогідних зв'язків.

На відміну від плазмового рівня феритину, рівень НТЗ прямо корелював з рівнем сироваткового заліза, гемоглобіну, рівнями MCV та MCH, витривалістю м'язів нижньої кінцівки, дистанцією 6-хвилинної ходи, САТ, ІМТ, індексом фізичної активності та обернено із рівнем цитруліну, NTproBNP, ІЛ-6 у плазмі крові та кількістю балів порушення якості життя за MLHFQ. (Табл. 3.5, розділ 3). Сироваткове залізо показав аналогічні кореляції (Табл. 3.6, розділ 3).

Узагальнюючи вищенаведене, можна констатувати, що залізодефіцитний стан спостерігається у 62% пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ, що відповідає деяким даним з літературних джерел. Статистично значущих відмінностей між групами пацієнтів із ЗД та без ЗД за статтю, віком, частотою серцевих скорочень, величиною ФВ ЛШ, іКДО, станом вазодилатуючої функції ендотелію, а також етіологією ХСН, частотою випадків ФП, АГ, перенесеного ІМ, ЦД та ХОЗЛ не виявлено. В той же час, пацієнти з ХСН та зниженою ФВ ЛШ і супутнім ЗД у порівнянні з такими пацієнтами без ЗД, мають більший відсоток хворих з III – IV ФК за NYHA, більшу частку осіб з анемією, нижчий ІМТ, нижчий рівень гемоглобіну, MCV, MCH; вищий рівень NTproBNP, ІЛ-6, цитруліну плазми, більшу частку пацієнтів із нирковою дисфункцією; гірший стан якості життя, нижчий індекс фізичної активності, меншу дистанцію 6-хвилинової ходи та меншу витривалість чотирьохгодового м'язу стегна. На відміну від рівня феритину у плазмі, який корелює лише з рівнем гемоглобіну та показниками обміну заліза, насичення трансферину залізом та залізо сироватки демонструють зв'язок не тільки з зазначеними параметрами, а також й з САТ, індексом фізичної активності, дистанцією 6-хвилинової ходи, витривалістю чотирьохгодового м'язу стегна (прямий зв'язок) та з рівнями цитруліну плазми, ІЛ-6, NTproBNP та ступенем зниження якості життя за анкетною MLHFQ (обернений зв'язок).

Проведене дослідження продемонструвало, що ЗД спостерігається у більшості випадків ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, а саме майже у 2/3 пацієнтів. Наші дані підтверджують раніше встановлений факт, що ЗД при даному синдромі є феноменом не тотожним анемії і значно більш розповсюдженим ніж остання [10]. Так, анемія серед усіх обстежених нами пацієнтів спостерігалася у 29% випадків, а частка таких пацієнтів навіть у групі ЗД сягала лише 38% (Табл. 3.1, розділ 3). Цей факт спрямовує увагу на інші, окрім гем-синтезуючої, функції заліза у пацієнтів з ХСН, розлад яких при ЗД може мати клінічне значення [103]. Той факт, що до 10% (у нормі) загального

функціонального пулу заліза знаходиться у складі ензимів дихального ланцюга, а приблизно 5% - у складі білка міоглобіну [107] дозволяє припустити, що нестача саме цих складових загального пулу заліза у наших пацієнтів із ЗД визначає в них гірший стан функціональних показників (клас за NYHA, дистанція 6-хвилинної ходи, м'язова витривалість) і, врешті - гірший стан якості життя порівняно з хворими без ЗД. Відсутність достовірної різниці величини ФВ ЛШ та показників його ремоделювання (іКДО) у зазначених групах свідчать на користь такого припущення і дозволяє розглядати саме зазначені "периферичні" механізми в якості провідних чинників негативної ролі ЗД при ХСН.

При аналізі ключових маркерів, що традиційно використовуються для діагностування ЗД - рівнів феритину та НТЗ у плазмі [28] - з клініко-інструментальними та лабораторними показниками, привертає увагу відсутність відповідних кореляційних залежностей для феритину (за винятком зв'язку з ІМТ), і навпаки, наявність достовірних зв'язків НТЗ з низкою клінічних характеристик пацієнтів (табл. 3.5, розділ 3). У цьому контексті варто згадати, що феритин є протеїном, який знаходиться у зв'язаному з трьохвалентним залізом стані у гепатоцитах, ентероцитах та клітинах ретикуло-ендотеліальної системи і лише у невеликих концентраціях - у циркуляторному руслі [112]. При цьому, як було раніше встановлено, нормальні концентрації феритину мають обмежене клінічне значення, оскільки останній є білком гострої фази запалення [110], здатним реагувати на системні імунно-запальні зміни, притаманні у тому числі і ХСН [113]. Більше того, поєднання нормального рівня феритину з одночасним низьким рівнем плазмовим рівнем НТЗ є характерним для вищезгаданого низько-інтенсивного системного запалення [113], при якому спостерігається блокування вивільнення депонованого у складі феритину заліза з макрофагів, гепатоцитів та ентероцитів у кровотік через так званий гепсидиновий механізм, який індукується гуморальними медіаторами запалення (ІЛ-1, ІЛ-6, тумор-некротичний фактор) [114, 115]. Наслідком зазначених процесів є

зниження насичення трансферину залізом з відповідним формуванням реального ЗД [103]. Саме тому, НТЗ справедливо розглядати в якості інтегрального показника, що може відображати реальне засвоєння заліза відповідними тканинами-"мішенями" і тому тісно пов'язаного з функціональною здатністю хворих. Про вельми ймовірну роль згаданого вище системно-запального механізму у формуванні ЗД у наших пацієнтів може свідчити виявлений нами достовірно більший рівень в них ІЛ-6 поряд із оберненою кореляційною залежністю між останнім та НТЗ.

Нами вперше встановлена залежність рівня цитруліну плазми між наявністю та вираженістю ЗД при ХСН (Таблиця 3.4, 3.5, розділ 3). Підвищення вмісту циркулюючої даної амінокислоти, яка є біпродуктом NO-синтазної реакції (утворення NO та цитруліну у співвідношенні 1:1) [57], за існуючими даними відображає інтенсифікацію утворення високих концентрацій NO у макрофагах через активацію індукцибельної ізоформи NO-синтетази [57], наслідком чого є активація про-оксидантних та, відповідно, імунозапальних механізмів [57]. Отже, наші результати, які демонструють вищий рівень системних імунозапальних і, можливо, про-оксидантних маркерів у пацієнтів з ХСН та ЗД, дозволяють зробити обґрунтоване припущення щодо їх ролі у формуванні останнього.

Вищі рівні NT-proBNP у групі пацієнтів з ЗД поряд із достовірною оберненою залежністю між рівнем даного біомаркера та НТЗ, що свідчать про ймовірний формальний зв'язок між рівнем міокардіального стресу та залізодефіцитним станом при ХСН, вимагають подальшого дослідження та пояснення - насамперед, беручи до уваги відсутність достовірних відмінностей параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки та співставну частоту випадків фібриляції передсердь у групах пацієнтів з ЗД та без нього.

В наступному розділі ми порівнювали феритин, НТЗ, сироваткове залізо та гепсидин 25 за їх медіанними значеннями (Ме феритину – 120,4 (5,9;816,9) нг/мл, НТЗ – 19,8 (2;66,5)%, сироваткового заліза – 13,4 (1,9;54,3) ммоль/л, гепсидин 25 – 72,6 (11,8;164,6) нг/мл) за клініко-демографічними,

лабораторними та інструментальними показниками. Не було виявлено достовірної різниці між даними показниками обміну заліза залежно від етіології ХСН та більшості коморбідних станів. Лише наявність анемії була сполучена з більш низькими рівнями феритину, НТЗ та сироваткового заліза, а наявність ниркової дисфункції – з двома останніми та гепсидином 25. Водночас, спостерігали достовірно нижчий рівень феритину в жінок, за відсутності гендерних відмінностей інших показників. Пацієнти III-IV класу за NYHA мали достовірно нижчі рівні НТЗ та сироваткового заліза. (Табл. 3.7, розділ 3). У пацієнтів з ЧСС, яка була більшою або дорівнювала 73 уд/хв рівень НТЗ виявився достовірно нижчим, пацієнти з САТ меншим за 110 мм.рт.ст. мали нижчий рівень НТЗ та сироваткового заліза. При ШКФ нижче за 64 мл/хв/1,73м² нижчими були рівні НТЗ, сироваткового заліза та гепсидину, в той час, як рівень гемоглобіну менше 144 г/л (медіана) асоціювався з достовірно нижчим значенням усіх згаданих вище показників. Різниці значень в залежності від ФВ ЛШ, ПЗВД та віку виявлено не було (Табл 3.8., розділ 3).

Рівень феритину виявився достовірно вищим лише у групі пацієнтів з кращою м'язевою витривалістю, в той час як НТЗ та рівень сироваткового заліза були достовірно вищими у пацієнтів з більшою дистанцією ходи за 6 хвилин, кращою витривалістю м'язів стегна, більшим індексом фізичної активності та меншою (кращою) кількістю балів якості життя за Міннесотською шкалою. Рівень гепсидину вищий у пацієнтів з кращим результатом тесту з 6 хвилинною ходою і тестом з розгинанням нижньої кінцівки (Таблиця 3.9, розділ 3).

Кореляції феритину, НТЗ та сироваткового заліза були наведені вище. Що стосується гепсидину 25, то його рівні прямо корелювали з рівнем сироваткового інсуліну, рівнями MCV та MCH, НТЗ, дистанцією 6-хвилинної ходи, індексом фізичної активності та обернено із кількістю балів порушення якості життя за MLHFQ, рівнем ІЛ-6, цитруліну та трансферину у плазмі крові (Табл. 3.10, розділ 3).

