

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ М.І. ПИРОГОВА

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**КОЛЕСНИК МАРІЯ ОЛЕГІВНА**

УДК 616.12-008.46:616.155.194.8-08

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ**  
**ЗІ ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ПРИ РІЗНИХ**  
**ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ВАРІАНТАХ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТУ,**  
**ЕФЕКТИВНІСТЬ ФЕРО- ТА МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

222 – «Медицина»

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.

\_\_\_\_\_М.О. Колесник

Науковий керівник: **Іванов Валерій Павлович**, доктор медичних наук,  
професор

Вінниця – 2020

## АНОТАЦІЯ

Колесник М.О. Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду при різних гематологічних варіантах залізодефіциту, ефективність феро- та метаболічної терапії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 «Внутрішні хвороби» (222 – Медицина). – Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2020; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2020.

Дисертацію присвячено вирішенню актуального напрямку сучасної внутрішньої медицини – підвищенню ефективності лікування хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду (ХСНзнФВ) лівого шлуночка (ЛШ) в поєднанні із залізодефіцитом (ЗД) на підставі вивчення особливостей перебігу ХСН при різних варіантах порушень обміну заліза, клінічно-лабораторної оцінки ефективності тривалої пероральної феротерапії та її комбінованого застосування з метаболічним засобом – L-карнітином.

Обстежено 152 пацієнти з ішемічною хворобою серця (ІХС) в поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ), ускладнених ХСНзнФВ за даними ехокардіоскопії (< 40 %) II-III ФК за NYHA з/та без супутнього ЗД. Серед включених пацієнтів 72,4 % (110 із 152) чоловіки і 27,6 % (42 із 152) – жінки, віком від 48 до 79 (у середньому –  $69,4 \pm 0,64$ ) років.

Для діагностики та верифікації ЗД використовували критерії, які адаптовані для пацієнтів з ХСН (Jankowska E.A., et al., 2016; Ponikowski P., et al., 2016; Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності, 2017): 1) наявність ЗД діагностували в разі зниження заліза сироватки (ЗС) крові; 2) істинний (абсолютний) ЗД – при зниженні ЗС і рівні феритину < 100 нг/мл та 3) функціональний ЗД – при зниженні ЗС, рівні феритину 100-300 нг/мл і насиченні трансферину залізом (НТЗ) < 20 %. При відсутності ознак анемії ЗД розглядали як латентний.

Залізодефіцитну анемію (ЗДА) діагностували за наявності абсолютного ЗД і зниженні вмісту гемоглобіну (Hgb) у венозній крові нижче 130 г/л у чоловіків і нижче 120 г/л у жінок (ВООЗ, 2011). Анемію легкого ступеня визначали в разі вмісту Hgb – 110-119 г/л у жінок та 110-129 г/л у чоловіків, середнього – в межах 109-80 г/л і тяжкого –  $< 80$  г/л, як у жінок, так і в чоловіків (Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги Залізодефіцитна анемія, 2015).

Усім пацієнтам проведено загальноклінічне дослідження, яке включало лабораторні (загальний аналіз крові з визначенням еритроцитарних індексів; біохімічне дослідження з визначенням вмісту глюкози крові, креатиніну та сечовини, показники ферокінетики – ЗС крові, феритин, загальна залізовв'язуюча здатність сироватки крові), інструментальні (електрокардіографія (ЕКГ) у 12 відведеннях, ехокардіографічне обстеження (ЕхоКГ) в М-, В-, Д- режимах), розрахункові методи (розрахунок НТЗ та швидкості клубочкової фільтрації нирок за СКD-EPI), а також визначення толерантності до фізичного навантаження пацієнтів за допомогою проби з 6-хвилинною ходьбою та анкетування за Мінесотським опитувальником якості життя (ЯЖ) хворих з хронічною серцевою недостатністю (MLHFQ) та неспецифічним опитувальником MOS SF-36.

У процесі дослідження відбір пацієнтів здійснювався у три клінічні групи: перша (група порівняння) – 30 пацієнтів із ХСНзнФВ без ЗД, друга – 60 пацієнтів із ХСН і латентним ЗД, серед яких налічувалося 18 (30,0 %) хворих із функціональним та 42 (70,0 %) з абсолютним ЗД та третя – 62 пацієнта із ХСН та ЗДА серед яких було 25 (40,3%) хворих із ЗДА легкого та 37 (59,7%) середнього ступеня важкості.

Встановлено, що наявність залізодефіциту у пацієнтів з ХСНзнФВ, незалежно від його гематологічного варіанту (латентний/маніфестний, абсолютний/функціональний), асоціюється з вищим ФК ХСН за NYHA і зменшенням дистанції проби з 6-хвилинної ходьби (287,0 м при латентному ЗД і 250,0 м при ЗДА проти 300,0 м без ЗД,  $p=0,04$ ,  $p=0,002$  відповідно). Наявність

латентного ЗД у пацієнтів з ХСНзнФВ асоціюється зі значимим збільшенням ІММЛШ, тоді як ЗДА – з більш тяжкими порушеннями структурно-функціонального стану міокарда (суттєве збільшення ІММЛШ, КДР, КДО, КСР, КСО, лівого передсердя та зменшення ФВ), зростанням частоти рестриктивного типу діастолічного трансмітрального кровотоку.

Наявність ЗД у пацієнтів з ХСНзнФВ, незалежно від його варіанту, асоціюється з суттєво нижчою якістю життя за MLHFQ (57,5 балів при латентному ЗД і 58,0 балів при ЗДА проти 49,5 балів без ЗД,  $p=0,007$ ,  $p<0,001$  відповідно), зниженням як фізичного (37,9 та 34,7 балів проти 41,2 балів,  $p=0,004$ ,  $p<0,001$  відповідно), так і психічного компоненту здоров'я за MOS SF-36 (34,7 і 41,2 балів проти 42,9 балів,  $p=0,15$ ,  $p=0,02$  відповідно). При подібності показників ЯЖ за наявності функціонального і абсолютного ЗД, визначене суттєве погіршення ЯЖ із збільшенням важкості ЗДА (57,0 проти 62,0 балів,  $p=0,007$  за MLHFQ та 36,8 проти 33,6 балів,  $p=0,03$  фізичного компоненту здоров'я за MOS SF-36).

Аналізуючи дані у процесі дослідження, встановлено, що низький вміст Hgb та НТЗ є незалежними клінічно-лабораторними предикторами важкого перебігу ХСНзнФВ із супутнім ЗД та зниження якості життя пацієнтів, що відображається у зв'язку даних параметрів із нижчими показниками толерантності до фізичного навантаження, ФВ ЛШ та зниженням рівня якості життя за опитувальником MLHFQ, фізичного та психічного компоненту здоров'я за MOS SF-36.

У якості лікування ХСН усі пацієнти із порушеннями обміну заліза ( $n=122$ ) отримували стандартну терапію, зазначену сучасними Рекомендаціями Асоціації кардіологів України (2017) з урахуванням ішемічної та гіпертензивної етіології ХСН та коморбідних станів, таких як фібриляція передсердь. У якості феротерапії усім хворим із ЗДА 62 (100,0 %) та 30 (50,0 %) із латентним ЗД додатково до стандартного лікування було призначено сульфат заліза і аскорбінову кислоту (320 мг сульфату заліза безводного, що еквівалентні 100 мг заліза двовалентного і 60 мг аскорбінової кислоти в одній таблетці), в дозі дві

таблетки на добу перед їжею упродовж 6 місяців для пацієнтів із ЗДА та в дозі однієї таблетки – для пацієнтів із латентним ЗД (згідно інструкції).

У групі із ЗДА крім феротерапії 30 (48,4 %) пацієнтів отримували метаболічну терапію L-карнітином у дозі 500 мг упродовж 6 місяців.

Встановлено, що корекція латентного ЗД у пацієнтів з ХСНзНФК за допомогою перорального сульфату заліза у дозі 320 мг (еквівалентній 100 мг заліза двовалентного) і аскорбінової кислоти у дозі 60 мг на добу впродовж 6 місяців призводить до нормалізації рівня ЗС у 96,7% випадків ( $p < 0,001$ ), що супроводжується зменшенням частоти реєстрації III ФК СН за NYHA на 30,0 % ( $p < 0,001$ ), збільшенням дистанції проби з 6-хвилинної ходьби на 13,8 % ( $p < 0,001$ ), зростанням рівня якості життя за MLHFQ на 13,6 % ( $p < 0,001$ ), фізичної на 22,0 % ( $p < 0,001$ ) та психічної компоненти здоров'я за MOS SF-36 на 15,0 % ( $p < 0,001$ ). У разі відсутності корекції латентного ЗД у 53,3% пацієнтів відбувається трансформація у ЗД із анемічним синдромом, що супроводжується менш вираженими або негативними змінами в динаміці клінічно-інструментальних параметрів і показників якості життя.

Корекція ЗДА у пацієнтів з ХСНзНФК за допомогою перорального сульфату заліза у дозі 320 мг (еквівалентній 100 мг заліза двовалентного) і аскорбінової кислоти у дозі 60 мг два рази на добу та його комбінації з L-карнітином у дозі 500 мг на добу впродовж 6 місяців призводить до ліквідації анемічного синдрому в 87,5 % і 90,0 % ( $p < 0,001$ ) та ЗД – у 68,8 % і 76,7 % випадків відповідно ( $p < 0,05$ ). Показано, що використання обох варіантів терапії супроводжується підвищенням толерантності до фізичного навантаження, покращенням структурно-функціонального стану міокарда та показників якості життя. У свою чергу доведені переваги комбінованого застосування перорального сульфату заліза з L-карнітином за впливом на толерантність до фізичного навантаження (більш суттєвий приріст дистанції за тестом з 6-хвилинною ходьбою,  $p < 0,001$ ) та показники якості життя (більш суттєва позитивна динаміка сумарного балу за MLHFQ та фізичного компонента здоров'я за MOS SF-36,  $p < 0,05$ ).

Наукова новизна дослідження полягає у тому, що вперше виділено незалежні клінічно-інструментальні та лабораторні предиктори важкості перебігу захворювання та рівня якості життя у пацієнтів з ХСНзНФВ і супутнім ЗД. Запропоновано тривалу (6-місячну) пероральну феротерапію сульфатом заліза, як метод ферокорекції у хворих ХСНзНФВ за супутньої ЗДА та латентного ЗД.

Доповнені наукові і практичні дані відносно клінічно-фармакологічної ефективності 6-місячної пероральної феротерапії сульфатом заліза (у дозі 320 мг заліза сульфату безводного, еквівалентного 100 мг заліза двовалентного і 60 мг аскорбінової кислоти на добу перед їжею) у пацієнтів із ХСНзНФВ та абсолютним латентним ЗД, а також ЗДА. В якості результативності терапії продемонстровано нормалізацію показників обміну заліза, позитивні зміни параметрів червоного паростка крові, покращення толерантності до фізичного навантаження та якості життя.

Запропоновано критерії оцінки ефективності та фармакологічної безпечності включення комбінованої фero- та метаболічної терапії L-карнітином у лікувальний комплекс ХСНзНФВ ЛШ із супутньою ЗДА у вигляді усунення гематологічних ознак анемії і ЗД, підвищення толерантності до фізичного навантаження, більш значного покращення функціональних параметрів міокарда та якості життя пацієнтів.

Значення результатів дослідження для клінічної практики полягає у тому, що у роботі доведено, що пацієнтів із ХСНзНФВ із супутніми ЗД у незалежності від його гематологічного варіанту потрібно розглядати як групу із більш важким перебігом ХСН, та обґрунтовано необхідність визначення показників обміну заліза, як невід'ємної складової обстеження пацієнтів із ХСН.

Запропоновані клінічно-інструментальні та лабораторні предиктори важкого перебігу захворювання та рівня якості життя у пацієнтів з ХСНзНФВ із супутнім ЗД, що надає можливість проводити стратифікацію перебігу захворювання у цієї категорії пацієнтів.

Уточнено показання до феротерапії без та в комбінації з метаболічним препаратом L-карнітину в пацієнтів з ХСНзНФВ залежно від гематологічного варіанту ЗД та запропоновано безпечне використання 6-місячного перорального прийому сульфату заліза.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, залізодефіцитна анемія, латентний залізодефіцит, пероральна феротерапія, метаболічна терапія, L-карнітин.

## ABSTRACT

Kolesnyk M.O. The peculiarities of the development of chronic heart failure with reduced ejection fraction in different hematological variants of iron deficiency, the efficacy of ferro- and metabolic therapy. – Qualifying scientific work as a manuscript.

A thesis for obtaining the scientific degree of a candidate of medical sciences (PhD) majoring in 14.01.02 «Internal diseases» (222 – Medicine). – National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2020; Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2020.

The thesis is devoted to the settlement of a topical issue of modern internal medicine, namely increasing of treatment efficacy of chronic heart failure with reduced ejection fraction (CHFrEF) and comorbid iron deficiency (ID) as based on studying the peculiarities of the development of CHF in different hematological variants of iron metabolism disorder, clinical and laboratory evaluation of the efficacy of a continuous oral ferrotherapy and its combination with metabolic medication L-carnitine.

152 patients with ischemic heart disease (IHD) combined with hypertensive heart disease (HHD) complicated by CHFrEF, functional class 2-3 acc. to NYHA as per echocardiography findings ( $< 40\%$ ), with/without concomitant ID, have been examined. Among the enrolled patients, there were 72.4 % (110 of 152) of men and 27.6 % (42 of 152) of women in the age of 48-79 (mean age  $69.4 \pm 0.64$ ).

The criteria, adjusted for patients with CHF (Jankowska E.A., et al., 2016; Ponikowski P., et al., 2016; Recommendations of the Association of Cardiologists of

Ukraine for diagnostics and treatment of chronic heart failure, 2017), were applied for diagnostics and verification of ID: 1) the presence of ID was diagnosed in case of reduced blood serum iron (SI) concentration; 2) absolute ID – in case of reduced SI and ferritin level of  $<100$  ng/ml and 3) functional ID – in case of reduced ID, ferritin level of 100-300 ng/ml and transferrin iron saturation of  $<20$  %. In case of no signs of anemia, the ID was considered as latent. The iron-deficiency anemia (IDA) was diagnosed in case of absolute ID and reduced hemoglobin (HGB) level in venous blood to lower than 130 g/L in men and lower than 120 g/L in women (WHO, 2011). Mild anemia was diagnosed in case of HGB value of 110-119 g/L for women and 110-129 g/L for men, moderate anemia – within 109-80 g/L and severe anemia –  $< 80$  g/L, both for women and men (Unified Clinical Protocol of Primary and Secondary (Specialized) Medical Care, iron-deficiency anemia, 2015).

All the patients underwent general clinical examination which included laboratory (complete blood count with RBC indices determination; biochemical study to determine the content of blood glucose, creatinine and urea; ferrokinetics parameters – blood SI, ferritin, total iron-binding capacity of blood serum), instrumental (electrocardiogram (ECG) in 12 leads, echocardiography in M-, B-, D-modes), and calculation methods (determination of transferrin iron saturation and glomerular filtration rate of the kidneys acc. to CKD-EPI equation), and determination of the patients' tolerance to physical exertion by means of a 6-minute walking test and *questionnairing with Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ) and unspecified questionnaire MOS SF-36.

The patients were divided into three groups in the course of the study – first group (comparison group) – 30 patients with CHF<sub>rEF</sub> without ID, second group – 60 patients with CHF and latent ID which included 18 (30.0 %) patients with functional ID and 42 (70.0 %) patients with absolute ID, and the third group – 62 patients with CHF and IDA which included 25 (40.3 %) patients with mild IDA and 37 (59.7 %) patients with moderate IDA.

It has been found that the presence of ID in patients with CHF<sub>rEF</sub>, irrespectively of its hematological variant (latent/manifest, absolute/functional), is associated with a

significant increase of functional class acc. to NYHA and reduced tolerance to physical exertion acc. to a 6-minute walking test (287.0 m in case of latent ID and 250.0 m in case of IDA versus 300.0 m without ID,  $p=0.04$ ,  $p=0.002$  respectively). The latent ID in patients with CHFrEF is associated with the significant increase of LVMMi, and the IDA is characterized by even more severe damage to the structural and functional condition of the myocardium (significant increase of LVMMi, EDD, EDV, ESD, ESV, LA and reduced EF), increased frequency of the restrictive type of diastolic transmitral bloodflow).

Moreover, it has been found that the presence of ID in patients with CHFrEF, irrespectively of its hematological variant, is associated with the significantly lower quality of life as per MLHFQ (57.5 points in patients with latent ID and 58.0 points in patients with IDA versus 49.5 points in patients without ID,  $p=0.007$ ,  $p<0.001$  respectively), reduction of both physical (37.9 and 34.7 points vs 41.2 points,  $p=0.004$ ,  $p<0.001$  respectively) and psychological components of health according to MOS SF-36 (34.7 and 41.2 points vs 42.9 points,  $p=0.15$ ,  $p=0.02$  respectively). In case of similar parameters of the quality of life in patients with functional and absolute ID, the significant decrease of the quality of life with the increased severity of IDA was found (57.0 vs 62.0 points,  $p=0.007$  according to MLHFQ and 36.8 vs 33.6 points,  $p=0.03$  of physical component of health according to MOS SF-36).

Having analyzing the data in the course of the study, it has been determined that the low level of HGB and transferrin iron saturation in patients with CHFrEF and concomitant ID is an independent predictor of the patient's reduced tolerance to physical exertion, reduced LV EF and the level of the quality of life according to MLHFQ, physical and psychological components of health according to MOS SF-36.

All the patients with iron metabolism disorder ( $n=122$ ) received the standard therapy in accordance with the relevant recommendations of the Association of Cardiologists of Ukraine (2017) as CHF treatment, considering the ischemic and hypertensive etiology of CHF and comorbid conditions, such as atrial fibrillation. For the purpose of ferrotherapy, all the patients with IDA 62 (100.0 %) and 30 (50.0 %) patients with a latent ID were prescribed (additionally to the standard therapy) ferrous

sulfate and ascorbic acid (320 mg of ferrous sulfate iron sulfate anhydrous which is equivalent to 100 mg of bivalent ferrum and 60 mg of ascorbic acid in one tablet), at a dose of two tablets per day before eating for 6 months for patients with IDA and at a dose of one tablet – for patients with a latent ID, as per instructions.

In the IDA group, in addition to ferrotherapy, 30 (48.4 %) patients received metabolic therapy with L-carnitine at a dose of 500 mg for 6 months.

The correction of a latent ID in patients with CHFrEF by means of orally administered ferrous sulfate at a dose of 320 mg (equivalent to 100 mg of ferrous iron) and ascorbic acid at a dose of 60 mg per day for 6 months leads to normalization of SI concentration in 96.7 % of cases ( $p<0.001$ ), which is accompanied by the decreased frequency of registration of the HF of functional class 3 according to NYHA by 30.0 % ( $p<0.001$ ), the increase of covered distance during a 6-minute walking test by 13.8 % ( $p<0.001$ ), the improvement of the quality of life acc. to MLHFQ by 13.6 % ( $p<0.001$ ), the physical component of health by 22.0 % ( $p<0.001$ ) and the psychological component of health by 15.0 % ( $p<0.001$ ) according to MOS SF-36. In 53.3 % of patients the latent ID is transformed into ID with anemic syndrome, if no correction applied, accompanied by the unfavorable changes in the dynamics of clinical and instrumental parameters and the level of the quality of life.

The correction of IDA in patients with CHFrEF by means of orally administered ferrous sulfate at a dose of 320 mg (equivalent to 100 mg of ferrous iron) and ascorbic acid at a dose of 60 mg twice a day and its combination with L-carnitine at a dose of 500 mg per day for 6 months results in elimination of anemic syndrome in 87.5 % and 90.0 % ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ) and elimination of ID in 68.8 % and 76.7 % of cases respectively ( $p=0.052$ ,  $p=0.058$ ). The application of both therapies results in the increased tolerance to physical exertion, improvement of structural and functional myocardial condition and the parameters of the quality of life. The benefits of the combined treatment with oral ferrous sulfate and L-carnitine are related to influence on the tolerance to physical exertion ( $p<0.001$ ) and the quality of life according to MLHFQ, and the physical component of health acc. to MOS SF-36,  $p<0.001$ ,  $p=0.03$ ).

The scientific novelty of the study is as follows: the independent clinical instrumental and laboratory predictors of the disease severity and the level of the quality of life in patients with CHF<sub>r</sub>EF and concomitant ID were distinguished for the first time. It has been suggested to use the continuous (6-month) oral ferrotherapy with ferrous sulfate as a ferrocorrection method in patients with CHF<sub>r</sub>EF in case of concomitant IDA and latent ID.

The scientific and practical data on clinical and pharmacological efficacy of a 6-month oral ferrotherapy with ferrous sulfate (at a dose of 320 mg of anhydrous ferrous sulfate equivalent to 100 mg of bivalent ferrum and 60 mg of ascorbic acid per day before eating) in patients with CHF<sub>r</sub>EF and absolute latent ID and IDA was complemented. The normalization of iron metabolism parameters, the positive dynamics of the erythroid lineage, the improvement of tolerance to physical exertion and the quality of life were demonstrated to illustrate the therapy efficacy.

The following has been suggested: the criteria of assessment of the efficacy and pharmacological safety of inclusion of the combined ferro- and metabolic therapy with L-carnitine into the treatment complex for the patients with CHF with reduced LV EF and concomitant IDA represented by elimination of the hematological signs of anemia and ID, increased tolerance to physical exertion, more considerable improvement of the myocardial functional parameters and the quality of life of the patients.

The value of the study findings for the clinical practice is as follows: it has been proved that the patients with CHF<sub>r</sub>EF and concomitant ID, irrespectively of its hematological variant, should be considered as a group with more severe development of CHF, and the necessity of iron metabolism parameters determination as an integral part of examination of the patients with CHF has been substantiated.

The clinical instrumental and laboratory predictors of the disease severity and the level of the quality of life in patients with CHF<sub>r</sub>EF and concomitant ID have been suggested; it enables the stratification of the disease progression in this category of patients.

The indications for ferrotherapy alone and in combination with metabolic medication L-carnitine in patients with CHF<sub>r</sub>EF have been specified and the safe application of a 6-month oral administration of ferrous sulfate has been suggested.

**Key words:** chronic heart failure with reduced ejection fraction of the left ventricle, iron-deficiency anemia, latent iron deficiency, oral ferrotherapy, metabolic therapy, L-carnitine.

### **Список публікацій здобувача за темою дисертації**

#### **Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації**

1. Колесник МО. Зміни гематологічних показників у хворих на хронічну серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та супутнім залізодефіцитом. Буковинський медичний вісник. 2018; 4(88): 62-70.

2. Колесник МО. Показники обміну заліза в залежності від функціонального класу хронічної серцевої недостатності у пацієнтів із супутнім залізодефіцитом. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2018; 3(77): 78-84.

3. Колесник МО. Порівняльна характеристика функціональних параметрів у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від варіанта залізодефіциту. Art of Medicine. 2019; 3: 39-49.

4. Іванов ВП, Колесник МО. Порівняльна характеристика показників якості життя у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від варіанту залізодефіциту. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2019; 3: 246-256.

5. Іванов ВП, Колесник МО, Колесник ОМ. Вплив феротерапії на клініко-інструментальні показники у хворих хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка з супутнім латентним залізодефіцитом. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019; 3: 382-388.

6. Іванов ВП, Колесник МО, Колесник ОМ. Пероральна ферокорекція залізодефіциту в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2019; 3(67): 31-36.

7. Ivanov VP, Kolesnyk MO, Kolesnyk OM. Clinical experience in using combined ferrotherapy with l-carnitine in standard treatment of patients with chronic heart failure with reduced left ventricle ejection fraction with concomitant iron deficiency anemia. World science. 2019; 10 (50): 37-40.

8. Ivanov VP, Kolesnyk MO. Effect of combined oral ferrotherapy with l-carnitine on exercise tolerance of patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction of left ventricle with concomitant iron deficiency anemia. EUREKA: Health Science. 2019; 6: 22-29.

9. Ivanov VP, Kolesnyk MO, Kolesnyk OM, Bilonko OF, Niushko TY. Changes in effort tolerance indices in patients with chronic heart failure and latent iron deficiency on the background of the oral ferrotherapy. World of medicine and biology. 2020; 2 (72): 63-75.

### **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації**

10. Іванов ВП, Колесник МО. Вплив залізодефіциту на структурно-функціональний стан серцево-судинної системи та якості життя пацієнтів із систолічною хронічною серцевою недостатністю. В.: Константинович ТВ, редактор. Матеріали Терапевтичної конференції молодих вчених ВНМУ імені М. І. Пирогова клініки МКЛ № 1 м. Вінниці; 2017 Лют 10; Вінниця. Вінниця: ВНМУ; 2017, с. 12.

11. Колесник МО, Верхоланцев ДС, Демчишин ЯМ. Клінічні особливості перебігу систолічної хронічної серцевої недостатності із супутнім латентним залізодефіцитом. Матеріали «XXII міжнародного конгресу студентів і молодих вчених»; 2018 Квіт 23-25; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2018, с. 12-13.

12. Іванов ВП, Колесник МО, Колесник ОМ. Клінічна характеристика пацієнтів із систолічною хронічною серцевою недостатністю залежно від

порушень обміну заліза. Ефективність феротерапії. Матеріали XV міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2018»; 2018 Квіт 18-20; Вінниця. Вінниця: ВНМУ; 2018, с. 304-305.

13. Колесник МО. Клініко-інструментальні характеристики пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від характеру порушень обміну заліза. Матеріали 88 науково-практичної конференції студентів і молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині»; 2019 Бер 28-30; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ: ІФНМУ; 2019, с. 92-93.

14. Колесник МО. Гематологічні параметри хворих хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від варіанту залізодефіциту. Матеріали науково-практичної конференції Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів»; 2019 Квіт 11; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ: ІФНМУ; 2019, с. 47-49.

15. Колесник МО. Функціональний стан та толерантність до фізичного навантаження хворих хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від характеру порушень обміну заліза. Збірник тез «80-ї загальноуніверситетської наукової конференції студентів та молодих вчених»; 2019 Квіт 10-12; Львів. Львів: ЛНМУ; 2019, с. 76-77.

16. Колесник М.О. Взаємозв'язки між гематологічними параметрами й функціональним станом пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка з супутнім залізодефіцитом. «XXIII Міжнародний медичний конгрес молодих вчених»; 2019 Квіт 15-17; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2019, с. 13-14.

17. Іванов ВП, Колесник МО, Колесник ОМ. Показники обміну заліза як маркери тяжкого перебігу хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка при супутньому залізодефіциті. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб»; 2019 Квіт 25; Вінниця. Вінниця: ВНМУ; 2019 с. 22-23.

18. Колесник МО. Корекція латентного залізодефіциту у хворих із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. Анатована програма XXII науково-практичної конференції кафедри внутрішньої медицини №3 ВНМУ ім. М.І. Пирогова «Стандарти діагностики та лікування внутрішніх захворювань з урахуванням рекомендацій доказової медицини»; 2019 Вер 18; Вінниця. Вінниця: ВНМУ; 2019 с. 5-6.

19. Колесник МО., Колесник ОМ. Структурно-функціональні зміни міокарда в хворих із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від характеру порушень обміну заліза. Матеріали XVII науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2020»; 2020 Квіт 8-10; Вінниця. Вінниця: ВНМУ; 2020 с. 493-494.

#### **Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації**

20. Іванов ВП, Колесник МО, Колесник ОМ, Іванова ЄІ. Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності з коморбідним залізодефіцитом, клініко-прогностичне значення корекції залізодефіциту. Кардиология: от науки к практике. 2015; 3 (16): 61-85.

21. Іванов ВП, Колесник МО, Колесник ОМ, Іванова ЄІ. Проблема лікування анемій в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю. Медичні перспективи. 2018; 1. ч. 2: 34-43.

22. Іванов ВП, Колесник МО, Колесник ОМ, Іванова ЄІ. Анемії в ракурсі проблеми хронічної серцевої недостатності: патогенез і лабораторна діагностика. Acta medica Leopoliensia. 2018; 2: 69-76.

## ЗМІСТ

|                                                                                                                                                                                                                                                  |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....</b>                                                                                                                                                                                                            | <b>20</b> |
| <b>ВСТУП.....</b>                                                                                                                                                                                                                                | <b>22</b> |
| <b>РОЗДІЛ 1 ЗАЛІЗОДЕФІЦИТ У РАКУРСІ ПРОБЛЕМИ ХРОНІЧНОЇ<br/>СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ, КЛІНІЧНО-ПРОГНОСТИЧНА<br/>ЕФЕКТИВНІСТЬ ЙОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ<br/>(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....</b>                                                          | <b>29</b> |
| 1.1 Залізодефіцит: епідеміологія, причини, зв'язок обміну заліза з<br>іншими чинниками.....                                                                                                                                                      | 29        |
| 1.2 Залізодефіцитні стани в ракурсі серцево-судинної патології:<br>особливості перебігу хронічної серцевої недостатності в хворих із<br>коморбідним залізодефіцитом.....                                                                         | 34        |
| 1.3 Клінічно-прогностична ефективність медикаментозної корекції<br>залізодефіциту в хворих із хронічною серцевою недостатністю....                                                                                                               | 44        |
| <b>РОЗДІЛ 2 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ<br/>ХВОРИХ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....</b>                                                                                                                                                         | <b>51</b> |
| 2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих.....                                                                                                                                                                                               | 51        |
| 2.2 Дизайн проведеного дослідження.....                                                                                                                                                                                                          | 62        |
| 2.3 Характеристика методів дослідження.....                                                                                                                                                                                                      | 66        |
| Лабораторні методи.....                                                                                                                                                                                                                          | 66        |
| Оцінка толерантності до фізичного навантаження.....                                                                                                                                                                                              | 67        |
| Оцінка якості життя.....                                                                                                                                                                                                                         | 68        |
| Інструментальні методи дослідження.....                                                                                                                                                                                                          | 69        |
| Методи статистичного аналізу.....                                                                                                                                                                                                                | 70        |
| <b>РОЗДІЛ 3 ЛАБОРАТОРНІ, КЛІНІЧНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ<br/>ПОКАЗНИКИ ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ<br/>СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ЗІ ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ<br/>ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ПРИ РІЗНИХ<br/>ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ВАРІАНТАХ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТУ.....</b> | <b>72</b> |

|                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                   |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3.1                                                                                                                                                                                                                                       | Показники червоного паростка крові та ферокінетики у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду залежно від порушень обміну заліза.....                                                             | 72         |
| 3.2                                                                                                                                                                                                                                       | Толерантність до фізичного навантаження за результатами проби з 6-хвилинної ходьби у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду залежно від порушень обміну заліза.....                             | 78         |
| 3.3                                                                                                                                                                                                                                       | Структурно-функціональні показники стану міокарда у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду залежно від порушень обміну заліза.....                                                              | 82         |
| 3.4                                                                                                                                                                                                                                       | Показники якості життя у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду за MLHFQ та MOS SF-36 залежно від порушень обміну заліза.....                                                                   | 89         |
| <b>РОЗДІЛ 4 НЕЗАЛЕЖНІ ПРЕДИКТОРИ ВАЖЧОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНІСТІ ЗІ ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ТА ПОГІРШЕННЯ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СУПУТНІМ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТОМ.....</b>                                                  |                                                                                                                                                                                                                                   | <b>94</b>  |
| <b>РОЗДІЛ 5 ЗМІНИ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ТА КЛІНІЧНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ У ХВОРИХ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ЗІ ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА СУПУТНІМ ЛАТЕНТНИМ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТОМ ПІСЛЯ 6-МІСЯЧНОГО ЛІКУВАННЯ.....</b> |                                                                                                                                                                                                                                   | <b>109</b> |
| 5.1                                                                                                                                                                                                                                       | Зміни гематологічних показників у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду після 6-місячного лікування.....                                                                                       | 109        |
| 5.2                                                                                                                                                                                                                                       | Зміни толерантності до фізичного навантаження за результатами проби з 6-хвилинної ходьби у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду та латентним залізодефіцитом після 6-місячного лікування..... | 115        |

|                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                       |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 5.3                                                                                                                                                                                                                                       | Зміни структурно-функціональних показників стану серцево-удинної системи у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду та латентним залізодефіцитом після 6-місячного лікування.....                                     | 120        |
| 5.4                                                                                                                                                                                                                                       | Зміни показників якості життя у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду та латентним залізодефіцитом після 6-місячного лікування.....                                                                                | 121        |
| 5.5                                                                                                                                                                                                                                       | Незалежні предиктори ефективності лікування у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду та супутнім латентним залізодефіцитом.....                                                                                     | 125        |
| <b>РОЗДІЛ 6 ЗМІНИ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ТА КЛІНІЧНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ У ХВОРИХ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ЗІ ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА СУПУТНЬОЮ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЮ АНЕМІЄЮ ПІСЛЯ 6-МІСЯЧНОГО ЛІКУВАННЯ.....</b> |                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>137</b> |
| 6.1                                                                                                                                                                                                                                       | Зміни гематологічних показників у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду та супутньою залізодефіцитною анемією після 6-місячного лікування.....                                                                     | 137        |
| 6.2                                                                                                                                                                                                                                       | Зміни показників толерантності до фізичного навантаження за результатами проби з 6-хвилинної ходьби у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду та супутньою залізодефіцитною анемією після 6-місячного лікування..... | 145        |
| 6.3                                                                                                                                                                                                                                       | Зміни структурно-функціональних показників стану серцево-судинної системи у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та супутньою залізодефіцитною анемією після 6-місячного лікування.....                                                       | 149        |

6.4 Зміни показників якості життя у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та супутньою залізодефіцитною анемією після 6-місячного лікування..... 151

6.5 Незалежні предиктори ефективності лікування у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та супутньою залізодефіцитною анемією..... 153

**АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ..... 166**

**ВИСНОВКИ..... 190**

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... 192**

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... 193**

**ДОДАТКИ..... 216**

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

|        |                                                      |
|--------|------------------------------------------------------|
| АГ     | – артеріальна гіпертензія                            |
| АСК    | – ацетилсаліцилова кислота                           |
| АТ     | – артеріальний тиск                                  |
| АХЗ    | – анемія хронічних захворювань                       |
| БАБ    | – бета-адреноблокатори                               |
| БРАП   | – блокатори рецепторів ангіотензину II               |
| ВШ     | – відношення шансів                                  |
| ГХ     | – гіпертонічна хвороба                               |
| ЕКГ    | – електрокардіографія                                |
| ЕхоКГ  | – ехокардіографія                                    |
| ЕПО    | – еритропоетин                                       |
| ЕТР ЛШ | – ексцентричний тип ремоделювання лівого шлуночка    |
| ЖЗ     | – життєздатність за опитувальником MOS SF-36         |
| ЗД     | – залізодефіцит                                      |
| ЗДА    | – залізодефіцитна анемія                             |
| ЗЗЗС   | – загальна залізовв'язуюча здатність сироватки крові |
| ЗС     | – залізо сироватки крові                             |
| іАПФ   | – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту      |
| ІМ     | – інфаркт міокарда                                   |
| ІММЛШ  | – індекс маси міокарда лівого шлуночка               |
| ІМТ    | – індекс маси тіла                                   |
| ІХС    | – ішемічна хвороба серця                             |
| КГЛШ   | – концентрична гіпертрофія лівого шлуночка           |
| КДО    | – кінцево-діастолічний об'єм                         |
| КДР    | – кінцево-діастолічний розмір                        |
| КСО    | – кінцево-систолічний об'єм                          |
| КСР    | – кінцево-систолічний розмір                         |
| ЛП     | – ліве передсердя                                    |
| ЛШ     | – лівий шлуночок                                     |

|           |                                                                              |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------|
| НТЗ       | – насичення трансферину залізом                                              |
| ПКЗ       | – психічний компонент здоров'я за опитувальником MOS SF-36                   |
| ПШ        | – правий шлуночок                                                            |
| ТД/ТПД    | – тіазидні/тіазидоподібні діуретики                                          |
| ПШХ       | – проба з 6-хвилинною ходьбою                                                |
| ТФН       | – толерантність до фізичного навантаження                                    |
| ФА        | – фізична активність за опитувальником MOS SF-36                             |
| ФВ        | – фракція викиду                                                             |
| ФК        | – функціональний клас                                                        |
| ФКЗ       | – фізичний компонент здоров'я за опитувальником MOS SF-36                    |
| ФНП-α     | – фактор некрозу пухлин                                                      |
| ФП        | – фібриляція передсердь                                                      |
| ХСН       | – хронічна серцева недостатність                                             |
| ХСНзнФВ   | – хронічна серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду                 |
| ЦД        | – цукровий діабет другого типу                                               |
| ШКФ       | – швидкість клубочкової фільтрації                                           |
| ЯЖ        | – якість життя                                                               |
| СКД-EPI   | – співтовариство з епідеміології хронічної хвороби нирок                     |
| dA        | – діаметр аорти                                                              |
| Hgb       | – гемоглобін                                                                 |
| Hct       | – гематокрит                                                                 |
| IL        | – інтерлейкін                                                                |
| MCV       | – середній об'єм еритроциту                                                  |
| MCH       | – середній вміст гемоглобіну в еритроциті                                    |
| MCHC      | – середня концентрація гемоглобіну в еритроциті                              |
| MLHFQ     | – Мінесотський опитувальник якості життя пацієнтів із серцевою недостатністю |
| MOS SF-36 | – назва неспецифічного опитувальника для оцінки якості життя                 |
| NYHA      | – Нью-Йоркська кардіологічна асоціація                                       |
| Rbc       | – еритроцити                                                                 |

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Хронічна серцева недостатність (ХСН) займає провідне місце в списку найважливіших медико-соціальних та економічних проблем сьогодення [162, 196]. Вона діагностується в 2 % дорослого населення розвинених країн і більше 10 % людей віком від 70 років [162] та загалом визначається у понад 26 млн осіб в усьому світі [71].

Поряд з широким розповсюдженням та швидким темпом зростання у популяції, вражає той факт, що, не зважаючи на значні успіхи в розумінні механізмів її розвитку та високі соціально-економічні витрати на діагностику та лікування, прогноз хворих на ХСН, особливо зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), залишається вкрай несприятливим [14, 139]. Статистичні показники смертності від усіх причин протягом року у госпіталізованих і стабільних амбулаторних хворих із ХСН становлять 17 і 7 % відповідно [162], а у випадках зі зниженою ФВ – 30-60 % упродовж 5 років [139].

Для підвищення ефективності лікування та поліпшення прогнозу пацієнтів із ХСН провідними заходами є корекція етіологічного чинника та супутньої патології [182]. Доволі проблемним та частим супутнім станом у пацієнтів із ХСН є залізодефіцит (ЗД) [187]. Останній розглядається як основна причина анемії у цих пацієнтів [123]. Як відомо з даних досліджень, існує тісний зв'язок між рівнем зниження гемоглобіну (Hgb) і тяжкістю клінічних проявів ХСН та смертністю пацієнтів [134]. Навіть за відсутності анемії, ЗД реєструється у 50 % пацієнтів із ХСН європейської [104, 146] та майже 80 % пацієнтів азіатської популяції [146]. На сьогодні ЗД у хворих на ХСН розглядається як незалежний предиктор несприятливого прогнозу, зниження толерантності до фізичного навантаження (ТФН) і розвитку резистентності до стандартного лікування [75, 189, 187].

Необхідність корекції ЗД у хворих на ХСН, особливо зі зниженою ФВ (ХСНзнФВ), сьогодні не викликає жодних сумнівів. У попередніх дослідженнях, які включали пацієнтів із ХСН та ЗД продемонстровані переваги

внутрішньовенного введення заліза над пероральним [187]. Однак, багато питань стосовно ефективного ведення цих хворих на сьогодні залишаються відкритими. Попередні дослідження, спрямовані на вивчення ЗД та його корекцію при ХСН, здебільшого стосувались пацієнтів як з абсолютним, так і з функціональним ЗД, але клінічні групи спостереження формувались залежно лише від наявності анемічного синдрому. Через це, залишається остаточно не вирішеним питання можливості застосування пероральної феротерапії, як альтернативного методу ферокорекції при різних гематологічних варіантах ЗД, вибору її тривалості, моніторингу її ефективності при використанні мінімальних доз заліза [118, 119].

Вищезазначене обґрунтовує актуальність проведення подальших досліджень, направлених на вивчення особливостей перебігу ХСН у пацієнтів з різними гематологічними варіантами ЗД, ефективності пероральної феротерапії та розробки можливих шляхів підвищення її ефективності при комбінованому застосуванні з іншими фармакологічними засобами.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана у межах комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова «Патогенетичні паралелі між нейрогуморальними, метаболічними й структурно-функціональними порушеннями та характером перебігу різних серцево-судинних захворювань і коморбідних станів, оптимізація фармакологічної корекції» (номер державної реєстрації 0114U007197). Дисертант є співвиконавцем зазначеної теми.

Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої ради Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України від 28 квітня 2016 року, протокол № 10.

**Мета дослідження:** підвищення ефективності лікування ХСН зі зниженою ФВ ЛШ в поєднанні із ЗД шляхом застосування пероральної феротерапії та її комбінованого використання з L-карнітином упродовж 6 місяців на підставі вивчення особливостей перебігу ХСН у пацієнтів з різними гематологічними варіантами ЗД та впливу запропонованих підходів лікування.

### **Завдання наукового дослідження:**

1. З'ясувати характер розподілу функціональних класів (ФК) за NYHA і ТФН за пробою з 6-хвилинною ходьбою (ПШХ) у пацієнтів з ХСНзнФВ залежно від гематологічного варіанту ЗД.
2. Визначити структурно-функціональний стан міокарда ЛШ у пацієнтів з ХСНзнФВ залежно від гематологічного варіанту ЗД.
3. Оцінити якість життя (ЯЖ) пацієнтів з ХСНзнФВ за опитувальником MLHFQ та шкалою MOS SF36 залежно від гематологічного варіанту ЗД.
4. Визначити незалежні предиктори важкого перебігу ХСНзнФВ та рівня ЯЖ у пацієнтів із супутнім ЗД.
5. Проаналізувати клінічну ефективність пероральної феротерапії та її вплив на різні клінічно-інструментальні параметри і ЯЖ у пацієнтів із ХСНзнФВ та супутнім ЗД упродовж 6 місяців, визначити предиктори ефективності запропонованого лікування.
6. Оцінити клінічну ефективність пероральної феротерапії та її комбінації з L-карнітином, їх вплив на різні клінічно-інструментальні параметри та ЯЖ у пацієнтів із ХСНзнФВ та супутньою ЗДА упродовж 6 місяців, визначити предиктори ефективності запропонованого лікування.

**Об'єкт дослідження:** ХСНзнФВ в поєднанні із ЗД.

**Предмет дослідження:** показники обміну заліза, клінічні параметри, ТФН, внутрішньосерцева гемодинаміка та функціональний стан міокарда ЛШ, ЯЖ, клінічно-лабораторна ефективність феротерапії та її комбінації з метаболічною терапією L-карнітином, зміни клінічно-інструментальних показників та ЯЖ пацієнтів під впливом лікування.

**Методи дослідження:** загальноклінічні, лабораторні (визначення Hgb, еритроцитів (Rbc), гематокриту (Hct), заліза сироватки (ЗС), феритину, загальної залізовв'язуючої здатності сироватки крові (ЗЗЗС), сечовини і креатиніну), розрахункові (визначення еритроцитарних індексів – MCV, MCH, MCHC, насичення трансферину залізом (НТЗ), швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-EPI), функціональні (ПШХ), інструментальні

(електрокардіографія (ЕКГ) та ехокардіографія (ЕхоКГ), анкетування за опитувальниками MOS SF-36 та MLHFQ та статистичні (непараметричний та параметричний статистичний аналіз).

**Наукова новизна одержаних результатів.** У дослідженні підтверджена і обґрунтована наукова гіпотеза про те, що наявність ЗД у пацієнтів із ХСНзНФВ незалежно від його гематологічного варіанту (латентний/маніфестний, абсолютний/функціональний) асоціюється зі значимим погіршенням ТФН, порушенням структурно-функціонального стану міокарда та нижчою ЯЖ. Доведена відсутність суттєвої різниці в проаналізованих показниках за наявності функціонального і абсолютного латентного ЗД.

У пацієнтів з ХСНзНФВ і супутнім ЗД вперше виділено незалежні предиктори зниження ФВ ЛШ, толерантності до фізичного навантаження та рівня ЯЖ. Показано, що в якості найбільш потужних незалежних предикторів у цих пацієнтів слід розглядати вміст Hgb та НТЗ.

Доповнені наукові і практичні дані відносно клінічно-фармакологічної ефективності 6-місячної пероральної феротерапії сульфатом заліза у дозі 320 мг заліза сульфату безводного, еквівалентній 100 мг заліза двовалентного, і 60 мг аскорбінової кислоти раз на добу в пацієнтів із ХСНзНФВ з латентним ЗД та два рази на добу у пацієнтів із ЗДА. Доведена і обґрунтована ефективність такої терапії на підставі нормалізації показників обміну заліза, позитивних змін параметрів червоного паростка крові, покращення ТФН та ЯЖ пацієнтів. Продемонстровано, що за відсутності корекції латентного ЗД у 53,3 % пацієнтів відбувається трансформація у ЗД із анемічним синдромом, що супроводжується несприятливими змінами в динаміці клінічно-інструментальних параметрів і показників ЯЖ.

Вперше науково обґрунтована доцільність корекції ЗДА у пацієнтів з ХСНзНФК за допомогою комбінації сульфату заліза з L-карнітином. Показано, що переваги комбінованої терапії стосуються впливу на ТФН та ЯЖ за MLHFQ і фізичний компонент здоров'я (ФКЗ) за MOS SF36.

**Практичне значення отриманих результатів.** У роботі доведено, що пацієнтів із ХСНзФВ із супутніми ЗД, незалежно від його гематологічного варіанту, потрібно розглядати як групу з більш важким перебігом ХСН.

Запропоновані клінічно-інструментальні та лабораторні предиктори важкого перебігу ХСНзФВ та погіршення ЯЖ у пацієнтів із супутнім ЗД, що надає можливість проводити стратифікацію перебігу захворювання в цієї категорії пацієнтів.

Уточнено покази до феротерапії без та в комбінації з L-карнітином у пацієнтів із ХСНзФВ залежно від гематологічного варіанту ЗД та запропоновано безпечне використання шестимісячного перорального прийому сульфату заліза.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Основні результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну діяльність терапевтичних відділень № 1, № 2 та № 3 КНП «Вінницький обласний клінічний госпіталь ветеранів війни Вінницької обласної ради», кардіологічного відділення для хворих на інфаркт міокарда та кардіологічного відділення для хворих з порушеннями ритму КНП «Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології», терапевтичного відділення КНП «Вінницька міська клінічна лікарня № 1», кардіологічного відділення КНП «Хмельницька міська лікарня» Хмельницької міської ради та центру клінічної медицини Університетської клініки Івано-Франківського національного медичного університету.

Теоретичні положення дисертаційної роботи запропоновані до використання в науково-педагогічному процесі кафедр внутрішньої медицини № 3, терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, кафедри загальної практики (сімейної медицини), фізичної реабілітації та спортивної медицини та кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Івано-Франківського національного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачкою самостійно проведено аналіз науково-патентної інформації за обраною темою. Спільно з науковим керівником розроблено програму та дизайн дослідження, визначено мету, завдання та методи дослідження. Дисертанткою особисто проведено відбір, клінічне обстеження та анкетування пацієнтів, інтерпретацію отриманих результатів лабораторних, функціональних та інструментальних методів дослідження, спостереження за пацієнтами впродовж шести місяців та контроль виконання ними призначеного лікування. Авторкою особисто проведено статистичний аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки, практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в клінічну практику та навчальний процес. У друкованих працях разом зі співавторами участь здобувачки є основною, матеріали і висновки належать дисертантці, конфлікти інтересів відсутні.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дисертаційного дослідження були представлені на «Терапевтичній конференції молодих вчених ВНМУ імені М. І. Пирогова клініки МКЛ № 1 м. Вінниці» (м. Вінниця, 2017 р.); XXII Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (м. Тернопіль, 2018 р.); XV-ій міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку 2018» (м. Вінниця, 2018 р.); 88-ій науково-практичній конференції студентів і молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині» (м. Івано-Франківськ, 2019 р.); Науково-практичній конференції «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (м. Івано-Франківськ, 2019 р.); 80-ій загальноуніверситетській науковій конференції студентів та молодих вчених (м. Львів, 2019 р.); XXIII Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (м. Тернопіль, 2019 р.); XXII науково-практичній конференції кафедри внутрішньої медицини №3 ВНМУ ім. М.І. Пирогова «Стандарти діагностики та лікування внутрішніх захворювань з урахуванням рекомендацій доказової медицини» (м. Вінниця, 2019 р.); XVII науково-практичній конференції

студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок у науку – 2020» (м. Вінниця, 2020 р.).

Апробація дисертації проведена 30 червня 2020 року на спільному засіданні кафедр внутрішньої медицини №1, №2, №3, пропедевтики внутрішньої медицини, внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 22 друковані праці, з яких 7 статей у фахових наукових виданнях України (1 з них у виданні, що включено до наукометричної бази Web of Science), 2 статті у закордонних наукових періодичних виданнях, 3 оглядові статті та 10 тез доповідей матеріалах наукових конгресів та науково-практичних конференцій.

**Структура і обсяг дисертації.** Основний текст дисертаційної роботи викладено українською мовою на 164 сторінках друкованого тексту (загальна кількість сторінок – 251). Дисертація складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу з описом матеріалів і методів дослідження, 4 розділів з результатами власного дослідження, розділу з узагальненням та обговоренням результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Робота ілюстрована 60 таблицями, 55 рисунками. Бібліографічний вказівник містить 200 найменувань, з них 67 кирилицею і 133 латиницею.

## РОЗДІЛ 1

# ЗАЛІЗОДЕФІЦИТ У РАКУРСІ ПРОБЛЕМИ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ, КЛІНІЧНО-ПРОГНОСТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЙОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

## 1.1 Залізодефіцит: епідеміологія, причини, зв'язок обміну заліза з іншими чинниками

Протягом останнього десятиліття великий інтерес дослідників викликає проблема ЗД, який за своєю поширеністю у світі, поступається лише респіраторним вірусним інфекційним хворобам. ЗД розглядається як клінічно-лабораторний синдром, який призводить до порушення ЯЖ і працездатності, виникнення функціональних розладів в органах і системах та погіршення перебігу хронічних захворювань [11, 13, 52, 132]. Нові досягнення в діагностиці і фармакотерапії не сприяють зниженню числа хворих на ЗД, що змушує продовжувати наукові розробки щодо вирішення даної проблеми.

Захворюваність на ЗД на сьогоднішній день носить характер “прихованої епідемії”. Так, за даними ВООЗ, ЗД мають 4-5 млрд людей на планеті [142, 149], а 1,62 млрд виявляють ознаки його крайнього прояву – ЗДА [65].

За даними Центра медичної статистики МОЗ України, поширеність ЗДА складала 1 457,7 на 100 000 населення у 2013 році та 1 372,8 у 2014 році [65]. Відомості стосовно поширеності латентного ЗД в Україні обмежені.

Що стосується частоти виникнення ЗД в інших країнах, то вона значно відрізняється, що зумовлено, насамперед, різним ступенем економічного розвитку, етнічними традиціями, геохімічними особливостями місцевості проживання, станом охорони здоров'я [65, 142]. Та загалом сучасні епідеміологічні показники свідчать, що зазначена проблема є далекою від остаточного вирішення і залишається актуальною.

За допомогою великої кількості досліджень встановлено та підтверджено, що залізо є облігатним біоматеріалом, котрий відіграє суттєву роль у

забезпеченні виконання функцій клітинами всіх органів і систем організму [12, 22, 166]. Значна біологічна значущість заліза в організмі визначається його здатністю зворотно окислюватись та відновлюватись [22, 166], що забезпечує його участь у тканинному диханні [22, 76].

Крім зазначеного, підтверджено участь заліза у виконанні таких важливих процесів, як клітинний поділ, біосинтез та метаболізм фізіологічно активних сполук, клітинний та гуморальний імунітет. Залізо має визначальну роль у енергетичному обміні; воно необхідне для нормального функціонування дофамінових рецепторів і нейронів мозку. Останнє пояснює, чому при порушеннях обміну заліза, можлива поява порушень поведінки і психічних розладів у людини [22, 60].

В умовах ЗД у клітинах паренхіматозних органів порушується робота залізовмісних сполук і ферментів (загалом залізо входить до складу 72 ферментів) – цитохрому, міоглобіну, пероксидази, каталази, гідролази, глутатіонпероксидази та інших, що відповідають за транспорт кисню до клітин, функціонування дихального ланцюга мітохондрій, окисно-відновні клітинні реакції, антиоксидантний захист тощо [12, 22]. Відповідно із порушенням функціонування вищеперелічених сполук виникає пошкодження клітин та інтенсифікація перекисного окиснення. У різних тканинах та органах відбувається дисфункція та дистрофічні процеси [22], що проявляється тканинною сидеропенією, яка розвивається ще до розвитку анемії [96].

Важливо зазначити, що згідно класифікації мікроелементозів дефіцит заліза одночасно входить до двох груп – життєвонеобхідних та імуномодулюючих. З іншого боку, залізо є мікроелементом, який при його надлишковому накопиченні спричиняє токсичний вплив на організм. Надмірне накопичення вільного заліза призводить до локального ушкодження тканин за рахунок утворення вільних радикалів і активації життєдіяльності бактерій, що використовують залізо для посилення розмноження [11, 13].

В організмі дорослої людини в середньому міститься 3-4 г заліза (близько 40 мг на 1 кг маси тіла у жінок та близько 50 мг – у чоловіків) [76, 148, 166]. 60

% (більше 2 г) заліза міститься в складі гемоглобіну (Hgb), 9 % – в міоглобіні, 1 % – в складі гемових та негемових ферментів, 25-30 % – зберігається у депо в зв'язаному вигляді з білком феритином та гемосидерином [54, 76].

Метаболізм заліза досить складний і представляє собою закритий цикл, в якому 96 % заліза рециркулює в тілі людини, тобто максимально використовується залізо, що вже знаходиться в експлуатації без залучення заліза з їжі [108]. Основна кількість заліза, яка потрібна організму для процесів синтезу, надходить із макрофагів, які захоплюють старіючі еритроцити. Таким чином, за день рециркулює близько 20 мг заліза, що в 10 разів більше за те, що всмоктується. Залізо з макрофагів окиснюється церулоплазміном та транспортується через мембрану в плазму крові за допомогою феропортину де зв'язується з трансферином [30, 108].

Незначна частина заліза надходить до організму в складі харчових продуктів. Існує дві форми: гемове  $\text{Fe}^{2+}$  яке легко всмоктується, джерелом якого є продукти тваринного походження та негемове  $\text{Fe}^{3+}$  – не всмоктується, вимагає перетворення у  $\text{Fe}^{2+}$ , його джерелом є рослинні продукти [30, 176].

Всмоктування заліза відбувається на поверхні слизової оболонки 12-типалої і верхньої частини порожньої кишки, у здорової людини всмоктується близько 10 % заліза їжі, що становить 1-2 мг за добу, ця кількість відповідає обсягу фізіологічних витрат (1-2 мг/добу) [108]. При підвищеній потребі в залізі, наприклад, при кровотечах, поглинання може зрости до 10 разів [30].

Залежно від валентності всмоктування заліза відбувається різними шляхами. Негемове залізо  $\text{Fe}^{3+}$  перетворюється в  $\text{Fe}^{2+}$  під впливом дуоденального цитохрома на поверхні оболонки ентероцита, що містить вітамін С (аскорбінову кислоту).  $\text{Fe}^{2+}$  надходить в клітину епітелію кишечника за допомогою спеціального транспортера-переносника DMT1 (divalent metal transporter 1). Гем в ентероциті звільняється від переносника ферментом гемоксигенази на вільне залізо. Всередині ентероцита залізо зберігається у формі феритину або переноситься в кров за допомогою феропортину. При виході з клітини залізо

переходить в трьохвалентну форму  $\text{Fe}^{3+}$  за допомогою гефестину, а процес контролюється білком гепсидином [30, 74].

Клітини кісткового мозку та інші клітини, які потребують залізо, мають на своїй поверхні трансферинові рецептори, що зв'язуються з трансферином. Транспорт заліза до клітини здійснюється шляхом рецептор-опосередкованого ендоцитозу. При дефіциті заліза всередині клітини підвищується кількість трансферинових рецепторів, при надлишку – зменшується [30, 74].

Як зазначено вище, трансферин виконує основну транспортну функцію заліза, а кумулятивну – феритин та гемосидерин. Залізо з феритину може бути повторно використане, а з гемосидерина ні. Крім того, існує залізов'язуючий білок нейтрофілів та епітеліальних секретів – лактоферин [74]. Основними регуляторами метаболізму заліза, а саме процесу виходу заліза з макрофагів, посилення чи пригнічення його абсорбції у кишечнику, є показник насичення тканин залізом, потреба організму в залізі та харчовий фактор [30, 74].

Як встановлено впродовж останніх років, роль універсального гуморального регулятора метаболізму заліза виконує гепсидин [92, 106, 108], який представляє собою білок з 25 амінокислот [108, 125]. Він утворюється в печінці, а діє у 12-типалій кишці, де знижує всмоктування заліза.

З клінічної точки зору вироблення гепсидину модулюється рядом фізіологічних та патологічних станів, які можуть чинити протилежні впливи [107]. Три основні фактори – запаси заліза в організмі, еритропоетична активність та запалення [106]. При надлишковій кількості заліза в організмі рівень гепсидину збільшується, а всмоктування в кишечнику – знизиться. Крім того гепсидин впливає на рециркуляцію заліза в макрофагах. Чим більша його концентрація – тим менше виділяється заліза з макрофагів та воно активніше в них депонується, що призводить до швидкого зниження рівня плазмового заліза, оскільки рециркуляція кількісно більша [30, 106, 124]. Синтез гепсидину гепатоцитами стимулюється за рахунок паракринового вивільнення Bone Morphogenetic Protein 6 (BMP6) у відповідь на підвищення насичення трансферину залізом [158, 160]

Синтез гепсидину також стимулюється під впливом запалення – активацією інтерлейкінів (IL), головним чином IL-6 та IL-1 $\beta$  [168]. Вищезазначене є захисним механізмом, спрямованим на зниження заліза в сироватці, що здатне використовуватися для розмноження бактеріальної інфекції [77, 198] та є причиною обмеженого еритропоезу – головного рушія «анемії запалення» [191].

При нестачі заліза рівень гепсидину буде знижуватися, а всмоктування заліза збільшуватись, що регулюється еритропоетичною активністю в кістковому мозку. Гормон з назвою еритроферон (ERFE), вироблений еритробластами, кодований геном FAM132B, бере участь у пригніченні гепсидину в умовах посиленого еритропоезу [105, 164].

Дефіцит заліза виникає у разі збільшення потреби в ньому, яка перевищує абсорбцію або у випадку його надмірної втрати. Часто це обумовлено одночасно декількома чинниками [65].

Відповідно до запропонованої В. А. Бурлевим і співавт. (2006) класифікації, що використовується до цього часу, виділяють три стадії ЗД: 1-а стадія – прелатентний, 2-а – латентний і 3-я – маніфестний ЗД. Прелатентний ЗД характеризується лише зниженням запасів заліза при збереженні його витрат на еритропоез. Латентний ЗД – повне виснаження запасів заліза в депо, початкові порушення еритропоезу без лабораторних ознак ЗДА. Маніфестний ЗД, або ЗДА виникає при зниженні гемоглобінового фонду заліза і проявляється симптомами анемії і гіпосидерозу [65].

У клініці використовується ряд допоміжних класифікацій, але вони стосуються маніфестного ЗД – поділяють анемії за ступенем важкості, значенням кольорового показника, розміром еритроцитів та регенераторними властивостями. В зарубіжній практиці та літературі все частіше використовують термінологію – залізодефіцитні стани з анемічним і без анемічного синдрому [22]. Враховуючи механізми виникнення ЗД виділяють власне ЗДА, як варіант абсолютного ЗД (зумовлену різними факторами) та анемію при перерозподільному дефіциті заліза – анемію хронічних захворювань (АХЗ), що

відповідає функціональному ЗД (зумовлену інфекційними та запальними процесами), а також їх поєднання [3, 4].

У зв'язку з широким розповсюдженням ЗД, все більше уваги приділяється його віддаленим наслідкам, особливо у людей, які страждають хронічними захворюваннями та у вагітних. Відзначено, що ЗДА є незалежним чинником ризику, здатним погіршувати прогноз хворих з гострою та хронічною СН [22]. Низький рівень заліза сироватки (ЗС) асоціюється з підвищенням плазмового рівня VIII фактора згортання, що призводить до легеневої емболії і венозного тромбозу. Низька допологова концентрація Hgb і особливо дефіцит заліза є факторами ризику післяпологових кровотеч і їх тяжкості. У дітей ЗДА може викликати затримку фізичного розвитку і когнітивні розлади [22].

Таким чином, узагальнюючи вищезазначене, варто відмітити, що залізо та його обмін відіграє важливу роль в організмі людини. Незважаючи на значний розвиток медицини, за останні роки невпинно зростає захворюваність на залізодефіцитні стани. Поява порушень обміну заліза на клітинному рівні призводить до мітохондріальної дисфункції, порушення активності ферментів, активації апоптозу і порушення транспортних і структурних білків. На органному рівні – до ремоделювання тканин і порушення роботи органу. На організмовому рівні – до зниження працездатності, слабкості, порушення когнітивних функцій і зміни поведінки. Що, врешті решт, на популяційному рівні призводить до зростання захворюваності і смертності населення [22].

## **1.2 Залізодефіцитні стани в ракурсі серцево-судинної патології: особливості перебігу хронічної серцевої недостатності в хворих із коморбідним залізодефіцитом**

Однією із пріоритетних проблем сучасної медицини є ХСН, яка характеризується широкою розповсюдженістю, вкрай несприятливим прогнозом і вагомими фінансовими витратами [71, 132, 139]. За даними обсерваційних досліджень, показник поширеності ХСН серед дорослого населення

європейських країн коливається від 1,5 до 5,5 % та зростає пропорційно з віком, а в осіб віком понад 70 років сягає 10-15 %. При цьому, її поширеність неухильно зростає і в найближчі 20-30 років очікується збільшення захворюваності на ХСН у загальній популяції на 40-60 %.

Крім широкого розповсюдження ХСН, вражають статистичні показники смертності таких пацієнтів. За результатами обсерваційних європейських досліджень, частота летальних випадків від усіх причин протягом року у госпіталізованих і стабільних амбулаторних хворих із ХСН становить 17 і 7 %, а частота госпіталізацій 44 і 32 % відповідно [14]. Про серйозність прогнозу клінічно маніфестованої ХСН свідчить те, що приблизно 30-60 % таких хворих помирає протягом 5 років [19].

Такі високі показники обґрунтовуються, деякою мірою, позитивними досягненнями в лікуванні серцево-судинних захворювань, що посприяли збільшенню тривалості життя пацієнтів з ХСН і, відповідно, зростанню її поширеності та показників смертності від неї в загальній популяції [167]. У зв'язку з цим, сьогодні велику увагу дослідників привертає поєднання ХСН з різними коморбідними станами, які здатні ускладнювати її перебіг. З цієї позиції доволі проблемним виглядає поєднання ХСН із ЗД [30]. Тривалий час у клінічній практиці та у науці ЗД сприймався лише як маніфестна форма, тобто з анемічним синдромом.

Поширеність анемій, як маніфестної форми ЗД серед хворих на ХСН, за різними даними, становить 30 % серед стабільних та близько 50 % госпіталізованих хворих [26, 72, 112, 179, 184] та варіює залежно від гендерного і вікового складу пацієнтів, наявності супутньої патології, зокрема хронічної ниркової недостатності, АГ і ступенем тяжкості СН [26, 111, 159]. Відомо, що поширеність анемії збільшується зі зростанням функціонального класу ХСН: від 8-33 % при III до 19-68 % при III-IV, причому при IV функціональному класі (ФК) частота анемії може досягати 80 % [58, 119] та з віком: менше 10 % у загальній популяції і 20 % в осіб старше 85 років [72, 112, 179].

Питання визначення характеру і патофізіології анемії у випадку маніфестованої ХСН є досить складним. Оскільки виникнення анемічного синдрому у таких пацієнтів може мати багатофакторний генез [30, 173], що включає ниркову дисфункцію (кардіоренальний синдром) зі зниженням рівня еритропоєтину [3, 152], дефіцит вітамінів, мальабсорбцію, мікрокрововтрати, гемодилуцію, депресію кісткового мозку, стійкість до еритропоєтину, медикаментозно обумовлене зниження активності ангіотензинової системи, хронічний запальний процес та власне абсолютний ЗД [3, 7, 16, 30, 113, 173].

Таким чином виділяють основні причини виникнення анемії у хворих із ХСН: анемія за рахунок гемодилуції, порушення функції нирок, анемія хронічного захворювання, анемія за рахунок дефіциту заліза та вітамінів та дія лікарських засобів [7, 30, 173].

Причина псевдоанемії, пов'язана з ефектом “розведення” і характерна для пацієнтів з підвищеним об'ємом циркулюючої крові, затримкою рідини та натрію в організмі [68, 173].

Основними причинами розвитку анемії при ХСН є порушення функції нирок і зниження синтезу еритропоєтину. Особлива увага, в ракурсі анемічного синдрому при ХСН, приділяється ролі еритропоєтину. Досить цікавим є те, що при ХСН рівень еритропоєтину підвищується із прогресуванням та збільшенням ФК ХСН. У відповідь на гіпоксію у тканинах нирок збільшується кількість перитубулярних фіброblastів, що синтезують еритропоєтин [3, 4, 133]. Однак, у той же час більш високий ФК ХСН асоційований з більш низькими показниками Hgb. Тобто, незважаючи на те, що у хворих с ХСН є надлишок еритропоєтину, у них розвивається анемія. Відповідно у таких хворих має місце еритропоєтинрезистентність [3, 4, 152].

Анемія, що виникає у пацієнтів із хронічними захворюваннями (до яких відноситься і ХСН), має імунний механізм, пов'язаний зі збільшенням рівня прозапальних цитокінів. Основний “анемічний” ефект їх реалізується через пригнічення синтезу еритропоєтину, розвиток функціональної гіпоферемії та

збільшення експресії гепсидину, який відіграє ключову роль у регуляції балансу [74, 82, 106].

При ХСН власне ЗДА може бути пов'язана з порушенням кишкової абсорбції заліза і мікрокрововтратами крові [123]. До можливих причин порушення всмоктування заліза у пацієнтів з ХСН відносять набряк і потовщення стінок кишечника, зниження кровотоку в органах черевної порожнини, анорексію і недостатнє харчування. Крім того, інфікування *H. pylori* сьогодні розглядається як незалежний чинник розвитку ЗД, який виникає за рахунок конкурентної утилізації заліза бактеріями, зміни рН шлунку та запаленням і зменшенням його всмоктувальної здатності. Інфікування *H. pylori* є однією із основних причин розвитку рефрактерної до феротерапії анемії [83].

У патогенезі розвитку анемії при ХСН не останню роль відіграє застосування різних фармацевтичних препаратів. У цьому відношенні найбільш значимими є інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), використання яких супроводжується утворенням тетрапептиду АсSDKP – ендогенного інгібітора еритропоеза. Фармакологічне пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи призводить до зниження рівня гематокриту, що максимально проявляється не раніше 3-го місяця від початку прийому іАПФ. Після відміни лікарських засобів наведені зміни зберігаються упродовж 3-4 місяців [173].

Крім того, на сьогодні відомо, що застосування неселективних БАБ також може призвести до зниження рівня Hgb. Клітини-попередники еритроїду мають  $\beta$ -1,  $\beta$ -2 та  $\alpha$ -поверхневі рецептори. Відомо, що блокуючи  $\beta$ -2 рецептори, БАБ знижують синтез еритропоетину та проліферація клітин еритроїдних попередників. Наприклад, карведилол блокує всі три типи рецепторів і здатен викликати анемію, а метопролол діє лише на  $\beta$ -1 рецептори, отже, не викликає анемічний синдром [173].

Також в експериментальних моделях на мишах виявлений небажаний анемічний ефект від тривалого застосування дігосину, що обумовлений порушенням сигналізації трансферину, що впливає на метаболізм заліза [136].

Потенційним чинником розвитку ЗД та зниження рівня Hgb у хворих з захворюваннями серцево-судинної системи є мікрокрововтрати із верхніх відділів шлунково-кишкового тракту при застосуванні антитромбоцитарної терапії [59, 89, 189]. За результатами популяційних досліджень встановлено, що застосування стандартних доз ацетилсаліцилової кислоти (АСК) або непрямих антикоагулянтів збільшує ризик кровотеч у 1,8, клопідогрелю – в 1,1 рази, поєднання АСК і дипіридамолу в 2,3 рази; АСК і непрямих антикоагулянтів – в 5,3 рази та АСК і клопідогрелю – в 7,4 рази [169, 173, 189].

Можливі механізми зниження рівня Hgb при ХСН можуть поєднуватися у одного і того ж пацієнта [30, 173].

Однак при спробі відмежувати анемію, в основі якої є розлади обміну заліза, від всіх інших видів анемій та вивчити її поширеність серед пацієнтів із ХСН, було виявлено, що статистичні відомості були не зрозумілими через свою неоднозначність. За одними джерелами, аналіз частоти ЗДА у хворих із ХСН показував, що її питома вага серед усіх варіантів анемій, які зустрічаються у цих пацієнтів, складає близько 20-30 % [2, 3, 26, 73]. За іншими даними, у 73 % хворих з анемією, яка розвинулась на тлі ХСН, діагностувалися ознаки ЗД [151].

Це обумовлено особливостями механізмів виникнення анемії на фоні ЗД. Як було зазначено вище, існує абсолютний ЗД, що представляє власне ЗДА та функціональний, який представляє собою АХЗ [173].

ЗДА є найпоширенішою формою в популяції, проте у пацієнтів з ХСН поступається першістю АХЗ і становить до 21 % [73, 186]. Тоді як АХЗ – функціональний залізодефіцит досягає 60 % у цієї категорії хворих [19]. Відповідно у більшій частини пацієнтів з анемією та ХСН діагностується функціональний ЗД, який розцінюється як перерозподіл заліза організму з його накопиченням в ретикулоендотеліальній системі внаслідок високої імунозапальної активності [84, 87, 170, 173].

Якщо причини та механізми виникнення ЗДА при ХСН більш зрозумілі, то патомеханізм АХЗ більш складний.

Функціональна анемія, як зазначено вище, має імунологічний механізм, пов'язаний із збільшенням рівня прозапальних цитокінів, що безпосередньо призводить до зниження продукції еритропоєтину, гальмування еритропоезу, індукції розладів метаболізму заліза, скорочення тривалості життя еритроцитів [93, 173].

Низка досліджень доводить безпосередній вплив прозапальних цитокінів, а саме інтерлейкінів (IL-1 $\alpha$ , -1 $\beta$  та -6; INF- $\gamma$  і фактор некрозу пухлини- $\alpha$ ) на стан гемопоєзу в хворих із ХСН [168].

IL-1 $\beta$  здатний збільшувати синтез феритину без одночасного підвищення експресії рецептора до трансферину, що зумовлює недостатній транспорт заліза до клітин, у результаті чого знижується синтез Hgb.

IL-6 являється основним стимулятором синтезу гепсидину в печінці. Гепсидин зв'язується з феропортином, що, своєю чергою, призводить до пригнічення виділення заліза з депо та паралельно пригнічує всмоктування заліза в кишківнику. Внаслідок цього знижується доступність заліза для еритропоезу та акумуляція у макрофагах [74, 110].

INF- $\gamma$  посилює поглинання заліза макрофагами [74, 82, 108] та його затримки в них. IL-1 $\alpha$  діє на нейтрофіли, стимулюючи вивільнення лактоферину, що, своєю чергою, зв'язує вільне залізо і швидко доставляє до макрофагів [74, 108].

У патогенезі АХЗ відіграє важливе значення зниження продукції еритропоєтину та порушення чутливості еритроїдних попередників до нього [10, 88, 91, 145], що, знову ж таки, бумовлено дією IL-1 $\beta$  та -1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , які пригнічують вироблення еритропоєтину нирками, що зумовлює зменшення числа еритроїдних попередників у кістковому мозку [102, 196]. Крім того, гепсидин також здатний викликати інгібування еритропоезу, що у сукупності з вищеописаними механізмами призводить до розвитку анемії [10, 66].

У патогенезі функціональної анемії (АХЗ) суттєве значення має також скорочення життя еритроцитів до 60–90 діб (норма 120–140 діб). Це обумовлено активацією Ca<sup>2+</sup>-каналів з гіперполяризацією мембран еритроцитів під дією

медіатора запалення простагландину  $E_2$ . У свою чергу, це призводить до переміщення фосфатидилсерина із внутрішньої в зовнішню клітинну оболонку, де він виступає в ролі рецептора для макрофагу [66]. Потім відбувається розпізнавання еритроцитів макрофагами та їх фагоциткування. Крім того, стимулятором еритрофагоцитозу являється  $TNF-\alpha$  [22].

Згідно рекомендацій ВООЗ, критеріями анемії є зниження концентрації Hgb у крові менше 130 г/л у чоловіків та менше 120 г/л у жінок. Загальновизнаним критерієм абсолютного ЗД вважається зменшення рівня феритину  $<30$  мкг/л [154; 173, 186]. Проте, що стосується діагностики залізодефіциту при ХСН, в умовах якої можливе мінімальне запалення, вміст феритину, як гострофазового білка підвищується тому, для діагностики абсолютного ЗД використовувався рівень феритину  $<100$  мкг/л, у той час як для діагностики функціонального ЗД – в межах 100-300 мкг/л у поєднанні зі зниженням насичення трансферину залізом (НТЗ)  $<20$  % [154].

Не дивлячись на те, що істинний та функціональний ЗД мають різні патомеханізми і особливості в діагностиці, на сьогодні вони розглядаються як одна проблема в ракурсі ХСН.

ЗД із анемічним синдромом має суттєвий вплив на розвиток і прогресування ХСН [26, 69, 111]. Його роль в якості незалежного фактора ризику при ХСН була вивчена у великій кількості досліджень. Наявність ЗД (навіть латентного) розглядається як несприятливий прогностичний маркер, що посилює ризик, обумовлений іншими чинниками: цукровий діабет, вік, паління і низька фракція викиду (ФВ) [76, 111, 114, 156, 192].

Вивченню впливу анемії на перебіг ХСН порівняно із ЗД без анемії, було приділено багато уваги протягом багатьох років. На сьогодні достовірно відомо, що, будучи незалежним фактором несприятливого прогнозу при ХСН, анемія збільшує загальну і серцеву смертність. При цьому доведений лінійний зв'язок між смертністю і рівнем Hgb чи Hct [69, 85, 111]. Так, за 33 місяці спостереження за хворими із ХСН загальна смертність склала 22 %, 27 % і 34 % відповідно рівням гематокриту 40-44 %, 35-39 % і  $<35$  % [23, 90, 111].

За рахунок негативного впливу на міокардіальну функцію, периферійну мікроциркуляцію, функцію нирок та нейрогуморальні системи, анемія, як прояв ЗД, здатна потенціювати важкий перебіг ХСН [111]. Її наявність у хворих із ХСН призводить до суттєвого погіршення симптоматики, збільшення потреби у використанні діуретичної терапії [73, 178, 90, 111]. Також відомо, що ризик повторної госпіталізації збільшується на 3,3 % зі зниженням Hgb на кожен один г/л [111]. А корекція анемії, навпаки, сприяє покращенню клінічного стану та прогнозу пацієнтів [111].

Так, у дослідженні OPTIME продемонстровано збільшення ризику смерті і частоти повторних госпіталізацій (на 12,0 %) при рівні Hgb <120 г/л. При цьому більш тяжкий ФК ХСН за NYHA асоціювався з більш низьким рівнем Hgb і більш високим рівнем креатинину крові [103]. За результатами метааналізу (більше 150 тис. пацієнтів із ХСН), смертність в групі з анемією практично була вдвічі вища, ніж у хворих без анемії (46,8 % проти 29,5 %,  $p<0,001$ ) [114]. Результати метааналізу 20 клінічних досліджень (97699 осіб із ХСН) підтвердили достовірний зв'язок анемії з високим ризиком летальних наслідків, більш тяжким ФК за NYHA і більш низькою ФВ ЛШ [73].

Результати дослідження M. Blumта співавт. (2001) (91316 хворих, госпіталізованих з приводу гострої декомпенсації ХСН) переконують, що супутня анемія може виступати в якості потужного предиктора повторної госпіталізації, перевищуючи внесок супутньої АГ і ІХС [171].

Згідно з результатами дослідження IN-CHF, ризик річної летальності у хворих із ХСН і анемією склав 59 % [26]. У дослідженні RENAISSANCE (пацієнти з ФВ <30 % і ХСН II-IV ФК) продемонстровано, що підвищення Hgb на 1 г/дл від вихідного рівня, зменшувало ризик смерті від будь-яких причин на 15,8 % ( $p<0,001$ ), а від ХСН – на 14,2 % ( $p<0,001$ ) [126].

У відносно великому ( $n=546$ ) проспективному дослідженні E. A. Jankowska та співавт. (2010) підтверджено, що у хворих із ХСНзФВ та ЗД із анемічним синдромом та без (за модифікованими критеріями при ХСН) був значущим

незалежним предиктором сумарного ризику смерті або потреби у трансплантації серця упродовж 3-х років [121].

Несприятливий вплив анемічного синдрому на прогноз пацієнтів з ХСН обумовлений, насамперед, прогресуючим ремоделюванням міокарда ЛШ в умовах нейрогуморальної активації, перевантаженням об'ємом і хронічною гіпоксією [21]. Основним компенсаторним механізмом за виникнення анемії є збільшення серцевого викиду, що супроводжується зниженням постнавантаження і збільшенням переднавантаження, позитивними хроно- і інотропним ефектами [24]. Зниження постнавантаження пов'язано з вазодилатацією та зменшенням внутрішньосудинного опору [40]. Зростання переднавантаження призводить до збільшення наповнення ЛШ, кінцево-діастолічного і ударного об'єму, обумовлюючи роботу серця в гіпердинамічному режимі [6, 40]. Підвищення інотропної функції серця забезпечується дією катехоламінових і некатехоламінових чинників. Активація симпатичної нервової системи при анемії і гіпоксична стимуляція хеморецепторів ведуть до збільшення частоти серцевих скорочень [40].

Тобто важка анемія у хворих із ХСН на етапі компенсації кровообігу викликає ендогенну інотропну стимуляцію ЛШ [26]. Однак, вказана перебудова гемодинаміки веде до підвищення об'єму крові в ЛШ, а зростаючий кінцево-діастолічний об'єм призводить до дилатації серця. Збільшення об'єму ЛШ і підвищення скорочувальної напруги в його стінці можуть зумовити більш високі енергетичні затрати дилатованого серця. При цьому споживання кисню міокардом збільшується, а ефективність роботи знижується. Як відомо, коронарний кровообіг при анемії посилений, проте його резерв обмежений внаслідок зниженої кисневої ємності крові [6, 40]. Пропульсивна здатність серця знижується внаслідок виснаження резервних можливостей міокарда, відповідно й прогресує тяжкість міокардіальної дисфункції внаслідок постійного перевантаження ЛШ. Розвиток олігоцитемічної гіперволемії при анемії є додатковим навантаженням для міокарда, що при послабленні скорочувальної

функції може викликати декомпенсацію кровообігу і призвести до прогресування ХСН [6, 40].

