

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

КОЛЕСНИК МАРІЯ ОЛЕГІВНА

УДК 616.12-008.46:616.155.194.8-08

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

14.01.02 – внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Львів – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Іванов Валерій Павлович,
Вінницький національний медичний університет
імені М.І. Пирогова МОЗ України,
завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Радченко Олена Мирославівна,
Львівський національний медичний університет імені
Данила Галицького МОЗ України,
професор кафедри внутрішньої медицини № 2

доктор медичних наук, професор
Ілашук Тетяна Олександрівна,
ВДНЗ України «Буковинський державний медичний
університет» МОЗ України,
завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб

Захист відбудеться 18 грудня 2020 року о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.05 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України за адресою: 79007, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6.

Автореферат розіслано 16 листопада 2020 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради

Г.В. Світлик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Хронічна серцева недостатність (ХСН) займає провідне місце в списку найважливіших медико-соціальних та економічних проблем сьогодення (Xu W. et al., 2015; Ponikowski P. et al., 2016). Вона діагностується в 2% дорослого населення розвинених країн і більше 10% людей віком від 70 років (Ponikowski P. et al., 2016) та загалом визначається у понад 26 млн осіб в усьому світі (Ambrosy A.P. et al., 2014).

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 (Воронков Л.Г. та ін., 2017; Mamas A. et al., 2017). Статистичні показники смертності від усіх причин протягом року у госпіталізованих і стабільних амбулаторних хворих на ХСН становлять 17 і 7% відповідно (Ponikowski P. et al., 2016), а у випадках зі зниженою ФВ – 30-60% упродовж 5 років (Mamas A. et al., 2017).

Для підвищення ефективності лікування та поліпшення прогнозу пацієнтів із ХСН провідними заходами є корекція етіологічного чинника та супутньої патології (van der Wal H.H. et al., 2017). Доволі проблемним та частим супутнім станом у пацієнтів із ХСН є залізодефіцит (ЗД) (von Haehling S., Ebner N., 2019). Останній розглядається як основна причина анемії у цих пацієнтів (Jimenez K. et al., 2015). Як відомо з даних досліджень, існує тісний зв'язок між рівнем зниження гемоглобіну (Hgb) і тяжкістю клінічних проявів ХСН та смертністю пацієнтів (Lee G. et al., 2018). Навіть за відсутності анемії, ЗД реєструється у 50% пацієнтів із ХСН європейської (Fitzsimons S., Doughty R.N., 2015; Mountfort K., 2015) та майже 80% пацієнтів азіатської популяції (Mountfort K., 2015). 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 (Wang H. et al., 2015; Anker S.D. et al., 2018; von Haehling S. et al., 2019).

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 (von Haehling S. et al., 2019). 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 (Ivanov V., Kolesnyk M., 2019; Ivanov V. et al., 2019).

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 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

залізо зв'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 одержаних результатів. У роботі доведено, що пацієнтів із ХСНзНФВ 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 ХСНзНФВ 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 ХСНзНФВ залежно від гематологічного варіанту ЗД та запропоновано безпечне використання шестимісячного перорального прийому сульфату заліза.

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 міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку 2018» (м. Вінниця, 2018 р.); 88-й науково-практичній конференції студентів і молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині» (м. Івано-Франківськ, 2019 р.); 80-й загальноуніверситетській науковій конференції студентів та молодих вчених (м. Львів, 2019 р.); Науково-практичній конференції «Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів» (м. Івано-Франківськ, 2019 р.); XXIII Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (м. Тернопіль, 2019 р.); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (м. Вінниця, 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 (протокол № 13).

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 та 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.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Дисертаційна робота виконана на кафедрі внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. Набір клінічного матеріалу здійснено на базі терапевтичних відділень КНП «Вінницький обласний клінічний госпіталь ветеранів війни Вінницької обласної ради» у період з 2013 по 2017 роки.

Проведене дослідження базувалося на обстеженні 152 пацієнтів із ІХС в поєднанні з ГХ, ускладнених ХСНзНФВ за даними ехокардіоскопії (ФВ < 40 %) II-III ФК за NYHA з/та без супутнього ЗД віком від 48 до 79 (у середньому – $69,4 \pm 0,64$) років. Серед включених пацієнтів 72,4 % (110 із 152) чоловіки і 27,6 % (42 із 152) – жінки.

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 (Уніфікований клінічний протокол «Стабільна ішемічна хвороба серця», 2016; ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease, 2013; уніфікований клінічний протокол «Артеріальна гіпертензія», 2016; ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, 2013; Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності, 2017; ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, 2016).

Критеріями включення хворих до дослідження слугували: 1) наявність ХСН з ФВ ЛШ < 40%, II-III ФК за NYHA; 2) ішемічна в поєднанні із гіпертензивною етіологією ХСН; 3) інформована згода хворого приймати участь у дослідженні. У якості критеріїв невключення до дослідження розглядали: 1) ХСН з ФВ ≥ 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 після перенесеного гострого коронарного синдрому або гострого порушення мозкового кровообігу; 4) імплантований або потреба в імплантації електрокардіостимулятора з різних причин; 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) незалізодефіцитні анемії (гіперхромні, гемолітичні анемії) та анемії хронічного захворювання за умови доведеної етіології (інфекційні хвороби, туберкульоз, системні хвороби тощо); 8) анемічний синдром важкого ступеня (вміст 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 (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 ЗС крові; 2) істинний (абсолютний) ЗД – у разі зниження ЗС і вмісту феритину < 100 нг/мл; 3) функціональний ЗД – у разі зниження ЗС, вмісту феритину 100-300 нг/мл і НТЗ < 20%. При відсутності ознак анемії ЗД розглядали як латентний. ЗДА діагностували за наявності лабораторних 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, середнього – в межах 109-80 г/л і тяжкого < 80 г/л, як для жінок так чоловіків (Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги, залізодефіцитна анемія, 2015).