Отже, в цьому розділі продемонстровано, що рівень феритину плазми є вірогідно нижчим у жінок, пацієнтів з анемією та з гіршою м'язевою витривалістю; НТЗ та рівень заліза у сироватці крові є нижчим у пацієнтів III-IV класу за NYHA, анемією, нирковою дисфункцією; гіршими показниками толерантності до навантаження (дистанція 6-хвилинної ходи, м'язева витривалість, індекс фізичної активності) та з гіршою якістю життя. Нижчі рівні сироваткового гепсидину виявилися у пацієнтів з нирковою дисфункцією. Рівень гепсидину 25 прямо корелював з рівнем сироваткового інсуліну, рівнями MCV та MCH, НТЗ, дистанцією 6-хвилинної ходи, індексом фізичної активності та обернено із кількістю балів порушення якості життя за MLHFQ, рівнем ІЛ-6, цитруліну та трансферину у плазмі крові. У пацієнтів з ХСН та систолічною дисфункцією ЛШ показники обміну заліза не виявляють залежності від її ступеня (величина ФВ), віку, етіології ХСН, наявності ФП, перенесеного ІМ та ХОЗЛ.

Виконане нами дослідження підтвердило той факт, що, на відміну від анемії, залізодефіцитний стан притаманний більшості пацієнтів [10] з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

Звертає на себе увагу те, що як нижчим рівням НТЗ, так і нижчому вмісту заліза у сироватці крові відповідає тяжчий клінічний стан пацієнтів за NYHA-класом, їх гірші фізичні можливості (дистанція 6-хвилинної ходи, м'язова витривалість, індекс фізичної активності) та гірший стан якості життя. При цьому НТЗ продемонструвало низку кореляційних зв'язків з відповідними показниками, що відображають клініко-функціональний стан пацієнтів. Натомість рівень феритину плазми, окрім рівня гемоглобіну, проявляв зв'язок лише з єдиним з досліджуваних показників (м'язова витривалість). Поясненням цього може слугувати той факт, що серед 83 пацієнтів з виявленим ЗД 24, тобто 30%, мали нормальний (>100 нг/мл) рівень даного маркеру, тобто належали до категорії осіб зі згаданою вище "функціональною" нестачею Fe, зумовленою блокадою вивільнення останнього з депо [113]. Тому вбачається, що саме показники НТЗ та заліза

сироватки, що відображають функціональний, тобто "працюючий" пул заліза в організмі [103] є тісно пов'язаними з тими клінічними характеристиками пацієнтів, що відображають їх функціональні можливості. Зважаючи на це, саме НТЗ, і, можливо, загальний вміст заліза у сироватці вбачаються, на відміну від рівня феритину, тими біомаркерами, на які варто у першу чергу орієнтуватися при прийнятті клінічного рішення щодо корекції ЗД за допомогою внутрішньовенних препаратів заліза [151] у пацієнтів з ХСН без анемії.

У нашому дослідженні пацієнти з ХСН та супутнім цукровим діабетом (ЦД) мали достовірно вищі рівні феритину плазми за відсутності різниці з особами без діабету за іншими показниками (НТЗ, залізо сироватки, гепсидин 25). У цьому сенсі варто згадати дослідження, в яких встановлена роль накопичення заліза як ризик-фактора розвитку ЦД [178, 179], а також продемонстровано більш високі рівні феритину у пацієнтів з преддіабетичним станом та ЦД у порівнянні з пацієнтами групи контролю [180]. Виявлені нами достовірно нижчі рівні феритину в жінок є фактом, що, ймовірно, співвідноситься з різними нормами для феритину у жінок і чоловіків у загальній популяції (для чоловіків – 28-365 нг/мл, для жінок - 5-148 нг/мл) [75].

Відсутність зв'язку параметрів обміну заліза із вираженістю систолічної дисфункції ЛШ (ФВ), етіологією ХСН, наявністю фібриляції передсердь та перенесеним інфарктом міокарду можуть свідчити на користь пріоритетної ролі системних патофізіологічних механізмів у формуванні ЗД у пацієнтів з ХСН.

Цікавими видаються кореляції гепсидину. Найтісніший зв'язок в нашому дослідженні виявлено між гепсидином та інсуліном сироватки крові. Відомо, що ненормальні рівні інсуліну спричиняють компенсаторне зниження синтезу гепсидину [179]. З іншого боку, існують данні, що гепсидин продукується підшлунковою залозою, а саме секреторними гранулами, які містять інсулін, тому зміни у його рівнях можуть виникати як

результат порушення рівноваги його секреції бета клітинами підшлункової залози [180]. Беручи до уваги те, що багато речовин ендокринних клітин підшлункової залози виходять в плазму, цілком можливо, що на сироватковий гепсидин впливають стани, які характеризуються порушенням метаболізмом глюкози.

Наскільки ми обізнані, натеper ще не було встановлено зв'язку між рівнями цитруліну та гепсидину плазми (Табл. 3.10, розділ 3), що ще раз вказує на вищезазначений вплив про-оксидантних маркерів на гепсидинову «складову» формування ЗД у пацієнтів з ХСН. Як і будь-який інший гормон, гепсидин знаходиться під впливом багатьох різних факторів, які можуть впливати на нього одномоментно, спричиняючи різні стимули [181]. В такому випадку рівень гепсидину залежить від сили кожного зі стимулів. В наслідок цього, у кожного індивіда коректна інтерпретація рівнів гепсидину вимагає точної оцінки клінічної картини.

Подальшим етапом нашої роботи було встановлення предикторів залізодефіцитного стану у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

Розрахунок багатовимірних моделей та визначення скоригованих співвідношень шансів та співвідношень ризиків обмежувалося малим розміром доступної вибірки пацієнтів. У середньому включення у багатовимірні моделі понад п'яти чинників призводило до неможливості оцінки параметрів моделі через проблему великої кількості «нульових значень». Через це не вдалося оцінити скоригований ефект всіх потенційних чинників. Окремі чинники сильно корелювали між собою, створюючи проблему мультиколінеарності. Наприклад, кількість балів за анкетною MLHFQ та анкетною університета Дюка ($r=-0.826$), виміри за одним чинником на етапі госпіталізації та виписки. У багатовимірний аналіз включався лише один з корелюючих чинників, щоб уникнути зміщення оцінок параметрів. Таким чином, спільний внесок ряду чинників у багатомірних моделях не вдалося оцінити.

Кількісні чинники, зокрема результати обстежень, моделювалися у оригінальних одиницях виміру, що обмежувало нелінійну інтерпретацію результатів. Іншими словами, як відрізнялися шанси захворювання, якщо чинник був нижче чи вище інтервалу, що відповідає нормі; чи був нелінійний зв'язок. Категоризація кількісних чинників у термінах норми обмежувалася розміром вибірки, здебільшого окремі категорії були не наповнені (до 10 осіб вище або нижче норми чи навпаки майже відсутні пацієнти, які мають показник у нормі).

Аналіз виживаності включав моделювання чинників смертності від усіх причин, а не смерті через серцеву недостатність. Відсутні дані щодо окремих причин смерті; чи були смерті, не пов'язані з серцевою недостатністю, а також випадіння пацієнтів через інші причини, не пов'язані зі смертю.

Отже, за результатами бінарної регресії предикторами ЗД виявилися: наявність анемії, III-IV функціональний клас за NYHA, гірша якість життя по Міннесотській анкеті. В той же час, менший ризик наявності ЗД був притаманний досліджуваним у II функціональному класі за NYHA, а також з більш високою витривалістю чотиригодового м'яза стегна (Табл 4.1, розділ 4). Статистично значущого зв'язку між гемодинамічними й основними ехокардіографічними показниками і ризиком виникнення ЗД у наших пацієнтів не виявлено (Табл. 4.2, розділ 4). Стосовно ж лабораторних параметрів, то ймовірність ЗД зменшується при більш високих значеннях гемоглобіну, MCV, MCH, ШКФ. Водночас більш високі рівні цитруліну і NTproBNP були достовірно асоційовані з ризиком виникнення у них ЗД (Табл. 4.3, розділ 4).

Далі ми зробили покроковий логістичний мультиваріантний регресійний аналіз для побудови математичної моделі з метою оцінки незалежних предикторів, які б асоціювалися з наявністю ЗД. Ними виявилися знижений показник MCV еритроцитів і підвищений NTproBNP крові (Табл. 4.4, розділ 4).

Узагальнюючи отримані на цьому етапі роботи результати, можна засвідчити, що за даними уніваріантного регресійного аналізу, ризик ЗД майже в три рази вище у пацієнтів III-IV функціонального класу за NYHA у порівнянні з пацієнтами II функціонального класу. Так само вищий ризик наявності ЗД мають пацієнти з гіршою якістю життя за опитувальником MLHFQ і підвищеними рівнями цитруліну і NTproBNP. З наявністю ЗД прямо асоційовані рівні гемоглобіну, значення MCV і MCH, величина ШКФ та гірша витривалість чотириголового м'яза стегна. За результатами багатовимірної аналізу, основними незалежними предикторами ЗД виявилися MCV еритроцитів і NTproBNP крові.

Підсумовуючи, можна зазначити, що очікуваним результатом став зв'язок ЗД з анемією, рівнем гемоглобіну, показниками MCV і MCH [182]. Наявність ЗД у пацієнтів з ХСН пов'язано з III-IV функціональним класом за NYHA і, відповідно, меншими значеннями показників, що відображають функціональні можливості пацієнтів (тест з розгинанням нижньої кінцівки, індекс фізичної активності) і, як результат, гіршою якістю життя (MLHFQ). Наявність такого зв'язку була пояснена вище (необхідність заліза не тільки для синтезу гемоглобіну, але так само і його необхідність для ензимів дихального ланцюга (10% функціонального пулу заліза) і білка міоглобіну (5% пулу) [126, 134].

Наступним кроком нашого дослідження було оцінити довгостроковий прогноз ХСН в залежності від наявності ЗД, а також від значень вмісту феритину, НТЗ та сироваткового заліза. Середній термін спостереження пацієнтів склав 13,4 місяців, а максимальний - 27,5 (0,2; 27,5) місяців. За повний період спостереження кількість смертей у пацієнтів без ЗД сягала 7 осіб (14%), а у пацієнтів із ЗД 27 осіб (32%). Середній час виживання групи без ЗД склав 24 (21,8; 26) місяці, а групи із ЗД – 19 (17; 21,8) місяців. Наявність ЗД у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ достовірно підвищувало як ризик смерті, так і ризик настання комбінованої критичної події (смерть

або госпіталізація) за період повного терміну спостереження (Табл. 5.1, Рис. 5.1, 5.2, 5.3 розділ 5).