Тривале збільшення серцевого викиду при анемії призводить до ремоделювання артерій еластичного типу, яке полягає в потовщенні стінки, збільшенні жорсткості і діаметра судин. Ці зміни сприяють погіршенню умов роботи серця і збільшенню атеросклерозу [40].

Що стосується власне ЗД без анемії (латентного), то проведені дослідження впродовж останніх років спростували його незначний вплив на перебіг ХСН. Було продемонстровано, що ЗД незалежно від анемічного синдрому є фактором зниження ЯЖ, виживання пацієнтів, погіршення працездатності і ТФН, сексуальної і когнітивної функцій, збільшення частоти госпіталізацій та ризику летальних наслідків [147, 173, 192].

У моделях багатовимірної регресії ЗД, а не анемія, був пов'язаний з порушенням ЯЖ [99] та зниженням ТФН [98]. На думку Y. Naito та співавторів (2009), дисфункція міокарда у хворих із ХСН при ЗД носить легкий характер. Основну роль у погіршенні переносимості фізичного навантаження, ймовірно, відіграють порушення функції скелетних м'язів і “негемодинамічні” наслідки посилення нейрогуморальної активації, пов'язаної з потребою у збільшенні транспорту кисню до тканин в умовах ЗД [149, 150]. Однак, експериментально на мишах, які мали ЗД без анемії, виявлено високий рівень летальності пов'язаний із кардіомегалією, зниженням скоротливої здатності серця, порушенням мітохондріальної респірації [193]. Ці дослідження свідчать про значну роль зниження рівня сироваткового заліза як фактора дисфункцій мітохондрій, зменшення його кількості та порушення енергетичного забезпечення для скоротливості не лише скелетних м'язів, а й міокарда [116, 144, 163, 173]. Крім того, зазначені мітохондріальні зміни міокарда призводять до збільшення площі інтерстиціального фіброзу [130, 152].

Таким чином, ЗД у хворих із ХСН представляє собою важливу клінічну проблему, що потребує подальшого вивчення і уточнення патогенетичних механізмів та розробки оптимальних способів фармакологічної корекції.

### **1.3 Клінічно-прогностична ефективність медикаментозної корекції залізодефіциту в хворих із хронічною серцевою недостатністю**

Сьогодні досить гостро ставиться питання про значущість ЗД, як нової терапевтичної цілі для зменшення симптомів, покращення ЯЖ і прогнозу хворих із ХСН. Слід вказати, що результати досліджень з використанням лікарських засобів, що містять залізо (феротерапія) та засобів, що стимулюють еритропоез (еритропоетинів) є доволі неоднозначні [27].

Як правило, в реальній клінічній практиці лікування ЗД проводять лише у випадку наявності ЗДА, при лікуванні якої перевагу надають високодозовим препаратам заліза з добовою дозою двохвалентного заліза не менше 2 мг на кг маси пацієнта, що у середньому становить 100-300 мг елементарного заліза [108]. Зазвичай підбір лікарського засобу проводиться емпірично з урахуванням, насамперед, його переносимості, особливостей перебігу ЗДА та супутніх захворювань. Пероральне залізо є основою лікування ЗДА. Його застосування просте, дешеве та ефективне у більшості легких та помірних випадків ( $Hgb \geq 110$  г/л, або 109-80 г/дл) [108].

На даний момент двовалентні солі заліза є найбільш прийнятною формою пероральної замісної терапії. Найчастіше застосовується глюконат, фумарат та сульфат заліза. Зокрема, сульфат заліза є загальнодоступною сполукою, яка пропонується всіма рекомендаціями [108, 157].

Однак, головним недоліком пероральної феротерапії є її низька біодоступність через можливе порушення абсорбції та тривале відновлення запасів заліза в організмі при патологічних станах, які мають місце у більшості пацієнтів з клінічно вираженою ХСН [123]. Крім набряку шлунково-кишкового тракту і зниженого кишкового кровотоку, до додаткових факторів, здатних обмежити абсорбцію заліза, відносяться прийом деяких медикаментів (наприклад, блокаторів  $H_2$ -рецепторів) [19, 108]. Важливу роль у погіршенні всмоктування та відновленні запасів заліза відіграють вищеописані механізми, пов'язані із гепсидином. Вони притаманні не лише хворобам із вираженим

запальним процесом, а й ХСН, при якій можливе запалення мінімальної активності [7, 108].

Своєю чергою, застосування пероральних форм заліза досить часто супроводжується диспепсичними розладами (дискомфорт, нудота, іноді блювання, діарея, закрепи). Це стосується, у першу чергу,  $\text{Fe}^{2+}$ , що обмежує їх використання, особливо у пацієнтів літнього і старечого віку з коморбідними шлунково-кишковими хворобами [108]. Натомість при порівнянні ефективності пероральних і парентеральних форм заліза клінічно продемонстрований дещо кращий ефект при меншій кількості побічних дій саме в останніх [108]. Це пояснюється тим, що внутрішньовенне введення заліза забезпечує його гарантоване транспортування в кістковий мозок та швидке поповнення запасів заліза в організмі.

Результати досліджень демонструють переконливий клінічний ефект застосування парентеральних форм заліза у пацієнтів із ХСН і супутньою ЗДА. Крім достовірного збільшення рівня Hgb, лікування призводило до суттєвого зростанням ФВ ЛШ, підвищення ЯЖ пацієнтів, покращення функціонального стану нирок, зниження ФК ХСН, плазмового рівня натрійуретичних пептидів і С-реактивного білка, зменшення частоти госпіталізацій у зв'язку з епізодами декомпенсації ХСН [7, 80, 180, 181].

Першу спробу корекції ЗД (середній рівень Hgb 112 г/л, НТЗ <20 % і феритин <100 мкг/л) у хворих із ХСН II-III ФК і ФВ <40 % шляхом внутрішньовенного введення сахарози заліза (200 мг/доб упродовж 17 днів) зробили А. Р. Volger та співавт. (2006) у рамках невеликого (n=16) відкритого неконтрольованого дослідження. Використання внутрішньовенного шляху введення заліза було зумовлене ймовірним порушенням його всмоктування в кишечнику внаслідок гіперпродукції гепсидину в умовах хронічного запалення. При цьому застосування цієї форми заліза супроводжувалося вірогідним поліпшенням ЯЖ, збільшенням дистанції 6-хвилинної ходьби (ПШХ) і зменшенням ФК за NYHA [80].

Позитивні результати використання парентеральних форм заліза доведені у пацієнтів із ХСН і супутнім латентним ЗД. Так, багатоцентрове плацебоконтрольоване дослідження FERRIC-HF поставило амбітнішу мету – оцінити ефективність 4-х місячного внутрішньовенного введення сахарози заліза 35 хворим (феритин  $<100$  мкг/л або  $100-300$  мкг/л зі зниженим НТЗ  $<20\%$ ). Пацієнти були розподілені на 2 групи: 1-а група – з анемією і 2-а – група без анемії. Позитивний результат лікування, який характеризувався зростанням ТФН, поліпшенням функціонального стану пацієнтів був зареєстрований в усіх 35 хворих [154].

У дослідженні FAIR-HF ( $n=459$ ) оцінювали клінічну ефективність внутрішньовенної терапії карбоксимальтозою заліза в дозі  $200$  мг/тиж у хворих із ХСН II-III ФК і зниженою ФВ та супутнім ЗД (критерії FERRIC-HF) [110]. Медикаментозну корекцію ЗД проводили з розрахунком кумулятивного дефіциту заліза за формулою Ganzoni, де кумулятивний дефіцит заліза (мг) = цільовий рівень Hgb (г/дл) – фактичний рівень Hgb (г/дл)  $2,4 + 500$  мг. Після усунення ЗД пацієнти отримували підтримувальну дозу –  $200$  мг заліза внутрішньовенно кожні 4 тижні (максимально до 6 місяців). Лабораторний контроль включав також визначення показників обміну заліза (кожні 2 місяця), у разі рівня феритину  $>800$  мкг/л або  $> 500$  мкг/л у поєднанні з НТЗ  $>50\%$  або Hgb  $>160$  г/л для попередження гемосидерозу введення карбоксимальтози заліза припиняли. При подальшому зниженні рівня феритину  $< 400$  мкг/л, НТЗ  $<45\%$  і Hgb  $<160$  г/л прийом карбоксимальтози заліза відновлювали. Як засвідчили результати проведеного, дослідження через 6 міс терапії у загальній групі хворих рівень Hgb збільшився від  $119$  до  $130$  г/л, НТЗ – від  $18$  до  $29\%$  і феритину – від  $52$  до  $312$  мкг/л відповідно [110]. Такі зміни супроводжувались вірогідним поліпшенням показників ЯЖ і зменшенням ФК за NYHA (первинна точка), покращенням ТФН незалежно від рівня Hgb, зменшенням частоти випадків смерті від ХСН і госпіталізації з приводу серцево-судинних причин. Натомість найбільш переконливі дані саме у відношенні поліпшення прогнозу пацієнтів зареєстровані в групі з ЗДА [110].

Аналіз профілю фармакологічної безпеки і переносимості парентеральних форм заліза, проведений у більшості дослідженнях, свідчить про високу переносимість сахарози і карбоксимальтози заліза у хворих на ХСН. Частота побічних ефектів, зокрема – активізація інфекцій, реакція гіперчутливості, підвищення артеріального тиску та тромбофлебіт, не відрізнялася від такої в групі плацебо [110, 154, 188].

Увага лікарів сьогодні зосереджена на новій генерації препаратів заліза – карбоксимальтозатний комплекс, що володіє більш зручним режимом введення (1 раз на тиждень) і кращим профілем безпеки по відношенню до інших препаратів заліза. Ця форма заліза пройшла апробацію у дослідженні FAIR-HF у пацієнтів з ХСН і ЗД.

Найбільш тривалим і останнім випробуванням карбоксимальтозного комплексу є CONFIRM-HF (2014), що охопило 304 пацієнта з ХСН II-III класів за NYHA з фракцією викиду  $\leq 45\%$  з критеріями абсолютного і відносного залізодефіцитів FERRIC-HF і FAIR-HF. У дослідження входили пацієнти як із зниженим, так і нормальним рівнем Hgb, який у середньому склав 12,4 г/дл. В якості першочергової кінцевої точки розглянуті зміни дистанції ПШХ, а як другорядні – динаміка класу за NYHA, параметри шкал ЯЖ та ТФН, а також частота госпіталізації у зв'язку з декомпенсацією СН. Карбоксимальтозу заліза вводили у вигляді внутрішньовенного болюсу, що відповідав 500 або 1000 мг заліза, при цьому сумарна доза останнього за період активної терапії (6 тижнів) складала, залежно від повноти усунення залізодефіциту, від 500 до 2000 мг. На підтримувальному етапі вводили по 500 мг заліза на 12, 24 і 36 тижні, однак тільки у випадках, коли був збережений ЗД. В якості плацебо використовували 0,9 % розчин хлориду натрію. Спостереження за пацієнтами тривало 52 тижні. Середня доза заліза для корекції ЗД складала 1500 мг. У 75 % пацієнтів для нормалізації та підтримки нормального обміну заліза було необхідно не більше 2 ін'єкцій. Лікування асоціювалось з істотним збільшенням дистанції ПШХ через 24 тижня ( $p < 0,002$ ) і 52 тижня ( $p < 0,001$ ), що характеризувалось статистично достовірним зниженням класу по NYHA та покращенням ЯЖ. Крім того,

лікування було пов'язане з істотним (на 61 %,  $p = 0,009$ ) зменшенням кількості випадків госпіталізацій у зв'язку із погіршенням перебігу СН [7, 161].

Незважаючи на позитивні результати від парентерального лікування у науковців та клініцистів виникло питання, чи буде такою ефективною менш вартісна та більш доступна пероральна феротерапія. Відповіддю стали результати нещодавно представленого проспективного рандомізованого клінічного дослідження (IRON-OUT), де хворі з ХСН та анемією отримували 150 мг елементарного заліза 2 р/добу протягом 16 тижнів. Виявилось, що запропоноване лікування не впливало на запаси заліза і ТФН [58, 135].

Крім випробувань з приводу ферокорекції із застосуванням різних форм заліза, проведено ряд досліджень, де оцінювали ефекти еритропоєтину (ЕПО), як в якості монотерапії, так і в поєднанні з парентеральними формами заліза у хворих із ХСН і ЗД [115].

Сьогодні ЕПО та його похідні розглядають в якості основних лікарських засобів для корекції тяжкої анемії при ХСН. Однак широке застосування цих засобів, крім порівняно високої вартості, стримує ряд суперечливих даних. Так, у невеликих (по 16-27 хворих) одноцентрових неконтрольованих дослідженнях показано достовірне зменшення ФК ХСН, підвищення ЯЖ, ТФН і ФВ ЛШ у процесі лікування рекомбінантним ЕПО- $\alpha$  (епоетин) і дарпоєтином хворих на ХСН II-IV за ФК за NYHA з ФВ < 40 % і рівнем Hgb від 90 до 125 г/л [141]. Натомість велике ( $n=2278$ ) подвійне сліпе плацебоконтрольоване дослідження REDHF з використанням ЕПО (дарпоєтину), у яке увійшли хворі на ХСНзФВ, рівнем Hgb 90-120 г/л і НТЗ <15 %, показало, що корекція анемії не тільки не вплинула на сумарний ризик смерті й госпіталізації через ХСН (первинна точка), а й асоціювалася з істотним підвищенням частоти тромбоемболічних подій, переважно тромбоемболії легеневої артерії [143, 177]. Ці дані співпадають з даними у хворих із АХЗ при хронічній хворобі нирок (ХХН), яких лікували ЕПО. Крім того, в більш ранньому CHOIR дослідженні 1432 рандомізованих пацієнтів (Hgb  $10,1 \pm 0,9$  г/дл) із застосуванням епоєтину і досягнення Hgb 13,5 і 11,3 г/дл, спостерігали підвищення відносного ризику смерті на 34 % ( $p=0,03$ ), зафіксовано

виникнення інфаркту міокарда, госпіталізації з приводу СН та інсульту саме в пацієнтів із більшим рівнем Hgb [172]. Наведені факти пояснюють несприятливими гемодинамічними ефектами, які супроводжує підвищення рівня Hgb, а саме збільшенням в'язкості крові і загального периферійного опору судин. Крім того, слід враховувати здатність ЕПО пригнічувати фібриноліз [79, 188]. Таким чином, рекомендації організації NKFKDOQI 2007 року наголошують на використуванні ЕПО для досягнення цільового рівня Hgb в діапазоні від 11,0 до 12,0 г/дл [97, 129].

Досить цікаві дані наводять D. S. Silverberg та співавт. (2001), які обстежили 32 пацієнтів з ХСН III-IV ФК, ФВ ЛШ <40 % і рівнем Hgb від 10,0 до 11,5 г/дл. Отримані результати свідчили, що через 8 місяців комбінованої терапії епоетином з парентеральним залізом відбувалося зменшення ФК ХСН за NYHA з  $3,8 \pm 0,4$  до  $2,2 \pm 0,7$  ( $p < 0,001$ ) і значне покращення ФВ ЛШ в порівнянні з плацебо. Слід зауважити, що дані досліджень стосовно ефективності комбінованої терапії у хворих із ХСН доволі обмежені, оскільки наявність маніфестованої міокардіальної дисфункції слугувала критерієм виключення в більшості трайлів [79, 188]. Натомість, відповідно до рекомендацій NKFKDOQI 2007, використання ЕПО у комбінації із залізом слід застосовувати у пацієнтів із ЗДА при ХСН із супутньою ХХН [129].

В умовах функціонального ЗД та загалом перед призначенням ЕПО, в якості монотерапії чи в комбінації лікування необхідно визначити рівень ендogenous ЕПО в сироватці крові. При високій його концентрації лікування зазвичай неефективне. Стандартна доза епоетину- $\alpha$  і - $\beta$  становить 50–150 ОД/кг маси тіла 3 рази на тиждень або 450 ОД/кг маси тіла 1 раз на тиждень. Доза дарбепоетину- $\alpha$  становить 2,25 мкг/кг маси тіла 1 раз на тиждень; 4,5 мкг/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні або 6,75 мкг/кг маси тіла 1 раз на 3 тиж [10]. У цілому на ЕПО позитивно реагують  $\frac{2}{3}$  хворих, ефект настає в середньому через 4 тиж від початку застосування лікарського засобу [93].

Що стосується гемотрансфузії, це є патогенетично обґрунтованим методом лікування ЗДА, їх використовують лише за життєвими показами.

Лікарські засоби для парентерального застосування часто зумовлюють алергічні реакції (в тому числі і анафілактичний шок), флебіти, абсцеси в місці введення, сидероз внутрішніх органів і в рідких випадках – саркоми м'яких тканин та мають ризик передачі трансфузійно-трансмисивних інфекцій [67].

Крім описаних методів існують інноваційні методи лікування. Запропоноване пряме пригнічення активності гепсидину антитілами до рецептора IL-6 [117, 127], що призводить до зміни обміну заліза в умовах запалення та резистентності до еритропоєтину.

Однак більшість перелічених досліджень проведені лише на гуманізованих моделях мишей і недостатньо вивчені. Їх впровадження в майбутньому, безперечно, матиме внесок у стратегію лікування хворих з ХСН та ЗД. Обмежені відомості і стосовно застосування метаболічної терапії у хворих на ХСН із ЗД.

Таким чином, не дивлячись на цілий ряд досліджень по вивченню ефективності феротерапії у хворих із ХСН і ЗД, дані літератури є суперечливими. Особливу проблему для науковців і практиків складають пацієнти із латентним ЗД. Саме по відношенню до цих пацієнтів залишаються невизначеними терміни початку та тривалості феротерапії, цільові рівні показників обміну заліза. Крім того, не достатньо вивчене питання про те, чи може корекція ЗД надати тривалий ефект, впливати на процеси ремоделювання міокарда, функціональний стан і прогноз хворих із ХСН. Враховуючи нещодавні докази причетності еритропоєтинів до більш високої смертності та істотного ризику виникнення тромбоемболічних ускладнень їх використання як моно- так і комбінованої терапії із залізом при ХСН з різними формами ЗД обмежене. Тому, вкрай важливо було б продовжувати подальше вивчення проблеми лікування ЗД при ХСН в багатоцентричних рандомізованих контрольованих дослідженнях.

Основні моменти розділу 1 опубліковані в статтях [30, 31, 32].

## РОЗДІЛ 2

### КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

У проведене дослідження включено 152 пацієнта з ІХС в поєднанні з ГХ, ускладненими ХСНзнФВ (за даними ехокардіоскопії ФВ <40 %) II-III ФК за NYHA з/та без супутнього (коморбідного) ЗД віком від 48 до 79 (у середньому  $69,4 \pm 0,64$ ) років. Всі хворі перебували на стаціонарному лікуванні у терапевтичних відділеннях Вінницького обласного клінічного госпіталю ветеранів війни у період з 2013 по 2017 роки. Серед включених пацієнтів 72,4 % (110 із 152) чоловіки і 27,6 % (42 із 152) – жінки.

Основний клінічний масив налічували 122 пацієнти з ХСНзнФВ ЛШ і супутнім ЗД та 30 пацієнтів з ХСНзнФВ ЛШ без супутнього ЗД, що склали групу порівняння. Термін спостереження за пацієнтами склав 6 місяців. Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997).

Вік хворих основної клінічної групи ( $n=122$ ) коливався від 52 до 78 і в середньому склав  $69,6 \pm 0,68$  років, серед них 86 (70,5 %) пацієнтів були чоловічої статі, співвідношення чоловіків до жінок склало 2,4 до 1. Своєю чергою, у групі порівняння ( $n=30$ ) вік пацієнтів коливався від 48 до 79 і в середньому склав  $68,7 \pm 1,69$  років. Серед них 24 (80,0 %) пацієнти – чоловічої статі, співвідношення чоловіків до жінок склало 4 до 1. За допомогою порівняння величини середнього віку та відсотків чоловіків між основною клінічною групою і групою без ЗД не було виявлено значимих статистичних відмінностей (усі  $p > 0,05$ ), що дало змогу підтвердити гендерно-вікову однорідність обстежених нами груп хворих.

Діагноз ІХС, ГХ та власне ХСН верифіковували згідно діючих протоколів з діагностики та лікування внутрішніх хвороб МОЗ України та положень доказової медицини, які увійшли в оновленні рекомендації Європейської асоціації кардіологів [14, 62, 64, 100, 140, 162].

**Критеріями включення хворих до дослідження слугували:** 1) наявність ХСН з ФВ ЛШ  $< 40 \%$ , II-III ФК за NYHA; 2) ішемічна в поєднанні із гіпертензивною етіологія ХСН; 3) інформована згода хворого приймати участь у дослідженні. **У якості критеріїв невиключення до дослідження розглядали:** 1) ХСН з ФВ  $\geq 40 \%$  або/і IV ФК за NYHA; 2) випадки ХСН, де в якості вірогідної етіології могли виступати кардіоміопатія, міокардит, вроджені та набуті вади серця; 3) терміни до 3-х місяців від перенесеного гострого коронарного синдрому або гострого порушення мозкового кровообігу; 4) імплантований або потреба в імплантації електрокардіостимулятора з різних причин (синоатріальні і атріовентрикулярні блокади II-III ступеня, синдром Фредеріка); 5) тяжкі супутні захворювання легень, шлунково-кишкового тракту, опорно-рухової системи, печінки і нирок, які супроводжувались органною недостатністю та функціональними обмеженнями; 6) документовані крововтрати в анамнезі впродовж півроку, гемотрансфузії чи парентеральне введення заліза впродовж останніх 3-х місяців; 7) не залізодефіцитні анемії (гіперхромні, гемолітичні) та анемії хронічного захворювання за умови доведеної етіології (інфекційні хвороби, туберкульоз, системні хвороби тощо); 8) анемічний синдром важкого ступеня – вміст гемоглобіну (Hgb)  $< 80$  г/л; і 9) злоякісні утворення та тяжкі психоневрологічні розлади.

Для діагностики та верифікації ЗД використовували критерії, які адаптовані для пацієнтів з ХСН [14, 22, 162]: 1) наявність ЗД діагностували в разі зниження заліза сироватки (ЗС) крові; 2) істинний (абсолютний) ЗД – при зниженні ЗС і рівні феритину  $< 100$  нг/мл; 3) функціональний ЗД – при зниженні ЗС, рівні феритину 100-300 нг/мл і НТЗ  $< 20 \%$ . При відсутності ознак анемії ЗД розглядали як латентний. ЗДА діагностували за наявності ознак абсолютного ЗД і вмісту Hgb у венозній крові нижче 130 г/л у чоловіків і нижче 120 г/л у жінок

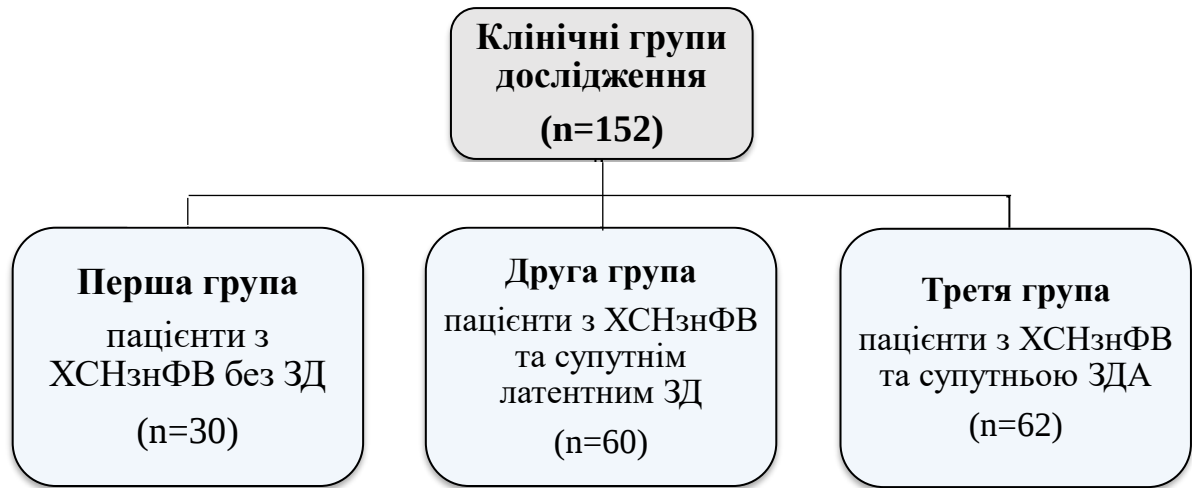
(ВООЗ, 2011). Анемію легкого ступеня визначали в разі значень Hgb 110-119 г/л для жінок та 110-129 г/л для чоловіків, помірного – в межах 109-80 г/л і тяжкого <80 г/л, як для жінок так чоловіків [63, 83]. У проведені дослідження були включені, як це вказано вище, лише пацієнти з анемією легкого та середнього ступеня важкості.

У ході спостереження у пацієнтів відбувалися зміни лабораторних параметрів – усунення ЗД чи навпаки, маніфестацію ЗД у вигляді анемічного синдрому різних варіантів. У таблиці 2.1. представлені основні критерії порушень обміну заліза, якими користувалися у дослідженні [154].

**Таблиця 2.1 – Критерії порушень обміну заліза**

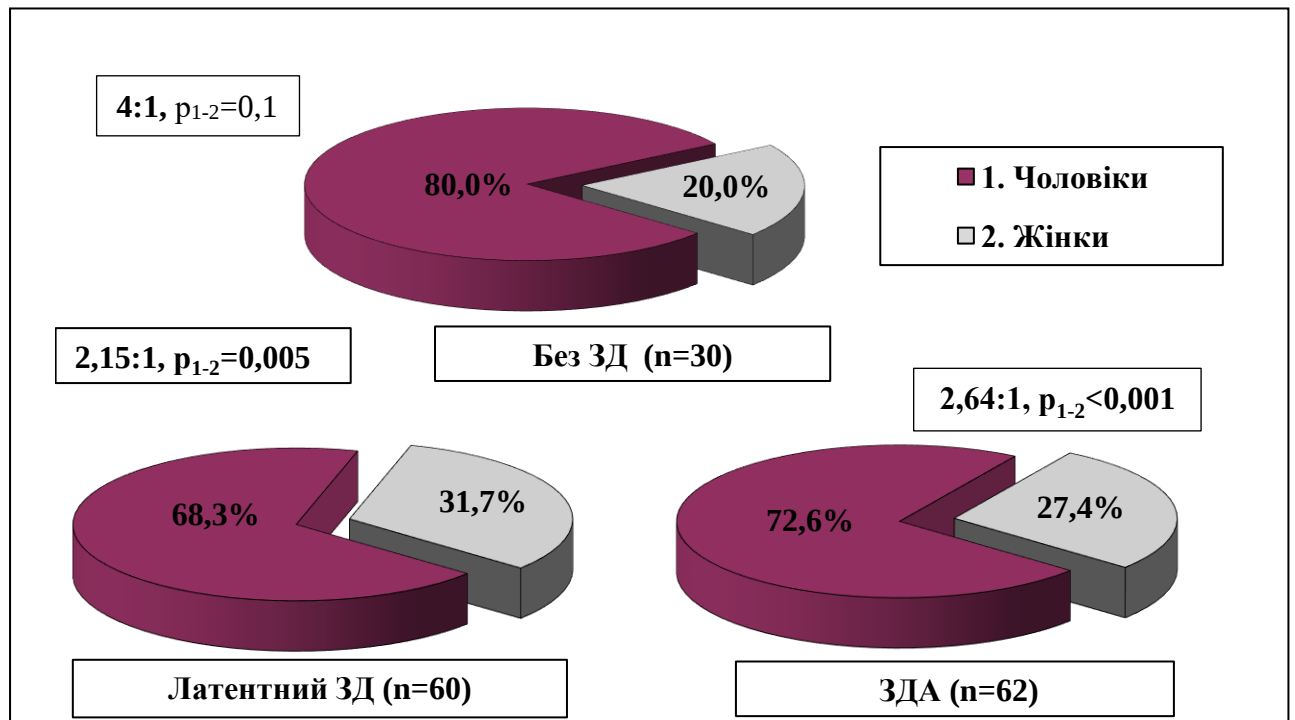
| <b>Клінічно-гематологічна характеристика</b> | <b>Критерії</b>                                                                             |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Функціональний ЗД                            | ↓ЗС, Феритин 100-300 мкг/л, НТЗ <20 %                                                       |
| Абсолютний ЗД                                | ↓ЗС, Феритин <100 мкг/л, НТЗ <20 %                                                          |
| ЗДА                                          | ↓Hgb, ↓ЗС, Феритин <100 мкг/л, НТЗ <20 %                                                    |
| АХЗ з ЗДА                                    | ↓Hgb, ↓ЗС, Феритин 100-300 мкг/л, НТЗ <20 %                                                 |
| АХЗ                                          | ↓Hgb, ↓ЗС,<br>Невідповідність критеріям: Феритин <100 мкг/л<br>або 100-300 мкг/л, НТЗ <20 % |
| Без ЗД                                       | Невідповідність усім критеріям                                                              |

У процесі дослідження відбір пацієнтів було здійснено у три клінічні групи (рис. 2.1) – перша (група порівняння) – 30 пацієнтів із ХСНзнФВ без ЗД, друга – 60 пацієнтів із ХСН і латентним ЗД серед яких налічувалося 18 (30,0 %) хворих із функціональним та 42 (70,0 %) з абсолютним ЗД та третя – 62 пацієнта із ХСН та ЗДА серед яких було 25 (40,3 %) хворих із ЗДА легкого та 37 (59,7 %) середнього ступеня важкості.



**Рисунок 2.1 – Структура дослідження**

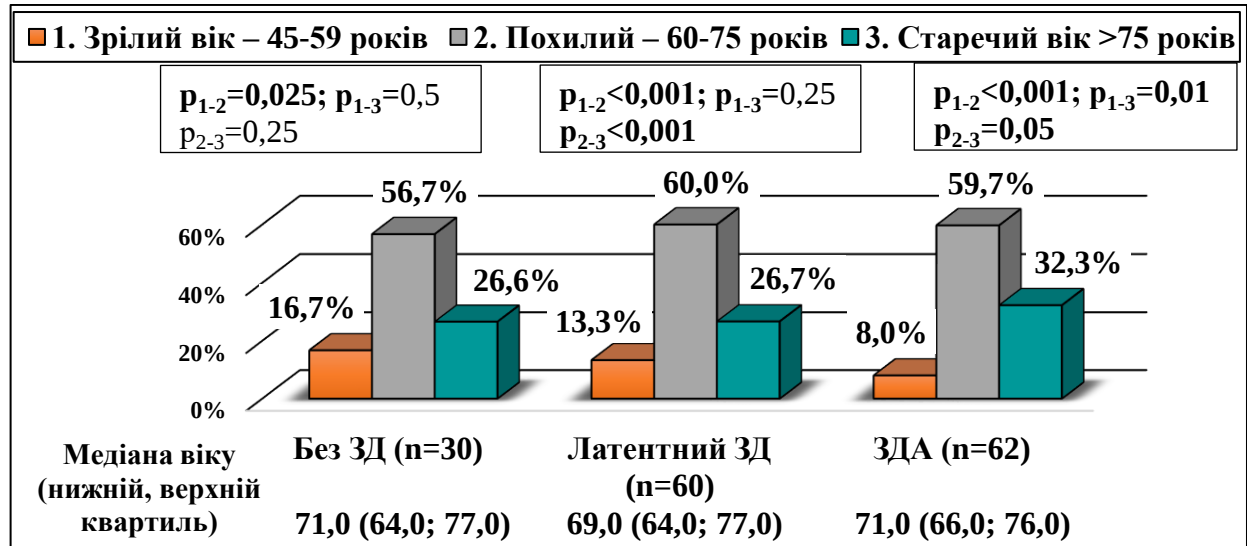
Рисунок 2.2 відображає, що у всіх групах переважали хворі чоловічої статі (80,0 % ( $p<0,1$ ), 68,3 % ( $p=0,005$ ) і 72,6 % ( $p<0,001$ ) відповідно). Розподіл чоловіків і жінок у трьох групах не відрізнявся ( $p=0,5$ ).



Примітка. Різниця розподілу чоловічої та жіночої статі у трьох групах за критерієм  $\chi^2$  недостовірна ( $p=0,5$ ).

**Рисунок 2.2 – Гендерний розподіл пацієнтів (у %)**

Розподіл вікових груп за критеріями ВООЗ (зрілий – 45-59, похилий – 60-75 та старечий вік – >75 років) продемонстрував, що обстежені групи хворих однорідні за віком з перевагою пацієнтів похилого віку (рис. 2.3).



Примітки: 1. Різниця вікового розподілу в трьох групах за критерієм  $\chi^2$  недостовірна ( $p=0,75$ );

2. Різниці медіан у трьох незалежних групах розрахована за Kruskal-Wallis ANOVA & Median test for all groups недостовірна ( $p=0,85$ ).

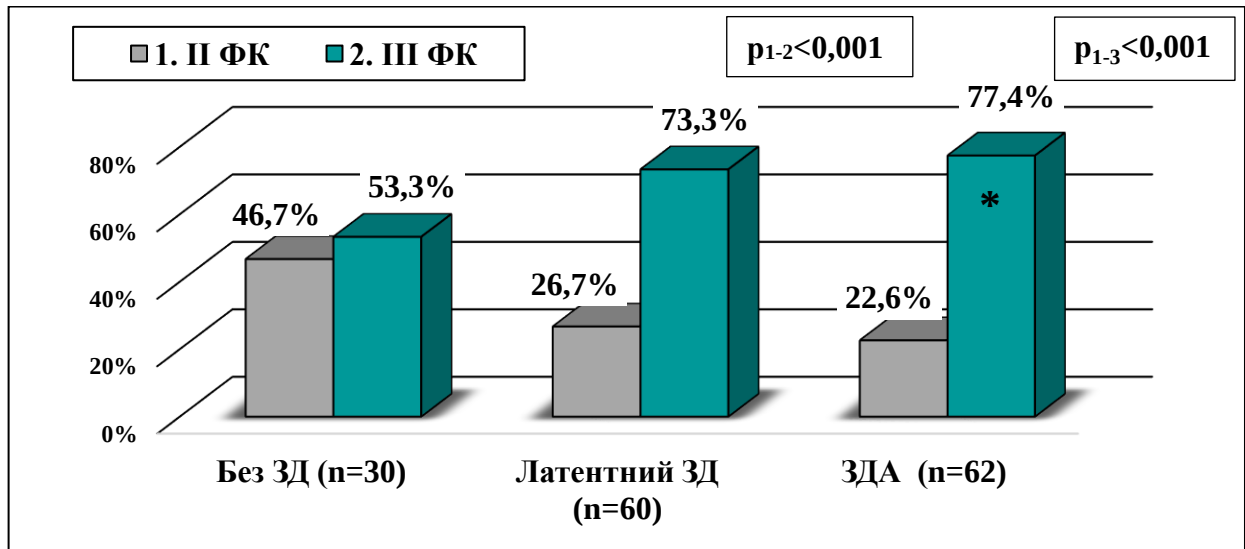
**Рисунок 2.3 – Віковий розподіл пацієнтів (у %)**

У проведене дослідження ввійшли лише пацієнти із ХСНзн ФВ ЛШ, II-A стадією за Стражеско-Василенко і II-III ФК за NYHA

Анамнестично було виявлено, що в загальній групі обстежених тривалість задишки при звичайному для хворого фізичному навантаженні коливалася від 4 до 18 і в середньому склала  $8,4 \pm 1,1$  років. Натомість визначений термін маніфестації набрякового синдрому знаходився в межах від 2 до 15, у середньому  $6,7 \pm 0,9$  років.

Частота ФК ХСН у різних групах наведена на рис. 2.4. Спостерігалось, що в усіх клінічних групах переважала частота реєстрації III ФК. Статистично

значима перевага за частотою реєстрації випадків ІІІ ФК над ІІ ФК підтверджена в другій та третій клінічній групах.



Примітки. 1. Різниця розподілу ФК ХСН за NYHA у трьох групах за критерієм  $\chi^2$  достовірна ( $p=0,049$ );

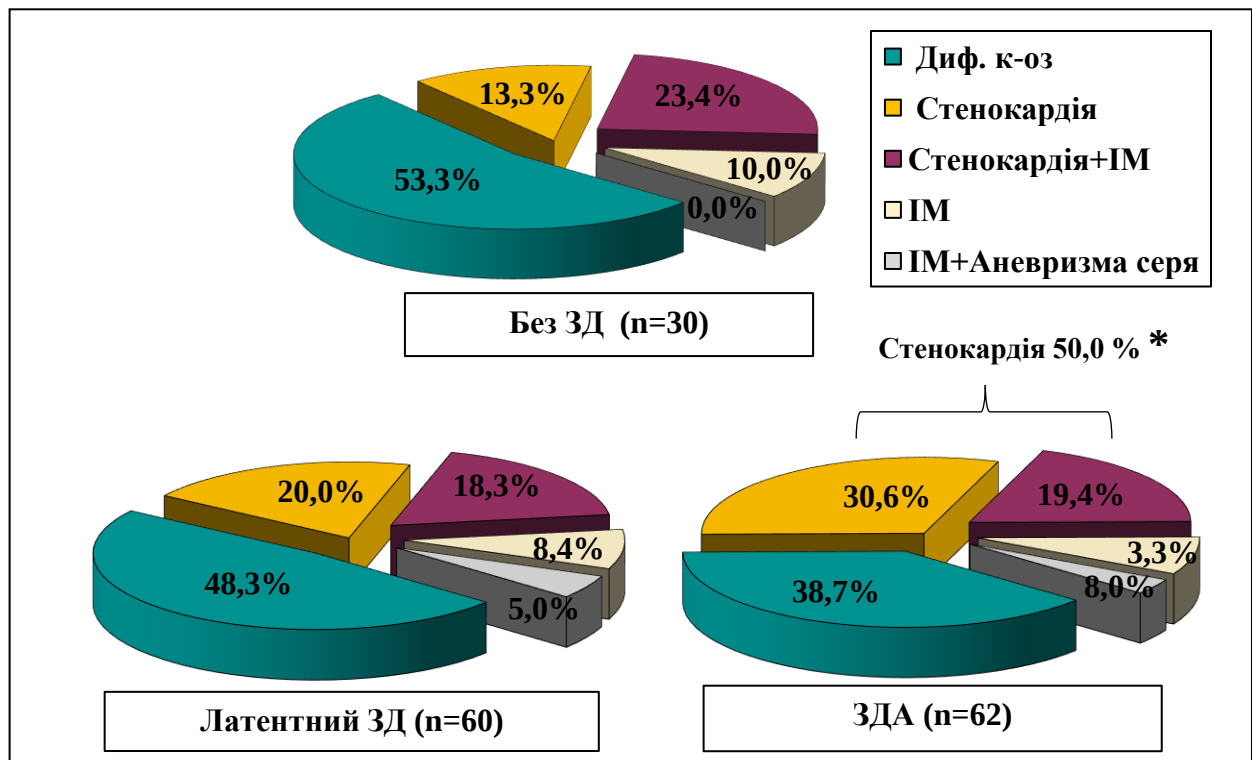
2. \* –  $p=0,02$  порівняно із групою без ЗД.

**Рисунок 2.4 – Розподіл пацієнтів за функціональним класом ХСН (у %)**

У дослідження були включені пацієнти із ХСН ішемічної в поєднанні з гіпертензивною етіологіями. Верифікація стенокардії напруги та інших форм стабільної ішемічної хвороби серця серед пацієнтів у більшості випадків здійснювалася за наявності типових нападів стенокардії в поєднанні з позитивними результатами раніше проведених інструментальних обстежень (зазначених у рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (2013) та наказу МОЗ України № 709 від 02.11.2015 р.), що було підтверджено документацією. Також у дослідження були включенні хворі із перенесеним ІМ (постінфарктний кардіосклероз), дифузним кардіосклерозом та хронічною аневризмою серця.

Розподіл пацієнтів за формами стабільної ІХС, включаючи їх поєднання представлений на рисунку 2.5. Виявлено, що у пацієнтів із ЗДА достовірно

частіше діагностували стенокардію порівняно із пацієнтами без ЗД (50,0 % проти 36,7 %,  $p=0,049$ ).



Примітки: 1. Різниця розподілу різних форм ІХС за критерієм  $\chi^2$  недостовірна ( $p>0,25$ );

2. \* –  $p=0,049$  порівняно із групою без ЗД.

**Рисунок 2.5 – Розподілу пацієнтів за формами стабільної ІХС (у %)**

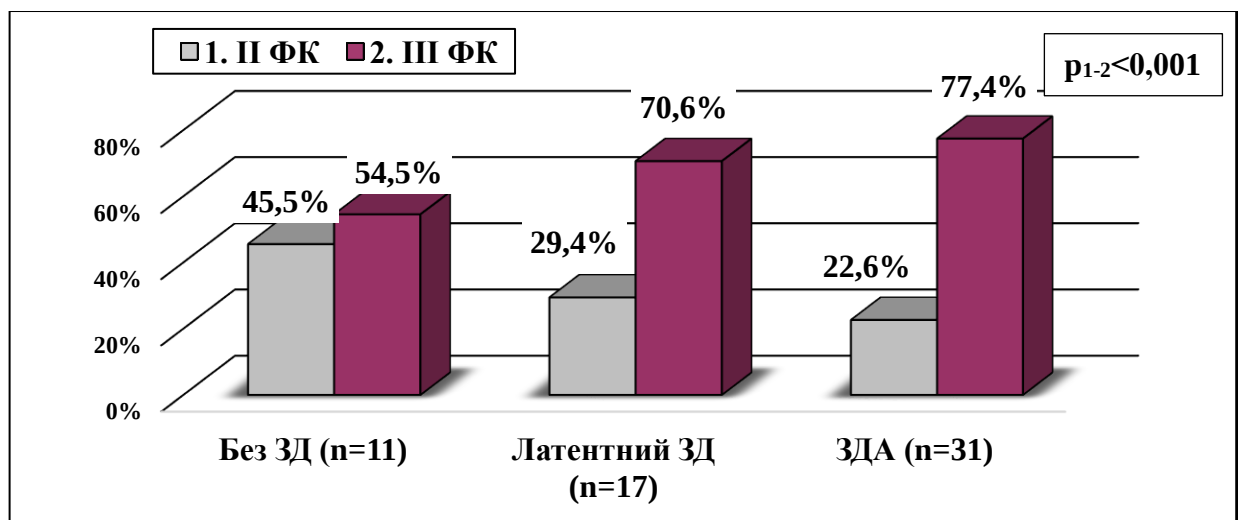
Виявлено, що у загальній групі обстежених анамнестично термін виникнення проявів та/або вперше поставленого діагнозу ІХС коливався від 4 до 30 і в середньому склав  $13,6 \pm 0,5$  років. Визначений термін виникнення стенокардії, серед 59 пацієнтів (38,8 % від загальної кількості), знаходився в межах від 4 до 20 і в середньому склав  $10,7 \pm 0,6$  років.

Тривалість стенокардитичного анамнезу, представлена як медіана та верхній, нижній квартилі, між групами не відрізнялася (група без ЗД – 7,0 (5,0; 15,0), пацієнти із латентним ЗД – 11,0 (9,0; 12,0) та із ЗДА – 10,0 (6,0; 15,0), ( $p=0,25$ ). Однак оцінюючи розподіл пацієнтів враховуючи тривалість стенокардії в межах до 5 років, від 5 до 10 та >10 років), у клінічних групах із латентним ЗД

та ЗДА спостерігалася достовірно більша частота реєстрації осіб із тривалістю стенокардії більше 5 років ( $p<0,001$ ).

Аналізуючи результати розподілу ФК стенокардії серед 59 пацієнтів (кількість пацієнтів із стенокардією серед загальної кількості включених у дослідження), згідно анамнестичних даних, спостерігалася перевага III ФК – 71,2 %,  $p<0,001$ .

В усіх групах переважала кількість пацієнтів із III ФК стенокардії. Однак, достовірна перевага III ФК підтверджена лише у клінічній групі із ЗДА (рис. 2.6).



Примітка. Різниця розподілу ФК стенокардії у трьох групах за критерієм  $\chi^2$  недостовірна ( $p=0,35$ ).

**Рисунок 2.6 – Розподіл пацієнтів за функціональним класом стабільної стенокардії (у %)**

Відсутність статистичної різниці розподілу ФК стенокардії у групі із латентним ЗД, на нашу думку, можна обґрунтувати недостатньою вибіркою.

Згідно анамнестичних даних, різниці у давності перенесеного ІМ між групами не виявлено (у групі без ЗД 5,0 (4,0; 15,0), із латентним ЗД 10,0 (9,0; 13,0) та із ЗДА 8,0 (6,0; 11,5) ( $p=0,11$ ). Однак у групах із латентним ЗД та ЗДА спостерігалася більша кількість пацієнтів із терміном після ІМ більше 5 років ( $p=0,01$  та  $p=0,001$  відповідно).

Серед обстежених з ІМ (49 осіб) 30,6 % пацієнтів (15 осіб) перенесли повторний ІМ. Різниці в розподілі пацієнтів з повторним ІМ та перенесеною реваскуляризацією в анамнезі у трьох групах не виявлено. У пацієнтів без ЗД повторний ІМ спостерігався у 30,0 %, у пацієнтів із латентним ЗД у 28,3 % та із ЗДА у 35,0 %,  $p=0,84$ . Реваскуляризація була проведена у 30,0 %, 33,3 % та 35,0 % пацієнтів відповідно ( $p=0,96$ ).

До проведеного дослідження увійшли лише пацієнти із III стадією ГХ, дуже високого ризику серцево-судинних ускладнень. Анамнестично виявлено, що в загальній групі обстежених терміни виникнення підвищення артеріального тиску коливалися від 5 до 30 і в середньому склав  $18,1 \pm 0,56$  років. У таблиці 2.2 представлена клінічна характеристика ГХ клінічних груп дослідження.

**Таблиця 2.2 – Розподіл характеристик артеріальної гіпертензії у пацієнтів**

| Характеристика                                      | Без ЗД (n=30)                    | Латентний ЗД (n=60)              | ЗДА (n=62)                     |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| <i>Тривалість гіпертензивного анамнезу</i>          |                                  |                                  |                                |
| Тривалість ГХ, (роки)                               | $17,6 \pm 1,40$<br>15,5 (15; 25) | $17,3 \pm 0,87$<br>20 (10; 21,5) | $19,2 \pm 0,86$<br>20 (15; 25) |
| до 5 років                                          | 0 (0,0 %)                        | 0 (0,0 %)                        | 0 (0,0 %)                      |
| 5-10 років                                          | 7 (23,3 %)                       | 16 (26,7 %)                      | 12 (19,4 %)                    |
| >10 років                                           | 23 (76,7 %)                      | 44 (73,3 %)                      | 50 (80,6 %)                    |
| <i>Ступінь АГ (ESC, 2013) на момент поступлення</i> |                                  |                                  |                                |
| Нормальний АТ                                       | 4 (13,3 %)                       | 2 (3,3 %)                        | 4 (6,4 %)                      |
| I ступінь                                           | 6 (20,0 %)                       | 9 (15,0 %)                       | 10 (16,2 %)                    |
| II ступінь                                          | 11 (36,7 %)                      | 19 (31,7 %)                      | 17 (27,4 %)                    |
| III ступінь                                         | 7 (23,3 %)                       | 23 (38,3 %)                      | 20 (32,3 %)                    |
| Гіпотонія                                           | 2 (6,7 %)                        | 7 (11,7 %)                       | 11 (17,7 %)                    |

Наведені дані відображають подібну тривалість гіпертензивного анамнезу в пацієнтів ( $p=0,29$ ). Також між групами статистично не відрізнялася частота реєстрації випадків ГХ тривалістю більше 5 років,  $p=0,75$ . Однак спостерігалася

тенденція до більш високого АТ на момент поступлення та водночас більшою кількістю випадків обездоговленої гіпертонії серед пацієнтів другої та третьої клінічних груп ( $p=0,25$ ).

У проведені дослідження увійшли пацієнти із порушеннями ритму та провідності. Не дивлячись на те, що фібриляція передсердь (ФП) призводить до гемодинамічних змін, які істотно погіршують перебіг ХСН і суттєво впливають на її прогноз, наявність її у пацієнтів не було виділеною нами критерієм невключення до дослідження. ФП складає значний відсоток порушень ритму, що супроводжують ХСНзФВ ЛШ і її асоціація із ЗД, як з анемією, так і без анемії, має вагоме клінічне значення та потребує детального вивчення. Згідно класифікації європейських рекомендацій 2016 року, до дослідження увійшло 58 пацієнтів із ФП (38,2 % від загальної кількості), серед яких, хворих з постійною формою ФП – 40 осіб (26,3 % від загальної кількості) та 18 (11,8 %), які мали рецидивні форми ФП, такі як персистуюча та пароксизмальна. Розподіл форм ФП між групами був однаковий – постійна та рецидивна ФП у групі без ЗД 26,7 % та 10,0 %, у групі із латентним ЗД 23,3 % та 13,3 % і в групі зі ЗДА 29,0 % та 11,3 % відповідно, усі  $p>0,90$ .

Серед 152 хворих із ХСНзФВ ЛШ у 105 (69,0 %) було виявлено внутрішньошлуночкові порушення провідності – блокади ніжок пучка Гіса. Останні частіше реєструвались у групах з супутнім латентним ЗД (71,1 %) та ЗДА (75,8 %) проти 50,0 % ( $p=0,064$  та  $p=0,036$  відповідно).

Із супутніх захворювань, на які акцентувалася увага у дослідженні, був цукровий діабет (ЦД) II типу. Його діагностували у 44 (28,9 %) обстежених. При цьому ЦД визначали в групах хворих майже в однаковому відсотковому співвідношенні (23,3 % у групі без ЗД, 28,3 % у групі із латентним ЗД та 32,2 % у хворих із ЗДА, усі  $p>0,61$ ).

На момент обстеження усім пацієнтам проводилося антропометричне дослідження із розрахунком індексу маси тіла (ІМТ), що дозволило оцінити наявність та ступінь ожиріння. Показники ІМТ трактувались згідно класифікації (ВООЗ 1997). Оптимальний ІМТ у межах 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>, надлишкова маса – 25-

29,9 кг/м<sup>2</sup>; ожиріння I ступеня – 30-34,9 кг/м<sup>2</sup>; II ступеня – 35-39,9 кг/м<sup>2</sup>; III ступеня –  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>. Серед загальної кількості обстежених 55 (36,2 %) пацієнтів мали нормальну масу тіла (МТ) та надлишкову 97 (63,8 %). Відповідно надлишкова МТ виявлена у 52 (34,2 %) пацієнтів, I-ий ступінь ожиріння у 21 (13,8 %), II-ий у 16 (10,5 %) та III-ій у 8 (5,3 %).

Розглянувши розподіл пацієнтів за ІМТ серед виділених клінічних груп (табл. 2.3), ми не виявили суттєвих відмінностей ( $p=0,056$ ). В усіх групах переважала кількість пацієнтів з надлишковою МТ. Однак, виявлено тенденцію до зменшення МТ у пацієнтів із супутніми порушеннями обміну заліза.

**Таблиця 2.3 – Розподіл пацієнтів за показниками маси тіла**

| Ознаки                                                | Без ЗД (n=30) | Латентний ЗД (n=60) | ЗДА (n=62)  |
|-------------------------------------------------------|---------------|---------------------|-------------|
| <b>Нормальна МТ</b>                                   | 7 (23,3 %)    | 23 (38,3 %)         | 25 (40,3 %) |
| <b>Надлишкова МТ</b>                                  | 23 (66,7 %)   | 37 (61,7 %)         | 37 (59,7 %) |
| <i>Структура розподілу пацієнтів з надлишковою МТ</i> |               |                     |             |
| Передожиріння                                         | 13 (43,3 %)   | 17 (28,3 %)         | 22 (35,5 %) |
| I ступінь ожиріння                                    | 4 (13,3 %)    | 10 (16,7 %)         | 7 (11,4 %)  |
| II ступінь ожиріння                                   | 4 (13,3 %)    | 9 (15,0 %)          | 3 (4,8 %)   |
| III ступінь ожиріння                                  | 2 (6,8 %)     | 1 (1,7 %)           | 5 (8,0 %)   |

Доволі принциповим для хворих з ХСН є визначення функції нирок, оскільки саме пацієнти з нирковою дисфункцією (НД) мають суттєво вищий комбінований ризик смерті чи настання кардіоваскулярних ускладнень. Нами була здійснена оцінка ренальної функції та діагностика хронічної хвороби нирок (ХХН). При ХСН НД звичайно діагностується за величиною розрахованої ШКФ  $< 60$  мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>).

Отримані результати засвідчили, що із загальної кількості обстежених НД спостерігалась у 49 (32,2 %) хворих. Під час аналізу частоти реєстрації НД та значень ШКФ серед клінічних груп, в усіх переважала кількість пацієнтів із збереженою функцією нирок ( $p=0,29$ ) (табл. 2.4). Однак, виявлено достовірно нижчу ШКФ у групі ЗДА порівняно із групою хворих без ЗД (66,2 проти 74,9

мл/(хв·1,73 м<sup>2</sup>) відповідно,  $p=0,04$ ). У групі з латентним ЗД також спостерігалася менша ШКФ, однак не достовірно (68,2 проти 74,9 мл/(хв·1,73 м<sup>2</sup>) відповідно,  $p=0,06$ ). Різниця медіан у трьох незалежних групах також не достовірність ( $p=0,10$ ).

**Таблиця 2.4 – Показники частоти реєстрації ниркової дисфункції та швидкості клубочкової фільтрації нирок у пацієнтів**

| Ознаки                                           | Без ЗД (n=30)        | Латентний ЗД (n=60)  | ЗДА (n=62)             |
|--------------------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------|
| Пацієнти із ШКФ <60 мл/(хв·1,73 м <sup>2</sup> ) | 7 (23,3 %)           | 18 (30,0 %)          | 24 (38,7 %)            |
| Значення ШКФ мл/(хв·1,73 м <sup>2</sup> )        | 74,9<br>(60,6; 86,7) | 68,2<br>(55,7; 76,5) | 66,2 *<br>(54,9; 79,6) |

Примітка. \* –  $p=0,04$  порівняно із групою без ЗД.

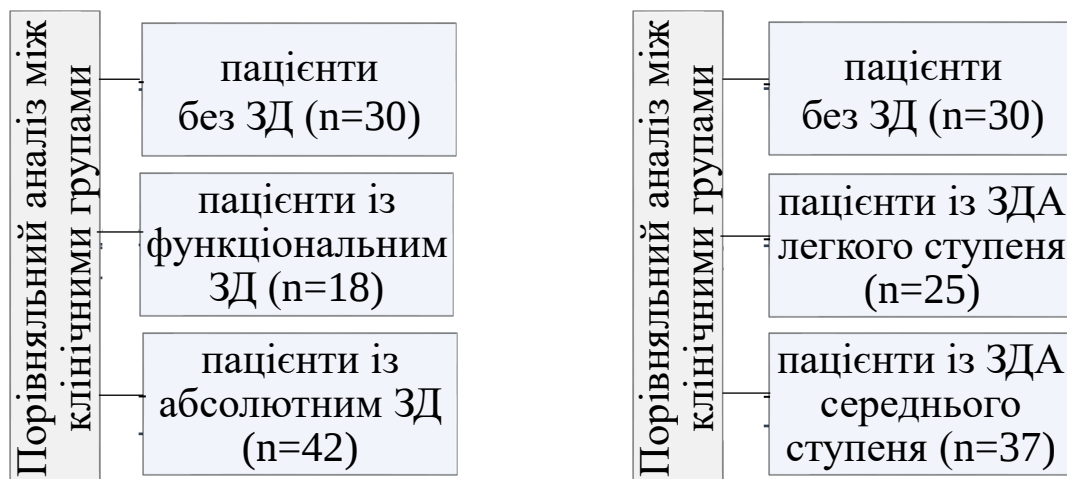
Проведене порівняння клінічних груп дослідження продемонструвало, що у пацієнтів з ХСНзНФВ ЛШ наявність супутнього ЗД асоційовано з більшою частотою реєстрації тяжкого, III ФК ХСН за NYHA (хворі з IV ФК ХСН в дослідження не включались), випадків стенокардії напруги III ФК (хворі з IV ФК стенокардії в дослідженні не спостерігались), неконтрольованого перебігу ГХ та гіпотонії (обезголовлена гіпертензія), збільшенням частоти реєстрації блокад ніжок пучка Гіса за даними ЕКГ та достовірно нижчих показників ШКФ.

Отримані дані, певним чином, визначають особливості перебігу ХСН у хворих супутнім ЗД.

## 2.2 Дизайн проведеного дослідження

На першому етапі дослідження пацієнтам проводилося загально-клінічне обстеження з верифікацією залізодефіциту та розподіл хворих до визначених трьох основних вищезазначених клінічних груп.

Для більш детального вивчення клінічного перебігу ХСНзФВ ЛШІ залежно від варіанту ЗД, аналіз досліджуваних параметрів, крім виділених основних клінічних груп, здійснювався між групами хворих без порушень обміну заліза та окремо із функціональним ЗД та абсолютним ЗД, а також між хворих без порушень обміну заліза та окремо із легким ступенем ЗДА та з середнім ступенем ЗДА (рис. 2.7).



**Рисунок 2.7 – Додаткове порівняння**

На цьому етапі визначали фізичну здатність пацієнтів, структурно-функціональні зміни стану серцево-судинної системи та рівень якості життя хворих із ХСНзФВ залежно від варіанту ЗД.

Другий етап дослідження передбачав визначення клінічної ефективності феротерапії у хворих ХСНзФВ ЛШІ із латентним ЗД і ЗДА та оцінку ефективності феротерапії в комбінації із метаболічною терапією у хворих на ЗДА.

У якості лікування ХСН усі хворі отримували стандартну терапію, зазначену сучасними Рекомендаціями Асоціації кардіологів України (2017) з урахуванням ішемічної та гіпертензивної етіології ХСН та коморбідних станів, таких як ФП. Стандартна терапія включала застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокаторів рецепторів до ангіотензину II (БРАП), бета-адреноблокаторів (БАБ), антагоністів

мінералокортикоїдних рецепторів, торасеміду, дігосину. Ураховуючи, що всі включені у дослідження пацієнти мали дуже високий додатковий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, крім вищеперерахованих засобів всім хворим були призначені ацетилсаліцилова кислота (АСК) (крім пацієнтів, які отримували антикоагулянти) та аторвастатин. При наявності ФП з тахісистолією шлуночків призначався дігосин. Крім того, за показами, призначали нітрати, антагоністи кальцію, тіазидні/тіазидоподібні діуретики та пероральні антикоагулянти. Крім того, кожному пацієнту, для підтримки еуволемії, підбирали ефективну дозу петльового діуретика – торасеміду. Дози лікарських засобів були підібрані індивідуально із урахування клінічного стану пацієнтів.

Перед початком лікування з пацієнтами та їх родичами проводилися бесіди щодо важливості дотримання рекомендацій, режиму та дозування лікарських засобів.

У таблиці 2.5 представлена характеристика основного лікування пацієнтів з ХСНзНФВ ЛШ та супутніми порушеннями обміну заліза.

**Таблиця 2.5 – Характеристика основного лікування пацієнтів з ХСНзНФВ ЛШ та супутніми порушеннями обміну заліза**

| Лікарський засіб/група лікарських засобів               | n=122 |       |
|---------------------------------------------------------|-------|-------|
|                                                         | n     | %     |
| <b>Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту</b> | 32    | 53,3  |
| <b>Блокатори рецепторів до ангіотензину II</b>          | 18    | 30,0  |
| <b>Бета-адреноблокатори</b>                             | 53    | 88,3  |
| <b>Спіронолактон</b>                                    | 59    | 98,3  |
| <b>Дігосин</b>                                          | 5     | 8,30  |
| <b>Нітрати</b>                                          | 12    | 20,0  |
| <b>Амлодипін</b>                                        | 24    | 40,0  |
| <b>Тіазидні або тіазидоподібні діуретики</b>            | 26    | 43,3  |
| <b>Варфарин</b>                                         | 7     | 11,7  |
| <b>Ацетилсаліцилова кислота</b>                         | 53    | 88,3  |
| <b>Аторвастатин</b>                                     | 60    | 100,0 |
| <b>Аміодарон</b>                                        | 8     | 13,3  |

Для уникнення можливого впливу базового лікування на результати феротерапії здійснювалося призначення стандартних схем лікарських засобів. Серед іАПФ надавали перевагу лізіноприлу, серед БРА – вальсартану, БАБ – бісопрололу, серед блокаторів мінералокортикоїдних рецепторів – спіронолактону, антагонітів кальцію – амлодипіну, антиагрегантів – АСК, пероральних антикоагулянтів – варфарину, гіполіпідемічних засобів – аторвастатину.

Усі досліджувані групи пацієнтів із порушеннями обміну заліза (включаючи внутрішньогруповий поділ пацієнтів) були співставними за схемами стандартного лікування ХСН.

У якості феротерапії усім хворим із ЗДА 62 (100,0 %) та 30 (50,0 %) із латентним ЗД додатково до стандартного лікування було призначено 320 мг сульфату заліза безводного, еквівалентного 100 мг заліза двовалентного і 60 мг аскорбінової кислоти в одній таблетці два рази на добу перед їжею упродовж 6 місяців для пацієнтів із ЗДА та в дозі однієї таблетки раз добу – для пацієнтів із латентним ЗД. Дозування зазначене інструкцією застосування лікарського засобу від виробника.

У групі із ЗДА крім феротерапії 30 (48,4 %) пацієнтів отримували метаболічну терапію L-карнітином у дозі 500 мг упродовж 6 місяців методом випадкової вибірки.

Що стосується лікування пацієнтів із латентним ЗД рандомізація призначення додаткового лікування здійснювалася також методом випадкових чисел, однак виключно серед пацієнтів із абсолютним ЗД. Решта пацієнтів із супутнім латентним ЗД, що налічувала 18 хворих із функціональним та 12 із абсолютним ЗД, феротерапію не отримувала.

У випадках виникнення побічних ефектів сульфату заліза, таких як легка нудота, діарея, стійкий закреп, біль в епігастрії, пацієнтам зменшувалася кратність прийому лікарського засобу до однієї таблетки 320 мг заліза сульфату 1 раз на добу перед їжею до зменшення проявів небажаних ефектів (відповідно до інструкції застосування лікарського засобу). При зменшенні або зникненні

негативних проявів здійснювалося збільшення кратності прийому до стандартного із продовженням загальної тривалості феротерапії до 6 місяців.

### **2.3 Характеристика методів дослідження**

*Загально-клінічне обстеження* включало детальне опитування та вивчення медичної документації пацієнта з метою вивчення особливостей анамнезу, з'ясування наявності та тривалості ІХС, ГХ, порушень ритму і провідності серця, набрякового синдрому, вивчався лікувальний анамнез (гемотрансфузії чи парентеральне введення заліза терміном до 3-х місяців та загалом прихильність до лікування і виконання призначень лікаря); виявлення критеріїв включення та не включення до дослідження; встановлення основного діагнозу та супутньої патології; формування клінічних груп дослідження.

Фізикальне обстеження пацієнтів здійснювалося за стандартним алгоритмом. Під час об'єктивного обстеження також визначали та розраховували ряд антропометричних показників, таких як зріст, маса, ІМТ та площа поверхні тіла, що мають значення для виявлення надлишкової маси, типу ожиріння, оцінки деяких морфологічних параметрів серця.

### **Лабораторні методи**

Лабораторні методи включали загальний аналіз крові (Hgb, еритроцити (Rbc), лейкоцити, лейкограма, ШОЕ, гематокрит (Hct) з розрахунком еритроцитарних індексів – MCV (середній об'єм еритроциту), MCH (середній вміст гемоглобіну в еритроциті), MCHC (середня концентрація гемоглобіну в еритроциті). Визначали основні біохімічні показники: негемоглобінове ЗС крові, феритин, сечовина та креатинін з наступним розрахунком ШКФ, глюкоза плазми крові (натще).

Розрахунок еритроцитарних індексів здійснювався за допомогою загальноприйнятих стандартизованих формул. Нормативні показники MCV склали 80-100 фл, MCH 27-34 пг, MCHC – 32-36 г/дл [63].

Визначення ЗС (мкмоль/л), феритину (мкг/л) та ЗЗЗС (мкмоль/л), здійснювалося з використанням реагентів FERRO-FERROZINA, FERRITIN Latex та TIBC ("BioSystems", Іспанія) за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора BTS-370 Plus ("BioSystems", Іспанія).

ЗС визначали колориметричним методом. Визначення феритину методом хемілюмінесцентного імуноаналізу.

НТЗ визначали як співвідношення ЗС до ЗЗЗС,  $\times 100 \%$  [63].

Для оцінки функціонального стану нирок у пацієнтів із ХСН, визначали плазмовий рівень креатиніну та величину ШКФ, яку розраховували за формулою CKD-EPI. Дисфункцію нирок вважали при ШКФ  $< 60$  мл/(хв $\cdot$ 1,73 м<sup>2</sup>) [96].

### **Оцінка толерантності до фізичного навантаження**

*Толерантність до фізичного навантаження (ТФН)* пацієнтів визначали на початку дослідження під час лікування за допомогою проби з 6-хвилинною ходьбою (ПШХ). Дистанція за результатами ПШХ – відстань, пройдена звичайним кроком за 6 хвилин до появи задишки і/або втоми. До початку проби кожному пацієнту пояснювали його методику. Пробу проводили в розміченому по 1 метру коридорі довжиною 25 метрів. Перед її проведенням пацієнт 10-15 хвилин знаходився в стані спокою. Час контролювали за допомогою секундоміра. Хворий повинен був протягом 6 хвилин пройти дистанцію, яку він може подолати. У разі виникнення задишки, м'язової втоми, болю в ногах темп уповільнювався. Досліджуваному дозволяли зупинятися і відпочивати впродовж зазначеного часу. По закінченню 6 хвилин вимірювалась пройдена дистанція. Відносними протипоказами до проведення проби вважали – початкову ЧСС  $< 50$  уд./хв та  $> 120$  уд./хв, а також систолічний АТ  $> 180$  мм рт. ст.

та/або діастолічний АТ  $>120$  мм рт. ст. [101]. Показами до негайного припинення проби були: біль у ділянці серця, поява сильної задишки, судоми в нижніх кінцівках, порушення рівноваги, запаморочення, різка блідість шкірних покривів [101].

Пройдена дистанція, яка відповідає чотирьом ФК ХСН представлена в таблиці 2.6.

**Таблиця 2.6 – Нормативні показники дистанції проби з 6-хвилинною ходьбою залежно від функціонального класу ХСН за NYHA**

| <b>ФК ХСН</b> | <b>Дистанція за результатами ПШХ, м</b> |
|---------------|-----------------------------------------|
| ХСН відсутня  | $>551$                                  |
| ФК I          | 426-550                                 |
| ФК II         | 301-425                                 |
| ФК III        | 151-300                                 |
| ФК IV         | $<150$                                  |

### **Оцінка якості життя**

Для визначення показників якості життя (ЯЖ) використовували специфічну методику для хворих з ХСН – Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), запропоновану Т. Rector та J. Cohn в 1985 році [17]. Опитувальник хворий заповнював самостійно і оцінював свій стан за останній місяць. Анкета включає 21 питання і орієнтована на симптоми СН, оцінку важкості виконання фізичного навантаження у повсякденному житті, труднощі в професійній діяльності, а також охоплює стан психоневрологічної сфери пацієнта і не бажані ефекти лікарських засобів. Симптоми оцінюються по 5-бальній шкалі, де 0 балів – відсутність ознаки, 5 – максимальний її прояв. Найкращий показник ЯЖ – 0 балів, найгірший – 105.

Крім того, використовувався неспецифічний опитувальник SF-36 (Ware J.E. et al, 1992). Анкета складається з 36 питань, які розділені на 8 шкал: фізична активність, роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності, загальне

здоров'я, соціальна активність, роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності, психічне здоров'я.

Шкали групуються у два загальні показники – «фізичний компонент здоров'я» (ФКЗ) і «психічний компонент здоров'я» (ПКЗ).

Показники кожної шкали варіюють між 0 і 100 балами, де 100 презентує повне здоров'я. Перед вираховуванням показників здійснюється перекодування відповідей, потім їх сумація згідно запропонованою методикою [190].

### **Інструментальні методи дослідження**

*ЕКГ-дослідження* передбачало реєстрацію ЕКГ у 12 стандартних відведеннях на 12-канальному електрокардіографі зі швидкістю запису 50 мм/хв. Аналіз показників ЕКГ передбачав визначення порушення ритму серця і провідності, ознак гіпертрофії лівого шлуночка за критерієм Sokolow-Lyon ( $RV5(6) + SV1 \geq 35$  мм), змін реполяризації та патологічного зубця Q або QS.

*Ехо-кардіографічне(ЕхоКГ) дослідження.* Стан кардіогемодинаміки вивчався методом двомірної (М- та В-режимах) ЕхоКГ на апараті Toshiba SSH-YO (60) (Японія) трансторакальним методом відповідно до рекомендацій Американської асоціації ехокардіографії (ASE). При цьому оцінювали кінцево-діастолічний і кінцево-систолічний розміри ЛШ (КДР і КСР), кінцево-діастолічний і кінцево-ситолічний об'єми ЛШ (КДО і КСО), товщину задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ) і міжшлуночкової перетинки (ТМШП), фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), розмір лівого передсердя (ЛП), ударний і хвилинний об'єми крові (УО і ХОК).

ФВ ЛШ вираховували за модифікованою формулою, яку запропонував J.S. Simpson [155]. Відповідно до сучасних Національних та Європейських рекомендацій, ФВ ЛШ  $\leq 40\%$  оцінювали як знижену [14, 162].

Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) розраховували за формулою Devereux R. B. Індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) розраховували як відношення ММЛЖ до площі тіла [155].

Площа тіла вираховували за Gehan:

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = 0,0235 \times \text{маса (кг)}^{0,51456} \times \text{зріст (см)}^{0,42246}.$$

За критерій гіпертрофії ЛШ прийнятий  $\text{ІММЛШ} \geq 115 \text{ г/м}^2$  у чоловіків і  $\geq 95 \text{ г/м}^2$  у жінок. Структурно-геометричне ремоделювання міокарда ЛШ оцінено шляхом підрахунку відносної товщини його стінок (ВТС). Тип ремоделювання ЛШ визначали відповідно до критеріїв A. Genua (1992).

Наявність ЕхоКГ-ознак діастолічної дисфункції та її варіант визначали згідно сучасних рекомендацій ASE та європейської Асоціації з серцево-судинної візуалізації (EACVI).

Усі вимірювання здійснювалися протягом не менше трьох серцевих циклів, а потім отримані результати усереднювалися.

### Методи статистичного аналізу

Опрацювання даних дослідження проводили за допомогою прикладних програм “Excel” та “STATISTICA 10.0”. Представлення результатів виконували за допомогою методик параметричної і непараметричної статистики. Методи описової статистики включали частоту виявлення ознак у вибірці (%) та для кількісних показників – медіана, верхній та нижній квартилі. Критерій Шاپіро-Уїлка та Колмогорова-Смірнова застосували для визначення нормальності розподілу показників у вибірці [56].

Достовірність різниці показників між групами перевірялась за допомогою параметричного t-критерію Стюдента або непараметричного U-критерію Манна – Уїтні і критерію Краскела-Уолісса для медіан вибірок (Mann–Whitney U-test, Kruskal-Wallis ANOVA & Median test for all groups) [56]. Різниця вважалась достовірною при значенні  $p < 0,05$ . Для аналізу якісних показників було застосовано критерій  $\chi^2$  Пірсона.

Пошук незалежних предикторів важкості перебігу та рівня ЯЖ у пацієнтів з ХСНзнФВ та супутнім порушенням обміну заліза та предикторів ефективного лікування даних хворих здійснювали шляхом непараметричного кореляційного

аналізу Спірмена (Spearman Rank Order Correlation) і побудови множинної лінійної покрокової регресії. Інформативність прогнозування була оцінена за допомогою коефіцієнту множинної регресії (коефіцієнту детермінації) та критерію Фішера. Інформативність, чутливість і специфічність прогнозування визначали за рекомендаціями [56].

Для уточнення сили впливу визначених незалежних предикторів на вихідний параметр розраховувалось відношення величини  $\beta$ -коефіцієнта предиктора до суми всіх  $\beta$ , що представлялося у %. Крім того, здійснювався розрахунок критичних величин для незалежних предикторів і відношення шансів подій. Останні демонстрували ймовірність (шанси) реалізації очікуваної події при умовах відповідності предиктора критичній величині. Критичні величини для конкретних предикторів у разі їх кількісного формату визначали як медіану значення показника в проаналізованій вибірці хворих. При цьому зменшення медіани характеризувало зменшення і збільшення – збільшення вихідного параметру відповідно (у разі прямого зв'язку і навпаки – у разі зворотного). Предиктори якісного формату були представлені як мінімальний і максимальний бал (0 або 1).

Достовірності змін кількісних показників у групах лікування здійснювали за критерієм Вілкоксона для зв'язаних вибірок (Wilcoxon matched pairs test) [56].

### РОЗДІЛ 3

## ЛАБОРАТОРНІ, КЛІНІЧНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ЗІ ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ПРИ РІЗНИХ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ВАРІАНТАХ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТУ

### 3.1 Показники червоного паростка крові та ферокінетики у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду залежно від порушень обміну заліза

Результати аналізу лабораторних показників продемонстрували, що рівень Hgb у пацієнтів без ЗД склав 136,0 г/л, значення Rbc  $4,58 \times 10^{12}/\text{л}$ , Hct 0,41, MCV 87,4 фл, MCH 29,2 пг, MCHC 338,4 г/л, ЗС 17,2 мкмоль/л, феритин 177,0 мкг/л, НТЗ 29,6 % та ЗЗЗС 60,1 мкмоль/л. У пацієнтів із латентним ЗД гематологічні показники крім параметрів ферокінетики не являли різниці – концентрація Hgb склала 133,0 г/л ( $p=0,20$ ), кількості Rbc  $4,60 \times 10^{12}/\text{л}$  ( $p=0,98$ ) та Hct 0,40 ( $p=0,14$ ), MCHC 341,0 г/л ( $p=0,59$ ). Розрахункові еритроцитарні індекси MCV та MCH мали тенденцію до нижчих рівнів (85,0 фл,  $p=0,08$  та 28,8 пг,  $p=0,13$ ). Встановлені достовірно нижчі показники ЗС (8,7 мкмоль/л,  $p<0,001$ ), феритину (78,0 мкг/л,  $p<0,001$ ), НТЗ (13,5 %,  $p<0,001$ ) та достовірно вищі значення ЗЗЗС (66,0 мкмоль/л,  $p=0,003$ ) (табл. 3.1).

Згідно з основним розподілом та проведеним аналізом результатів лабораторного дослідження, між групою порівняння пацієнтів без ЗД і пацієнтів із супутньою ЗДА, достовірні відмінності були виявлені за величиною усіх лабораторних параметрів та біохімічних маркерів ЗД. Значення Hgb, Rbc, Hct склали 108,0 г/л ( $p<0,001$ ),  $4,10 \times 10^{12}/\text{л}$  ( $p<0,001$ ) та 0,32 ( $p<0,001$ ); MCV, MCH та MCHC – 80,8 фл ( $p<0,001$ ), 26,3 пг ( $p<0,001$ ) та 320,0 г/л ( $p<0,001$ ); ЗС, феритин, НТЗ та ЗЗЗС – 8,80 мкмоль/л ( $p<0,001$ ), 53,0 мкг/л ( $p<0,001$ ), 10,1 % ( $p<0,001$ ) та 75,6 мкмоль/л ( $p<0,001$ ) відповідно (табл. 3.1).

**Таблиця 3.1 – Показники червоного паростка крові та обміну заліза у пацієнтів**

| Показники                                 | 1. Без ЗД<br>(n=30)     | Порушення обміну заліза   |                         | p                                                     |
|-------------------------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------|
|                                           |                         | 2. Латентний<br>ЗД (n=60) | 3. ЗДА<br>(n=62)        |                                                       |
| <b>Hgb, г/л</b>                           | 136,0<br>(131,0; 149,0) | 133,0<br>(130,0; 143,0)   | 108,0<br>(97,0; 116,0)  | $p_{1-2}=0,20$<br>$p_{1-3}<0,001$<br>$p_{2-3}<0,001$  |
| <b>Rbc, <math>\times 10^{12}/л</math></b> | 4,58<br>(4,44; 5,20)    | 4,60<br>(4,44; 5,0)       | 4,10<br>(3,90; 4,50)    | $p_{1-2}=0,98$<br>$p_{1-3}<0,001$<br>$p_{2-3}<0,001$  |
| <b>Hct</b>                                | 0,41<br>(0,39; 0,43)    | 0,40<br>(0,38; 0,42)      | 0,32<br>(0,31; 0,36)    | $p_{1-2}=0,14$<br>$p_{1-3}<0,001$<br>$p_{2-3}<0,001$  |
| <b>MCV, фл</b>                            | 87,4<br>(83,0; 90,7)    | 85,0<br>(81,3; 89,2)      | 80,8<br>(78,9; 82,5)    | $p_{1-2}=0,08$<br>$p_{1-3}<0,001$<br>$p_{2-3}<0,001$  |
| <b>MCH, пг</b>                            | 29,2<br>(28,4; 30,3)    | 28,8<br>(27,6; 29,5)      | 26,3<br>(24,2; 27,8)    | $p_{1-2}=0,13$<br>$p_{1-3}<0,001$<br>$p_{2-3}<0,001$  |
| <b>MCHC, г/л</b>                          | 338,4<br>(327,9; 347,4) | 341,0<br>(324,7; 348,8)   | 320,0<br>(310,0; 337,9) | $p_{1-2}=0,59$<br>$p_{1-3}<0,001$<br>$p_{2-3}<0,001$  |
| <b>ЗС,<br/>мкмоль/л</b>                   | 17,2<br>(16,0; 20,0)    | 8,70<br>(7,90; 9,60)      | 8,80<br>(6,40; 10,5)    | $p_{1-2}<0,001$<br>$p_{1-3}<0,001$<br>$p_{2-3}=1,0$   |
| <b>Феритин,<br/>мкг/л</b>                 | 177,0<br>(87,0; 237,0)  | 78,0<br>(53,5; 113,0)     | 53,0<br>(38,0; 82,0)    | $p_{1-2}<0,001$<br>$p_{1-3}<0,001$<br>$p_{2-3}<0,001$ |
| <b>НТЗ, %</b>                             | 29,6<br>(25,8; 34,7)    | 13,5<br>(11,8; 15,7)      | 10,1<br>(8,0; 12,5)     | $p_{1-2}<0,001$<br>$p_{1-3}<0,001$<br>$p_{2-3}<0,001$ |
| <b>ЗЗЗС,<br/>мкмоль/л</b>                 | 60,1<br>(57,0; 64,7)    | 66,0<br>(61,2; 70,6)      | 75,6<br>(68,2; 86,5)    | $p_{1-2}=0,003$<br>$p_{1-3}<0,001$<br>$p_{2-3}<0,001$ |

Між групою із латентним ЗД та із ЗДА була виявлена достовірна різниця значень усіх гематологічних показників (усі  $p < 0,001$ ), крім ЗС ( $p = 1,0$ ).

В таблиці 3.2 представлений аналіз гематологічних показників залежно від варіанту латентного ЗД.