У процесі дослідження відбір пацієнтів було здійснено у три клінічні групи – перша (група порівняння) – 30 пацієнтів із ХСНзпФВ 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.

Представленні групи були однорідними за гендерно-віковою характеристикою (група без ЗД – $68,7 \pm 1,69$ років, 80,0 % чоловіків; група з латентним ЗД – $69,1 \pm 1,04$ років, 68,3 % чоловіків та група із ЗДА – $70,1 \pm 0,90$ років, 72,6 % чоловіків, усі $p > 0,05$). Крім того групи були співставними за випадками ФП, перенесеного ІМ й інсульту, цукрового діабету та проведеною реваскуляризацією міокарда в анамнезі.

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 ФП. Стандартна терапія включала застосування іАПФ (64,8 %) або сартанів (32,0 %), бета-адреноблокаторів (90,2 %), нітратів (28,7 %), антагоністів кальцію (40,1 %), тіазидних/тіазидоподібних діуретиків (43,4 %), дигоксину (9,8 %), антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (95,0 %), петльового діуретика – торасеміду (82,0 %), ацетилсаліцилової

кислоти (72,1 %), антикоагулянтів (27,9 %) і аторвастатину (100,0 %). Дози лікарських засобів були підібрані індивідуально із урахуванням клінічного стану пацієнтів.

У якості феротерапії усім хворим із ЗДА (62 особи, 100,0 %) та 30 (50,0 %) із латентним ЗД додатково до стандартного лікування було призначено 320 мг заліза сульфату безводного (еквівалентного 100 мг заліза двовалентного) і 60 мг аскорбінової кислоти (в одній таблетці) упродовж 6 місяців – у дозі двох таблеток на добу для пацієнтів із ЗДА та в дозі однієї таблетки для пацієнтів із латентним ЗД (згідно інструкції застосування).

Рандомізація призначення додаткового лікування серед пацієнтів із латентним ЗД здійснювалася методом випадкових чисел, однак виключно серед пацієнтів із абсолютним ЗД.

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.

При виникненні побічних ефектів від феротерапії пацієнтам зменшувалась кратність прийому сульфату заліза до одної таблетки один раз на добу перед їжею до зменшення проявів небажаних ефектів (згідно інструкції). При зменшенні або зникненні негативних проявів здійснювалося збільшення кратності прийому до стандартного із продовженням загальної тривалості феротерапії до 6 місяців.

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

ЗС визначали колориметричним методом, феритин – методом хемілюмінесцентного імуноаналізу.

НТЗ визначали як співвідношення ЗС до ЗЗЗС $\times 100\%$ (Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія», 2015).

Оцінка функціонального стану хворого проводилася за допомогою ПШХ, ЯЖ – Мінесотського опитувалька ЯЖ хворих з хронічною серцевою недостатністю (MLHFQ) та неспецифічного опитувальника MOS SF-36. Серед інструментальних досліджень здійснювалася реєстрація ЕКГ в 12 стандартних відведеннях та ЕхоКГ.

Стан кардіогемодинаміки вивчався методом двомірної (М-, В-, Д-режими) ЕхоКГ на апараті Toshiba SSH-YO (60) (Японія) трансторакальним методом відповідно до рекомендацій Американської асоціації ехокардіографії (ASE).

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою стандартних методів із застосуванням пакета прикладних програм «Excel», StatSoft «Statistica» v. 10.0 згідно з рекомендаціями (Реброва О.Ю., 2006). Методи описової статистики включали частоту виявлення ознак у вибірці (%) та для кількісних показників – медіану, верхній та нижній квартилі. Критерій Шапіро-Уїлка застосовували для визначення нормальності розподілення. Порівняння кількісних величин у групах проводили за допомогою U-критерію Манна – Уїтні і Kruskal-Wallis ANOVA test, відносних величин – за критерієм χ^2 . Вірогідною вважали різницю $p < 0,05$. Динаміка показників через 6 місяців розрахована за Wilcoxon

matched pairs test, асоціативні зв'язки між показниками за методом Спірмена, порогові величини для різних чинників та відношення шансів – за рекомендаціями (Реброва О.Ю., 2006).

Для визначення незалежних предикторів був використаний метод множинної лінійної покрокової регресії, інформативність прогнозування за допомогою коефіцієнта множинної регресії (коефіцієнта детермінації) та критерію Фішера.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати дослідження продемонстрували, що пацієнти із супутнім ЗД незалежно від наявності анемії характеризувалися вищим ФК ХСН та нижчою ТФН. У пацієнтів із латентним ЗД та ЗДА ІІІ ФК зареєстрований у 73,3 % та 77,4 % випадків відповідно проти 53,3 % у групі хворих без ЗД ($p=0,06$, $p=0,02$). Дистанція ПШХ склала 286,5 і 250,0 м відповідно проти 300,0 м ($p=0,02$, $p<0,001$). У пацієнтів із ЗДА реєструвалися достовірно гірші показники ПШХ, не лише по відношенню до групи без ЗД, а й до групи із латентним ЗД ($p<0,001$). Групи пацієнтів з функціональним та абсолютним латентним ЗД і різним ступенем ЗДА не відрізнялися між собою за частотою реєстрації ІІІ ФК та величиною дистанції ПШХ (усі $p>0,05$).