Далі ми перевірили, чи не впливає прийом іАПФ / БРАП на кращий прогноз пацієнтів, але після вирівнювання груп пацієнтів за структурою лікування достовірні відмінності виживання і комбінованої точки збереглися (Рис. 5.4, 5.5, розділ 5).

Вивчення прогностичної інформативності кожного з показників обміну заліза проводили на підставі порівняння відповідних актуарних кривих в двох групах пацієнтів, які були сформовані за принципом «значення показника більше або менше медіани для всієї групи ($n = 134$)». Довготривалий прогноз виживання пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ в залежності від рівня феритину ($Me = 120,4$ нг/мл) достовірно не відрізнявся у пацієнтів із ЗД і без такого, однак ймовірність комбінованої події була вищою у пацієнтів з більш низьким рівнем феритину (Рис. 5.6, 5.7, 5.8 розділ 5). Пацієнти з більш низькими значеннями НТЗ ($Me = 19,7\%$) мали достовірно гірший прогноз як по виживаності, так і по настанню комбінованої критичної точки (Рис. 5.9, 5.10, 5.11 розділ 5). Більш низькі рівні сироваткового заліза ($Me = 13,4$ ммоль/л) були чітко пов'язані з гіршим прогнозом як виживання, так і настання критичної комбінованої події (Рис. 5.12, 5.13, 5.14 розділ 5). Рівні гепсидину ($Me = 72,6$ нг/мл) не мали статистичної різниці стосовно виживаності за 12, 24, 27,5 місяців, а також між кривими настання критичної комбінованої події (Рис. 5.15-17, розділ 5).

Аналіз виживаності пацієнтів за фіксовані терміни 12 і 24 місяці з початку спостереження, в залежності від величини показників феритину, НТЗ і сироваткового заліза, показав, що групи з більш низькими значеннями НТЗ і Fe продемонстрували найгіршу виживаність за обидва вищевказаних терміни спостереження. Поряд з цим, найгірша виживання в групі з більш низьким феритином виявилася тільки до кінця 24-місячного спостереження (Табл. 5.2, розділ 5).

Отже, підсумовуючи дану частину роботи можна зробити висновки, що ЗД у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ пов'язаний з гіршою довготривалою здатністю до виживання і більшою частотою госпіталізації пацієнтів; в той час як відмінності показників клінічного прогнозу в залежності від рівня феритину плазми знаходилися в зоні пограничних значень статистичної достовірності, більш низькі величини НТЗ і Fe сироватки були асоційовані з істотно нижчою виживаністю і більш частою госпіталізацією за загальний термін спостереження; виживання пацієнтів з ХСН протягом 12 місяців спостереження було достовірно гіршим в групах з більш низькими значеннями НТЗ і Fe сироватки, але не феритину. У той же час 24 місячна їхня здатність до виживання виявляла подібну залежність від величин всіх трьох вищезазначених показників. 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 доступного клінічного та прогностичного показника обміну заліза у даної категорії пацієнтів.

Узагальнюючи наведене, нами встановлено, що в той час як більш низький НТЗ і рівень сироваткового заліза у таких пацієнтів чітко асоційовані з гіршими прогностичними показниками, зв'язок з ними рівня циркулюючого феритину не є настільки універсальним. Про це, зокрема, може говорити відсутність достовірності відмінностей ($p = 0,06$) виживання в підгрупах з великими і меншими значеннями феритину, а також відсутність різниці у виживанні пацієнтів в залежності від рівня даного маркера протягом перших 12 місяців їх спостереження. Ключем до розуміння цих даних можуть служити сучасні уявлення про обмін заліза, відповідно до яких ферритин є білком, що забезпечує депонування Fe у трьохвалентному стані в клітинах ретикуло-ендотеліальної системи і печінки і віддає його через так званий «феропортиновий механізм» у кровотік, де він у пов'язаному з трансферином стані у двухвалентному вигляді транспортується в утилізуючі

його тканини, в першу чергу - кістковий мозок і м'язову систему [138]. Важливо враховувати, що в умовах системного запалення малої інтенсивності, яке є характерним для ХСН, вищевказаний механізм може пригнічуватися внаслідок чого, при достатніх запасах Fe, що знаходиться у зв'язаному з феритином стані, його вивільнення з депо в кров порушується через так званий ретикуло-ендотеліальний блок [81, 127]. У цих умовах провідним показником, що відповідає істинному забезпеченні тканин залізом, є НТЗ [126]. Недостатній вміст Fe в тканинах скелетних м'язів може в значній мірі визначати зниження функціональних можливостей пацієнтів з ХСН [134]. Непрямим підтвердженням відповідної клінічної ролі НТЗ можуть служити вище описані дані, що саме даний біомаркер, проте не феритин, виявляв цілий ряд прямих достовірних кореляційних зв'язків з функціональними показниками пацієнтів з ХСН (дистанція 6-хвилинної ходьби, витривалість чотирьохгодового м'яза стегна, індекс фізичної активності) і був асоційований з якістю їх життя, що оцінювалася за Міннесотською анкетой [183].

В якості потенційних чинників, здатних негативним чином впливати на перебіг ХСН у пацієнтів із ЗД, обговорюється здатність останнього стимулювати процеси ремоделювання серця [184] і, зокрема, міокардіального матриксу [185], сприяти погіршенню функції мітохондрій, стимулювати процеси запалення та апоптозу [10]. З вищесказаним перегукуються також вище наведені дані про достовірно більш високі рівні NTproBNP в плазмі, а також циркулюючих інтерлейкіну 6 і цитруліну (непрямий маркер активації індукцибельної NO-синтази [57]) у пацієнтів з ХСН і ЗД у порівнянні з пацієнтами без такого [183]. У літературних джерелах було продемонстровано підвищення експресії передсердного і мозкового натрійуретичного пептидів у тварин з моделлю залізодефіцитного стану [185], а в клінічних умовах показано збільшення експресії міокардіальних рецепторів до туморнекротичного фактору альфа [186].

Враховуючи те, що нашим завданням була розробка простих сурогатних маркерів ЗД, то окремої уваги потребує питання про можливість використання показника концентрації Fe в сироватці крові. Існує точка зору про його недостатню інформативність як маркера наявності ЗД, зважаючи на його варіабельність і чутливість до супутніх запальних процесів [187]. Виконане нами дослідження, проте, продемонструвало досить високу прогностичну інформативність цього параметра при ХСН, яка не поступається такою для НТЗ. До цього слід додати, що у цих же пацієнтів сироватковий рівень Fe виявляв, як і НТЗ, достовірні прямі кореляційні зв'язки з індексом фізичної активності ($r = 0,239$, $p = 0,005$), дистанцією 6-хвилинної ходьби ($r = 0,327$, $p = 0,0001$), витривалістю чотиригодового м'яза стегна ($r = 0,307$, $p = 0,0003$) і зворотні з рівнями цитруліну плазми ($r = -0,170$, $p = 0,049$), інтерлейкіну-6 ($r = -0,233$, $p = 0,008$), NTproBNP ($r = -0,259$, $p = 0,005$) і ступенем зниження якості життя за анкетною MLHFQ ($r = -0,272$, $p = 0,001$). Отримані результати показують, що у пацієнтів зі стабільною ХСН і зниженою ФВ ЛШ клініко-прогностичне значення показника сироваткового заліза можна порівняти з таким для НТЗ, а тому, мабуть, може розглядатися в якості адекватного і більш доступного, ніж феритин і НТЗ, сурогатного маркера ЗД.

Подальшим завданням даної роботи було порівняти два типи ЗД. У цій частині дослідження взяли участь 128 хворих з ХСН та зниженою ФВ ЛШ. З них у 78 пацієнтів (61%) спостерігався феномен ЗД. Усіх пацієнтів ми розподілили на 3 групи: 1 група – функціональний ЗД ($n=27$), 2 група – абсолютний ЗД ($n=51$), 3 група – без ЗД ($n=50$).

Порівняльний аналіз обох типів ЗД продемонстрував відсутність достовірної різниці між ними за віком, розподілом за функціональним класом, величиною ФВ ЛШ, частотою випадків анемії, дистанцією 6 хвилинної ходи, витривалістю чотирьохгодового м'яза стегна (кількість розгинань нижньої кінцівки), кількістю балів порушення якості життя за MLHFQ, індексом фізичної активності та потік-залежною вазодилатаційною

відповіддю плечової артерії (ПЗВД). Водночас, порівняльний аналіз пацієнтів з абсолютним ЗД та відсутністю ЗД показав, що 2 група характеризувалася меншою кількістю пацієнтів II класу за NYHA і більшою - III-IV класу, більшою кількістю хворих з анемією, гіршим результатом тесту з 6 хвилиною ходьбою та тесту з розгинанням нижньої кінцівки, гіршою якістю життя за MLHFQ та гіршим індексом фізичної активності. На відміну від абсолютного ЗД, функціональний ЗД не відрізнявся від групи з відсутністю ЗД за величиною ФВ ЛШ та індексом побутової фізичної активності. Всі три групи були співставні за часткою пацієнтів, які приймали бета-адреноблокатори та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів. Серед пацієнтів без ЗД було більше осіб, які приймали інгібітори ренін-альдостеронової системи (Табл. 6.1, розділ 6).

Згідно до очікувань, нормальний рівень феритину був у групі пацієнтів з функціональним ЗД, а знижений – з абсолютним ЗД, при зниженому рівні НТЗ та заліза сироватки в обох групах. Всі показники обміну заліза були достовірно нижчі в групі абсолютного ЗД у порівнянні з групою без ЗД.