**Таблиця 3.2 – Показники червоного паростка крові та обміну заліза у пацієнтів залежно від варіанту латентного ЗД**

| Показники                                 | 1. Без ЗД<br>(n=30)     | Латентний ЗД                        |                                 | p                                                                                                  |
|-------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           |                         | 2. Функціо-<br>нальний ЗД<br>(n=18) | 3. Абсолют-<br>ний ЗД<br>(n=42) |                                                                                                    |
| <b>Hgb, г/л</b>                           | 136,0<br>(131,0; 149,0) | 137,0<br>(130,0; 146,0)             | 133,0<br>(130,0; 139,0)         | $p_{1-2}=0,89$<br>$p_{1-3}=0,10$<br>$p_{2-3}=0,17$                                                 |
| <b>Rbc, <math>\times 10^{12}/л</math></b> | 4,58<br>(4,44; 5,20)    | 4,57<br>(4,22; 4,90)                | 4,60<br>(4,50; 5,04)            | $p_{1-2}=0,57$<br>$p_{1-3}=0,79$<br>$p_{2-3}=0,25$                                                 |
| <b>Hct</b>                                | 0,41<br>(0,39; 0,43)    | 0,41<br>(0,39; 0,43)                | 0,39<br>(0,38; 0,41)            | $p_{1-2}=0,99$<br>$p_{1-3}=0,06$<br>$p_{2-3}=0,15$                                                 |
| <b>MCV, фл</b>                            | 87,4<br>(83,0; 90,7)    | 88,9<br>(83,1; 93,2)                | 84,3<br>(80,7; 86, 7)           | $p_{1-2}=0,57$<br><b><math>p_{1-3}=0,008</math></b><br><b><math>p_{2-3}=0,007</math></b>           |
| <b>MCH, пг</b>                            | 29,2<br>(28,4; 30,3)    | 29,5<br>(29,5; 30,5)                | 28,1<br>(27,3; 29,3)            | $p_{1-2}=0,38$<br><b><math>p_{1-3}=0,01</math></b><br><b><math>p_{2-3}=0,006</math></b>            |
| <b>MCHC, г/л</b>                          | 338,4<br>(327,9; 347,3) | 339,3<br>(320,9; 351,3)             | 341,5<br>(331,1; 348,8)         | $p_{1-2}=0,84$<br>$p_{1-3}=0,54$<br>$p_{2-3}=0,73$                                                 |
| <b>ЗС, мкмоль/л</b>                       | 17,2<br>(16,0; 20,0)    | 8,95<br>(8,50; 10,3)                | 8,70<br>(7,90; 9,60)            | <b><math>p_{1-2} &lt; 0,001</math></b><br><b><math>p_{1-3} &lt; 0,001</math></b><br>$p_{2-3}=0,29$ |
| <b>Феритин,<br/>мкг/л</b>                 | 177,0<br>(87,0; 237,0)  | 138,0<br>(124,0; 232,0)             | 72,0<br>(46,0; 78,0)            | $p_{1-2}=0,60$<br><b><math>p_{1-3} &lt; 0,001</math></b><br><b><math>p_{2-3} &lt; 0,001</math></b> |

Продовження табл. 3.2

|                           |                      |                      |                      |                                                                                                    |
|---------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>НТЗ, %</b>             | 29,6<br>(25,8; 34,7) | 16,1<br>(13,5; 17,7) | 12,8<br>(10,9; 14,6) | <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b><br><b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b><br><b>p<sub>2-3</sub>=0,002</b> |
| <b>ЗЗЗС,<br/>мкмоль/л</b> | 60,1<br>(57,0; 64,7) | 61,3<br>(53,0; 66,0) | 67,0<br>(61,5; 73,0) | p <sub>1-2</sub> =0,97<br><b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b><br><b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b>       |

Виявлено, що у пацієнтів із абсолютним ЗД у порівнянні з пацієнтами із функціональним ЗД концентрація Hgb, кількість Rbc та рівень Hct мали тенденцію до нижчих значень (133,0 г/л,  $4,60 \times 10^{12}/л$  та 0,39 проти 137,0 г/л ( $p=0,17$ ),  $4,57 \times 10^{12}/л$  ( $p=0,25$ ) та 0,41 ( $p=0,06$ ) відповідно).

Отримані результати порівняння розрахункових індексів із групою без ЗД свідчили, що у пацієнтів із абсолютним ЗД медіана MCV склала 84,3 ( $p=0,008$ ), у пацієнтів із функціональним ЗД 88,9 фл ( $p=0,57$ ). Не дивлячись на те, що представлені значення MCV у пацієнтів із абсолютним ЗД відповідають нормоцитозу, у 23,8 % (10 із 42) пацієнтів даної групи мав місце мікроцитоз та у 26,2 % (11 із 42) були пограничні значення MCV в межах 80-82 фл. Тоді як в групі із функціональним ЗД пацієнтів із мікроцитозом не було зареєстровано. MCV в групі із абсолютним ЗД був достовірно меншим не лише у порівнянні із групою без ЗД, а й із групою функціонального ЗД ( $p=0,007$ ).

Порівнюючи отримані значення MCH, як маркера гіпохромії, при функціональному ЗД він відповідав нормі (29,5 пг,  $p=0,38$ ). Ми встановили, що при абсолютному ЗД цей показник відповідав нижнім межам норми (28,1 пг,  $p=0,01$ ) і достовірно був нижчим у порівнянні із групами пацієнтів без ЗД та із функціональним ЗД ( $p=0,006$ ).

Значення MCHC крові у пацієнтів з двома варіантами латентного ЗД не відрізнялися від групи хворих без ЗД (усі  $p>0,54$ ).

Згідно з отриманими результатами, вміст ЗС в обох групах хворих з функціональним і абсолютним ЗД був достовірно нижчим по відношенню до групи без ЗД (8,95 мкмоль/л у разі функціонального,  $p<0,001$  та 8,7 мкмоль/л при

абсолютному ЗД,  $p < 0,001$  проти 17,2 мкмоль/л) та не відрізнялися один від одного ( $p = 0,29$ ).

Рівень феритину при абсолютному ЗД склав 72,0 мкг/л, що було достовірно менше у порівнянні як з пацієнтами без ЗД ( $p < 0,001$ ) так і з функціональним ЗД ( $p < 0,001$ ). Серед хворих із функціональним ЗД рівень феритину не мав достовірної різниці за своїм значенням (138,0 мкг/л,  $p = 0,60$ ). Однак звертає на себе увагу те, що у пацієнтів без ЗД значення феритину виявилось досить високим (177,0 мкг/л).

Значення НТЗ в групах із латентним ЗД достовірно були нижчими по відношенню до групи порівняння 16,1 % за наявності функціонального,  $p < 0,001$  та 12,8 % при абсолютному ЗД,  $p < 0,001$  проти 29,6 %) та відрізнялися між собою ( $p = 0,002$ ). Рівень ЗЗЗС у групі з функціональним ЗД склав 61,3 мкмоль/л, що не відрізнялося від групи без ЗД ( $p = 0,97$ ), тоді як у пацієнтів із абсолютним ЗД цей показник був суттєво вищим (67,0 мкмоль/л,  $p < 0,001$ ). Відповідно і різниця між двома групами також була достовірною ( $p < 0,001$ ).

Аналіз гематологічних параметрів залежно від ступеня важкості ЗДА продемонстрував більш значне зниження концентрації Hgb, кількості Rbc, рівня Hct, значень MCH, MCHC, ЗС, феритину, НТЗ та більше підвищення ЗЗЗС зі збільшенням важкості анемічного синдрому (табл. 3.3). Про це свідчили виявлені достовірно нижчі значення перерахованих лабораторних параметрів у пацієнтів із ЗДА середньої важкості в порівнянні зі значеннями пацієнтів із ЗДА легкого ступеня (концентрація Hgb 98,0 проти 117,0 г/л,  $p < 0,001$ ; кількість Rbc 3,90 проти  $4,5 \times 10^{12}/л$ ,  $p < 0,001$ ; рівень Hct 0,32 проти 0,36,  $p < 0,001$ ; MCH 24,9 проти 27,4 пг,  $p < 0,001$ ; MCHC 317,2 проти 322,2 г/л,  $p = 0,03$ ; рівень ЗС 7,60 проти 10,0 мкмоль/л,  $p = 0,009$ ; рівень феритину 42,0 проти 72,0 мкг/л,  $p = 0,03$ ; НТЗ 9,0 проти 12,8 %,  $p = 0,002$ ; та ЗЗЗС 78,7 проти 71,0 ммоль/л,  $p = 0,02$  відповідно.

**Таблиця 3.3 – Показники червоного паростка крові та обміну заліза у пацієнтів залежно від ступеня важкості ЗДА**

| Показники                      | 1. Без ЗД<br>(n=30)     | ЗДА                                |                                      | p                                                                                                     |
|--------------------------------|-------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                |                         | 2. Легкий<br>ступінь ЗДА<br>(n=25) | 3. Середній<br>ступінь ЗДА<br>(n=37) |                                                                                                       |
| <b>Hgb, г/л</b>                | 136,0<br>(131,0; 149,0) | 117,0<br>(115,0; 120,0)            | 98,0<br>(95,0; 104,0)                | <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b><br><b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b><br><b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b> |
| <b>Rbc, ×10<sup>12</sup>/л</b> | 4,58<br>(4,44; 5,2)     | 4,50<br>(4,30; 4,73)               | 3,90<br>(3,86; 4,10)                 | <b>p<sub>1-2</sub>=0,11</b><br><b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b><br><b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b>     |
| <b>Hct</b>                     | 0,41<br>(0,39; 0,43)    | 0,36<br>(0,34; 0,37)               | 0,32<br>(0,3; 0,32)                  | <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b><br><b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b><br><b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b> |
| <b>MCV, фл</b>                 | 87,4<br>(83,0; 90,7)    | 81,1<br>(79,2; 83,3)               | 80,8<br>(77,7; 82,0)                 | <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b><br><b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b><br><b>p<sub>2-3</sub>=0,16</b>     |
| <b>MCH, пг</b>                 | 29,2<br>(28,4; 30,3)    | 27,4<br>(26,2; 28,2)               | 24,9<br>(22,4; 26,9)                 | <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b><br><b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b><br><b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b> |
| <b>MCHC, г/л</b>               | 338,4<br>(327,9; 347,3) | 322,2<br>(317,9; 339,4)            | 317,2<br>(305,8; 337,5)              | <b>p<sub>1-2</sub>=0,04</b><br><b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b><br><b>p<sub>2-3</sub>=0,03</b>         |
| <b>ЗС,<br/>мкмоль/л</b>        | 17,2<br>(16,0; 20,0)    | 10,0<br>(8,0; 11,4)                | 7,60<br>(6,0; 9,70)                  | <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b><br><b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b><br><b>p<sub>2-3</sub>=0,009</b>    |
| <b>Феритин,<br/>мкг/л</b>      | 177,0<br>(87,0; 237,0)  | 72,0<br>(45,0; 84,0)               | 42,0<br>(28,0; 74,0)                 | <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b><br><b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b><br><b>p<sub>2-3</sub>=0,03</b>     |
| <b>НТЗ, %</b>                  | 29,6<br>(25,8; 34,7)    | 12,8<br>(11,9; 16,6)               | 9,40<br>(7,50; 13,3)                 | <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b><br><b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b><br><b>p<sub>2-3</sub>=0,002</b>    |
| <b>ЗЗЗС,<br/>мкмоль/л</b>      | 60,1<br>(57,0; 64,7)    | 71,0<br>(66,0; 78,0)               | 78,7<br>(69,9; 89,2)                 | <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b><br><b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b><br><b>p<sub>2-3</sub>=0,02</b>     |

### 3.2 Толерантність до фізичного навантаження за результатами проби з 6-хвилинної ходьби у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду залежно від порушень обміну заліза

Відповідно до результатів дослідження виявлено, що в усіх клінічних групах переважала кількість пацієнтів з III ФК ХСН за NYHA. Однак у групі із ЗДА порівняно з групою без ЗД пацієнтів з III ФК було зареєстровано достовірно більше ( $p=0,02$ ). У групі із латентним ЗД ця різниця мала лише тенденцію до достовірності ( $p=0,06$ ). Розподіл ФК ХСН за NYHA між групою із ЗДА та групою із латентним ЗД не відрізнявся ( $p=0,6$ ) (рис. 3.1).

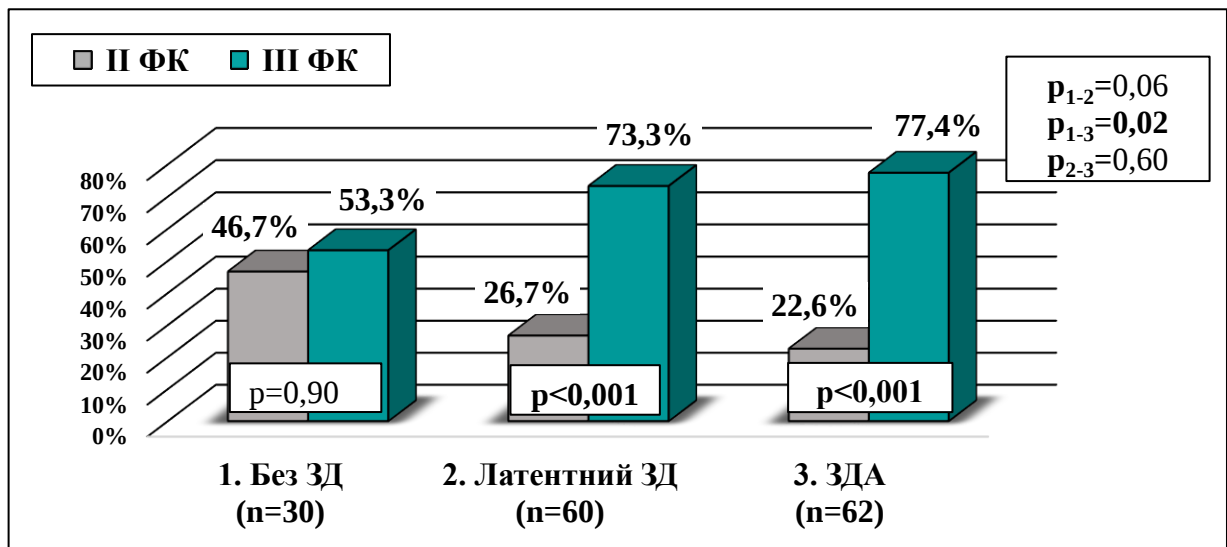
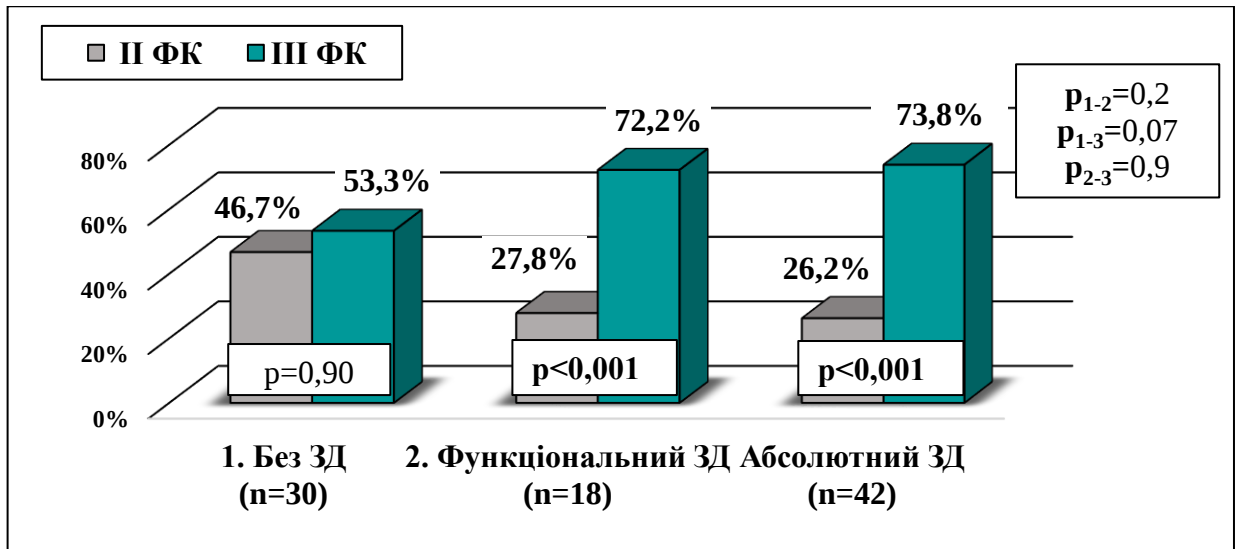


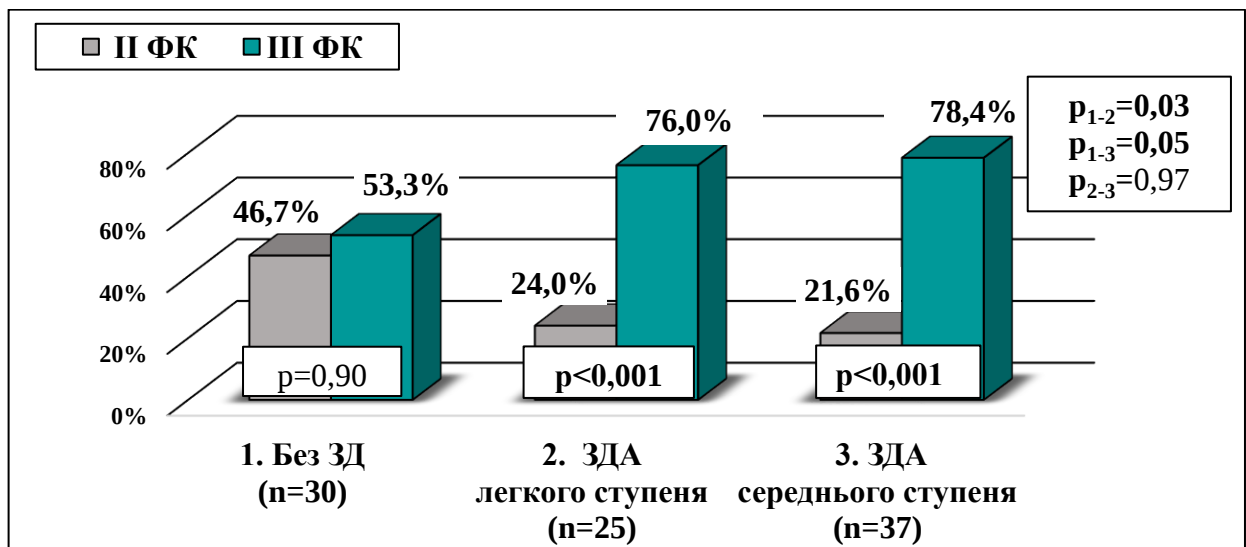
Рисунок 3.1 – Розподіл пацієнтів за функціональним класом ХСН (у %)

Аналіз величини ФК ХСН серед хворих з функціональним та із абсолютним латентним ЗД продемонстрував, що в цих групах спостерігалася більша кількість пацієнтів з III ФК – 72,2 % та 73,8 % відповідно. Однак представлений розподіл ФК ХСН за NYHA в обох групах мав лише тенденцію до суттєвої різниці із розподілом групи без ЗД ( $p=0,20$  та  $p=0,07$  відповідно) та не відрізнявся між собою ( $p=0,90$ ) (рис. 3.2).



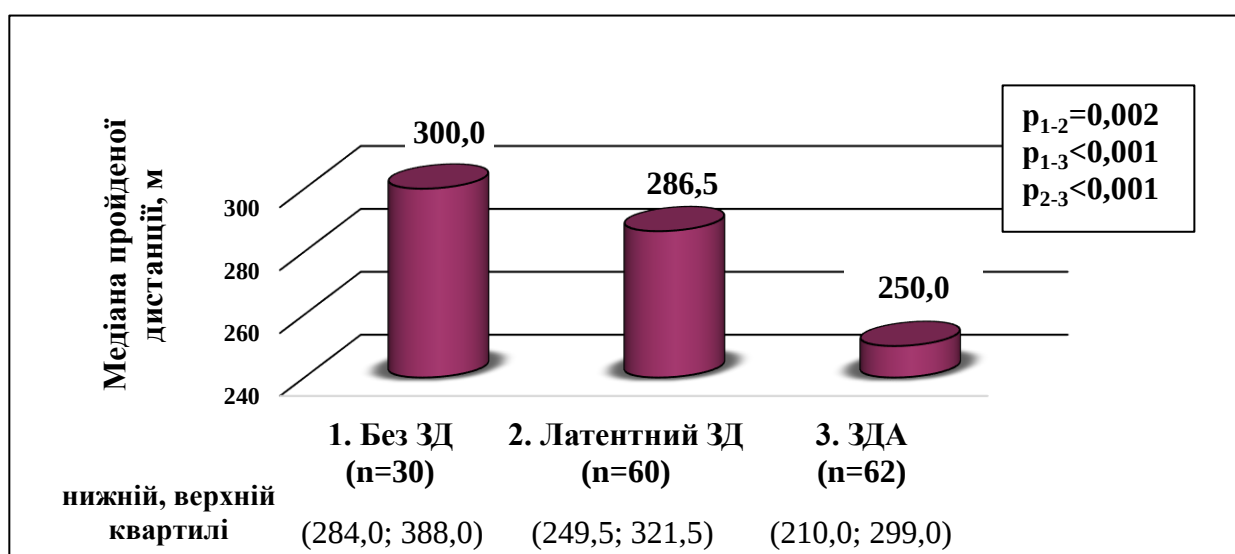
**Рисунок 3.2 – Розподіл пацієнтів за функціональним класом ХСН залежно від варіанту латентного ЗД (у %)**

У групі із ЗДА легкого ступеня кількість пацієнтів з III ФК ХСН налічувала 76,0 % та із ЗДА середньої важкості 78,4 % (рис. 3.3). Як результат, представлений розподіл ФК ХСН з перевагою III ФК в обох групах суттєво відрізнявся по відношенню до групи без ЗД ( $p=0,03$  та  $p=0,048$  відповідно) та не відрізнявся між собою ( $p=0,97$ ).



**Рисунок 3.3 – Розподіл пацієнтів за функціональним класом ХСН залежно від важкості ЗДА (у %)**

Результати визначення ТФН продемонстрували, що у групах із латентним ЗД та із ЗДА дистанція ПШХ виявилася достовірно меншою порівняно із групою без порушень обміну заліза (286,5 м та 250,0 м проти 300,0 м,  $p=0,002$  та  $p<0,001$  відповідно). Результати проведеного аналізу також свідчили про достовірну різницю пройденої дистанції ПШХ між групами пацієнтів із латентним ЗД та ЗДА ( $p<0,001$ ) (рис. 3.4).

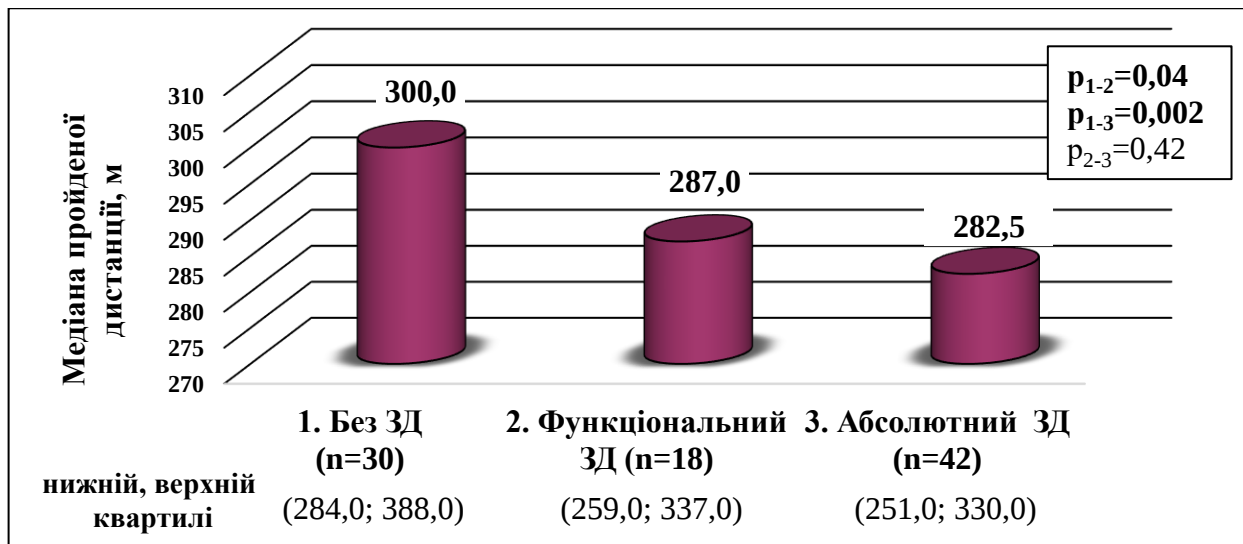


Примітка. Різниця медіан у трьох незалежних групах розрахована за Kruskal-Wallis ANOVA & Median test for all groups достовірна ( $p<0,001$ ).

**Рисунок 3.4 – Показники проби з 6-хвилинної ходьби**

Порівняння значень пройденої дистанції ПШХ у хворих залежно від варіанту латентного порушення обміну заліза по відношенню до групи без ЗД, засвідчило достовірно менший метраж як у групі із функціональним, так і абсолютним ЗД, що склав 287,0 м ( $p=0,04$ ) та 282,5 м ( $p=0,002$ ) відповідно. Різниця між двома групами із латентним ЗД не виявлена ( $p=0,42$ ).

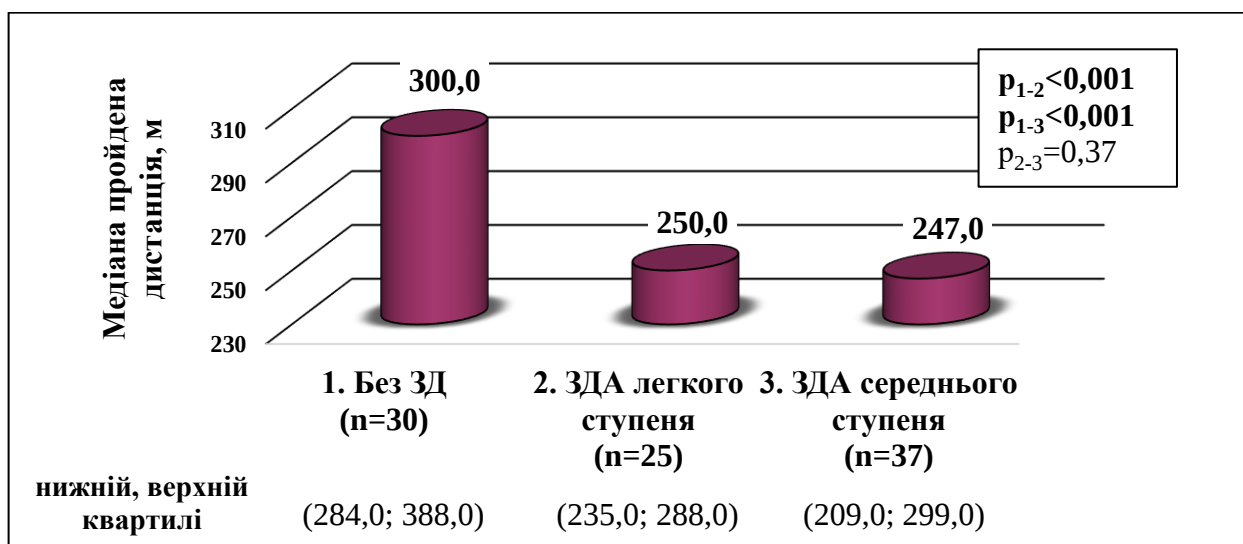
На рисунку 3.5 та 3.6 представлені показники ПШХ залежно від варіанту ЗД та ступеня важкості ЗДА.



Примітка. Різниця медіан у трьох незалежних групах розрахована за Kruskal-Wallis ANOVA & Median test for all groups достовірна ( $p=0,006$ ).

**Рисунок 3.5 – Показники проби з 6-хвилинною ходьбою залежно від варіанту латентного ЗД**

У хворих із ЗДА легкого та середнього ступеня важкості дистанція ПШХ порівняно із групою без ЗД була достовірно меншою (250,0 м,  $p<0,001$  та 247,0 м,  $p<0,001$ ) та суттєво не відрізнялася між собою ( $p=0,37$ ).



Примітка. Різниця медіан у трьох незалежних групах розрахована за Kruskal-Wallis ANOVA & Median test for all groups достовірна ( $p<0,001$ ).

**Рисунок 3.6 – Показники проби з 6-хвилинною ходьбою залежно від ступеня важкості ЗДА**

### 3.3 Структурно-функціональні показники стану міокарда у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду залежно від порушень обміну заліза

Аналіз ЕхоКГ показників продемонстрував, що у пацієнтів за наявності латентного ЗД у порівнянні з пацієнтами без ЗД, спостерігалися більші значення ІММЛШ (152,8 проти 134,8 г/м<sup>2</sup>,  $p=0,02$ ), dA (35,0 проти 34,0 мм,  $p=0,04$ ) та ЛП (47,0 проти 43,0 мм,  $p=0,01$ ). У пацієнтів із ЗДА, порівняно з групою без ЗД, крім змін наведених параметрів, було виявлено додаткове збільшення КДР (60,0 проти 54,5 мм,  $p<0,001$ ), КДО (180,0 проти 144,4 мл,  $p<0,001$ ), КСР (50,4 проти 44,3 мм,  $p<0,001$ ), КСО (118,8 проти 89,1 мл,  $p<0,001$ ) і ПШ (38,5 проти 35,0 мм,  $p=0,03$ ) та зменшення ФВ ЛШ (34,8 % проти 37,7 %,  $p<0,001$ ). Достовірно більші лінійні та об'ємні показники, меншу ФВ ЛШ в групі із ЗДА виявлено не лише порівняно з хворими без ЗД, а й з пацієнтами із латентним ЗД (КДР 60,0 проти 56,0 мм,  $p=0,01$ ; КДО 180,0 проти 153,7 мл,  $p=0,01$ , КСР 50,4 проти 45,9 мм,  $p=0,002$ , КСО 118,8 проти 97,1 мл,  $p=0,003$ , ІММЛШ 168,5 проти 152,8 г/м<sup>2</sup>,  $p<0,001$ ; ФВ ЛШ 34,8 % проти 36,0 %,  $p<0,001$ ) (табл. 3.4).

**Таблиця 3.4 – ЕхоКГ показники у пацієнтів**

| ЕхоКГ показники | 1. Без ЗД (n=30)        | Порушення обміну заліза |                         | p                                                     |
|-----------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------|
|                 |                         | 2. Латентний ЗД (n=60)  | 3. ЗДА (n=62)           |                                                       |
| <b>КДР, мм</b>  | 54,5<br>(52,6; 59,0)    | 56,0<br>(53,0; 64,0)    | 60,0<br>(57,0; 65,0)    | $p_{1-2}=0,14$<br>$p_{1-3}<0,001$<br>$p_{2-3}=0,01$   |
| <b>КСР, мм</b>  | 44,3<br>(42,8; 49,0)    | 45,9<br>(43,7; 53,0)    | 50,4<br>(47,0; 54,0)    | $p_{1-2}=0,039$<br>$p_{1-3}<0,001$<br>$p_{2-3}=0,002$ |
| <b>КДО, мл</b>  | 144,4<br>(133,0; 166,5) | 153,7<br>(135,3; 212,2) | 180,0<br>(160,0; 116,0) | $p_{1-2}=0,12$<br>$p_{1-3}<0,001$<br>$p_{2-3}=0,01$   |

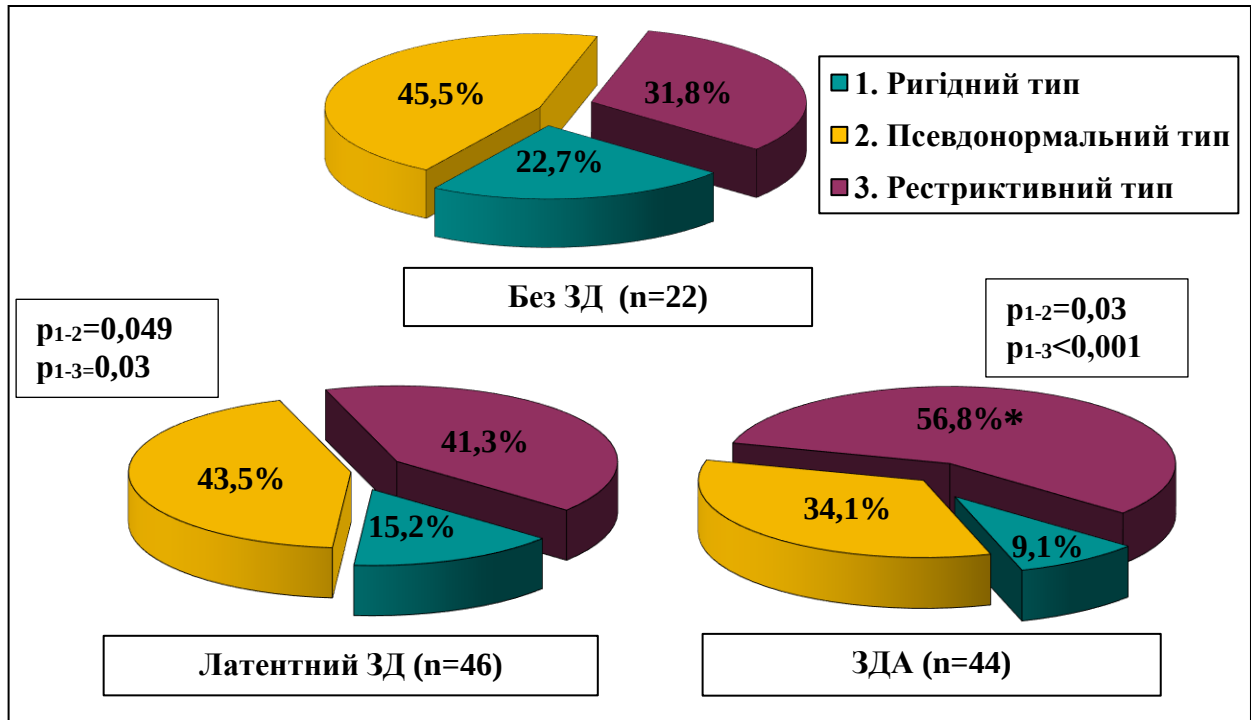
Продовження табл. 3.4

|                                    |                         |                         |                         |                                                                                                   |
|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>КСО, мл</b>                     | 89,1<br>(82,1; 107,5)   | 97,1<br>(86,5; 135,3)   | 118,8<br>(103; 141,3)   | <b>p<sub>1-2</sub>=0,086</b><br><b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b><br><b>p<sub>2-3</sub>=0,003</b>   |
| <b>ЛШ, мм</b>                      | 43,0<br>(40,0; 46,0)    | 47,0<br>(45,0; 50,0)    | 47,0<br>(44,0; 50,0)    | <b>p<sub>1-2</sub>=0,009</b><br><b>p<sub>1-3</sub>=0,001</b><br>p <sub>2-3</sub> =0,91            |
| <b>ІММЛШ<br/>(г/м<sup>2</sup>)</b> | 134,8<br>(118,6; 143,3) | 152,8<br>(126,9; 175,7) | 168,5<br>(149,5; 186,5) | <b>p<sub>1-2</sub>=0,02</b><br><b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b><br><b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b> |
| <b>dA, мм</b>                      | 34,0<br>(32,6; 35,0)    | 35,0<br>(33,0; 39)      | 36,4<br>(33,5; 39,2)    | <b>p<sub>1-2</sub>=0,04</b><br><b>p<sub>1-3</sub>=0,008</b><br>p <sub>2-3</sub> =0,57             |
| <b>ПШ, мм</b>                      | 35,0<br>(34,0; 38,0)    | 36,0<br>(33,5; 40,0)    | 38,5<br>(35,0; 42,0)    | p <sub>1-2</sub> =0,58<br><b>p<sub>1-3</sub>=0,03</b><br><b>p<sub>2-3</sub>=0,055</b>             |
| <b>ФВ, %</b>                       | 37,7<br>(35,7; 38,6)    | 36,0<br>(35,1; 38,7)    | 34,8<br>(32,9; 35,8)    | p <sub>1-2</sub> =0,32<br><b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b><br><b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b>      |

Аналіз розподілу типів структурно-геометричного ремоделювання ЛШ у клінічних групах засвідчив, що частка ексцентричної та концентричної гіпертрофії ЛШ у пацієнтів без ЗД складала 40,0 % та 60,0 % (p=0,50). У групах із латентним ЗД та із ЗДА спостерігалася деяка перевага реєстрації ексцентричного типу над концентричним а саме 53,3 % проти 46,7 % (p=0,75) та 54,8 % проти 45,2 % (p=0,75). Однак загалом розподіл різних типів ремоделювання ЛШ між трьома групами не відрізнявся (усі p>0,54).

У порівняння розподілів типів діастолічного трансмітрального кровотоку увійшли лише пацієнти із нормальним синусовим ритмом. У групі без ЗД розподіл ригідного, псевдонормального та рестриктивного типів діастолічної дисфункції не виявив достовірних відмінностей (22,7 %, 45,5 % та 31,8 %, усі p>0,50). Тоді як у пацієнтів із латентним ЗД та із ЗДА частка рестриктивного та псевдонормального типів переважала над ригідним (41,3 %, p=0,05 й 43,5 %, p=0,03 проти 15,2 %, p<0,001 та 56,8 % p=0,03 й 34,1 % проти 9,10 % відповідно).

У групі із ЗДА зареєстрована достовірно більша частота рестриктивного типу діастолічної дисфункції міокарда порівняно із групою без ЗД (56,8 % проти 31,8 %,  $p=0,02$ ).



Примітка. \* –  $p=0,02$  порівняно із групою хворих без ЗД.

**Рисунок 3.7 – Розподіл типів діастолічного трансмітрального кровотоку в пацієнтів (у %)**

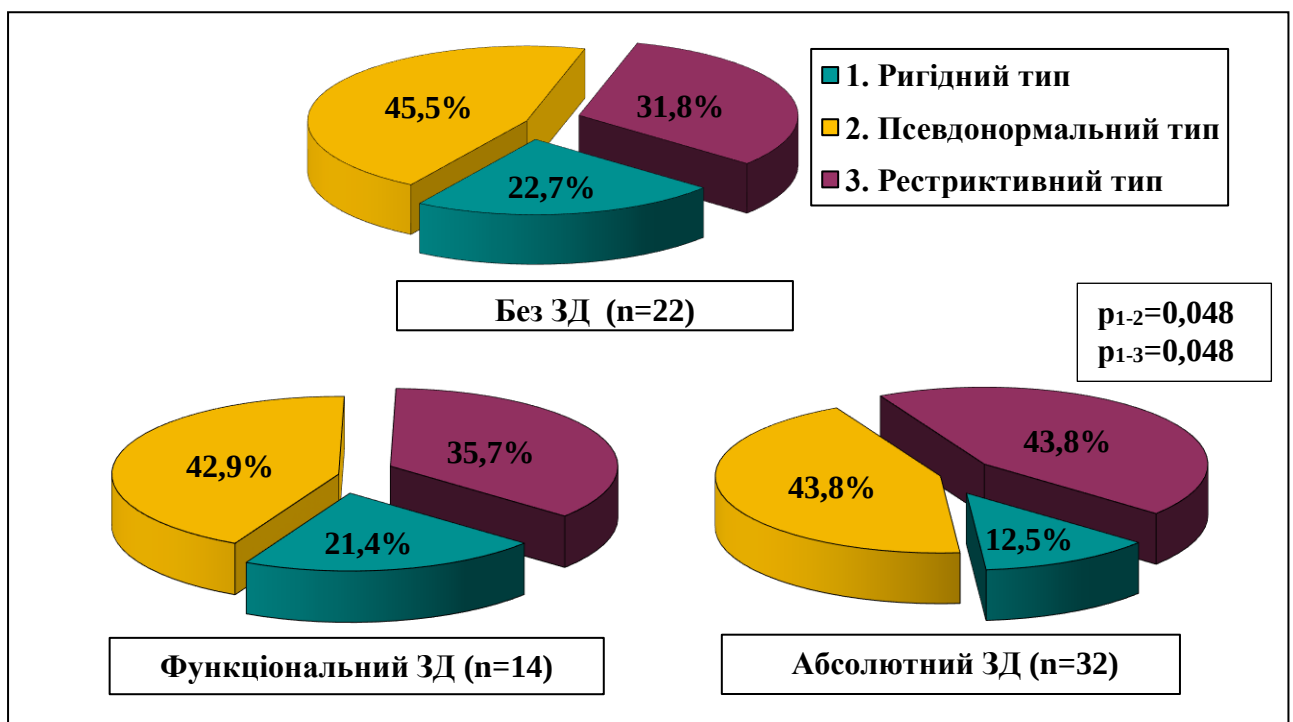
Аналіз ЕхоКГ показників серед пацієнтів із латентним ЗД у порівнянні з пацієнтами без ЗД засвідчив достовірно більші значення ЛП (48,0 проти 43,0 мм,  $p=0,008$ ), ІММЛШ (146,8 проти 134,8 г/м<sup>2</sup>,  $p=0,02$ ) та dA – (35,0 проти 34,0 мм,  $p=0,049$ ) лише у пацієнтів із абсолютним ЗД. ЕхоКГ показники пацієнтів із функціональним ЗД не відрізнялися (усі  $p>0,12$ ), що, на нашу думку, обумовлено недостатньою чисельністю вибірки. Структурно функціональні зміни міокарда за ЕхоКГ показниками у пацієнтів із функціональним та абсолютним ЗД достовірно не відрізнялися (усі  $p>0,12$ ) (табл 3.5).

**Таблиця 3.5 – ЕхоКГ показники у пацієнтів залежно від варіанту латентного ЗД**

| ЕхоКГ показники               | 1. Без ЗД (n=30)        | Латентний ЗД                |                         | p                                                                                |
|-------------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
|                               |                         | 2. Функціональний ЗД (n=18) | 3. Абсолютний ЗД (n=42) |                                                                                  |
| <b>КДР, мм</b>                | 54,5<br>(52,6; 59,0)    | 56,0<br>(48,0; 65,0)        | 56,0<br>(53,0; 61,0)    | p <sub>1-2</sub> =0,32<br>p <sub>1-3</sub> =0,15<br>p <sub>2-3</sub> =0,76       |
| <b>КСР, мм</b>                | 44,3<br>(42,8; 49,0)    | 46,3<br>(39,2; 53,8)        | 45,9<br>(43,8; 53,0)    | p <sub>1-2</sub> =0,29<br>p <sub>1-3</sub> =0,1<br>p <sub>2-3</sub> =0,67        |
| <b>КДО, мл</b>                | 144,4<br>(133,0; 166,5) | 153,7<br>(107,5; 216)       | 153,7<br>(135,3; 186,9) | p <sub>1-2</sub> =0,30<br>p <sub>1-3</sub> =0,13<br>p <sub>2-3</sub> =0,76       |
| <b>КСО, мл</b>                | 89,1<br>(82,1; 107,5)   | 98,7<br>(66,7; 140,1)       | 97,1<br>(86,7; 135,3)   | p <sub>1-2</sub> =0,28<br>p <sub>1-3</sub> =0,08<br>p <sub>2-3</sub> =0,67       |
| <b>ЛП, мм</b>                 | 43,0<br>(40,0; 46,0)    | 46,0<br>(45,0; 50,0)        | 48,0<br>(45,0; 50,0)    | p <sub>1-2</sub> =0,11<br><b>p<sub>1-3</sub>=0,008</b><br>p <sub>2-3</sub> =0,74 |
| <b>ІММЛШ, г/м<sup>2</sup></b> | 134,8<br>(118,6; 143,3) | 151,2<br>(117,8; 174)       | 146,8<br>(133,3; 160)   | p <sub>1-2</sub> =0,14<br><b>p<sub>1-3</sub>=0,02</b><br>p <sub>2-3</sub> =0,90  |
| <b>dA, мм</b>                 | 34,0<br>(32,6; 35,0)    | 35,0<br>(33,0; 38,0)        | 35,0<br>(33,0; 39,0)    | p <sub>1-2</sub> =0,13<br><b>p<sub>1-3</sub>=0,049</b><br>p <sub>2-3</sub> =0,75 |
| <b>ПШ, мм</b>                 | 35,0<br>(34,0; 38,0)    | 36,0<br>(33,0; 38,0)        | 36,0<br>(34,0; 40,0)    | p <sub>1-2</sub> =0,80<br>p <sub>1-3</sub> =0,52<br>p <sub>2-3</sub> =0,77       |
| <b>ФВ, %</b>                  | 37,7<br>(35,7; 38,6)    | 38,3<br>(35,6; 29,2)        | 35,9<br>(35,0; 38,6)    | p <sub>1-2</sub> =0,59<br>p <sub>1-3</sub> =0,10<br>p <sub>2-3</sub> =0,12       |

Розподіл ексцентричної та концентричної гіпертрофії ЛШ у пацієнтів з функціональним ЗД (по 50,0 %) та із абсолютним ЗД (52,4 % та 47,6 %) не відрізнявся ( $p=0,50$ )

За результатами розподілу різних варіантів діастолічного трансмітрального кровотоку між групами статистичної достовірності не виявлено (усі  $p>0,52$ ). Однак встановлено, що у групі хворих із функціональним ЗД, як і в групі пацієнтів без ЗД, розподіл типів діастолічного трансмітрального кровотоку не відрізнявся 21,4 % – ригідний, 42,9 % – псевдонормальний та 35,7 % – рестриктивний тип ( $p=0,50$ ). Натомість у групі з абсолютним ЗД частка рестриктивного та псевдонормального типів – по 43,8%, була достовірно більшою порівняно із ригідним 12,5 %,  $p=0,048$ .



**Рисунок 3.8 – Розподіл типів діастолічного трансмітрального кровотоку в пацієнтів залежно від варіанту латентного ЗД (у %)**

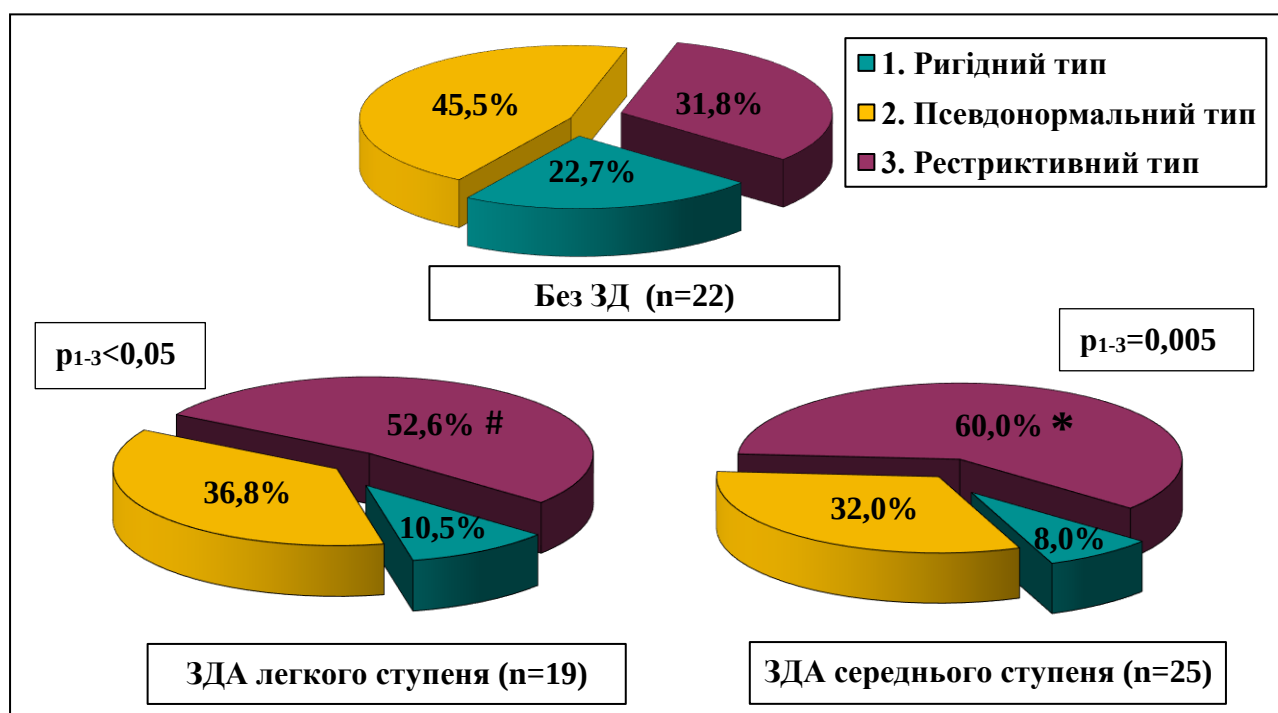
ЕхоКГ показники у групах хворих із різною важкістю ЗДА майже не відрізнялись (усі  $p>0,09$ ) (табл. 3.6).

**Таблиця 3.6 – ЕхоКГ показники пацієнтів залежно від ступенях важкості ЗДА**

| ЕхоКГ показники              | 1. Без ЗД (n=30)        | ЗДА                           |                                  | p                                                                                            |
|------------------------------|-------------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              |                         | 2. ЗДА легкого ступеня (n=25) | 3. ЗДА середнього ступеня (n=37) |                                                                                              |
| <b>КДР, мм</b>               | 54,5<br>(52,6; 59,0)    | 59,0<br>(56,0; 61,0)          | 61,0<br>(58,0; 65,0)             | <b>p<sub>1-2</sub>=0,005</b><br><b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b><br>p <sub>2-3</sub> =0,16    |
| <b>КСР, мм</b>               | 44,3<br>(42,8; 49,0)    | 48,8<br>(45,9; 51,0)          | 52,0<br>(49,0; 54,1)             | <b>p<sub>1-2</sub>=0,004</b><br><b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b><br>p <sub>2-3</sub> =0,06    |
| <b>КДО, мл</b>               | 144,4<br>(133,0; 166,5) | 173,2<br>(153,6; 186,9)       | 180,0<br>(166,5; 216,0)          | <b>p<sub>1-2</sub>=0,003</b><br><b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b><br>p <sub>2-3</sub> =0,19    |
| <b>КСО, мл</b>               | 89,1<br>(82,1; 107,5)   | 111,7<br>(102,4; 123,8)       | 129,5<br>(112,8; 141,9)          | <b>p<sub>1-2</sub>=0,002</b><br><b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b><br>p <sub>2-3</sub> =0,09    |
| <b>ЛП, мм</b>                | 43,0<br>(40,0; 46,0)    | 46,0<br>(44,0; 50,0)          | 47,0<br>(45,0; 50,0)             | <b>p<sub>1-2</sub>=0,02</b><br><b>p<sub>1-3</sub>=0,002</b><br>p <sub>2-3</sub> =0,40        |
| <b>іМЛШ, г/м<sup>2</sup></b> | 134,8<br>(118,6; 143,3) | 167,9<br>(149,5; 184,5)       | 169,8<br>(151,3; 206,7)          | <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b><br><b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b><br>p <sub>2-3</sub> =0,47 |
| <b>dA, мм</b>                | 34,0<br>(32,6; 35)      | 36,2<br>(33,5; 40)            | 37,0<br>(34; 39)                 | <b>p<sub>1-2</sub>=0,04</b><br><b>p<sub>1-3</sub>=0,01</b><br>p <sub>2-3</sub> =0,98         |
| <b>ПШ, мм</b>                | 35,0<br>(34,0; 38,0)    | 39,0<br>(34,0; 43,0)          | 38,0<br>(35,0; 42,0)             | p <sub>1-2</sub> =0,17<br><b>p<sub>1-3</sub>=0,02</b><br>p <sub>2-3</sub> =0,80              |
| <b>ФВ, %</b>                 | 37,7<br>(35,7; 38,6)    | 35,2<br>(33,4; 36,0)          | 34,6<br>(32,0; 35,4)             | <b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b><br><b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b><br>p <sub>2-3</sub> =0,11 |

Аналіз розподілу типів геометрії ЛШ залежно від важкості ЗДА засвідчив деяку перевагу ексцентричного типу ремоделювання в обох групах (із ЗДА легкого 52,0 % та 56,0 % із ЗДА середнього ступеня важкості). Однак загалом розподіл між групами не відрізнявся (усі  $p > 0,17$ ).

Порівняння розподілу типів діастолічного трансмітрального кровотоку серед хворих із ЗДА легкого та середнього ступенів важкості засвідчило перевагу рестриктивного типу над ригідним 52,6 % проти 10,5 % ( $p < 0,05$ ) та 60,0 % проти 8,0 % ( $p = 0,005$ ) відповідно. Псевдонормальний тип в обох групах склав 36,8 % та 32,0 %. У цих групах зареєстрована достовірно більша частка рестриктивного типу діастолічної дисфункції міокарда порівняно із групою без ЗД (52,0 та 60,0 % проти 31,8 %,  $p = 0,04$  та  $p = 0,01$  відповідно) (рис. 3.9).



**Рисунок 3.9 – Розподіл типів діастолічного трансмітрального кровотоку серед пацієнтів залежно від ступеня важкості ЗДА (у %)**

### 3.4 Показники якості життя у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю з зниженою фракцією викиду за MLHFQ та MOS SF-36 залежно від порушень обміну заліза

Отримані результати дали змогу виявити, що ЯЖ хворих групи хворих на ХСНзНФВ без ЗД за MLHFQ склала 49,5 балів (рис. 3.10). Порівняно з цією групою у пацієнтів із латентним ЗД та ЗДА ЯЖ була достовірно гіршою – 57,5 балів ( $p=0,007$ ) та 58,0 балів ( $p<0,001$ ) відповідно. Представлений показник ЯЖ відрізнявся між пацієнтами із латентним ЗД та ЗДА ( $p=0,049$ ) (табл. 3.7).

**Таблиця 3.7 – Показники якості життя пацієнтів**

| Показники ЯЖ                  | 1. Без ЗД (n=30)     | Порушення обміну заліза |                      | p                                                     |
|-------------------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------|
|                               |                      | 2. Латентний ЗД (n=60)  | 3. ЗДА (n=62)        |                                                       |
| <b>MLHFQ, бали</b>            | 49,5<br>(37,0; 59,0) | 57,5<br>(43,0; 66,0)    | 58,0<br>(54,0; 65,0) | $p_{1-2}=0,007$<br>$p_{1-3}<0,001$<br>$p_{2-3}=0,049$ |
| <b>ФКЗ за MOS SF-36, бали</b> | 41,2<br>(36,3; 48,7) | 37,9<br>(33,4; 42,3)    | 34,7<br>(31,3; 39,3) | $p_{1-2}=0,004$<br>$p_{1-3}<0,001$<br>$p_{2-3}=0,03$  |
| <b>ПКЗ за MOS SF-36, бали</b> | 43,0<br>(41,1; 44,1) | 41,4<br>(38,2; 44,2)    | 41,2<br>(37,8; 43,2) | $p_{1-2}=0,15$<br>$p_{1-3}=0,02$<br>$p_{2-3}=0,92$    |

- Примітки: 1. Тут та у інших таблицях розділу ФКЗ – фізичний та ПКЗ – психічний компонент здоров'я;
2. Різниця медіан MLHFQ та ПКЗ у трьох незалежних групах розрахована за Kruskal-Wallis ANOVA & Median test for all groups достовірна ( $p=0,001$  та  $p=0,001$  відповідно);
3. Різниця медіан ПКЗ у трьох незалежних групах недостовірна ( $p=0,07$ ).

За опитувальником SF-36 фізичний компонент здоров'я (ФКЗ) у пацієнтів із латентним ЗД та із ЗДА, також достовірно був гіршим у порівнянні з групою без ЗД (37,9 та 34,7 балів проти 41,2 балів відповідно ( $p=0,004$  та  $p<0,001$  відповідно). Між групами пацієнтів із латентним ЗД та пацієнтами із ЗДА, також була виявлена різниця ( $p=0,03$ ). Достовірно менший психічний компонент здоров'я (ПКЗ) за MOS SF-36 відносно групи без ЗД виявлено лише у пацієнтів із ЗДА (41,2 проти 43,0 балів,  $p=0,02$ ) відповідно

Аналіз показників ЯЖ залежно від варіанту латентного ЗД засвідчив, що порівняно з пацієнтами без ЗД показники ЯЖ за MLHFQ та ФКЗ за MOS SF 36 у хворих з функціональним та абсолютним ЗД були достовірно нижчими та не відрізнялись між собою. (табл. 3.8)

**Таблиця 3.8 – Показники якості життя у пацієнтів залежно від варіанту латентного ЗД**

| Показники ЯЖ                  | 1. Без ЗД (n=30)     | Порушення обміну заліза     |                         | p                                                                                              |
|-------------------------------|----------------------|-----------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               |                      | 2. Функціональний ЗД (n=18) | 3. Абсолютний ЗД (n=42) |                                                                                                |
| <b>MLHFQ, бали</b>            | 49,5<br>(37,0; 59,0) | 53,5<br>(46,0; 64,0)        | 60,0<br>(43,0; 67,0)    | <b><math>p_{1-2}=0,049</math><br/><math>p_{1-3}=0,009</math><br/><math>p_{2-3}=0,87</math></b> |
| <b>ФКЗ за MOS SF-36, бали</b> | 41,2<br>(36,3; 48,7) | 37,9<br>(34,3; 40,8)        | 37,2<br>(32,9; 43,0)    | <b><math>p_{1-2}=0,03</math><br/><math>p_{1-3}=0,007</math><br/><math>p_{2-3}=0,83</math></b>  |
| <b>ПКЗ за MOS SF-36, бали</b> | 43,0<br>(41,1; 44,1) | 41,7<br>(37,4; 44,9)        | 41,3<br>(38,6; 44,0)    | $p_{1-2}=0,40$<br>$p_{1-3}=0,10$<br>$p_{2-3}=0,94$                                             |

Примітки: 1. Різниця медіан MLHFQ та ФКЗ у трьох незалежних групах розрахована за Kruskal-Wallis ANOVA & Median test for all groups достовірна ( **$p=0,03$  та  $p=0,015$**  відповідно);  
2. Різниця медіан ПКЗ у трьох незалежних групах недостовірна ( $p=0,35$ ).

MLHFQ у хворих з функціональним ЗД склав 53,5 балів проти 60,0 балів – у пацієнтів із абсолютним ЗД ( $p=0,87$ ), ФКЗ – 37,9 проти 37,2 балів ( $p=0,83$ ) та ПКЗ – 41,7 проти 41,3 балів ( $p=0,1$ ) відповідно.

У пацієнтів із ЗДА легкого та ЗДА середнього ступеня у порівнянні з групою хворих без ЗД показники ЯЖ згідно з MLHFQ опитувальником були достовірно нижчими (57,0 балів,  $p=0,007$  та 62,0 балів,  $p<0,001$ ). Крім того, виявлена різниця показників ЯЖ між двома групами хворих із різною важкістю анемічного синдрому ( $p=0,007$ ) (табл. 3.9).

**Рисунок 3.9 – Показники якості життя пацієнтів залежно від ступеня важкості ЗДА**

| Показники<br>ЯЖ                   | 1. Без ЗД<br>(n=30)  | Порушення обміну заліза                |                                           | p                                                     |
|-----------------------------------|----------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                                   |                      | 2. ЗДА<br>легкого<br>ступеня<br>(n=25) | 3. ЗДА<br>середнього<br>ступеня<br>(n=37) |                                                       |
| <b>MLHFQ,<br/>бали</b>            | 49,5<br>(37,0; 59,0) | 57,0<br>(53,0; 60,0)                   | 62,0<br>(55,7; 71,0)                      | $p_{1-2}=0,007$<br>$p_{1-3}<0,001$<br>$p_{2-3}=0,007$ |
| <b>ФКЗ за MOS<br/>SF-36, бали</b> | 41,2<br>(36,3; 48,7) | 36,8<br>(33,5; 40,1)                   | 33,6<br>(30,5; 37,2)                      | $p_{1-2}=0,01$<br>$p_{1-3}<0,001$<br>$p_{2-3}=0,03$   |
| <b>ПКЗ за MOS<br/>SF-36, бали</b> | 43,0<br>(41,1; 44,1) | 41,6<br>(40,4; 43,2)                   | 40,4<br>(35,9; 42,8)                      | $p_{1-2}=0,10$<br>$p_{1-3}=0,04$<br>$p_{2-3}=0,20$    |

Примітки: 1. Різниця медіан MLHFQ та ФКЗ у трьох незалежних групах розрахована за Kruskal-Wallis ANOVA & Median test for all groups достовірна ( $p<0,001$  та  $p=0,001$  відповідно);

2. Різниця медіан ПКЗ у трьох незалежних групах недостовірна ( $p=0,54$ ).

У хворих зі ЗДА легкого та середнього ступенів важкості показник ФКЗ за даними SF-36 достовірно відрізнявся від значення групи без ЗД (36,8 балів,

$p=0,01$  та 33,6 балів  $p<0,001$ ). Достовірно менший показник ПКЗ виявлено лише у групі ЗДА середньої важкості у порівнянні з групою хворих без ЗД ( $p=0,04$ ) (рис. 3.17 та рис. 3.18).

Резюме. Згідно з аналізом лабораторних показників, більшість виявлених відмінностей гематологічних параметрів між групами обумовлені використаними критеріями порушень обміну заліза. Однак встановлено, що зниження еритроцитарних індексів – MCV, MCH, MCHC спостерігається не лише при ЗДА, а ще на стадії латентного ЗД. Причому MCV та MCH в групі із абсолютним ЗД були достовірно меншими не лише у порівнянні з групою без ЗД, а й із групою з функціональним ЗД, де вони відповідали нормі.

Значення показників обміну заліза відповідали критеріям порушення обміну заліза. Однак звертає на себе увагу те, що у пацієнтів без ЗД значення феритину виявилися досить високими.

Аналіз гематологічних параметрів залежно від ступеня важкості ЗДА продемонстрував більш значне зниження усіх лабораторних параметрів та підвищення ЗЗЗС.

У проведеному дослідженні аналіз показників толерантності до фізичного навантаження за ПШХ у пацієнтів з ХСНзНФВ ЛШ залежно від характеру порушень обміну заліза продемонстрував, що пацієнти із супутнім ЗД незалежно від наявності анемії характеризуються вищим ФК за NYHA та нижчою ТФН. Водночас функціональний та абсолютний ЗД мають однакове клінічне значення з точки зору функціональної здатності пацієнтів, оскільки між даними групами хворих не виявлено достовірної різниці частоти реєстрації ФК за NYHA та пройденої дистанції ПШХ.

З появою ЗД у хворих на ХСНзНФВ ЛШ виявляються певні структурно-функціональні зміни міокарда. Більш виражені зміни (збільшення об'ємних показників, домінування рестриктивного типу діастолічної дисфункції міокарда) спостерігаються у пацієнтів із ЗДА. Негативні зміни ЕхоКГ показників у пацієнтів із латентним ЗД виражені меншою мірою.

Порівняно з пацієнтами, які не мають порушень обміну заліза, ЯЖ у хворих із латентним ЗД та ЗДА є значно гіршою за MLHFQ опитувальником та MOS SF-36.

Звертає на себе увагу порівняльний аналіз балів показників ЯЖ двох варіантів прихованого ЗД – функціонального та абсолютного, який не виявив достовірної різниці. Таким чином, у дослідженні підтверджено достовірно гірші рівні показників ЯЖ у пацієнтів з порушенням обміну заліза порівняно із пацієнтами без ЗД, незалежно від різних механізмів виникнення ЗД.

У пацієнтів із ЗДА зафіксоване більш значне зниження показників ЯЖ. Збільшення важкості ЗДА асоціюється із суттєвим зниженням ЯЖ, що підтверджує достовірну різниця балів показників ЯЖ між пацієнтами із ЗДА легкого та середнього ступеня.

Основні положення розділу дисертації викладені в наукових статтях [38, 41, 45, 48], апробовані на наукових форумах [34, 37, 43, 44, 46, 49].

## РОЗДІЛ 4

# НЕЗАЛЕЖНІ ПРЕДИКТОРИ ВАЖЧОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНІСТІ ЗІ ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ТА ПОГІРШЕННЯ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СУПУТНІМ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТОМ

Важкість перебігу ХСН оцінювали за двома параметрами: толерантністю до фізичного навантаження за результатами ПШХ і величиною ФВ ЛШ.

На першому етапі нами було використано ранговий кореляційний аналіз Спірмена для виявлення статистично значущих кореляційних зв'язків вихідного параметру з клінічно-інструментальними й лабораторними параметрами (всього було використано 45 параметрів), що надавало можливість відфільтрувати малоінформативні показники. Приклад такого аналізу для вихідного параметру – пройденої дистанції в м (що характеризувала толерантність до фізичного навантаження при пробі з 6-хвилинною ходьбою), наведений в табл. 4.1. Для аналізу інших вихідних параметрів *результати попереднього кореляційного аналізу (як сурогатного аналізу) не наводились.*

**Таблиця 4.1 – Значущі кореляційні зв'язки між величиною пройденої дистанції проби з 6-хвилинної ходьби та різними клінічно-інструментальними й лабораторними параметрами**

| Показники                             | Пройдена дистанція в м (n=152) |        |
|---------------------------------------|--------------------------------|--------|
|                                       | Коефіцієнт Спірмена (r)        | p      |
| ФК ХСН, бали<br>(ІФК – 2 та ІІФК – 3) | 0,81                           | <0,001 |
| ФКЗ за анкетой SF-36, бали            | 0,51                           | <0,001 |
| НТЗ, %                                | 0,40                           | <0,001 |
| Hgb, г/л                              | 0,38                           | <0,001 |
| ШКФ, мл/(хв·1,73 м <sup>2</sup> )     | 0,35                           | <0,001 |
| ЗС, мкмоль/л                          | 0,31                           | <0,001 |
| ФВ, %                                 | 0,29                           | <0,001 |

Продовження табл. 4.1

|                                                                             |       |        |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------|--------|
| Нст                                                                         | 0,25  | <0,001 |
| Тривалість стенокардії, роки                                                | -0,18 | 0,03   |
| Повторний ІМ, бали (0 або 1)                                                | -0,18 | 0,03   |
| Стенокардія, бали (0 або 1)                                                 | -0,20 | 0,02   |
| ФК стенокардії                                                              | -0,20 | 0,02   |
| ФП, бали (0 або 1)                                                          | -0,21 | 0,008  |
| Характер перебігу ГХ, бали<br>(контрольований – 0,<br>неконтрольований – 1) | -0,24 | 0,003  |
| Стать, бали (чоловіки – 1,<br>жінки – 2)                                    | -0,25 | 0,001  |
| Ступінь ГХ, мм рт ст.                                                       | -0,25 | 0,002  |
| Креатинін, мкмоль/л                                                         | -0,25 | 0,001  |
| ЯЖ за анкетною MLHFQ, бали                                                  | -0,53 | <0,001 |

На другому етапі нами було використано множинну лінійну покрокову регресію з участю лише тих показників, які пройшли фільтрацію на першому етапі, що дозволило визначати незалежні предиктори для конкретного вихідного параметру. При цьому вибір комплексу незалежних предикторів проводився за максимальною величиною коефіцієнту множинної регресії (у подальшому коефіцієнт детермінації –  $R^2$ ), що свідчив про інформативність отриманої моделі для вихідного параметру. Коефіцієнт  $\beta$  демонстрував силу регресивного зв'язку з вихідним параметром (сила впливу на вихідний параметр), у той час, як його знак – варіант зв'язку (прямий або обернений). У подальшому визначали силу впливу незалежних предикторів на вихідний параметр у % (розраховували як відношення величини  $\beta$ -коефіцієнта предиктора до суми всіх  $\beta$ ).

За результатами множинної лінійної покрокової регресії для вихідного параметру – величини пройденої дистанції, які наведені у таблиці 4.2, виявлено, що у якості незалежних предикторів величини пройденої дистанції (толерантності до фізичного навантаження) у пацієнтів з ХСНзНФВ і супутнім ЗД та ЗДА слід розглядати: 1) знижені АТ ( $\beta=0,165$ ,  $p=0,02$ ); 2) величину ФВ ЛШ ( $\beta=0,247$ ,  $p=0,02$ ); 3) рівень Hgb ( $\beta=0,385$ ,  $p<0,001$ ); 4) рівень НТЗ ( $\beta=-0,185$ ,

$p=0,01$ ); 5) стать ( $\beta=-0,238$ ,  $p=0,001$ ) і 6) величину ШКФ ( $\beta=0,245$ ,  $p<0,001$ ). Отримана регресійна модель була високоінформативною –  $R^2=0,60$ , критерій Фішера ( $F$ )=11,9 (належний 7,14) і  $p<0,001$ , стандартна похибка моделі склала 51,1 м.

**Таблиця 4.2 – Незалежні предиктори зменшення пройденої дистанції проби з 6-хвилинною ходьбою (n=152)**

| Предиктори                                                                     | $\beta$ | p      |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------|--------|
| Hgb, г/л                                                                       | 0,385   | <0,001 |
| ФВ, %                                                                          | 0,247   | 0,02   |
| ШКФ, мл/(хв·1,73 м <sup>2</sup> )                                              | 0,245   | <0,001 |
| Ступінь АГ (нормо-, готензія – 0, 1 ступінь – 1, 2 ступінь – 2, 3 ступінь – 3) | 0,165   | 0,02   |
| НТЗ, %                                                                         | 0,185   | 0,01   |
| Стать, бали (чоловіки – 1, жінки – 2)                                          | -0,238  | 0,001  |

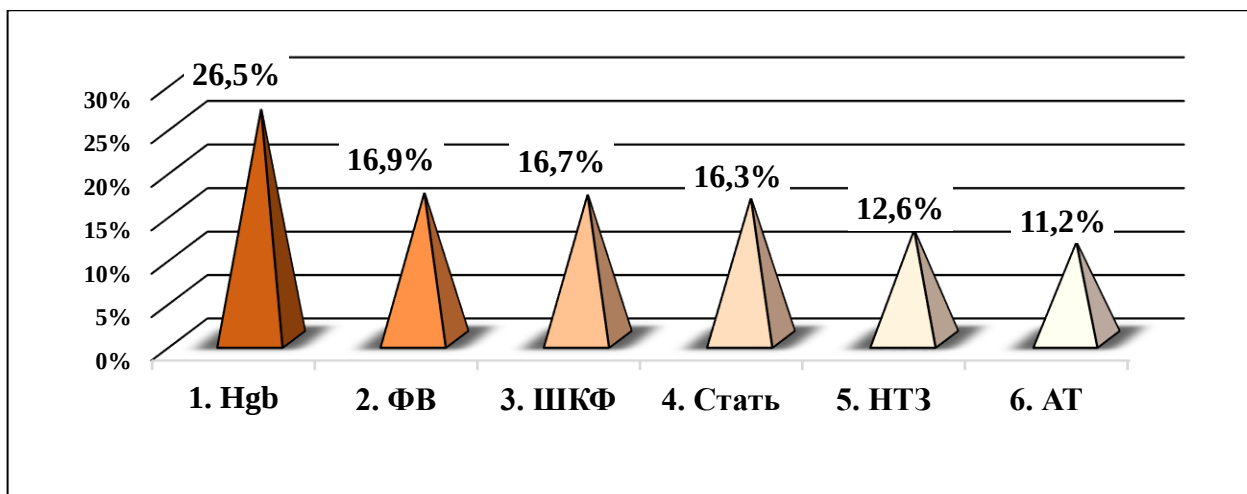
Примітки: 1. Для отриманої множинної регресійної моделі  $R^2=0,60$ ;

2. Критерій Фішера ( $F$ )=11,9 (при належному 7,14) і  **$p<0,001$** ;

3. Стандартна похибка моделі склала 51,1 м.

Прямий зв'язок з Hgb, ФВ ЛШ, ШКФ, ступенем ГХ та значенням НТЗ засвідчив, що зменшення пройденої дистанції за результатами ПШХ і, відповідно, зниження толерантності до фізичного навантаження слід очікувати при зниженні зазначених параметрів. Прямий зв'язок величини дистанції зі ступенем АГ демонстрував, що трансформація АГ у гіпотензію корелює зі зниженням функціональної здатності пацієнтів. Також, відповідно до отриманої регресійної моделі негативні зв'язки продемонстрували, що у чоловіків загалом толерантність до фізичного навантаження є вищою.

Аналіз сили впливу незалежних предикторів на ПШХ показали, що найбільший вплив на величину пройденої дистанції був визначений для рівня Hgb (26,5 %) і найменший – для рівня АТ (11,2 %). Величина ФВ ЛШ, ШКФ та НТЗ, а також жіноча стать мали проміжне значення за силою впливу (рис. 4.1)



**Рисунок 4.1 – Сила впливу незалежних предикторів на величину дистанції проби з 6-хвилинною ходьбою (у %)**

На третьому етапі нами проведено розрахунок критичних величин для незалежних предикторів і відношення шансів подій, які демонстрували ймовірність реалізації очікуваної події за умов відповідності предиктора критичній величині. У разі їх кількісного формату, критичні величини визначали як медіану значення предикторів у проаналізованій вибірці хворих. При цьому значення менші медіани, характеризували зменшення, а значення більші медіани – збільшення вихідного параметру (у разі прямого зв'язку, і навпаки, у разі зворотного). У свою чергу предиктори у якісному форматі були представлені у бальному оцінюванні, критична величина була показана як мінімальний і максимальний бал.

Розрахунок цих параметрів для величини дистанції наведений у таблиці 4.3. Медіана пройденої дистанції для вивченої вибірки склала 285,0 м. Зменшення цієї дистанції ( $\leq 285,0$  м) розцінювали як відносно низьку і, відповідно, збільшення ( $> 285,0$  м) – як відносно високу толерантність до фізичного навантаження.

Відношення шансів подій визначалося шляхом розрахунку кількості пацієнтів та їх співвідношення у разі наявності відносно високих та відносно низьких значень вихідних параметрів та предикторів.

**Таблиця 4.3 – Критичні величини та відношення шансів подій для незалежних предикторів зменшення дистанції проби з 6-хвилинною ходьбою**

|                                        |                   | Дистанція ПШХ, м |               | ВШ   |
|----------------------------------------|-------------------|------------------|---------------|------|
| Незалежні предиктори                   | Критичні величини | ≤285,0 (n=76)    | >285,0 (n=76) |      |
| <b>Hgb г/л</b>                         | ≤130,0 (n=90)     | 55               | 35            | 2,90 |
|                                        | >130,0 (n=62)     | 22               | 40            |      |
| <b>ФВ, %</b>                           | ≤37,0 (n=82)      | 49               | 33            | 2,35 |
|                                        | >37,0 (n=70)      | 27               | 43            |      |
| <b>ШКФ, мл/(хв·1,73 м<sup>2</sup>)</b> | ≤69,0 (n=76)      | 44               | 32            | 1,90 |
|                                        | >69,0 (n=76)      | 32               | 44            |      |
| <b>Ступінь АГ</b>                      | гіпотонія (n=21)  | 16               | 5             | 3,00 |
|                                        | 3 ступінь (n=52)  | 27               | 25            |      |
| <b>НТЗ, %</b>                          | ≤13,8 (n=76)      | 52               | 24            | 4,72 |
|                                        | >13,8 (n=76)      | 24               | 52            |      |
| <b>Стать</b>                           | чоловіки (n=110)  | 48               | 62            | 2,60 |
|                                        | жінки (n=42)      | 28               | 14            |      |

Примітка. Тут та у наступних таблицях розділу ВШ – відношення шансів несприятливих подій.

Встановлено, що у пацієнтів з ХСНзНФВ та порушеннями обміну заліза ймовірність зниження толерантності до фізичного навантаження зростає в 2,9 разів за наявності Hgb ≤130,0 г/л у порівнянні з пацієнтами з рівнем Hgb >130,0 г/л; в 2,35 рази – у разі величини ФВ ≤37,0 % порівняно з пацієнтами з ФВ >37,0 %; у 1,90 разів – за величини ШКФ ≤69,0 мл/х (СКД-ЕРІ) порівняно із тими, в кого рівень ШКФ вищий; у 3,00 разів – у разі невисокого рівня АТ (насамперед, це стосується випадків нормотензії і гіпотензії) у порівнянні з пацієнтами, у яких АТ високий.

Звертаємо увагу, що найбільш інформативним показником за відношенням шансів подій для прогнозу функціонального стану пацієнтів з ХСНзНФВ виступило НТЗ, яке на сьогодні вважається ключовим маркером ЗД, що відображає засвоєння заліза тканинами-мішенями, у тому числі м'язовою, і тому тісно пов'язаного з функціональною здатністю організму. Отримані результати

продемонстрували, що у пацієнтів зі значеннями НТЗ  $\leq 13,8$  % ймовірність зниження толерантності до фізичного навантаження зростає в 4,72 разів.

У якості незалежних предикторів зниження ФВ ЛШ, згідно з побудованою регресійною моделлю (табл. 4.4), виявлено ймовірні гемодинамічні та негемодинамічні чинники – ШКФ за СКD-EPI ( $\beta=0,162$ ;  $p=0,02$ ), рівень Hgb ( $\beta=0,236$ ;  $p=0,002$ ), величину ІММЛШ ( $\beta=-0,345$ ;  $p<0,001$ ) та тип ремоделювання ЛШ з бальним оцінюванням (концентричний – 1, ексцентричний – 2 бали) ( $\beta=-0,138$ ;  $p=0,04$ ). Ця модель відображає, що при зниженні ШКФ, Hgb, збільшенні ІММЛШ та наявності ексцентричного типу ремоделювання слід очікувати більш значного зниження ФВ ЛШ.

**Таблиця 4.4 – Незалежні предиктори зниження фракції викиду лівого шлуночка (n=152)**

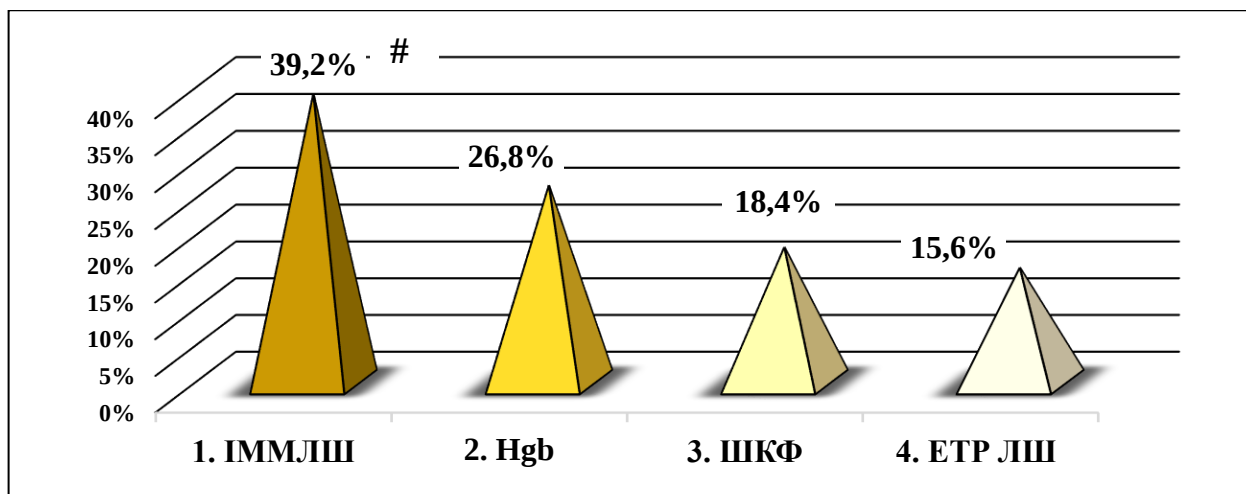
| Предиктори                                                           | $\beta$ | p      |
|----------------------------------------------------------------------|---------|--------|
| ШКФ, мл/(хв·1,73 м <sup>2</sup> )                                    | 0,162   | 0,02   |
| Hgb, г/л                                                             | 0,236   | 0,002  |
| ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>                                              | -0,345  | <0,001 |
| Тип ремоделювання ЛШ, бали<br>(концентричний – 1, ексцентричний – 2) | -0,138  | 0,04   |

Примітки: 1. Для отриманої множинної регресійної моделі  $R^2=0,55$ ;

2. Критерій Фішера (F)=15,9 (при належному 4,15) і  $p<0,001$ ;

3. Стандартна похибка моделі склала 2,72 %.