Аналіз ЕхоКГ параметрів продемонстрував, що у пацієнтів за наявності латентного ЗД, порівняно із пацієнтами без ЗД, спостерігалися більші значення ІММЛШ (152,8 проти 134,8 г/м², $p=0,02$), діаметра аорти (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/м², $p<0,001$; ФВ ЛШ 34,8 % проти 36,0 %, $p<0,001$). Крім того у пацієнтів із ЗДА було зареєстрована достовірно більша частота реєстрації рестриктивного типу діастолічного трансмітрального кровотоку порівняно з групою без ЗД (56,8 % проти 31,8 %, $p=0,02$), що свідчило про більш тяжкі порушення діастолічного резерву міокарда в цих пацієнтів.

Дослідження ЕхоКГ-показників пацієнтів залежно від варіанту латентного ЗД порівняно із групою без ЗД продемонструвало лише різницю ряду параметрів у групі пацієнтів із абсолютним ЗД. Відмічалися достовірно більші значення ЛП (48,0 проти 43,0 мм, $p=0,008$), ІММЛШ (146,8 проти 134,8 г/м², $p=0,02$) та dA (35,0 проти 34,0 мм, $p=0,049$). При цьому суттєвої різниці в ЕхоКГ-параметрах пацієнтів із функціональним та абсолютним ЗД та за ступенем важкості ЗДА нами не виявлено (усі $p>0,05$).

Таким чином, результати проведеного аналізу засвідчили, що серед досліджуваних варіантів ЗД у пацієнтів із ХСНзпФВ ЗДА має більш вагоме значення у розвитку тяжких структурно-функціональних змін міокарда, що зумовлено компенсаторними гемодинамічними змінами. Структурно-функціональні зміни за наявності латентного ЗД виражені у меншій мірі та можуть бути зумовлені

порушенням будови і функціонування міокарда за рахунок зміни структури саркомера і пошкодження мітохондріального транспорту електронів міокарда (Carson J.L., Adamson J.W., 2010), що і впливає на розвиток ремоделювання міокарда.

Поряд із зниженням фізичного функціонування та негативними структурно-функціональними змінами міокарда у хворих із латентним ЗД та ЗДА зареєстровано суттєве погіршення ЯЖ за MLHFQ та ФКЗ за MOS SF-36. Рівень ЯЖ за MLHFQ у пацієнтів із латентним ЗД та ЗДА порівняно з пацієнтами без ЗД склав 57,5 та 58,0 проти 49,5 балів ($p=0,007$, $p<0,001$), ФКЗ за MOS SF-36 – 37,9 та 34,7 проти 41,2 балів ($p=0,004$, $p<0,001$). Варто зазначити, що між групами пацієнтів із латентним ЗД та пацієнтами із ЗДА виявлена різниця, як за MLHFQ ($p=0,049$), так і щодо ФКЗ за MOS SF-36 ($p=0,03$). 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, $p=0,02$).

Аналіз показників ЯЖ залежно від варіанту латентного ЗД різниці не виявив (MLHFQ у хворих з функціональним ЗД склав 53,5 балів проти 60,0 балів з абсолютним ЗД, $p=0,87$; ФКЗ – 37,9 проти 37,2 балів, $p=0,83$; ПКЗ 41,7 проти 41,3 балів, $p=0,1$), що у підсумку із вищеписаними результатами дослідження демонструє однакове клінічне значення прихованого ЗД у пацієнтів незалежно від різних механізмів його виникнення.

У хворих із ЗДА за наявності більшого ступеня важкості анемічного синдрому визначалися достовірно гірші показники ЯЖ згідно MLHFQ (за наявності ЗДА легкого 57,0 проти 62,0 балів за середнього ступеня важкості, $p=0,007$), а також гірший ФКЗ за MOS SF-36 (36,8 проти 33,6 балів, $p=0,03$).

Результати нашого дослідження співпадають з раніше проведеними дослідженнями та підтверджують більш важкий перебіг ХСН у пацієнтів із супутнім ЗД, що базується на зниженні фізичної здатності пацієнтів незалежно від анемічного синдрому (Duugu K., Kadri M.G., 2019). На сьогодні відомо, що ЗД при ХСН сприяє розвитку скелетно-м'язової дисфункції, що і обумовлює зниження ТФН пацієнтів та слугує незалежним фактором зниження працездатності. В основі даного негативного впливу лежить порушення функції міоглобіну (залізовмісного білка), який забезпечує резервування кисню та здатність м'язів до тривалого скорочення. Саме тому, навіть латентний ЗД призводить до порушення утворення залізовмісних ферментів, що своєю чергою слугує причиною м'язової гіпотрофії та дисфункції. Що стосується досліджуваних варіантів порушення обміну заліза, функціональний та абсолютний ЗД мають різні патомеханізми виникнення. Однак, незалежно від різних шляхів розвитку ЗД, виникають вищезазначені механізми впливу на функціональну здатність пацієнтів, що продемонстровано і підтверджено у нашому дослідженні.