Натомість, порівняння значень лабораторних показників абсолютного і функціонального ЗД продемонстрували достовірно вищий рівень гемоглобіну (слід зауважити, що рівні гемоглобіну у всіх трьох групах не виходили за межі референтних), вищі показники MCV і MCH та вищий рівень інтерлейкіну 6 у 1 групі. У порівнянні з відсутністю ЗД обидва типи ЗД демонстрували достовірно нижчі рівні MCV, MCH та вищі рівні NTproBNP, інтерлейкіну 6, цитруліну. Рівні гемоглобіну не відрізнялися у пацієнтів з функціональним ЗД та з відсутністю такого, в той час як рівень гемоглобіну в групі абсолютного ЗД, в порівнянні з пацієнтами без ЗД був нижчим. Рівень гепсидину виявився нижчим у групі 1, порівняно з групами 2 та 3, за співставних його величин у групі без ЗД та у групі контролю - 81 (35;153,5) нг/мл та 80 (67,4;89) нг/мл, відповідно $p>0,05$. (Табл. 6.2, розділ 6).

Далі ми вивчили прогностичну інформативність кожного виду ЗД на підставі порівняння відповідних актуарних кривих у двох групах пацієнтів

($n=128$). Середній термін спостереження пацієнтів склав 13,4 місяці, а максимальний – 27,5 (0,2;27,5) місяці. Наявність як функціонального, так і абсолютного ЗД у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ достовірно підвищувала як ризик смерті від будь-яких причин, так і ризик настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) за період спостереження (Рис. 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, розділ 6). При цьому довготривалий прогноз виживання та комбінована точка пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ в залежності від наявності абсолютного або функціонального ЗД достовірно не відрізнялися. (Рис. 6.5, 6.6, розділ 6). Порівнявши довготривалу виживаність пацієнтів з абсолютним ЗД, функціональним ЗД та пацієнтів без ЗД, виявили, що пацієнти із обома типами ЗД мали достовірно гірший прогноз (Рис. 6.7, розділ 6).

Отже, 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. Наявність як

абсолютного, так і функціонального ЗД були сполучені з гіршою виживаністю та більш частою госпіталізацією пацієнтів з ХСН протягом 27,5 місяців спостереження.

Проведене дослідження продемонструвало, що ЗД спостерігається у більшості випадків ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, а саме майже у 2/3 пацієнтів, при чому абсолютний ЗД має місце у 39,6% випадків, а функціональний – у 21%. Відомо, що абсолютний, або істинний, ЗД виникає внаслідок вичерпання запасів заліза, яке спричинене порушенням абсорбції заліза у кишківнику та мікровтратами крові [188]. Інший тип ЗД – функціональний пов'язують з порушенням обміну заліза через механізми системного запалення, що притаманні ХСН [126]. Вважається, що у даному випадку прозапальні цитокіни блокують кишкове всмоктування Fe і вихід його з ретикуло-ендотеліальної системи [146]. Продукований печінкою під впливом цитокінів, білок гепсидин відіграє у зазначеному процесі істотну роль [128].

Наше дослідження підтвердило факт суттєвих та клінічно значущих відмінностей між групами пацієнтів без ЗД і з залізодефіцитним станом, незалежно від природи останнього (функціональний чи абсолютний). Йдеться про більш тяжкий функціональний статус цих хворих, а також гіршу якість життя та клініко-лабораторні показники.

Незважаючи на різницю у механізмах формування функціонального і абсолютного ЗД [126], нами не виявлено достовірних відмінностей, які характеризують клініко-функціональний стан пацієнтів і якість їх життя, а також параметрів, що прямо чи опосередковано відображають стан внутрішньосерцевої гемодинаміки (ФВ ЛШ, iКДО, NTproBNP). В той же час, достовірно більш високі рівні інтерлейкіну 6 і чітка тенденція до більш високих рівнів циркулюючого цитруліну в групі абсолютного і функціонального ЗД знову свідчать на користь гіпотези про визначальну роль системної імунної запальної відповіді у формуванні блокади вивільнення заліза з клітин ретикулоендотеліальної системи і його транспорту [103]. Примітно, що цитрулін, як дотичний маркер утворення

патогенних концентрацій оксиду азоту під впливом індукцйбельної NO-синтетази в умовах системного запалення [57], демонстрував найбільш низькі значення у пацієнтів без ЗД, що характеризувалися як кращими показниками клініко-функціонального стану, так і кращою виживаністю серед трьох досліджуваних груп. Попри очікування, у пацієнтів з функціональним ЗД ми не спостерігали підвищення рівнів циркулюючого гепсидину порівняно з групою абсолютного ЗД. Можливо, це відображає складний характер регуляції гепсидинового обміну, який включає підвищення його синтезу в печінці під впливом прозапальних цитокінів [189], зміни його експресії, зумовлені коливаннями рівня гемоглобіну [190], а також активне споживання макрофагами в умовах хронічної імунно-запальної активації. Відомо, що при ХСН, в умовах хронічної гіпоксії (за виключенням хворих з вираженою нирковою дисфункцією (ШКФ=30-40 мл/хв/1,73м²), підвищуються рівні еритропоєтину - фактору, який сприяє зниженню експресії гепсидину [191].

Вищі рівні NT-proBNP у пацієнтів з обома видами ЗД свідчать про формальний зв'язок між рівнем міокардіального стресу та залізодефіцитним станом при ХСН і, відповідно, вимагає подальшого дослідження та пояснення - насамперед, беручи до уваги відсутність достовірних відмінностей параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки (іКДО, ФВ ЛШ), у пацієнтів з ЗД та без нього (як зазначалося вище).

Виявлені нами достовірні відмінності виживаності/ частоти госпіталізацій між пацієнтами без ЗД і обома групами пацієнтів із ЗД дозволяють рекомендувати проведення скринінгу залізодефіцитного стану у всіх пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ з метою стратифікації їх клінічного ризику.

На останньому етапі нашої роботи ми виключили хворих з анемією і порівняли групи хворих із ЗД і без. Виявилось, що серед 95 пацієнтів без анемії більшість (51 особа, або 54%) мали ЗД.

Порівняльний аналіз груп пацієнтів без анемії, що мали та не мали ЗД, продемонстрував відсутність достовірної різниці між ними за віком, статтю, етіологією ХСН, найбільш поширеними коморбідними станами, частотою серцевих скорочень, потік-залежною вазодилатаційною відповіддю плечової артерії (ПЗВД), показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки (величиною ФВ ЛШ, індексом кінцево-діастолічного об'єму (іКДО). Водночас, достовірно більша кількість хворих із ЗД без анемії перебували у вищому класі за NYHA (III-IV), а також більша частка хворих мали ниркову дисфункцію. Обидві групи виявилися співставними за часткою пацієнтів, які приймали бета-адреноблокатори, інгібітори ренін-альдостеронової системи та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів. (Табл. 6.3, 2, розділ 6). Пацієнти із ЗД без анемії мали менший індекс маси тіла (ІМТ), нижчий рівень систолічного артеріального тиску (САТ), нижчу ШКФ, гірший результат тесту з 6 хвилиною ходою та тесту з розгинанням нижньої кінцівки, а також гіршу якість життя за MLHFQ (Табл. 6.4, розділ 6).

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 (Табл. 6.5, розділ 6). Одночасно було встановлено, що пацієнти з ЗД характеризуються нижчими рівнями гепсидину та вищими рівнями N-термінального фрагменту натрійуретичного пептиду (NTproBNP), інтерлейкіну 6 та цитруліну (Табл. 6.5, розділ 6).

Наявність залізодефіцитного стану, навіть без супутньої анемії у пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ підвищувала як ризик смерті від будь-яких причин, так і ризик настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) за 12 і 24 місяці (Рис. 6.10, 6.11, 6.12, розділ 6).

Підсумовуючи даний розділ, можна зробити висновки, що серед пацієнтів з ХСН і зниженою ФВ ЛШ, в яких відсутня анемія, залізодефіцитний стан спостерігається 54% випадків. У порівнянні з пацієнтами без ЗД, пацієнти без анемії з наявністю ЗД характеризуються більшою часткою пацієнтів III-IV ФК за NYHA, гіршими функціональними

можливостями (дистанція 6 хвилинного тесту, м'язева витривалість), гіршим станом якості життя, більшою часткою хворих із нирковою дисфункцією, нижчим ІМТ, нижчим САТ та нижчим рівнем гемоглобіну крові, поряд із нижчим рівнем гепсидину та більшими рівнями циркулюючих інтерлейкіну 6, цитруліну та NTproBNP. Не 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, перенесеного інфаркту міокарда, наявності артеріальної гіпертензії, цукрового діабету або хронічного обструктивного захворювання легень. Наявність залізодефіцитного стану без супутньої анемії була сполучена з гіршою виживаністю та більш частою госпіталізацією пацієнтів з ХСН протягом 12 і 24 місяців спостереження.

Виконане дослідження продемонструвало, що у більше, ніж половини пацієнтів зі стабільною ХСН та нормальними рівнями гемоглобіну присутній ЗД, який асоціюється з їх гіршими функціональними можливостями, гіршим станом якості життя та гіршим довготерміновим прогнозом. Потенційні причини ЗД при ХСН перераховані вище. Виявлені нами достовірно більші рівні прозапального цитокіну – інтерлейкіну 6 в обстежених пацієнтів з ЗД порівняно із хворими без ЗД вбачаються важливими і являються підтвердженням припущення, що у пацієнтів з ХСН без анемії більша вираженість системного запалення і, можливо (тісно пов'язаного з останнім) оксидантного стресу формує залізодефіцитний стан. Як дотичне свідчення більшої активації прооксидантних та прозапальних процесів у наших пацієнтів з ЗД можна розглядати виявлені в них більші рівні циркулюючих ІЛ-6 та цитруліну. Факт виявлених нами нижчих рівнів гепсидину в пацієнтів з ЗД виглядає, на перший погляд, парадоксальним, зважаючи на його ключову роль у формуванні останнього в умовах підвищеної активності імунзапальних механізмів. При поясненні даного факту необхідно враховувати полівалентність механізмів, що можуть впливати на

концентрацію циркулюючого гепсидину. Зокрема, експресія гепсидину у гепатоцитах посилюється при зниженні ШКФ, інфекційних або запальних захворюваннях [190] і, навпаки, зменшується, при анемії, гіпоксії, хронічних захворюваннях печінки, зловживанні алкоголю, хронічному гепатиті [190]. Не можна також не зважати на можливість виснаження продукування гепсидину в умовах його активного споживання макрофагами під впливом запальних стимулів та при печінковій дисфункції, у різній мірі притаманній багатьом пацієнтам з ХСН [189]. У цьому сенсі варто згадати наведені вище дані про те, при ХСН плазмова концентрація гепсидину також знижується пропорційно до зростання класу за NYHA [191].