Варто зазначити, що із виявлених предикторів за величиною  $\beta$  найвагомим виявився ІММЛШ, який мав достовірно більшу силу впливу на ФВ ЛШ порівняно із рівнем ШКФ за СКD-EPI та ексцентричним типом ремоделювання ЛШ (рис. 4.2). За силою впливу вмісту Hgb мав проміжне значення і був другим чинником після ІММЛШ.



Примітки: 1. ЕТР – ексцентричний тип ремоделювання;

2. # –  $p < 0,01$  порівняно з 3 та 4 чинниками.

**Рисунок 4.2 – Сила впливу незалежних предикторів на величину фракції викиду лівого шлуночка (у %)**

При визначенні відношення шансів зниження ФВ ЛШ (табл. 4.5) виявлено, що ймовірність величини ФВ  $\leq 37,0$  % у пацієнтів з ШКФ  $\leq 68,4$  мл/(хв  $\cdot$  1,73 м<sup>2</sup>) вище у 1,52 рази, у пацієнтів з рівнем Hgb  $\leq 130,0$  г/л та наявності ексцентричного типу ремоделювання ЛШ вище удвічі.

**Таблиця 4.5 – Критичні величини та відношення шансів подій для незалежних предикторів зниження фракції викиду лівого шлуночка**

|                                           |                     | ФВ ЛШ, %           |                 | ВШ   |
|-------------------------------------------|---------------------|--------------------|-----------------|------|
| Незалежні предиктори                      | Критичні величини   | $\leq 37,0$ (n=82) | $> 37,0$ (n=70) |      |
| ШКФ, мл/(хв $\cdot$ 1,73 м <sup>2</sup> ) | $\leq 69,0$ (n=76)  | 45                 | 31              | 1,52 |
|                                           | $> 69,0$ (n=76)     | 37                 | 39              |      |
| Hgb г/л                                   | $\leq 130,0$ (n=90) | 59                 | 31              | 2,00 |
|                                           | $> 130,0$ (n=62)    | 23                 | 39              |      |
| IMMЛШ, г/м <sup>2</sup>                   | $\geq 135,7$ (n=76) | 63                 | 13              | 14,7 |
|                                           | $< 135,7$ (n=76)    | 19                 | 57              |      |
| Ремоделювання ЛШ                          | КТР (n=77)          | 34                 | 41              | 2,00 |
|                                           | ЕТР (n=75)          | 48                 | 29              |      |

Примітки: 1. КТР – концентричний тип ремоделювання;

2. ЕТР – ексцентричний тип ремоделювання.

Найбільш інформативним показником для прогнозу величини ФВ ЛШ в умовах систолічної дисфункції виступив ІММЛШ. Так, у пацієнтів із його значенням  $\geq 135,7$  г/м<sup>2</sup> ймовірність більш суттєвого зниження величини ФВ ЛШ була у 14,7 разів вищою.

При визначенні предикторів рівнів ЯЖ за MLHFQ за результатами множинної покрокової лінійної регресії (табл. 4.6) продемонстровано, що в якості незалежних предикторів слід розглядати 7 показників: 1) тривалість ІХС ( $\beta=0,163$ ,  $p<0,001$ ); 2) наявність ФП ( $\beta=0,217$ ,  $p=0,01$ ); 3) величину пройденої дистанції ПШХ ( $\beta=-0,330$ ,  $p=0,001$ ), 4) рівень Hgb ( $\beta=-0,167$ ,  $p<0,001$ ); 5) величину ФВ ( $\beta=0,210$ ,  $p=0,01$ ), величину ІММЛШ ( $\beta=0,133$ ,  $p=0,01$ ) та 6) величину ШКФ за СКД-ЕРІ ( $\beta=-0,287$ ,  $p=0,04$ ).

**Таблиця 4.6 – Незалежні предиктори погіршення якості життя пацієнтів за MLHFQ (n=152)**

| Предиктори                          | $\beta$ | p      |
|-------------------------------------|---------|--------|
| Тривалість ІХС, роки                | 0,163   | <0,001 |
| ФП, бали (0 – відсутня, 1 – наявна) | 0,217   | 0,01   |
| Дистанція ПШХ, м                    | -0,330  | 0,001  |
| Hgb, г/л                            | -0,167  | <0,001 |
| ФВ, %                               | -0,150  | 0,01   |
| ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>             | 0,133   | 0,01   |
| ШКФ, мл/(хв·1,73 м <sup>2</sup> )   | -0,287  | 0,04   |

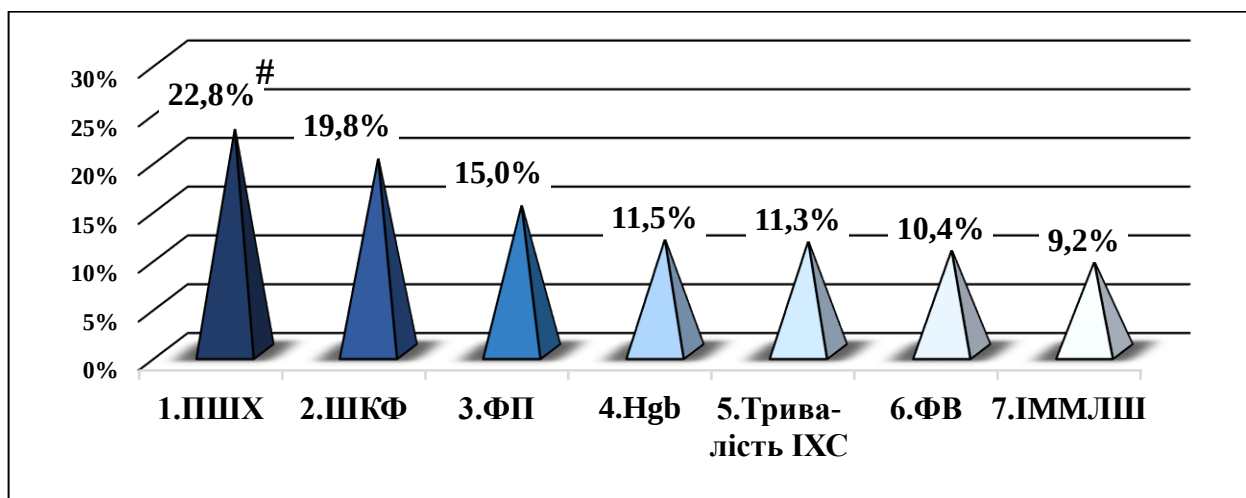
Примітки: 1. Для отриманої множинної регресійної моделі  $R^2=0,69$ ;

2. Критерій Фішера ( $F$ )=23,0 (при належному 6,14) і  **$p<0,001$** ;

3. Стандартна похибка моделі склала 8,88 балів.

Прямий зв'язок в отриманій регресійній моделі засвідчив, що збільшення балів опитувальника MLHFQ, що є ознакою зниження ЯЖ пацієнтів, слід очікувати за наявності тривалого ішемічного анамнезу, постійної форми ФП, у разі збільшення ІММЛШ, більш значного зниження ФВ ЛШ, зменшення величини ШКФ, появи анемічного синдрому та зменшення пройденої дистанції за ПШХ.

Аналіз сили впливів незалежних предикторів на ЯЖ за MLHFQ (рис. 4.3) продемонстрував, що найвпливовішим показником виявилась пройдена дистанція ПШХ, сила впливу якої 22,8 % достовірно ( $p<0,05$ ) перевищувала вплив тривалості ІХС (11,3 %) та величини ІММЛШ (9,2 %). Іншим вагомим фактором виявилась ШКФ за СКD-EPI (19,8 %). Тривалість ІХС (11,3 %), наявність ФП (15,0 %), рівень Hgb (11,5 %) набували проміжного значення. Відповідно ІММЛШ (9,2 %) виявив найменшу силу впливу.



Примітка. # –  $p<0,05$  порівняно з 6 і 7 чинниками.

**Рисунок 4.3 – Сила впливу незалежних предикторів на якість життя пацієнтів за опитувальником MLHFQ (у %)**

Відповідно до результатів, отриманих при визначенні відношення шансів зниження ЯЖ за MLHFQ, для пацієнтів, які мали тривалість ІХС  $\geq 12,5$  років шанси відносно низької ЯЖ були майже у 2,0 рази вищі. Крім того, подібні показники шансів були визначені за наявності постійної ФП та ФВ  $\leq 37,0$  %. Встановлено, що шанси відносно низької ЯЖ були у пацієнтів, які мають рівень Hgb  $\leq 130,0$  г/л у 2,37 рази вищі, у 3,50 рази при наявності ІММЛШ  $> 135,7$  г/м<sup>2</sup> та ШКФ  $\leq 68,5$  мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>) (табл. 4.7).

**Таблиця 4.7 – Критичні величини та відношення шансів подій для незалежних предикторів погіршення якості життя за MLHFQ**

|                                   |                     | MLHFQ, бали        |                 | ВШ   |
|-----------------------------------|---------------------|--------------------|-----------------|------|
| Незалежні предиктори              | Критичні величини   | $\geq 58,0$ (n=77) | $< 58,0$ (n=75) |      |
| Тривалість ІХС, роки              | $\geq 12,5$ (n=76)  | 45                 | 31              | 2,00 |
|                                   | $< 12,5$ (n=76)     | 32                 | 44              |      |
| ФП                                | Відсутня (n=112)    | 52                 | 60              | 1,92 |
|                                   | Наявна (n=40)       | 25                 | 15              |      |
| Дистанція, м                      | $\leq 284,5$ (n=76) | 54                 | 22              | 5,70 |
|                                   | $> 284,5$ (n=76)    | 23                 | 53              |      |
| Hgb, г/л                          | $\leq 130,0$ (n=90) | 47                 | 43              | 2,37 |
|                                   | $> 130,0$ (n=62)    | 20                 | 42              |      |
| ФВ, %                             | $\leq 37,0$ (n=82)  | 47                 | 35              | 1,90 |
|                                   | $> 37,0$ (n=70)     | 30                 | 40              |      |
| ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>           | $> 135,7$ (n=76)    | 50                 | 26              | 3,50 |
|                                   | $< 135,7$ (n=76)    | 27                 | 49              |      |
| ШКФ, мл/(хв·1,73 м <sup>2</sup> ) | $\leq 68,5$ (n=76)  | 50                 | 26              | 3,50 |
|                                   | $> 68,5$ (n=76)     | 27                 | 49              |      |

Найбільше значення для прогнозування ЯЖ, встановлено для ПШХ. Так, при пройденій дистанції за ПШХ  $\leq 284,5$  м шанси відносно низької ЯЖ за MLHFQ виявились у 5,70 разів вищі, у порівнянні з пацієнтами із відносно вищою фізичною здатністю фізичною здатністю.

У якості незалежних предикторів погіршення ФКЗ пацієнтів за MOS SF-36 (табл. 4.8), виступили величина ФВ ЛШ ( $\beta=0,164$ ,  $p=0,005$ ), ФК ХСН за NYHA ( $\beta=-0,376$ ,  $p<0,001$ ), значення НТЗ ( $\beta=0,190$ ,  $p=0,006$ ), рівень ШКФ за СКД-ЕРІ ( $\beta=0,138$ ,  $p=0,02$ ) та наявність стенокардії ( $\beta=-0,202$ ,  $p=0,002$ ).

**Таблиця 4.8 – Незалежні предиктори погіршення фізичного компоненту здоров'я за MOS SF-36 (n=152)**

| Предиктори             | $\beta$ | p        |
|------------------------|---------|----------|
| ФВ ЛШ, %               | 0,164   | 0,005    |
| ФК ХСН, бали (2 або 3) | -0,376  | $<0,001$ |
| НТЗ, %                 | 0,190   | 0,006    |

Продовження табл. 4.8

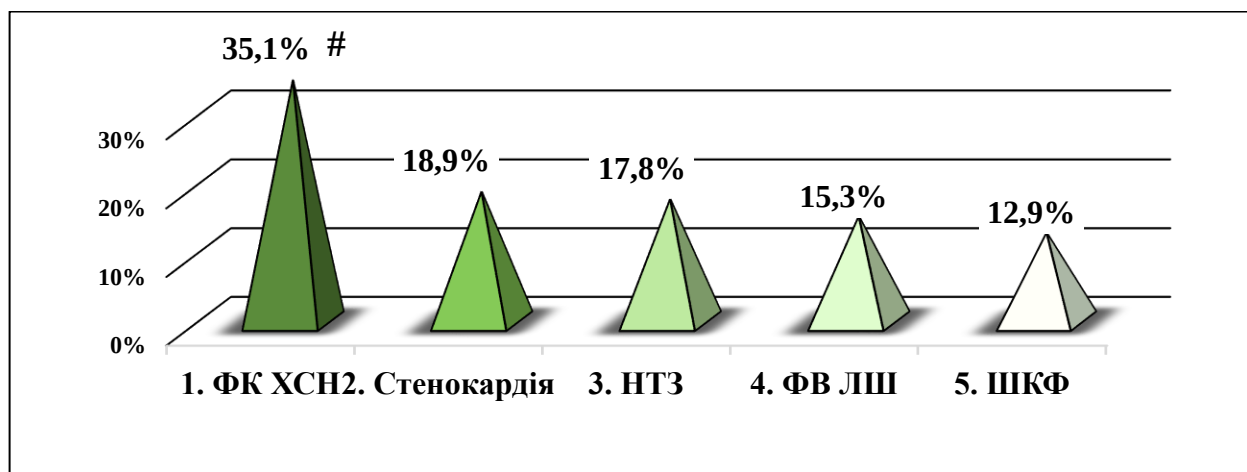
|                                               |        |       |
|-----------------------------------------------|--------|-------|
| <b>ШКФ, мл/(хв·1,73 м<sup>2</sup>)</b>        | 0,138  | 0,02  |
| <b>Стенокардія (0 – відсутня, 1 – наявна)</b> | -0,202 | 0,002 |

Примітки: 1. Для отриманої множинної регресійної моделі  $R^2=0,65$ ;

2. Критерій Фішера ( $F$ )=21,3 (при належному 5,14) і  $p<0,001$ ;

3. Стандартна похибка моделі склала 5,23 балів.

Сила впливів незалежних предикторів на ФКЗ за MOS SF-36 представлена на рисунку 4.4.



Примітка. # –  $p<0,05$  порівняно з 2, 3, 4 та 5 чинниками.

**Рисунок 4.4 – Сила впливу незалежних предикторів на фізичний компонент здоров'я за MOS SF-36 (у %)**

Аналізуючи силу впливів незалежних предикторів на ФКЗ, ми виявили, що найбільший вплив був визначений для ФК ХСН (35,1 %), який достовірно ( $p<0,05$ ) перевищував вплив таких чинників як величина ФВ ЛШ (15,3 %), рівень НТЗ (17,8 %), ШКФ (12,9 %) та наявність стенокардії (18,9 %).

При визначенні відношення шансів зниження ФКЗ за MOS SF-36 (табл. 4.9) виявлено, що більші шанси його гіршого значення пацієнти з ФВ  $\leq 37,0$  % мали у 2,20 рази, пацієнти з III ФК ХСН у 3,33 рази, за умов зниження НТЗ  $\leq 13,8$  % у

2,95 рази, нижчих показників ШКФ та при наявності стенокардії у 1,90 та 2,62 разів відповідно.

**Таблиця 4.9 – Критичні величини та відношення шансів подій для незалежних предикторів погіршення фізичного компоненту здоров'я за MOS SF 36**

|                      |                   | ФКЗ за MOS SF-36, бали |              | ВШ   |
|----------------------|-------------------|------------------------|--------------|------|
| Незалежні предиктори | Критичні величини | <36,4 (n=76)           | >36,4 (n=76) |      |
| ФВ, %                | ≤37,0 (n=82)      | 48                     | 34           | 2,20 |
|                      | >37,0 (n=70)      | 28                     | 42           |      |
| ФК ХСН               | II ФК (n=44)      | 13                     | 31           | 3,33 |
|                      | III ФК (n=108)    | 63                     | 45           |      |
| НТЗ                  | ≤13,8 (n=76)      | 48                     | 28           | 2,95 |
|                      | >13,8 (n=76)      | 28                     | 48           |      |
| ШКФ, мл/(хв·1,73 м²) | ≤68,5 (n=76)      | 44                     | 32           | 1,90 |
|                      | >68,5 (n=76)      | 32                     | 44           |      |
| Стенокардія          | Наявна (n=59)     | 38                     | 21           | 2,62 |
|                      | Відсутня (n=93)   | 38                     | 55           |      |

Множинний регресійний покроковий аналіз взаємозв'язків ПКЗ за опитувальником MOS SF-36 і вивчених клінічно-інструментальних показників надав можливість виявити, що в якості незалежних предикторів рівня ПКЗ слід розглядати наступні клінічні параметри: повторний ІМ в анамнезі ( $\beta=-0,174$ ,  $p=0,004$ ), постійну форму ФП ( $\beta=-0,156$ ,  $p=0,001$ ), зниження НТЗ ( $\beta=0,130$ ,  $p=0,047$ ) та наявність стенокардії ( $\beta=-0,194$ ,  $p<0,001$ ) (табл. 4.10). Регресійні зв'язки продемонстрували, що в разі перенесеного повторного ІМ, наявності постійної форми ФП і стенокардії та зниженні НТЗ збільшується ймовірність погіршення рівня ПКЗ у пацієнтів.

**Таблиця 4.10 – Незалежні предиктори погіршення психічного компоненту здоров'я за MOS SF-36 (n=152)**

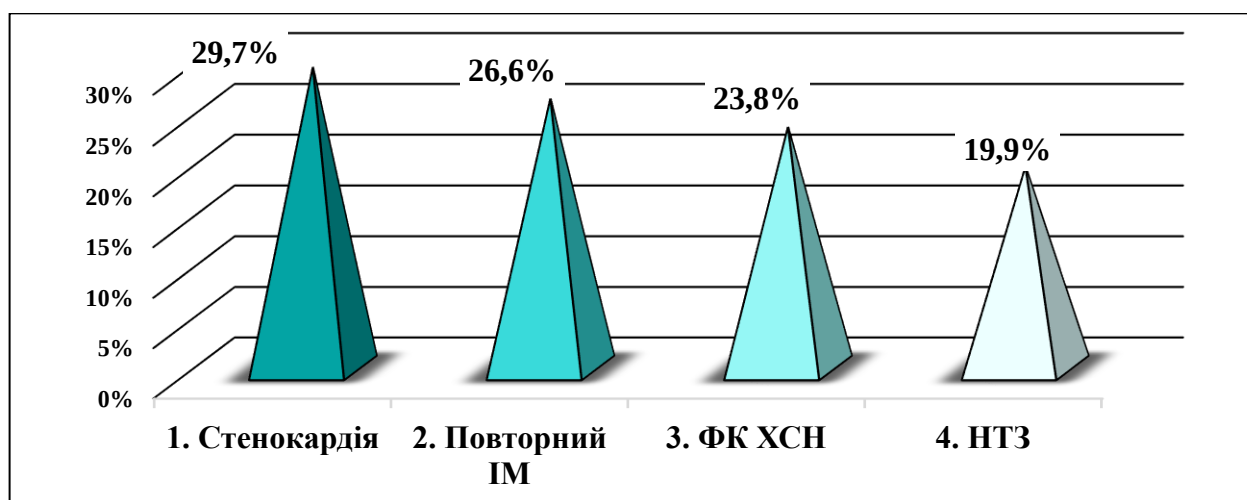
| Предиктори                                                                                  | $\beta$ | p      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------|
| <b>Наявність повторного інфаркта міокарда в анамнезі, бали (0 – відсутній, 1 – наявний)</b> | -0,174  | 0,004  |
| <b>ФК ХСН, бали (2 або 3)</b>                                                               | -0,156  | 0,001  |
| <b>НТЗ, %</b>                                                                               | 0,130   | 0,047  |
| <b>Стенокардія (0 – відсутня, 1 – наявна)</b>                                               | -0,194  | <0,001 |

Примітка. 1. Для отриманої множинної регресійної моделі –  $R^2=0,31$ ;

2. Критерій Фішера (F)=6,57 (при належному 2,27) і **p=0,002**;

3. Стандартна похибка моделі склала 3,64 бали.

Сила впливів встановлених факторів на ПКЗ за MOS SF-36 представлена на рисунку 4.5.



**Рисунок 4.5 – Сила впливу незалежних предикторів на психічний компонент здоров'я за MOS SF-36 (у %)**

Вплив встановлених предикторів виявивлася майже однаковим: наявність повторного ІМ 26,6 %, величина ФК СН 23,8 %, значення НТЗ 19,9 % та наявність стенокардії – 29,7 %.

Згідно з результатами, отриманими при визначенні відношення шансів зниження ПКЗ за MOS SF-36, представленого у таблиці 4.11, для пацієнтів, які

мали повторний ІМ в анамнезі шанси відносно гіршого ПКЗ були майже у 2,0 рази вищі; подібні показники шансів отримані за наявності ІІІ ФК ХСН та стенокардії. Та найбільш інформативним показником для прогнозування зниження ПКЗ виявилось НТЗ за умов зниження якого  $\leq 13,8$  % шанси погіршення ПКЗ виявились у 2,0 рази вищими.

**Таблиця 4.11 – Критичні величини та відношення шансів подій для незалежних предикторів погіршення психічного компоненту здоров'я за MOS SF 36**

|                         |                    | ПКЗ за MOS SF-36, бали |                 | ВШ   |
|-------------------------|--------------------|------------------------|-----------------|------|
| Незалежні предиктори    | Критичні величини  | $\leq 41,7$ (n=76)     | $> 41,7$ (n=76) |      |
| Повторний ІМ в анамнезі | Наявний (n=15)     | 8                      | 7               | 1,84 |
|                         | Відсутній (n=34)   | 13                     | 21              |      |
| ФК ХСН                  | ІІ ФК (n=44)       | 18                     | 26              | 1,70 |
|                         | ІІІ ФК (n=108)     | 58                     | 50              |      |
| НТЗ, %                  | $\leq 13,8$ (n=76) | 45                     | 31              | 2,10 |
|                         | $> 13,8$ (n=76)    | 31                     | 45              |      |
| Стенокардія             | Наявна (n=59)      | 36                     | 23              | 2,08 |
|                         | Відсутня (n=93)    | 40                     | 53              |      |

**Резюме.** Згідно з результатами покрокового регресійного аналізу, погіршення ТФН слід очікувати при зниженні Hgb, ФВ ЛШ та ШКФ, НТЗ, нижчому АТ та в осіб жіночої статті. Ці показники можливо розглядати у якості незалежних предикторів погіршення функціонального стану пацієнтів, із яких найсильніший негативний вплив (за величиною  $\beta$ ) здатний чинити низький рівень Hgb (26,3 %).

НТЗ є найбільш інформативним показником прогнозу функціонального стану, оскільки за умов його зниження  $\leq 13,8$  % імовірність зниження толерантності до фізичного навантаження зростає в 4,72 рази.

У якості незалежних предикторів зниження ФВ ЛШ виступали значення ШКФ за СКД-ЕРІ, Hgb, ІММЛШ та тип ремоделювання ЛШ. Найвагомим за

силою впливу виявився ІММЛШ (39,2 %), при значенні якого  $\geq 135,7$  г/м<sup>2</sup> ймовірність до більшого зниження ФВ ЛШ у 14,7 разів вища.

Незалежними предикторами зниження ЯЖ за MLHFQ слід розглядати тривалий ішемічний анамнез, наявність постійної форми ФП, збільшення ІММЛШ, зниження ШКФ, Hgb та зменшення пройденої дистанції за ПШХ, при чому остання мала найбільшу силу негативного впливу на ЯЖ пацієнтів (22,8 %), оскільки при зменшенні дистанції за ПШХ  $\leq 284,5$  шанси гіршої ЯЖ за MLHFQ були у 5,70 разів вищі.

У якості предикторів рівня ФКЗ за MOS SF-36 виявлено ФК ХСН який має найбільший вплив (35,1 %) відповідно до отриманої регресійної моделі, а найінформативнішим для прогнозування ФКЗ виявився НТЗ. Так, встановлено, що пацієнти за умов зниження НТЗ  $\leq 13,8$  % мали у 2,95 рази більші шанси вагомішого зниження ФКЗ у порівнянні із пацієнтами, у яких НТЗ вищий. Предикторами зниження ФКЗ також представлені величина ФВ ЛШ (15,3 %), наявність зниження НТЗ (17,8 %), рівень ШКФ (12,9 %) та наявність стенокардії (18,9 %).

Незалежними предикторами рівня ПКЗ за MOS SF-36 можуть виступати наявність в анамнезі повторного ІМ, постійної ФП, стенокардії, рівень НТЗ, що виявилися подібними за силою впливу. Найбільш інформативним показником прогнозування зниження ПКЗ виявилось НТЗ, при значенні якого  $\leq 13,8$  % шанси погіршення ПКЗ у 2,10 рази вищі.

Результати власних досліджень, викладені у розділі, опубліковані в статтях [38, 41], апробовані на наукових форумах [36, 42, 50].

## РОЗДІЛ 5

**ЗМІНИ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ТА КЛІНІЧНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ  
ПАРАМЕТРІВ У ХВОРИХ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ  
НЕДОСТАТНІСТЮ ЗІ ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО  
ШЛУНОЧКА ТА СУПУТНИМ ЛАТЕНТНИМ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТОМ  
ПІСЛЯ 6-МІСЯЧНОГО ЛІКУВАННЯ**

**5.1 Зміни гематологічних показників у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду після 6-місячного лікування**

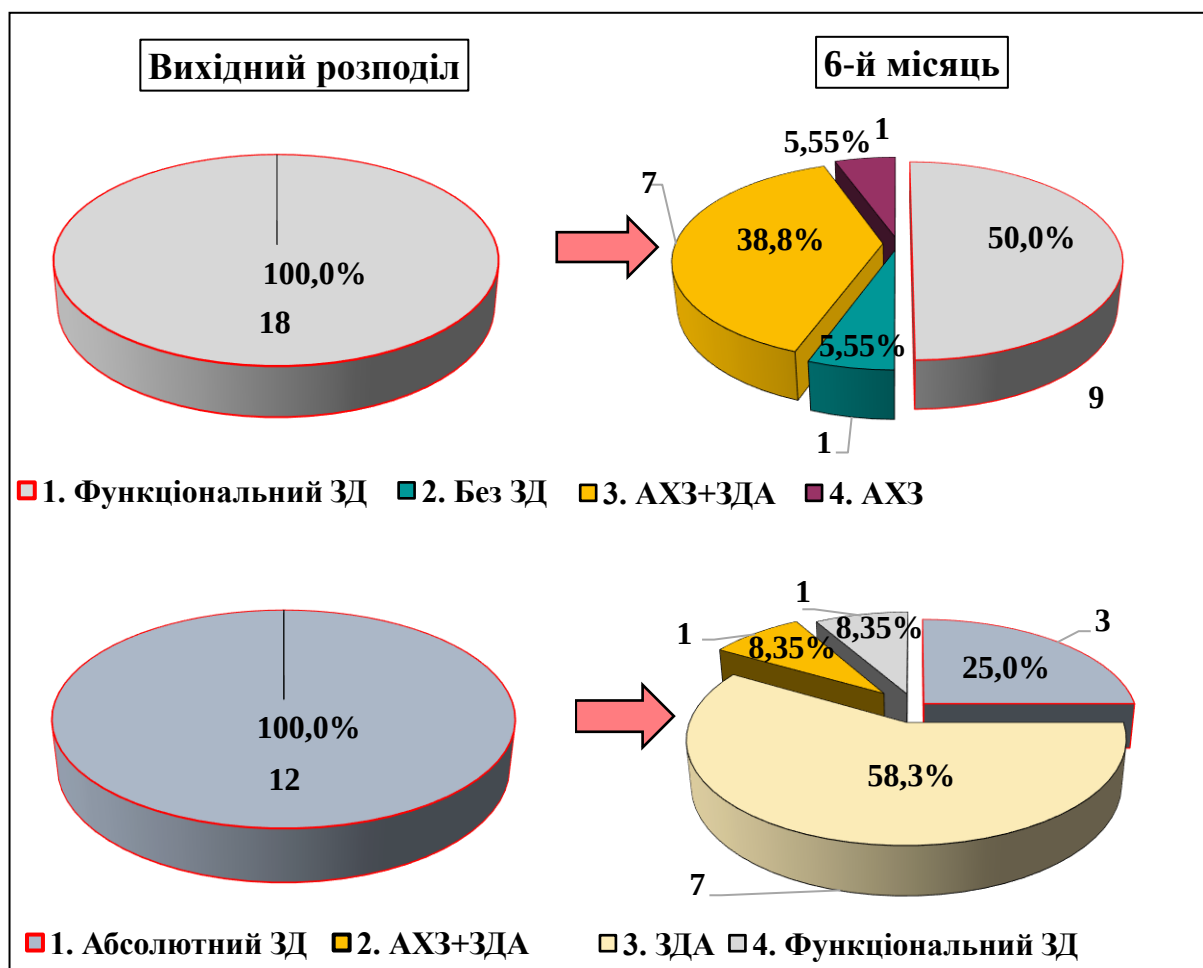
Аналіз показників периферійної крові та показників обміну заліза у 30 хворих на ХСНзнФВ ЛШ з латентним ЗД, які не отримували 6-місячної феротерапії та включали 18 із функціональним та 12 із абсолютним ЗД, продемонстрував у більшості випадків негативну гематологічну динаміку. Представлені у таблиці 5.1 результати свідчать, що у 13 (33,4 %) із 30 пацієнтів зберігався латентний ЗД, у 7 (23,3 %) відбулася маніфестація ЗД у ЗДА, у 8 (40,0 %) у комбінацію АХЗ із ЗДА, у 1 (3,30 %) в АХЗ та лише у 1 пацієнта (3,30 %) на фоні базового лікування ХСН відбулися позитивні гематологічні зміни із усуненням латентного ЗД.

**Таблиця 5.1 – Варіанти порушень обміну заліза в пацієнтів без феротерапії після 6-місяців спостереження**

| <b>Клінічно-гематологічна характеристика</b> | <b>n=30</b> |
|----------------------------------------------|-------------|
| <b>Функціональний ЗД</b>                     | 10 (33,4 %) |
| <b>Абсолютний ЗД</b>                         | 3 (10,0 %)  |
| <b>ЗДА</b>                                   | 7 (23,3 %)  |
| <b>АХЗ з ЗДА</b>                             | 8 (26,7 %)  |
| <b>АХЗ</b>                                   | 1 (3,30 %)  |
| <b>Без ЗД</b>                                | 1 (3,30 %)  |

Після 6 місяців стандартного лікування з 18 пацієнтів із латентним функціональним ЗД у 9 (50,0 %) зберігався функціональний ЗД, в одному

випадку (5,55 %) латентний ЗД спрогресував до АХЗ, в 7 (61,1 %) розвинулась АХЗ у поєднанні із ЗДА та у одного пацієнта (5,55 %) ЗД не виявлено. З 12 пацієнтів із латентним абсолютним ЗД у 4 (33,3 %) зберігався ЗД, у 7 (58,3 %) латентний ЗД спрогресував до ЗДА та в одному випадку (8,35 %) виникла АХЗ у поєднанні із ЗДА (рис. 5.1)



**Рисунок 5.1 – Варіанти порушень обміну заліза в пацієнтів без феротерапії після 6 місяців спостереження (у %)**

Порівняння досліджуваних лабораторних показників у пацієнтів із латентним ЗД через 6 місяців стандартного лікування без феротерапії показало достовірне зниження майже усіх параметрів (табл. 5.2). Так, рівень Hgb знизився на 9,70 % (від 135,0 до 121,5 г/л,  $p < 0,001$ ), кількість Rbc на 5,90 % (від  $4,65$  до  $4,35 \times 10^{12}/л$ ,  $p < 0,001$ ), Hct на 7,80 % (від 0,40 до 0,37,  $p < 0,001$ ). MCV, MCH, MCHS у динаміці зменшилися на 2,0 % (від 86,2 до 83,3 фл,  $p < 0,001$ ), 4,30 % (від

29,4 до 27,3 пг,  $p < 0,001$ ) та на 2,10 % (від 340,3 до 326,9 г/л,  $p = 0,002$ ) відповідно. Серед показників ферокінетики достовірно знизилися рівні ЗС та НТЗ на 17,3 % (від 8,65 до 7,0 мкмоль/л,  $p < 0,001$ ) та на 20,7 % (від 13,9 до 10,5 %,  $p < 0,001$ ), тоді як значення феритину та ЗЗЗС збільшилися, хоча не достовірно.

**Таблиця 5.2 – Зміни показників червоного паростка крові та показників обміну заліза у хворих із латентним ЗД без феротерапії**

| Показники                                 | n=30                    |                         |                         |                  |
|-------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|
|                                           | Вихідні значення        | Через 6 місяців         | Динаміка, %             | $p_{вз-6}$       |
| <b>Hgb, г/л</b>                           | 135,0<br>(130,0; 146,0) | 121,5<br>(112,0; 132,0) | -9,7<br>(-14,0; -8,0)   | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Rbc, <math>\times 10^{12}/л</math></b> | 4,65<br>(4,40; 5,0)     | 4,35<br>(4,20; 4,70)    | -5,9<br>(-6,80; -4,70)  | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Hct</b>                                | 0,40<br>(0,39; 0,43)    | 0,37<br>(0,35; 0,39)    | -7,80<br>(-9,50; -6,90) | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>MCV, фл</b>                            | 86,2<br>(81,3; 91,8)    | 83,3<br>(80,4; 88,4)    | -2,0<br>(-3,80; -1,10)  | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>MCH, пг</b>                            | 29,4<br>(27,7; 30,1)    | 27,4<br>(25,6; 28,4)    | -4,30<br>(-7,0 -2,70)   | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>MCHC, г/л</b>                          | 340,3<br>(320,9; 351,1) | 326,9<br>(305,9; 343,6) | -2,10<br>(-5,70; 1,70)  | <b>0,002</b>     |
| <b>ЗС, мкмоль/л</b>                       | 8,65<br>(8,50; 9,60)    | 7,0<br>(5,90; 8,0)      | -17,3<br>(-29,9; -7,0)  | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Феритин, мкг/л</b>                     | 113,0<br>(78,0; 156,0)  | 148,0<br>(65,0; 194,0)  | 10,1<br>(-13,9; 48,7)   | 0,13             |
| <b>НТЗ, %</b>                             | 13,9<br>(12,2; 17,6)    | 10,5<br>(9,0; 15,1)     | -20,7<br>(-36,4; -5,90) | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>ЗЗЗС, мкмоль/л</b>                     | 62,3<br>(56,4; 66,0)    | 63,0<br>(55,0; 72,0)    | 3,60<br>(-8,90; 11,9)   | 0,34             |

Примітка. Тут та в інших таблицях розділу  $p_{вз-6}$  – достовірність різниці між вихідними значеннями та після 6 місяців лікування.

Деяке збільшення показників феритину та ЗЗЗС у пацієнтів, які не отримували феротерапії, обумовлено наявністю у цій групі осіб як з абсолютним так із функціональним ЗД. За рахунок цитокінової активності, яка можлива при ХСН, функціональний ЗД трансформувався у деяких випадках в АХЗ у комбінації із ЗДА, або лише у АХЗ, що характеризувалось підвищенням рівнів феритину та зниженням ЗЗЗС. Такі гематологічні зміни підтверджені в окремому аналізі динаміки досліджуваних показників у 18 пацієнтів із функціональним ЗД (додаток В, табл. В.5.1), в яких спостерігалось достовірне зниження усіх параметрів, крім феритину. Значення феритину збільшилось на 11,7 % (від 138,0 до 184,5 мкг/л,  $p=0,05$ ), а рівень ЗЗЗС в динаміці зменшився лише на 1,20 % (від 61,3 до 56,5 мкмоль/л,  $p=0,28$ ).

Досить цікавим є те, що серед пацієнтів з абсолютним ЗД через 6 місяців без феротерапії зареєстровані випадки підвищення рівня феритину на фоні зниження НТЗ, що відображає можливу слабку запальну активність при ХСН та абсолютному ЗД. Однак загалом аналіз динаміки лабораторних показників пацієнтів з абсолютним ЗД через 6 місяців без ферокорекції показав достовірне зниження усіх параметрів, крім ЗЗЗС (додаток В, табл. В.5.2).

Серед пацієнтів, які отримували залізо, небажані ефекти, що потребували здійснення корекції режиму прийому лікарського засобу, не спостерігалися.

Аналіз клінічно-гематологічної ефективності 6-місячної пероральної феротерапії ХСНзнФВ ЛШ із латентним абсолютним ЗД свідчив про усунення ознак ЗД за показниками обміну заліза у 96,7 % пацієнтів.

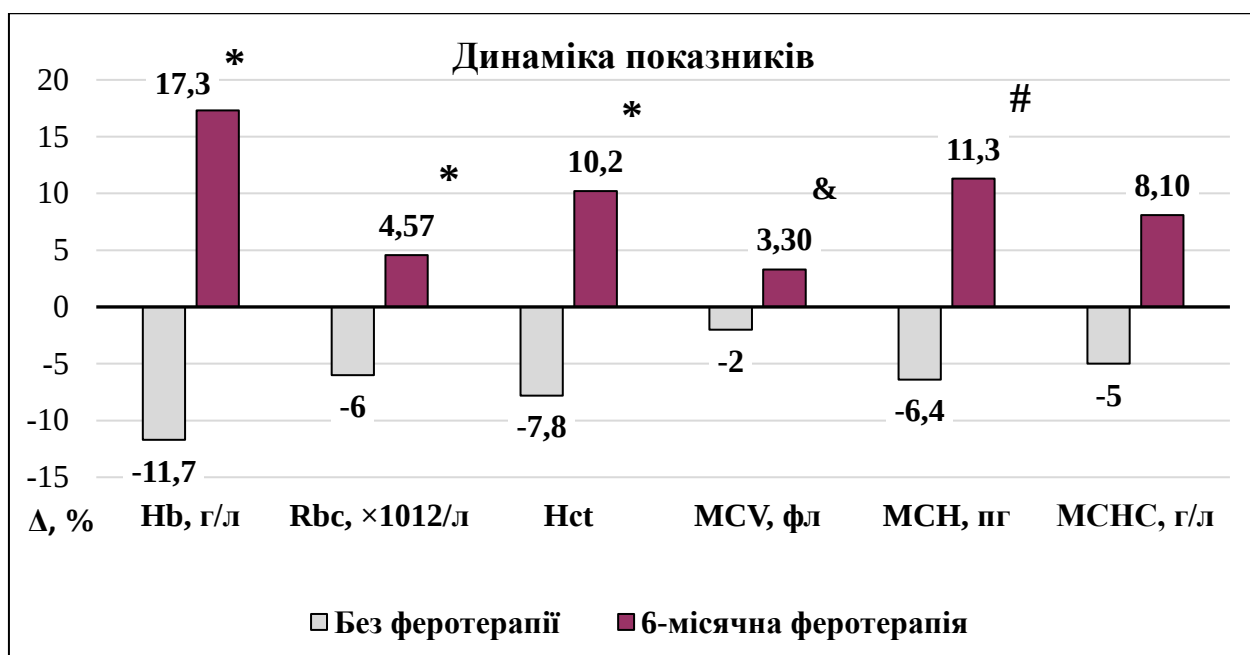
Аналіз динаміки досліджуваних показників (табл. 5.2) засвідчив, що рівень Hgb після 6-місячної ферокорекції, порівняно з вихідними значеннями, збільшився на 16,1 % (від 133,0 до 156,0 г/л,  $p<0,001$ ), кількість Rbc на 3,70 % (від 4,60 до  $4,80 \times 10^{12}$ /л,  $p<0,001$ ), Hct на 7,20 % (від 0,39 до 0,43,  $p<0,001$ ). Еритроцитарні індекси – MCV, MCH, MCHC збільшилися на 2,70 % (від 84,6 до 87,4 фл,  $p<0,001$ ), на 11,8 % (від 28,3 до 31,5 пг,  $p<0,001$ ) та на 8,40 % (від 341,0 до 368,6 г/л,  $p<0,001$ ) відповідно.

**Таблиця 5.2 – Зміни показників червоного паростка крові та показників обміну заліза у хворих із латентним ЗД після 6-місячної феротерапії**

| Показники                      | n=30                    |                         |                         |                   |
|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|
|                                | Вихідні значення        | Через 6 місяців         | Динаміка, %             | p <sub>вз-6</sub> |
| <b>Hgb, г/л</b>                | 133,0<br>(130,0; 139,0) | 156,0<br>(150,0; 163,0) | 16,1<br>(10,8; 20,3)    | <b>&lt;0,001</b>  |
| <b>Rbc, ×10<sup>12</sup>/л</b> | 4,60<br>(4,50; 5,0)     | 4,80<br>(4,60; 5,20)    | 3,70<br>(1,80; 4,90)    | <b>&lt;0,001</b>  |
| <b>Hct</b>                     | 0,39<br>(0,38; 0,41)    | 0,43<br>(0,41; 0,44)    | 7,20<br>(2,50; 10,5)    | <b>&lt;0,001</b>  |
| <b>MCV, фл</b>                 | 84,6<br>(81,2; 86,7)    | 87,4<br>(84,8; 89,8)    | 2,70<br>(0,70; 6,50)    | <b>&lt;0,001</b>  |
| <b>MCH, пг</b>                 | 28,3<br>(27,3; 29,25)   | 31,5<br>(29,9; 33,6)    | 11,8<br>(8,10; 15,8)    | <b>&lt;0,001</b>  |
| <b>MCHC, г/л</b>               | 341,0<br>(331,1; 347,5) | 368,6<br>(348,8; 379,5) | 8,40<br>(4,90; 11,7)    | <b>&lt;0,001</b>  |
| <b>ЗС, мкмоль/л</b>            | 8,70<br>(7,90; 9,60)    | 23,0<br>(18,0; 25,9)    | 166,9<br>(139,2; 198,8) | <b>&lt;0,001</b>  |
| <b>Феритин, мкг/л</b>          | 70,0<br>(46,0; 78,0)    | 144,0<br>(104,0; 167,0) | 112,0<br>(69,6; 208,0)  | <b>&lt;0,001</b>  |
| <b>НТЗ, %</b>                  | 12,5<br>(11,8; 14,6)    | 37,2<br>(31,0; 44,2)    | 195,6<br>(165,0; 266,7) | <b>&lt;0,001</b>  |
| <b>ЗЗЗС, мкмоль/л</b>          | 67,5<br>(62,5; 73,0)    | 58,0<br>(55,4; 64,0)    | -12,2<br>(-16,4; -6,40) | <b>&lt;0,001</b>  |

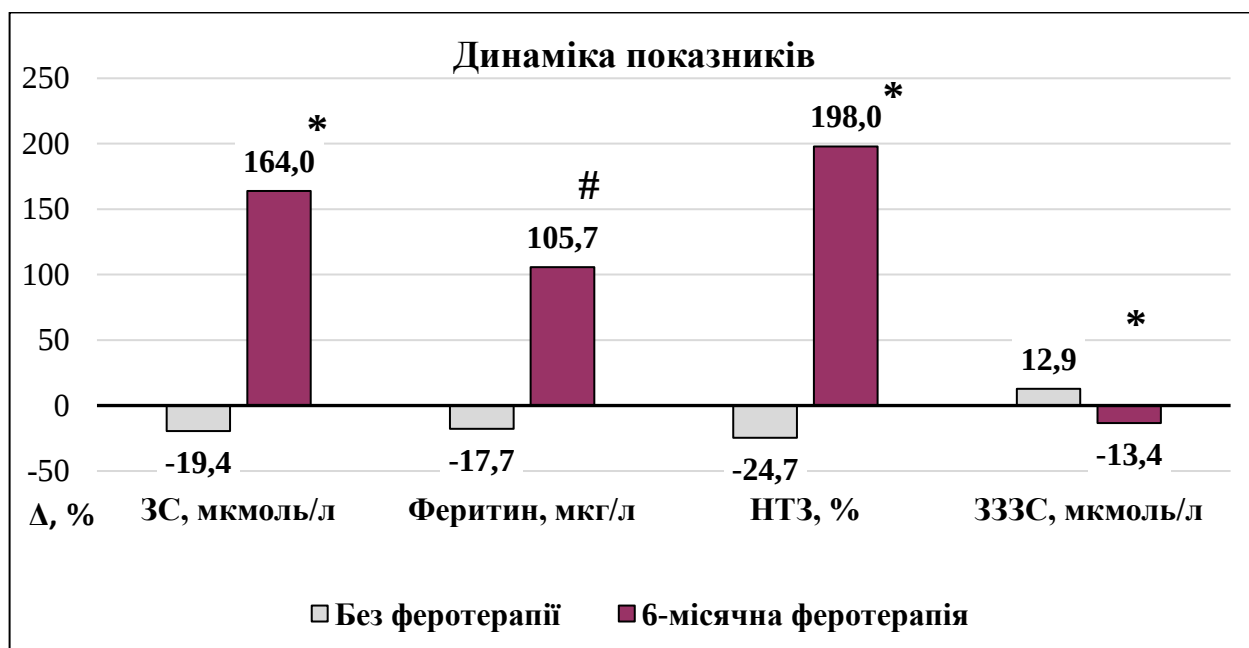
Серед показників обміну заліза значно зросли рівні ЗС на 166,9 % (від 8,70 до 23,0 мкмоль/л, p<0,001), феритину на 112,0 % (від 70,0 до 144,0 мкг/л, p<0,001) та НТЗ на 195,6 % (від 12,5 до 37,2%, p<0,001). Значення ЗЗЗС зменшилися на 12,2 % (від 67,5 до 58,0 мкмоль/л, p<0,001).

Оскільки, феротерапію отримували лише пацієнти із абсолютним ЗД, нами було проведено порівняння показників хворих, які отримували залізо і пацієнтів з абсолютним ЗД без феротерапії (рис. 5.2, 5.3, додаток В, табл. В.5.3).



Примітка. \* –  $p < 0,001$  порівняно з пацієнтами без феротерапії.

**Рисунок 5.2 – Зміни показників червоного паростка крові (у %) у хворих із абсолютним латентним ЗД після лікування**



Примітка. \* –  $p < 0,001$ , # –  $p = 0,002$  порівняно з пацієнтами без феротерапії.

**Рисунок 5.3 – Зміни показників обміну заліза (у %) у хворих із абсолютним латентним ЗД після лікування**

У пацієнтів із абсолютним латентним ЗД, яким не було проведено ферокорекції, рівень Hgb знизився на 11,7 % (від 132,0 до 116,0 г/л,  $p=0,002$ ), кількість Rbc на 6,0 % (від 4,90 до  $4,65 \times 10^{12}$ /л,  $p=0,002$ ), Hct на 7,80 % (від 0,40 до 0,37,  $p=0,002$ ). MCV, MCH, MCHC в динаміці зменшилися на 2,0 % (від 81,6 до 80,7 фл,  $p=0,02$ ), на 6,40 % (від 28,1 до 25,5 пг,  $p=0,003$ ) та на 5,0 % (від 342,8 до 319,6 г/л,  $p=0,01$ ), відповідно. Серед показників ферокінетики достовірно знизилися рівні ЗС та НТЗ на 19,4 % (від 8,60 до 6,80 мкмоль/л,  $p=0,002$ ) та на 24,7 % (від 13,1 до 9,10 %,  $p=0,002$ ). Значення феритину зменшилось на 17,7 %, хоча не достовірно (від 72,0 до 64,0 мкг/л,  $p=0,90$ ), тоді як значення ЗЗЗС навпаки збільшилось на 12,9 % (від 65,5 до 74,0 мкмоль/л,  $p=0,03$ ), що може свідчити про посилення абсолютного ЗД. Натомість пацієнти, які отримували пероральне залізо, як зазначено вище, мали позитивну гематологічну динаміку.

Даний аналіз чітко відображає негативну гематологічну динаміку в разі не використання феротерапії та значний приріст гематологічних показників у разі застосування тривалої феротерапії.

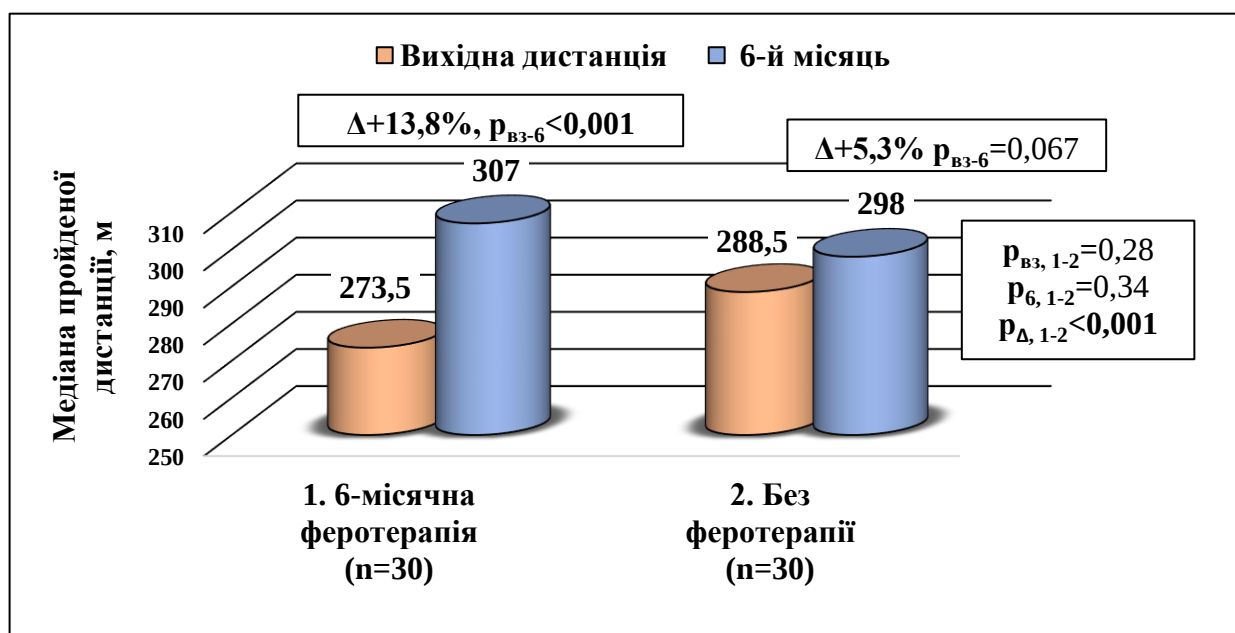
## **5.2 Зміни толерантності до фізичного навантаження за результатами проби з 6-хвилинної ходьби у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду та латентним залізодефіцитом після 6-місячного лікування**

Аналіз ТФН серед усіх пацієнтів із латентним ЗД показав, що через 6 місяців стандартного лікування показники пройденої дистанції ПШХ, порівняно із вихідними значеннями, збільшилися на 10,5 % (від 286,5 до 302,5 м,  $p<0,001$ ).

Не зважаючи на загальний приріст пройденої дистанції, у 60 пацієнтів із латентним ЗД у разі належного стандартного лікування та у половини пацієнтів додаткової феротерапії, у 16 (26,7 %) хворих спостерігалось навпаки скорочення пройденої дистанції.

Аналіз динаміки пройденої дистанції за результатами ПШХ у 30 пацієнтів із латентним ЗД через 6 місяців стандартного лікування з феротерапією

засвідчив приріст дистанції на 13,8 % (від 273,5 до 307,0 м,  $p < 0,001$ ). Натомість аналіз змін величини пройденої дистанції серед пацієнтів із латентним ЗД, які не отримували 6-місячної феротерапії не виявив достовірної позитивної динаміки. Так, порівняно із вихідними показниками, через 6 місяців пройдена дистанція збільшилась на 5,30 % (від 288,5 до 298,0 м,  $p = 0,067$ ) (рис. 5.4).

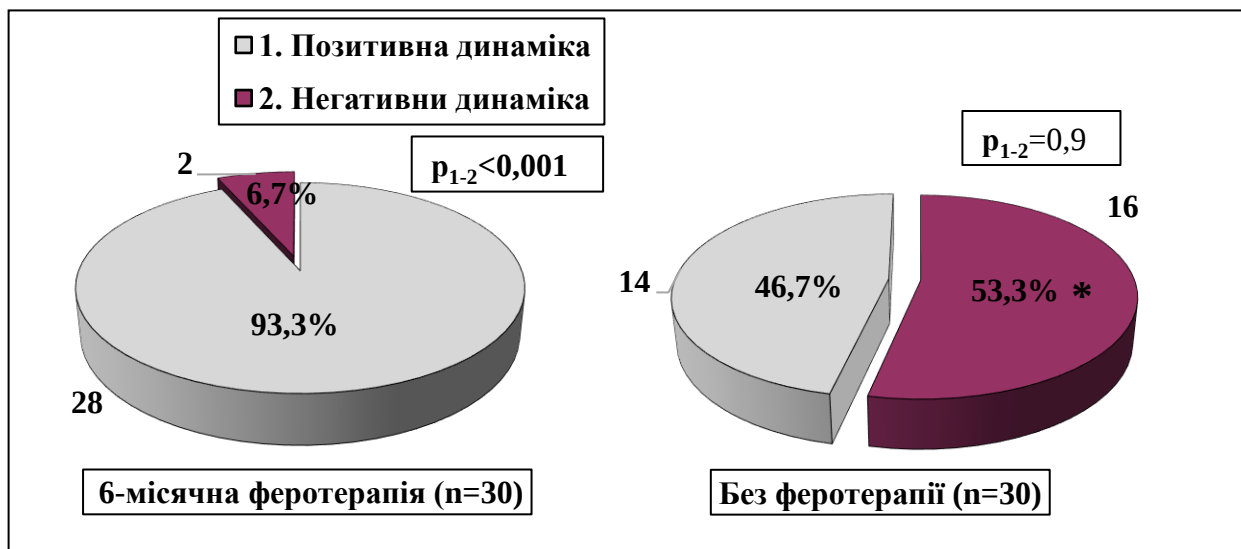


- Примітки: 1. Тут та на інших рисунках розділу  $p_{вз-6}$  – достовірність різниці між вихідними значеннями та після лікування;
2.  $p_{вз, 1-2}$  – достовірність різниці вихідних значень між двома групами лікування;
3.  $p_{6, 1-2}$  – достовірність різниці значень після 6 місяців спостереження між двома групами лікування;
4.  $p_{\Delta, 1-2}$  – достовірність різниці динаміки між двома групами лікування.

**Рисунок 5.4 – Зміни показників пройденої дистанції за результатами проби з 6-хвилинної ходьби у хворих із супутнім латентним ЗД після лікування**

Досить цікавим, з практичної точки зору, є аналіз частоти випадків зменшення пройденої дистанції за результатами ПШХ після призначеного

лікування, оскільки саме у пацієнтів, які отримували базове лікування без феротерапії, зареєстрована більша частота випадків негативної динаміки ПШХ, а саме 14,0 (46,7 %) проти 2,0 (6,7 %) пацієнтів, які отримували пероральне залізо,  $p < 0,001$  (рис. 5.5).

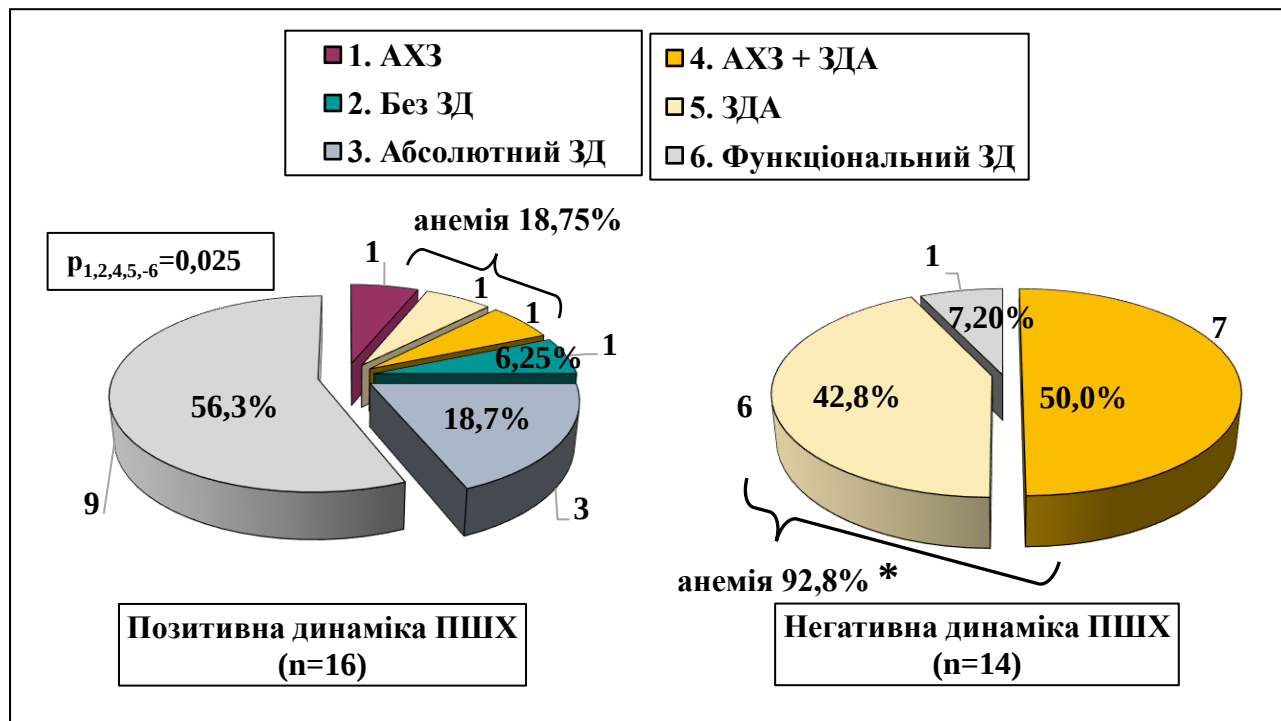


Примітка. \* –  $p < 0,001$  порівняно з 6-місячною феротерапією.

**Рисунок 5.5 – Частота негативних змін проби з 6-хвилинної ходьби у пацієнтів після лікування (у %)**

Варто зазначити, що додатковий аналіз частоти випадків негативної динаміки подоланої дистанції ПШХ залежно від варіантами порушення обміну заліза (рис. 5.6) продемонстрував, що зниження ТФН серед 14 пацієнтів із базовим лікуванням без феротерапії спостерігалось в осіб, в яких через 6 місяців латентний ЗД трансформувався у 7 (50,0 %) випадків у АХЗ в комбінації із ЗДА, у 6 (42,8 %) випадків у ЗДА та в одному випадку (7,20 %) коли, залишився функціональний латентний ЗД. Тобто, серед пацієнтів із негативною динамікою у 92,8 % випадках мало місце прогресування порушення обміну заліза до маніфестації у вигляді анемії. Решта 16 пацієнтів, у яких була позитивна динаміка проби через 6 місяців лікування, включала одного (6,25 %) пацієнта з АХЗ, одного (6,25 %) – з ЗДА, одного (6,25 %) – з АХЗ із ЗДА, трьох (18,7 %) – з абсолютним ЗД, 9 (56,3 %) – з функціональним ЗД та одного без ЗДА. Отже, у

більшості випадів зниження ТФН у пацієнтів на фоні стандартного лікування ХСН без ферокорекції обумовлено посиленням ЗД та появою анемічного синдрому.



Примітки: 1. Різниця розподілу пацієнтів із різними порушеннями обміну заліза у двох групах за критерієм  $\chi^2$  достовірна ( $p < 0,001$ );

2. \* –  $p < 0,001$  порівняно з пацієнтами у яких відмічалась позитивна динаміка ПШХ.

**Рисунок 5.6 – Розподіл пацієнтів із різними варіантами порушень обміну заліза залежно від змін проби з 6-хвилинної ходьби (у %)**

Аналіз розподілу частоти виявлення ФК ХСН за NYHA засвідчив зменшення кількості пацієнтів з III ФК після призначеного лікування порівняно із вихідним (рис. 5.7). В цілому зменшення ФК ХСН на 6 місяці лікування відбулося у 14 (23,3 %) пацієнтів. Варто зазначити, що клінічних ознак прогресування ХСН не спостерігалось у жодного пацієнта.

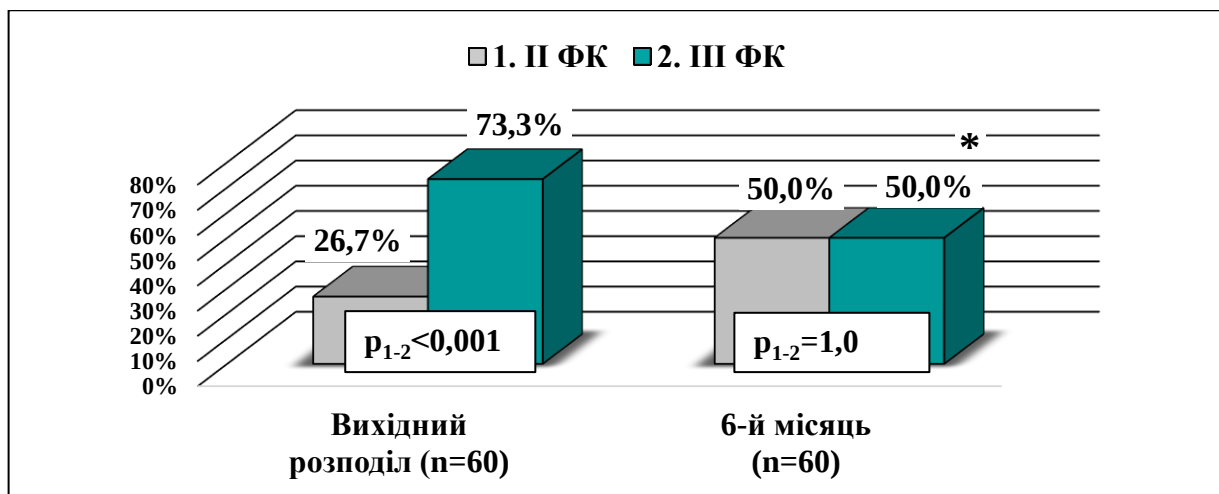


Рисунок 5.7 – Зміни розподілу функціональних класів ХСН за NYHA у пацієнтів із латентним ЗД після лікування

Оцінка частоти зміни ФК у динаміці після лікування в залежності від проведення 6-місячної феротерапії не відрізнялася ( $p=0,22$ ), хоча серед пацієнтів, які отримували сульфат заліза, спостерігалася тенденція до збільшення частоти випадків зменшення ФК ХСН (рис. 5.8).

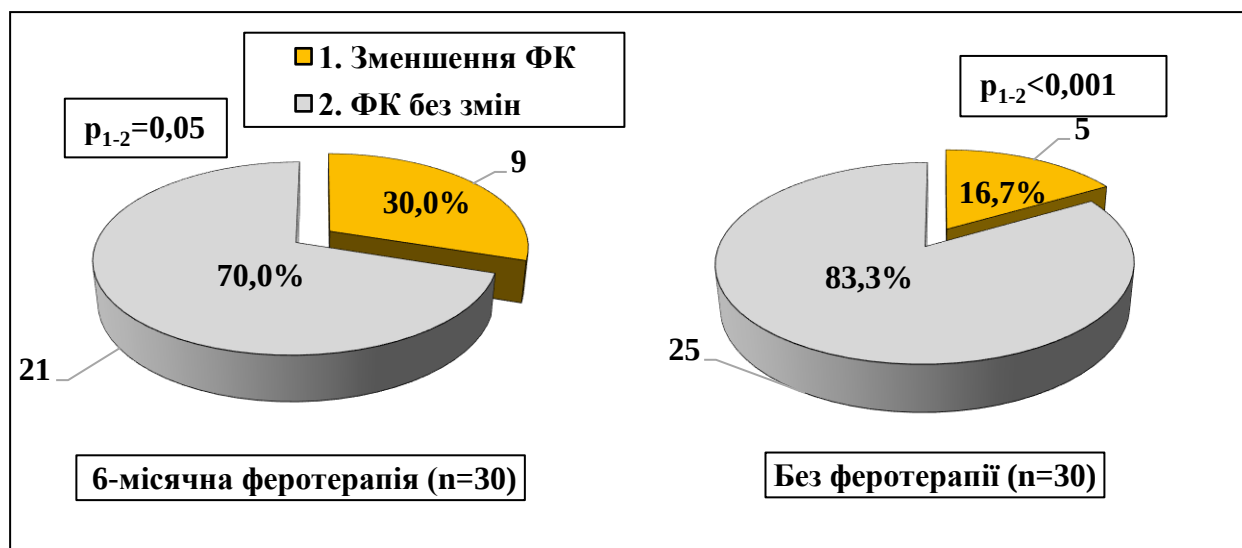


Рисунок 5.8 – Зміни функціональних класів ХСН за NYHA у пацієнтів після лікування (у %)

Додатковий аналіз частоти випадків позитивної динаміки ФК ХСН серед пацієнтів, які не отримували сульфат заліза, продемонстрував, що зменшення ФК спостерігалось у пацієнтів, у яких не відбулося прогресування ЗД до маніфестації у вигляді анемії, а в одному випадку взагалі не виявили ЗД.

### 5.3 Зміни структурно-функціональних показників стану серцево-судинної системи у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду та латентним залізодефіцитом після 6-місячного лікування

Результати аналізу динаміки ЕхоКГ показників через 6 місяців лікування усіх пацієнтів із латентним ЗД свідчили про зміни структурно-функціональних показників серця порівняно із вихідними значеннями (рис. 5.9). Так, достовірно зменшилися величини КДР на 2,30 %, КСР на 3,90 %, КДО на 4,60 %, КСО на 12,3 %, ЛП на 2,20 %, ІММЛШ на 5,20 %, ПШ на 2,20 % та збільшилась ФВ ЛШ на 16,1 % (рис. 5.3.1, додаток В, табл. В.5.4).

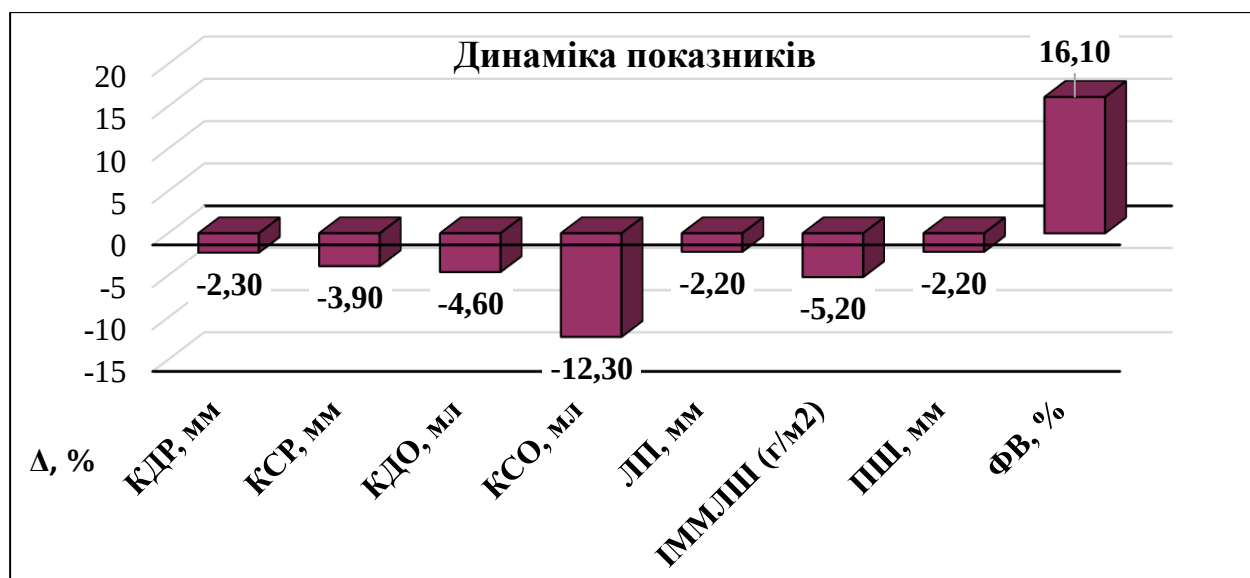


Рисунок 5.9 – Зміни ЕхоКГ показників (у %) у хворих із латентним ЗД після лікування

Аналіз ЕхоКГ показників у групах лікування свідчив про співставлення вихідних значень усіх досліджуваних структурно-функціональних показників (усі  $p > 0,07$ ) (додаток В, табл. В.5.5).

Через 6 місяців базового лікування СН та додаткової феротерапії у 30 пацієнтів із латентним ЗД, спостерігалось достовірне зниження КДР на 2,7 % (з 56,0 до 53,0 мм,  $p < 0,001$ ), КСР на 3,90 % (з 45,9 до 44,8 мм,  $p < 0,001$ ), КДО на 3,90 % (з 153,6 до 150,9 мл,  $p < 0,001$ ), КСО на 10,9 % (з 97,1 до 88,2 мл,  $p < 0,001$ ), ЛП на 2,20 % (з 48,0 до 46,0 мм,  $p < 0,001$ ), ІММЛШ на 5,90 % (з 151,7 до 139,4 г/м<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ), ПШ на 2,20 % (з 41,4 до 34,5 мм,  $p = 0,01$ ), а також збільшення ФВ ЛШ на 16,3 % (з 35,8 до 41,4 %,  $p < 0,001$ ).

Результати впливу базового лікування без феротерапії на ЕхоКГ показники не відрізнялися від модифікованого лікування (усі  $p > 0,18$ ) (додаток В, табл. В.5.5). Ідентично спостерігалось зменшення зниження КДР на 2,10 % (з 56,0 до 54,8 мм,  $p < 0,001$ ), КСР на 3,90 % (з 46,3 до 44,2 мм,  $p < 0,001$ ), КДО на 4,80 % (з 153,6 до 150,6 мл,  $p < 0,001$ ), КСО на 13,3 % (з 99,1 до 86,7 мл,  $p < 0,001$ ), ЛП на 2,20 % (з 46,0 до 45,0 мм,  $p = 0,004$ ), ІММЛШ на 5,10 % (з 152,8 до 141,8 г/м<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ), ПШ на 2,20 % (з 38,7 до 36,9 мм,  $p = 0,03$ ), а також збільшення ФВ ЛШ на 12,7 % (з 37,4 до 42,3  $p < 0,001$ ). Таким чином, вище вказані результати демонструють позитивні зміни структурно-функціональних параметрів серця після лікування ХСН у пацієнтів із супутнім латентним ЗД незалежно від проведення ферокорекції.

#### **5.4 Зміни показників якості життя у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду та латентним залізодефіцитом після 6-місячного лікування**

Через 6 місяців лікування серед загальної кількості пацієнтів із латентним ЗД рівень ЯЖ порівняно із вихідними показниками покращився за MLHFQ на 9,0

% (з 57,5 до 52,5 балів,  $p < 0,001$ ), ФКЗ на 16,2 % (від 37,9 до 44,2 балів,  $p < 0,001$ ) та ПКЗ за SF-36 на 12,0 % (від 41,5 до 47,0 балів,  $p < 0,001$ ).

Досить цікавим, з практичної точки зору, був аналіз динаміки рівня ЯЖ у різних групах лікування. Так, у пацієнтів із латентним ЗД на фоні модифікованого лікування з додатковою феротерапією через 6 місяців спостерігався приріст показника ЯЖ за MLHFQ на 13,6 % (з 60,0 до 52,0 балів,  $p < 0,001$ ) (рис. 5.10.а). Тоді, як у пацієнтів із латентним ЗД, які не отримували феротерапії, покращення ЯЖ лише на 1,10 % (з 54,0 до 50,5 балів,  $p = 0,046$ ). У цій групі малий приріст показника ЯЖ за MLHFQ може бути обумовлений тим, що у 12 (40,0 %) пацієнтів спостерігалось навпаки погіршення ЯЖ або відсутність її динаміки – 5 (16,7 %). Серед пацієнтів, які отримували феротерапію, було дві особи із негативною динамікою (6,70 %) та одна (3,30 %) з відсутньою динамікою. Міжгруповий аналіз частоти випадків зниження ЯЖ за MLHFQ виявив, що саме у пацієнтів, які отримували базове лікування без феротерапії, зареєстровано більшу кількість випадків негативної динаміки рівня ЯЖ порівняно із пацієнтами, які отримували сульфат заліза,  $p = 0,002$ . Також виявлена достовірна міжгрупова різниця випадків із відсутньою динамікою рівня ЯЖ,  $p < 0,001$ .

Варто зазначити, що зниження рівня ЯЖ серед 12 пацієнтів із базовим лікуванням без феротерапії спостерігалось в осіб, в яких через 6 місяців латентний ЗД трансформувався у 7 (58,3 %) випадків у АХЗ із ЗДА та у 5 (41,7 %) випадків у ЗДА. Тобто серед пацієнтів із негативною динамікою у всіх випадках мало місце прогресування порушення обміну заліза до маніфестації у вигляді анемії. Серед пацієнтів, у яких не спостерігалися зміни рівня ЯЖ, одна (20,0 %) особа мала АХЗ із ЗДА, дві (40,0 %) ЗДА, одна (20,0 %) АХЗ та одна (20,0 %) функціональний ЗД. Тоді як решта 13 пацієнтів, у яких була позитивна динаміка рівня ЯЖ включала 3 (23,0 %) з абсолютним ЗД, 9 (69,2 %) – функціональним ЗД та одного (7,80 %) без ЗД. Різниця розподілу різних варіантів порушення обміну заліза серед пацієнтів між групами достовірна,  $p = 0,004$ .

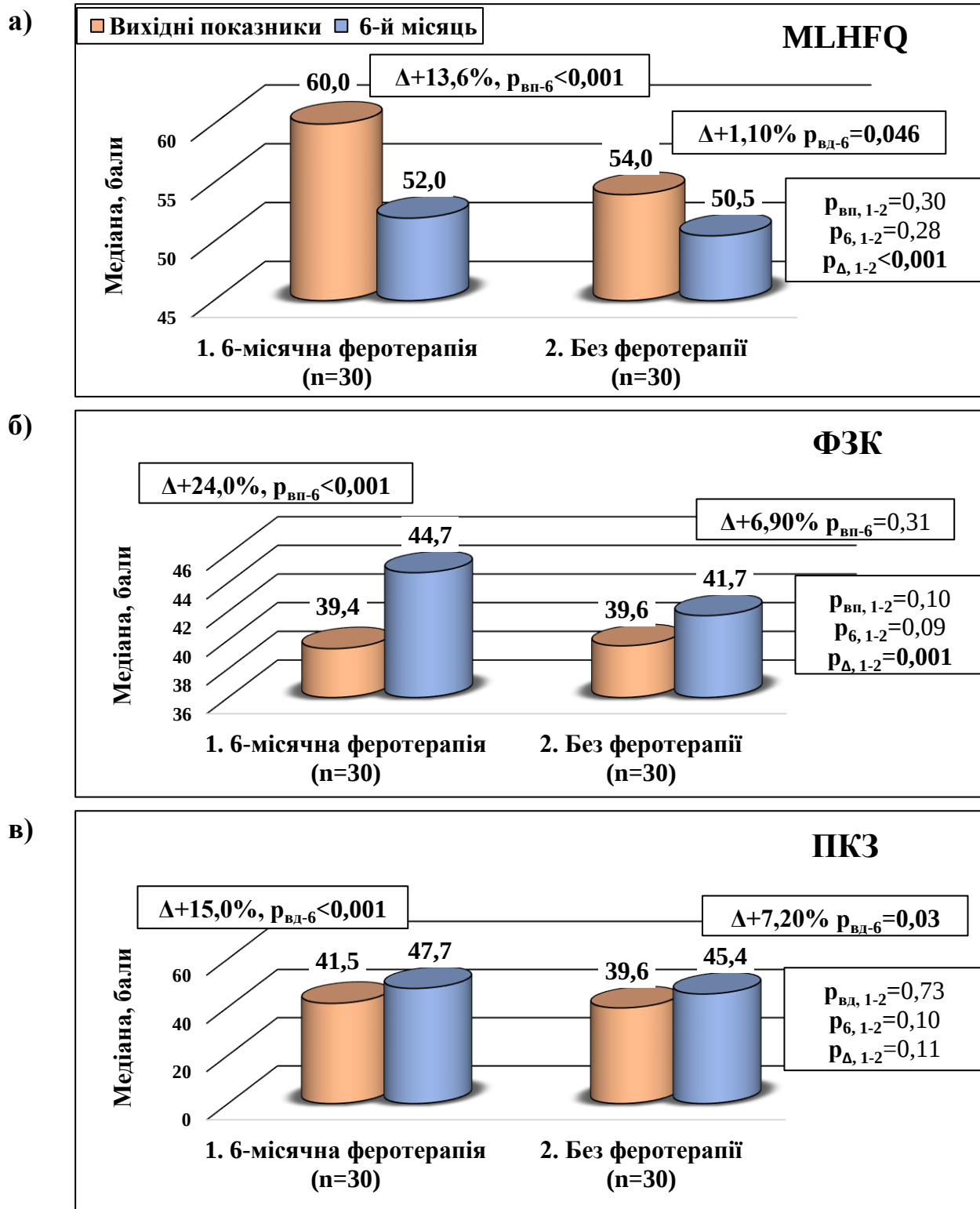


Рисунок 5.10 – Зміни рівня якості життя у хворих із латентним ЗД після лікування: а) за MLHFQ; б) фізичний компонент здоров'я шкали MOS SF-36; в) психічний компонент здоров'я шкали MOS SF-36

Результати аналізу анкетування за MOS SF-36 у пацієнтів з латентним ЗД на фоні модифікованого лікування з додатковою феротерапією показали зростання ФКЗ на 24,0 % (від 34,9 до 44,7 балів,  $p < 0,001$ ) та ПКЗ на 15,0 % (від 41,5 до 47,7 балів,  $p < 0,001$ ). Тоді як у пацієнтів із латентним ЗД, які не отримували феротерапії, результати були подібні до результатів анкетування за MLHFQ, а саме мало місце незначне покращення ФКЗ на 6,90 % (від 39,6 до 41,7 балів,  $p = 0,31$ ) та ПКЗ на 7,20 % (від 39,6 до 45,4 балів,  $p = 0,03$ ) порівняно із вихідним значеннями (рис. 5.10.б та рис. 5.10.в).

Аналіз частоти випадків негативної динаміки показників ФКЗ та ПКЗ за даним шкали MOS SF-36 показав, що у групі лікування без феротерапії погіршення ФКЗ спостерігалось у 14 пацієнтів (46,7 %), а ПКЗ – у 7,0 (23,3 %). Серед хворих, які отримували феротерапію, із негативною динамікою ФКЗ був один пацієнт (3,30 %), а з погіршенням ПКЗ – два пацієнти (6,70 %). Міжгруповий аналіз частоти випадків зниження ФКЗ виявив достовірну розбіжність розподілу між двома групами лікування  $p = 0,001$ . Достовірної різниці частоти випадків негативної динаміки ПКЗ між групами не виявлено,  $p = 0,07$ .