Виникнення м'язової дисфункції та структурно-функціональні зміни міокарда, що є наслідком безпосереднього впливу ЗД, з розвитком порушення фізичної здатності пацієнтів, а також анемія у пацієнтів із ХСНзНФВ слугують факторами зниження ЯЖ: крім значно вищого балу за MLHFQ (що відповідає гіршій ЯЖ), у пацієнтів із латентним ЗД, порівняно із групою без ЗД, достовірно нижчим виявився саме ФКЗ за SF-36, а у пацієнтів із ЗДА реєструються ще гірші вказані показники із наявністю важчого ступеня анемічного синдрому.

Безперечний інтерес з практичної та наукової точки зору представляли результати покрокового регресійного аналізу з метою визначення предикторів важкого перебігу ХСНзФВ та зниження ЯЖ у пацієнтів із супутнім ЗД. Важкість перебігу ХСН оцінювали за ТФН згідно отриманих результатів ПШХ та величини ФВ ЛШ. Відповідно з результатами проведеного аналізу, можна зазначити, що погіршення ТФН у пацієнтів з ХСНзФВ слід очікувати при зниженні Hgb ($p<0,001$), ФВ ЛШ ($p=0,02$), ШКФ ($p<0,001$), НТЗ ($p=0,01$), АТ ($p=0,02$) та жіночій статі ($p=0,001$).

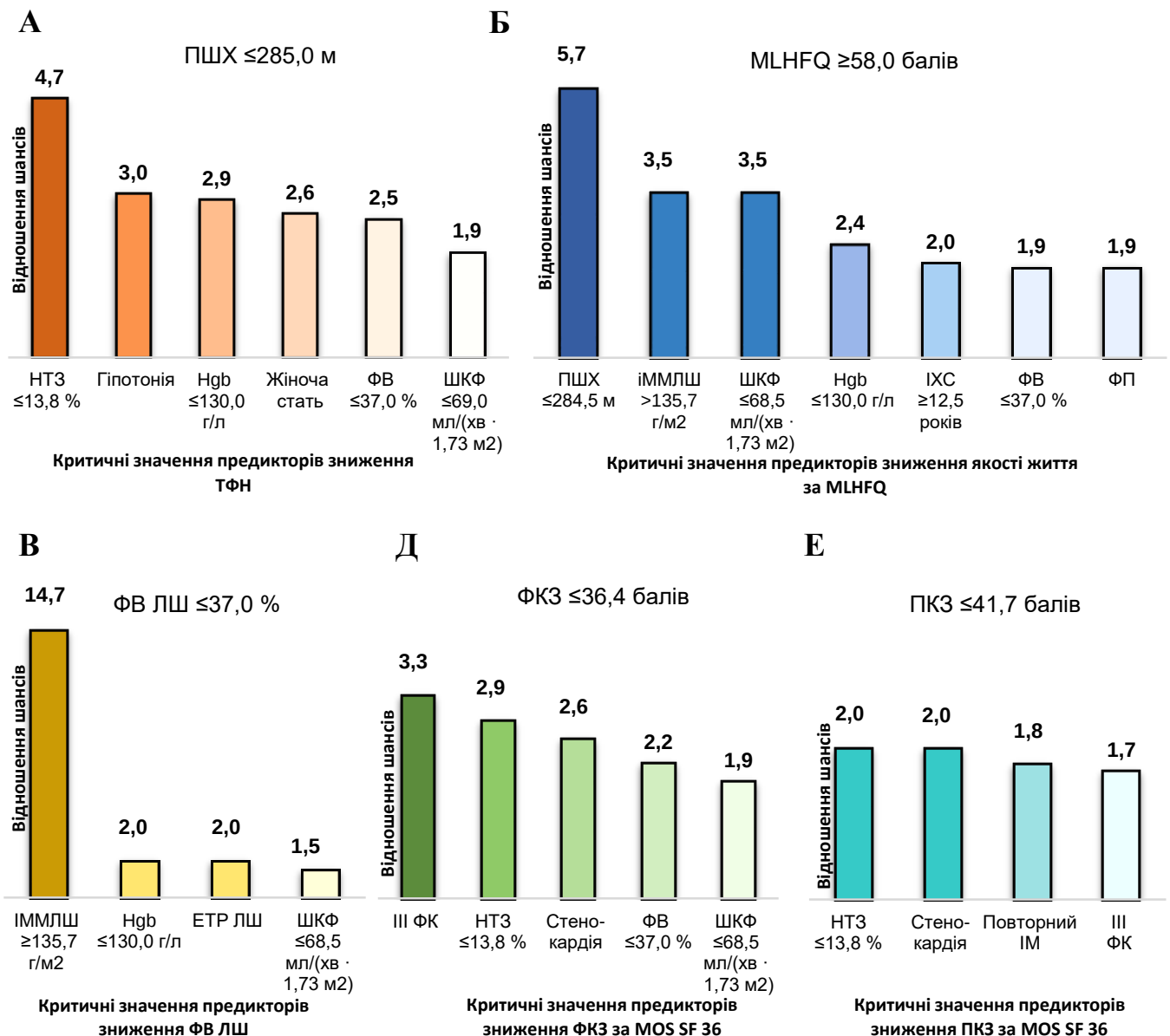
Згідно результатів визначення критичних значень предикторів та вихідних параметрів важкості перебігу ХСН (представлених як медіана кількісних та бальне оцінювання якісних показників) і наступного розрахунку відношення шансів негативних подій, встановлено, що НТЗ виявився найбільш інформативним показником 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 (рис. 1. А).