Нами не виявлено залежності між наявністю залізодефіцитного стану у пацієнтів без анемії від віку, етіології ХСН, основних коморбідних станів, показників внутрішньосерцевої гемодинаміки та ендотеліальної функції, що може свідчити про провідну роль саме обговорених вище механізмів формування ЗД при ХСН.

Обмеженням нашого дослідження можна вважати відсутність оцінки нами більш широкого спектру біомаркерів системного запалення.

Результати виконаної роботи обґрунтовують необхідність рутинного скринінгу залізодефіцитного стану серед пацієнтів з ХСН та нормальними рівнями гемоглобіну з метою наступного його подолання за допомогою препаратів заліза [192, 193].

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 чотирьохголового 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 анкетною ($r=-0,275$, $p=0,001$; $r=-0,272$, $p=0,001$).

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 чотирьохголового м'язу стегна ($RR=0,98$), кількість балів якості життя за Міннесотською анкетною ($RR=1,02$) 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 HTЗ менше 19,8% та вмісту заліза у сироватці крові менше 13,5 ммоль/л асоційовані зі значуще нижчою виживаністю впродовж 12 місяців (для HTЗ $p=0,003$, для Fe $p=0,003$) та 27,5 місяців (для HTЗ $p=0,01$, 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 HTЗ $p=0,003$, 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 MCH (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 ЛШІ анемія відсутня у 71% випадків. У свою чергу, серед пацієнтів без анемії ЗД спостерігається у 54%. Її 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:

1. Najafi F, Jamrozik K, Dobson AJ. Understanding the ‘epidemic of heart failure’: a systematic review of trends in determinants of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:472-9. doi: 10.1093/eurjhf/hfp029.
2. Savarese G, Lund L. Global Public Health Burden of Heart Failure. 2017 Apr; 3(1): 7-11. doi: 10.15420/cfr.2016:25:2
3. Ларина ВН, Барт БЯ, Дергунова ЕН, Алиева ЗИ. Хроническая сердечная недостаточность в пожилом возрасте: клиническое течение и прогноз в зависимости от функционального состояния левого желудочка. *Сердечная недостаточность.* 2012;13(2):67 -72.
4. Mamas M, Sperrin M, Watson M, et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary carebased cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur. J. Heart Fail.* 2017;19:1095 -1104. doi: 10.1002/ejhf.822
5. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JV, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39372 patients from 30 studies. *Eur. Heart J.* 2013; 34:1404 -13. doi: 10.1093/eurheartj/ehs337
6. Воронков ЛГ, Паращенко ЛП, Яновський ГВ. Предиктори якості життя у хворих з хронічною серцевою недостатністю III функціонального класу за NYHA. *Серце і судини.* 2009;1:81-5.
7. van der Wal HH, van Deursen VM, van der Meer P, Voors AA. Comorbidities in Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;243:35-66. doi: 10.1007/164_2017_27.
8. Klip I, Comin-Colet J, Voors A, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am. Heart J.* 2013;165:575-82. doi: 10.1016/j.ahj.2013.01.017
9. Jankowska E, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartman O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Europ. Heart J.* 2010;31:1872-80.

10. Jankovska E, von Haeling S, Anker S, Macdougall I, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Europ. Heart J.* 2013;34:816-26. doi: 10.1093/eurheartj/ehs224
11. Comin-Colet J, Enjuanes C, Gonzalez G, Torrens A, Cladellas M, Merono O, et al. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *Europ. J. of Heart Failure.* 2013;15:1164-72. doi:10.1093/eurjhf/hft083
12. Okonko DO, Mandal AK, Missouris CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1241-51.
13. Heart Failure Society of America. HFSA 2006 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail.* 2006;12:e1-e2.
14. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation.* 2009;119:e21-e181.
15. Mann D. Heart Failure: a companion to Braunwald's heart disease. 2nd ed. St. Louis: Missouri, Elsevier Saunders; 2008. 902p.
16. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007;93:1137-46.
17. Van Riet ES, Hoes AW, Limburg A, Landman MAJ, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail.* 2004;16:772-7.
18. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J England.* 2004;25:1614-19.
19. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics: 2005 Update. Dallas, TX: American Heart Association; 2005.

20. Воронков ЛГ. Пацієнт із ХСН в Україні: аналіз усієї популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS. Серцева недостатність. 2012;1:8-13.
21. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. ESC Heart Failure. 2014;1:4–25. doi: 10.1002/ehf2.12005.
22. Butler J, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV et al. Systolic blood pressure and incident heart failure in the elderly. The Cardiovascular Health Study and the Health, Ageing and Body Composition Study. Heart. 2011;97(16):1304–11. doi: 10.1136/hrt.2011.225482.
23. Philbin EF, Rocco TA, Lindenmuth NW, Ulrich K, Jenkins PL. Systolic versus diastolic heart failure in community practice: clinical features, outcomes, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. Am J Med. 2000;109:605-13.
24. Воронков ЛГ та ін. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності. Київ; 2017. 67с.
25. Cowie M, Wood D, Coats A, et al. Incidence and aetiology of heart failure: a population-based study. Eur Heart J. 1999;20:421-8.
26. Kannel W, Ho K, Thom T. Changing epidemiological features of cardiac failure. Br Heart J. 1994;72:S3-S9.
27. Felker G, Thompson R, Hare J, et al. Underlying causes and longterm survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. N Engl J Med. 2001;342:1077-84.
28. Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Europ Heart J. 2016;37(27):2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
29. Fox K, Cowie M, Wood D, et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. Eur Heart J. 2001;22:228-36.

30. He J, Ogden L, Bazzano L, et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med.* 2001;161:996-1002.
31. Levy D, Kenchaiah S, Larson M, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:1397-1402.
32. Lopez-Sendon J. The heart failure epidemic. *Medicographia.* 2011;33:363-9.
33. O'Connor D, Abraham W, Albert N, et al. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program To Initiate lifesaving treatment In hospitalized patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am j Cardiol.* 2008;156:662-73.
34. Abraham W, Fonarow G, Albert N, et al. Predictors of in-hospital mortality after discharge in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program To Initiate lifesaving treatment In hospitalized patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am j Cardiol.* 2008;52:347-56.
35. Sutton G, Chatterjee K. Heart failure: current clinical understanding. London: Remidica Publishing. 2008. 2200 p.
36. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013;15:808-17. doi: 10.1093/eurjhf/hft050.
37. Garg R, Yusuf S, Bussmann WD et al. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA.* 1995;273:1450-6. doi: 10.1001/jama.1995.035200420066040
38. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB Jr, Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. SOLVD Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327(10):685-91.

39. Chandler S, Kay H. Clinical determinants of mortality and chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1987;59:634-8.
40. Mortensen RM. Immune cell modulation of cardiac remodeling. *Circulation.* 2012;125:1597-600.
41. Zhang Y, Bauersachs J, Langer HF. Immune mechanisms in heart failure. *Eur J of Heart Fail.* 2017;19:1379-89. doi:10.1002/ejhf.942
42. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanisms of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:248-54.
43. Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1990;223:236-41.
44. Sasayama S, Matsumori A, Kihara G. New insights into the pathophysiological role for cytokines in heart failure. *Cardiovasc Res.* 1999;42:557-64.
45. Zhang Y, Bauersachs J, Langer H. Immune mechanisms in heart failure. *Eur J Of Heart Failure.* 2017;19:1379-89. doi: 10.1002/ejhf.942.
46. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, et al. Tumor necrosis factor- α in the failing human heart. *Circulation.* 1996;93:704-11.
47. Deswal A, Petersen N, Feldman A, et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the vesnarinone trial. *Circulation.* 2001;103:2055-59.
48. Regulation of nitric oxide production in health and disease. Luiking Y, Engelen M, Deutz N. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010; 13(1): 97-104.
49. Ferarri R, Agnoletti L, Comini L, et al. Oxidative stress during myocardial ischemia and heart failure. *Eur Heart J.* 1998;19:B2-B11.
50. McMurray J, Chopra M, Abdullah I, et al. Evidence of oxidative stress in chronic heart failure in humans. *Eur Heart J.* 1993;14:1493-98.

51. Amir O, Paz H, Rogowski O, et al. Serum oxidative stress level correlates with clinical parameters in chronic systolic heart failure patients. *Clin Cardiol.* 2009;32:199-203.
52. Anversa P. Myocyte apoptosis and heart failure. *Eur Heart J.* 1998;19:1359-60.
53. Curis E, Nicolis I, Moinard C, et al. Almost all about citrullin mammals. *Amino Acids.* 2005;29:177–205.
54. Cynober L. Citrulline: just a biomarker or a conditionally essential amino acid and a pharmaconutrient in critically ill patients? *Crit. Care.* 2013;17(2):122. doi: 10.1186/cc12534.
55. Cynober L, de Bandt JP, Moinard C. Leucine and citrulline: two major regulators of protein turnover. *World Rev. Nutr. Diet.* 2013;105: 97-105. doi: 10.1159/000341278.
56. Kaore SN, Amane HS, Kaore NM. Citrulline: pharmacological perspectives and its role as an emerging biomarker in future. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2013; 27(1):35-50. doi: 10.1111/j.1472-8206.2012.01059.x.
57. Мхітарян ЛС, Кучменко ОБ, Євстратова ІН. та ін. Цитрулін як маркер функціонального стану органів за умов патологічних станів. *Укр. кардіол. журн.* 2016; 3:109 -15.
58. de Meirelles L.R., Resende Ade C., Matsuura C. et al. Platelet activation, oxidative stress and overexpression of inducible nitric oxide synthase in moderate heart failure. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2011; 38(10):705-10. doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05580.x.
59. Rath M., Muller I., Kropf P. et al. Metabolism via arginase or nitric oxide synthase: two competing arginine pathways in macrophages. *Frontiers in Immunology.* 2014;5:532. doi: 10.3389/fimmu.2014.00532.
60. Braunwald E, Libby P, Zipes DP, et al. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 6th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2001.