Варто зазначити, що результати аналізу зниження рівня ЯЖ за даними MOS SF-36 залежно від варіанту ЗД були подібні до даних анкетування за MLHFQ. Так, серед 14 пацієнтів із базовим лікуванням без феротерапії, у яких спостерігалось зниження ФКЗ, у всіх випадках мали місце маніфестний ЗД із анемічним синдромом: 7 (50,0 %) АХЗ в комбінації із ЗДА, 6 (42,8 %) ЗДА та один (7,20 %) АХЗ. 16 пацієнтів із позитивною динамікою ФКЗ включали 3 (18,7 %) із абсолютним ЗД, 10 (62,5 %) із функціональним ЗД, один (6,30 %) із ЗДА, один (6,25 %) із АХЗ в комбінації із ЗДА та один (6,25 %) без ЗДА. Відповідно за розподілом пацієнтів із анемічним синдромом виявлено достовірну різницю між групами,  $p < 0,001$ .

Аналіз результатів зниження рівня ПКЗ за MOS SF-36, залежно від варіанту ЗД, не виявив достовірної міжгрупової різниці,  $p = 0,08$ .

### 5.5 Незалежні предиктори ефективності лікування у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду та супутнім латентним залізодефіцитом

У дослідженні за параметри ефективності лікування було взято показники динаміки пройденої дистанції за результатами ПШХ, ФВ ЛШ та ЯЖ за результатами опитування пацієнтів за MLHFQ та MOS SF-36. Наведені подальших виступили в ролі вихідних параметрів проведених послідовних аналізів.

Кореляційний аналіз, що входив у алгоритм виявлення предикторів ефективності лікування, був проведений між вихідними параметрами та початковими та кінцевими (після лікування) клінічно-інструментальними показниками, включаючи феротерапію, що оцінювалася в балах (0 – не проведена, 1 – проведена), стандартне лікування (групи лікарських засобів), що також оцінювалася в балах та досягнуті відсотки від цільових доз іАПФ/БРАП, спіронолактону та БАБ (загалом використано 80 параметрів).

У таблиці 5.3 представлені предиктори поркашення ТФН.

**Таблиця 5.3 – Незалежні предиктори збільшення величини динаміки дистанції проби з 6-хвилинною ходьбою (n=60)**

| Предиктори                                                    | $\beta$ | p      |
|---------------------------------------------------------------|---------|--------|
| <b>НТЗ після 6-місячного лікування, %</b>                     | 0,655   | <0,001 |
| <b>ФВ ЛШ після 6-місячного лікування, %</b>                   | 0,546   | 0,001  |
| <b>Феротерапія, бали<br/>(0 – не проведена, 1- проведена)</b> | 0,473   | 0,009  |
| <b>іАПФ, % від цільової дози</b>                              | 0,274   | 0,01   |
| <b>Спіронолактон, % від цільової дози</b>                     | 0,193   | 0,02   |
| <b>БАБ, % від цільової дози</b>                               | 0,263   | 0,01   |

Примітки: 1. Для отриманої множинної регресійної моделі  $R^2=0,65$ ;

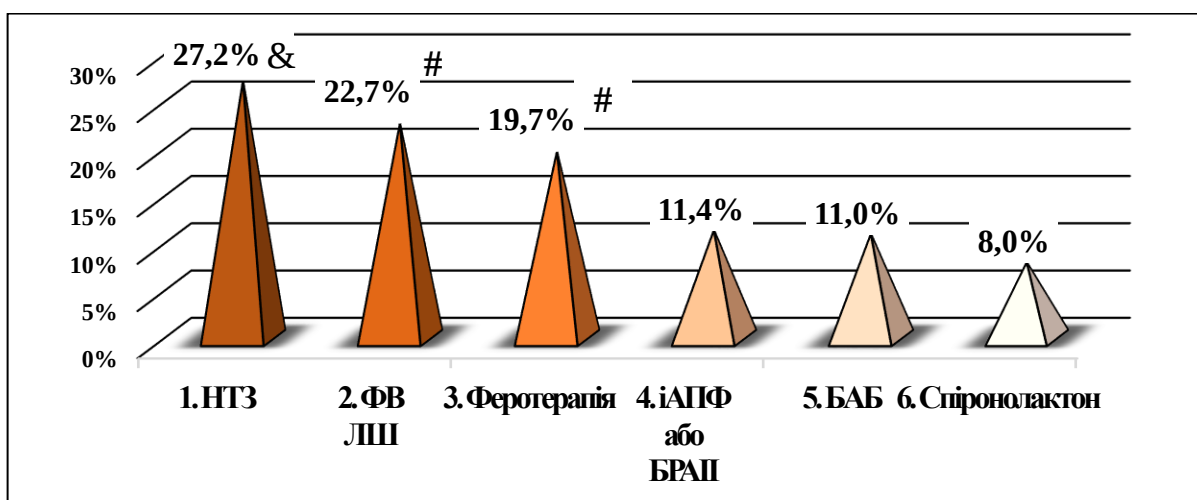
2. Критерій Фішера (F)=16,8 (при належному 6,53) і  $p<0,001$ ;

3. Стандартна похибка моделі склала 5,78 %.

При визначенні предикторів величини динаміки пройденої дистанції у пацієнтів з ХСНзнФВ і супутнім латентним ЗД була отримана пряма залежність вихідного параметру із величиною НТЗ ( $\beta=0,655$ ,  $p=0,001$ ) і ФВ ЛШ після 6-місячного лікування ( $\beta=0,546$ ,  $p=0,001$ ), застосуванням перорального заліза ( $\beta=0,473$ ,  $p=0,009$ ), величиною використаних доз іАПФ/БРАП ( $\beta=0,274$ ,  $p=0,01$ ), спіронолактону ( $\beta=0,193$ ,  $p=0,02$ ) та БАБ ( $\beta=0,263$ ,  $p=0,01$ ).

Відповідно у пацієнтів із ХСНзнФВ і супутнім ЗД більш значне зростання ТФН після 6-місячної терапії можливо очікувати у разі застосування феротерапії, досягненні більш високих значень НТЗ та ФВ ЛШ після лікування, застосування більш високих доз іАПФ/БРАП, спіронолактону та БАБ у лікуванні ХСН.

З визначених чинників найбільший вплив на динаміку пройденої дистанції виявив приріст НТЗ (27,2 %), величини ФВ ЛШ (22,7 %) і застосування феротерапії (19,7 %). Величина застосованої дози іАПФ/БРАП (11,4 %), спіронолактону (8,0 %) та БАБ (11,0 %) меншою мірою впливали на ПШХ.



Примітки: 1. & –  $p<0,01$  порівняно з 4, 5 і 6 чинниками;

2. # –  $p<0,05$  порівняно з 6 чинником.

**Рисунок 5.11 – Сила впливу незалежних предикторів на динаміку дистанції проби з 6-хвилинною ходьбою (у %)**

Крім визначення сили впливів виявлених чинників на динаміку пройденої дистанції, нами були розраховані відношення шансів між вихідним параметром

і незалежними предикторами. Так, критична величина динаміки дистанції склала 10,3 % (приріст показника розрахований по відношенню до вихідної величини у %), рівня НТЗ 20,6 %, ФВ ЛШ 41,9 %, доз іАПФ/БРАП 50,0 %, БАБ 25,0 % та спіронолактону 50,0 %. Відповідно до отриманих даних слід вважати, що в пацієнтів з ХСНзНФВ і латентним ЗД ймовірність більш значного приросту пройденої дистанції ( $>10,3$  % від вихідної величини) після лікування зростає в 16,0 разів у випадку значень НТЗ  $>20,6$  %, майже у 1,75 разів – у разі ФВ  $>41,9$  %, у 10,9 разів – у разі застосування феротерапії, у 3,43 рази – при застосуванні іАПФ/БРАП в дозі  $>50,0$  % від цільової, у 1,82 рази – при застосуванні спіронолактону в дозі  $>50,0$  % від цільової та в 1,16 разів – у разі застосування БАБ  $>25,0$  % від цільової (табл. 5.4).

**Таблиця 5.4 – Критичні величини та відношення шансів подій для незалежних предикторів збільшення динаміки дистанції проби з 6-хвилинною ходьбою**

| Незалежні предиктори           |                     | Динаміка результатів ПШХ, % |                    | ВШ   |
|--------------------------------|---------------------|-----------------------------|--------------------|------|
|                                |                     | $>10,3$ (n=30)              | $\leq 10,3$ (n=30) |      |
| НТЗ, %                         | $>20,6$ (n=30)      | 24                          | 6                  | 16,0 |
|                                | $\leq 20,6$ (n=30)  | 6                           | 24                 |      |
| ФВ, %                          | $>41,9$ (n=30)      | 17                          | 13                 | 1,75 |
|                                | $\leq 41,9$ (n=30)  | 13                          | 17                 |      |
| Феротерапія                    | Проведена (n=30)    | 23                          | 7                  | 10,9 |
|                                | Не проведена (n=30) | 7                           | 23                 |      |
| іАПФ/БРАП, % цільової дози     | $>50,0$ (n=20)      | 14                          | 6                  | 3,43 |
|                                | $\leq 50,0$ (n=40)  | 16                          | 24                 |      |
| БАБ, % від цільової            | $>25,0$ (n=23)      | 12                          | 11                 | 1,16 |
|                                | $\leq 25,0$ (n=37)  | 18                          | 19                 |      |
| Спіронолактон, % цільової дози | $>50,0$ (n=13)      | 8                           | 5                  | 1,82 |
|                                | $\leq 50,0$ (n=47)  | 22                          | 25                 |      |

Примітка. Тут та у наступних таблицях ВШ – відношення шансів несприятливих подій.

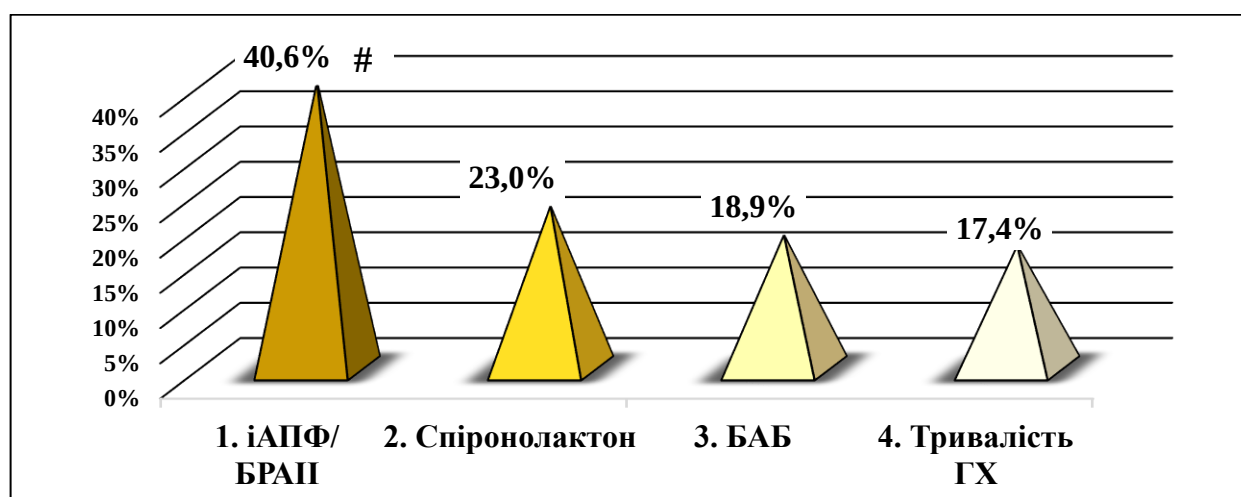
Визначення предикторів покращення ФВ ЛШ виявлено, що зі збільшенням тривалості ГХ зменшується позитивний приріст ФВ ( $\beta=-0,274$ ,  $p=0,01$ ), а збільшення слід очікувати за умов досягнення більших доз іАПФ/БРАП ( $\beta=0,274$ ,  $p=0,01$ ), спіронолактону ( $\beta=0,193$ ,  $p=0,02$ ) та БАБ ( $\beta=0,263$ ,  $p=0,01$ ) (табл. 5.5).

**Таблиця 5.5 – Незалежні предиктори збільшення величини динаміки фракції викиду лівого шлуночка**

| n=60                               | $\beta$ | p      |
|------------------------------------|---------|--------|
| Тривалість ГХ, роки                | -0,225  | 0,03   |
| іАПФ, % від цільової дози          | 0,298   | 0,004  |
| Спіронолактон, % від цільової дози | 0,525   | <0,001 |
| БАБ, % від цільової дози           | 0,244   | 0,02   |

- Примітки: 1. Для отриманої множинної регресійної моделі  $R^2=0,70$ ;  
 2. Критерій Фішера ( $F$ )=10,7 (при належному 5,54) і  **$p<0,001$** ;  
 3. Стандартна похибка моделі склала 7,06 %.

Варто зазначити, що із вказаних предикторів покращення ФВ ЛШ у пацієнтів з латентним ЗД найвагомішою виявилася, величина досягнутої дози іАПФ/БРАП 40,6 % (рис. 5.12).



Примітки: # –  $p<0,05$  порівняно з 2, 3 та 4 чинниками.

**Рисунок 5.12 – Сила впливу незалежних предикторів на динаміку фракції викиду лівого шлуночка (у %)**

Сила впливу інших факторів – тривалість ГХ, величина досягнутих доз спіронолактону та БАБ була рівнозначною і склала – 17,4 %, 23,0 % та 18,9 %, відповідно.

Відповідно до розрахунку відношення шансів подій (табл. 5.6), ймовірність збільшення динаміки ФВ ЛШ у 6,25 разів більша за умов досягнення >50,0 % від цільових доз іАПФ/БРАП та спіронолактону в 1,50 та в 4,75 рази більші при досягненні дози БАБ >25,0 % від цільової. Результати залежно від тривалості гіпертензивного анамнезу не виявили різниці.

**Таблиця 5.6 – Критичні величини та відношення шансів подій для незалежних предикторів величини динаміки фракції викиду лівого шлуночка**

|                                |                   | Динаміка ФВ ЛШ, % |              | ВШ   |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|--------------|------|
| Незалежні предиктори           | Критичні величини | >16,2 (n=28)      | ≤16,2 (n=32) |      |
| Тривалість ГХ, роки            | >20,0 (n=15)      | 7                 | 8            | 1,0  |
|                                | ≤20,0 (n=45)      | 21                | 24           |      |
| іАПФ/БРАП, % цільової дози     | >50,0 (n=20)      | 15                | 5            | 6,25 |
|                                | ≤50,0 (n=40)      | 13                | 27           |      |
| Спіронолактон, % цільової дози | >50,0 (n=13)      | 7                 | 6            | 1,5  |
|                                | ≤50,0 (n=47)      | 21                | 26           |      |
| БАБ, % від цільової            | >25,0 (n=23)      | 16                | 7            | 4,74 |
|                                | ≤25,0 (n=37)      | 12                | 25           |      |

Регресійна модель для визначення предикторів динаміки ЯЖ за MLHFQ (табл. 5.7) засвідчила, що зменшення балу опитувальника (що є ознакою покращення рівня ЯЖ пацієнтів) слід очікувати при кінцевих високих значеннях НТЗ ( $\beta=-0,382$ ,  $p=0,02$ ), досягненні більшої дози іАПФ/БРАП ( $\beta=-0,180$ ,  $p=0,048$ ) та проведенні корекції ЗД сульфатом заліза ( $\beta=0,310$ ,  $p=0,03$ ).

**Таблиця 5.7 – Незалежні предиктори збільшення величини динаміки рівня якості життя за опитувальником MLHFQ (n=60)**

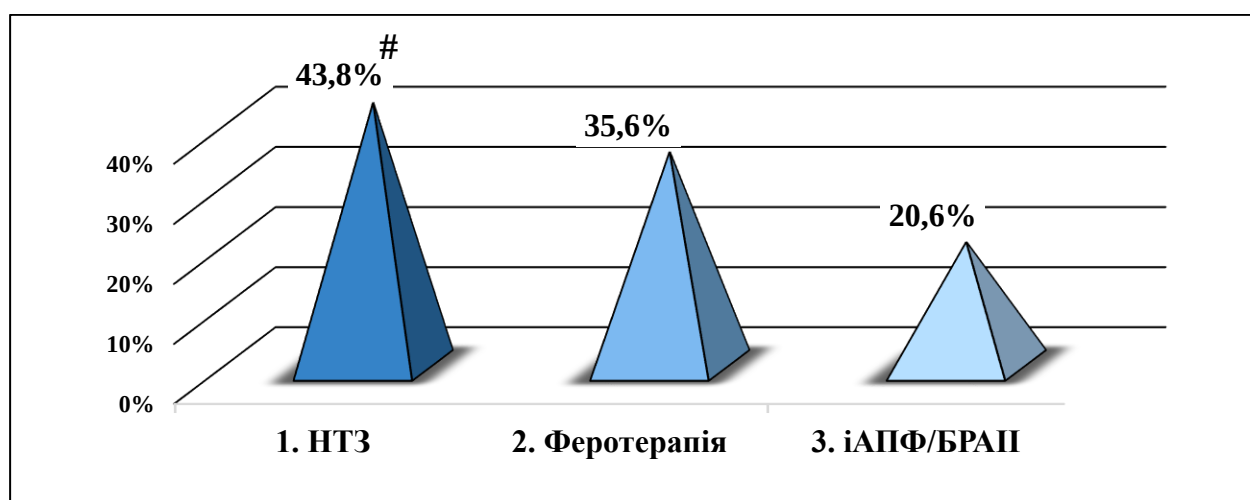
| Предиктори                                            | $\beta$ | p     |
|-------------------------------------------------------|---------|-------|
| НТЗ після 6-місячного лікування, %                    | -0,382  | 0,02  |
| іАПФ/БРАП, % від цільової дози                        | -0,180  | 0,048 |
| Феротерапія, бали<br>(0 – не проведена, 1- проведена) | -0,310  | 0,03  |

Примітки: 1. Для отриманої множинної регресійної моделі  $R^2=0,69$ ;

2. Критерій Фішера (F)=17,4 (при належному 3,52) і  $p<0,001$ ;

3. Стандартна похибка моделі склала 6,06 %.

З визначених предикторів покращення ЯЖ найсильнішими за величиною  $\beta$  (рис. 5.13) виявилися саме значення НТЗ після лікування (43,8 %) та проведення феротерапії (35,6 %). Сила впливу відсотків досягнутої дози іАПФ/БРАП від цільової 20,6 %.



Примітка. # –  $p<0,05$  порівняно з 3 чинником.

**Рисунок 5.13 – Сила впливу незалежних предикторів на динаміку рівня якості життя за опитувальником MLHFQ (у %)**

Відповідно до відношення шансів подій, покращення динаміки ЯЖ за MLHFQ (табл. 5.8), значення НТЗ більше 20,6 % та проведення феротерапії збільшуються шанси на кращі показники ЯЖ у 16,0 разів. При досягненні >50,0

% від цільових доз іАПФ/БРАП шанси до збільшення динаміки ЯЖ лише у 1,35 рази більші.

**Таблиця 5.8 – Критичні величини та відношення шансів подій для незалежних предикторів збільшення величини динаміки рівня якості життя за MLHFQ**

|                            |                     | Динаміка рівня ЯЖ за MLHFQ, % |              | ВШ   |
|----------------------------|---------------------|-------------------------------|--------------|------|
| Незалежні предиктори       | Критичні величини   | <-9,0 (n=30)                  | ≥-9,0 (n=30) |      |
| НТЗ, %                     | >20,6 (n=30)        | 24                            | 6            | 16,0 |
|                            | ≤20,6 (n=30)        | 6                             | 24           |      |
| іАПФ/БРАП, % цільової дози | >50,0 (n=20)        | 11                            | 9            | 1,33 |
|                            | ≤50,0 (n=40)        | 19                            | 21           |      |
| Феротерапія                | Проведена (n=30)    | 24                            | 6            | 16,0 |
|                            | Не проведена (n=30) | 6                             | 24           |      |

У якості предикторів величини динаміки рівня ФЗК за MOS SF-36 у пацієнтів із супутнім латентним ЗД (табл. 5.9), встановлено кінцеві величини НТЗ ( $\beta=0,503$ ,  $p<0,001$ ), ФВ ЛШ ( $\beta=0,465$ ,  $p<0,001$ ), величину досягнутої дози спіронолактону ( $\beta=0,249$ ,  $p=0,02$ ) та наявність ФП ( $\beta=-0,215$ ,  $p=0,048$ ).

**Таблиця 5.9 – Незалежні предиктори збільшення величини динаміки рівня фізичного компоненту здоров'я за MOS SF-36 (n=60)**

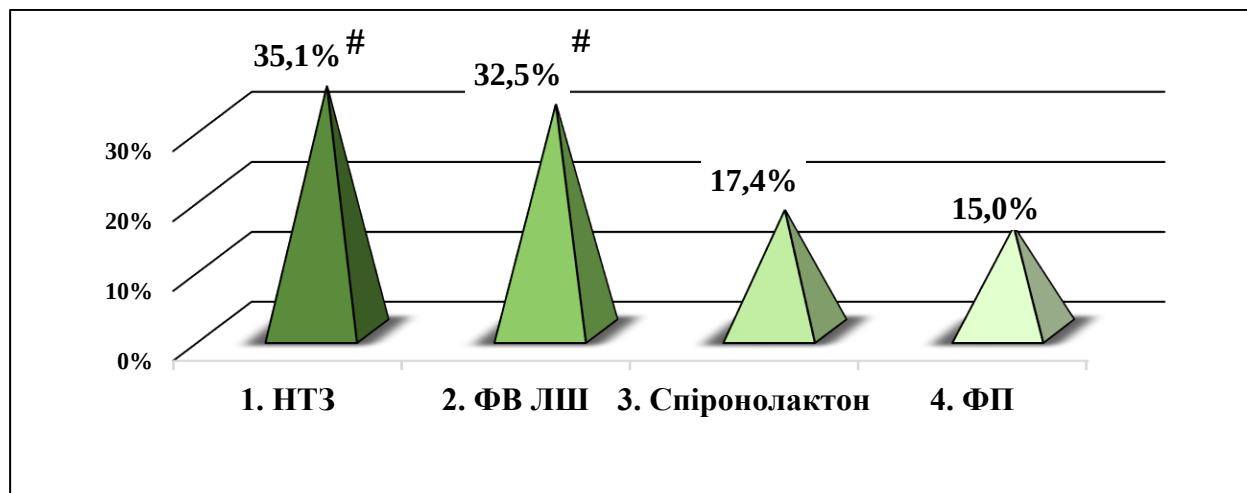
| Предиктори                           | $\beta$ | p      |
|--------------------------------------|---------|--------|
| НТЗ після 6-місячного лікування, %   | 0,503   | <0,001 |
| ФВ ЛШ після 6-місячного лікування, % | 0,465   | <0,001 |
| Спіронолактон, % від цільової дози   | 0,249   | 0,02   |
| ФП, бали (0 – відсутня, 1 – наявна)  | -0,215  | 0,048  |

Примітки: 1. Для отриманої множинної регресійної моделі  $R^2=0,59$ ;

2. Критерій Фішера (F)=10,3 (при належному 3,53) і  $p<0,001$ ;

3. Стандартна похибка моделі склала 19,0 %.

Найбільший вплив був визначений для НТЗ (35,1 %) та кінцевої величини ФВ ЛШ (32,5 %), вплив досягнутої дози спіронолактону (17,4 %), та відсутність ФП (15,0 %) (рис.5.14).



Примітки: # –  $p < 0,05$  порівняно з 3 та 4 чинниками.

**Рисунок 5.14 – Сила впливу незалежних предикторів на динаміку рівня фізичного компоненту здоров'я за MOS SF-36 (у %)**

Найбільше значення у прогнозуванні динаміки ФЗК мала величина НТЗ. Імовірність більшого приросту ФКЗ у пацієнтів з НТЗ  $>20,6$  була вищою у 4,0 рази, у 1,75 рази у випадку ФВ ЛШ  $>41,9$  %, у 1,67 рази при досягненні  $>50,0$  % цільової дози спіронолактону та у 3,25 рази за відсутності ФП (табл. 5.10).

**Таблиця 5.10 – Критичні величини та відношення шансів подій для незалежних предикторів збільшення величини динаміки рівня фізичного компоненту здоров'я за MOS SF 36**

|                      |                    | Динаміка рівнів ФКЗ за MOS SF-36, % |                    | ВШ   |
|----------------------|--------------------|-------------------------------------|--------------------|------|
|                      |                    | $>18,3$ (n=30)                      | $\leq 18,3$ (n=30) |      |
| Незалежні предиктори | Критичні величини  |                                     |                    |      |
|                      |                    |                                     |                    |      |
| НТЗ, %               | $>20,6$ (n=30)     | 20                                  | 10                 | 4,0  |
|                      | $\leq 20,6$ (n=30) | 10                                  | 20                 |      |
| ФВ, %                | $>41,9$ (n=30)     | 17                                  | 13                 | 1,75 |
|                      | $\leq 41,9$ (n=30) | 13                                  | 17                 |      |

Продовження табл. 5.10

|                                           |                 |    |    |      |
|-------------------------------------------|-----------------|----|----|------|
| <b>Спіронолактон,<br/>% цільової дози</b> | >50,0 (n=13)    | 7  | 6  | 1,67 |
|                                           | ≤50,0 (n=47)    | 23 | 24 |      |
| <b>ФП</b>                                 | Відсутня (n=46) | 26 | 20 | 3,25 |
|                                           | Наявна (n=14)   | 4  | 10 |      |

Множинний регресійний покроковий аналіз рівня ПКЗ за MOS SF-36 та аналіз вивчених клінічно-інструментальних показників надав можливість виявити, що в якості незалежних предикторів величини динаміки рівня ПКЗ слід розглядати наступні клінічні параметри: кінцеві значення НТЗ ( $\beta=0,631$ ,  $p=0,006$ ), проведення феротерапії ( $\beta=0,767$ ,  $p<0,001$ ), величину досягнутої дози спіронолактону ( $\beta=0,249$ ,  $p=0,009$ ). Виявлений зворотний регресійний зв'язок із наявністю ФП ( $\beta=-0,272$ ,  $p=0,02$ ) продемонстрував зростання ймовірності збільшення приросту ПКЗ за її відсутності (табл. 5.11).

**Таблиця 5.11 – Незалежні предиктори збільшення величини динаміки рівня психічного компоненту здоров'я за MOS SF-36 (n=60)**

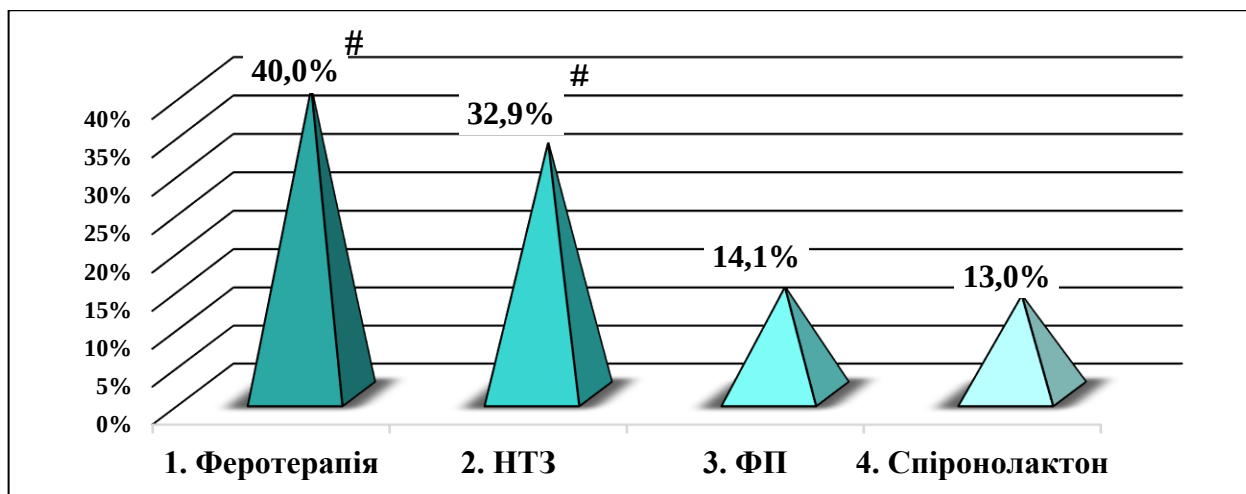
| <b>Предиктори</b>                                             | <b><math>\beta</math></b> | <b>p</b> |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------|----------|
| <b>НТЗ після 6-місячного лікування, %</b>                     | 0,631                     | 0,006    |
| <b>ФП, бали (0 – відсутня, 1 – наявна)</b>                    | -0,271                    | 0,02     |
| <b>Феротерапія, бали<br/>(0 – не проведена, 1- проведена)</b> | 0,767                     | <0,001   |
| <b>Спіронолактон, % від цільової дози</b>                     | 0,249                     | 0,009    |

Примітки: 1. Для отриманої множинної регресійної моделі  $R^2=0,53$ ;

2. Критерій Фішера ( $F$ )=5,38 (при належному 4,55) і  **$p=0,001$** ;

3. Стандартна похибка моделі склала 13,8 %.

Сила вказаних впливів на ПКЗ за MOS SF-36 (рис. 4.5) виявилася найбільшою для НТЗ (32,9 %) та проведення феротерапії (40,0 %), а впливи досягнутої дози спіронолактону (13,0 %), та відсутність ФП (14,1 %) були меншими.



Примітка. # –  $p < 0,01$  порівняно з 2 та 4 чинниками.

**Рисунок 5.15 – Сила впливу незалежних предикторів на динаміку рівня психічного компоненту здоров'я за MOS SF-36 (у %)**

Згідно відношенням шансів подій імовірність більшого приросту ПКЗ у пацієнтів, яким проводилася корекція залізодефіциту була вищою у 3 рази, у 2,24 рази при кінцевих значеннях НТЗ  $>20,6$  %, у 1,67 рази за умови досягнення  $>50,0$  % від цільових доз спіронолактону та при відсутності ФП у 2,67 рази (табл. 5.12).

**Таблиця 5.12 – Критичні величини та відношення шансів подій для незалежних предикторів збільшення величини динаміки рівня психічного компоненту здоров'я за MOS SF 36**

|                                |                     | Динаміка рівнів ПКЗ за MOS SF-36 |                      | ВШ   |
|--------------------------------|---------------------|----------------------------------|----------------------|------|
| Незалежні предиктори           | Критичні величини   | $>12,1$ % (n=30)                 | $\leq 12,1$ % (n=30) |      |
| НТЗ, %                         | $>20,6$ (n=30)      | 18                               | 12                   | 2,24 |
|                                | $\leq 20,6$ (n=30)  | 12                               | 18                   |      |
| ФП                             | Відсутня (n=46)     | 25                               | 21                   | 2,67 |
|                                | Наявна (n=14)       | 6                                | 9                    |      |
| Феротерапія                    | Проведена (n=30)    | 19                               | 11                   | 3,0  |
|                                | Не проведена (n=30) | 11                               | 19                   |      |
| Спіронолактон, % цільової дози | $>50,0$ (n=13)      | 7                                | 6                    | 1,67 |
|                                | $\leq 50,0$ (n=47)  | 23                               | 24                   |      |

**Резюме.** По закінченню спостереження корекція латентного ЗД у пацієнтів з ХСНзнФК ЛШ супроводжується збільшенням параметрів червоного паростка крові та нормалізацією показників обміну заліза, тоді як при відсутності феротерапії відбувається негативна гематологічна динаміка зі зниженням ЗС та НТЗ, збільшенням феритину та ЗЗЗС, що свідчить про прогресування ЗД.

Серед пацієнтів, які отримували сульфат заліза, спостерігалось усунення ознак ЗД у 96,7 % пацієнтів. Серед пацієнтів без феротерапії (n=30) – у 13 (43,4 %) пацієнтів зберігався латентний ЗД, у 16 (53,3 %) відбулося прогресування ЗД до появи анемічного синдрому, та лише у одного пацієнта (3,30 %) відбулися позитивні гематологічні зміни з усуненням ЗД.

По завершенню лікування серед усіх хворих розподіл ФК ХСН за NYHA свідчив про зменшення кількості пацієнтів з III ФК після призначеного лікування порівняно із вихідним розподілом. Оцінка зміни ФК в динаміці після лікування залежно від проведення 6-місячної феротерапії не виявила достовірних закономірностей (усі  $p > 0,22$ ), хоча серед пацієнтів, які отримували сульфат заліза спостерігалась тенденція до збільшення частоти випадків зі зменшенням ФК СН – 30,0 % проти 16,7 % у пацієнтів без ферокорекції. Крім того, показано, що незважаючи на проведене адекватне стандартне лікування у пацієнтів із ХСН із супутнім латентним ЗД без ферокорекції у порівнянні із пацієнтами, які отримували сульфат заліза відмічається менша позитивна динаміка пройденої дистанції ПШХ та більша частота випадків зменшення пройденої дистанції, що свідчить про погіршення ТФН.

Результати демонструють позитивні зміни структурно-функціональних параметрів серця після лікування ХСН пацієнтів із супутнім латентним ЗД, однак, незалежно від проведення ферокорекції.

При відсутності ферокорекції, встановлено гірший приріст показників ЯЖ пацієнтів за MLHFQ та MOS SF-36 внаслідок зниження фізичних аспектів життєдіяльності, порівняно із пацієнтами, які отримували сульфат заліза.

Результати покрокового регресійного аналізу засвідчили, що збільшення величини позитивної динаміки пройденої дистанції за результатами ПШХ у

пацієнтів з ХСН та супутнім латентним ЗД слід очікувати при власне проведенні феротерапії, досягненні більших значень НТЗ та ФВ ЛШ після лікування пацієнтів. Більше дозування іАПФ/БРАП, спіронолактону та БАБ у стандартній схемі лікування ХСН збільшують ймовірність покращення ТФН пацієнтів. З представлених предикторів найсильнішими та найвагомішим у прогнозуванні покращення ТФН при лікуванні пацієнтів виявилися саме кінцеві рівні значення НТЗ (27,2 % від величини сумарної  $\beta$ ). Так, пацієнти зі значенням НТЗ  $>20,6$  % мають більші шанси на кращі результати ПШХ у 16,0 разів.

У якості предикторів покращення ФВ ЛШ у пацієнтів із латентним ЗД слід розглядати меншу тривалість гіпертензивного анамнезу та величини досягнутих доз іАПФ/БРАП, спіронолактону та БАБ від цільових доз. Найвагомішою за величиною впливу та значенням для прогнозування покращення систолічної функції ЛШ виявилася величина досягнутої дози іАПФ/БРАП (40,6 % від величини сумарної  $\beta$ ) за умови досягнення якої  $>50,0$  % цільових доз у пацієнтів зростає імовірність підвищення ФВ ЛШ у 6,25 разів.

У якості предикторів покращення ЯЖ за MLHFQ слід розглядати кінцеві значення НТЗ, величину дози іАПФ/БРАП та проведення корекції ЗД пероральним залізом. У ролі предикторів покращення ФКЗ за MOS SF 36 виступили величини НТЗ, ФВ ЛШ, величина досягнутої дози спіронолактону, відсутність ФП; для ПКЗ – кінцеві значення НТЗ, проведення феротерапії, величина досягнутої дози спіронолактону та відсутність ФП.

В усіх зазначених регресійних моделях визначальним за силою впливу на вихідні параметри виступав кінцевий рівень НТЗ який прирівнювався до сили впливу проведення феротерапії. Крім того кінцеві значення НТЗ виявлялися найвагомішими у прогнозуванні величини динаміки рівнів ЯЖ. Так, покращення динаміки ЯЖ за опитувальником MLHFQ у пацієнтів зі значеннями НТЗ  $>20,6$  % збільшує шанси на кращі рівні ЯЖ у 16,0 разів, а ймовірність на більший приріст ФКЗ та ПКЗ за MOS SF-36 у 4,0 рази та у 2,24 рази відповідно.

Результати власних досліджень, викладені у розділі, опубліковані в статтях [33, 35, 120], апробовані на наукових форумах [34, 47].

## РОЗДІЛ 6

# ЗМІНИ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ТА КЛІНІЧНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ У ХВОРИХ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ЗІ ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА СУПУТНЬОЮ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЮ АНЕМІЄЮ ПІСЛЯ 6-МІСЯЧНОГО ЛІКУВАННЯ

## 6.1 Зміни гематологічних показників у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду та супутньою залізодефіцитною анемією після 6-місячного лікування

Аналіз клінічно-гематологічної ефективності 6-місячного лікування із застосуванням пероральної феротерапії серед загальної кількості хворих ХСНзНФВ ЛШ із ЗДА засвідчив достатній ефект як стосовно усунення ознак анемії так і стосовно усунення ЗД (рис. 6.1). У 55 (88,7 %) пацієнтів спостерігалася ліквідація анемічного синдрому та у 45 (72,6 %) був ліквідований ЗД. Відповідно у 9,70 % зберігалась ЗДА, у 1,60 % відбулася асоціація ЗДА із АХЗ, у 12,9 % пацієнтів зберігався абсолютний ЗД та у 3,20 % функціональний ЗД.

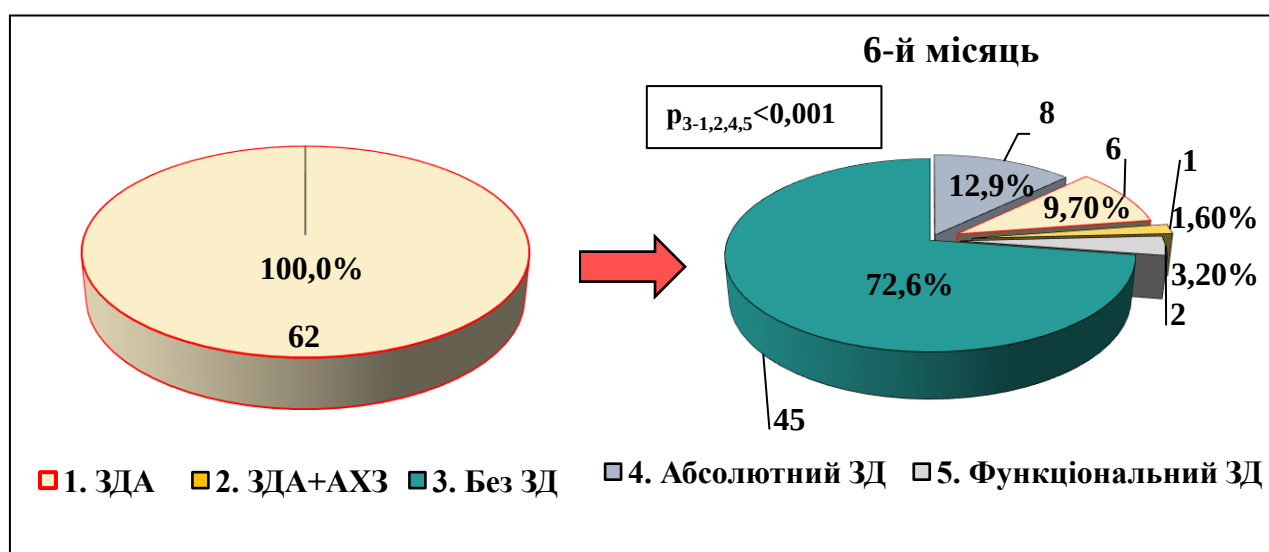


Рисунок 6.1 – Варіанти порушень обміну заліза в пацієнтів після лікування (у %)

Що стосується призначення сульфату заліза, при виникненні побічних ефектів пацієнтам здійснювалася корекція кратності прийому по одній таблетці 320 мг заліза сульфату безводного 1 раз на добу до прийому їжі упродовж індивідуального терміну до зменшення проявів небажаних ефектів. При зменшенні або зникненні негативних проявів здійснювалося збільшення кратності прийому до стандартного із продовженням загальної тривалості феротерапії до 6 місяців. Так, у 30,5 % (19) пацієнтів спостерігалися небажані ефекти – нудота в 47,4 %, діарея в 21,0 % і закрепи в 63,2 % випадків, що потребували здійснення корекції кратності прийому лікарського засобу.

Аналіз динаміки досліджуваних показників серед загальної кількості хворих ХСНзнФВ ЛШ із супутньою ЗДА після лікування свідчив про приріст усіх гематологічних параметрів та відповідно нормалізацію показників обміну заліза (табл. 6.1).

**Таблиця 6.1 – Зміни показників червоного паростка крові та показників обміну заліза у хворих із ЗДА після 6-місячної феротерапії**

| Показники                                        | n=62                    |                         |                               |                   |
|--------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------|
|                                                  | Вихідні значення        | Через 6 місяців         | Динаміка, %                   | $P_{\text{ВВ-6}}$ |
| <b>Hgb, г/л</b>                                  | 108,0<br>(97,0; 116,0)  | 140,0<br>(132,0; 147,0) | +30,4<br>(+25,0; +36,1)       | <b>&lt;0,001</b>  |
| <b>Rbc, <math>\times 10^{12}/\text{л}</math></b> | 4,10<br>(3,90; 4,50)    | 4,60<br>(4,30; 4,90)    | +9,80<br>(+5,40; +15,4)       | <b>&lt;0,001</b>  |
| <b>Hct</b>                                       | 0,32<br>(0,31; 0,36)    | 0,39<br>(0,36; 0,41)    | +16,2<br>(+10,3; +22,6)       | <b>&lt;0,001</b>  |
| <b>MCV, фл</b>                                   | 80,8<br>(78,9; 82,5)    | 84,6<br>(79,6; 88,4)    | +6,10<br>(-0,38; +10,8)       | <b>&lt;0,001</b>  |
| <b>MCH, пг</b>                                   | 26,3<br>(24,2; 27,8)    | 29,8<br>(28,5; 31,2)    | +16,7<br>(+8,30; +22,2)       | <b>&lt;0,001</b>  |
| <b>MCHC, г/л</b>                                 | 320,0<br>(310,0; 337,9) | 354,5<br>(340,0; 374,3) | +11,2<br>(+6,80; +15,7)       | <b>&lt;0,001</b>  |
| <b>ЗС, мкмоль/л</b>                              | 8,80<br>(6,40; 10,5)    | 15,8<br>(130; 18,2)     | +85,0<br>(+63,2; у 2,10 рази) | <b>&lt;0,001</b>  |

Продовження табл. 6.1

|                           |                      |                         |                                                      |                  |
|---------------------------|----------------------|-------------------------|------------------------------------------------------|------------------|
| <b>Феритин,<br/>мкг/л</b> | 53,0<br>(38,0; 82,0) | 124,0<br>(104,0; 169,0) | Збільшення у<br>2,50 рази<br>(у 2; у 3,2 разів)      | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>НТЗ, %</b>             | 10,1<br>(8,0; 12,5)  | 24,9<br>(19,5; 30,3)    | Збільшення у<br>2,20 рази<br>(+77,2; у 2,80<br>рази) | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>ЗЗЗС,<br/>мкмоль/л</b> | 75,6<br>(68,2; 86,5) | 64,1<br>(58,3; 70,0)    | -14,6<br>(-20,3; -7,50)                              | <b>&lt;0,001</b> |

Рівень Hgb після 6-місячної ферокорекції, порівняно із вихідними значеннями, збільшився на 30,4 % (від 108,0 до 140,0 г/л,  $p<0,001$ ), кількість Rbc на 9,80 % (від 4,10 до  $4,60 \times 10^{12}/л$ ,  $p<0,001$ ), значення Hct на 16,2 % (від 0,32 до 0,39,  $p<0,001$ ). Еритроцитарні індекси – MCV, MCH, MCHC збільшилися на 6,10 % (від 80,8 до 84,6 фл,  $p<0,001$ ), на 16,7 % (від 26,3 до 29,8 пг,  $p<0,001$ ) та на 11,2 % (від 320,0 до 354,5 г/л,  $p<0,001$ ) відповідно.

Серед показників обміну заліза значно зросли рівні ЗС на 85,0 % (від 8,80 до 15,8 мкмоль/л,  $p<0,001$ ), феритину у 2,50 рази (від 53,0 до 124,0 мкг/л,  $p<0,001$ ) та НТЗ у 2,20 рази (від 10,1 до 24,9 %,  $p<0,001$ ). Значення ЗЗЗС зменшилися на 14,6 % (від 75,6 до 64,1 мкмоль/л,  $p<0,001$ ).

Порівняльний аналіз клінічно-гематологічної ефективності 6-місячної пероральної феротерапії сульфатом заліза і комбінованої феро- та метаболічної терапії не продемонстрував різниці (табл. 6.2).

**Таблиця 6.2 – Варіанти порушень обміну заліза в пацієнтів після лікування**

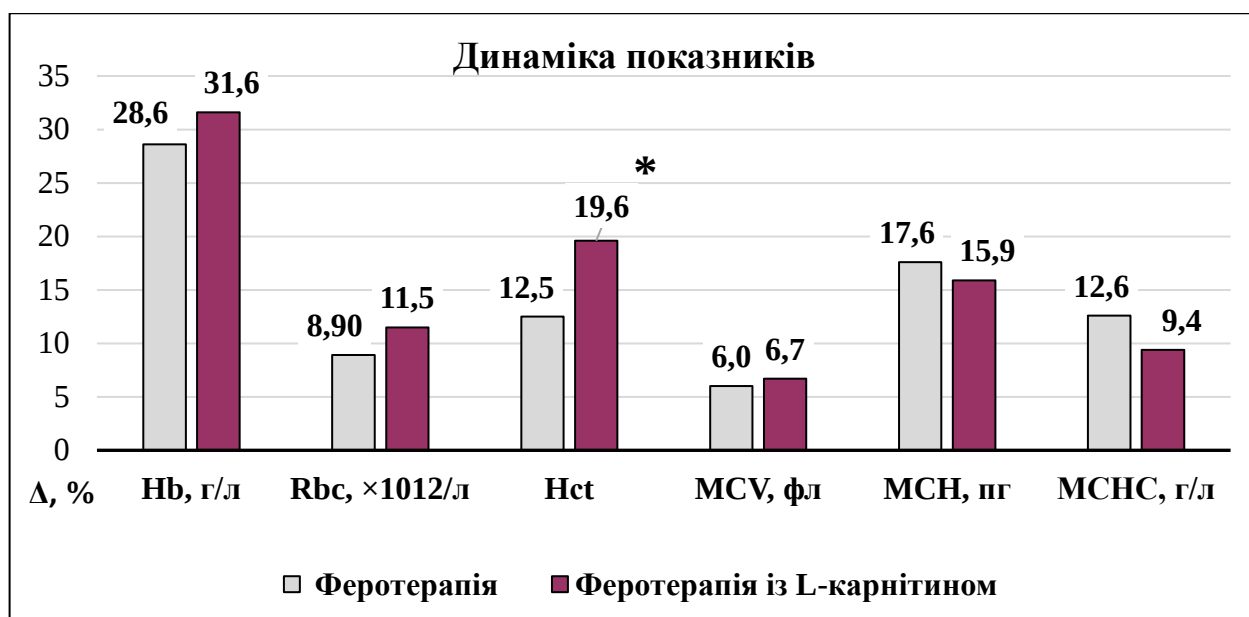
| <b>Клінічно-гематологічна характеристика</b> | <b>феротерапія<br/>n=32</b> | <b>феротерапія із<br/>L-карнітином<br/>n=30</b> |
|----------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------|
| ЗДА                                          | 3 (23,3 %)                  | 3 (10,0 %)                                      |
| АХЗ з ЗДА                                    | 1 (3,10 %)                  | 0 (0,0 %)                                       |
| Без ЗД                                       | 22 (68,8 %)                 | 23 (76,7 %)                                     |
| Функціональний ЗД                            | 1 (3,10 %)                  | 1 (3,30 %)                                      |
| Абсолютний ЗД                                | 5 (15,6 %)                  | 3 (10,0 %)                                      |

Міжгруповий розподіл пацієнтів за варіантами гематологічних змін після лікування у двох групах не відрізнявся ( $p=0,83$ ). В обох групах переважала частка пацієнтів з усуненням ЗДА

Серед 32 хворих ХСНзнФВ ЛШ із ЗДА, які отримували лише сульфат заліза, зафіксовано ліквідацію анемічного синдрому у 28 – 87,5 % ( $p<0,001$ ) та у 22 – 68,8 % ( $p=0,052$ ) пацієнтів усунення ЗД. Відповідно у 9,40 % зберігалась ЗДА, у 3,10 % відбулася асоціація ЗДА із АХЗ, у 15,6 % пацієнтів спостерігалось збереження абсолютного ЗД та у 3,10 % функціонального ЗД.

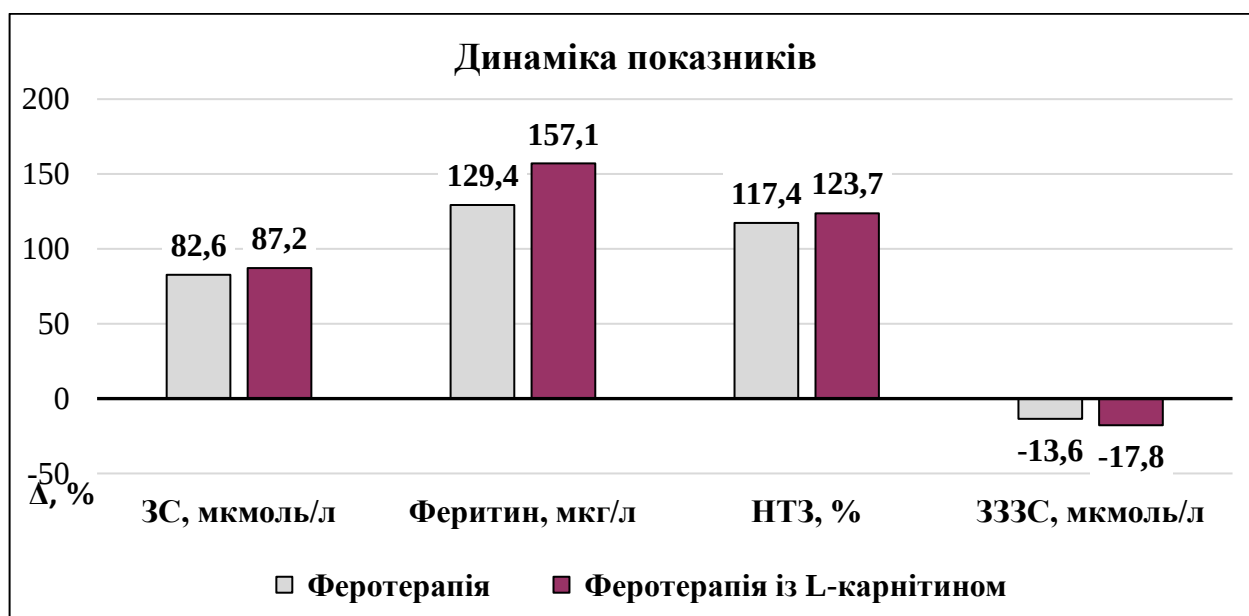
Аналіз показників периферійної крові та показників обміну заліза у 30 хворих ХСНзнФВ ЛШ із ЗДА, які отримували 6-місячну феротерапію у комбінації із L-карнітином, також продемонстрував позитивні гематологічні зміни. Із 30 у 27 (90,0 %) пацієнтів відбулося усунення ЗДА ( $p<0,001$ ) та у 23 (76,7 %) відбулося усунення ЗД ( $p=0,058$ ). У 10,0 % зберігалась ЗДА, у 10,0 % абсолютний та у 3,30 % функціональний ЗД.

Порівняння досліджуваних лабораторних показників пацієнтів із ЗДА через 6 місяців з різними варіантами додаткового лікування не виявило відмінностей у прирості гематологічних параметрів, крім рівнів Hct, що були вищими у пацієнтів, які отримували додатково L-карнітин. Також у пацієнтів, які отримували метаболічну терапію спостерігалась тенденція до більшого приросту Hgb та еритроцитів (рис. 6.2, 6.3, додаток В, табл. В.6.1). Відповідно у групі лікування із застосуванням виключно ферокорекції, рівень Hgb підвищився на 28,6 % (від 106,5 до 138,0 г/л,  $p<0,001$ ), кількість Rbc на 8,90 % (від 4,25 до 4,60  $\times 10^{12}$ /л,  $p<0,001$ ), Hct на 12,5 % (від 0,32 до 0,37,  $p<0,001$ ). MCV, MCH, MCHC у динаміці збільшилися на 6,0 % (від 80,5 до 83,8 фл,  $p<0,001$ ), 17,6 % (від 25,6 до 29,3 пг,  $p<0,001$ ) та на 12,6 % (від 318,0 до 358,0 г/л,  $p=0,002$ ). Достовірно підвищилися показники ферокінетики: ЗС на 82,6 % (від 7,90 до 15,3 мкмоль/л,  $p<0,001$ ), НТЗ у 2,20 рази (від 11,1 до 23,7 %,  $p<0,001$ ), значення феритину збільшилося в динаміці у 2,30 рази (від 63,0 до 133,5 мкг/л,  $p<0,001$ ). Показник ЗЗЗС знизився на 13,6 % (від 77,0 до 65,5 мкмоль/л,  $p<0,001$ )



Примітка. \* –  $p=0,046$  порівняно з феротерапією без L-карнітину.

**Рисунок 6.2 – Зміни показників червоного паростка крові (у %) у хворих із ЗДА після лікування**

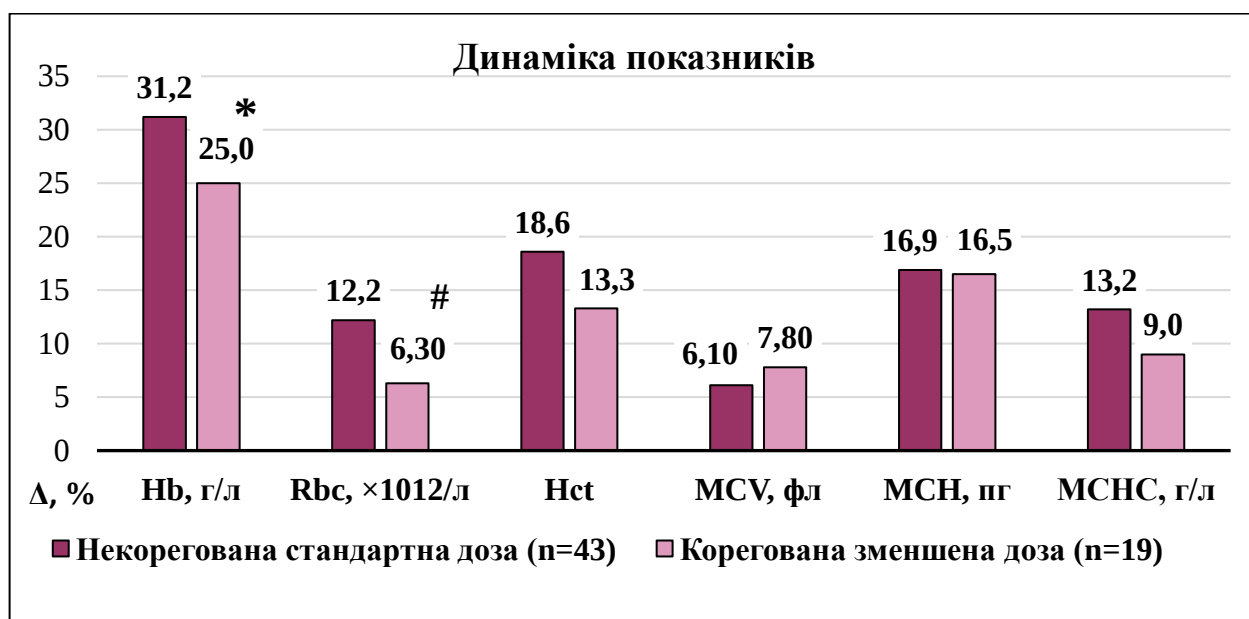


**Рисунок 6.3 – Зміни показників обміну заліза (у %) у хворих із ЗДА після лікування**

У пацієнтів із ЗДА, які отримували ферокорекцію у комбінації із L-карнітином, мали місце подібні результати. Рівень Hgb підвищився на 31,6 % (від 108,0 до 141,0 г/л,  $p<0,001$ ), кількість Rbc на 11,5 % (від  $3,90$  до  $4,60 \times 10^{12}/л$ ,

$p < 0,001$ ), Hct на 19,6 % (від 0,32 до 0,29,  $p < 0,001$ ). MCV, MCH, MCHC в динаміці збільшилися на 6,70 % (від 81,9 до 85,8 фл,  $p = 0,003$ ), на 15,9 % (від 26,4 до 30,3 пг,  $p < 0,001$ ) та на 9,40 % (від 322,7 до 351,9 г/л,  $p < 0,001$ ). Також достовірно підвищилися рівні ЗС та НТЗ на 87,2 % (від 9,50 до 16,0 мкмоль/л,  $p < 0,001$ ) та у 2,20 рази (від 12,8 до 27,0 %,  $p < 0,001$ ) відповідно. Збільшення феритину у 2,50 рази (від 43,5 до 119,0 мкг/л,  $p < 0,001$ ). Значення ЗЗЗС в динаміці навпаки зменшилось на 17,8 % (від 74,1 до 64,1 мкмоль/л,  $p < 0,001$ ).

Враховуючи корекцію залізотерапії проведено аналіз її ефективності залежно від кратності прийому перорального заліза. У хворих, які отримували сульфат заліза з коригованою кратністю прийому, незважаючи на достовірне збільшення усіх гематологічних параметрів, у порівнянні з пацієнтами без застосування корекції дози, відмічався достовірно менший приріст Hgb ( $p = 0,005$ ) та кількості Rbc ( $p = 0,047$ ) та тенденція до меншого приросту інших гематологічних параметрів (рис. 6.4, 6.5, додаток В, табл. В.6.2).



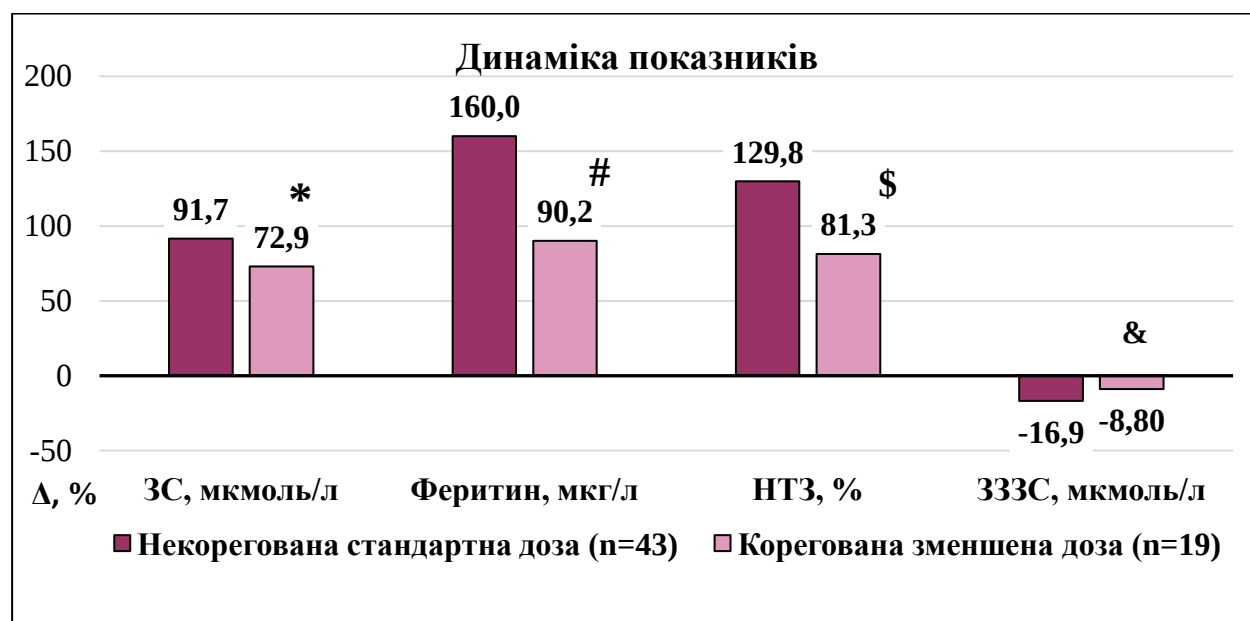
Примітка. \* –  $p = 0,005$ , # –  $p = 0,047$  порівняно з стандартною подвійною дозою феротерапії.

**Рисунок 6.4 – Зміни показників червоного паростка крові у хворих із ЗДА після 6-місячної феротерапії з різною кратністю прийому сульфату заліза**

У пацієнтів після 6-місячної феротерапії із дворазовим застосуванням Hgb підвищився на 31,3 % (від 109,0 до 142,0 г/л,  $p < 0,001$ ), кількість Rbc на 12,2 % (від 4,10 до  $4,60 \times 10^{12}$ /л,  $p < 0,001$ ), Hct на 18,6 % (від 0,32 до 0,39,  $p < 0,001$ ). MCV, MCH, MCHC збільшилися на 6,10 % (від 80,8 до 85,7 фл,  $p < 0,001$ ), на 16,9 % (від 26,9 до 30,6 пг,  $p < 0,001$ ) та на 13,2 % (від 322,2 до 361,0 г/л,  $p < 0,001$ ) відповідно.

Тоді як приріст досліджуваних показників у пацієнтів із корегованою кратністю прийому сульфату заліза був менший. Так, рівень Hgb підвищився на 25,0 % (від 100,0 до 131,0 г/л,  $p < 0,001$ ), кількість Rbc на 6,30 % (від 4,10 до  $4,60 \times 10^{12}$ /л,  $p < 0,001$ ), Hct на 13,3 % (від 0,32 до 0,36,  $p < 0,001$ ). MCV, MCH, MCHC збільшився на 7,80 % (від 80,4 до 82,0 фл,  $p = 0,03$ ), на 16,5 % (від 24,9 до 28,4 пг,  $p < 0,001$ ) та на 9,0 % (від 317,2 до 347,2 г/л,  $p < 0,001$ ) відповідно.

Порівняння показників ферокінетики свідчило про те, що у пацієнтів зі зменшенням кратності прийому сульфату заліза спостерігалися достовірно нижчі значення усіх досліджуваних показників обміну заліза (рис. 6.5).

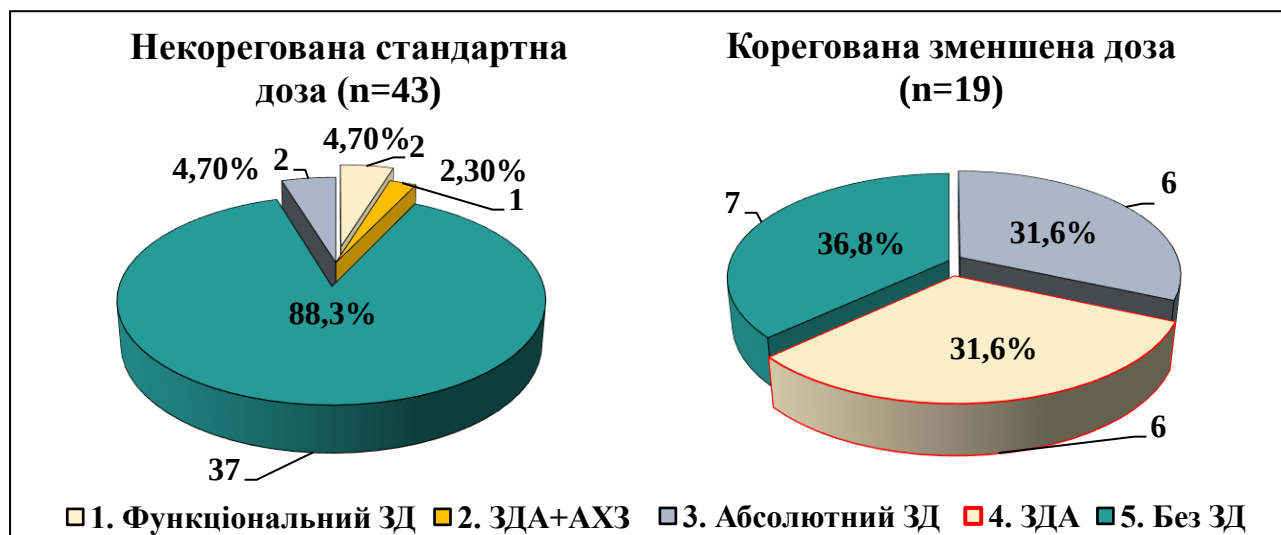


Примітка. \* –  $p = 0,006$ , # –  $p = 0,002$ , \$ –  $p = 0,003$ , & –  $p = 0,043$  порівняно з стандартною подвійною дозою феротерапії.

**Рисунок 6.5 – Зміни показників обміну заліза у хворих із ЗДА після 6-місячної феротерапії з різною кратністю прийому сульфату заліза**

У пацієнтів із подвійною кратністю прийому сульфату заліза рівні ЗС та НТЗ підвищилися на 91,7 % (від 8,80 до 17,2 мкмоль/л,  $p<0,001$ ) та у 2,30 рази (від 11,9 до 27,2 %,  $p<0,001$ ) відповідно. Тоді як приріст даних показників у пацієнтів, що отримували феротерапію з корегованою кратністю прийому перорального заліза був нижчим– ЗС на 72,9 % (від 7,60 до 12,6 мкмоль/л,  $p<0,001$ ), НТЗ на 81,3 % (від 9,40 до 17,3 %,  $p<0,001$ ). Динаміка феритину та ЗЗЗС у пацієнтів залежно від кратності прийому лікарського засобу також достовірно відрізнялася. У пацієнтів із подвійним застосуванням збільшення феритину у 2,60 рази (від 53,0 до 149,0 мкг/л,  $p<0,001$ ) та зменшення ЗЗЗС на 16,9 (від 75,0 до 63,0 мкмоль/л,  $p<0,001$ ) й у пацієнтів із корегованою схемою збільшення феритину на 90,2 % (від 53,0 до 93,0 мкг/л,  $p<0,001$ ) та зменшення ЗЗЗС на 8,80 (від 78,0 до 72,0 мкмоль/л,  $p=0,002$ ).

Крім того, аналіз частоти випадків неефективної ферокорекції після лікування показав, що 6 пацієнтів (31,6 %) зі збереженням ЗДА та 6 (31,6 %) пацієнтів у яких не відбулося нормалізації показників обміну заліза, отримували терапію із корегованою зменшеною дозою сульфату заліза (рис. 6.6).



Примітка. Різниця розподілу різних варіантів порушень обміну заліза у двох групах за критерієм  $\chi^2$  достовірна ( $p<0,001$ ).

**Рисунок 6.6 – Варіанти порушення обміну заліза після 6-місячного лікування (у %) з різною кратністю прийому сульфату заліза**

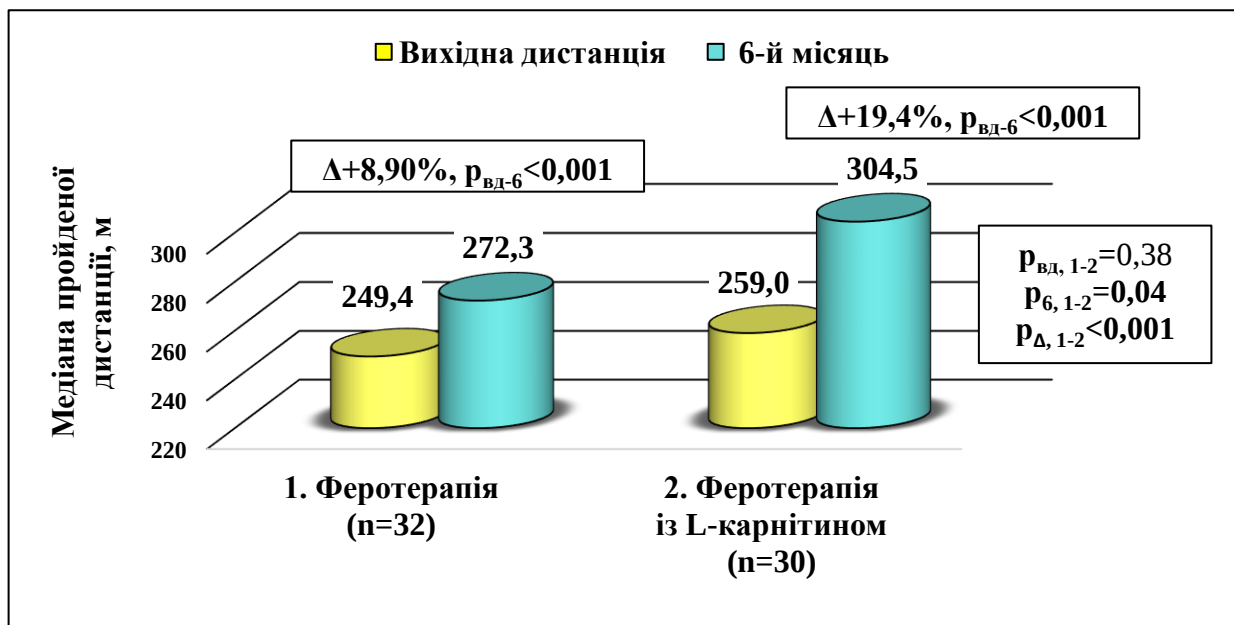
Отже, зменшення кратності прийому сульфату заліза знижує ефективність 6-місячної пероральної феротерапії, а застосування феротерапії у потрібній добовій дозі не виключає можливості розвитку ЗД та ЗД із анемічним синдромом функціонального характеру.

Аналіз частоти випадків неефективної ферокорекції після різної кратності прийому перорального заліза з урахуванням отримання частиною пацієнтів L-карнітину, засвідчив про відсутній вплив метаболічної терапії на ефективність ферокорекції зі зміненою схемою прийому заліза. Тобто серед 7 пацієнтів які отримували L-карнітин і мали зменшену добову дозу сульфату заліза спостерігався такий же відсоток пацієнтів із неефективною ферокорекцією, як і в пацієнтів які отримували залізо в зменшеній добовій дозі та не мали метаболічної терапії.

## **6.2 Зміни показників толерантності до фізичного навантаження за результатами проби з 6-хвилинної ходьби у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду та супутньою залізодефіцитною анемією після 6-місячного лікування**

Аналіз пройденої дистанції ПШХ серед усіх пацієнтів із ЗДА показав, що через 6 місяців лікування показники проби, порівняно із вихідними значеннями, збільшилися на 13,9 % (від 250,0 до 290,5 м,  $p < 0,001$ ). Однак, незважаючи на це, у 11 (17,7 %) хворих спостерігалось навпаки зниження ТФН у вигляді зменшення пройденої дистанції.

Аналіз динаміки пройденої дистанції ПШХ у 32 пацієнтів із ЗДА на фоні стандартного лікування ХСН і додаткової феротерапії через 6 місяців свідчив про приріст фактичної дистанції на 8,90 % (від 249,4 до 272,3 м,  $p < 0,001$ ). Серед пацієнтів із ЗДА, які отримували модифіковану 6-місячну феротерапію із L-карнітином, також виявлено достовірну позитивну динаміку. Отримане значення було достовірно більшим від значення у пацієнтів із додатковою лише феротерапією, приріст склав 19,4 % (від 259,5 до 304,5 м,  $p < 0,001$ ) (рис. 6.7).

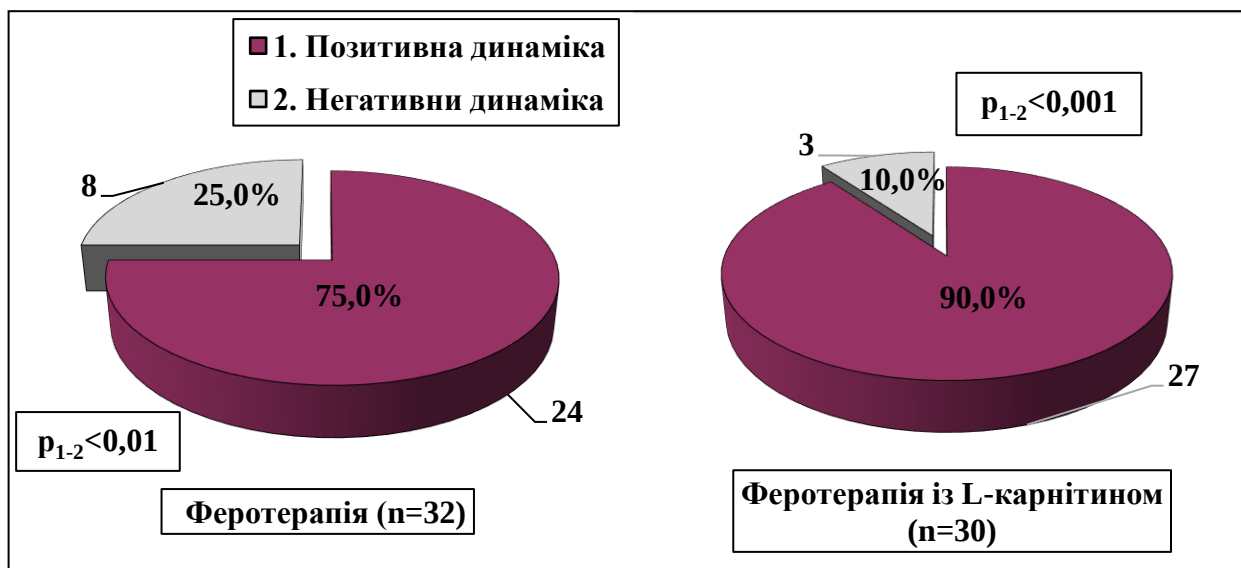


- Примітки: 1. Тут та на інших рисунках розділу  $p_{\text{вд-6}}$  – достовірність різниці між вихідними значеннями та після лікування;
2.  $p_{\text{вд, 1-2}}$  – достовірність різниці вихідних значень між двома групами лікування;
3.  $p_{6, 1-2}$  – достовірність різниці значень після 6 місяців спостереження між двома групами лікування;
4.  $p_{\Delta, 1-2}$  – достовірність різниці динаміки між двома групами лікування.

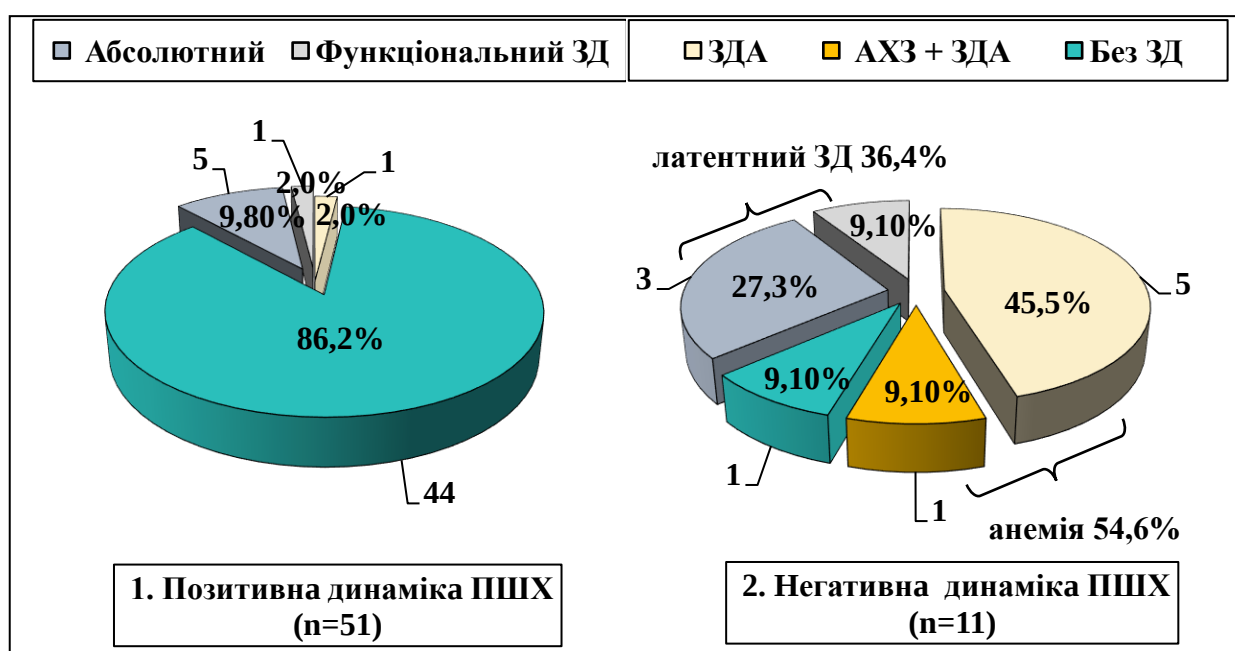
**Рисунок 6.7 – Зміни показників пройдені дистанції проби з 6-хвилинної ходьби у хворих із супутньою ЗДА після лікування**

Аналіз частоти випадків зменшення пройдені дистанції ПШХ дав змогу виявити, що саме у групі пацієнтів, які отримували лише феротерапію, спостерігалася тенденція до більшої частоти випадків негативної динаміки ПШХ, а саме 25,0 % проти 10,0 % у разі застосування L-карнітину,  $p=0,46$  (рис. 6.8).

Серед 51 з позитивною динамікою ПШХ було зареєстровано найвагомішу частку пацієнтів без ЗД – 44 (86,2 %), а серед пацієнтів із негативною динамікою ПШХ (11) у більшості були хворі зі збереженням анемічного синдрому (54,6 %) і латентного ЗД (36,4 %) (рис. 6.9).



**Рисунок 6.8 – Частота негативних змін проби з 6-хвилинної ходьби у хворих із супутньою ЗДА після лікування (у %)**



Примітка. Різниця розподілу пацієнтів із анемічним синдромом у двох групах за критерієм  $\chi^2$  достовірна ( $p < 0,001$ ).

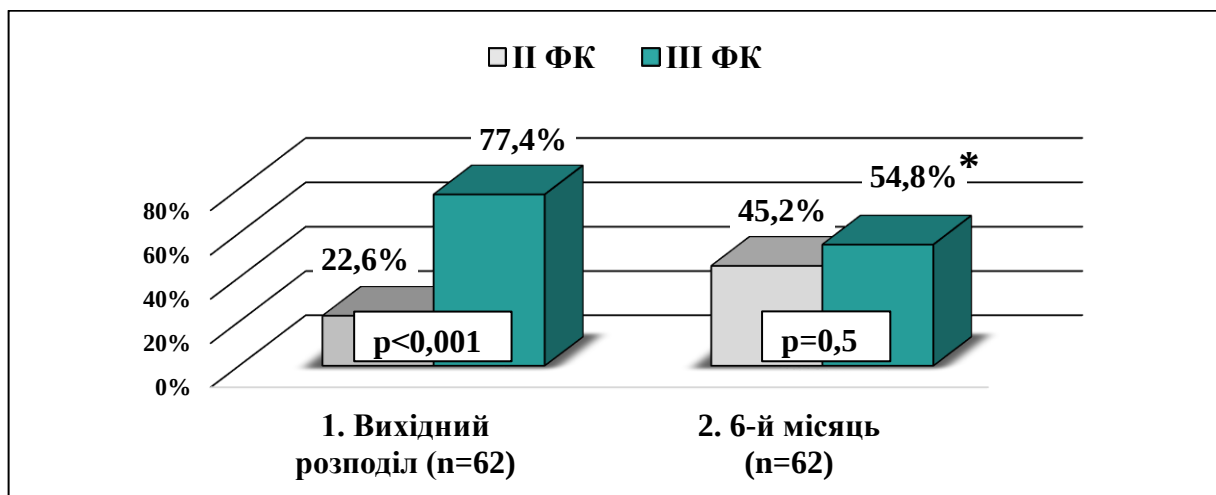
**Рисунок 6.9 – Розподіл пацієнтів із різними варіантами порушень обміну заліза залежно від змін проби з 6-хвилинної ходьби (у %)**

Крім того, виявлено, що серед пацієнтів, які отримували модифіковане лікування ХСН із феро- та метаболічною терапією, троє пацієнтів мали

негативну динаміку ПШХ і у них мала місце неефективна ферокорекція із збереженням ЗДА. Тоді як, у групі лікування пацієнтів із сульфатом заліза без L-карнітину спостерігалось зменшення пройденої дистанції ПШХ, як у пацієнтів із збереженою ЗДА, так і з недостатньою феротерапією із трансформацією ЗДА у латентний ЗД.