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 ексцентричний тип ремоделювання (ЕТР) ЛШ ($p=0,04$), із яких найвагомійшим виявився ІММЛШ, за значення якого $\geq 135,7$ г/м² імовірність до більшого зниження ФВ ЛШ була у 14,7 разів вищою (рис. 1. В).

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 ($p=0,04$), рівня Hgb ($p<0,001$) та ТФН за результатами ПШХ ($p=0,001$). Останній мав найбільше значення в прогнозуванні рівнів ЯЖ, оскільки при пройденій дистанції за результатами ПШХ $\leq 284,5$ шанси на гіршу ЯЖ за MLHFQ пацієнтів були у 5,7 разів вищими (рис. 1. Б).

У якості предикторів низького рівня ФКЗ за MOS SF36 згідно отриманої регресійної моделі виступили вищий ФК ХСН ($p<0,001$), зниження ФВ ЛШ ($p=0,005$), НТЗ ($p=0,006$), рівня ШКФ ($p=0,02$) та наявність стенокардії ($p=0,002$). Найінформативнішими у прогнозуванні даного вихідного параметра слід розглядати знову ж таки ФК ХСН та НТЗ. Встановлено, що пацієнти з III ФК ХСН мали у 3,33 разів вищі шанси вагомійшого зниження ФКЗ, а за рівня НТЗ $\leq 13,8$ % у 2,95 разів (рис. 1. Д).

Незалежними предикторами рівня ПКЗ за MOS SF36 виступили: наявність в анамнезі повторного ІМ ($p=0,004$), постійна ФП ($p=0,001$), значення НТЗ ($p=0,047$) та наявність стенокардії ($p=0,008$). Найбільш інформативним показником у прогнозуванні зниження ПКЗ виявилося НТЗ, за значення якого $\leq 13,8$ % шанси погіршення ПКЗ були у 2,35 разів вищими (рис. 1. Е).



Примітки: ПШХ $\leq 285,0$ м – критичне значення дистанції проби з 6-хвилинної ходьби; ФВ ЛШ $\leq 37,0$ % – критичне значення фракції викиду лівого шлуночка; MLHFQ $\geq 58,0$ балів – критичне значення оцінювання якості життя за Мінесотським опитувальником; ФКЗ $\leq 36,4$ балів – критичне значення фізичного компоненту здоров'я за MOS SF 36; ПКЗ $\leq 41,7$ – критичне значення психічного компоненту здоров'я за MOS SF 36.

Рисунок 1 – Відношення шансів подій для незалежних предикторів важкості перебігу ХСНзнФВ (А, В) та якості життя (Б, Д, Е) у пацієнтів із супутнім ЗД

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, зокрема М.Г. Alexandrakis, G. Tsirakis (2012), В.П. Іванова, Ю.В. Савіцької (2016), Л.Г. Воронкова, В.В. Горбачової (2018).

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 важкого перебігу ХСН досліджуваного контингенту, обумовлено механізмами посилення симпатичної активації з розвитком ниркової, міокардіальної дисфункції і, як результат, прогресування ХСН (Alexandrakis M.G., Tsirakis G., 2012). В зазначених механізмах обґрунтовується і роль ШКФ, як несприятливого чинника зниження ТФН.

Тим не менш, рівні НТЗ мають зв'язок із параметрами ТФН пацієнтів (Воронков Л.Г., Горбачова В.В., 2018), що відповідно, підтверджено і в нашому дослідженні. Це пояснюється тим, що НТЗ на сьогодні набуває більшої інформативності стосовно істинного функціонуючого заліза організму (Ponikowski P., et al., 2015), тому його значення, на відмінну від інших показників обміну заліза, особливо феритину, корелюють із клінічно-інструментальними параметрами, що відображають функціональну здатність хворих на ХСН (Viatte L., Vaulont S., 2009; Zhang A.S., Enns C.A., 2009). 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 виявлений вплив НТЗ не стільки на ФКЗ, а, власне, на ПКЗ за MOS SF36. Відомо, що ЗД може сприяти психічним розладам, однак літературні джерела в підтвердженні цього обмежені.

Отже, згідно отриманих результатів стосовно клінічних особливостей перебігу ХСНзФВ та визначення маркерів важкого перебігу захворювання на фоні порушення обміну заліза, показано, що ЗД є одним із клінічно значущих метаболічних розладів при ХСН, що має негативний вплив на її перебіг незалежно від наявності анемії та механізму виникнення порушень обміну заліза, однак який набуває більшого клінічного значення в поєднанні із анемічним синдромом – ЗДА.

Результати лікування. Наступний етап нашого дослідження передбачав визначення клінічної ефективності пероральної феротерапії у хворих на ХСНзФВ із латентним ЗД та із ЗДА та, водночас, порівняння клінічної ефективності феротерапії у комбінації із метаболічною терапією у хворих із ЗДА.

Серед пацієнтів з ХСНзФВ ЛШ із латентним ЗД, які отримували сульфат заліза, небажані ефекти, що потребували здійснення корекції режиму прийому або відміни лікарського засобу, не спостерігалися.