61. Воронков ЛГ. Современные рекомендации по лечению ХСН: комментарии в свете доказательной медицины/Пособие для врачей. Киев: Четверта хвиля. 2003. 68с.
62. Воронков ЛГ. Патогенез и клиническая диагностика хронической сердечной недостаточности. Doctor. 2001;4(8):12-18.
63. Lehrke M, Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure. Am J Med. 2017 Jun;130(6S):S40-S50. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.04.010.
64. Fadini GP, Avogaro A, Degli Esposti L et al. Risk of hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes newly treated with DPP-4 inhibitors or other oral glucose-lowering medications: a retrospective registry study on 127,555 patients from the Nationwide OsMed Health-DB Database. Eur Heart J. 2015;36:2454-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehv301.
65. Metra M, Zacà V, Parati G et al. Cardiovascular and noncardiovascular comorbidities in patients with chronic heart failure. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2011;12:76-84. doi: 10.2459/JCM.0b013e32834058d1.
66. Rosano G, Vitale C, Seferovic P. Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. Card Fail Rev. 2017 Apr;3(1):52-5. doi: 10.15420/cfr.2016:20:2
67. Wang Y, Negishi T, Negishi K, Marwick TH. Prediction of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus- a systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2015;108:55–66. doi: 10.1016/j.diabres.2015.01.011.
68. Damman K, Valente M, Voors A, O'Connor C, van Veldhuisen D, Hillege H. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. Eur Heart J. 2014;35:455-69. doi: 10.1093/eurheartj/ehv386.
69. Damman K, Testani J. The kidney in heart failure: an update. Europ Heart J. 2015; 36:1437–44. doi:10.1093/eurheartj/ehv010
70. Shlipak MG, Massie BM. The clinical challenge of cardiorenal syndrome. Circulation. 2004;110:1514-17.

71. Filippatos G, Farmakis D, Parissis J. Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem. *Eur Heart J*. 2014;35:416-8. doi: 10.1093/eurheartj/eh515.
72. Müllerova H, Agusti A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest*. 2013;144(4):1163-78. doi: 10.1378/chest.12-2847.
73. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest*. 2005;128(4):2640-6.
74. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann M, Kindermann I, Bals R, Voors AA, et al. The cardiopulmonary continuum systemic inflammation as 'common soil' of heart and lung disease. *Int J Cardiol*. 2010;145:172-6.
75. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1).
(http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_ru.pdf)
76. Tang YD, Katz SD. The prevalence of anemia in chronic heart failure and its impact on the clinical outcomes. *Heart Fail Rev*. 2008;13:387-92. doi:10.1007/s10741-008-9089-7.
77. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heartfailure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003;107:223-5.
78. Anand IS, Ferrari R, Kalra GS, Wahi PL, Poole-Wilson PA, Harris PC. Edema of cardiac origin: studies of body water and sodium, renal function, hemodynamic indexes, and plasma hormones in untreated congestive cardiac failure. *Circulation*. 1989;80:299-305.
79. van der Meer P, Voors AA, Lipsic E, Smilde TD, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Prognostic value of plasma erythropoietin on mortality in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:63-67. doi:10.1016/j.jacc.2004.03.052.

80. Westenbrink BD, Visser FW, Voors AA, Smilde TD, Lipsic E, Navis G, et al. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. *Eur Heart J*. 2007;28:166–171. doi: 10.1093/eurheartj/ehl419.
81. Weiss G, Goodnough L. Anemia of chronic disease. *New Engl J Med*. 2005;352:1011-23.
82. Anand I, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure. *Circulation*. 2018;138:80–98. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099
83. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, Florea VG, Glazer RD, Hester A, et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation*. 2005;112:1121–1127. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.512988.
84. Fyhrquist F, Karppinen K, Honkanen T, Saijonmaa O, Rosenlöf K. High serum erythropoietin levels are normalized during treatment of congestive heart failure with enalapril. *J Intern Med*. 1989;226:257-60.
85. Westenbrink BD, Visser FW, Voors AA, Smilde TD, Lipsic E, Navis G, et al. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. *Eur Heart J*. 2007;28:166–71. doi: 10.1093/eurheartj/ehl419.
86. Anand IS, Veall N, Kalra GS, Ferrari R, Sutton G, Lipkin D, Harris P, Poole-Wilson PA. Treatment of heart failure with diuretics: body compartments, renal function and plasma hormones. *Eur Heart J*. 1989;10:445–450.
87. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ, Bick AG, Shvartz E, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:111–121. doi:10.1056/NEJMoa1701719.
88. Komajda M, Anker S, Charlesworth A, Okonko D, Metra M, Di Lenarda A, et al. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. *Eur Heart J* [Internet]. 2006 [cited 2006 May 22];27(12):1440-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16717081> doi: 10.1093/eurheartj/ehl012

89. 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: 294-9.
90. Sharma R, Francis DP, Pitt B, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J*. 2004;25:1021-8.
91. Anand I, McMurray JV, Whitmore J, Warren M, Pham A, McCamish MA, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation*. 2004;110:149-54.
92. Peter P Liu. Cardiorenal syndrome in heart failure: A cardiologist's perspective. *Can J Cardiol* [Internet]. 2008 Jul [cited 14 Jul];24(Suppl B):25B–29B. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2794438/>
93. Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, De Feo S, Bosimini E, Lagioia R, et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26:2232-37.
94. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2485-89.
95. 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;107:223-25.
96. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med*. 1999;341:1986-95.
97. Balla J, Jeney V, Varga Z, Komódi E, Nagy E, Balla G. Iron homeostasis in chronic inflammation. *Acta Physiol Hung*. 2007;94:95-106.
98. Kell DB. Iron behaving badly: inappropriate iron chelation as a major contributor to the aetiology of vascular and other progressive inflammatory and degenerative diseases. *BMC Med Genomics*. 2009;8:2. <https://doi.org/10.1038/ni1037>

99. Yeo TJ, Yeo PS, Ching-Chiew Wong R, Ong HY, Leong KT, Jaufeerally F, et al. Iron deficiency in a multi-ethnic Asian population with and without heart failure: prevalence, clinical correlates, functional significance and prognosis. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:1125-32. doi: 10.1002/ejhf.161.
100. Scrutinio D, Passantino A, Santoro D, Catanzaro R. The cardiorenal anaemia syndrome in systolic heart failure: prevalence, clinical correlates, and long-term survival. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:61-7. doi: 10.1093/eurjhf/hfq167.
101. Goddard A, James M, McIntyre A, Scott B on behalf of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut.* 2011;60:1309-16. doi:10.1136/gut.2010.228874
102. Cairo G, Bernuzzi F, Recalcati S. A precious metal: iron, an essential nutrient for all cells. *Genes Nutr.* 2006;1:25-39.
103. Anker SD, von Haehling S. Anaemia in chronic heart failure. 1st ed. Bremen: UNI-MED, 2009.
104. Nairz M, Theurl I, Swirski F, Weiss G. “Pumping iron”- how macrophages handle iron at the systemic, microenvironmental, and cellular levels. *Pflugers Arch.* 2017;469(3):397-418. doi: 10.1007/s00424-017-1944-8.
140. Hower V, Mendes P, Torti FM, Laubenbacher R, Akman S, Shulaev V, et al. A general map of iron metabolism and tissue-specific subnetworks. *Mol Biosyst.* 2009;5:422-43. doi:10.1371/journal.pone.0028514.
106. Dunn LL, Rahmanto YS, Richardson DR. Iron uptake and metabolism in the new millennium. *Trends Cell Biol.* 2007;17:93-100.
107. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr.* 2001;131(Suppl 2):568S-579S. doi:10.1111/j.1447-0756.2009.01079.x.
108. Munoz M, García-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part 1: molecular basis of iron homeostasis. *J Clin Pathol.* 2011;64:281-6. doi: 10.1136/jcp.2010.079046.

110. Zhang AS, Enns CA. Molecular mechanisms of normal iron homeostasis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009;1:207-214. doi:10.1016/j.immuni.2012.03.004.
111. Anderson GJ, Frazer DM, McLaren GD. Iron absorption and metabolism. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009;25:129-135. doi:10.1038/sj.cdd.4401009.
112. Anderson GJ, Vulpe CD. Mammalian iron transport. *Cell Mol Life Sci*. 2009;66:3241-61.
113. Viatte L, Vaulont S. Heparin, the iron watcher. *Biochimie*. 2009;91:1223–1228. doi:10.1016/S1535-6108(04)00024-8.
114. Franchini M, Montagnana M, Lippi G. Heparin and iron metabolism: from laboratory to clinical implications. *Clin Chim Acta*. 2010;411:1565–1569. doi:10.1111/j.1600-0897.2010.00852.x.
115. Nemeth E, Ganz T. The role of heparin in iron metabolism. *Acta Haematol*. 2009;122:78-86.
116. Rouault TA, Tong WH. Iron-sulphur cluster biogenesis and mitochondrial iron homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005;6:345–351. doi:10.1111/j.1600-0897.2010.00821.x.
117. Wang J, Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem J*. 2011;434:365-81. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06492.x.
118. Koorts AM, Viljoen M. Ferritin and ferritin isoforms I: structure-function relationships, synthesis, degradation and secretion. *Arch Physiol Biochem*. 2007;113:30-54. doi:10.4049/jimmunol.1103063.
119. Handelman GJ, Levin NW. Iron and anemia in human biology: a review of mechanisms. *Heart Fail Rev*. 2008;13:393-404.
120. Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(Suppl 1):S4-S8. doi:10.1073/pnas.0807606105.
121. van der Wal HH, van Deursen VM, van der Meer P, Voors AA. Comorbidities in Heart Failure. 2017;243:35-66. doi: 10.1007/164_2017_27.