Отже, у більшості випадків зниження ТФН у пацієнтів на фоні стандартного лікування ХСН може бути обумовлено неефективною ферокорекцією зі збереженням анемічного синдрому в двох групах лікування ЗДА та ЗД у пацієнтів із феротерапією.

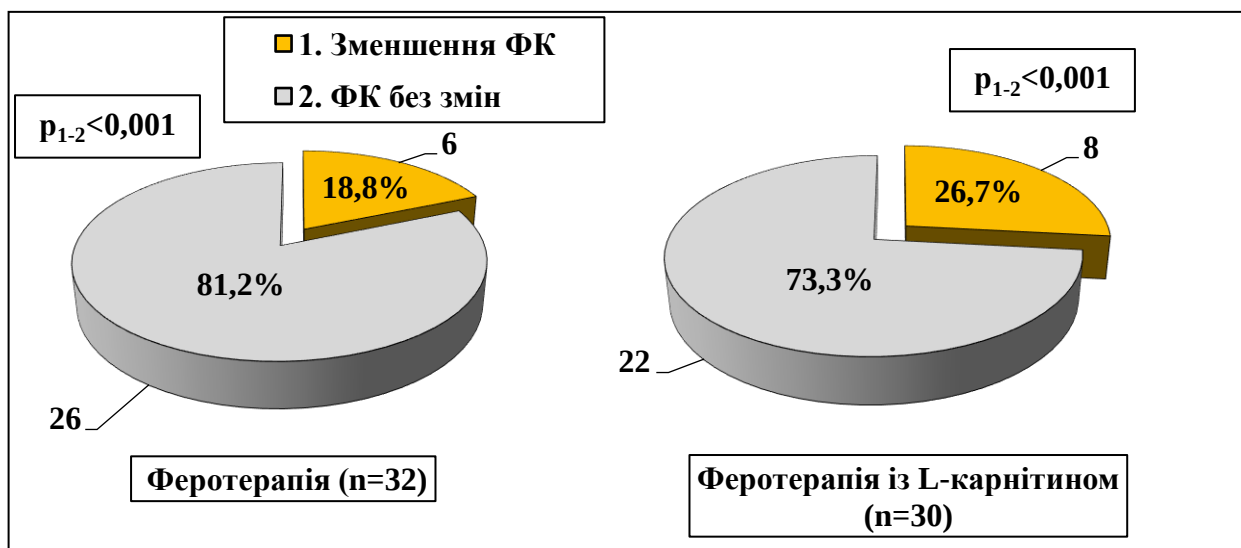
Аналіз розподілу частоти різних ФК ХСН серед усіх пацієнтів із ЗДА свідчив загалом про достовірну позитивну динаміку (рис. 6.10) та зменшення ФК на один клас після лікування у 14 (22,6 %) пацієнтів.



Примітка. \* –  $p<0,01$  порівняно із вихідними розподілом.

**Рисунок 6.10 – Зміни розподілу функціональних класів ХСН за NYHA у пацієнтів із ЗДА після лікування**

Оцінка зміни частоти різних ФК в динаміці виявила тенденцію ( $p=0,08$ ) до збільшення числа випадків зменшення ФК ХСН у пацієнтів, які отримували сульфат заліза та L-карнітин (рис. 6.11).

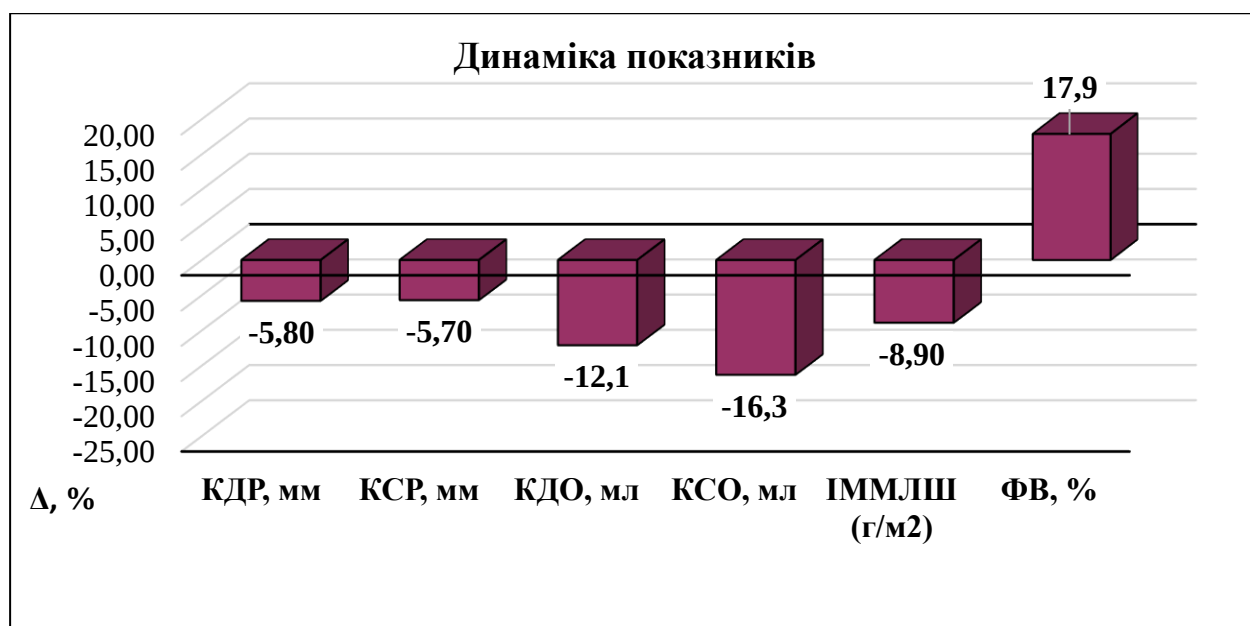


**Рисунок 6.11 – Зміни функціональних класів ХСН за NYHA у пацієнтів після лікування (у %)**

Додатковий аналіз частоти випадків позитивної динаміки ФК ХСН серед усіх пацієнтів із ЗДА, в залежності від наявності корекції феротерапії, продемонстрував, що серед пацієнтів із зменшеним ФК у 12 (85,7 %) пацієнтів була двократна схема прийому сульфату заліза та у двох (14,3 %) мала місце корекція кратності прийому ( $p=0,02$ ).

### **6.3 Зміни структурно-функціональних показників стану серцево-судинної системи у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та супутньою залізодефіцитною анемією після 6-місячного лікування**

Аналіз динаміки ЕхоКГ показників через 6 місяців лікування усіх пацієнтів із ЗДА свідчить про зміни більшості структурно-функціональних показників серця порівняно із вихідними значеннями. Так достовірно зменшилися величини КДР на 5,80 % ( $p<0,001$ ), КСР на 6,40 % ( $p<0,001$ ), КДО на 12,5 % ( $p<0,001$ ), КСО на 16,3 % ( $p<0,001$ ), ІММЛШ на 10,5 % ( $p<0,001$ ) та збільшилась ФВ ЛШ на 20,2 % ( $p<0,001$ ) (рис. 6.12, додаток В, табл. В.6.3).  $p<0,001$ .



**Рисунок 6.12 – Зміни ЕхоКГ показників (у %) у хворих із ЗДА після лікування**

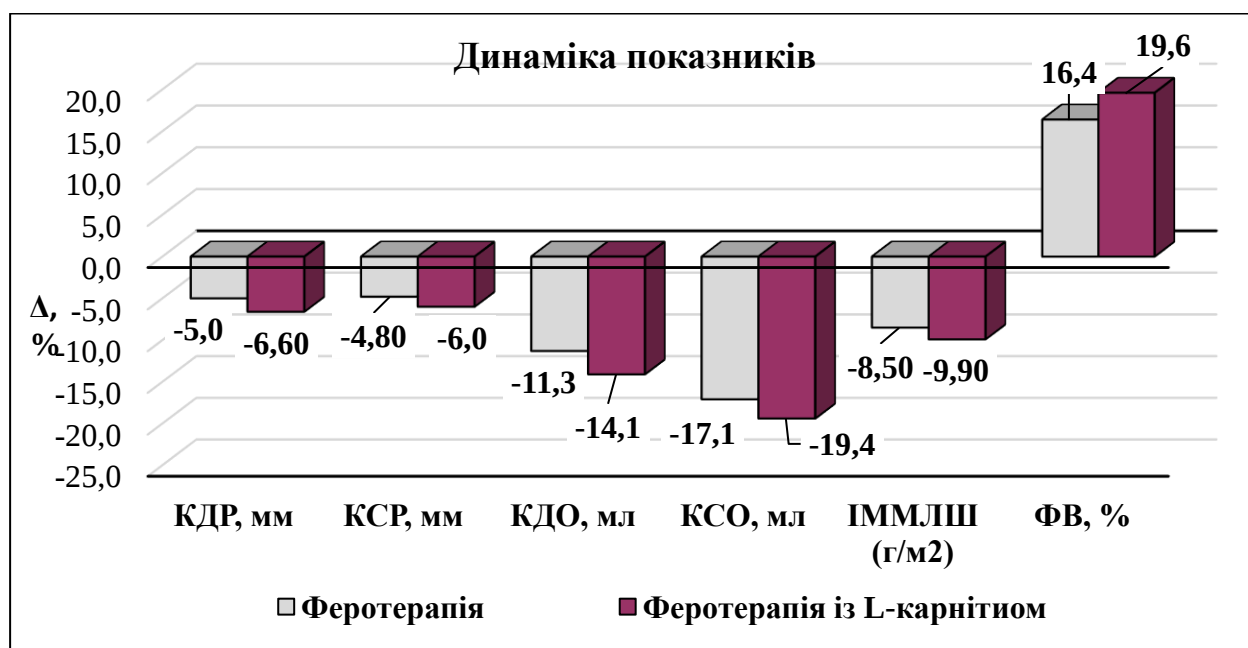
Аналіз ЕхоКГ показників у групах лікування свідчить про співставлення вихідних значень усіх досліджуваних структурно-функціональних показників (усі  $p > 0,07$ ) (додаток В, табл. В.6.4).

Через 6 місяців базового лікування ХСН з додатковою феротерапією сульфатом заліза у 32 пацієнтів із ЗДА спостерігалось достовірні зниження КДР на 5,0 % (з 59,0 до 56,6 мм,  $p < 0,001$ ), КСР на 4,80 % (з 49,1 до 47,0 мм,  $p < 0,001$ ), КДО на 11,3 % (з 173,2 до 157,8 мл,  $p < 0,001$ ), КСО на 17,1 % (з 113,3 до 95,7 мл,  $p < 0,001$ ), ІММЛШ на 8,50 % (з 161,8 до 154,5 г/м<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ), а також збільшення ФВ ЛШ на 16,4 % (з 35,1 до 40,4 %,  $p < 0,001$ ).

Результати базового лікування з 6-місячною феротерапією та L-карнітином продемонстрували тенденцію до збільшення приросту основних ЕхоКГ показників пацієнтів порівняно з результатом лікування ХСН із феротерапією без L-карнітину.

Спостерігалось зменшення КДР на 6,60 % (з 61,0 до 58,0 мм,  $p < 0,001$ ), КСР на 6,0 % (з 52,0 до 48,0 мм,  $p < 0,001$ ), КДО на 14,1 % (з 186,9 до 163,3 мл,  $p < 0,001$ ), КСО на 19,4 % (з 129,5 до 101,0 мл,  $p < 0,001$ ), ІММЛШ на 9,90 % (з 171,2 до 152,6

г/м<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ), а також збільшення ФВ ЛШ на 19,6 % (з 34,7 до 41,9  $p < 0,001$ ) (рис. 6.13).



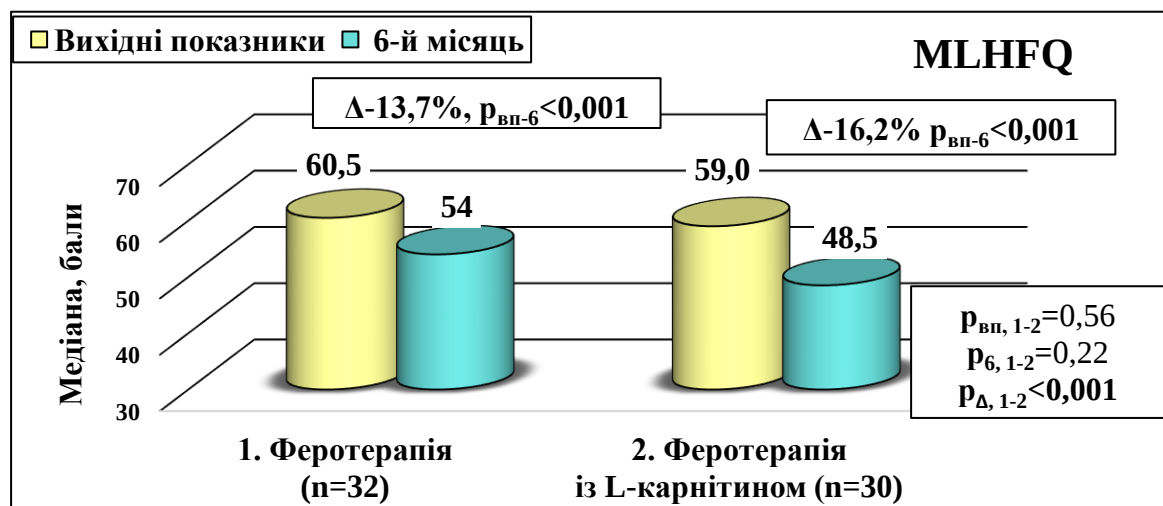
**Рисунок 6.13 – Зміни ЕхоКГ показників (у %) у хворих із ЗДА після лікування**

#### **6.4. Зміни показників якості життя у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та супутньою залізодефіцитною анемією після 6-місячного лікування**

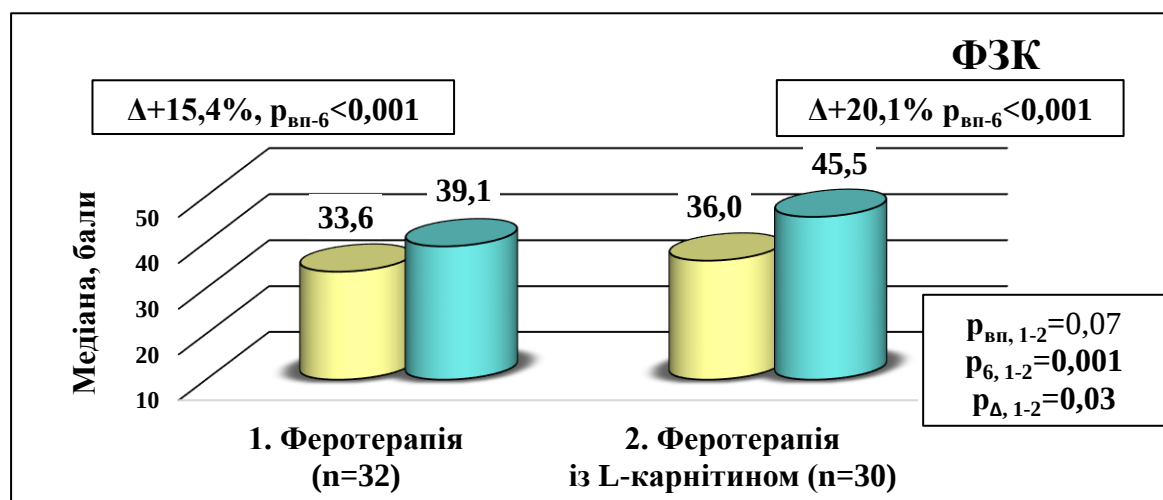
Серед усіх пацієнтів із супутньою ЗДА через 6 місяців лікування рівень ЯЖ порівняно із вихідними показниками покращився на 14,7 % за MLHFQ опитувальником (з 59,0 до 51,0 балів,  $p < 0,001$ ) та на 18,2 % (від 34,7 до 42,5 балів,  $p < 0,001$ ) ФКЗ та 12,7 % (від 41,2 до 46,3 балів,  $p < 0,001$ ) ПКЗ за шкалою SF-36.

Аналіз динаміки показників ЯЖ у різних групах лікування продемонстрував, що у пацієнтів із ЗД після проведеного лікування ХСН з феротерапією ( $n=32$ ) через 6 місяців спостерігалось зменшення балів за MLHFQ на 13,7 % (з 60,5 до 52,0 балів,  $p < 0,001$ ), що свідчить про позитивну динаміку ЯЖ (рис. 6.14.а).

а)



б)



в)

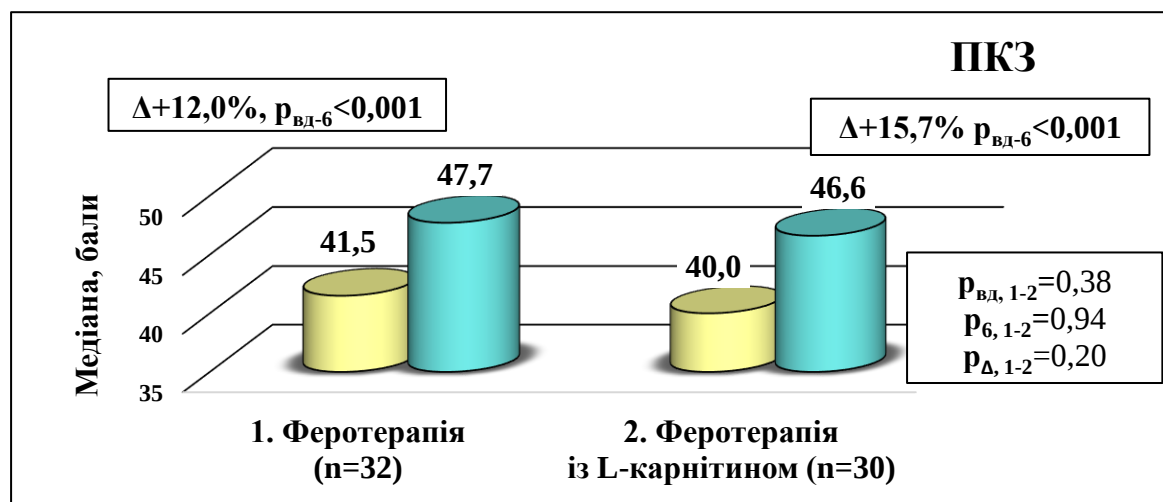


Рисунок 6.14 – Зміни показників якості життя у хворих із ЗДА після лікування: а) за MLHFQ; б) фізичний компонент здоров'я шкали MOS SF-36; в) психічний компонент здоров'я шкали MOS SF-36

Зміни ЯЖ у пацієнтів із ЗДА, які отримували не лише 6-місячну феротерапію, а й L-карнітин, мали ще більш виражену динаміку показників порівняно із вихідним значенням – зменшення на 16,2 % (з 59,0 до 48,9 балів,  $p<0,001$ )

Результати аналізу анкетування за MOS SF-36 з оцінкою ФКЗ у пацієнтів з ЗДА на фоні стандартного лікування і додаткової феротерапії показали зростання даного показника на 15,4 % (від 33,6 до 39,1 балів,  $p<0,001$ ). У пацієнтів, які отримували 6-місячну феротерапію та L-карнітин, спостерігалось більш значне покращення ФКЗ – на 20,1 % (від 36 до 45,5 балів,  $p<0,001$ ) (рис. 6.14.б).

ПКЗ за MOS SF-36 на фоні стандартного лікування і додаткової феротерапії збільшився на 12,0 % (від 41,5 до 46,3 балів,  $p<0,001$ ) та на 15,7 % (від 40,5 до 46,6 балів,  $p<0,001$ ) у пацієнтів, які отримували 6-місячну феротерапію та L-карнітин (рис.6.14.в).

## **6.5 Незалежні предиктори ефективності лікування у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та супутньою залізодефіцитною анемією**

У ролі вихідних параметрів були взяті показники динаміки ПШХ, ФВ ЛШ та ЯЖ за MLHFQ та MOS SF-36. Кореляційний аналіз, що входив до алгоритму виявлення предикторів ефективності лікування налічував 82 клінічно-інструментальні показники.

Результати визначення предикторів покращення толерантності до фізичного навантаження у пацієнтів із супутньою ЗДА (табл. 6.3), згідно з отриманою регресійною моделлю, свідчили про те, що позитивної динаміки результатів ПШХ слід очікувати при більшому дозуванні іАПФ/БРАП ( $\beta=0,393$ ,  $p<0,001$ ), при отриманні L-карнітину ( $\beta=0,213$ ,  $p<0,001$ ), та проведенні феротерапії у дозі 320 мг 2 рази на добу ( $\beta=0,203$ ,  $p<0,001$ ), досягненні більших значень НТЗ ( $\beta=0,250$ ,  $p<0,001$ ), Hgb ( $\beta=0,178$ ,  $p=0,01$ ) та ФВ ЛШ після лікування ( $\beta=0,293$ ,  $p<0,001$ ) та за відсутності ФП ( $\beta=-0,152$ ,  $p=0,006$ ).

**Таблиця 6.3 – Незалежні предиктори збільшення величини динаміки дистанції проби з 6-хвилинною ходьбою (n=62)**

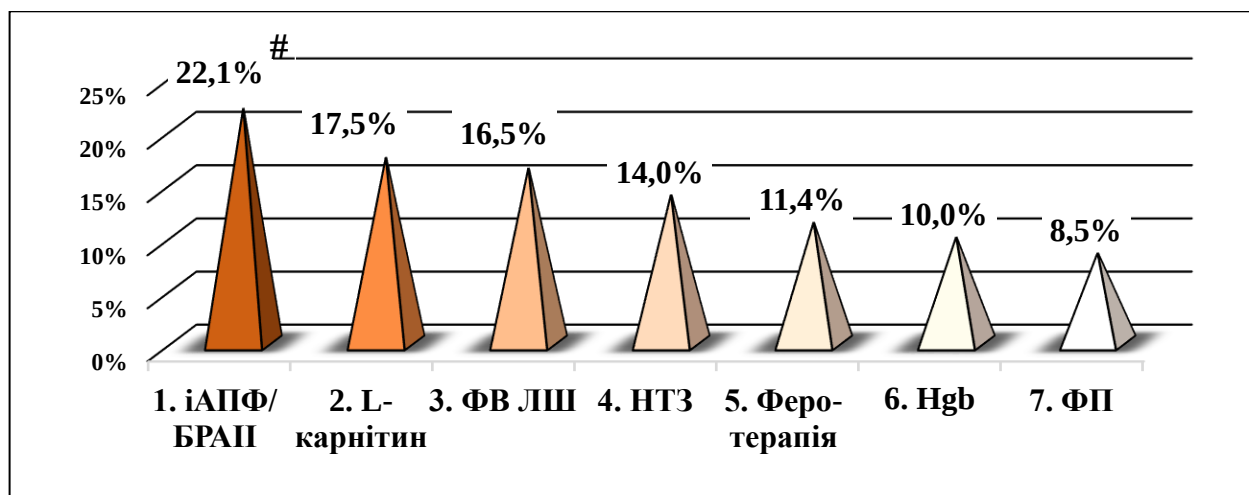
| Предиктори                                                                     | $\beta$ | p      |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------|--------|
| <b>іАПФ/БРАП, % від цільової дози</b>                                          | 0,393   | <0,001 |
| <b>НТЗ після 6-місячного лікування, %</b>                                      | 0,250   | <0,001 |
| <b>Метаболічна терапія L-карнітином, бали (0 – не проведена, 1- проведена)</b> | 0,312   | <0,001 |
| <b>ФВ ЛШ після 6-місячного лікування, %</b>                                    | 0,293   | <0,001 |
| <b>Феротерапія (сульфат заліза), мг</b>                                        | 0,203   | <0,001 |
| <b>ФП, бали (0 – відсутня, 1 – наявна)</b>                                     | -0,152  | 0,006  |
| <b>Hgb, г/л</b>                                                                | 0,178   | 0,01   |

Примітки: 1. Для отриманої множинної регресійної моделі  $R^2=0,86$ ;

2. Критерій Фішера (F)=41,9 (при належному 8,53) і  $p<0,001$ ;

3. Стандартна похибка моделі склала 4,23 %.

З визначених предикторів, найсильнішим для покращення ТФН виявилось досягнення цільової дози іАПФ/БРАП – 22,1 % (рис. 6.15).



Примітка. # –  $p<0,05$  порівняно з 7 чинником.

**Рисунок 6.15 – Сила впливу незалежних предикторів на динаміку дистанції проби з 6-хвилинною ходьбою (у %)**

Інші чинники за силою були рівнозначні – значення НТЗ після лікування 14,0 %, застосування L-карнітину 17,5 %, ФВ ЛШ 16,5 %, проведення

феротерапії протягом 6 місяців у більших дозах 11,4 %, відсутність ФП 8,50 % та рівні Hgb 10,0 %.

Нами були розраховані відношення шансів збільшення динаміки пройденої дистанції ПШХ при наявності кожного конкретного незалежного предиктора. Так, критична величина динаміки результатів ПШХ у пацієнтів з ХСНзНФВ та ЗДА після лікування склала  $\leq 13,9$  %, частка цільової дози іАПФ/БРАП  $> 53,6$  %, рівня НТЗ  $\leq 24,9$  %, ФВ ЛШ  $> 40,3$  %, Hgb  $> 140,0$  г/л.

Відповідно до відношення шансів подій (табл. 6.4), імовірність покращення толерантності до фізичного навантаження при досягненні цільових доз іАПФ/БРАП  $> 53,6$  % у 14,7 разів більша ніж у тих хто отримував нижчі дози, значення НТЗ  $> 24,9$  % збільшує шанси на кращі результати ПШХ у 4,47 разів, терапія L-карнітином у 3,85 рази, значення ФВ  $\leq 40,3$  % у 4,47 рази; рівень Hgb  $> 140,0$  г/л та/або відсутність ФП майже у 1,50 рази.

**Таблиця 6.4 – Критичні величини та відношення шансів подій для незалежних предикторів збільшення динаміки дистанції проби з 6-хвилинною ходьбою**

|                                        |                     | Динаміка результатів ПШХ, % |                    | ВШ   |
|----------------------------------------|---------------------|-----------------------------|--------------------|------|
| Незалежні предиктори                   | Критичні величини   | $> 13,9$ (n=31)             | $\leq 13,9$ (n=31) |      |
| іАПФ/БРАП, %<br>цільової дози          | $> 53,6$ (n=31)     | 23                          | 6                  | 14,7 |
|                                        | $\leq 53,6$ (n=31)  | 6                           | 23                 |      |
| НТЗ, %                                 | $> 24,9$ (n=31)     | 21                          | 10                 | 4,47 |
|                                        | $\leq 24,9$ (n=31)  | 10                          | 21                 |      |
| Метаболічна терапія L-карнітином, бали | Проведена (n=30)    | 20                          | 10                 | 3,85 |
|                                        | Не проведена (n=32) | 11                          | 21                 |      |
| ФВ, %                                  | $> 40,3$ (n=31)     | 21                          | 10                 | 4,47 |
|                                        | $\leq 40,3$ (n=31)  | 10                          | 21                 |      |

Продовження табл. 6.5

|                                                  |                       |    |    |      |
|--------------------------------------------------|-----------------------|----|----|------|
| <b>Феротерапія у дозі 320 мг сульфату заліза</b> | 2 рази на добу (n=49) | 29 | 20 | 8,0  |
|                                                  | 1 раз на добу (n=13)  | 2  | 11 |      |
| <b>ФП,</b>                                       | Відсутня (n=44)       | 23 | 21 | 1,38 |
|                                                  | Наявна (n=18)         | 8  | 10 |      |
| <b>Hgb, г/л</b>                                  | >140 (n=31)           | 17 | 14 | 1,47 |
|                                                  | ≤140 (n=31)           | 14 | 17 |      |

Примітка. Тут та у інших таблицях розділу ВШ – відношення шансів

Шанси на покращення ТФН серед пацієнтів, яким феротерапія проводилася 2 рази на добу у 8,0 разів були вищими, порівняно із пацієнтами з меншою кратністю прийому лікарського засобу. Результати проведеного прогнозування свідчать про більшу ефективність вищої дози феротерапії, а також про те, що поява небажаних ефектів, особливо з боку кишково-шлункового тракту, зменшує ймовірність поповнення запасів заліза в організмі та паралельно покращення фізичного стану пацієнтів.

При визначенні предикторів покращення ФВ ЛШ у пацієнтів із супутньою ЗДА (табл. 6.5), згідно з отриманою регресійною моделлю, встановлена пряма залежність βдосягнутої дози іАПФ/БРАП ( $\beta=0,285$ ,  $p=0,02$ ) та спіронолактону ( $\beta=0,243$ ,  $p=0,048$ ). Тобто, збільшення ФВ ЛШ слід очікувати при досягненні більшої дози іАПФ/БРАП та спіронолактону.

**Таблиця 6.5 – Незалежні предиктори збільшення величини динаміки фракції викиду лівого шлуночка (n=62)**

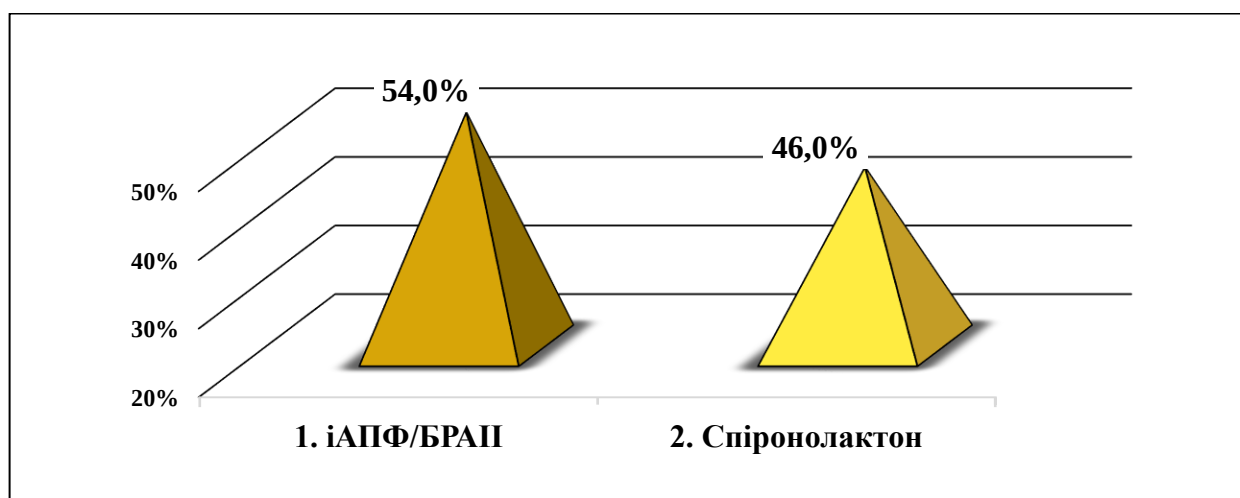
| <b>Предиктори</b>                         | <b>β</b> | <b>p</b> |
|-------------------------------------------|----------|----------|
| <b>іАПФ/БРАП, % від цільової дози</b>     | 0,285    | 0,02     |
| <b>Спіронолактон, % від цільової дози</b> | 0,243    | 0,048    |

Примітки: 1. Для отриманої множинної регресійної моделі  $R^2=0,40$ ;

2. Критерій Фішера ( $F$ )=5,33 (при належному 1,60) і **p=0,02**;

3. Стандартна похибка моделі склала 7,54 %.

Вказані предиктори мали подібну силу впливу – 54,0 % та 46,0 % відповідно (рис. 6.5.2).



**Рисунок 6.16 – Сила впливу незалежних предикторів на динаміку фракції викиду лівого шлуночка (у %)**

Відповідно до розрахунку відношення шансів (табл. 6.6), імовірність зростання ФВ ЛШ пацієнтів була у 1,92 рази більша при досягненні вищих цільових доз іАПФ/БРАП та у 2,54 рази при досягненні вищих цільових доз спіронолактону.

**Таблиця 6.6 – Критичні величини та відношення шансів подій для незалежних предикторів величини динаміки фракції викиду лівого шлуночка**

|                                   |                   | Динаміка ФВ ЛШ, % |              | ВШ   |
|-----------------------------------|-------------------|-------------------|--------------|------|
| Незалежні предиктори              | Критичні величини | >17,9 (n=31)      | ≤17,9 (n=31) |      |
| іАПФ/БРАП, %<br>цільової дози     | >53,6 (n=31)      | 18                | 13           | 1,92 |
|                                   | ≤53,6 (n=31)      | 13                | 18           |      |
| Спіронолактон,<br>% цільової дози | >50,0 (n=27)      | 17                | 10           | 2,54 |
|                                   | ≤50,0 (n=35)      | 14                | 21           |      |
| Hgb, г/л                          | >140,0 (n=31)     | 17                | 14           | 1,47 |
|                                   | ≤140,0 (n=31)     | 14                | 17           |      |

У якості предикторів покращення ЯЖ за MLHFQ (табл. 6.7) виступили високі значення Hgb ( $\beta=-0,226$ ,  $p=0,049$ ), досягнення більшої дози іАПФ/БРАП ( $\beta=-0,271$ ,  $p=0,02$ ) та БАБ ( $\beta=-0,272$ ,  $p=0,01$ ), призначенні L-карнітину ( $\beta=-0,250$ ,  $p=0,02$ ) та нижчому ФК ХСН ( $\beta=0,312$ ,  $p=0,008$ ).

**Таблиця 6.7 – Незалежні предиктори збільшення величини динаміки рівня якості життя за опитувальником MLHFQ (n=62)**

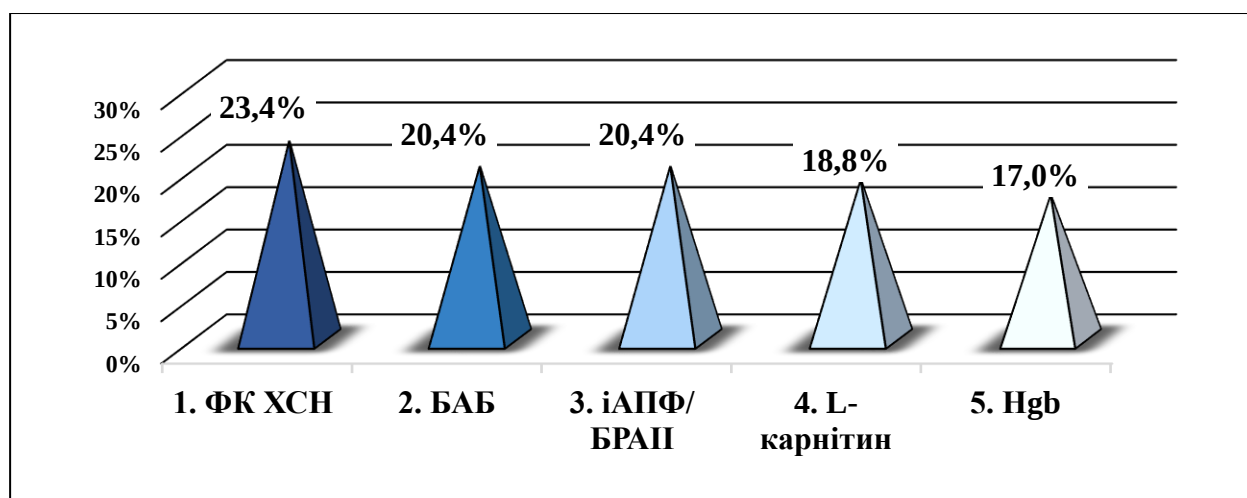
| Предиктори                                                                 | $\beta$ | p     |
|----------------------------------------------------------------------------|---------|-------|
| Hgb після 6-місячного лікування, г/л                                       | -0,226  | 0,049 |
| іАПФ/БРАП, % від цільової дози                                             | -0,271  | 0,02  |
| ФК ХСН після 6-місячного лікування                                         | 0,312   | 0,008 |
| БАБ, % від цільової дози                                                   | -0,272  | 0,01  |
| Метаболічна терапія L-карнітином, бали<br>(0 – не проведена, 1- проведена) | -0,250  | 0,02  |

Примітки: 1. Для отриманої множинної регресійної моделі  $R^2=0,65$ ;

2. Критерій Фішера ( $F$ )=8,59 (при належному 5,56) і  $p<0,001$ ;

3. Стандартна похибка моделі склала 3,47 %.

Сила впливу визначених предикторів покращення ЯЖ представлена на рисунку 6.17.



**Рисунок 6.17 – Сила впливу незалежних предикторів на динаміку рівня якості життя за опитувальником MLHFQ (у %)**

Виявлено, що сила впливу предикторів – значення Hgb після лікування (17,0 %), дози іАПФ/БРАП та БАБ (20,4%), величина ФК ХСН (23,4 %) та проведення метаболічної терапії L-карнітином (18,8 %) була рівнозначною.

Аналіз відношення шансів засвідчив, що пацієнти із кінцевими рівнями Hgb >140,0 г/л мали у 2,50 рази більші шанси на кращу ЯЖ порівняно, що також реєструвалось у 1,47 рази частіше за досягнення >53,5 % від цільових доз іАПФ/БРАП, у 5,20 разів при II ФК ХСН, у 1,63 рази при досягненні >50,0 % від цільових доз БАБ та у 9,60 разів частіше із проведенням метаболічної терапії L-карнітином (табл. 6.8).

**Таблиця 6.8 – Критичні величини та відношення шансів подій для незалежних предикторів збільшення величини динаміки рівня якості життя за MLHFQ**

|                                                  |                        | Динаміка рівнів ЯЖ за MLHFQ, % |               | ВШ   |
|--------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|---------------|------|
| Незалежні предиктори                             | Критичні величини      | < -14,8 (n=31)                 | ≥-14,8 (n=31) |      |
| Hgb, г/л                                         | >140,0 (n=31)          | 19                             | 12            | 2,50 |
|                                                  | ≤140,0 (n=31)          | 12                             | 19            |      |
| іАПФ/БРАП, %<br>цільової дози                    | >53,5 (n=31)           | 17                             | 14            | 1,47 |
|                                                  | ≤53,5 (n=31)           | 14                             | 17            |      |
| ФК ХСН                                           | II ФК (n=28)           | 20                             | 8             | 5,2  |
|                                                  | III ФК (n=34)          | 11                             | 23            |      |
| БАБ, % від<br>цільової дози                      | >50,0 (n=45)           | 24                             | 21            | 1,63 |
|                                                  | ≤50,0 (n=17)           | 7                              | 10            |      |
| Метаболічна<br>терапія L-<br>карнітином,<br>бали | Проведена<br>(n=30)    | 22                             | 8             | 9,6  |
|                                                  | Не проведена<br>(n=32) | 9                              | 23            |      |

При визначенні предикторів покращення ФЗК за опитувальником MOS SF-36 у пацієнтів із супутньою ЗДА (табл. 6.9), згідно з отриманою регресійною моделлю, ми встановили збільшення позитивної динаміки ФЗК слід очікувати при досягненні більших рівнів Hgb ( $\beta=0,253$ ,  $p=0,01$ ), ФВ ЛШ після лікування ( $\beta=0,231$ ,  $p=0,02$ ), при дозуванні іАПФ/БРАП ( $\beta=0,232$ ,  $p=0,02$ ), проведенні

метаболической терапии L-карнитином ( $\beta=0,367$ ,  $p=0,003$ ) та феротерапії зі схемою застосування 2 рази на добу ( $\beta=0,210$ ,  $p=0,048$ ).

**Таблиця 6.9 – Незалежні предиктори збільшення величини динаміки рівня фізичного компоненту здоров'я за MOS SF-36 (n=62)**

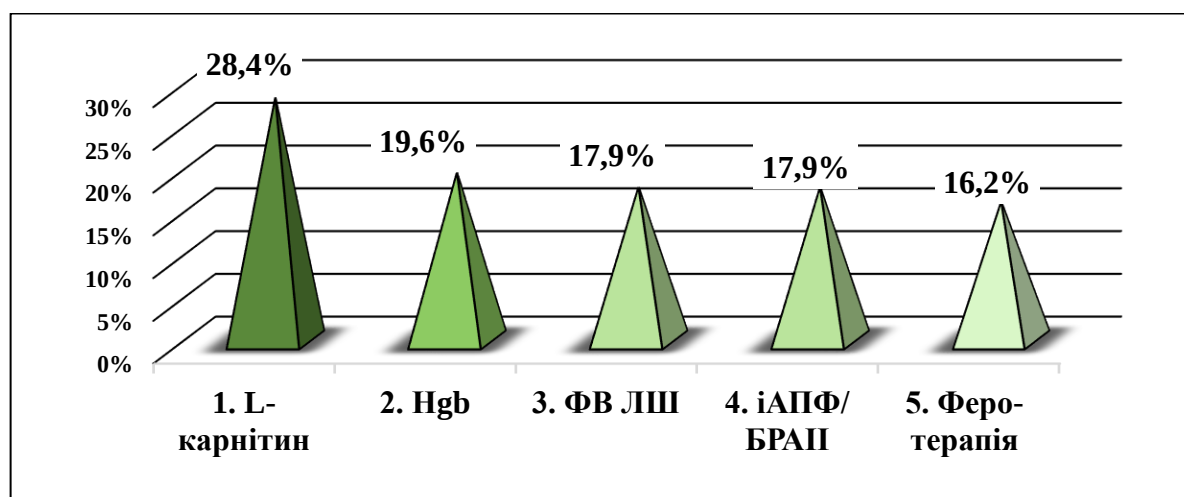
| Предиктори                                                                   | $\beta$ | p     |
|------------------------------------------------------------------------------|---------|-------|
| Hgb після 6-місячного лікування, г/л                                         | 0,253   | 0,01  |
| ФВ ЛШ після 6-місячного лікування, %                                         | 0,231   | 0,02  |
| Метаболическа терапія L-карнитином, бали<br>(0 – не проведена, 1- проведена) | 0,367   | 0,003 |
| іАПФ/БРАП, % від цільової дози                                               | 0,232   | 0,02  |
| Феротерапія (сульфат заліза), мг                                             | 0,210   | 0,048 |

Примітки: 1. Для отриманої множинної регресійної моделі  $R^2=0,52$ ;

2. Критерій Фішера ( $F$ )=9,35 (при належному 4,53) і  **$p=0,003$** ;

3. Стандартна похибка моделі склала 10,3 %.

Серед визначених незалежних предикторів відповідно до величини  $\beta$  найбільший вплив був визначений для проведеної метаболической терапії (28,4 %). Сила інших чинників була однаковою (рис. 5.18).



**Рисунок 6.18 – Сила впливу незалежних предикторів на динаміку рівня фізичного компоненту здоров'я за MOS SF-36 (у %)**

Аналіз результатів дослідження (табл. 6.10) продемонстрував, що і пацієнти із вмістом Hgb по закінченню спостереження  $>140,0$  г/л мали у 1,47 разів більші шанси на кращий ФКЗ за MOS SF-36, а також у 1,91 рази при значенні ФВ ЛШ  $>40,3$  %; у 5,11 рази у випадку проведення метаболічної терапії L-карнітином; у 1,47 рази при досягненні  $>53,6$  % цільових доз іАПФ/БРАП; у 1,97 разів при проведенні феротерапії у стандартній не корегованій дозі.

**Таблиця 6.10 – Критичні величини та відношення шансів подій для незалежних предикторів збільшення величини динаміки рівня фізичного компоненту здоров'я за MOS SF-36**

|                                           |                       | Динаміка рівні ФКЗ за MOS SF-36, % |                    | ВШ   |
|-------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------|--------------------|------|
| Незалежні предиктори                      | Критичні величини     | $>18,2$ (n=31)                     | $\leq 18,2$ (n=31) |      |
| Hgb, г/л                                  | $>140,0$ (n=31)       | 17                                 | 14                 | 1,47 |
|                                           | $\leq 140,0$ (n=31)   | 14                                 | 17                 |      |
| ФВ, %                                     | $>40,3$ (n=31)        | 18                                 | 13                 | 1,91 |
|                                           | $\leq 40,3$ (n=31)    | 13                                 | 18                 |      |
| Метаболічна терапія L-карнітином, бали    | Проведена (n=30)      | 21                                 | 9                  | 5,11 |
|                                           | Не проведена (n=32)   | 10                                 | 22                 |      |
| іАПФ/БРАП, % цільової дози                | $>53,6$ (n=31)        | 17                                 | 14                 | 1,47 |
|                                           | $\leq 53,6$ (n=31)    | 14                                 | 17                 |      |
| Феротерапія у дозі 320 мг сульфату заліза | 2 рази на добу (n=49) | 27                                 | 24                 | 1,97 |
|                                           | 1 раз на добу (n=13)  | 4                                  | 7                  |      |

Множинний регресійний покроковий аналіз взаємозв'язків ПКЗ за MOS SF-36 і вивчення клінічно-інструментальних показників (табл. 6.11) надав можливість виявити, що в якості незалежних предикторів покращення ПКЗ слід розглядати: досягнуті дози БАБ ( $\beta=0,213$ ,  $p=0,049$ ) кінцеві величини НТЗ ( $\beta=0,340$ ,  $p=0,005$ ), тривалість стенокардитичного анамнезу ( $\beta=-0,367$ ,  $p=0,005$ ), ФК стенокардії ( $\beta=-0,564$ ,  $p=0,008$ ) та дози сульфату заліза ( $\beta=-0,290$ ,  $p=0,02$ ).

**Таблиця 6.11 – Незалежні предиктори збільшення величини динаміки рівня психічного компоненту здоров'я за MOS SF-36 (n=62)**

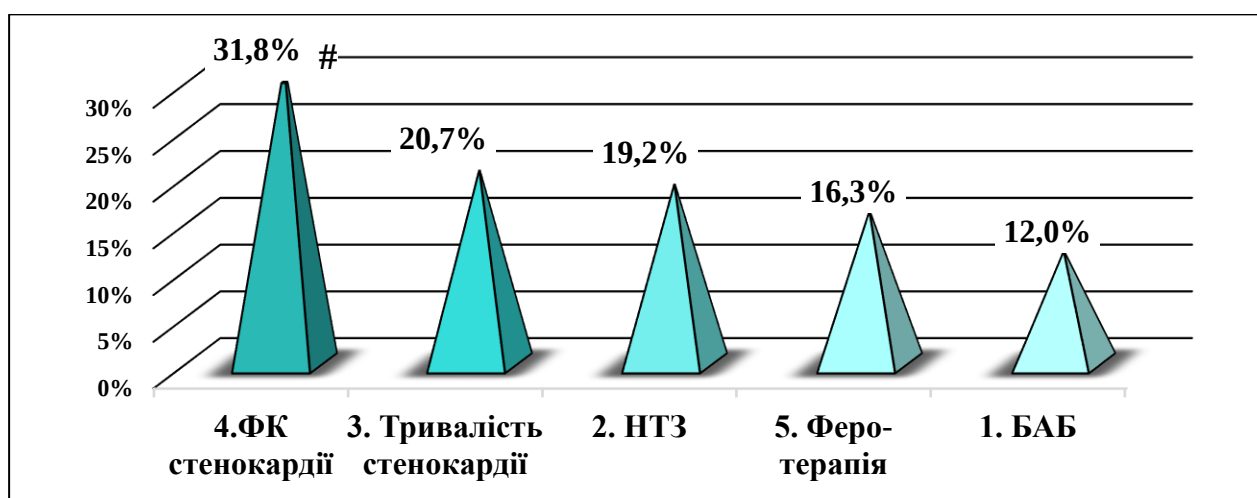
| Предиктори                         | $\beta$ | p     |
|------------------------------------|---------|-------|
| БАБ, % від цільової дози           | 0,213   | 0,049 |
| НТЗ після 6-місячного лікування, % | 0,340   | 0,005 |
| Тривалість стенокардії, роки       | -0,367  | 0,005 |
| ФК стенокардії                     | -0,564  | 0,008 |
| Феротерапія (сульфат заліза), мг   | -0,290  | 0,02  |

Примітки: 1. Для отриманої множинної регресійної моделі  $R^2=0,51$ ;

2. Критерій Фішера ( $F$ )=5,56 (при належному 3,97) і  $p=0,004$ ;

3. Стандартна похибка моделі склала 8,76 %.

Сила вказаних впливів на ПКЗ за опитувальником MOS SF-36 (рис. 6.19) виявилася майже однаковою: наявність повторного ІМ 26,6 %, величина ФК СН 23,8 %, наявність зниження НТЗ 19,9 % та наявність стенокардії 29,7 %.



Примітки: \* –  $p<0,05$  порівняно із 4 та 5 чинникам.

**Рисунок 6.19 – Сила впливу незалежних предикторів на динаміку рівня психічного компоненту здоров'я за MOS SF-36 (у %)**

Відповідно до відношення шансів, покращення ПКЗ за MOS SF-36 (табл. 6.12), найбільше значення для прогнозування мало досягнення цільових доз БАБ, хоча за величиною  $\beta$  даний предиктор мав найменший вплив на динаміку рівня

ПКЗ. Імовірність більшого приросту ПКЗ була більша у пацієнтів яким проводилося лікування більшими дозами БАБ у 4,44 рази; у 1,47 рази при кінцевих значення НТЗ >20,6; у 1,49 рази у меншого меншого гіпертензивного анамнезу; у 2,22 рази при наявності ІІ ФК стенокардії.

**Таблиця 6.12 – Критичні величини та відношення шансів подій для незалежних предикторів збільшення величини динаміки рівня психічного компоненту здоров'я за MOS SF 36**

|                                            |                       | Динаміка рівнів ПКЗ за MOS SF-36 |                | ВШ   |
|--------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------|----------------|------|
| Незалежні предиктори                       | Критичні величини     | >12,7 % (n=31)                   | ≤12,7 % (n=31) |      |
| БАБ, % цільової дози                       | >50,0 (n=5)           | 4                                | 1              | 4,44 |
|                                            | ≤50,0 (n=57)          | 27                               | 30             |      |
| НТЗ, %                                     | >24,9 (n=31)          | 17                               | 14             | 1,47 |
|                                            | ≤24,9 (n=31)          | 14                               | 17             |      |
| Тривалість ГХ, роки                        | <20,0 (n=25)          | 14                               | 11             | 1,49 |
|                                            | ≥20,0 (n=37)          | 17                               | 20             |      |
| ФК стенокардії                             | ІІ ФК (n=24)          | 15                               | 9              | 2,22 |
|                                            | ІІІ ФК (n=7)          | 3                                | 4              |      |
| Феротерапія у дозі 320 мг сульфату заліза, | 1 раз на добу (n=13)  | 8                                | 5              | 1,82 |
|                                            | 2 рази на добу (n=49) | 23                               | 26             |      |

Кратність прийому сульфату заліза, на відміну від описаних вище результатів, мала обернену залежність із величиною динаміки рівня ПКЗ за MOS SF-36: ймовірність кращого ПКЗ у пацієнтів, яким проводилася корегована феротерапія, була більшою у 1,82 рази у порівнянні із пацієнтами які приймали пероральне залізо два рази на добу. Це можливо пояснити комплайнсом та участю психологічних факторів.

**Резюме.** Результати застосування пероральної 6-місячної феротерапії та 6-місячної феротерапії у комбінації із L-карнітином при лікуванні ХСНзнФВ ЛШ із супутньою ЗДА – ліквідація анемічного синдрому у 87,5 % та у 90,0 %

пацієнтів, а залізодефіциту у 68,8 % та 76,7 %, відповідно засвідчують достатній ефект корекції ЗД двох варіантів додаткового лікування.

Показано однаковий приріст гематологічних параметрів та нормалізацію показників обміну заліза в обох групах лікування.

Підтверджено, що зменшення кратності прийому сульфату заліза знижує ефективність 6-місячної пероральної феротерапії.

З'ясовано, що метаболічна терапія не впливає на ефективність ферокорекції зі зміненою схемою прийому сульфату заліза.

Встановлено, що пероральна феротерапія та феротерапія у комбінації із застосуванням L-карнітину у лікуванні ХСНзнФВ ЛШ із супутньою ЗДА мають позитивну, однак різну ефективність стосовно покращення ТФН пацієнтів, що відображається у достовірно більшій пройденій дистанції ПШХ та більшою частотою зниження ФК СН серед пацієнтів, які отримували метаболічну терапію порівняно із застосуванням лише ферокорекції сульфатом заліза.

Крім того, пероральна феротерапія та феротерапія у комбінації із застосуванням L-карнітину мають позитивний вплив на зміни структурно-функціональних параметрів міокарду та підвищення рівня ЯЖ за MLHFQ та MOS SF-36. Однак використання метаболічної терапії із пероральною феротерапією супроводжується більш вираженими позитивними змінами ЕхоКГ показників, що відображається у тенденції до більшої негативної динаміки КДР, КДО, КСО та достовірно більшого підвищення ФВ ЛШ серед пацієнтів, а також більш суттєвим підвищенням ЯЖ за MLHFQ та більш значним покращенням ФКЗ за MOS SF-36 порівняно із застосуванням лише ферокорекції.

Встановлено, що величина динаміки толерантності до фізичного навантаження у пацієнтів, залежить від величини досягнутої дози іАПФ/БРАП, кінцевої величини НТЗ, метаболічної терапії L-карнітином, ФВ ЛШ, кратності прийому перорального заліза, рівня Hgb по закінченню лікування та наявності постійної ФП. Досягнення цільових доз іАПФ/БРАП >53,6 % та проведення феротерапії в лікуванні пацієнтів мали визначальний вплив та збільшували

імовірність покращення ТФН у 14,7 та у 8,0 разів, метаболічна терапія L-карнітином у 3,85 рази.

У якості предикторів покращення ФВ ЛШ у пацієнтів із супутньою ЗДА, слід розглядати проведення стандартної терапії ХСН із досягненням більшої дози іАПФ/БРАП та спіронолактону, що були рівнозначними за своїм впливом та значенням у прогнозуванні – імовірність збільшення динаміки ФВ ЛШ у пацієнтів у 1,92 рази була більшою при досягненні > 53,6 % цільових доз іАПФ/БРАП та у 2,54 рази > 50,0 % спіронолактону

Що стосується показників ЯЖ, предикторами зменшення сумарного балу за MLHFQ (що є ознакою покращення рівня ЯЖ пацієнтів) та збільшення ФЗК за MOS SF-36 виступали майже однакові параметри, виключаючи: кінцеві високі значення Hgb, стандартне лікування іАПФ/БРАП та БАБ, зниження ФК ХСН та найбільш вагомим для двох вищезазначених вихідних параметрів виявилася метаболічна терапія L-карнітином. Так, пацієнти які приймали L-карнітин мали вищі шанси на більше покращення ЯЖ за MLHFQ у 9,60 разів та на більше покращення ФЗК за MOS SF-36 у 5,11 разів. У свою чергу, в якості незалежних предикторів покращення рівня ПКЗ виявлено: досягнуті дози БАБ, кінцеві величини НТЗ, тривалість стенокардитичного анамнезу, ФК стенокардії по закінченню лікування та дози сульфату заліза.

Таким чином, проведений нами покроковий регресійний аналіз дав змогу виявити предиктори ефективності лікування пацієнтів з ХСНзФВ із супутньою ЗДА, серед яких фігурували не лише величина досягнутих відсотків цільових доз нейрогуморальних антагоністів, зниження ФК ХСН, відсутність ФП, а й величина кінцевих значень Hgb, НТЗ, кратність прийому перорального заліза та застосування L-карнітину. Це в свою чергу, підтверджує позитивний вплив на клінічний стан пацієнтів не тільки стандартного лікування, а й проведеної нами феро- та метаболічної терапії.

Результати власних досліджень, викладені у розділі, опубліковані в статтях [118, 119], апробовано на науковій конференції [34].

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

З огляду на високу розповсюдженість ХСН в популяції України, її прогресуючий перебіг і вкрай несприятливий прогноз [18, 132, 139], ця проблема становить великий інтерес для охорони здоров'я України.

Особливу проблему становлять випадки ХСНзНФВ у поєднанні з коморбідною патологією, що суттєво ускладнює курацію пацієнтів, погіршує їх ЯЖ, прогноз та збільшує фінансово-економічні витрати. Доволі проблемним і частим коморбідним станом у пацієнтів з ХСН є ЗД [162, 194], який реєструється у 45,6 % цих пацієнтів і є незалежним предиктором несприятливого прогнозу та основним чинником зниження ТФН і розвитку резистентності до стандартної терапії [95]. Не менш актуальним і маловивченим залишається питання лікування хворих з ХСН і супутнім ЗД.

Виходячи з цього, провідною ідеєю проведеного нами дослідження була оцінка особливостей перебігу ХСНзНФВ і ефективності пероральної феротерапії при різних варіантах ЗД з розробкою можливих шляхів підвищення її ефективності.

З цією метою у рамках клінічного дослідження було обстежено 152 пацієнти із ІХС в поєднанні з ГХ, ускладнених ХСНзНФВ ЛШ II-III ФК з/та без супутнього ЗД віком від 48,0 до 79,0 (у середньому  $69,4 \pm 0,64$ ) років, 110 (72,4 %) чоловіків та 42,0 (27,6 %) жінки.

Оцінку особливостей перебігу ХСНзНФВ проводили у трьох клінічних групах: 1-а клінічна група – пацієнти ( $n=30$ ) без ЗД, 2-а – з латентним ЗД ( $n=60$ ) та 3-я – з ЗДА легкого та середнього ступеня важкості ( $n=62$ ).

На етапі клінічного порівняння груп обстеження, незважаючи на їх статеву та вікову однорідність та подібність розподілу основних клінічно-лабораторних характеристик (перенесений ІМ, проведення хірургічної реваскуляризації, наявність постійної та рецидивної форм ФП, ЦД, ХХН), виявлено, що наявність латентного ЗД та ЗДА у пацієнтів асоціюється із більшою частотою реєстрації: III ФК ХСН, випадків стенокардії напруги з III ФК, випадків гіпотонії,

збільшенням частоти реєстрації блокад ніжок пучка Гіса за даними ЕКГ і нижчих показників ШКФ.

Отримані дані свідчать про особливості перебігу ХСН із супутніми порушеннями обміну заліза, що узгоджується із результатами інших дослідників. G. M. Felker та співавт. (2006) серед досліджуваних пацієнтів з ХСН та ЗДА зафіксували, що більш низькому рівню Hgb відповідає більш тяжкий ФК [103]. У випробуваннях FAIR-HF та CONFIRM-HF, спрямованих на вивчення ферокорекції ЗД у пацієнтів із ХСНзнФВ, було продемонстровано наявність вищого ФК ХСН за NYHA у пацієнтів із ЗД незалежно від наявності анемічного синдрому [76, 94, 110, 161]. В опублікованій роботі E. Lipšic і співавт. (2005), у яку включений аналіз ризику виникнення гострих серцевих подій за наявності стабільної стенокардії із анемічним синдромом, анемію представлено як прогностично несприятливий показник у пацієнтів з ІХС [137]. Тобто через обмежений резерв коронарного кровообігу внаслідок зниженої кисневої ємності крові, здатність ЗДА погіршувати перебіг ІХС, особливо за наявності ХСНзнФВ, очевидна. У роботі Л.Г. Воронкова і співавт. (2018) у пацієнтів із ХСНзнФК і супутнім ЗД у порівнянні з пацієнтами без ЗД була зареєстрована більша частка хворих із СН III-IV ФК за NYHA, нирковою дисфункцією, достовірно нижчими ШКФ та систолічним АТ при поступленні [16, 113]. А.М. Василенко та С.О. Шейко (2011) описали, що ЗДА здатна чинити негативний вплив на клінічний перебіг ХСН, що проявляється більш високим ФК, більшою частотою порушень ритму та провідності серця, а також частою німою ішемією міокарда [8].

На етапі порівняння лабораторних показників у нашому дослідженні встановлено, що зниження еритроцитарних індексів спостерігається не лише за наявності ЗДА у пацієнтів, а ще на стадії латентного ЗД. Це дає нам змогу стверджувати, що дослідження показників червоного паростка крові із розрахунком еритроцитарних параметрів у пацієнтів із ХСН є доступним методом виявлення ЗД станів на першому етапі діагностики [45]. Однак слід зауважити, що MCV та MCH були достовірно меншими серед пацієнтів із абсолютним ЗД, тому для верифікації функціонального залізодефіциту

необхідне вивчення та використання більш чутливих розрахункових еритроцитарних параметрів [45]. Отримані дані є дещо суперечливими, оскільки Г.В. Дзяк і спіавт. (2013) описують зниження еритроцитарних індексів у пацієнтів з ХСН починаючи з середнього ступеня важкості ЗДА [26]. Однак відомо, що мікроцитоз притаманний ЗД, виявляють значно раніше, ніж зниження MCV. Крім того, одночасний дефіцит заліза та фолатів у периферичному мазку крові відображає популяцію макроцитів, що містяться серед мікроцитарних гіпохромних еритроцитів. За таких умов MCV може бути в межах норми. Це пояснює розбіжність результатів з іншими дослідженнями [63]. М.М. Зеніна і спіавт. (2014) вивчаючи зміни еритроцитарних індексів власне при латентному ЗД, продемонстрували зниження MCV нижче референтних значень ще до розвитку анемії у пацієнтів. Водночас дослідники наголосили на відносно низькій чутливості та специфічності стандартних лабораторних еритроцитарних параметрів у разі функціонального ЗД та запропонували більш чутливі показники – об'єм-гемоглобіновий фактор (VHf) та фактор розподілу гемоглобіну від об'єму VHDWf [28].

Звертає на себе увагу те, що у пацієнтів без ЗД виявилися досить високими значення феритину. Враховуючи вік досліджуваних пацієнтів, це можливо обґрунтувати особливостями рівнів феритину старечої вікової категорії. Оскільки відомо, що рівень феритину в загальній популяції зростає з віком, що є фізіологічним процесом [11, 13, 25]. Дж. Денхем та І. Чанарін (1989) узагальнивши результати інших дослідників, описали зміни гематологічних параметрів у осіб залежно від віку та зазначили, що у людей віком >60 років досить часто спостерігаються рівні феритину в межах від 40 до 170 мкг/л [25].

Проведений нами аналіз результатів ППШХ засвідчив зменшення дистанції у пацієнтів як за наявності ЗДА, так і за наявності латентного ЗД, а також, подібні результати ППШХ у пацієнтів з абсолютним та функціональним ЗД. Тобто у пацієнтів з ХСНзнФВ та порушеннями обміну заліза ТФН знижується незалежно від наявності анемії та незалежно від механізмів його виникнення [41, 48].

Результати проведеного дослідження співпадають з раніше проведеними випробуваннями та підтверджують більш важкий перебіг ХСН у пацієнтів із супутнім ЗД, що базується на зниженні фізичної здатності пацієнтів як із латентним, так і маніфестним ЗД [72, 76, 95, 110, 154, 168].

Це обумовлено тим, що в організмі людини частина заліза представлена у білковій формі – міоглобіні, за допомогою якого відбувається накопичення кисню в м'язах. АТФ у м'язах утворюється за рахунок окислювального фосфорилування, що постійно потребує значної кількості кисню. Таким чином міоглобін забезпечує резервування кисню та забезпечує здатність м'язів до тривалого скорочення. Відповідно, навіть латентний ЗД призводить до порушення утворення залізовмісних ферментів, що і є причиною м'язової дисфункції та зниження ТФН пацієнтів.

Що стосується досліджуваних варіантів порушення обміну заліза, функціональний та абсолютний ЗД мають різні патомеханізми виникнення. Однак незалежно від різних шляхів розвитку ЗД, виникає один механізм їх впливу на функціональну здатність пацієнтів, що продемонстровано і підтверджено у нашому дослідженні.

Отримані дані підтверджені у роботах J. González-Costello зі співавт. (2018), які описують у пацієнтів із абсолютним та функціональним ЗД подібні клінічні характеристики та відсутні відмінності показників смертності і ризику виникнення гострих серцево-судинних подій [109].

У нашому дослідженні також встановлено, що наявність латентного ЗД та ЗДА у хворих на ХСН асоціюється зі структурно-функціональними змінами міокарда. Більш тяжкі зміни, а саме збільшення лінійних та об'ємних ЕхоКГ показників, частоти реєстрації рестриктивного типу діастолічної дисфункції міокарда притаманні пацієнтам із ЗДА.

Інформація стосовно впливу власне ЗД без анемічного синдрому на серцево-судинну систему обмежена. Відомо, що залізо входить до складу цитохромів мітохондрій всіх клітин організму та відіграє важливу роль не лише в процесах транспорту та збереження кисню, а й в процесах із виробленням

енергії. Це робить особливо чутливими до його нестачі швидкопроліферуючі клітини та тканини з високоактивним рівнем метаболізму, до яких належить кістковий мозок, міокард, епітелій і слизові оболонки [58]. В експериментальних дослідженнях на щурах із індукованим ЗД продемонстровано порушення будови і функціонування міокарда за рахунок зміни структури саркомера і пошкодження мітохондріального транспорту електронів в міокарді [86], що впливає на розвиток його ремоделювання. Відповідно у нашому дослідженні у пацієнтів із латентним ЗД виявлено достовірно вищі значення ІММЛШ у порівнянні із пацієнтами без ЗД, що підтверджує вище зазначені відомості.

Зрозуміло, що ЗДА, як маніфестна форма ЗД, відіграє більш суттєву негативну роль у розвитку структурно-функціональних змін серцево-судинної системи, що зумовлено компенсаторними гемодинамічними змінами [21]. Ключовими механізмами, що запускають каскад метаболічних і морфофункціональних змін в серці у хворих із ЗДА, є гемічна гіпоксія, внаслідок якої відбувається активація симпатoadреналової системи. Останній ефект супроводжується зростанням серцевого викиду, стимуляцією інотропної та хронотропної функцій, що в умовах ХСНзНФВ ЛШ є сприятливим. Однак в результаті збільшення ударного і хвилинного об'єму кровотоку в умовах тривалого дефіциту оксигенації порушується діастолічна функція міокарда та виникає прогресування систолічної дисфункції [6, 40].

Крім того, активація симпатoadреналової системи безпосередньо впливає на посилення ліполізу зі збільшенням рівня неестерифікованих жирних кислот у сироватці крові і порушення жирнокислотного складу мембран еритроцитів, активації процесів пероксидного окиснення ліпідів, зниження антиоксидантного захисту і розвитку дефіциту макроергів. Зазначене викликає структурно-функціональні зміни еритроцитів, що сприяють появі тканинної гіпоксії та враженню кардіоміоцитів з розвитком анемічної кардіоміопатії. Під впливом гіпоксії та активації симпатoadреналової системи також збільшується продукція прозапальних цитокінів, які стимулюють синтез колагену і посилюють апоптоз кардіоміоцитів, що також призводить до формування кардіоміопатії [21].

Результати власного дослідження демонструють, що поряд із зниженням фізичного функціонування та прогресуванням негативних структурно-функціональних змін міокарда у хворих із латентним ЗД та ЗДА реєстрували суттєве погіршення ЯЖ за MLHFQ та MOS SF-36 [38].

Оцінка ЯЖ пацієнтів на сьогодні є методом комплексної характеристики фізичного, психологічного, емоційного і соціального стану пацієнта, заснованої на його суб'єктивному сприйнятті [1]. Показники ЯЖ асоціюються із цілою низкою клінічно-інструментальних параметрів [9, 153, 70], що дає можливість розглядати їх одними із провідних індикаторів перебігу ХСН. Таким чином виявлене зниження ТФН, структурно-функціональні зміни міокарда, більша частота випадків стенокардії напруги з ІІІ ФК, випадки гіпотонії, нижча ШКФ у пацієнтів з ХСНзнФВ та супутнім порушенням обміну заліза асоціюються із більш суттєвим зниженням ЯЖ.

Виникнення м'язової дисфункції, що є причиною безпосереднього впливу ЗД і, як наслідок, порушення фізичної здатності пацієнтів, набуває домінантного фактору зниження ЯЖ [38]. Оскільки крім значно вищого балу за MLHFQ (що відповідає гіршій ЯЖ) у пацієнтів із латентним ЗД порівняно із групою без ЗД достовірно нижчим виявилися саме ФКЗ за SF-36.

Звертає увагу порівняльний аналіз показників ЯЖ двох варіантів прихованого ЗД – функціонального та абсолютного, який не виявив достовірної різниці ні за MLHFQ, ні за MOS SF-36. Це ще раз підтверджує однакове клінічне значення ЗД у пацієнтів незалежно від різних механізмів його виникнення.

Крім того, анемічний синдром ми розглядаємо як ще один фактор зниження ЯЖ [9, 38], оскільки, більш важка ЗДА асоціювалася із більш суттєвим погіршенням ЯЖ та достовірною різницею її показників за MLHFQ та за MOS SF-36 між пацієнтами із анемією легкого та середнього ступеня важкості.

У нашому дослідженні за допомогою покрокового регресійного аналізу виявлено ряд клінічно-лабораторних та клінічно-інструментальних параметрів, які можна розглядати як фактори важчого перебігу ХСНзнФВ із супутнім ЗД.

У якості незалежних предикторів погіршення ТФН пацієнтів встановлено зниження Hgb ( $p < 0,001$ ), ФВ ЛШ ( $p = 0,02$ ), ШКФ ( $p < 0,001$ ), НТЗ ( $p = 0,01$ ), АТ ( $p = 0,02$ ) та жіночу стать ( $p = 0,001$ ), із яких найсильніший негативний вплив здатний чинити низький вміст Hgb (сила впливу за величиною  $\beta$  – 26,5 %). Однак згідно з результатами визначення критичних значень предикторів та вихідних параметрів важкості перебігу ХСН (представлених як медіана кількісних та бальне оцінювання якісних показників) і наступного розрахунку відношення шансів негативних подій, встановлено, що НТЗ виявився найбільш інформативним показником для прогнозу функціонального стану пацієнтів із супутніми порушеннями обміну заліза, оскільки пацієнти із значеннями НТЗ  $\leq 13,8$  % мали у 4,72 рази вищу ймовірність більшого зниження ТФН.

У якості незалежних предикторів зниження ФВ ЛШ встановлено рівні ШКФ за СКД-ЕРІ ( $p = 0,02$ ), Hgb ( $p = 0,002$ ), величину ІММЛШ ( $p < 0,001$ ) та ЕТР ЛШ ( $p = 0,04$ ), із яких найвагомішим за силою впливу виявився ІММЛШ (39,2 %), та при значенні якого  $\geq 135,7$  г/м<sup>2</sup> ймовірність до більшого зниження ФВ ЛШ була у 14,7 разів вищою. Отримані результати є свідченням того, що більш виражені структурні зміни міокарда сприяють більшому зниженню ФВ ЛШ.

Незалежними предикторами зниження ЯЖ за опитувальником MLHFQ нами розглянуті: тривалий ішемічний анамнез ( $p < 0,001$ ), наявність постійної форми ФП ( $p = 0,01$ ), значне ремоделювання ЛШ (збільшення ІММЛШ) ( $p = 0,01$ ), зниження ШКФ ( $p = 0,04$ ), вмісту Hgb ( $p < 0,001$ ), ТФН за результатами ПШХ ( $p = 0,001$ ) та більш значне зниження ФВ ЛШ ( $p = 0,01$ ). Останній мав найбільше значення за силою впливу (22,8 %) та в прогнозуванні рівнів ЯЖ, оскільки при пройденій дистанції за результатами ПШХ  $\leq 284,5$  шанси на гіршу ЯЖ за MLHFQ пацієнтів були у 5,70 разів вищими.

У якості предикторів низького рівня ФКЗ за MOS SF-36 відповідно до отриманої регресійної моделі виступили вищий ФК ХСН ( $p < 0,001$ ), зниження ФВ ЛШ ( $p = 0,005$ ), зниження НТЗ ( $p = 0,006$ ), рівня ШКФ ( $p = 0,02$ ) та наявність стенокардії ( $p = 0,002$ ). За силою впливу найвагомішим був ФК ХСН за NYHA (35,1 %). Найінформативнішими у прогнозуванні даного вихідного показника

слід розглядати знову ж таки ФК ХСН та НТЗ. Встановлено, що пацієнти з III ФК ХСН мали у 3,33 рази вищі шанси вагомішого зниження ФКЗ, а при рівні НТЗ  $\leq 13,8\%$  – у 2,95 разів.

У якості предикторів зниження рівня ПКЗ за MOS представлені: наявність в анамнезі повторного ІМ ( $p=0,004$ ), постійна форма ФП ( $p=0,001$ ), рівні НТЗ ( $p=0,047$ ) та наявність стенокардії ( $p<0,001$ ), що були рівнозначним за силою впливу. Найбільш інформативним показником у прогнозуванні зниження рівня ПКЗ виявився НТЗ, при значенні якого  $\leq 13,8\%$  імовірність погіршення ПКЗ була у 2,10 рази вищою.

Діагностичне та прогностичне значення виявлених предикторів для верифікації та моніторингу перебігу ХСН є доведеним на підставі виявлених їх зав'язків з клінічно-інструментальними показниками пацієнтів у попередньо проведених тих чи інших дослідженнях [69, 15, 39, 55].

Очевидним є те, що вміст Hgb виявився більш потужним несприятливим чинником зниження ТФН, ФВ ЛШ та ЯЖ за опитувальником MLHFQ, ніж сама наявність ЗД. Значення рівня Hgb, як чинника важчого перебігу ХСН досліджуваного контингенту, обумовлено механізмами посилення симпатичної активації з розвитком ниркової, міокардіальної дисфункції і, як результат, прогресування ХСН [69]. В зазначених механізмах обґрунтовується і роль ШКФ, як несприятливого чинника до зниження ТФН.

Тим не менш, рівні НТЗ мають зв'язок із параметрами ТФН пацієнтів [16, 113], що підтверджено і в нашому дослідженні. Це пояснюється тим, що значення НТЗ на сьогодні набувають більшої інформативності стосовно істинного функціонуючого заліза організму в порівнянні з іншими показниками обміну заліза, особливо з рівнями феритину, що донедавна вважався основним маркером ЗД [161, 185, 199]. Рівні феритину, як гострофазового білка, використовуються в якості визначення характеру ЗД-стану і не мають залежності від клінічно-лабораторних параметрів, що відображають стан пацієнта при ЗД.

Цікавим є підтверджений вплив НТЗ не стільки на ФКЗ, а, власне, на ПКЗ за MOS SF-36. Відомо, що ЗД може сприяти психічним розладам, однак літературні джерела в підтвердженні цього обмежені.

Отже, отримані результати показали, що ЗД є одним із клінічно значущих метаболічних розладів, який має негативний вплив на перебіг ХСН незалежно від наявності анемії. Однак, він набуває більшого клінічного значення у поєднанні із анемічним синдромом – ЗДА.

Поряд із отриманими результатами клінічної особливості перебігу ХСНзнФВ ЛШ і супутнім ЗД та визначенням маркерів важкого перебігу захворювання на фоні порушення обміну заліза, відомо, що корекція останнього супроводжується суттєвим покращенням стану пацієнтів [72, 73, 76, 94, 95, 104, 122, 154, 168]. У зв'язку із обмеженою кількістю досліджень, спрямованих на проведення ферокорекції у пацієнтів із латентним ЗД та досліджень зосереджених на розробці нових шляхів підвищення ефективності лікування ХСН на фоні порушень обміну заліза, нами проведено визначення клінічної ефективності пероральної феротерапії сульфатом заліза у хворих ХСНзнФВ із латентним ЗД та водночас порівняння клінічної ефективності пероральної феротерапії у комбінації із L-карнітином у хворих із ЗДА.

Слід зазначити, що призначення додаткового лікування здійснювалося виключно серед пацієнтів із абсолютним ЗД. Це обумовлено механізмами виникнення абсолютного і функціонального ЗД [7, 19, 118, 119].

По закінченню спостереження у пацієнтів із латентним ЗД, які отримували сульфат заліза, відбулась нормалізація показників обміну заліза у 96,7 % випадків, рівень ЗС зріс у 2,70 рази ( $p < 0,001$ ), феритину у 2,10 рази ( $p < 0,001$ ) та НТЗ у 2,90 рази ( $p < 0,001$ ), а значення ЗЗЗС зменшилися на 12,2 % ( $p < 0,001$ ).

Досить переконливими у доцільності проведення ферокорекції у пацієнтів на стадії латентного ЗД є зміни лабораторних показників пацієнтів без феротерапії, які у більшості випадків мали негативний характер: у 13 (43,4 %) пацієнтів зберігався латентний ЗД, у 16 (53,3 %) відбулась маніфестація ЗД у якості ЗД із анемічним синдромом, та лише у одного пацієнта (3,30 %) на фоні

базового лікування відбулися позитивні гематологічні зміни із усуненням латентного ЗД. Зафіксовано зниження Hgb на 9,70 % ( $p < 0,001$ ), Rbc на 5,90 % ( $p < 0,001$ ), Hct на 7,80 % ( $p < 0,001$ ) та MCV, MCH, MCHC на 2,0 % ( $p < 0,001$ ), 4,30 % ( $p < 0,001$ ) та на 2,10 % ( $p = 0,002$ ), рівні ЗС та НТЗ на 17,3 % ( $p < 0,001$ ) та на 20,7 % ( $p < 0,001$ ), тоді як значення феритину та ЗЗЗС збільшились у динаміці і є подібними до тих, які зафіксовані після лікування у пацієнтів з феротерапією. Тобто в окремих випадках серед пацієнтів досліджуваної групи із прогресуванням ЗД замість зниження концентрації феритину спостерігалось його підвищення, що, можливо, обумовлено, мінімальним запаленням в умовах ХСН [19, 35, 191]. Відповідно вищезазначені випадки представляють трансформацію латентного ЗД у АХЗ поєднаної із ЗДА, або лише АХЗ. Отримані результати є науковою новизною нашого дослідження, оскільки аналіз ефективності лікування латентного ЗД, а особливо дослідження периферичної крові в динаміці у разі не проведення ферокорекції у пацієнтів з ХСЗнФВ, у інших дослідженнях не проводилися.

Після проведеного лікування, що включало феротерапію, зафіксовано більшу частоту зниження ФК ХСН за NYHA, значне збільшення дистанції ПШХ, яке засвідчує покращення ТФН, що пояснюється окрім ефектів стандартної терапії нормалізацією обміну заліза і усуненням м'язової дисфункції [33]. Продемонстровано, що внаслідок відсутності ферокорекції у хворих на ХСН із латентним ЗД відбуваються гематологічні зміни, які відображають прогресування порушень обміну заліза, в окремих випадках – з розвитком анемічного синдрому та, як наслідок появи мінімальної позитивної, а частіше негативної динаміки клінічно-інструментальних показників. Свідченням цього є аналіз частоти випадків негативної динаміки дистанції ПШХ залежно від розподілу пацієнтів із різними варіантами порушення обміну заліза, який дав змогу нам підтвердити, що серед пацієнтів із негативною динамікою у 92,8 % випадків відбулось прогресування латентного ЗД до появи анемічного синдрому.

Після проведеного нами лікування у пацієнтів із латентним ЗД були виявлені позитивні зміни структурно-функціональних параметрів міокарду,

незалежно від проведення ферокорекції. Відсутність різниці в динаміці ЕхоКГ показників між групами лікування можна обґрунтувати більш вагомим впливом на структурно-функціональні показники міокарда ЗД із анемічним синдромом і/або недостатньою тривалістю спостереження [33].