Аналіз показників периферичної крові та показників обміну заліза у 30 хворих із латентним ЗД після 6-місячної феротерапії свідчив про приріст усіх гематологічних параметрів та, відповідно, нормалізацію показників обміну заліза. Відтак, вміст Hgb після 6-місячної ферокорекції, порівняно із вихідними значеннями, збільшився на 16,1 % (від 133,0 до 156,0 г/л, $p < 0,001$), кількість Rbc на 3,7 % (від $4,6$ до $4,8 \times 10^{12}$ /л, $p < 0,001$), Hct на 7,2 % (від 0,39 до 0,43, $p < 0,001$), MCV на 2,7 % (від 84,6 до 87,4 фл, $p < 0,001$), MCH на 11,8 % (від 28,3 до 31,5 пг, $p < 0,001$), MCHC на 8,4 % (від 341,0 до 368,6 г/л, $p < 0,001$). Серед показників обміну заліза значно зросли рівні ЗС, у 2,7 рази (від 8,7 до 23,0 мкмоль/л, $p < 0,001$), феритину, у 2,1 рази (від 70,0 до 144,0 мкг/л, $p < 0,001$) та НТЗ, у 2,9 рази (від 12,5 до 37,2 %, $p < 0,001$). Значення ЗЗЗС зменшилися на 12,2 % (від 67,5 до 58,0 мкмоль/л, $p < 0,001$).

Клінічно-гематологічний аналіз ефективності свідчив про усунення ознак ЗД у 96,7 % пацієнтів ($p < 0,001$). Слід зазначити, що призначення додаткового

лікування здійснювалася серед пацієнтів виключно із абсолютним ЗД. Це обумовлено тим, що в умовах функціонального ЗД активація прозапальних цитокінів призводить до гепсидинового блоку кишкового всмоктування та водночас накопиченню заліза в депо організму, тому застосування перорального заліза при даному виді ЗД не є ефективним, а більше того, небезпечним – через можливе виникнення гемосидерозу (Бобрышев К.А, Воронков Л.Г., 2017).

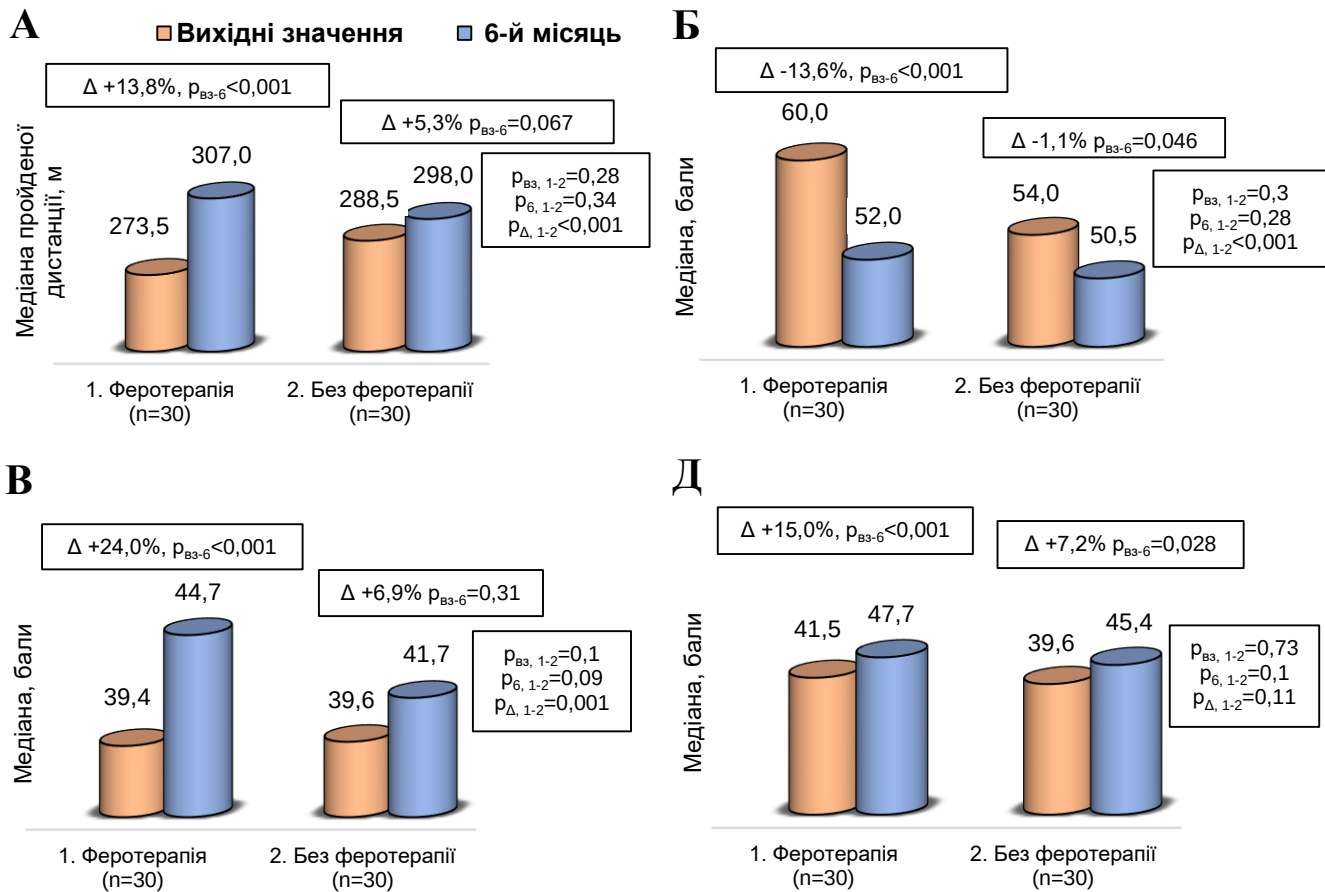
Крім того ми дослідили гематологічні зміни у пацієнтів, які не отримували сульфат заліза (n=30), які виявилися досить показовими у плані доцільності проведення ферокорекції як такої. У цих пацієнтів відбулося достовірне зниження майже усіх лабораторних параметрів. Так, вміст Hgb знизився на 9,7 % (від 135,0 до 121,5 г/л, $p<0,001$), кількість Rbc на 5,9 % (від $4,65$ до $4,35 \times 10^{12}$ /л, $p<0,001$), Hct на 7,8 % (від 0,40 до 0,37 л/л, $p<0,001$), MCV на 2,0 % (від 86,2 до 83,3 фл, $p<0,001$), MCH на 4,3 % (від 29,4 до 27,3 пг, $p<0,001$), MCHC на 2,1 % (від 340,3 до 326,9 г/л, $p=0,002$). 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 %, $p<0,001$), відповідно. Значення феритину збільшилися на 10,1% (від 113,0 до 148,0 мкг/л, $p=0,13$) та зменшилась ЗЗЗС на 3,6 % (від 62,3 до 63,0 мкг/л, $p=0,34$), однак недостовірно.