122. Cappellini MD, Comin - Colet J, De Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam SP, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: international expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol* 2017; 92: 1068–1078. doi: 10.1002/ajh.24820.
123. Fitzsimons S, Doughty RN. Iron deficiency in patients with heart failure. *Eur Hear J Cardiovasc Pharmacother* 2015;1:58-64.
124. Camaschella C. Iron - deficiency anemia. *N Engl J Med* 2015; 372: 1832-43. doi: 10.1056/NEJMra1401038.
125. Babitt JL, Lin HY. Molecular mechanisms of hepcidin regulation: implications for the anemia of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:726-741. doi:10.1167/iov.05-1234.
126. Воронков Л.Г. Анемія у пацієнта з ХСН: як оцінювати та лікувати? *Серцева недостатність.* 2015;2:5-13.
127. J. Arezes, E. Nemeth. Hepcidin and iron disorders: new biology and clinical approaches. *International Journal of Laboratory Hematology.* 2015;37:92-8. Available from: <https://doi.org/10.1111/ijlh.12358>
128. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest.* 2004;113(9):1271-1276.
129. Jing L, Bingbing MS, Huijun Y, Sijin L. Hepsidine: A promising therapeutic target for iron disorders. *Medicine.* 2016.95;4. doi: 10.1097/MD.00000000000003150.
130. Drakesmith H, Prentice AM. Hepcidin and the iron-infection axis. *Science.* 2012;338(6108):768-772. doi: 10.1126/science.1224577.
131. Çavuşoğlu Y, Altay H, Çetiner M, Güvenç TS, Temizhan A, Ural D, et al. Iron deficiency and anemia in heart failure. 2017 Mar;45(Suppl 2):1-38. doi: 10.5543/tkda.2017.79584.

132. Macdougall I.C. The role of ACE inhibitors and angiotensin II receptor in the response to erythropoietin. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999;14: 1836-41.
133. Fairbanks V, Beutler E. Iron deficiency. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. 295–304 p and 447–50 p. doi:10.1084/jem.20030305.
134. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J Card Fail.* 2011;17:899–906.
135. Cohen-Solal A, Leclercq C, Mebazaa A, De Groote P, Damy T, Isnard R, et al. Diagnosis and treatment of iron deficiency in patients with heart failure: Expert position paper from French cardiologists, *Arch Cardiovasc Dis.* 2014;107:563-71. doi: 10.1016/j.acvd.2014.07.049.
136. Rangel I, Goncalves A, de Sousa C, Leite S, Campelo M, Martins E, et al. Iron deficiency status irrespective of anemia: a predictor of unfavorable outcome in chronic heart failure patients. *Cardiology.* 2014;128:320-326.
137. Galy B, Ferring-Appel D, Sauer SW, Kaden S, Lyoumi S, Puy H, et al. Iron regulatory proteins secure mitochondrial iron sufficiency and function. *Cell Metab.* 2010;12:194–201. doi: 10.1016/j.cmet.2010.06.007.
138. Stugiewicz M, Tkaczyszyn M, Kasztura M, Banasiak W, Ponikowski P, Jankowska E. The influence of iron deficiency on the functioning of skeletal muscles: experimental evidence and clinical implications. *Europ J of Heart Fail.* 2016;18:762–73. doi:10.1002/ejhf.467
139. Pratt JJ, Khan KS. Non-anaemic iron deficiency - a disease looking for recognition of diagnosis: a systematic review. *Eur J Haematol.* 2016 Jun; 96(6):618-28. doi: 10.1111/ejh.12645.
140. Haddad S, Wang Y, Galy B, Korf-Klingebiel M, Hirsch V, Baru AM, et al. Iron-regulatory proteins secure iron availability in cardiomyocytes to prevent heart failure. *Eur Heart J.* 2017 Feb 1;38(5):362-372. doi: 10.1093/eurheartj/ehw333.

141. Leszek P, Sochanowicz B, Szperl M, Kolsut P, Brzoska K, Piotrowski W, et al. Myocardial iron homeostasis in advanced chronic heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2012;159:47-52. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.08.006.
142. Melenovsky V, Petrak J, Mracek T, et al. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis. *Eur J Heart Fail* 2017;19:522–30. doi: 10.1002/ejhf.640.
143. Dong F, Zhang X, Culver B, Chew HGJr, Kelley RO, Ren J. Dietary iron deficiency induces ventricular dilation, mitochondrial ultrastructural aberrations and cytochrome c release: involvement of nitric oxide synthase and protein tyrosine nitration. *Clin Sci (Lond).* 2005;109:277-86.
144. Enjuanes C, Klip IT, Bruguera J, Cladellas M, Ponikowski P, Banasiak W, et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. *Int J Cardiol.* 2014;174:268-275. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.03.169.
145. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, Koc-Zorawska E, Banasiak W, von Haehling S, et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2013 Mar;34(11):827-34. doi: 10.1093/eurheartj/ehs377.
146. Weiss G. Iron metabolism in the anemia of chronic disease. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790:682–693.
147. Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood.* 2011;117:4425–4433. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure. 2018;138:80–98. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099>Circulation.
148. von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:659–669. doi: 10.1038/nrcardio.2015.109.
149. Iron deficiency and anaemia in heart failure: understanding the FAIR-HF trial. González-Costello J, Comín-Colet J. *Eur J Heart Fail.* 2010 Nov;12(11):1159-62. doi: 10.1093/eurjhf/hfq165.

150. Qian C, Wei B, Ding J, Wu H, Wang Y. The efficacy and safety of iron supplementation in patients with heart failure and iron deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2016;32:151–159. doi:10.1016/j.cjca.2015.06.009.
151. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al., FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361:2436-48.
152. Peyrin - Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 1585-1594. doi: 10.3945/ajcn.114.103366.
153. Cunha GJL, Rocha BML, Menezes Falcão L. Iron deficiency in chronic and acute heart failure: A contemporary review on intertwined conditions. *Eur J Intern Med.* 2018 Jun;52:1-7. doi: 10.1016/j.ejim.2018.04.013.
154. Carolyn SP, Doehner W, Comin - Colet J. Iron deficiency in chronic heart failure: case - based practical guidance. 2018 Oct; 5(5): 764-771. doi: 10.1002/ehf2.12333
155. Macdougall IC. Strategies for iron supplementation: oral versus intravenous. *Kidney Int Suppl.* 1999;69:S61-6.
156. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM, et al. Clinical Trial. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized JAMA. 2017;317(19):1958-66. doi: 10.1001/jama.2017.5427.
157. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики асоціації кардіологів України і Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії. За ред. В. М. Коваленка та ін. К., 2015.
158. Levey AS, Stevens LA, et al. A new equation to estimate glomerularfiltration rate. *Ann. Intern. Med.* 2009;150:604 -12.
159. Avaliable from: <https://dila.ua/rus/labdir/286.html>

160. Palazzuoli A, Gallota M, Quatrini I, Nuti R. Natriuretic peptides (BNP and NT-pro-BNP): measurement and relevance in heart failure. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:411-8.
161. Bahri S, Zerrouk N, Aussel C. et al. Citrulline: from metabolism to therapeutic use. *Nutrition.* 2013; 29(3):479-84.
162. Moore RB, Kauffman NJ. Simultaneous determination of citrulline and urea using diacetylmonoxime. *Analytical Biochemistry.* 1970; 33(2):263-72. Doi:10.1016/0003-2697(70)90296-4.
163. Catherine M. Otto. Textbook of clinical echocardiography. 5th Edition: 2013. 576 p.
164. Celermajer D, Sorensen E, Bull C, Robinson J, Deanfield J. Endothelium-dependent dilatation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24(6):1468-74.
165. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166:111-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12091180>
166. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Patients sel-assessment of their congestive heart failure. Part 2: Content, reability and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Heart Failure.* 1987; 3:198-207.
167. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB. A brief self-administrated questionnaire to determine functional capacity (The Duke Activity Status Index). *Am. J. Cardiol.* 1989; 64: 651-4.
168. Петри А, Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. К.: Геотар-мед; 2003. 143 с.
169. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. Москва: Медисфера; 2002. 305 с.

170. 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.

171. 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

172. 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.

173. 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.

174. Воронков ЛГ, Горбачева ВВ, Ляшенко АВ. Прогностическое значение железodefицита и показателей обмена железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология в Беларуси*. 2018;10(4):525-37.

175. 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.

176. 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.

177. 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 Cardiol.* 2017;73:1–9. doi: 10.1080/00015385.2017.1351239.

178. Martinelli N, Traglia Y, Campostrini N, Bssno G, Corbella M, Sala C, et al. Increased serum hepcidin levels in subjects with the metabolic syndrome: a population study. *PLoS One.* 2012;7:e48250.

179. Jiang F, Sun Z, Tang Y, Xu C, Jiao X. Hepcidin expression and iron parameters change in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;93:43-48.

180. Vela D, Leshoski J, Vela Z, Jakupaj M, Mladenov M, Sopi R. Insulin treatment corrects hepcidin but not YKL-40 levels in persons with type 2 diabetes mellitus matched by body mass index, waist-to-height ratio, C-reactive protein and Creatinine. *BMC Endocrine disorders.* 2017;17:53. DOI 10.1186/s12902-017-0204-4.

181. Sebastiani G, Wilkinson N, Pantolopoulos K. Pharmacological targeting of the hepcidin/ferroportin axis. *Frontiers in Pharmacology.* 2016;7:160.

182. Pasricha S, Flecknoe-Brown S, Allen K, Gibson P, McMahon L, Olynyk J, et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. *Med J Aust.* 2010;193(9):525-32.

183. Gorbachova V, Lyashenko A, Gavrilenko T, Voronkov L. Iron deficient versus iron non-deficient chronic heart failure patients: which distinctions? *European Journal of Heart Failure.* 2018;20(Suppl. S1):281.

184. Turner LR, Premo DA, Gibbs BJ, Heathway ML, Motsko M, Sappington A, et al. Adaptations to iron deficiency: cardiac functional responsiveness to norepinephrine, arterial remodeling, and the effect of beta-blockade on cardiac hypertrophy. *BMC Physiol.* 2002;2:1.