Результати аналізу анкетування за MLHFQ та MOS SF-36 після 6 місяців спостереження підтверджують позитивний ефект феротерапії на ЯЖ пацієнтів. Загалом ЯЖ покращилась внаслідок фізичного та психічного аспектів. Пацієнти без феротерапії мали незначне поліпшення ЯЖ внаслідок базового лікування, що недостатньо покращує фізичну здатність пацієнтів. Y Tang та S. D Katz (2006) описують рефрактерність до стандартного медикаментозного лікування ХСН у пацієнтів із порушеннями обміну заліза [178]. Це може бути обумовлено сидеропенічним синдромом, що розвивається ще на стадії латентного ЗД, проявом якого є зміни слизової шлунка, які призводять до порушення всмоктування [11, 12, 13], що надалі впливає на біодоступність лікарських засобів у складі стандартної терапії ХСН, особливо діуретичної.

Відомості стосовно застосування пероральної феротерапії у пацієнтів із ХСНзнФВ та супутнім ЗД, особливо латентним, обмежені. Сучасні дослідження спрямованні на вивчення ефективності внутрішньовенних форм заліза, оскільки головним недоліком пероральної феротерапії є низька абсорбція заліза та тривале відновлення його запасів в організмі [19, 31, 32]. Крім того недоліком власне лікарських препаратів  $\text{Fe}^{2+}$  є утворення вільних радикалів, які здатні подразнювати шлунково-кишковий тракт та викликати диспепсичні розлади. Крім того, довготривалий прийом солей двовалентного заліза сприяє розвитку коліту та збільшує ризик залозистих пухлин кишківника. При застосуванні трьохвалентного заліза у вигляді перорального  $\text{Fe}^{3+}$  поліматозного комплексу можливо уникнути небажаних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, однак активність засвоєння таких лікарських засобів значно нижча.

Позитивні результати лікування карбоксимальтозним комплексом заліза, що відображалися покращенням показників ЯЖ і зменшенням ФК за NYHA, збільшенням дистанції ПШХ не залежно від рівня Hgb, зменшенням частоти

випадків смерті від ХСН і госпіталізації з приводу серцево-судинних причин у пацієнтів із систолічною ХСН та супутнім ЗД, як з анемічним, так і без анемічного синдрому були отримані у дослідженнях FAIR-HF, CONFIRM-HF та EFFECT-HF [19, 32, 76, 110, 161, 183].

Попри позитивні ефекти парентерального лікування ЗД, не варто забувати про негативні моменти такого лікування – місцеві та загальні реакції на введення лікарського засобу та той факт, що швидке зростання рівня гематокриту погіршує прогноз пацієнтів [78, 85, 134, 165, 174, 200]. Саме тому пероральна феротерапія залишається першочерговим стандартом лікування ЗД.

Що стосується пероральної феротерапії, результати клінічного дослідження IRON-OUT показали, що у хворих на ХСН і анемію, які отримували 150 мг елементарного заліза впродовж 16 тижнів, не було визначено достовірного впливу лікування на запаси заліза й показники ПШХ [58].

Однак, на нашу думку, вищеперераховані дослідження мали однакові критерії залізодефіциту та проводилися у пацієнтів як з абсолютним, так і з функціональним ЗД, хоча відомо, що у разі останнього біодоступність таблетованого варіанту лікування є низькою. Досліджень, спрямованих на визначення ефективності пероральної феротерапії із розмежуванням ЗД різних механізмів виникнення при ХСН, не проводилося. Тому у нас постало питання наскільки ефективною буде таблетована феротерапія у пацієнтів із абсолютним ЗД та чи будуть отримані позитивні зміни стану пацієнтів із ХСН.

Поряд із цим виникло наступне питання, яке стосується тривалості пероральної феротерапії. У вітчизняних дослідженнях Царалунги В.М., 2015 р. продемонстровано безпечне застосування 3-місячного лікування пероральним сульфатом заліза хворих з ХСН зі збереженою ФВ і залізодефіцитною анемією в дозі 113,8 мг еквівалентній 34,5 мг двовалентному залізу 3 рази на добу. По закінченню спостереження усунення анемії спостерігалось у 76,5 % пацієнтів. Однак серед цих пацієнтів у 84,6 % зберігався латентний ЗД і лише у 15,4 % випадків відбулося повне усунення ЗД [32]. Крім того, в описаному дослідженні оцінено віддалені клінічно-лабораторні наслідки 3-х місячної медикаментозної

корекції ЗД. Так, було виявлено, що без підтримувальної терапії пероральним залізом через  $32,8 \pm 0,7$  місяці після закінчення прийому лікарського засобу у хворих із ХСН спостерігалася негативна лабораторна динаміка [32]. Відповідно до отриманих результатів зрозуміло, що застосування феротерапії терміном 3-и місяці, особливо при застійній ХСН, у більшості випадків є не достатнім для усунення ЗД, а клінічний ефект у разі корекції порушення обміну заліза є нестійким.

Зазвичай при лікуванні ЗДА використовували емпіричний підбір високодозованих препаратів сульфатної та глюконатної солі двовалентного заліза в дозах еквівалентних 100-300 мг елементарного заліза. Згідно з опрацьованою літературою мінімальна ефективна доза вільного заліза становить не менше 100 мг (оптимальна 150-200 мг) на добу [5, 32, 108]. Біодоступність пероральних форм заліза становить приблизно 10-20 %. Виходячи із непоганої переносимості звичайної дози сульфату заліза – 100-200 мг/добу, щоденне поповнення запасу заліза становитиме 20 мг, що потребує 50 денного терміну для усунення залізодефіциту. Однак в умовах вираженої ХСН, абсорбція заліза здатна знижуватися до 50,0 %, відповідно щоденне відновлення дефіциту заліза становитиме не більше 5 мг, що вимагатиме 200 днів для повного відновлення його резерву. Наведені розрахунки свідчать, що належна результативність пероральної феротерапії може бути досягнута за умови її тривалості 6 і більше місяців [7].

Таким чином, враховуючи вищезазначене, лікарський засіб, що містить залізо для замісної терапії, повинен бути ефективним, безпечним, містити достатню кількість елементарного заліза та речовин, що поліпшують всмоктування заліза. Водночас терапія залізовмісними лікарськими засобами повинна добре переноситися, оскільки сам процес ферокорекції, особливо при ХСН, є довготривалим. У зв'язку з цим необхідно віддавати перевагу лікарським препаратам із повільним вивільненням заліза, адже при поступовому повільному всмоктуванні заліза можливе уникнення небажаних явищ з боку шлунково-кишкового тракту [65].

У нашому дослідженні у якості феротерапії додатково до стандартного лікування використовувався лікарський засіб, що містить в одній таблетці 320 мг заліза сульфату безводного, еквівалентного 100 мг заліза двовалентного і 60 мг аскорбінової кислоти. Схема прийому – по дві таблетки на добу при анемічному синдромі, в умовах латентного ЗД або у якості підтримуючої дози – одна таблетка, використана згідно з інструкцією застосування.

Даний лікарський засіб характеризується повільним вивільненням заліза в кишківнику та пройшов низку порівняльних випробувань стосовно ефективності та частоти виникнення небажаних ефектів із іншими препаратами двовалентного та трьохвалентного заліза. Були продемонстровані більш високі темпи добового приросту рівня Hgb та стійкого ефекту навіть при відносно нетривалому застосуванні. Незважаючи на гіршу переносимість лікарського засобу у порівнянні із препаратами трьох валентного заліза, потреби у відміні феротерапії або корекції її дози не було [23].

Проведений нами багатофакторний кореляційний аналіз, спрямований на виявлення предикторів ефективності лікування пацієнтів з ХСНзНФВ та супутнім латентним ЗД підтверджує, що позитивні зміни стану пацієнтів обумовленні проведеною ферокорекцією. Наші твердження ґрунтуються на тому, що найсильнішими та найвагомішим у якості прогнозування покращення толерантності до фізичного навантаження при лікуванні пацієнтів, серед визначених предикторів (проведення феротерапії, досягнення більших значень НТЗ, величина ФВ ЛШ після лікування та досягнення цільових доз іАПФ/БРАП, спіронолактону та БАБ), виявилися кінцеві значення НТЗ (27,2 % величини  $\beta$ ), зі значенням якого  $>20,6$  % шанси на кращі результати ПШХ у пацієнтів у 16,0 разів більші, що також тотожно збільшенню ймовірності покращення ТФН у 10,9 разів за умов отримання феротерапії.

Предикторами збільшення ФВ ЛШ у пацієнтів із супутнім латентним ЗД виступають менша тривалість гіпертензивного анамнезу та величини досягнутих доз іАПФ/БРАП, спіронолактону та БАБ. Серед них найвагомішим за величиною впливу та за значенням для прогнозування покращення систолічної функції ЛШ

є величина досягнутої дози іАПФ/БРАП (40,6 % величини  $\beta$ ), при досягненні  $>50,0$  % цільових доз яких імовірність збільшення ФВ ЛШ у пацієнтів підвищується у 6,25 разів.

Предикторами покращення ЯЖ за MLHFQ у нашому дослідженні представлені кінцеві значення НТЗ, величина досягнутої дози іАПФ/БРАП та феротерапія. У ролі предикторів покращення ФКЗ за MOS SF-36 виступають значення НТЗ, ФВ ЛШ, величина досягнутої дози спіронолактону, відсутність ФП та покращення ПКЗ, знову ж таки, кінцеві значення НТЗ, проведення феротерапії, величина досягнутої дози спіронолактону та відсутність ФП. В усіх зазначених регресійних моделях визначальним за силою впливу на вихідні параметри виступає кінцевий рівень НТЗ, який прирівнювався до сили впливу проведення феротерапії. Крім того, кінцеві значення НТЗ виявлялися найвагомішими у прогнозуванні динаміки показників ЯЖ. Таким чином, покращення динаміки ЯЖ за MLHFQ у пацієнтів із значеннями НТЗ  $>20,6$  % збільшує шанси на кращі рівні ЯЖ у 16,0 разів, а ймовірність на більш значне покращення ФКЗ та ПКЗ за MOS SF-36 у 4,0 рази та у 2,24 рази відповідно.

Варто зазначити, що частина з цих клінічно-інструментальних показників, а особливо досягнуті високі дози іАПФ/БРАП, БАБ, спіронолактону вважаються загальноприйнятими предикторами покращення клінічного стану пацієнтів із ХСН включаючи збільшення їх ТФН, ФВ ЛШ та підвищення ЯЖ [14, 138, 197].

Що стосується значень НТЗ, враховуючи наявність кореляційних зв'язків його значень з показниками, що відображають клінічно-функціональний стан пацієнтів, а також обмежену залежність феритину із зазначеними параметрами, що виявлено у дослідженнях інших авторів, зокрема Л. Г. Воронкова [16, 72, 75, 113], НТЗ більше фігурував як маркер несприятливого перебігу ХСН та погіршення ЯЖ пацієнтів. Оскільки у нашому дослідженні, його рівні не тільки представлені маркерами важчого перебігу ХСН, а й навпаки по закінченню лікування предикторами покращення толерантності до фізичного навантаження та ЯЖ включаючи як фізичний так і психічний аспекти здоров'я пацієнтів, що не було виявлено у попередніх дослідженнях. Варто зауважити, що незважаючи на

тенденцію до більш позитивної динаміки ФВ у пацієнтів, які приймали пероральне залізо ( $p=0,35$ ), нами не підтверджено впливу феротерапії на величину ФВ ЛШ, що може бути обумовлено обмеженням тривалості спостереження і відсутності аналізу віддалених наслідків, що, на відміну від нас, визначили J. González-Costello і співавт. (2018).

Загалом на цьому етапі дослідження, нами встановлений безперечний позитивний вплив як стандартного лікування, так і важливість проведення феротерапії у пацієнтів із ХСНзФВ ЛШ та супутнім латентним ЗД на покращення клінічного стану таких хворих.

Підсумовуючи результати дослідження, ми можемо стверджувати про достатню ефективність, тривалість та переконливий клінічний ефект 6-місячного застосування сульфату заліза в пацієнтів із ХСНзФВ ЛШ із супутнім латентним ЗД, що, крім достовірного збільшення рівня гематологічних показників та нормалізації показників обміну заліза, характеризується суттєвим підвищенням рівня ЯЖ пацієнтів, зниженням ФК ХСН та, відповідно, підвищенням ТФН.

У нашому дослідженні, окрім визначення ефективності застосування сульфату заліза при латентному ЗД, нами досліджено клінічну ефективність феротерапії при ЗДА та паралельно розроблено можливий шлях підвищення ефективності лікування хворих із ХСНзФВ ЛШ та анемічним синдромом за допомогою використання комбінованої феротерапії із L-карнітином.

Нами встановлено, що застосування пероральної 6-місячної феротерапії та 6-місячної феротерапії у комбінації з L-карнітином при лікуванні ХСНзФВ ЛШ та ЗДА ліквідували анемічний синдром у 87,5 % ( $p<0,001$ ) та у 90,0 % ( $p<0,001$ ) пацієнтів, а залізодефіцит у 68,8 % ( $p<0,001$ ) та 76,7 % ( $p<0,001$ ) відповідно. Показано однаковий приріст гематологічних параметрів та нормалізацію показників обміну заліза в обох групах лікування, що, своєю чергою, дозволяє стверджувати про достатній ефект двох варіантів додаткового лікування ХСН при супутній ЗДА як стосовно усунення ознак анемії, так і стосовно усунення ЗД.

На даному етапі дослідження привертають увагу гематологічні та клінічні ефекти застосування L-карнітину, який представляє собою вітаміноподібну модифіковану амінокислоту, яка відіграє важливу роль у підтримці метаболічної діяльності організму та має низку позитивних ефектів [118, 119, 175]. Існують твердження, що висока концентрація L-карнітину має сприятливий вплив при різних захворюваннях, таких як ІХС, застійна СН, захворювання периферичних судин, ЦД, дисліпідемія та гіпертонія [175]. Однак L-карнітин не включений як у американських так і європейських рекомендаціях як додатковий засіб у лікуванні ХСН [119].

Проведені дослідження з метою вивчення впливу L-карнітину саме на показники периферичної крові залишаються неоднозначними. Більшість відомостей стосуються його застосування у хворих із вторинною нирковою анемією при термінальній нирковій недостатності, які перебувають на хронічному гемодіалізі. У декількох дослідженнях на тлі терапії L-карнітином отримано збільшення Hgb і Hct та зменшення дози еритропоєтинів [81, 128]. Однак автори повідомляють про обмежений ефект L-карнітину на рівні Hgb і Hct, і тому, тільки про часткову або тимчасову корекцію ниркової анемії [51, 131]. На сьогодні залишається низка питань стосовно механізмів впливу L-карнітину на анемію, зокрема на ниркову. Крім того, існує дуже мало досліджень щодо впливу L-карнітину на метаболізм заліза. Відомо лише те, що L-карнітин подовжує тривалість життя еритроцитів, особливо в умовах анемії [51].

В експериментальних дослідженнях на тваринах в умовах відсутності анемії картина периферичної крові залишалася незмінною після тривалого перорального прийому L-карнітину як в мінімальних, так і максимальних дозах [57]. Тоді як при залізодефіцитній анемії у білих мишей одночасне застосування L-карнітину із халатними комплексами міді і кобальту мало гемопоетичний ефект та сприяло нормалізації білкового обміну [20].

У нашому дослідженні порівняння досліджуваних лабораторних показників у пацієнтів із ЗДА через 6 місяців із різними варіантами лікування не виявило різниці приросту гематологічних параметрів, крім рівнів Hct, що були

вищими у пацієнтів, які отримували 500 мг L-карнітину на добу. Також у пацієнтів, які отримували метаболічну терапію, спостерігається тенденція до більшого приросту Hgb та Rbc. Це певною мірою демонструє можливий гемопоетичний ефект L-карнітину із одночасним застосуванням заліза у анемічних хворих. Крім того, отриманий ефект може бути обумовлений протизапальним ефектом L-карнітину, що зменшує зміни слизової шлунка та покращує всмоктування пероральних медикаментозних засобів. Відтак, у пацієнтів, які приймали L-карнітин, можлива більша ефективність діуретичної терапії, що в комбінації із феротерапією може мати негативний наслідок – «згущення» крові. Однак протягом спостереження нами не визначався добовий діурез, результати аналізу якого дали б нам змогу це підтвердити.

Повертаючись до ферокорекції у пацієнтів на стадії маніфестного ЗД, у 30,5 % (19) пацієнтів спостерігалися небажані ефекти, що потребували здійснення корекції кратності прийому лікарського засобу. Серед небажаних реакцій переважно зареєстровані випадки нудоти – 47,4 %, діареї – 21,0 % і закріпів – 63,2 % відповідно. У хворих, які отримували сульфат заліза з коригованою кратністю прийому, незважаючи на достовірне збільшення усіх гематологічних параметрів, порівняно із пацієнтами, які отримували стандартну схему пероральної феротерапії, відмічався достовірно менший приріст Hgb та кількості Rbc і тенденція до меншого приросту інших гематологічних параметрів. Відтак, досить показовим та актуальним є наше підтвердження того, що зменшення кратності прийому перорального заліза знижує ефективність 6-місячної пероральної феротерапії.

Нами також з'ясовано, що метаболічна терапія не впливає на ефективність ферокорекції зі зміненою схемою прийому сульфату заліза. Враховуючи вищезазначене нами твердження, що L-карнітин в комбінації із залізом у анемічних хворих може мати гемопоетичний ефект, важливим є те, яка доза феротерапії використовується. Можливим є також те, що на фоні появи небажаних ефектів використання сульфату заліза зменшується всмоктування L-карнітину. Однак це можна спростувати за допомогою відомостей про позитивні

ефекти L-карнітину, а саме зменшення активності прозапальних цитокінів та його використання в гастроентерології [29].

Що стосується клінічних ефектів L-карнітину, нами виявлено, що його використання із пероральною феротерапією сприяє більшому підвищенню ТФН, що відображається у достовірно більшій пройденій дистанції ПШХ та більшій частоті зниження ФК ХСН серед пацієнтів.

З одного боку це можливо обґрунтувати кардіопротекторним ефектом зі зниженням прогресування СН [61], а з іншого боку анаболічною функцією L-карнітину [53]. Центральним механізмом дії L-карнітину є його вплив на клітинну редокс-сигналізацію і сукупність факторів транскрипції генів, що контролюють антиоксидантні і протизапальні процеси, зниження активності яких рятує клітини серцево-судинної системи від пошкоджень і загибелі, спричиненої різними видами стресів, включаючи оксидантний стрес. У метааналізі рандомізованих контрольованих досліджень для оцінки впливу L-карнітину у лікуванні пацієнтів з ХСН показано, що його застосування, знижуючи рівні сироватки BNP і NT-proBNP, ефективне для пацієнтів з ХСН в поліпшенні клінічних симптомів і серцевих функцій, що і обґрунтовує позитивний результат нашого дослідження.

Анаболітичний ефект L-карнітину полягає у його постачанні субстрату для синтезу АТФ, обміні фосфоліпідів, запобіганні накопиченню молочної кислоти та інших метаболітів при фізичних навантаженнях у м'язах [53]. Окремо було вивчено вплив карнітину на усунення фізичної втоми у літніх осіб. Це було подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження за участі 66 пацієнтів. Пацієнти з групи карнітину показали поліпшені показники зниження жирової маси, збільшення м'язової маси [29].

У дослідженні нами також встановлено, що пероральна феротерапія та феротерапія у комбінації із застосуванням L-карнітину у якості варіантів додатку до стандартного лікування ХСНзнФВ ЛШ із супутньою ЗДА мають позитивний вплив на зміни структурно-функціональних параметрів міокарду. Насамперед це обумовлено усуненням вищеописаних негативних гемодинамічних ефектів

анемічного синдрому. Однак поряд з цим використання метаболічної терапії із пероральною феротерапією супроводжується більш вираженими позитивними змінами ЕхоКГ показників, що відображається у тенденції до зменшення приросту КДР, КДО, КСО та достовірно більшого приросту ФВ ЛШ серед пацієнтів.

З огляду на отримані дані, потрібно ще раз наголосити про кардіопротекторний вплив L-карнітину. Головні субстрати для забезпечення енергією, що необхідна для виконання серцем насосної функції – жирні кислоти та глюкоза. У нормі основним джерелом енергії та синтезу АТФ є жирні кислоти (60–80 %). У випадку ішемії, яка може бути індукована анемією, накопичуються продукти  $\beta$ -окиснення жирних кислот – ацетил-СоА; запускається анаеробний шлях окиснення вуглеводів – гліколіз, що призводить до синтезу молочної кислоти. При цьому ацетил-СоА чинить інгібуючий вплив на ферменти гліколізу [53].

Експериментально доведено, що гліколітичний шлях дозволяє більш ефективно використати кисень при гіпоксії. В умовах ішемії, саме пул карнітину в кардіоміоцитах допомагає забезпечити міокард енергією шляхом переведення  $\beta$ -окиснення жирних кислот на гліколіз [53].

Основними органами, де синтезується карнітин, є печінка та нирки, однак не зважаючи на це, найбільшу концентрацію карнітину в організмі людини визначено в міокарді – 4,20 мкмоль/г. Це у три рази більше за концентрацію в скелетних м'язах та в чотири рази – ніж у печінці. Отже, згідно з зазначеним, серце представляє собою орган людини, який має найбільшу потребу в карнітині. До того ж, зважаючи на біохімічну роль карнітину та патологію міокарда при карнітиновій недостатності, можна стверджувати, що його пул має провідне значення у діяльності серця та в енергетичних процесах міокарда [175, 195].

Відповідно рівень L-карнітину в міокарді знижується при ІХС, ІМ та ХСН [195]. Тому можна стверджувати, що завдяки L-карнітину відбувається покращення метаболічних процесів в кардіоміоцитах, попередження ураження міокарда в умовах зниженої кисневої ємності крові та прогресування

ремоделювання міокарда, покращення систолічної функції і попередження швидкого прогресування СН.

Паралельно із позитивним впливом L-карнітину на фізичний стан пацієнтів та структурно-функціональні параметри міокарда нами встановлено, що використання метаболічної терапії із пероральною феротерапією супроводжується більш суттєвим підвищенням ЯЖ, що відображено у достовірній різниці динаміки та тенденції до більшого зниження сумарного балу за MLHFQ та більш значним покращенням ФКЗ за MOS SF-36 порівняно із застосуванням лише ферокорекції сульфатом заліза.

Отримані результати є науковою новизною нашого дослідження, оскільки відомості використання L-карнітину при ХСН із супутньою ЗДА обмежені.

Варто також зазначити, що пероральна феротерапія у якості варіанту додатку до стандартного лікування ХСНзНФВ ЛШ із супутньою ЗДА у цілому по вибірці також позитивно впливає на динаміку рівня ЯЖ за MLHFQ та MOS SF-36.

Проведений нами покроковий регресійний аналіз дав змогу виявити предиктори ефективності лікування пацієнтів з ХСНзНФВ із супутньою ЗДА, серед яких фігурували не лише величина досягнутих відсотків цільових доз нейрогуморальних антагоністів, зниження ФК ХСН, відсутність ФП, а й величина кінцевих значень Hgb, НТЗ, кратність прийому сульфату заліза та застосування L-карнітину. Це в свою чергу підтверджує позитивний вплив на клінічний стан пацієнтів не тільки стандартного лікування, а й проведеної нами феро- та метаболічної терапії.

Встановлено, що досягнення  $>53,6$  % цільових доз іАПФ/БРАП в стандартному лікуванні пацієнтів підвищує імовірність збільшення дистанції ПШХ у 14,7 разів, значення НТЗ  $>24,9$  % у 4,47 разів; метаболічну терапію L-карнітином у 3,85 рази, кінцеві значення ФВ  $>40,3$  % у 4,47 разів та майже у 1,50 рази при збільшенні Hgb  $>140,0$  г/л та/або за відсутності ФП.

Імовірність на більш значне покращення ТФН серед пацієнтів, які отримували сульфату заліза 2,0 рази на добу, була у 8,0 разів вищою порівняно

із пацієнтами з кратністю прийому лікарського засобу раз на добу. Варто зазначити, що кратність прийому сульфату заліза залежала від появи небажаних ефектів. Тому отримані результати даного прогнозування одночасно свідчать про більшу ефективність феротерапії при застосуванні перорального заліза в більшій добовій дозі, а також про те, що поява небажаних ефектів, особливо з боку шлунково-кишкового тракту, зменшують імовірність поповнення запасів заліза в організмі в достатній мірі та паралельно покращення фізичного стану пацієнтів.

У якості предикторів покращення ФВ ЛШ у пацієнтів із супутньою ЗДА ми розглядаємо проведення стандартної терапії ХСН із досягненням більшої дози іАПФ/БРАП та спіронолактону, що були рівнозначними за своїм впливом та значенням у прогнозуванні (54,0 % та 46,0 % від величини сумарної  $\beta$ ) відповідно. Відповідно до отриманої регресійної моделі, впливу на величину динаміки ФВ ЛШ феротерапії та метаболічної терапії не виявлено, що, швидше за все, обумовлено величиною вибірки, оскільки серед пацієнтів, яким проводилася метаболічна терапія L-карнітином все-таки спостерігалася тенденція до більш значного покращення ФВ ЛШ після лікування ( $p=0,25$ ).

Встановлено, що пацієнти із кінцевими рівнями  $Hgb >140,0$  г/л мають у 2,50 рази вищі шанси на більш значне покращення ЯЖ, у 1,47 рази при досягненні  $>53,5$  % від цільових доз іАПФ/БРАП, у 5,20 рази за наявності ІІ ФК ХСН, у 1,63 рази при досягненні  $>50,0$  % цільових доз БАБ та у 9,60 разів більше при проведенні метаболічної терапії L-карнітином.

Предикторами покращення ФКЗ за MOS SF-36 у пацієнтів із супутньою ЗДА є досягнення більшого рівня  $Hgb$  та ФВ ЛШ після лікування пацієнтів, більше дозування іАПФ/БРАП, метаболічна терапія L-карнітином та феротерапія зі схемою застосування 2,0 рази на добу. Серед них найбільше значення для прогнозування має феротерапія та метаболічна терапія L-карнітином, при отриманні яких у пацієнтів зростає імовірність покращення ФКЗ у 2,0 та 5,11 разів.

Варто зазначити, що метаболічна терапія L-карнітином є найбільш вагогим предиктором покращення як рівня ЯЖ за MLHFQ, так і рівня ФЗК за MOS SF-36.

Незалежними предикторами покращення рівня ПКЗ у пацієнтів із ЗДА виявлено: досягнуті дози БАБ, кінцеві величини НТЗ, тривалість стенокардитичного анамнезу, ФК стенокардії по закінченню лікування та дози сульфату заліза.

Найбільше значення у прогнозуванні ПКЗ за MOS SF-36 має проведення стандартної терапії більшими дозами БАБ, при застосуванні більших доз яких зростає імовірність покращення ПКЗ у 4,44 разів.

Досить цікавим є те, що кратність прийому перорального заліза, на відміну від одержаних вище результатів прогнозування величини динаміки вихідних параметрів, мала зворотну залежність із величиною динаміки рівня ПКЗ за MOS SF-36. Тобто ймовірність на більший приріст ПКЗ у пацієнтів, яким проводилася феротерапія з меншою кратністю прийому сульфату заліза, була більшою, а саме у 1,82 рази у порівнянні із пацієнтами, які приймали пероральне залізо два рази на добу. Це можливо пояснити тим, що збільшення кратності прийому будь-якого лікарського засобу здатне знижувати ЯЖ пацієнтів, що в свою чергу надалі впливає на комплаєнс. Однак на нашу думку, не виключений психологічний фактор, зумовлений появою небажаних ефектів, оскільки корекція кратності прийому перорального заліза до одного разу на добу була здійснена серед пацієнтів, які мали появу небажаних ефектів від сульфату заліза (переважно з боку шлунково-кишкового тракту) для зменшення їх проявів.

Підсумовуючи, наше дослідження демонструє, що L-карнітин являє собою безпечну та ефективну ад'ювантну терапію, яка, збільшуючи високоенергетичний фосфат для систолічної функції, може мати синергетичний ефект з іншими лікарськими засобами [119]. Лікування L-карнітином у хворих на ХСН може покращити клінічні симптоми та фізичну працездатність, що особливо актуально для хворих на анемію. Тому запропоновану схему лікування можна рекомендувати використовувати як додаткове лікування пацієнтам з

хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та супутньою анемією з дефіцитом заліза.

Ми вважаємо обмеженням нашого дослідження відсутність оцінки спектру біомаркерів ХСН, системного запалення та більш широкого спектру показників обміну заліза. Крім того, обмеженням нашого дослідження можна вважати вибірку пацієнтів, які отримували лікування пероральним залізом при абсолютному ЗД та ЗДА, оскільки можна було б порівняти ще ефективність парентеральних форм заліза або ж перорального, але трьохвалентного.

Продемонстровані результати дисертаційної роботи наголошують на необхідності рутинного скринінгу залізодефіцитного стану серед пацієнтів з ХСН з обов'язковим визначенням його виду з метою подальшої його корекції пероральним залізом, а також патогенетично обґрунтовують можливість застосування засобів, які мають антигіпоксичну, антиоксидантну та мембраностабілізуючу дію, крім заліза, з метою покращення ефективності лікування анемічних хворих на ХСН.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено наукове обґрунтування підвищення ефективності лікування ХСНзФВ в поєднанні із ЗД на підставі вивчення особливостей перебігу ХСН при різних варіантах ЗД, клінічно-лабораторної оцінки ефективності тривалої пероральної феротерапії та її комбінації з L-карнітином.

1. Наявність ЗД у пацієнтів з ХСНзФВ, незалежно від його гематологічного варіанту (латентний/маніфестний, абсолютний/функціональний), асоціюється з вищим ФК ХСН за NYHA і зменшенням дистанції проби з 6-хвилинної ходьби (287,0 м при латентному ЗД і 250,0 м при ЗДА проти 300,0 м без ЗД,  $p=0,04$ ,  $p=0,002$  відповідно).

2. Наявність латентного ЗД у пацієнтів з ХСНзФВ асоціюється зі значимим збільшенням ІММЛШ, тоді як ЗДА – з більш тяжкими порушеннями структурно-функціонального стану міокарда (суттєве збільшення ІММЛШ, КДР, КДО, КСР, КСО, ЛП та зменшення ФВ), зростанням частоти рестриктивного типу діастолічного трасмітрального кровотоку.

3. Наявність ЗД у пацієнтів з ХСНзФВ, незалежно від його варіанту, асоціюється з суттєво нижчою ЯЖ за MLHFQ (57,5 балів при латентному ЗД і 58,0 балів при ЗДА проти 49,5 балів без ЗД,  $p=0,007$ ,  $p<0,001$  відповідно), зниженням як фізичного (37,9 та 34,7 балів проти 41,2 балів,  $p=0,004$ ,  $p<0,001$  відповідно), так і психічного компоненту здоров'я за MOS SF-36 (34,7 і 41,2 балів проти 42,9 балів,  $p=0,15$ ,  $p=0,02$  відповідно). При подібності показників ЯЖ за наявності функціонального і абсолютного ЗД, визначене суттєве погіршення ЯЖ із збільшенням важкості ЗДА (57,0 проти 62,0 балів,  $p=0,007$  за MLHFQ та 36,8 проти 33,6 балів,  $p=0,03$  фізичного компоненту здоров'я за MOS SF-36).

4. Низький вміст Hgb та НТЗ є незалежними клінічно-лабораторними предикторами важкого перебігу ХСНзФВ із супутнім ЗД та зниження ЯЖ пацієнтів, що відображається у зв'язку даних параметрів із нижчими показниками толерантності до фізичного навантаження, ФВ ЛШ та зниженням рівня ЯЖ за опитувальником MLHFQ, ФКЗ та ПКЗ за MOS SF-36.

5. Корекція латентного ЗД у пацієнтів з ХСНзНФК за допомогою сульфату заліза у дозі 320 мг (еквівалентній 100 мг заліза двовалентного) і аскорбінової кислоти у дозі 60 мг на добу впродовж 6 місяців призводить до нормалізації рівня ЗС у 96,7 % випадків ( $p<0,001$ ), що супроводжується зменшенням частоти реєстрації III ФК ХСН за NYHA на 30,0 % ( $p<0,001$ ), збільшенням дистанції за пробою з 6-хвилинною ходьбою на 13,8 % ( $p<0,001$ ), покращенням ЯЖ за MLHFQ на 13,6 % ( $p<0,001$ ), фізичної на 22,0 % ( $p<0,001$ ) та психічної на 15,0 % ( $p<0,001$ ) компонент здоров'я за MOS SF-36. За відсутності корекції латентного ЗД у 53,3 % пацієнтів відбувається трансформація у ЗД із анемічним синдромом, що супроводжується несприятливими змінами в динаміці клінічно-інструментальних параметрів і показників ЯЖ.

6. Корекція ЗДА у пацієнтів з ХСНзНФК за допомогою сульфату заліза у дозі 320 мг (еквівалентній 100 мг заліза двовалентного) і аскорбінової кислоти у дозі 60 мг два рази на добу та їх комбінації з L-карнітином у дозі 500 мг на добу впродовж 6 місяців призводить до ліквідації анемічного синдрому в 87,5 % і 90,0 % ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ) та ЗД – у 68,8 % і 76,7 % випадків відповідно ( $p=0,052$ ,  $p=0,058$ ). Використання обох варіантів терапії супроводжується підвищенням толерантності до фізичного навантаження, покращенням структурно-функціонального стану міокарда та показників ЯЖ. Переваги комбінованого перорального застосування сульфату заліза з L-карнітином стосуються впливу на ТФН ( $p<0,001$ ) та ЯЖ за MLHFQ і фізичний компонент здоров'я за MOS SF-36,  $p<0,001$ ,  $p=0,03$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Усім пацієнтам із ХСНзФВ незалежно від наявності анемії необхідно проводити визначення рівня ЗС, НТЗ та феритину в плазмі крові, що надає можливість діагностувати латентний ЗД, з наступним проведенням ферокорекції. У разі визначення відносно низького значення НТЗ ( $\leq 13,8\%$ ) і/або рівня Hgb ( $\leq 130,0$  г/л) слід передбачати більш важчий перебіг ХСНзФВ.

2. Пацієнтам з ХСНзФВ і латентним ЗД до стандартної терапії ХСН слід додавати сульфат заліза безводний у дозі 320 мг (еквівалентній 100 мг заліза двовалентного) і аскорбінову кислоту у дозі 60 мг раз на добу, а пацієнтам з ХСНзФВ і ЗДА – два рази на добу перед їжею тривалістю не менше 6 місяців.

3. У разі виникнення небажаних ефектів феротерапії (нудота, діарея і закрепи), які спостерігаються у 30,6 % випадків, слід зменшити кратність прийому сульфату заліза до однієї таблетки на добу, що в переважній більшості пацієнтів супроводжується ліквідацією небажаних симптомів.

4. У пацієнтів з ХСНзФВ і ЗДА з метою більшого впливу на функціональний стан і якість життя пацієнтів доцільно комбінувати застосування сульфату заліза з L-карнітином у дозі 500 мг упродовж 6 місяців.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Амирджанова ВН, Горячев ДВ, Коршунов НИ, Ребров АП, Сороцкая ВН. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ»). Научно-практическая ревматология. 2008; 1: 36-48
2. Амосова ЕН, Царалунга ВН, Сидорова НН. Отдаленные клинико-лабораторные результаты медикаментозной коррекции железодефицита у больных коронарогенной хронической сердечной недостаточностью с сопутствующей анемией без явных причин потери железа и ее влияние на функциональное состояние больных. Серце і судини. 2013 (1): 70-78.
3. Амосова КМ, Царалунга ВМ. Залізодефіцит як нова терапевтична мета у хворих із хронічною серцевою недостатністю. Серце і судини. 2013; (4), 19-26.
4. Амосова КМ, Царалунга ВМ. Оцінка вираженості та клінічна значущість залізодефіциту у хворих із хронічною серцевою недостатністю і фракцією викиду лівого шлуночка більше 40 % з імовірною безпричинною залізодефіцитною анемією та без анемії. Серце і судини. 2015; 4: 47-56.
5. Беловол АН, Князькова ИИ. От метаболизма железа – к вопросам фармакологической коррекции его дефицита. Ліки України. 2015; 4(190): 46-51.
6. Белоусова НС, Фролова ЛВ, Черногорюк ГЭ, Тюкалова ЛИ. Влияние ферротерапии на течение ишемической болезни сердца, сочетающейся с железодефицитом легкой степени у мужчин. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011; 7 (4), 457-462.
7. Бобрышев КА, Воронков ЛГ. Анемия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: как подобрать оптимальную терапию? Серцева недостатність та коморбідні стани. 2017; 3: 89-104.
8. Василенко АМ, Шейко СО. Особливості клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності з проявами анемічного синдрому у хворих похилого віку. Науковий вісник Ужгородського університету. Сер. : Медицина. 2011; 40: 68-71.

9. Василенко ВА.. Анемічний синдром та якість життя хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю. Медичні перспективи. 2006; 9 (1): 47-51.
10. Виговська ЯІ. Анемія хронічних хвороб: патогенез, діагностика, лікування (лекція). Український медичний часопис. 2012; 6: 76-79.
11. Видиборець СВ. Механізми формування залізодефіцитних станів і сучасні підходи до призначення оральних засобів заліза. Репродуктивная ендокринология. 2013; 3: 62-69.
12. Видиборець СВ. Оптимальний вибір іонних і неіонних препаратів заліза при лікуванні залізодефіцитної анемії у вагітних (погляд на проблему). Здоровье женщины. 2015; 8: 34-41.
13. Видиборець СВ. Патогенетичні механізми формування синдрому метаболічної інтоксикації у хворих на залізодефіцитну анемію та його корекція. Буковинський медичний вісник. 2002; 1: 26-29.
14. Воронков ЛГ та ін. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності. Київ; 2017. 67с.
15. 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.
16. Воронков ЛГ, щ 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.
17. Воронков ЛГ, Паращенко ЛП, Луцак ЕА. Качество жизни при хронической сердечной недостаточности: актуальные аспекты. Серцева недостатність. 2010; 3: 18-25.
18. Воронков ЛГ. «Шлях» пацієнта з хронічною серцевою недостатністю: якомога довший, якомога комфортніший. Серцева недостатність. 2014; 1: 7-10.

19. Воронков ЛГ. Анемія у пацієнта з ХСН: як оцінювати та лікувати? Серцева недостатність. 2015; 2: 5-13.

20. Гайсина ТР. Влияние хелатных комплексов меди и кобальта в сочетании с L-карнитином на живую массу, белковый спектр и на активность аминотрансфераз в сыворотке крови цыплят-бройлеров. Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. НЭ Баумана. 2010; 204: 53-58.

21. Гончарова ЕВ, Говорин АВ. Динамика показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови у больных железодефицитной анемией на фоне лечения препаратами железа и селена. Забайкальский медицинский вестник. 2014; 2: 64-68.

22. Громова ОА, Рахтеенко АВ, Громова МА. Железодефицитная анемия. В кн.: Справочник поликлинического врача. М.: Бионика-Медиа; 2016: 213-234.

23. Дворецкий Л, Ивлева О. Ключевые вопросы лечения железодефицитной анемии. Врач. 2017; 2: 68-73.

24. Дворецкий ЛИ, Желнов ВВ, Дятлов НВ. Эндогенная инотропная стимуляция миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и анемией. Росс. медицинские вести. 2012; 7(2): 40–48.

25. Денхэм Дж, Чанарин И. Болезни крови у пожилых. Москва «Медицина»; 1989. 352с. [Интернет]. 2010, 22 Февр [цитировано 2020 Май 25]. Доступно: [https://zinref.ru/000\\_uchebniki/04600\\_raznie\\_6/750/004.htm](https://zinref.ru/000_uchebniki/04600_raznie_6/750/004.htm)

26. Дзяк ГВ, Перцева ТО, Потабашній ВА. та ін. Анемія-коморбідний стан. Донецьк; 2013. 268с.

27. Єрмак ОС, Кравчун ПГ, Риндіна НГ, Ринчак ПІ, Титова Г Ю. Терапевтична корекція анемії у хворих із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу препаратами заліза в комбінації з кверцетином. Запорожский медицинский журнал. 2017; 5(104): 570-576.

28. Зенина МН, Козлов АВ, Бессмельцев СС, Черныш НЮ. Дополнительные лабораторные маркеры мониторинга железодефицитных

состояний. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2014; 6 (3): 34-42.

29. Иванова МД. Роль левокарнитина в системной терапии пациентов различного профиля и пациентов на хроническом гемодиализе. Почки. 2014; 1(7): 81-84.

30. Иванов ВП, Колесник МО, Колесник МО, Иванова ЄІ. Анемії в ракурсі проблеми хронічної серцевої недостатності: патогенез і лабораторна діагностика. Acta medica Leopoliensia. 2018; 24(2): 69-76.

31. Иванов ВП, Колесник МО, Колесник ОМ, Иванова ЄІ. Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності з коморбідним залізодефіцитом, клініко-прогностичне значення корекції залізодефіциту. Кардиология: от науки к практике. 2015; 3 (16): 61-85.

32. Иванов ВП, Колесник МО, Колесник ОМ, Иванова ЄІ. Проблема лікування анемій у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (огляд літератури). Медичні перспективи. 2018; 23(1-2): 34-42.

33. Иванов ВП, Колесник МО, Колесник ОМ. Вплив феротерапії на клініко-інструментальні показники у хворих хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка з супутнім латентним залізодефіцитом. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019; 3 (23): 382-388.

34. Иванов ВП, Колесник МО, Колесник ОМ. Клінічна характеристика пацієнтів із систолічною хронічною серцевою недостатністю залежно від порушень обміну заліза. Ефективність феротерапії. Матеріали XV міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2018»; 2018 Квіт 18-20; Вінниця. Вінниця: ВНМУ; 2018, с. 304-305.

35. Иванов ВП, Колесник МО, Колесник ОМ. Пероральна ферокорекція залізодефіциту в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2019; 3 (67): 31-36.

36. Іванов ВП, Колесник МО, Колесник ОМ. Показники обміну заліза як маркери тяжкого перебігу хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка при супутньому залізодефіциті. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб»; 2019 Квіт 25; Вінниця. Вінниця: ВНМУ; 2019 с. 22-23.

37. Іванов ВП, Колесник МО. Вплив залізодефіциту на структурно-функціональний стан серцево-судинної системи та якості життя пацієнтів із систолічною хронічною серцевою недостатністю. В.: Константинович ТВ, редактор. Матеріали Терапевтичної конференції молодих вчених ВНМУ імені М. І. Пирогова клініки МКЛ № 1 м. Вінниці; 2017 Лют 10; Вінниця. Вінниця: ВНМУ; 2017, с. 12.

38. Іванов ВП, Колесник МО. Порівняльна характеристика показників якості життя у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від варіанту залізодефіциту. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2019; 3: 246-256.

39. Іванов ВП, Савіцька ЮВ. Предиктори порушення якості життя у хворих із систолічною хронічною серцевою недостатністю ішемічної та гіпертензивної етіології. *Кардиология: от науки к практике*. 2016; 5(6): 45-53.

40. Калюта ТЮ, Суворова СА, Шварц ЮГ. Анемический синдром у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011; 7 (4), 831-837.

41. Колесник МО. Порівняльна характеристика функціональних параметрів у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від варіанту залізодефіциту. *Art of Medicine*. 2019; 11(3): 39-49.

42. Колесник МО. Взаємозв'язки між гематологічними параметрами й функціональним станом пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка з супутнім залізодефіцитом. «XXIII

Міжнародний медичний конгрес молодих вчених»; 2019 Квіт 15-17; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2019, с. 13-14.

43. Колесник МО, Верхованцев ДС, Демчишин ЯМ. Клінічні особливості перебігу систолічної хронічної серцевої недостатності із супутнім латентним залізодефіцитом. Матеріали «XXII міжнародного конгресу студентів і молодих вчених»; 2018 Квіт 23-25; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2018, с. 12-13.

44. Колесник МО. Гематологічні параметри хворих хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від варіанту залізодефіциту. Матеріали науково-практичної конференції Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів»; 2019 Квіт 11; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ: ІФНМУ; 2019, с. 47-49.

45. Колесник МО. Зміни гематологічних показників у хворих на хронічну серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та супутнім залізодефіцитом. Буковинський медичний вісник. 2018; 4 (88): 62-70.

46. Колесник МО. Клініко-інструментальні характеристики пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від характеру порушень обміну заліза. Матеріали 88 науково-практичної конференції студентів і молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині»; 2019 Бер 28-30; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ: ІФНМУ; 2019, с. 92-93.

47. Колесник МО. Корекція латентного залізодефіциту у хворих із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. XXII науково-практичній конференції кафедри внутрішньої медицини №3 ВНМУ ім. М.І. Пирогова «Стандарти діагностики та лікування внутрішніх захворювань з урахуванням рекомендацій доказової медицини»; 2019 Вер 18; Вінниця. Вінниця: ВНМУ; 2019 с. 5-6.

48. Колесник МО. Показники обміну заліза в залежності від функціонального класу хронічної серцевої недостатності у пацієнтів із супутнім залізодефіцитом. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2018; 3(77): 78-84.

49. Колесник МО. Функціональний стан та толерантність до фізичного навантаження хворих хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від характеру порушень обміну заліза. Збірник тез «80-ї загальноуніверситетської наукової конференції студентів та молодих вчених»; 2019 Квіт 10-12; Львів. Львів: ЛНМУ; 2019, с. 76-77.

50. Колесник МО., Колесник ОМ. Структурно-функціональні зміни міокарда в хворих із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від характеру порушень обміну заліза. Матеріали XVII науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2020»; 2020 Квіт 8-10; Вінниця. Вінниця: ВНМУ; 2020 с. 493-494.

51. Лашутин СВ., Киабия СТ. Карнитин и хронический гемодиализ. Диализный альманах. 2006; 2: 179-201.

52. Мнушко ЗН, Вальдовский АА. Сегментація потенційних споживачів лікарських препаратів заліза на підставі даних про поширеність залізодефіцитної анемії. Запорожский медицинский журнал. 2013; 4: 21-24.

53. Осташевська ТГ, Карпенко ОВ, Красюк ЕК, Можар ОВ, Крилова МГ. Корекція карнітинової недостатності у хворих з високим кардіоваскулярним ризиком. Ліки України. 2017; 1(30): 8-10.

54. Починок ТВ. Залізодефіцитна анемія у дітей. Современная педиатрия. 2016; 36: 65-69.

55. Радченко ОМ, Кондратюк МО. Прогностичне значення деяких клінічних та лабораторно-інструментальних параметрів для виживання пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю. Acta Medica Leopoliensia. 2013; 19(3): 21-8.

56. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера. 2006. 312 с.

57. Сергеева ЕО, Терехов АЮ, Парфентьева ЕП, Тираспольская СГ, Саджая ЛА. Оценка влияния препарата "карнитин" на показатели периферической крови. Современная наука и инновации. 2015; 3:110-117.

58. Стуклов НИ. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13(5): 651-660.

59. Сумароков АБ, Бурячковская ЛИ, Учитель ИА. Кровотечения у больных с ишемической болезнью сердца при проведении терапии антиагрегантами. CardioСоматика. 2011; 3: 29-35.

60. Тихомиров АЛ, Сарсания СИ, Ночевкин ЕВ. Некоторые аспекты диагностики и лечения железодефицитных состояний в практической деятельности на современном этапе. Трудный пациент. 2011; 9(11): 26-38.

61. Трухан ДИ. Роль и место L-карнитина в цитопротекции и коррекции метаболических процессов у пациентов с метаболическим синдромом. Медицинский совет. 2017; 12: 182-187.

62. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця», 2016

63. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія», 2015

64. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (2016 р.). Артериальная гипертензия. 2016; 3(47): 51– 83.

65. Устінов ОВ. Діагностика та лікування залізодефіцитної анемії. Медичний часопис [Інтернет]. 2016, 4 Лютого [цитовано 2020 Лют 29]. Доступно: <https://www.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2016/02/AnemiaPerv.pdf?upload>

66. Хруцкая МС. Клинико-патогенетические аспекты анемического синдрома у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. В помощь практикующему врачу. 2014; 3: 134-137.

67. Чернов ВМ, Тарасова ИС, Румянцев АГ. Особенности применения парентеральных препаратов железа (обзор литературы). *Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2011; 10: 51–59.

68. Adlbrecht C, Kommata S, Hülsmann M, Szekeres T, Bieglmayer C, Strunk G, et al. Chronic heart failure leads to an expanded plasma volume and pseudoanaemia, but does not lead to a reduction in the body's red cell volume. *Eur Heart J*. 2008;29(19):2343-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehn359.

69. Alexandrakis MG, Tsirakis G. Anemia in heart failure patients. *ISRN Hematol*. 2012; 2012: 246915. doi:10.5402/2012/246915

70. Al-Naher A, Wright D, Devonald MAJ, Pirmohamed M. Renal function monitoring in heart failure – what is the optimal frequency? A narrative review. *Br J Clin Pharmacol*. 2018; 4: 5-17. doi: [10.1111/bcp.13434](https://doi.org/10.1111/bcp.13434).

71. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 63(12): 1123-1133.

72. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*. 2018; 138(1): 80-98. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099

73. Anand IS. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008; 52(7): 501–511.

74. Anderson GJ, Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2017; 106(6): 1559–1566. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155804>

75. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20: 125-33. doi: 10.1002/ejhf.823.

76. Anker SD, McMurray JJ, Ponikowski P. Rationale and design of Finject Assesment in patients with chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: a randomized,

placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anemia. *Eur. J. Heart Fail.* 2009; 11(11): 1084-1091.

77. Arezes J, Jung G, Gabayan V, Valore E, Ruchala P, Gulig PA, et al. Hepcidin-induced hypoferremia is a critical host defense mechanism against the siderophilic bacterium *Vibrio vulnificus*. *Cell Host Microbe.* 2015; 17: 47-57.

78. Auerbach M, Macdougall IC. Safety of intravenous iron formulations: facts and folklore. *Blood Transfus.* 2014 Jul;12(3):296-300. doi: 10.2450/2014.0094-14. PMID: 25074787; PMCID: PMC4111808.

79. Bello NA, Lewis EF, Desai AS, Anand IS, Krum H, McMurray JJ, et al. Increased risk of stroke with darbepoetin alfa in anaemic heart failure patients with diabetes and chronic kidney disease. *Eur J Heart Fail.* 2015; 17: 1201-1207.

80. Bolger AP, Bertlett FR, Penston HS, O'Leary J, Pollock N, Kaprielian R, Chapman CM. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48(6): 1225-1227.

81. Boran M, Dalva I, Gönenç F, Cetin S. Response to recombinant human erythropoietin (r-Hu EPO) and L-carnitine combination in patients with anemia of end-stage renal disease. *Nephron.* 1996; 73(2): 314-315.

82. Brasse-Lagnel C, Karim Z, Letteron P, Bekri S, Bado A, Beaumont C. Intestinal DMT1 cotransporter is down-regulated by hepcidin via proteasome internalization and degradation. *Gastroenterology.* 2011; 140(4): 1261-1271.

83. Burns M, Amaya A, Bodi C, Ge Z, Bakthavatchalu V, Ennis K, et al. *Helicobacter pylori* infection and low dietary iron alter behavior, induce iron deficiency anemia, and modulate hippocampal gene expression in female C57BL/6 mice. *PLOS ONE.* 2017; 12(3): e0173108. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173108>

84. 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.

85. Caramelo C, Just S, Gil P. Anemia in heart failure: pathophysiology, pathogenesis, treatment, and incognitae. *Rev. Esp. Cardiol.* 2007; 60: 848-860.

86. Carson JL, Adamson JW. Iron deficiency and heart disease: ironclad evidence? "Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book. 2010; 1: 348-350.

87. Çavuşoğlu Y, Altay H, Çetiner M, Güvenç TS, Temizhan A, Ural D, et al. Iron deficiency and anemia in heart failure. 2017; 45(Suppl 2): 1-38. doi: 10.5543/tkda.2017.79584.

88. Cazzola M, Ponchio L, de Benedetti F, Ravelli A, Rosti V, Beguin Y, et al. Defective iron supply for erythropoiesis and adequate endogenous erythropoietin production in the anemia associated with systemic-onset juvenile chronic arthritis. 1996; 87(11): 4824-30.

89. Chan FKL, Ching JVL, Hung LCT. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. N. Engl. J. Med. 2005; 352(16): 238-244.

90. Charlot M, Torp-Pedersen C, Valeur N, Seibæk M, Weeke P, Køber L. Anaemia and long term mortality in heart failure patients: A retrospective study. Open Cardiovasc Med J. 2010; 4: 173-177.

91. Chasis JA, Mohandas N. Erythroblastic islands: niches for erythropoiesis. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2008; 112(3): 470-478.

92. 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. Eur J Heart Fail. 2013; 15(10): 1164-72. doi: 10.1093/eurjhf/hft083.

93. Cullis JO. Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status. British Journal of Haematology. 2011; 154(3): 289-300.

94. Cunha G. J. L., Rocha B. M. L., Falcão L. M. Iron deficiency in chronic and acute heart failure: A contemporary review on intertwined conditions. European journal of internal medicine. 2018; 52:1-7.

95. Duygu K, Kadri MG. Iron deficiency and its treatment in heart failure: indications and effect on prognosis. E-Journal of Cardiology Practice. [Internet]. 2016;

14(30). Available from: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-14/Iron-deficiency-and-its-treatment-in-heart-failure-indicatio>

96. Dziegala M, Josiak K, Kasztura M, von Haehling S, Banasiak W, Anker SD, et al. Iron deficiency as energetic insult to skeletal muscle in chronic diseases. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018; 9(5): 802–815. doi:10.1002/jcsm.12314

97. Eknayan G, Lameire N, Eckard KU, Kasiske BL, Wheeler DS, Abboud OI, et al. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (2012). Official J. international Society of nephrology: Kidney international supplements [Internet]. 2013; 3(1): 163p. Available from: [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/CKD/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf)

98. Enjuanes C, Bruguera J, Grau M, Cladellas M, Gonzalez G, Meroño O, et al. Iron status in chronic heart failure: Impact on symptoms, functional class and submaximal exercisecapacity. *Rev Esp Cardiol*. 2016; 69: 247-255.

99. 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.

100. European Society of Cardiology. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur. Heart. J*. 2013; 34: 2949-3003.

101. Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, Brentana L, Dei Cas L. The 6 minute walking test in chronic heart failure: indications, interpretation and limitations from a review of the literature. *Eur. J. Heart Fail*. [Internet]. 2004; 6(6): 687-91. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15542403> doi: 10.1016/j.ejheart.2003.11.024

102. Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. 1992; 79(8): 1987-94

103. Felker GM, Shaw WG, O'Connor CM. Anemia in patients with heart failure and preserved systolic function. *Am. Heart J*. 2006; 151(2): 457–462.

104. Fitzsimons S, Doughty RN. Iron deficiency in patients with heart failure. *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy*. [Internet]. 2015; 1(1): 58-64. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvu016> doi:10.1093/ehjcvp/pvu016
105. Ganz T, Jung G, Naeim A, Ginzburg Y, Pakbaz Z, Walter PB, et al. Immunoassay for human serum erythroferrone. *Blood*. 2017; 130: 1243-6.
106. Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev*. 2013; 93: 1721-41.
107. Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Heparin in the diagnosis of iron disorders. *Blood*. 2016; 127:2809-13.
108. Girelli D, Ugolini S, Busti, Marchi G, Castagna A. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. *Int J Hematol*. 2018; 107:16-30. <https://doi.org/10.1007/s12185-017-2373-3>
109. González-Costello J, Comín-Colet J, Lupón J, Enjuanes C, de Antonio M, Fuentes L, et al. Importance of iron deficiency in patients with chronic heart failure as a predictor of mortality and hospitalizations: insights from an observational cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018; 18: 206. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0942-x> <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-018-0942-x>
110. Gonzalez-Costello J, Comin-Colet J. Iron deficiency and anaemia in heart failure: understanding the FAIR-HF trial. *Eur. J. Heart Fail*. 2010; 12(11): 1159-1162.
111. Goodnough LT, Comin-Colet J, Leal-Noval S, Ozawa S, Takere J, Henry D, et al. Management of anemia in patients with congestive heart failure. *American Journal of Hematology*. 2017; 92(1): 88-93. doi:10.1002/ajh.24595
112. Goodnough LT, Schrier SL. Evaluation and management of anemia in the elderly. *American journal of hematology*. 2014; 89(1): 88-96.
113. 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.
114. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and metaanalysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(10): 818–827.

115. Grote Beverborg N, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Anemia in Heart Failure: Still Relevant?. *JACC Heart Fail.* 2018; 6 (3): 201-208. doi:10.1016/j.jchf.2017.08.023

116. 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; 38(5): 362-372. doi: 10.1093/eurheartj/ehw333.

117. Iron as Therapeutic targets in human diseases. Printed Edition of the Special Issue Published in *Pharmaceuticals* Paolo Arosio, Maura Poli and Raffaella Gozzelino; 2020. 474p.

118. Ivanov V, Kolesnyk M. Effect of combined oral ferrotherapy with l-carnitine on exercise tolerance of patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction of left ventricle with concomitant iron deficiency anemia. *EUREKA: Health Sciences.* 2019; 6: 22-29.

119. Ivanov VP, Kolesnyk MO, Kolesnyk OM. Clinical experience in using combined ferrotherapy with l-carnitine in standard treatment of patients with chronic heart failure with reduced left ventricle ejection fraction with concomitant iron deficiency anemia. *World science.* 2019; 10 (50): 37-40.

120. Ivanov VP, Kolesnyk MO, Kolesnyk OM, Bilonko OF, Niushko TY. changes in effort tolerance indices in patients with chronic heart failure and latent iron deficiency on the background of the oral ferrotherapy. *World of medicine and biology.* 2020; 2 (72): 63-75.

121. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2010; 31(15): 1872–1880.

122. Jankowska EA, 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;18:786-95. doi: 10.1002/ejhf.473.

123. Jimenez K, Kulnigg-Dabsch S, Gasche C. Management of Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterology & Hepatology.* 2015; 11(4): 241-250.

124. Jing L, Bingbing MS, Huijun Y, Sijin L. Hepsidine: A promising therapeutic target for iron disorders. *Medicine*. 2016; 95(14): e3150. doi: 10.1097/MD.0000000000003150.

125. Jordan JB, Poppe L, Haniu M, Arvedson T, Syed R, Li V, et al. Hepcidin revisited, disulfide connectivity, dynamics, and structure. *J Biol Chem*. 2009; 284: 24155-67.

126. Kaldara-Papatheodorou EE, Terrovitis JV, Nanas JN. Anemia in heartfailure: should we supplement iron in patients with chronic heart failure? *Pol. Arch. Med. Wewn*. 2010; 120(9): 354-360.

127. Kang S, Tanaka T, Kishimoto T. Therapeutic uses of anti-interleukin-6 receptor antibody. *Int Immunol*. 2015; 27(1):21-9. doi: 10.1093/intimm/dxu081.

128. Kavadias D, Fourtounas C, Tsouchnikas J, Barboutis K. L-carnitine and erythropoietin requirements in hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 1996; 28(1): 156.

129. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis*. 2007; 50: 471.

130. Kirk P, Sheppard M, Carpenter JP, Anderson L, He T, St Pierre T, et al. Post-mortem study of the association between cardiac iron and fibrosis in transfusion dependent anaemia. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017; 19(1): 36. doi:10.1186/s12968-017-0349-3

131. Kletzmayer J, Mayer G, Legenstein E, Heinz-Peer G, Leitha T, Hörl WH, et al. Anemia and carnitine supplementation in hemodialyzed patients. *Kidney International*. 1999; 69: S93-S106.

132. Klip I, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, 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

133. Kosiborod M, Smith GL, Radford MJ, Foody JM, Krumholz HM. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure. *The American journal of medicine*. 2003; 114(2); 112-119.

134. Lee G, Choi S, Kim K, Yun JM, Son JS, Jeong SM. Association of hemoglobin concentration and its change with cardiovascular and all-cause mortality. *Journal of the American Heart Association*. 2018; 7(3): e007723.

135. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF randomized clinical trial. *Jama*. 2017; 317(19): 1958-1966.

136. Lin Y, He S, Feng R, Xu Z, Chen W, Huang Z, et al. Digoxin-induced anemia among patients with atrial fibrillation and heart failure: clinical data analysis and drug-gene interaction network. *Oncotarget*. 2017; 8: 57003-11.

137. Lipšic E, Asselbergs FW, van der Meer P, Tio RA, Voors AA, van Gilst WH, et al. Anaemia predicts cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease. *Neth Heart J*. 2005; 13(7-8): 254-258.

138. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozdz J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European Journal of Heart Failure*; 2013; 15: 808–817. doi:10.1093/eurjhf/hft050.

139. Mamas A, Sperrin M, Watson MC, Coutts A, Wilde K, Burton C, et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *European Journal of Heart Failure*. 2017; 19: 1095-1104.

140. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2013; 34: 2159-2219.

141. Mancini DM, Katz SD, Lang C, LaManca J, Hudaihed A, Androne AS. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation*. 2003; 107: 294-299.

142. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System,

1993-2005. Public Health Nutr. 2009; 12 (4): 444-454.  
doi:10.1017/S1368980008002401

143. McMurray JJ, Anand IS, Diaz R, Maggioni AP, O'Connor C, Pfeffer MA, et al. RED-HF Committees and Investigators. Design of the Reduction of Events with Darbepoetin alfa in Heart Failure (RED-HF): a Phase III, anaemia correction, morbidity-mortality trial. *Eur. J. Heart Fail.* 2009; 11(8): 795-801.

144. Melenovsky V, Petrak J, Mracek T, Benes J, Borlaug BA, Nuskova H, 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.

145. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, Abeloff MD, Spivak JL. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *New England Journal of Medicine.* 1990; 322(24): 1689-1692.

146. Mountfort K. Iron Deficiency in Heart Failure – the Relevance for the Patient Cardiac failure review. 2015; 1(1): 1-8.

147. Murphy CL, McMurray JJ. Approaches to the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev.* 2008; 13: 431-8.

148. 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.

149. 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(3): H585-H593. doi:10.1152/ajpheart.00463.2008

150. Naito Y, Sawada H, Oboshi M, Iwasaku T, Okuhara Y, Morisawa D, Eguchi A, Hirotani S, Mano T, Tsujino T, Masuyama T. Cardiac remodeling in response to chronic iron deficiency: role of the erythropoietin receptor. *J Hypertens.* 2015; 33(6): 1267-75. doi: 10.1097/HJH.0000000000000547. PMID: 25715089.

151. Nanas JN. Matsouka C, Karageorgopoulos D, Anastasiou-Nana MI. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 2006; 48(12): 2485-2489.

152. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis.* 2012; 60(5): 850-86. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.07.005.

153. Nesbitt T, Doctorvaladan S, Southard JA, Singh S, Fekete A, Marie K, et al. Correlates of quality of life in rural patients with heart failure. *Circulation: Heart Failure.* 2014; 7(6): 882-887.

154. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AK, Slater RM, Roughton M, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *Journal of the American College of Cardiology.* 2008; 51(2): 103-112.

155. Otto CM. *Textbook of clinical echocardiography.* 5th Edition; 2013. 576 p.

156. Parikh A, Natarajan S, Lipsitz SR, Kat SD. Iron deficiency in community-dwelling US adults with self-reported heart failure in the National Health and Nutrition Examination Survey III: prevalence and associations with anemia and inflammation. *Circulation Heart Failure.* 2011; 4(5): 559-606.

157. 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;102:1585–94.

158. Pietrangelo A. Genetics, genetic testing, and management of hemochromatosis: 15 years since hepcidin. *Gastroenterology.* 2015; 149: 1240-1251.

159. Pisaniello AD, Wong DT, Kajani I, Robinson K, Shakib S. Anaemia in chronic heart failure: More awareness is required. *Intern Med J.* 2013; 43: 999-1004.

160. Piubelli C, Castagna A, Marchi G, Rizzi M, Busti F, Badar S, et al. Identification of new BMP6 pro-peptide mutations in patients with iron overload. *Am J Hematol.* 2017; 92: 562-8.

161. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J.* 2015; 36(11): 657-668. doi:10.1093/eurheartj/ehu385

162. Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016; 37(27): 2129-2200. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.

163. Pratt JJ, Khan KS. Non-anaemic iron deficiency - a disease looking for recognition of diagnosis: a systematic review. *Eur J Haematol*. 2016; 96(6): 618-28. doi: 10.1111/ejh.12645.

164. Russo R, Andolfo I, Manna F, De Rosa G, De Falco L, Gambale A, et al. Increased levels of ERFE-encoding FAM132B in patients with congenital dyserythropoietic anemia type II. *Blood*. 2016; 128: 1899-902.

165. Sandhu A, Soman S, Hudson M, Besarab A. Managing anemia in patients with chronic heart failure: what do we know?. *Vasc Health Risk Manag*. 2010; 6: 237-252. doi:10.2147/vhrm.s4619

166. Sarkar J, Potdar AA, Saidel GM. Whole-body iron transport and metabolism: Mechanistic, multi-scale model to improve treatment of anemia in chronic kidney disease. *PLoS Computational Biology*. 2018; 14 (4): e1006060.

167. Savarese G, Lund L. Global Public Health Burden of Heart Failure. 2017; 3(1): 7-11. doi: 10.15420/cfr.2016:25:2.

168. Shanmugam NK, Chen K, Cherayil BJ. Commensal bacteria-induced interleukin 1beta (IL-1beta) secreted by macrophages up-regulates hepcidin expression in hepatocytes by activating the bone morphogenetic protein signaling pathway. *J Biol Chem*. 2015; 290: 30637-47.

169. Siller-Matula JM, Huber K, Christ G, Schrör K, Kubica J, Herkner H, et al. Impact of clopidogrel loading dose on clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2011; 97 (2): 98-105.

170. Silverberg D, Iaina A, Wexler D, Schwartz D. Iron Repletion in Heart Failure Patients. *Hypertension*. 2011; 57: 381–382.

171. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: A randomized controlled study.

Journal of the American College of Cardiology. 2001; 37(7): 1775–1780.  
[https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01248-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01248-7)

172. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006; 355(20): 2085-98.

173. Sîrbu O, Floria M, Dascalita P, Stoica A, Adascalitei P, Sorodoc V, et al. Anemia in heart failure - from guidelines to controversies and challenges. *Anatolian journal of cardiology*. 2018; 20(1): 52-59. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2018.08634

174. Smith GA, Fisher SA, Doree C, Di Angelantonio E, Roberts DJ. Oral or parenteral iron supplementation to reduce deferral, iron deficiency and/or anaemia in blood donors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 3 (7): CD009532. doi: 10.1002/14651858.CD009532.pub2. PMID: 24990381.

175. Song X, Qu H, Yang Z, Rong J, Cai W, Zhou H. Efficacy and safety of l-carnitine treatment for chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 6274854. doi: 10.1155/2017/6274854.

176. 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.

177. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1210–1219.

178. Tang Y, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation*. 2006; 113: 2454-2461. doi: 10.1056/NEJMoa1214865.

179. Tang YD, Katz SD. The prevalence of anemia in chronic heart failure and its impact on the clinical outcomes. *Heart Fail Rev*. 2008; 13: 387-392. doi: 10.1007/s10741-008-9089-7.

180. Toblli JE, Lombraña A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 1657-1665.

181. Usmanov RI, Zueva EB, Silverberg DS, Shaked MJ. Intravenous iron without erythropoietin for the treatment of iron deficiency anemia in patients with moderate to severe congestive heart failure and chronic kidney insufficiency. *Nephrol.* 2008; 21(2): 236-242.

182. van der Wal HH, van Deursen VM, van der Meer P, Voors AA. Comorbidities in heart failure. In *Heart Failure*. 2017; 243: 35-66. doi: 10.1007/164\_2017\_27.

183. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, Metra M, Böhm M, Doletsky A, et al. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation*. 2017; 136(15): 1374-1383. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497

184. Vertovec B. Significance of anemia in patients with advanced heart failure receiving long-term mechanical circulatory support. *Eur. J. Heart Fail.* 2009; 10(11): 1000-1004.

185. Viatte L, Vaulont S. Hepcidin, the iron watcher. *Biochimie*. 2009; 91(10): 1223-1228.

186. von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency in heart failure: an overview. *JACC Heart Fail.* 2019; 7: 36-46. doi: 10.1016/j.jchf.2018.07.015.

187. von Haehling S, Ebner N. Why is Iron Deficiency Recognised as an Important Comorbidity in Heart Failure? *Card Fail Rev.* 2019; 5(3): 173-175. doi: 10.15420/cfr.2019.9.2.

188. Von Haehling S, Jankowska EA, Ponikowski P, Anker SD. Anemia in heart failure: an overview of current concepts. *Future Cardiol.* 2011, 7 (1): 119-129.

189. Wang H, Yang Y, Ma L, Wang X, Zhang J, Fu J, et al. Impact of Anemia and Dual Antiplatelet Therapy on Mortality in Patients Undergoing Percutaneous

Coronary Intervention with Drug-Eluting Stents. *Sci Rep.* 2015; 5: 17213. doi:10.1038/srep17213.

190. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS-SF36-item short-form health survey (SF-36): conceptual framework and item selection. *Med. Care.* 1992; 30(6): 473-83. doi: 10.1097/00005650-199206000-00002.

191. Weiss G. Anemia of chronic disorders: new diagnostic tools and new treatment strategies. *Semin Hematol.* 2015; 52: 313-20.

192. Wong CC, Ng AC, Kritharides L, Sindone AP. Iron Deficiency in Heart Failure: Looking Beyond Anaemia. *Heart Lung Circ.* 2016; 25: 209-16.

193. WRITING COMMITTEE MEMBERS, Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Journal of the American College of Cardiology.* 2016; 68(13): 1476-1488. doi: 10.1161/CIR.0000000000000435.

194. Xu W, Barrientos T, Mao L, Rockman HA, Sauve AA, Andrews NC. Lethal cardiomyopathy in mice lacking transferrin receptor in the heart. *Cell Rep.* 2015; 13: 533-545. doi: 10.1016/j.celrep.2015.09.023.

195. Yoshihisa A, Watanabe S, Yokokawa T, Misaka T, Sato T, Suzuki S, et al. Associations between acylcarnitine to free carnitine ratio and adverse prognosis in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. *ESC heart failure.* 2017; 4(3): 360-364.

196. Zanjani ED, McGlave PB, Davies SF, Banisadre M, Kaplan ME, Sarosi GA. In vitro suppression of erythropoiesis by bone marrow adherent cells from some patients with fungal infection. *British journal of haematology.* 1982; 50 (3): 479-490.

197. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in Patients With Systolic Heart Failure and Mild Symptoms *N Engl J Med.* 2011; 364 (1): 11-21.

198. Zeng C, Chen Q, Zhang K, Chen Q, Song S, Fang X. Hepatic hepcidin protects against polymicrobial sepsis in mice by regulating host iron status. *Anesthesiology*. 2015; 122: 374-86. doi: 10.1097/ALN.0000000000000466.
199. Zhang AS, Enns CA. Molecular mechanisms of normal iron homeostasis. *ASH Education Program Book*. 2009; 1: 207-214. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.207.
200. Zhang AS, Zhang F, Du M, Huang K, Wang C. Efficacy and safety of iron supplementation in patients with heart failure and iron deficiency: a meta-analysis. *Br J Nutr*. 2019; 20: 1-23. doi: 10.1017/S000711451900014X.

## ДОДАТОК А

### СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

#### Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Колесник МО. Зміни гематологічних показників у хворих на хронічну серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та супутнім залізодефіцитом. Буковинський медичний вісник. 2018; 4(88): 62-70.
2. Колесник МО. Показники обміну заліза в залежності від функціонального класу хронічної серцевої недостатності у пацієнтів із супутнім залізодефіцитом. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2018; 3(77): 78-84.
3. Колесник МО. Порівняльна характеристика функціональних параметрів у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від варіанта залізодефіциту. Art of Medicine. 2019; 3: 39-49.
4. Іванов ВП, Колесник МО. Порівняльна характеристика показників якості життя у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від варіанту залізодефіциту. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2019; 3: 246-256. (Здобувачем розроблено дизайн дослідження, проведено збір матеріалу та статистичну обробку даних, виконано написання тексту та технічне оформлення роботи. Співавтор проф. Іванов В. П. надавав консультативну допомогу).
5. Іванов ВП, Колесник МО, Колесник ОМ. Вплив феротерапії на клініко-інструментальні показники у хворих хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка з супутнім латентним залізодефіцитом. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019; 3: 382-388. (Здобувачем розроблено дизайн дослідження, проведено збір матеріалу, статистичну обробку даних та виконано написання тексту. Співавтори проф. Іванов В. П. надавав консультативну допомогу, доц. Колесник О. М. виконував технічне оформлення роботи).

6. Іванов ВП, Колесник МО, Колесник ОМ. Пероральна ферокорекція залізодефіциту в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2019; 3(67): 31-36. (Здобувачем проведено збір матеріалу, виконано написання тексту та технічне оформлення роботи. Співавтори проф. Іванов В. П. надавав консультативну допомогу, доц. Колесник М.О. виконував редагування рукопису).

7. Ivanov VP, Kolesnyk MO, Kolesnyk OM. Clinical experience in using combined ferrotherapy with l-carnitine in standard treatment of patients with chronic heart failure with reduced left ventricle ejection fraction with concomitant iron deficiency anemia. World science. 2019; 10 (50): 37-40. (Здобувачем проведено збір матеріалу, виконано написання тексту та технічне оформлення роботи. Співавтори проф. Іванов В. П. надавав консультативну допомогу, доц. Колесник М.О. виконував редагування рукопису).

8. Ivanov VP, Kolesnyk MO. Effect of combined oral ferrotherapy with l-carnitine on exercise tolerance of patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction of left ventricle with concomitant iron deficiency anemia. EUREKA: Health Science. 2019; 6: 22-29. (Здобувачем розроблено дизайн дослідження, проведено збір матеріалу та статистичну обробку даних, виконано написання тексту та технічне оформлення роботи. Співавтор проф. Іванов В. П. надавав консультативну допомогу).

9. Ivanov VP, Kolesnyk MO, Kolesnyk OM, Bilonko OF, Niushko TY. Changes in effort tolerance indices in patients with chronic heart failure and latent iron deficiency on the background of the oral ferrotherapy. World of medicine and biology. 2020; 2 (72): 63-75. (Здобувачем розроблено дизайн дослідження, проведено збір матеріалу та статистичну обробку даних. Співавтор проф. Іванов В. П. надавав консультативну допомогу, доц. Колесник М.О. виконав редагування тексту, доц. Білонько О.Ф. виконала переклад та написання англомовного текту, доц. Ньюшко Т.Ю. виконала технічне оформлення роботи).

### Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

10. Іванов ВП, Колесник МО. Вплив залізодефіциту на структурно-функціональний стан серцево-судинної системи та якість життя пацієнтів із систолічною хронічною серцевою недостатністю. В.: Константинович ТВ, редактор. Матеріали Терапевтичної конференції молодих вчених ВНМУ імені М. І. Пирогова клініки МКЛ № 1 м. Вінниці; 2017 Лют 10; Вінниця. Вінниця: ВНМУ; 2017, с. 12. *(Здобувач здійснила набір та обстеження частини хворих, статистичне опрацювання матеріалу, брала участь в аналізі та узагальненні отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

11. Колесник МО, Верхованцев ДС, Демчишин ЯМ. Клінічні особливості перебігу систолічної хронічної серцевої недостатності із супутнім латентним залізодефіцитом. Матеріали «XXII міжнародного конгресу студентів і молодих вчених»; 2018 Квіт 23-25; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2018, с. 12-13. *(Здобувач здійснила набір та обстеження частини хворих, статистичне опрацювання матеріалу, брала участь в аналізі та узагальненні отриманих результатів).*

12. Іванов ВП, Колесник МО, Колесник ОМ. Клінічна характеристика пацієнтів із систолічною хронічною серцевою недостатністю залежно від порушень обміну заліза. Ефективність феротерапії. Матеріали XV міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2018»; 2018 Квіт 18-20; Вінниця. Вінниця: ВНМУ; 2018, с. 304-305. *(Здобувач здійснила набір та обстеження частини хворих, статистичне опрацювання матеріалу, брала участь в аналізі та узагальненні отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

13. Колесник МО. Клініко-інструментальні характеристики пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від характеру порушень обміну заліза. Матеріали 88 науково-практичної конференції студентів і молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині»; 2019 Бер 28-30; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ: ІФНМУ; 2019, с. 92-93.

14. Колесник МО. Гематологічні параметри хворих хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від варіанту залізодефіциту. Матеріали науково-практичної конференції Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів»; 2019 Квіт 11; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ: ІФНМУ; 2019, с. 47-49.

15. Колесник МО. Функціональний стан та толерантність до фізичного навантаження хворих хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від характеру порушень обміну заліза. Збірник тез «80-ї загальноуніверситетської наукової конференції студентів та молодих вчених»; 2019 Квіт 10-12; Львів. Львів: ЛНМУ; 2019, с. 76-77.

16. Колесник М.О. Взаємозв'язки між гематологічними параметрами й функціональним станом пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка з супутнім залізодефіцитом. «XXIII Міжнародний медичний конгрес молодих вчених»; 2019 Квіт 15-17; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2019, с. 13-14.

17. Іванов ВП, Колесник МО, Колесник ОМ. Показники обміну заліза як маркери тяжкого перебігу хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка при супутньому залізодефіциті. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб»; 2019 Квіт 25; Вінниця. Вінниця: ВНМУ; 2019 с. 22-23. *(Здобувач здійснила набір та обстеження частини хворих, статистичне опрацювання матеріалу, брала участь в аналізі та узагальненні отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

18. Колесник МО. Корекція латентного залізодефіциту у хворих із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. Анатована програма XXII науково-практичної конференції кафедри внутрішньої медицини №3 ВНМУ ім. М.І. Пирогова «Стандарти діагностики та лікування внутрішніх захворювань з урахуванням рекомендацій доказової медицини»; 2019 Вер 18; Вінниця. Вінниця: ВНМУ; 2019 с. 5-6.

19. Колесник МО., Колесник ОМ. Структурно-функціональні зміни міокарда в хворих із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від характеру порушень обміну заліза. Матеріали XVII науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2020»; 2020 Квіт 8-10; Вінниця. Вінниця: ВНМУ; 2020 с. 493-494. *(Здобувач здійснила набір та обстеження частини хворих, статистичне опрацювання матеріалу, брала участь в аналізі та узагальненні отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

### **Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації**

20. Іванов ВП, Колесник МО, Колесник ОМ, Іванова ЄІ. Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності з коморбідним залізодефіцитом, клініко-прогностичне значення корекції залізодефіциту. Кардиология: от науки к практике. 2015; 3 (16): 61-85. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, проведено збір матеріалу та виконано написання тексту. Співавтори проф. Іванов В. П. надавав консультативну допомогу, доц. Колесник О. М. – належить технічне оформлення роботи, ас. Іванова Є. І. редагування рукопису).*

21. Іванов ВП, Колесник МО, Колесник ОМ, Іванова ЄІ. Проблема лікування анемії в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю. Медичні перспективи. 2018; 1. ч. 2: 34-43. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, проведено збір матеріалу та виконано написання тексту. Співавтори проф. Іванов В. П. надавав консультативну допомогу, доц. Колесник О. М. – належить технічне оформлення роботи, ас. Іванова Є. І. редагування рукопису).*

22. Іванов ВП, Колесник МО, Колесник ОМ, Іванова ЄІ. Анемії в ракурсі проблеми хронічної серцевої недостатності: патогенез і лабораторна діагностика. Acta medica Leopoliensia. 2018; 2: 69-76. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, проведено збір матеріалу та виконано написання тексту. Співавтори проф. Іванов В. П. надавав консультативну допомогу, доц. Колесник О. М. – належить технічне оформлення роботи, ас. Іванова Є. І. редагування рукопису).*

## ДОДАДОК Б

### Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Іванов ВП, Колесник МО. Вплив залізодефіциту на структурно-функціональний стан серцево-судинної системи та якості життя пацієнтів із систолічною хронічною серцевою недостатністю. В.: Константинович ТВ, редактор. Матеріали Терапевтичної конференції молодих вчених ВНМУ імені М. І. Пирогова клініки МКЛ № 1 м. Вінниці; 2017 Лют 10; Вінниця. Вінниця: ВНМУ; 2017, с. 12. – Публікація тез, усна доповідь.