Клінічно-гематологічний аналіз представлених показників після 6 місяців стандартного лікування без ферокорекції засвідчив, що у 13 із 30 (43,4 %) пацієнтів зберігався латентний ЗД, у 16 (53,3 %) відбулась маніфестація ЗД у якості ЗД із анемічним синдромом, та лише у одного пацієнта (3,3 %) на фоні базового лікування відбулися позитивні гематологічні зміни із усуненням латентного ЗД.

Дослідження впливу лабораторних змін на клінічно-інструментальні показники продемонструвало, що із позитивними гематологічними змінами у пацієнтів, які отримували сульфат заліза протягом 6 місяців, визначалась суттєва позитивна динаміка ТФН, а саме приріст дистанції ПШХ на 13,8 % (від 273,5 до 307,0 м, $p<0,001$) (рис. 2. А).

У пацієнтів без ферокорекції спостерігалось незначне збільшення ПШХ – на 5,3% (від 288,5 до 298,0 м, $p=0,067$), що було достовірно меншим порівняно із пацієнтами, які отримували феротерапію ($p<0,001$). На наш погляд це обумовлено впливом ЗД на розвиток дисфункції скелетних м'язів, що і є причиною більшого порушення фізичного функціонування пацієнтів і зниження ЯЖ.

У дослідженні підтверджено, що саме через відсутність ферокорекції у хворих із ХСН та супутнім латентним ЗД відбуваються гематологічні зміни, які демонструють прогресування порушення обміну заліза, в окремих випадках з розвитком маніфестації – появою анемічного синдрому та, як наслідок, мінімальною позитивною, а частіше негативною динамікою клінічно-інструментальних показників. Свідченням цього є аналіз частоти випадків негативної динаміки подоланої 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 % випадках мало місце прогресування порушення обміну заліза до появи анемічного синдрому.



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

Рисунок 2 – Зміни дистанції проби з 6-хвилинної ходьби (А), показників якості життя за MLHFQ (Б), фізичного (В) та психічного компонента здоров'я (Д) за MOS SF-36 у хворих із латентним ЗД після 6-місячного лікування

Результати аналізу змін структурно-функціональних параметрів міокарда після 6-місячного лікування ХСН у пацієнтів із супутнім латентним ЗД продемонстрував, що у хворих, які отримували феротерапію, спостерігалось достовірне зниження КДР на 2,7 % (з 56,0 до 53,0 мм, $p < 0,001$), КСР на 3,9 % (з 45,9 до 44,8 мм, $p < 0,001$), КДО на 3,9 % (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 2,2 % (з 48,0 до 46,0 мм, $p < 0,001$), ІММЛШ на 5,9 % (з 151,7 до 139,4 г/м², $p < 0,001$), ПШ на 2,2 % (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 впливу лікування ХСН в комбінації із додатковою феротерапією (усі $p > 0,05$). Відповідно, ідентично спостерігалось зменшення зниження КДР на 2,1 % (з 56,0 до 54,8 мм, $p < 0,001$), КСР на 3,9 % (з 46,3 до 44,2 мм,

$p < 0,001$), КДО на 4,8 % (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 2,2 % (з 46,0 до 45,0 мм, $p = 0,004$), ІММЛШ на 5,1 % (з 152,8 до 141,8 г/м², $p < 0,001$), ПШ на 2,2 % (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 6-місячного лікування ХСН у пацієнтів із супутнім латентним ЗД незалежно від проведення ферокорекції. Відсутність різниці в динаміці ЕхоКГ-показників між групами лікування можна обґрунтувати більш вагомим впливом на структурно-функціональні параметри міокарда ЗД із анемічним синдромом і/або недостатньою тривалістю спостереження.