185. Naito Y, Tsujino T, Matsumoto M, Sakoda T, Ohyanagi M, Masuyama T. Adaptive response of the heart to long-term anemia induced by iron deficiency. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;296:585-93.
186. Simpson RJ, McKie AT. Regulation of intestinal iron absorption: the mucosa takes control? *Cell Metab*. 2009;10:84–87.
187. Sant-Rayn S Pasricha, Stephen C Flecknoe-Brown, Katrina J Allen, Peter R Gibson, Lawrence P McMahon, John K Olynyk, Simon D Roger, Helen F Savoia, Ramdas Tampi, Amanda R Thomson, Erica M Wood and Kathryn L Robinson. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. *Med J Aust*. 2010;193(9):525-532.
188. Silverberg D, Wexler D, Jaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure *Europ. J. Heart failure*. 2002;4:681-86.
189. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003;102:783-8.
190. Girelli D, Nemeth E, Swinkels D. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. *Blood*. 2016;127:2809-13. DOI: 10.1182/blood-2015-12-639112.
191. Divakaran V, Mehta S, Yao D, Hassan S, et al. Hepcidin in anemia of chronic heart failure. *Am. J. Hematology*. 2011;86(1):107-9. DOI: 10.1002/ajh.21902.
192. Jankowska E, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail*. 2016 Jul;18(7):786-95. doi: 10.1002/ejhf.473.
193. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Schwartz D. The role of correction of anaemia in patients with congestive heart failure: a short review. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:819–823. doi:10.1111/j.1476-5381.2008.00055.x.

Додаток А.1

Список публікацій здобувача

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 збирила дані у процесі спостереження, статистично обробила, опрацювала і узагальнила отримані результати, сформулювала висновки (спільно з науковим керівником), підготувала статтю до друку).
4. Воронков ЛГ, Горбачева ВВ, Ляшенко АВ. Прогностическое значение железodefицита 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).
5. 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).

6. Воронков ЛГ, Горбачова ВВ, Ляшенко АВ, Гавриленко ТІ, Мхітарян ЛС, Якушко ЛВ, Парашенюк 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).*

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 сформувала досліджувану вибірку пацієнтів, опрацювала й узагальнила отримані результати (спільно з науковим керівником), підготувала тези до друку).*

Додадок А.2

Апробація результатів дисертації

1. VII науково-практичній конференції Асоціації фахівців з серцевої недостатності, м. Київ, 19-20 квітня 2017 р., у вигляді усної доповіді в рамках конкурсу молодих вчених англійською мовою. I місце.
2. Конгресі Серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів (Heart Failure Congress) 2017, Париж, Франція, у вигляді стендової доповіді.
3. XVIII Національному конгресі кардіологів України у вигляді усної доповіді на конкурсі молодих вчених. Київ 20-22 вересня 2017 р. II місце.
4. Global Cardiovascular Clinical Trialists Forum 2017, Washington, D.C., USA, у вигляді стендової доповіді.
5. VIII науково-практичній конференції Асоціації фахівців з серцевої недостатності, м. Київ, 19 квітня 2018 р., у вигляді стендової доповіді.
6. Конгресі Серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів (Heart Failure Congress) 2018, Відень, Австрія, у вигляді стендової доповіді.
7. XIX Національному конгресі кардіологів України у вигляді усної доповіді на конкурсі молодих вчених. Київ 26-28 вересня 2018 р. I місце.

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д. Стражеска»

НАМН України

д.м.н., проф. Корнацький В.М.



Акт впровадження

1. Пропозиція для впровадження: рекомендації по оптимізації диспансерного нагляду з метою виділення пацієнтів з несприятливим перебігом ХСН зі зниженою ФВ ЛШ впродовж 12 місяців.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: відділ серцевої недостатності (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5); Воронков Л.Г., Горбачова В.В.

3. Джерело інформації.

Стаття – Воронков Л.Г., Горбачова В.В., Ляшенко А.В. Прогностичне значення залізодефіциту і показників обміну заліза у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. *Кардіологія Беларуси*. 2018. №4. С. 525 – 37.

Де впроваджено: консультативна поліклініка ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска»

5. Термін впровадження:

серпень 2018 р. – листопад 2018 р.

6. Загальна кількість спостережень: 134 випадків

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям, викладеним в джерелі інформації: у пацієнтів з ХСН та ЗД ймовірність настання смерті або комбінованої критичної події впродовж наступних 12-27,5 місяців зростає у пацієнтів з залізом сироватки - менше 13,5 ммоль/л.

Відповідальний за впровадження:

Заступник головного лікаря з поліклінічної роботи
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України

« 20 » серпня 2018 р.

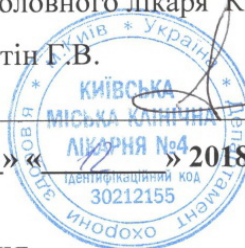
к.м.н. Циж О.В.

ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о. головного лікаря КМКЛ №4

Аксютін Г.В.

« 6 » « 12 » 2018р

**Акт впровадження**

1. Пропозиція для впровадження: рекомендації по оптимізації диспансерного нагляду з метою виділення пацієнтів з несприятливим перебігом ХСН зі зниженою ФВ ЛШ впродовж 12 місяців.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: відділ серцевої недостатності (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5; Воронков Л.Г., Горбачова В.В.

3. Джерело інформації.

Стаття – Воронков Л.Г., Горбачова В.В., Ляшенко А.В. Прогностическое значение железодефицита и показателей обмена железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка. Кардиология Беларуси. 2018;4:525–37.

5. Термін впровадження:

вересень 2018 р. – січень 2019 р.

6. Загальна кількість спостережень: 134 випадків

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям, викладеним в джерелі інформації: у пацієнтів з ХСН та ЗД ймовірність настання смерті або комбінованої критичної події впродовж наступних 12 місяців зростає у пацієнтів з НТЗ менше 19,8%.

Відповідальний за впровадження,
завідуюча кардіологічним відділенням

Лащевська О.І.

06.12.2018 р.

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Перший проректор
 Національної медичної академії
 післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика
 член-кор НАМН України
 д.мед.н. Вдовиченко Ю.П.



„29 жовтня” 2018 р.

Акт впровадження

в навчальний процес кафедри кардіології НМАПО ім. П.Л. Шупика

результатів, що отримані при виконанні дисертаційної роботи в ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України «Клініко-прогностичне значення стану обміну заліза при хронічній серцевій недостатності» (науковий керівник: д.мед.н., проф. Воронков Л.Г., керівник відділу серцевої недостатності), впроваджені в лекції та семінарські заняття кафедри кардіології НМАПО ім. П.Л. Шупика на циклі «Спеціалізація з кардіології».

№ п/п	Назва наукового досягнення, автор, рік, місце та вид видання	Форма впровад- ження	Дата впровад- ження
1.	Рекомендації з оптимізації диспансерного нагляду з метою виділення пацієнтів з несприятливим перебігом ХСН зі зниженою ФВ ЛШ впродовж 24 місяців. Джерело інформації. Прогностичне значення залізодефіциту і показників обміну заліза у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. Воронков ЛГ, Горбачова ВВ, Ляшенко АВ. <i>Кардиология Беларуси. 2018;4:525 – 37.</i>	Лек. Сем.	29 жовтня 2018р.

Завідувач кафедри кардіології
 НМАПО ім. П.Л.Шупика
 професор, д.мед.н.

 М.М. Долженко

Куратор циклу,
 асистент.

 Л.Є. Лобач

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар ДУ «Національний
інститут серцево-судинної хірургії
ім. М. М. Амосова НАМН України»
к. мед.н. Сіромаха С. О.

« 10 » 09 2018 р.

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** рекомендації по оптимізації диспансерного нагляду з метою виділення пацієнтів з несприятливим перебігом ХСН зі зниженою ФВ ЛШ впродовж 12 місяців.

2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** відділ серцевої недостатності (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5); Воронков Л.Г., Горбачова В.В.

3. **Джерело інформації.**

Стаття – Воронков Л.Г., Горбачова В.В., Ляшенко А.В. Прогностическое значение железодефицита и показателей обмена железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка. Кардиология Беларуси. 2018. №4. С. 525 – 37.

5. **Термін впровадження:**

вересень 2018 р. – січень 2019 р.

6. **Загальна кількість спостережень:** 134 випадків

7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям, викладеним в джерелі інформації:** у пацієнтів з ХСН та ЗД ймовірність настання смерті або комбінованої критичної події впродовж наступних 12 місяців зростає у пацієнтів з НТЗ менше 19,8%.

Відповідальний за впровадження
Заступник директора ДУ «Національний
інститут серцево-судинної хірургії
ім. М. М. Амосова» НАМН України,
д.мед.н., ст.н.с.



Руденко К. В.

« 10 » вересня 2018 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Начальник Національного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» генерал-майор м.с. А.П.КАЗМІРЧУК

«12» жовтня 2018 р.

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** рекомендації по оптимізації диспансерного нагляду з метою виділення пацієнтів з несприятливим перебігом ХСН зі зниженою ФВ ЛШ впродовж 12 місяців.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** відділ серцевої недостатності (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5); Воронков Л.Г., Горбачова В.В.
3. **Джерело інформації.**
Стаття – Воронков Л.Г., Горбачова В.В., Ляшенко А.В. Прогностичне значення залізодефіциту і показників обміну заліза у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. Кардіологія Беларуси. 2018. №4. С. 525 – 37.
4. **Установа, відділення, де впроваджена наукова розробка:** відділення кардіології Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь»
5. **Термін впровадження:**
жовтень 2018 р. – грудень 2018 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 134 випадків
7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям, викладеним в джерелі інформації:** у пацієнтів з ХСН та ЗД ймовірність настання смерті або комбінованої критичної події впродовж наступних 12-27,5 місяців зростає у пацієнтів з залізом сироватки - менше 13,5 ммоль/л.

Відповідальний за впровадження
начальник відділення кардіології п-к м/с

«12» жовтня 2018 р.



М.В.НАУМЕНКО