2. Колесник МО, Верхованцев ДС, Демчишин ЯМ. Клінічні особливості перебігу систолічної хронічної серцевої недостатності із супутнім латентним залізодефіцитом. Матеріали «XXII міжнародного конгресу студентів і молодих вчених»; 2018 Квіт 23-25; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2018, с. 12-13. – Публікація тез, усна доповідь.

3. Іванов ВП, Колесник МО, Колесник ОМ. Клінічна характеристика пацієнтів із систолічною хронічною серцевою недостатністю залежно від порушень обміну заліза. Ефективність феротерапії. Матеріали XV міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2018»; 2018 Квіт 18-20; Вінниця. Вінниця: ВНМУ; 2018, с. 304-305. – Публікація тез, усна доповідь.

4. Колесник МО. Клініко-інструментальні характеристики пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від характеру порушень обміну заліза. Матеріали 88 науково-практичної конференції студентів і молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині»; 2019 Бер 28-30; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ: ІФНМУ; 2019, с. 92-93. – Публікація тез, стендова доповідь.

5. Колесник МО. Гематологічні параметри хворих хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від варіанту залізодефіциту. Матеріали науково-практичної конференції Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів»; 2019 Квіт

11; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ: ІФНМУ; 2019, с. 47-49. – Публікація тез, стендова доповідь.

6. Колесник МО. Функціональний стан та толерантність до фізичного навантаження хворих хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від характеру порушень обміну заліза. Збірник тез «80-ї загальноуніверситетської наукової конференції студентів та молодих вчених»; 2019 Квіт 10-12; Львів. Львів: ЛНМУ; 2019, с. 76-77. – Публікація тез, стендова доповідь.

7. Колесник М.О. Взаємозв'язки між гематологічними параметрами й функціональним станом пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка з супутнім залізодефіцитом. «XXIII Міжнародний медичний конгрес молодих вчених»; 2019 Квіт 15-17; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ; 2019, с. 13-14. – Публікація тез, усна доповідь.

8. Іванов ВП, Колесник МО, Колесник ОМ. Показники обміну заліза як маркери тяжкого перебігу хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка при супутньому залізодефіциті. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб»; 2019 Квіт 25; Вінниця. Вінниця: ВНМУ; 2019 с. 22-23. – Публікація тез.

9. Колесник МО. Корекція латентного залізодефіциту у хворих із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. Анатована програма XXII науково-практичної конференції кафедри внутрішньої медицини №3 ВНМУ ім. М.І. Пирогова «Стандарти діагностики та лікування внутрішніх захворювань з урахуванням рекомендацій доказової медицини»; 2019 Вер 18; Вінниця. Вінниця: ВНМУ; 2019 с. 5-6. – Публікація тез, стендова доповідь.

10. Колесник МО., Колесник ОМ. Структурно-функціональні зміни міокарда в хворих із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від характеру порушень обміну заліза. Матеріали XVII науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з

міжнародною участю «Перший крок в науку – 2020»; 2020 Квіт 8-10; Вінниця.  
Вінниця: ВНМУ; 2020 с. 493-494. – Публікація тез.

## ДОДАТОК В

## Таблиці

**Таблиця В.5.1 – Зміни показників червоного паростка крові та показників обміну заліза у хворих на ХСНзнФВ із функціональним латентним ЗД без феротерапії через 6 місяців спостереження**

| Показники                      | n=18                    |                         |                         |                   |
|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|
|                                | Вихідні значення        | Через 6 місяців         | Динаміка, %             | p <sub>вз-6</sub> |
| <b>Hgb, г/л</b>                | 137,0<br>(130,0; 146,0) | 123,5<br>(116,0; 134,0) | -9,10<br>(-10,7; -5,80) | <b>&lt;0,001</b>  |
| <b>Rbc, ×10<sup>12</sup>/л</b> | 4,57<br>(4,20; 4,90)    | 4,30<br>(4,0; 4,60)     | -5,60<br>(-6,40; -4,70) | <b>&lt;0,001</b>  |
| <b>Hct</b>                     | 0,41<br>(0,39; 0,43)    | 0,38<br>(0,35; 0,40)    | -7,80<br>(-10,2; -6,90) | <b>&lt;0,001</b>  |
| <b>MCV, фл</b>                 | 88,9<br>(83,1; 93,2)    | 86,3<br>(82,0; 88,4)    | -1,90<br>(-4,40; -1,10) | <b>&lt;0,001</b>  |
| <b>MCH, пг</b>                 | 29,5<br>(29,5; 30,5)    | 27,9<br>(27,2; 28,6)    | -3,90<br>(-5,80; -0,70) | <b>0,002</b>      |
| <b>MCHC, г/л</b>               | 339,3<br>(320,9; 351,3) | 333,7<br>(305,5; 348,6) | -0,43<br>(-5,10; 2,75)  | <b>0,04</b>       |
| <b>ЗС, мкмоль/л</b>            | 8,95<br>(8,50; 10,3)    | 7,20<br>(6,50; 8,0)     | -14,1<br>(-28,4; -6,90) | <b>0,002</b>      |
| <b>Феритин, мкг/л</b>          | 138,0<br>(124,0; 232,0) | 187,5<br>(156,0; 245,0) | 11,7<br>(-2,90; 44,2)   | <b>0,05</b>       |
| <b>НТЗ, %</b>                  | 16,1<br>(13,5; 17,7)    | 11,6<br>(10,1; 18,0)    | -13,4<br>(-30,6; -2,20) | <b>0,02</b>       |
| <b>ЗЗЗС, мкмоль/л</b>          | 61,3<br>(53,0; 66,0)    | 56,5<br>(54,0; 65,0)    | -1,20<br>(-11,8; 4,7)   | <b>0,28</b>       |

Примітка. p<sub>вз-6</sub> – достовірність різниці між вихідними значеннями та після 6 місяців лікування.

**Таблиця В.5.2 – Зміни показників червоного паростка крові та показників обміну заліза у хворих на ХСНзнФВ із абсолютним латентним ЗД без феротерпапії через 6 місяців спостереження**

| Показники                      | n=12                    |                         |                         |                   |
|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|
|                                | Вихідні значення        | Через 6 місяців         | Динаміка, %             | p <sub>вз-6</sub> |
| <b>Hgb, г/л</b>                | 132,0<br>(130,0; 141,0) | 116,0<br>(110,0; 124,5) | -11,7<br>(-16,2; -8,90) | <b>0,002</b>      |
| <b>Rbc, ×10<sup>12</sup>/л</b> | 4,90<br>(4,40; 5,17)    | 4,65<br>(4,20; 4,8)     | -6,0<br>(-7,10; -4,50)  | <b>0,002</b>      |
| <b>Hct</b>                     | 0,40<br>(0,39; 0,43)    | 0,37<br>(0,35; 0,39)    | -7,80<br>(-8,90; -7,30) | <b>0,002</b>      |
| <b>MCV, фл</b>                 | 81,6<br>(78,3; 87,9)    | 80,7<br>(76,7; 85,4)    | -2,0<br>(-3,30; -1,50)  | <b>0,01</b>       |
| <b>MCH, пг</b>                 | 28,1<br>(26,5; 29,3)    | 25,5<br>(24,3; 27,1)    | -6,40<br>(-11,2; -3,70) | <b>0,003</b>      |
| <b>MCHC, г/л</b>               | 342,8<br>(320,8; 349,9) | 319,6<br>(308,2; 335,9) | -5,0<br>(-9,50; -1,0)   | <b>0,01</b>       |
| <b>ЗС, мкмоль/л</b>            | 8,60<br>(7,50; 9,55)    | 6,80<br>(5,85; 7,95)    | -19,4<br>(-30,7; -8,80) | <b>0,002</b>      |
| <b>Феритин, мкг/л</b>          | 72,0<br>(46,0; 78,0)    | 64,0<br>(40,0; 79,0)    | -17,7<br>(-43,4; 88,7)  | 0,90              |
| <b>НТЗ, %</b>                  | 13,1<br>(10,7; 14,8)    | 9,10<br>(7,25; 11,8)    | -24,7<br>(-44,4; -11,6) | <b>0,002</b>      |
| <b>ЗЗЗС, мкмоль/л</b>          | 65,5<br>(61,3; 70,5)    | 74,0<br>(67,0; 77,0)    | 12,9<br>(2,0; 19,1)     | <b>0,03</b>       |

Примітка. p<sub>вз-6</sub> – достовірність різниці між вихідними значеннями та після 6 місяців лікування.

**Таблиця В.5.3 – Порівняння показників червоного паростка крові та обміну заліза у хворих на ХСНзнФВ із абсолютним латентним ЗД з та без 6-місячної феротерапії**

| Показники                 | Абсолютний латентний ЗД (n=42)  |                                      | p <sub>1-2</sub> |
|---------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------|
|                           | 1. 6-місячна феротерапія (n=30) | 2. Без 6-місячної феротерапії (n=12) |                  |
| Hgb, г/л                  |                                 |                                      |                  |
| Вихідні значення          | 133,0 (130,0; 139,0)            | 132,0 (130,0; 141,0)                 | 0,94             |
| Через 6 місяців           | 156,0 (150,0; 163,0)            | 116,0 (110,0; 124,5)                 | <0,001           |
| Динаміка, %               | +17,3 (+15,3; +17,2)            | -11,7 (-16,2; -8,90)                 | <0,001           |
| p <sub>вз-6</sub>         | <0,001                          | 0,002                                |                  |
| Rbc, ×10 <sup>12</sup> /л |                                 |                                      |                  |
| Вихідні значення          | 4,59 (4,50; 5,0)                | 4,90 (4,40; 5,17)                    | 0,59             |
| Через 6 місяців           | 4,80 (4,60; 5,20)               | 4,65 (4,20; 4,80)                    | 0,025            |
| Динаміка, %               | +4,57 (+2,22; +4,0)             | -6,0 (-7,10; -4,50)                  | <0,001           |
| p <sub>вз-6</sub>         | <0,001                          | 0,002                                |                  |
| Hct                       |                                 |                                      |                  |
| Вихідні значення          | 0,39 (0,38; 0,41)               | 0,40 (0,39; 0,43)                    | 0,35             |
| Через 6 місяців           | 0,43 (0,41; 0,44)               | 0,37 (0,35; 0,39)                    | 0,009            |
| Динаміка, %               | +10,2 (+7,90; +7,30)            | -7,80 (-8,90; -7,30)                 | <0,001           |
| p <sub>вз-6</sub>         | <0,001                          | 0,002                                |                  |
| MCV, фл                   |                                 |                                      |                  |
| Вихідні значення          | 84,6 (81,25; 86,7)              | 81,6 (78,3; 87,9)                    | 0,77             |
| Через 6 місяців           | 87,4 (84,8; 89,8)               | 80,7 (76,7; 85,4)                    | <0,001           |
| Динаміка, %               | +3,30 (+4,30; +3,70)            | -2,0 (-3,30; -1,50)                  | <0,001           |
| p <sub>вз-6</sub>         | <0,001                          | 0,01                                 |                  |
| MCH, пг                   |                                 |                                      |                  |
| Вихідні значення          | 28,3 (27,3; 29,25)              | 28,1 (26,5; 29,3)                    | 0,94             |
| Через 6 місяців           | 31,5 (29,9; 33,6)               | 25,5 (24,3; 27,1)                    | <0,001           |
| Динаміка, %               | +11,3 (+9,50; +14,8)            | -6,40 (-11,2; -3,70)                 | <0,001           |
| p <sub>вз-6</sub>         | <0,001                          | 0,003                                |                  |

Продовження табл. В.5.3

| МСНС, г/л        |                            |                         |        |
|------------------|----------------------------|-------------------------|--------|
| Вихідні значення | 341,0 (331,1; 347,5)       | 342,8 (320,8; 349,9)    | 0,75   |
| Через 6 місяців  | 368,6 (348,8; 379,5)       | 319,6 (308,2; 335,9)    | <0,001 |
| Динаміка, %      | +8,10 (+5,30; +9,20)       | -5,0 (-9,50; -1,0)      | <0,001 |
| $p_{вз-6}$       | <0,001                     | 0,01                    |        |
| ЗС, мкмоль/л     |                            |                         |        |
| Вихідні значення | 8,70 (7,90; 9,60)          | 8,60 (7,50; 9,55)       | 0,92   |
| Через 6 місяців  | 23,0 (18,0; 25,9)          | 6,80 (5,85; 7,95)       | <0,001 |
| Динаміка, %      | +164,0<br>(+127,8; +169,8) | -19,4<br>(-30,7; -8,80) | <0,001 |
| $p_{вз-6}$       | <0,001                     | 0,002                   |        |
| Феритин, мкг/л   |                            |                         |        |
| Вихідні значення | 70,0 (46,0; 78,0)          | 72 (46; 78)             | 0,81   |
| Через 6 місяців  | 144,0 (104,0; 167,0)       | 64 (40; 79)             | <0,001 |
| Динаміка, %      | +105,7<br>(+126,0; +114,0) | -17,7<br>(-43,4; 88,7)  | 0,002  |
| $p_{вз-6}$       | <0,001                     | 0,90                    |        |
| НТЗ, %           |                            |                         |        |
| Вихідні значення | 12,5 (11,8; 14,6)          | 13,1 (10,7; 14,8)       | 0,73   |
| Через 6 місяців  | 37,2 (31,0; 44,2)          | 9,1 (7,25; 11,8)        | <0,001 |
| Динаміка, %      | +198,0<br>(+162,7; +202,7) | -24,7<br>(-44,4; -11,6) | <0,001 |
| $p_{вз-6}$       | <0,001                     | 0,002                   |        |
| ЗЗЗС, мкмоль/л   |                            |                         |        |
| Вихідні значення | 67,5 (62,5; 73,0)          | 65,5 (61,3; 70,5)       | 0,29   |
| Через 6 місяців  | 58,0 (55,4; 64,0)          | 74,0 (67,0; 77)         | <0,001 |
| Динаміка, %      | -13,4 (-11,36; -12,3)      | 12,9 (2,0; 19,1)        | <0,001 |
| $p_{вз-6}$       | <0,001                     | 0,03                    |        |

Примітка.  $p_{вз-6}$  – достовірність різниці між вихідними значеннями та після 6 місяців лікування.

**Таблиця В.5.4 – Зміни ЕхоКГ показників у хворих на ХСНзнФВ із латентним ЗД після 6-місячного лікування**

| <b>ЕхоКГ показники</b>         | <b>n=60</b>             |                         |                         |                         |
|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                                | <b>Вихідні значення</b> | <b>Через 6 місяців</b>  | <b>Динаміка, %</b>      | <b>p<sub>вз-6</sub></b> |
| <b>КДР, мм</b>                 | 56,0<br>(53,0; 64,0)    | 54,7<br>(50,3; 63,0)    | -2,30<br>(-3,80; -1,80) | <b>&lt;0,001</b>        |
| <b>КСР, мм</b>                 | 45,9<br>(43,7; 53,0)    | 44,5<br>(41,7; 51,1)    | -3,90<br>(-5,90; -1,60) | <b>&lt;0,001</b>        |
| <b>КДО, мл</b>                 | 153,7<br>(135,3; 212,2) | 150,9<br>(123,1; 205,1) | -4,60<br>(-7,30; -0,30) | <b>&lt;0,001</b>        |
| <b>КСО, мл</b>                 | 97,1<br>(86,5; 135,3)   | 87,7<br>(73,0; 117,5)   | -12,3<br>(-16,2; -8,80) | <b>&lt;0,001</b>        |
| <b>ЛП, мм</b>                  | 47,0<br>(45,0; 50,0)    | 45,5<br>(44,0; 48,0)    | -2,20<br>(-4,20; 0,0)   | <b>&lt;0,001</b>        |
| <b>ІММЛШ (г/м<sup>2</sup>)</b> | 152,8<br>(126,9; 175,7) | 139,7<br>(120,9; 158,5) | -5,20<br>(-8,20; -3,10) | <b>&lt;0,001</b>        |
| <b>dA, мм</b>                  | 35,0<br>(33,0; 39,0)    | 35,0<br>(32,1; 39,0)    | 0,0<br>(-2,40; 0,0)     | 0,22                    |
| <b>ПШ, мм</b>                  | 36,0<br>(33,5; 40,0)    | 36,0<br>(32,9; 39,5)    | -2,20<br>(-2,90; 0,0)   | <b>0,001</b>            |
| <b>ФВ, %</b>                   | 36,0<br>(35,1; 38,7)    | 41,9<br>(39,0; 43,7)    | 16,1<br>(9,40; 21,0)    | <b>&lt;0,001</b>        |

Примітка. p<sub>вз-6</sub> – достовірність різниці між вихідними значеннями та після 6 місяців лікування.

**Таблиця В.5.5 – Порівняння ЕхоКГ показників у хворих на ХСНзНФВ  
із латентним ЗД з та без 6-місячної феротерапії**

| ЕхоКГ<br>показники | Латентний ЗД (n=60)                   |                                            | p <sub>1-2</sub> |
|--------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------|------------------|
|                    | 1. 6-місячна<br>феротерапія<br>(n=30) | 2. Без 6-місячної<br>феротерапії<br>(n=30) |                  |
| КДР, мм            |                                       |                                            |                  |
| Вихідні значення   | 56,0 (53,0; 61)                       | 56,0 (54,0; 66,0)                          | 0,67             |
| Через 6 місяців    | 54,3 (50,8; 58,8)                     | 54,8 (50,0; 64,0)                          | 0,86             |
| Динаміка, %        | -2,70 (-3,90; -0,14)                  | -2,10 (-3,70; -1,90)                       | 0,79             |
| p <sub>вз-6</sub>  | <0,001                                | <0,001                                     |                  |
| КСР, мм            |                                       |                                            |                  |
| Вихідні значення   | 45,9 (44,0; 50,6)                     | 46,3 (43,6; 54,0)                          | 0,91             |
| Через 6 місяців    | 44,8 (41,7; 50,8)                     | 44,2 (40,0; 53,0)                          | 0,88             |
| Динаміка, %        | -3,90 (-5,30; -0,96)                  | -3,90 (-6,50; -2,20)                       | 0,35             |
| p <sub>вз-6</sub>  | <0,001                                | <0,001                                     |                  |
| КДО, мл            |                                       |                                            |                  |
| Вихідні значення   | 153,6 (135,3; 186,9)                  | 153,6 (141,3; 223,6)                       | 0,67             |
| Через 6 місяців    | 150,9<br>(123,8; 202,6)               | 150,6<br>(121,9; 207,6)                    | 0,85             |
| Динаміка, %        | -3,90 (-6,70; 0,0)                    | -4,80 (-7,60; -4,10)                       | 0,056            |
| p <sub>вз-6</sub>  | <0,001                                | <0,001                                     |                  |
| КСО, мл            |                                       |                                            |                  |
| Вихідні значення   | 97,1 (87,7; 121,6)                    | 99,1 (85,8; 141,3)                         | 0,91             |
| Через 6 місяців    | 88,2 (73,9; 114,7)                    | 86,7 (72,1; 120,0)                         | 0,91             |
| Динаміка, %        | -10,9 (-14,9; -7,60)                  | -13,3 (-16,7; -10,1)                       | 0,11             |
| p <sub>вз-6</sub>  | <0,001                                | <0,001                                     |                  |
| ЛП, мм             |                                       |                                            |                  |
| Вихідні значення   | 48,0 (45,0; 50,0)                     | 46,0 (45,0; 48,0)                          | 0,23             |
| Через 6 місяців    | 46,0 (44,0; 49,0)                     | 45,0 (44,0; 48,)                           | 0,38             |
| Динаміка, %        | -2,20 (-4,20; 0,0)                    | -2,20 (-3,90; 0,0)                         | 0,36             |
| p <sub>вз-6</sub>  | <0,001                                | 0,004                                      |                  |

Продовження табл. В.5.5

| <b>ІММЛШ, г/м<sup>2</sup></b> |                      |                      |      |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|------|
| <b>Вихідні значення</b>       | 151,7 (129,9; 164,8) | 152,8 (122,6; 179,4) | 0,98 |
| <b>Через 6 місяців</b>        | 139,4 (126,8; 154)   | 141,8 (117,0; 165,0) | 0,85 |
| <b>Динаміка, %</b>            | -5,90 (-9,60; -3,10) | -5,10 (-7,20; -3,20) | 0,45 |
| <b>p<sub>вз-6</sub></b>       | <b>&lt;0,001</b>     | <b>&lt;0,001</b>     |      |
| <b>dA, мм</b>                 |                      |                      |      |
| <b>Вихідні значення</b>       | 35,0 (33,0; 38,0)    | 37,0 (33,0; 39,0)    | 0,57 |
| <b>Через 6 місяців</b>        | 35,0 (32,2; 38,0)    | 36,0 (32,2; 40,0)    | 0,56 |
| <b>Динаміка, %</b>            | 0,0 (-2,50; 0,0)     | 0,0 (0,0; 0,0)       | 0,83 |
| <b>p<sub>вз-6</sub></b>       | 0,31                 | 0,47                 |      |
| <b>ПШ, мм</b>                 |                      |                      |      |
| <b>Вихідні значення</b>       | 41,4 (35,3; 44,5)    | 38,7 (35,2; 45,0)    | 0,19 |
| <b>Через 6 місяців</b>        | 34,8 (32,9; 38,8)    | 36,9 (33,9; 41,8)    | 0,18 |
| <b>Динаміка, %</b>            | -2,20 (-3,20; 0,0)   | -2,20 (-2,80; 0,0)   | 0,53 |
| <b>p<sub>вз-6</sub></b>       | <b>0,01</b>          | <b>0,03</b>          |      |
| <b>ФВ, %</b>                  |                      |                      |      |
| <b>Вихідні значення</b>       | 35,8 (34,9; 37,9)    | 37,4 (35,5; 39,0)    | 0,07 |
| <b>Через 6 місяців</b>        | 41,4 (38,6; 43,5)    | 42,3 (39,3; 44,1)    | 0,52 |
| <b>Динаміка, %</b>            | 16,3 (9,40; 22,2)    | 12,7 (9,30; 18,8)    | 0,35 |
| <b>p<sub>вз-6</sub></b>       | <b>&lt;0,001</b>     | <b>&lt;0,001</b>     |      |

Примітка. p<sub>вз-6</sub> – достовірність різниці між вихідними значеннями та після 6 місяців лікування.

**Таблиця В.6.1 – Порівняння показників червоного паростка крові та обміну заліза у хворих на ХСНзнФВ із ЗДА після 6-місячної феротерапії з та без L-карнітину**

| Гематологічні показники   | ЗДА (n=62)            |                                       | p <sub>1-2</sub> |
|---------------------------|-----------------------|---------------------------------------|------------------|
|                           | 1. Феротерапія (n=32) | 2. Феротерапія із L-карнітином (n=30) |                  |
| Hgb, г/л                  |                       |                                       |                  |
| Вихідні значення          | 106,5 (96,5; 116,5)   | 108,0 (97,0; 116,0)                   | 0,90             |
| Через 6 місяців           | 138,0 (131,5; 147,0)  | 141,0 (134,0; 147,0)                  | 0,43             |
| Динаміка, %               | +28,6 (+25,3; +34,5)  | +31,6 (+24,8; +36,8)                  | 0,53             |
| p <sub>вз-6</sub>         | <0,001                | <0,001                                |                  |
| Rbc, ×10 <sup>12</sup> /л |                       |                                       |                  |
| Вихідні значення          | 4,25 (3,90; 4,48)     | 3,90 (3,87; 4,45)                     | 0,25             |
| Через 6 місяців           | 4,60 (4,35; 4,90)     | 4,60 (4,30; 4,90)                     | 0,83             |
| Динаміка, %               | +8,90 (+3,90; +14,6)  | +11,5 (+5,6; +15,6)                   | 0,24             |
| p <sub>вз-6</sub>         | <0,001                | <0,001                                |                  |
| Hct                       |                       |                                       |                  |
| Вихідні значення          | 0,32 (0,32; 0,36)     | 0,32 (0,31; 0,35)                     | 0,50             |
| Через 6 місяців           | 0,37 (0,35; 0,41)     | 0,39 (0,37; 0,40)                     | 0,17             |
| Динаміка, %               | +12,5 (+9,20; +21,5)  | +19,6 (+14,1; +25,0)                  | <b>0,046</b>     |
| p <sub>вз-6</sub>         | <0,001                | <0,001                                |                  |
| MCV, фл                   |                       |                                       |                  |
| Вихідні значення          | 80,5 (77,1; 81,9)     | 81,9 (79,5; 83,3)                     | 0,06             |
| Через 6 місяців           | 83,8 (77,2; 86,8)     | 85,8 (80; 90)                         | 0,07             |
| Динаміка, %               | +6 (-1,5; +10,7)      | +6,7 (+0,4; +10,8)                    | 0,91             |
| p <sub>вз-6</sub>         | <b>0,008</b>          | <b>0,003</b>                          |                  |
| MCH, пг                   |                       |                                       |                  |
| Вихідні значення          | 25,6 (23,2; 28,0)     | 26,4 (24,5; 27,2)                     | 0,61             |
| Через 6 місяців           | 29,3 (28,4; 31,1)     | 30,3 (29,5; 31,4)                     | 0,20             |
| Динаміка, %               | +17,6 (+8,0; +28,0)   | +15,9 (+8,30; +22,2)                  | 0,90             |
| p <sub>вз-6</sub>         | <0,001                | <0,001                                |                  |

Продовження табл. В.6.1

| <b>МСНС, г/л</b>        |                                                 |                                                  |      |
|-------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------|
| <b>Вихідні значення</b> | 318 (308,7; 327,9)                              | 322,7 (312,5; 340,6)                             | 0,17 |
| <b>Через 6 місяців</b>  | 358 (339,2; 384)                                | 351,9 (343,6; 371)                               | 0,60 |
| <b>Динаміка, %</b>      | +12,6 (+7,5; +19,6)                             | +9,4 (+0,80; +14,8)                              | 0,15 |
| <b>p<sub>вз-6</sub></b> | <b>&lt;0,001</b>                                | <b>&lt;0,001</b>                                 |      |
| <b>ЗС, мкмоль/л</b>     |                                                 |                                                  |      |
| <b>Вихідні значення</b> | 7,90 (6,20; 10,3)                               | 9,55 (6,40; 11,2)                                | 0,35 |
| <b>Через 6 місяців</b>  | 15,3 (12,9; 18,0)                               | 16,0 (13,7; 18,4)                                | 0,45 |
| <b>Динаміка, %</b>      | +82,6<br>(+63,6; збільшення у<br>2,1 рази)      | +87,2<br>(+62,8; збільшення у<br>2,1 рази)       | 0,91 |
| <b>p<sub>вз-6</sub></b> | <b>&lt;0,001</b>                                | <b>&lt;0,001</b>                                 |      |
| <b>Феритин, мкг/л</b>   |                                                 |                                                  |      |
| <b>Вихідні значення</b> | 63,0 (41,0; 82,5)                               | 43,5 (31,0; 76,0)                                | 0,23 |
| <b>Через 6 місяців</b>  | 133,5 (99,0; 179,0)                             | 119,0 (104,0; 158,0)                             | 0,44 |
| <b>Динаміка, %</b>      | Збільшення у 2,3<br>рази<br>(+90,4; у 3,2 рази) | Збільшення у 2,5<br>рази<br>(у 2,0; у 3,2 разів) | 0,30 |
| <b>p<sub>вз-6</sub></b> | <b>&lt;0,001</b>                                | <b>&lt;0,001</b>                                 |      |
| <b>НТЗ, %</b>           |                                                 |                                                  |      |
| <b>Вихідні значення</b> | 11,1 (8,0; 13,3)                                | 12,8 (8; 15,2)                                   | 0,27 |
| <b>Через 6 місяців</b>  | 23,7 (17,7; 30,0)                               | 27,0 (20,4; 32,3)                                | 0,30 |
| <b>Динаміка, %</b>      | Збільшення у 2,2<br>рази<br>(+77,8; у 2,8 рази) | Збільшення у 2,2<br>рази<br>(+76,8; у 2,8 рази)  | 0,86 |
| <b>p<sub>вз-6</sub></b> | <b>&lt;0,001</b>                                | <b>&lt;0,001</b>                                 |      |
| <b>ЗЗЗС, мкмоль/л</b>   |                                                 |                                                  |      |
| <b>Вихідні значення</b> | 77,0 (67,5; 87,7)                               | 74,1 (68,2; 86,5)                                | 0,82 |
| <b>Через 6 місяців</b>  | 65,5 (59,0; 74,5)                               | 64,1 (57,0; 69,0)                                | 0,36 |
| <b>Динаміка, %</b>      | -13,6 (-17,7; -7,40)                            | -17,8 (-22,5; -7,47)                             | 0,42 |
| <b>p<sub>вз-6</sub></b> | <b>&lt;0,001</b>                                | <b>&lt;0,001</b>                                 |      |

Примітка. p<sub>вз-6</sub> – достовірність різниці між вихідними значеннями та після 6 місяців лікування.

**Таблиця В.6.2 – Порівняння показників червоного паростка крові та показників обміну заліза у хворих на ХСНзпФВ із ЗДА після 6-місячної феротерапії залежно від кратності прийому сульфату заліза**

| Гематологічні показники   | ЗДА (n=62)                              |                                     | p <sub>1-2</sub> |
|---------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------|------------------|
|                           | 1. Некорегована стандартна доза<br>n=43 | 2. Корегована зменшена доза<br>n=19 |                  |
| Hgb, г/л                  |                                         |                                     |                  |
| Вихідні значення          | 109,0 (98,0; 116,0)                     | 100,0 (92,0; 117,0)                 | 0,11             |
| Через 6 місяців           | 142,0 (136,0; 148,0)                    | 131,0 (115,0; 140,0)                | <b>0,001</b>     |
| Динаміка, %               | +31,2<br>(+26,8; +36,7)                 | +25,0<br>(+20,2; +30,7)             | <b>0,005</b>     |
| p <sub>вз-6</sub>         | <b>&lt;0,001</b>                        | <b>0,001</b>                        |                  |
| Rbc, ×10 <sup>12</sup> /л |                                         |                                     |                  |
| Вихідні значення          | 4,10 (3,88; 4,45)                       | 4,10 (3,90; 4,73)                   | 0,73             |
| Через 6 місяців           | 4,60 (4,30; 4,90)                       | 4,60 (4,20; 4,90)                   | 0,64             |
| Динаміка, %               | +12,2<br>(+6,70; +15,6)                 | +6,30<br>(+4,60; +9,70)             | <b>0,047</b>     |
| p <sub>вз-6</sub>         | <b>&lt;0,001</b>                        | <b>0,001</b>                        |                  |
| Hct                       |                                         |                                     |                  |
| Вихідні значення          | 0,32 (0,32; 0,36)                       | 0,32 (0,3; 0,37)                    | 0,52             |
| Через 6 місяців           | 0,39 (0,37; 0,42)                       | 0,36 (0,35; 0,4)                    | 0,09             |
| Динаміка, %               | +18,6<br>(+10,2; +25,0)                 | +13,3<br>(+10,3; +20)               | 0,1              |
| p <sub>вз-6</sub>         | <b>&lt;0,001</b>                        | <b>&lt;0,001</b>                    |                  |
| MCV, фл                   |                                         |                                     |                  |
| Вихідні значення          | 80,8 (79,2; 82,6)                       | 80,4 (76,4; 82,0)                   | 0,27             |
| Через 6 місяців           | 85,7 (79,6; 88,9)                       | 82,0 (78,2; 85,7)                   | 0,12             |
| Динаміка, %               | +6,10 (-0,65; +10,8)                    | +7,80 (-1,30; +11,4)                | 0,89             |
| p <sub>вз-6</sub>         | <b>&lt;0,001</b>                        | <b>0,03</b>                         |                  |
| MCH, пг                   |                                         |                                     |                  |
| Вихідні значення          | 26,9 (24,5; 28,0)                       | 24,9 (22,2; 26,7)                   | 0,06             |
| Через 6 місяців           | 30,6 (28,9; 31,5)                       | 28,4 (26,9; 30,1)                   | <b>0,003</b>     |
| Динаміка, %               | +16,9<br>(+7,96; +22,2)                 | +16,5<br>(+8,30; +20,2)             | 0,48             |
| p <sub>вз-6</sub>         | <b>&lt;0,001</b>                        | <b>&lt;0,001</b>                    |                  |

Продовження табл. В.6.2

| <b>МСНС, г/л</b>        |                                                 |                              |                  |
|-------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------|------------------|
| <b>Вихідні значення</b> | 322,2 (313,6; 339,4)                            | 317,2 (303,4; 321)           | 0,07             |
| <b>Через 6 місяців</b>  | 361 (346,5; 377,5)                              | 347,2 (328,6; 366,7)         | <b>0,03</b>      |
| <b>Динаміка, %</b>      | +13,2 (+6,88; +18,8)                            | +9 (+6,3; +14,6)             | 0,21             |
| <b>p<sub>вз-6</sub></b> | <b>&lt;0,001</b>                                | <b>&lt;0,001</b>             |                  |
| <b>ЗС, мкмоль/л</b>     |                                                 |                              |                  |
| <b>Вихідні значення</b> | 8,80 (7,60; 11,4)                               | 7,60 (5,10; 10,0)            | 0,08             |
| <b>Через 6 місяців</b>  | 17,2 (14,9; 19,3)                               | 12,6 (9,90; 14,4)            | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Динаміка, %</b>      | +91,7<br>(+70,5; у 2,3 рази)                    | +72,9<br>(+41,9; +90,0)      | <b>0,006</b>     |
| <b>p<sub>вз-6</sub></b> | <b>&lt;0,001</b>                                | <b>&lt;0,001</b>             |                  |
| <b>Феритин, мкг/л</b>   |                                                 |                              |                  |
| <b>Вихідні значення</b> | 53,0 (38,0; 83,0)                               | 53,0 (29,0; 81,0)            | 0,7              |
| <b>Через 6 місяців</b>  | 149,0 (112,0; 179,0)                            | 93,0 (84,0; 123,0)           | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Динаміка, %</b>      | Збільшення у 2,6 рази<br>(у 2,2; у 3,5 разів)   | +90,2<br>(+51,8; у 2,5 рази) | <b>0,002</b>     |
| <b>p<sub>вз-6</sub></b> | <b>&lt;0,001</b>                                | <b>&lt;0,001</b>             |                  |
| <b>НТЗ, %</b>           |                                                 |                              |                  |
| <b>Вихідні значення</b> | 11,9 (9,32; 15,1)                               | 9,4 (6,1; 13,3)              | 0,12             |
| <b>Через 6 місяців</b>  | 27,2 (21,2; 32,9)                               | 17,3 (12,5; 24,5)            | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Динаміка, %</b>      | Збільшення у 2,3<br>рази<br>(+92,7; у 2,9 рази) | +81,3<br>(+51,7; у 2,2 рази) | <b>0,003</b>     |
| <b>p<sub>вз-6</sub></b> | <b>&lt;0,001</b>                                | <b>&lt;0,001</b>             |                  |
| <b>ЗЗЗС, мкмоль/л</b>   |                                                 |                              |                  |
| <b>Вихідні значення</b> | 75,0 (68,2; 86,5)                               | 78,0 (68,0; 89,8)            | 0,41             |
| <b>Через 6 місяців</b>  | 63,0 (57,0; 68,0)                               | 72,0 (59,0; 78,0)            | <b>0,007</b>     |
| <b>Динаміка, %</b>      | -16,9 (-23,5; -7,80)                            | -8,80 (-17,3; -5,6)          | <b>0,043</b>     |
| <b>p<sub>вз-6</sub></b> | <b>&lt;0,001</b>                                | <b>0,002</b>                 |                  |

Примітка. p<sub>вз-6</sub> – достовірність різниці між вихідними значеннями та після 6 місяців лікування.

**Таблиця В.6.3 – Зміни ЕхоКГ показників у хворих на ХСНзнФВ із ЗДА після лікування**

| <b>ЕхоКГ показники</b>         | <b>n=62</b>             |                         |                         |                         |
|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                                | <b>Вихідні значення</b> | <b>Через 6 місяців</b>  | <b>Динаміка, %</b>      | <b>p<sub>вз-6</sub></b> |
| <b>КДР, мм</b>                 | 60,0<br>(57,0; 65,0)    | 57,7<br>(54,0; 60,0)    | -5,80<br>(-7,60; -3,40) | <b>&lt;0,001</b>        |
| <b>КСР, мм</b>                 | 50,4<br>(47,0; 54,0)    | 48,0<br>(44,0; 49,0)    | -5,70<br>(-7,70; -3,90) | <b>&lt;0,001</b>        |
| <b>КДО, мл</b>                 | 180,0<br>(160,0; 216,0) | 161<br>(141,3; 180)     | -12,1<br>(-16,3; -3,3)  | <b>&lt;0,001</b>        |
| <b>КСО, мл</b>                 | 118,8<br>(103,0; 141,3) | 99,5<br>(84,0; 111,0)   | -16,3<br>(-18,2; -8,80) | <b>&lt;0,001</b>        |
| <b>ЛП, мм</b>                  | 47,0<br>(44,0; 50,0)    | 46,0<br>(44,0; 50,0)    | 0,0<br>(0,0; 0,0)       | <b>0,04</b>             |
| <b>ІММЛШ (г/м<sup>2</sup>)</b> | 168,5<br>(149,5; 186,5) | 153,5<br>(136,3; 171,8) | -8,90<br>(-13,0; -5,0)  | <b>&lt;0,001</b>        |
| <b>dA, мм</b>                  | 36,4<br>(33,5; 39,2)    | 35,0<br>(32,0; 38,0)    | -1,30<br>(-2,60; 0,0)   | <b>0,11</b>             |
| <b>ПШ, мм</b>                  | 38,5<br>(35,0; 42,0)    | 37,6<br>(34,0; 42,0)    | -2,10<br>(-2,90; 0,0)   | <b>0,03</b>             |
| <b>ФВ, %</b>                   | 34,8<br>(32,9; 35,8)    | 40,3<br>(38,3; 43,4)    | 17,9<br>(13,9; 21,0)    | <b>&lt;0,001</b>        |

Примітка. p<sub>вз-6</sub> – достовірність різниці між вихідними значеннями та після 6 місяців лікування.

**Таблиця В.6.4 – Порівняння ЕхоКГ показників у хворих на ХСНзнФВ із ЗДА після 6-місячної феротерапії з та без L-карнітину**

| ЕхоКГ<br>показники      | ЗДА (n=62)               |                                             | p <sub>1-2</sub> |
|-------------------------|--------------------------|---------------------------------------------|------------------|
|                         | 1. Феротерапія<br>(n=32) | 2. Феротерапія<br>із L-карнітином<br>(n=30) |                  |
| КДР, мм                 |                          |                                             |                  |
| Вихідні значення        | 59,0 (55,8; 62,9)        | 61,0 (59,0; 65,0)                           | 0,10             |
| Через 6 місяців         | 56,6 (54,0; 59,0)        | 58,0 (55,0; 60,0)                           | 0,36             |
| Динаміка, %             | -5,0 (-7,40; -1,83)      | -6,60 (-7,70; -4,0)                         | 0,10             |
| p <sub>вз-6</sub>       | <0,001                   | <0,001                                      |                  |
| КСР, мм                 |                          |                                             |                  |
| Вихідні значення        | 49,1 (46,3; 52,8)        | 52,0 (49,0; 54,2)                           | 0,10             |
| Через 6 місяців         | 47,0 (44,0; 49,0)        | 48,0 (46,0; 50,2)                           | 0,18             |
| Динаміка, %             | -4,80 (-7,50; -2,20)     | -6,0 (-8,70; -4,40)                         | 0,10             |
| p <sub>вз-6</sub>       | <0,001                   | <0,001                                      |                  |
| КДО, мл                 |                          |                                             |                  |
| Вихідні значення        | 173,2 (152,7; 197,7)     | 186,9 (173,2; 216,0)                        | 0,67             |
| Через 6 місяців         | 157,8 (140,6; 174,1)     | 163,3 (147,4; 180,0)                        | 0,60             |
| Динаміка, %             | -11,3 (-15,6; -2,90)     | -14,1 (-16,7; -4,90)                        | 0,30             |
| p <sub>вз-6</sub>       | <0,001                   | <0,001                                      |                  |
| КСО, мл                 |                          |                                             |                  |
| Вихідні значення        | 113,3 (101,3; 134,5)     | 129,5 (112,8; 142,5)                        | 0,07             |
| Через 6 місяців         | 95,7 (82,0; 107,7)       | 101,0 (86,0; 112,0)                         | 0,29             |
| Динаміка, %             | -17,1 (-22,0; -10,6)     | -19,4 (-24,9; -14,0)                        | 0,41             |
| p <sub>вз-6</sub>       | <0,001                   | <0,001                                      |                  |
| ЛП, мм                  |                          |                                             |                  |
| Вихідні значення        | 46,0 (44,0; 48,0)        | 47,5 (44,0; 52,0)                           | 0,28             |
| Через 6 місяців         | 45,0 (43,0; 49,0)        | 47,0 (44,0; 52,0)                           | 0,14             |
| Динаміка, %             | 0,0 (-2,30; 0,0)         | 0,0 (0,0; 0,0)                              | 0,30             |
| p <sub>вз-6</sub>       | 0,08                     | 0,12                                        |                  |
| ІММЛШ, г/м <sup>2</sup> |                          |                                             |                  |
| Вихідні значення        | 161,8 (145,6; 190,3)     | 171,2 (151,3; 184,5)                        | 0,98             |
| Через 6 місяців         | 154,5 (133,3; 178,6)     | 152,6 (140; 168,5)                          | 0,79             |
| Динаміка, %             | -8,50 (-10,2; -5,50)     | -9,9 (-12,1; -5,0)                          | 0,09             |
| p <sub>вз-6</sub>       | <0,001                   | <0,001                                      |                  |

Продовження табл. В.6.4

| <b>dA, мм</b>           |                    |                    |      |
|-------------------------|--------------------|--------------------|------|
| <b>Вихідні значення</b> | 35,0 (33,0; 38,5)  | 38,0 (35,0; 41,0)  | 0,20 |
| <b>Через 6 місяців</b>  | 33,0 (30,0; 36,0)  | 36,0 (32,0; 37,0)  | 0,28 |
| <b>Динаміка, %</b>      | -1,30 (-2,30; 0,0) | -2,60 (-2,50; 0,0) | 0,42 |
| <b>p<sub>вз-6</sub></b> | <b>0,002</b>       | <b>0,001</b>       |      |
| <b>ПШ, мм</b>           |                    |                    |      |
| <b>Вихідні значення</b> | 37,7 (34,0; 41,0)  | 40,5 (35,0; 45,0)  | 0,12 |
| <b>Через 6 місяців</b>  | 35,5 (33,5; 40,0)  | 39,0 (34,0; 44,0)  | 0,08 |
| <b>Динаміка, %</b>      | -2,70 (-3,70; 0,0) | -1,80 (-2,20; 0,0) | 0,31 |
| <b>p<sub>вз-6</sub></b> | <b>0,002</b>       | <b>0,05</b>        |      |
| <b>ФВ, %</b>            |                    |                    |      |
| <b>Вихідні значення</b> | 35,1 (32,6; 35,8)  | 34,7 (33,2; 35,7)  | 0,68 |
| <b>Через 6 місяців</b>  | 40,4 (38,4; 42,7)  | 41,9 (38,7; 45,9)  | 0,77 |
| <b>Динаміка, %</b>      | 16,4 (13,4; 22,0)  | 19,6 (14,5; 24,2)  | 0,25 |
| <b>p<sub>вз-6</sub></b> | <b>&lt;0,001</b>   | <b>&lt;0,001</b>   |      |

Примітка. p<sub>вз-6</sub> – достовірність різниці між вихідними значеннями та після 6 місяців лікування.

## ДОДАТОК Д

## Акти впровадження у лікувальний процес

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Директор клініки ІФНМУ  
к.мед.н, доцент

СЕМОТЮК М.М.

Дата 29 травня 2020 р.

## Акт впровадження

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у практичну медицину

**Назва роботи:** «Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду при різних гематологічних варіантах залізодефіциту, ефективність феро- та метаболічної терапії».

**1. Автор:** Колесник Марія Олегівна, здобувач кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

**2. Пропозиція для впровадження:** усім пацієнтам із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) проводити визначення рівня заліза сироватки крові, насичення трансферину залізом (НТЗ) та феритину, що надає можливість стратифікувати перебіг ХСН та моніторити ефективність феротерапії у якості додатку до стандартної терапії.

**3. Актуальність дослідження:** Важливим клінічним аспектом є те, що залізодефіцит (ЗД) значно поширений у пацієнтів із серцево-судинною патологією, володіє та проявляється неспецифічними симптомами і діагностувати його можливо лише за допомогою визначення біохімічних показників обміну заліза. Поряд з цим відомо, що ЗД при ХСН, незалежно від наявності анемічного синдрому, слугує чинником несприятливого прогнозу, зниження фізичної активності та якості життя пацієнтів. Відповідно, корекція супутнього навіть латентного ЗД, має вагомe значення для клінічного стану та прогнозу пацієнта з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ. Однак, що стосується клінічної практики, лабораторне визначення показників обміну заліза при відсутності анемічного синдрому не входить до переліку обов'язкового діагностичного алгоритму в пацієнтів із ХСН.

**4. Установа – розробник:** кафедра внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

**5. Джерело інформації:** Колесник МО. Порівняльна характеристика функціональних параметрів у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від варіанта залізодефіциту. Art of Medicine. 2019; 3: 39-49.

Іванов ВП, Колесник МО. Порівняльна характеристика показників якості життя у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від варіанту залізодефіциту. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2019; 3: 246-256.

**6. Установа, що проводить впровадження:** кафедра внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

**7. Термін впровадження:** грудень 2019 – травень 2020 рр.

**8. Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено у Центрі клінічної медицини Університетської клініки ІФНМУ, здійснюється визначення показників обміну заліза у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, з метою стратифікації перебігу ХСН та проведення подальшої ферокорекції, що підвищує ефективність стандартного лікування.

**9. Соціально-економічний ефект:** результати дослідження дадуть змогу своєчасно діагностувати супутній ЗД у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, що покращить ефективність лікування, зменшить частоту госпіталізацій та покращить прогноз таких хворих.

 к.мед.н., доцент Семотюк М.М.  
(відповідальний за впровадження)

«29» травня 2020 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор клініки ІФНМУ

к.мед.н., доцент

СЕМОТЮК М.М.

Дата 29 травня 2020 р.**Акт впровадження****результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у практичну медицину**

**Назва роботи:** «Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду при різних гематологічних варіантах залізодефіциту, ефективність феро- та метаболічної терапії».

1. **Автор:** Колесник Марія Олегівна, здобувач кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

2. **Пропозиція для впровадження:** підвищення ефективності лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН) зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) у пацієнтів із супутнім латентним залізодефіцитом (ЗД) шляхом застосування ферокорекції сульфатом заліза в дозі 320 мг (еквівалентного 100 мг елементарного заліза) з аскорбіновою кислотою 60 мг на добу протягом 6-ти місяців.

3. **Актуальність дослідження:** Відомо, що залізодефіцит (ЗД) при ХСН, незалежно від наявності анемічного синдрому, слугує чинником несприятливого прогнозу, зниження фізичної активності та якості життя пацієнтів. У зв'язку із відсутністю досліджень, залишається неоднозначною позиція пероральної ферокорекції та її тривалість стосовно пацієнтів із латентним ЗД. Враховуючи недоліки пероральної ферокорекції – повільної абсорбції в шлунково-кишковому тракті та зниження її рівня в умовах мінімального запалення можливого при ХСН та за рахунок застою кровообігу, з метою покращення фізичного функціонування та стану пацієнтів загалом, у нашому дослідженні хворим на ХСН із супутнім латентним ЗД проведена тривала пероральна феротерапія.

4. **Установа – розробник:** кафедра внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

5. **Джерело інформації:** Іванов ВП, Колесник МО, Колесник ОМ. Вплив феротерапії на клініко-інструментальні показники у хворих хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка з супутнім латентним залізодефіцитом. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019; 3: 382-388.

6. **Установа, що проводить впровадження:** кафедра внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

7. **Термін впровадження:** грудень 2019 – травень 2020 рр.

8. **Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено у роботу Центру клінічної медицини Університетської клініки ІФНМУ, де застосовується лабораторне вивчення показників обміну заліза з метою діагностики латентного ЗД у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та подальша ферокорекція сульфатом заліза з аскорбіновою кислотою, з метою підвищення ефективності лікування таких хворих.

9. **Соціально-економічний ефект:** результати дослідження дадуть змогу покращити ефективність лікування хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та супутнім ЗД, що зменшить частоту госпіталізацій та знизить показники летальності у таких хворих.

\_\_\_\_\_ к.мед.н., доцент Семотюк М.М.

(відповідальний за впровадження)

«29» Травня 2020 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Директор КНП «Хмельницької міської лікарні»  
Хмельницької міської ради

В.В. Гарбузюк

«17» 04 2020 р.

#### Акт впровадження

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у практичну медицину

**Назва роботи:** «Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду при різних гематологічних варіантах залізодефіциту, ефективність феро- та метаболічної терапії».

**1. Автор:** Колесник Марія Олегівна, здобувач кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

**2. Пропозиція для впровадження:** усім пацієнтам із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) проводити визначення рівня заліза сироватки крові, насичення трансферину залізом (НТЗ) та феритину, що надає можливість стратифікувати перебіг ХСН та моніторити ефективність феротерапії у якості додатку до стандартної терапії.

**3. Актуальність дослідження:** Важливим клінічним аспектом є те, що залізодефіцит (ЗД) значно поширений у пацієнтів із серцево-судинною патологією, володіє та проявляється неспецифічними симптоми і діагностувати його можливо лише за допомогою визначення біохімічних показників обміну заліза. Поряд з цим відомо, що ЗД при ХСН, незалежно від наявності анемічного синдрому, слугує чинником несприятливого прогнозу, зниження фізичної активності та якості життя пацієнтів. Відповідно, корекція супутнього навіть латентного ЗД, має вагомое значення для клінічного стану та прогнозу пацієнта з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ. Однак, що стосується клінічної практики, лабораторне визначення показників обміну заліза при відсутності анемічного синдрому не входить до переліку обов'язкового діагностичного алгоритму в пацієнті із ХСН.

**4. Установа – розробник:** кафедра внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

**5. Джерело інформації:** Колесник МО. Порівняльна характеристика функціональних параметрів у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від варіанта залізодефіциту. Art of Medicine. 2019; 3: 39-49.

Іванов ВП, Колесник МО. Порівняльна характеристика показників якості життя у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від варіанту залізодефіциту. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2019; 3: 246-256.

**6. Установа, що проводить впровадження:** кафедра внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

**7. Термін впровадження:** січень – квітень 2020 р.

**8. Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено у роботу кардіологічного відділення, здійснюється визначення показників обміну заліза у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, з метою стратифікації перебігу ХСН та проведення подальшої ферокорекції, що підвищує ефективність стандартного лікування.

**9. Соціально-економічний ефект:** результати дослідження дадуть змогу своєчасно діагностувати супутній ЗД у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, що покращить ефективність лікування, зменшить частоту госпіталізацій та покращить прогноз таких хворих.

Завідувач кардіологічного відділення



В.В. Юзвішина

«16» квітня 2020 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Директор КНП «Хмельницької міської лікарні»  
 Хмельницької міської ради  
 В.В. Гарбузюк  
 «29» червня 2020 р.

#### Акт впровадження

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у практичну медицину

**Назва роботи:** «Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду при різних гематологічних варіантах залізодефіциту, ефективність феро- та метаболічної терапії».

**1. Автор:** Колесник Марія Олегівна, здобувач кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

**2. Пропозиція для впровадження:** підвищення ефективності лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН) зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) у пацієнтів із супутнім латентним залізодефіцитом (ЗД) шляхом застосування ферокорекції сульфатом заліза в дозі 320 мг (еквівалентного 100 мг елементарного заліза) з аскорбіновою кислотою 60 мг на добу протягом 6-ти місяців.

**3. Актуальність дослідження:** Відомо, що залізодефіцит (ЗД) при ХСН, незалежно від наявності анемічного синдрому, слугує чинником несприятливого прогнозу, зниження фізичної активності та якості життя пацієнтів. У зв'язку із відсутністю досліджень, залишається неоднозначною позиція пероральної ферокорекції та її тривалість стосовно пацієнтів із латентним ЗД. Враховуючи недоліки пероральної ферокорекції – повільної абсорбції в шлунково-кишковому тракті та зниження її рівня в умовах мінімального запалення можливого при ХСН та за рахунок застою кровообігу, з метою покращення фізичного функціонування та стану пацієнтів загалом, у нашому дослідженні хворим на ХСН із супутнім латентним ЗД проведена тривала пероральна феротерапія.

**4. Установа – розробник:** кафедра внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

**5. Джерело інформації:** Іванов ВП, Колесник МО, Колесник ОМ. Вплив феротерапії на клініко-інструментальні показники у хворих хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка з супутнім латентним залізодефіцитом. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019; 3: 382-388.

**6. Установа, що проводить впровадження:** кафедра внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

**7. Термін впровадження:** січень – червень 2020 р.

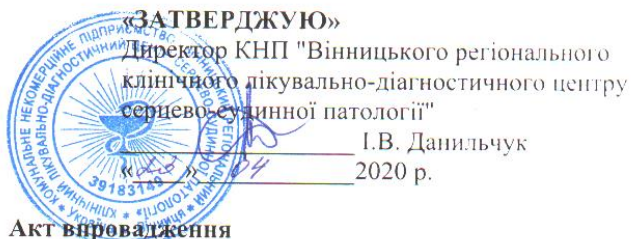
**8. Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено у роботу кардіологічного відділення, застосовується лабораторне вивчення показників обміну заліза з метою діагностики латентного ЗД у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та подальша ферокорекція сульфатом заліза з аскорбіновою кислотою, з метою підвищення ефективності лікування таких хворих.

**9. Соціально-економічний ефект:** результати дослідження дадуть змогу покращити ефективність лікування хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та супутнім ЗД, що зменшить частоту госпіталізацій та знизить показники летальності у таких хворих.

Завідувач кардіологічного відділення

«29» червня 2020 р.

 В.В. Юзвішина



#### Акт впровадження

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у практичну медицину

**Назва роботи:** «Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду при різних гематологічних варіантах залізодефіциту, ефективність феро- та метаболічної терапії».

**1. Автор:** Колесник Марія Олегівна, здобувач кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

**2. Пропозиція для впровадження:** усім пацієнтам із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) проводити визначення рівня заліза сироватки крові, насичення трансферину залізом (НТЗ) та феритину, що надає можливість стратифікувати перебіг ХСН та моніторити ефективність феротерапії у якості додатку до стандартної терапії.

**3. Актуальність дослідження:** Важливим клінічним аспектом є те, що залізодефіцит (ЗД) значно поширений у пацієнтів із серцево-судинною патологією, володіє та проявляється неспецифічними симптомами і діагностувати його можливо лише за допомогою визначення біохімічних показників обміну заліза. Поряд з цим відомо, що ЗД при ХСН, незалежно від наявності анемічного синдрому, слугує чинником несприятливого прогнозу, зниження фізичної активності та якості життя пацієнтів. Відповідно, корекція супутнього навіть латентного ЗД має вагоме значення для клінічного стану та прогнозу пацієнта з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ. Однак, що стосується клінічної практики, лабораторне визначення показників обміну заліза при відсутності анемічного синдрому не входить до переліку обов'язкового діагностичного алгоритму в пацієнті із ХСН.

**4. Установа – розробник:** кафедра внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

**5. Джерело інформації:** Колесник МО. Порівняльна характеристика функціональних параметрів у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від варіанта залізодефіциту. Art of Medicine. 2019; 3: 39-49.

Іванов ВП, Колесник МО. Порівняльна характеристика показників якості життя у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від варіанту залізодефіциту. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2019; 3: 246-256.

**6. Установа, що проводить впровадження:** кафедра внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

**7. Термін впровадження:** січень – квітень 2020 р.

**8. Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено у роботу відділення №3, здійснюється визначення показників обміну заліза у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, з метою стратифікації перебігу ХСН та проведення подальшої ферокорекції, що підвищує ефективність стандартного лікування.

**9. Соціально-економічний ефект:** результати дослідження дадуть змогу своєчасно діагностувати супутній ЗД у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, що покращить ефективність лікування, зменшить частоту госпіталізацій та покращить прогноз таких хворих.

Завідувач кардіологічного відділення  
для хворих на інфаркт міокарда

«24» квітня 2020 р.

В.П. Щербак

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП "Вінницького регіонального  
клінічного лікувально-діагностичного центру  
серцево-судинної патології"

I.B. Данильчук

2020 р.



Акт впровадження

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у практичну медицину

**Назва роботи:** «Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду при різних гематологічних варіантах залізодефіциту, ефективність феро- та метаболічної терапії».

**1. Автор:** Колесник Марія Олегівна, здобувач кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

**2. Пропозиція для впровадження:** підвищення ефективності лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН) зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) у пацієнтів із супутньою залізодефіцитною анемією (ЗДА) шляхом додавання комбінації сульфату заліза в дозі 320 мг (еквівалентного 100 мг елементарного заліза) з аскорбіновою кислотою 60 мг по 2 таблетки на добу та метаболічного таблетованого препарату L-карнітину 500 мг на добу до стандартної терапії ХСН протягом 6-ти місяців.

**3. Актуальність дослідження:** На сучасному етапі розвитку охорони здоров'я, продовжує поставати нагальна потреба в оптимізації надання медичної допомоги хворим на ХСН із урахуванням супутньої патології. За даними численних досліджень, виявлено досить високу поширеність дефіциту заліза (ЗД) з анемічним синдромом та його зв'язок із смертністю при ХСН. Ферокорекція анемії під час ХСН є важливою як для поліпшення клінічного стану, так і для оптимізації довгострокового прогнозу пацієнтів. Також, патогенетичним обґрунтуванням є використання засобів, що мають антигіпоксичну, антиоксидантну та мембраностабілізуючу дію, крім препаратів заліза, і водночас здійснюють регулюючий вплив на метаболізм фізіологічно активних сполук та покращують функціональний стан пацієнтів.

**4. Установа – розробник:** кафедра внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

**5. Джерело інформації:** Ivanov VP, Kolesnyk MO, Kolesnyk OM. Clinical experience in using combined ferrotherapy with l-carnitine in standard treatment of patients with chronic heart failure with reduced left ventricle ejection fraction with concomitant iron deficiency anemia. World science. 2019; 10 (50): 37-40.

**6. Установа, що проводить впровадження:** кафедра внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

**7. Термін впровадження:** січень – червень 2020 р.

**8. Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено у роботу кардіологічного відділення для хворих з порушеннями ритму, застосовується додавання комбінації сульфату заліза з аскорбіновою кислотою та метаболічного таблетованого препарату L-карнітину до стандартної терапії ХСН протягом 6-ти місяців лікування пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та супутньою ЗДА.

**9. Соціально-економічний ефект:** результати дослідження дадуть змогу покращити ефективність лікування хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та супутньою ЗДА, що зменшить частоту госпіталізацій та знизить показники летальності у таких хворих.

Т.в.о завідувача кардіологічного відділення  
для хворих з порушеннями ритму

С.А. Босенко

«29» червня 2020 р.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Директор ККП "Вінницької міської  
клінічної лікарні №1"  
К.С. Ліваковський  
08 червня 2020 р.

### Акт впровадження

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у практичну медицину

**Назва роботи:** «Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду при різних гематологічних варіантах залізодефіциту, ефективність феро- та метаболічної терапії».

**1. Автор:** Колесник Марія Олегівна, здобувач кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

**2. Пропозиція для впровадження:** підвищення ефективності лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН) зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) у пацієнтів із супутнім латентним залізодефіцитом (ЗД) шляхом застосування ферокорекції сульфатом заліза в дозі 320 мг (еквівалентного 100 мг елементарного заліза) з аскорбіновою кислотою 60 мг на добу протягом 6-ти місяців.

**3. Актуальність дослідження:** Відомо, що залізодефіцит (ЗД) при ХСН, незалежно від наявності анемічного синдрому, слугує чинником несприятливого прогнозу, зниження фізичної активності та якості життя пацієнтів. У зв'язку із відсутністю досліджень, залишається неоднозначною позиція пероральної ферокорекції та її тривалість стосовно пацієнтів із латентним ЗД. Враховуючи недоліки пероральної ферокорекції – повільної абсорбції в шлунково-кишковому тракті та зниження її рівня в умовах мінімального запалення можливого при ХСН та за рахунок застою кровообігу, з метою покращення фізичного функціонування та стану пацієнтів загалом, у нашому дослідженні хворим на ХСН із супутнім латентним ЗД проведена тривала пероральна феротерапія.

**4. Установа – розробник:** кафедра внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

**5. Джерело інформації:** Іванов ВП, Колесник МО, Колесник ОМ. Вплив феротерапії на клініко-інструментальні показники у хворих хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка з супутнім латентним залізодефіцитом. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019; 3: 382-388.

**6. Установа, що проводить впровадження:** кафедра внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

**7. Термін впровадження:** січень – червень 2020 р.

**8. Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено у роботу терапевтичного відділення, застосовується лабораторне вивчення показників обміну заліза з метою діагностики латентного ЗД у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та подальша ферокорекція сульфатом заліза з аскорбіновою кислотою, з метою підвищення ефективності лікування таких хворих.

**9. Соціально-економічний ефект:** результати дослідження дадуть змогу покращити ефективність лікування хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та супутнім ЗД, що зменшить частоту госпіталізацій та знизить показники летальності у таких хворих.

Завідувач терапевтичного відділення

«29» червня 2020 р.

 О.О. Бровко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Вінницького обласного клінічного госпіталю ветеранів війни Вінницької обласної ради»

В.В. Бабійчук

«18» травня 2020 р.

**Акт впровадження****результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у практичну медицину**

**Назва роботи:** «Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду при різних гематологічних варіантах залізодефіциту, ефективність феро- та метаболічної терапії».

**1. Автор:** Колесник Марія Олегівна, здобувач кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

**2. Пропозиція для впровадження:** підвищення ефективності лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН) зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) у пацієнтів із супутнім латентним залізодефіцитом (ЗД) шляхом застосування ферокорекції сульфатом заліза в дозі 320 мг (еквівалентного 100 мг елементарного заліза) з аскорбіновою кислотою 60 мг на добу протягом 6-ти місяців.

**3. Актуальність дослідження:** Відомо, що залізодефіцит (ЗД) при ХСН, незалежно від наявності анемічного синдрому, слугує чинником несприятливого прогнозу, зниження фізичної активності та якості життя пацієнтів. У зв'язку із відсутністю досліджень, залишається неоднозначною позиція пероральної ферокорекції та її тривалість стосовно пацієнтів із латентним ЗД. Враховуючи недоліки пероральної ферокорекції – повільної абсорбції в шлунково-кишковому тракті та зниження її рівня в умовах мінімального запалення можливого при ХСН та за рахунок застою кровообігу, з метою покращення фізичного функціонування та стану пацієнтів загалом, у нашому дослідженні хворим на ХСН із супутнім латентним ЗД проведена тривала пероральна феротерапія.

**4. Установа – розробник:** кафедра внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

**5. Джерело інформації:** Іванов ВП, Колесник МО, Колесник ОМ. Вплив феротерапії на клініко-інструментальні показники у хворих хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка з супутнім латентним залізодефіцитом. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019; 3: 382-388.

**6. Установа, що проводить впровадження:** кафедра внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

**7. Термін впровадження:** грудень 2019 – травень 2020 рр.

**8. Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено у роботу терапевтичного відділення №1, застосовується лабораторне вивчення показників обміну заліза з метою діагностики латентного ЗД у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та подальша ферокорекція сульфатом заліза з аскорбіновою кислотою, з метою підвищення ефективності лікування таких хворих.

**9. Соціально-економічний ефект:** результати дослідження дадуть змогу покращити ефективність лікування хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та супутнім ЗД, що зменшить частоту госпіталізацій та знизить показники летальності у таких хворих.

Завідувач терапевтичного відділення №1

«18» травня 2020 р.

Т.В. Бабійчук

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Вінницького обласного  
клінічного госпіталю ветеранів війни  
Вінницької обласної ради»

В.В. Бабійчук

«28» травня 2020 р.

## Акт впровадження

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у практичну медицину

**Назва роботи:** «Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду при різних гематологічних варіантах залізодефіциту, ефективність феро- та метаболічної терапії».

**1. Автор:** Колесник Марія Олегівна, здобувач кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

**2. Пропозиція для впровадження:** підвищення ефективності лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН) зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) у пацієнтів із супутньою залізодефіцитною анемією (ЗДА) шляхом додавання комбінації сульфату заліза в дозі 320 мг (еквівалентного 100 мг елементарного заліза) з аскорбіновою кислотою 60 мг по 2 таблетки на добу та метаболічного таблетованого препарату L-карнітину 500 мг на добу до стандартної терапії ХСН протягом 6-ти місяців.

**3. Актуальність дослідження:** На сучасному етапі розвитку охорони здоров'я, продовжує поставати нагальна потреба в оптимізації надання медичної допомоги хворим на ХСН із урахуванням супутньої патології. За даними численних досліджень, виявлено досить високу поширеність дефіциту заліза (ЗД) з анемічним синдромом та його зв'язок із смертністю при ХСН. Ферокорекція анемії під час ХСН є важливою як для поліпшення клінічного стану, так і для оптимізації довгострокового прогнозу пацієнтів. Також, патогенетичним обґрунтуванням є використання засобів, що мають антигіпоксичну, антиоксидантну та мембраностабілізуючу дію, крім препаратів заліза, і водночас здійснюють регулюючий вплив на метаболізм фізіологічно активних сполук та покращують функціональний стан пацієнтів.

**4. Установа – розробник:** кафедра внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

**5. Джерело інформації:** Ivanov VP, Kolesnyk MO, Kolesnyk OM. Clinical experience in using combined ferrotherapy with l-carnitine in standard treatment of patients with chronic heart failure with reduced left ventricle ejection fraction with concomitant iron deficiency anemia. World science. 2019; 10 (50): 37-40.

**6. Установа, що проводить впровадження:** кафедра внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

**7. Термін впровадження:** грудень 2019 – травень 2020 рр.

**8. Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено у роботу терапевтичного відділення №2, застосовується додавання комбінації сульфату заліза з аскорбіновою кислотою та метаболічного таблетованого препарату L-карнітину до стандартної терапії ХСН протягом 6-ти місяців лікування пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та супутньою ЗДА.

**9. Соціально-економічний ефект:** результати дослідження дадуть змогу покращити ефективність лікування хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та супутньою ЗДА, що зменшить частоту госпіталізацій та знизить показники летальності у таких хворих.

Завідувач терапевтичного відділення №2

«28» травня 2020 р.

Г.Г. Павлюк

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Вінницького обласного  
клінічного госпіталю ветеранів війни  
Вінницької обласної ради»

В.В. Бабійчук

«18» травня 2020 р.

**Акт впровадження****результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у практичну медицину**

**Назва роботи:** «Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду при різних гематологічних варіантах залізодефіциту, ефективність феро- та метаболічної терапії».

**1. Автор:** Колесник Марія Олегівна, здобувач кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

**2. Пропозиція для впровадження:** усім пацієнтам із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) проводити визначення рівня заліза сироватки крові, насичення трансферину залізом (НТЗ) та феритину, що надає можливість стратифікувати перебіг ХСН та моніторити ефективність феротерапії у якості додатку до стандартної терапії.

**3. Актуальність дослідження:** Важливим клінічним аспектом є те, що залізодефіцит (ЗД) значно поширений у пацієнтів із серцево-судинною патологією, володіє та проявляється неспецифічними симптоми і діагностувати його можливо лише за допомогою визначення біохімічних показників обміну заліза. Поряд з цим відомо, що ЗД при ХСН, незалежно від наявності анемічного синдрому, слугує чинником несприятливого прогнозу, зниження фізичної активності та якості життя пацієнтів. Відповідно, корекція супутнього навіть латентного ЗД має вагомe значення для клінічного стану та прогнозу пацієнта з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ. Однак, що стосується клінічної практики, лабораторне визначення показників обміну заліза при відсутності анемічного синдрому не входить до переліку обов'язкового діагностичного алгоритму в пацієнті із ХСН.

**4. Установа – розробник:** кафедра внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

**5. Джерело інформації:** Колесник МО. Порівняльна характеристика функціональних параметрів у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від варіанта залізодефіциту. Art of Medicine. 2019; 3: 39-49.

Іванов ВП, Колесник МО. Порівняльна характеристика показників якості життя у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від варіанту залізодефіциту. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2019; 3: 246-256.

**6. Установа, що проводить впровадження:** кафедра внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

**7. Термін впровадження:** грудень 2019 – травень 2020 рр.

**8. Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено у роботу терапевтичного відділення №3, здійснюється визначення показників обміну заліза у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, з метою стратифікації перебігу ХСН та проведення подальшої ферокорекції, що підвищує ефективність стандартного лікування.

**9. Соціально-економічний ефект:** результати дослідження дадуть змогу своєчасно діагностувати супутній ЗД у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, що покращить ефективність лікування, зменшить частоту госпіталізацій та покращить прогноз таких хворих.

Завідувач терапевтичного відділення №3

«18» травня 2020 р.

Л.С. Шулікіна

## ДОДАТОК Е

### Акти впровадженнь у навчальний процес

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Проректор з наукової роботи  
 Вінницького національного медичного  
 університету ім. М.І. Пирогова  
 д.мед.н., професор  
 О.В. Власенко  
 2019 р.

#### Акт впровадження

**результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу кафедри**

**Назва роботи:** «Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду при різних гематологічних варіантах залізодефіциту, ефективність феро- та метаболічної терапії».

**1. Автор:** Колесник Марія Олегівна, здобувач кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

**2. Пропозиція для впровадження:** усім пацієнтам із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) проводити визначення рівня заліза сироватки крові, насичення трансферину залізом (НТЗ) та феритину, що надає можливість стратифікувати перебіг ХСН та моніторити ефективність феротерапії у якості додатку до стандартної терапії.

**3. Актуальність дослідження:** Важливим клінічним аспектом є те, що залізодефіцит (ЗД) значно поширений у пацієнтів із серцево-судинною патологією, володіє та проявляється неспецифічними симптоми і діагностувати його можливо лише за допомогою визначення біохімічних показників обміну заліза. Поряд з цим відомо, що ЗД при ХСН, незалежно від наявності анемічного синдрому, слугує чинником несприятливого прогнозу, зниження фізичної активності та якості життя пацієнтів. Відповідно, корекція супутнього навіть латентного ЗД, має вагомe значення для клінічного стану та прогнозу пацієнта з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ. Однак, що стосується клінічної практики, лабораторне визначення показників обміну заліза при відсутності анемічного синдрому не входить до переліку обов'язкового діагностичного алгоритму в пацієнті із ХСН.

**4. Установа – розробник:** кафедра внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

**5. Джерело інформації:** Колесник МО. Порівняльна характеристика функціональних параметрів у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від варіанта залізодефіциту. Art of Medicine. 2019; 3: 39-49.

Іванов ВП, Колесник МО. Порівняльна характеристика показників якості життя у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від варіанту залізодефіциту. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2019; 3: 246-256.

**6. Установа, що проводить впровадження:** кафедра внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

**7. Термін впровадження:** грудень 2019 – травень 2020 рр.

**8. Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено у навчальний процес та наукову роботу кафедри.

**9. Соціально-економічний ефект:** результати дослідження дадуть змогу своєчасно діагностувати супутній ЗД у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, що покращить ефективність лікування, зменшить частоту госпіталізацій та покращить прогноз таких хворих.

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №3  
 д.мед.н., професор

В.П. Іванов

«12» травня 2020 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
Вінницького національного медичного  
університету ім. М.І. Пирогова  
д.мед.н., професор

Власенко О.В.

« 25 » 2020 р.

**Акт впровадження**

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу кафедри

**Назва роботи:** «Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду при різних гематологічних варіантах залізодефіциту, ефективність феро- та метаболічної терапії».

**1. Автор:** Колесник Марія Олегівна, здобувач кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

**2. Пропозиція для впровадження:** усім пацієнтам із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) проводити визначення рівня заліза сироватки крові, насичення трансферину залізом (НТЗ) та феритину, що надає можливість стратифікувати перебіг ХСН та моніторити ефективність феротерапії у якості додатку до стандартної терапії.

**3. Актуальність дослідження:** Важливим клінічним аспектом є те, що залізодефіцит (ЗД) значно поширений у пацієнтів із серцево-судинною патологією, володіє та проявляється неспецифічними симптомами і діагностувати його можливо лише за допомогою визначення біохімічних показників обміну заліза. Поряд з цим відомо, що ЗД при ХСН, незалежно від наявності анемічного синдрому, слугує чинником несприятливого прогнозу, зниження фізичної активності та якості життя пацієнтів. Відповідно, корекція супутнього латентного ЗД, має вагоме значення для клінічного стану та прогнозу пацієнта з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ. Однак, що стосується клінічної практики, лабораторне визначення показників обміну заліза при відсутності анемічного синдрому не входить до переліку обов'язкового діагностичного алгоритму в пацієнтів із ХСН.

**4. Установа – розробник:** кафедра внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

**5. Джерело інформації:** Колесник МО. Порівняльна характеристика функціональних параметрів у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від варіанта залізодефіциту. Art of Medicine. 2019; 3: 39-49.

Іванов ВП, Колесник МО. Порівняльна характеристика показників якості життя у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від варіанту залізодефіциту. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2019; 3: 246-256.

**6. Установа, що проводить впровадження:** кафедра терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

**7. Термін впровадження:** січень- травень 2020 року.

**8. Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено у навчальний процес та наукову роботу кафедри.

**9. Соціально-економічний ефект:** результати дослідження дадуть змогу своєчасно діагностувати супутній ЗД у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, що покращить ефективність лікування, зменшить частоту госпіталізацій та покращить прогноз таких хворих.

Завідувач кафедри терапевтичних дисциплін  
та сімейної медицини ФПО

д.мед.н., професор

« 25 » 2020 р.

*11 травня 2020*

Н.Ю. Осовська

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
Проректор з наукової роботи  
Івано-Франківського національного  
медичного університету  
д.мед.н., професор  
І.П. Вакалюк  
«15» березня 2020 р.

#### Акт впровадження

#### результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу кафедри

**Назва роботи:** «Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду при різних гематологічних варіантах залізодефіциту, ефективність феро- та метаболічної терапії».

**1. Автор:** Колесник Марія Олегівна, здобувач кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

**2. Пропозиція для впровадження:** усім пацієнтам із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) проводити визначення рівня заліза сироватки крові, насичення трансферину залізом (НТЗ) та феритину, що надає можливість стратифікувати перебіг ХСН та моніторити ефективність феротерапії у якості додатку до стандартної терапії.

**3. Актуальність дослідження:** Важливим клінічним аспектом є те, що залізодефіцит (ЗД) значно поширений у пацієнтів із серцево-судинною патологією, володіє та проявляється неспецифічними симптоми і діагностувати його можливо лише за допомогою визначення біохімічних показників обміну заліза. Поряд з цим відомо, що ЗД при ХСН, незалежно від наявності анемічного синдрому, слугує чинником несприятливого прогнозу, зниження фізичної активності та якості життя пацієнтів. Відповідно, корекція супутнього латентного ЗД, має вагомое значення для клінічного стану та прогнозу пацієнта з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ. Однак, що стосується клінічної практики, лабораторне визначення показників обміну заліза при відсутності анемічного синдрому не входить до переліку обов'язкового діагностичного алгоритму в пацієнті із ХСН.

**4. Установа – розробник:** кафедра внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

**5. Джерело інформації:** Колесник МО. Порівняльна характеристика функціональних параметрів у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від варіанта залізодефіциту. Art of Medicine. 2019; 3: 39-49.

Іванов ВП, Колесник МО. Порівняльна характеристика показників якості життя у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від варіанту залізодефіциту. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2019; 3: 246-256.

**6. Установа, що проводить впровадження:** кафедра загальної практики (сімейної медицини), фізичної реабілітації та спортивної медицини Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, 76010, вул. Галицька 2.

**7. Термін впровадження:** лютий-березень 2019/2020 навчального року.

**8. Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено у навчальний процес та наукову роботу кафедри.

**9. Соціально-економічний ефект:** результати дослідження дадуть змогу своєчасно діагностувати супутній ЗД у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, що покращить ефективність лікування, зменшить частоту госпіталізацій та покращить прогнози хворих.

Завідувач кафедри загальної практики (сімейної медицини),  
фізичної реабілітації та спортивної медицини  
д.мед.н., професор

В. Г. Мішук

«15» березня 2020 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
Івано-Франківського національного  
медичного університету  
д.мед.н., професор  
ІП Вакалюк  
2020 р.



#### Акт впровадження

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу кафедри

**Назва роботи:** «Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду при різних гематологічних варіантах залізодефіциту, ефективність феро- та метаболічної терапії».

1. **Автор:** Колесник Марія Олегівна, здобувач кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

2. **Пропозиція для впровадження:** підвищення ефективності лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН) зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) у пацієнтів із супутньою залізодефіцитною анемією (ЗДА) шляхом додавання комбінації сульфату заліза в дозі 320 мг (еквівалентного 100 мг елементарного заліза) з аскорбіновою кислотою 60 мг по 2 таблетки на добу та метаболічного таблетованого препарату L-карнітин 500 мг на добу до стандартної терапії ХСН протягом 6-ти місяців.

3. **Актуальність дослідження:** На сучасному етапі розвитку охорони здоров'я, продовжує поставати нагальна потреба в оптимізації надання медичної допомоги хворим на ХСН із урахуванням супутньої патології. За даними численних досліджень, виявлено досить високу поширеність дефіциту заліза (ЗД) з анемічним синдромом та його зв'язок із смертністю при ХСН. Ферокорекція анемії під час ХСН є важливою як для поліпшення клінічного стану, так і для оптимізації довгострокового прогнозу пацієнтів. Також, патогенетичним обґрунтуванням є використання засобів, що мають антигіпоксичну, антиоксидантну та мембраностабілізуючу дію, крім препаратів заліза, і водночас здійснюють регулюючий вплив на метаболізм фізіологічно активних сполук та покращують функціональний стан пацієнтів.

4. **Установа – розробник:** кафедра внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

5. **Джерело інформації:** Ivanov VP, Kolesnyk MO, Kolesnyk OM. Clinical experience in using combined ferrotherapy with l-carnitine in standard treatment of patients with chronic heart failure with reduced left ventricle ejection fraction with concomitant iron deficiency anemia. World science. 2019; 10 (50): 37-40.

6. **Установа, що проводить впровадження:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, 76010, вул. Галицька 2.

7. **Термін впровадження:** березень – травень 2019/2020 навчального року.

8. **Форма впровадження:** результати дослідження впроваджено у навчальний процес та наукову роботу кафедри.

9. **Соціально-економічний ефект:** результати дослідження дадуть змогу покращити ефективність лікування хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та супутньою ЗДА, що зменшить частоту госпіталізацій та знизить показники летальності у таких хворих.

Завідувач кафедри внутрішньої медицини  
д.мед.н., професор  
«29» травня 2020 р.

В.С. Нейко