У пацієнтів, які отримували сульфат заліза протягом 6 місяців, поряд із позитивними гематологічними змінами, покращенням ТФН та ЕхоКГ-параметрів визначалось суттєве покращення ЯЖ, що відображалось у зменшенні MLHFQ на 13,6 % (з 60,0 до 52,0 балів, $p < 0,001$), збільшенні ФКЗ на 24 % (від 34,9 до 44,7 балів, $p < 0,001$) та ПКЗ на 15,0 % (від 41,5 до 47,7 балів, $p < 0,001$) (рис. 2. Б, В, Д).

У пацієнтів без ферокорекції ЯЖ покращилась незначно, що відображалось у зменшенні сумарного балу за MLHFQ лише на 1,1 % (з 54,0 до 50,5 балів, $p = 0,046$), підвищенні ФКЗ на 6,9 % (від 39,6 до 41,7 балів, $p = 0,31$) та ПКЗ на 7,2 % (від 39,6 до 45,4 балів, $p = 0,028$). Відповідно, у цих пацієнтів, порівняно із пацієнтами, які отримували феротерапію, спостерігалася достовірно менша динаміка ЯЖ за MLHFQ ($p < 0,001$) та ФКЗ ($p = 0,001$).

Варто зазначити, що проведене анкетування за MLHFQ та MOS SF36 відображає позитивну динаміку рівня ЯЖ за рахунок покращення як фізичного, так і психічного функціонування пацієнтів, що демонструє клінічну ефективність 6-місячної феротерапії. В той же час пацієнти без феротерапії мають незначне підвищення рівня ЯЖ за рахунок базового лікування і, навпаки, погіршення фізичних аспектів рівня ЯЖ за рахунок відсутньої ферокорекції.

Підсумовуючи результати даної частини нашого дослідження, можна стверджувати про достатню ефективність, тривалість та переконливий клінічний ефект 6-місячного застосування сульфату заліза в пацієнтів із ХСНзНФВ ЛШ із супутнім латентним ЗД, що, крім достовірного збільшення рівня гематологічних показників та нормалізації показників обміну заліза, характеризується суттєвим підвищенням рівня ТФН та ЯЖ пацієнтів.

Крім визначення ефективності застосування сульфату заліза при латентному ЗД ми дослідили клінічну ефективність феротерапії при ЗДА та паралельно виконали можливий шлях підвищення ефективності лікування хворих із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та анемічним синдромом за допомогою використання комбінованої феротерапії із L-карнітином.

У пацієнтів із ЗДА, які отримували лише феротерапію, Hgb збільшився на 28,6 % (від 106,5 до 138,0 г/л, $p < 0,001$), Rbc на 8,9 % (від 4,25 до $4,6 \times 10^{12}/л$, $p < 0,0001$), Hct на 12,5 % (від 0,32 до 0,37 л/л, $p < 0,001$), MCV на 6,0 % (від 80,5 до 83,8 фл, $p < 0,001$), MCH на 17,6 % (від 25,6 до 29,3 пг, $p < 0,001$), MCHC на 12,6 % (від 318,0 до 358,0 г/л, $p = 0,002$). Достовірно підвищилось ЗС, на 82,6 % (від 7,9 до 15,3 мкмоль/л, $p < 0,001$), НТЗ у 2,2 рази (від 11,1 до 23,7 %, $p < 0,001$), збільшився феритин у 2,3 рази (від 63,0 до 133,5 мкг/л, $p < 0,001$), ЗЗЗС знизилась на 13,6 %

(від 77,0 до 65,5 мкмоль/л, $p < 0,001$).

У пацієнтів із ЗДА, які отримували ферокорекцію у комбінації із L-карнітином, мали місце подібні результати: значення Hgb збільшилось на 31,6 % (від 108,0 до 141,0 г/л, $p < 0,001$), Rbc на 11,5% (від 3,9 до $4,6 \times 10^{12}/л$, $p < 0,001$), Hct на 19,6 % (від 0,32 до 0,29 л/л, $p < 0,001$), MCV на 6,7 % (від 81,9 до 85,8 фл, $p = 0,003$), MCH на 15,9 % (від 26,4 до 30,3 пг, $p < 0,001$), MCHC на 9,4 % (від 322,7 до 351,9 г/л, $p < 0,001$). Вміст ЗС підвищився на 87,2 % (від 9,5 до 16,0 мкмоль/л, $p < 0,001$), НТЗ у 2,2 рази (від 12,8 до 27,0 %, $p < 0,001$), феритин збільшився у 2,5 рази (від 43,5 до 119,0 мкг/л, $p < 0,001$), ЗЗЗС знизилась на 17,8 % (від 74,1 до 64,1 мкмоль/л, $p < 0,001$).

Аналіз клінічно-гематологічної ефективності призначеного лікування свідчив, що застосування пероральної 6-місячної феротерапії та 6-місячної феротерапії у комбінації із L-карнітином при лікуванні ХСНзНФВ із супутньою ЗДА ліквідували анемічний синдром у 87,5 % ($p < 0,001$) та у 90 % ($p < 0,001$) пацієнтів, а залізодефіциту у 68,8 % ($p < 0,001$) та 76,7 % ($p < 0,001$), відповідно.

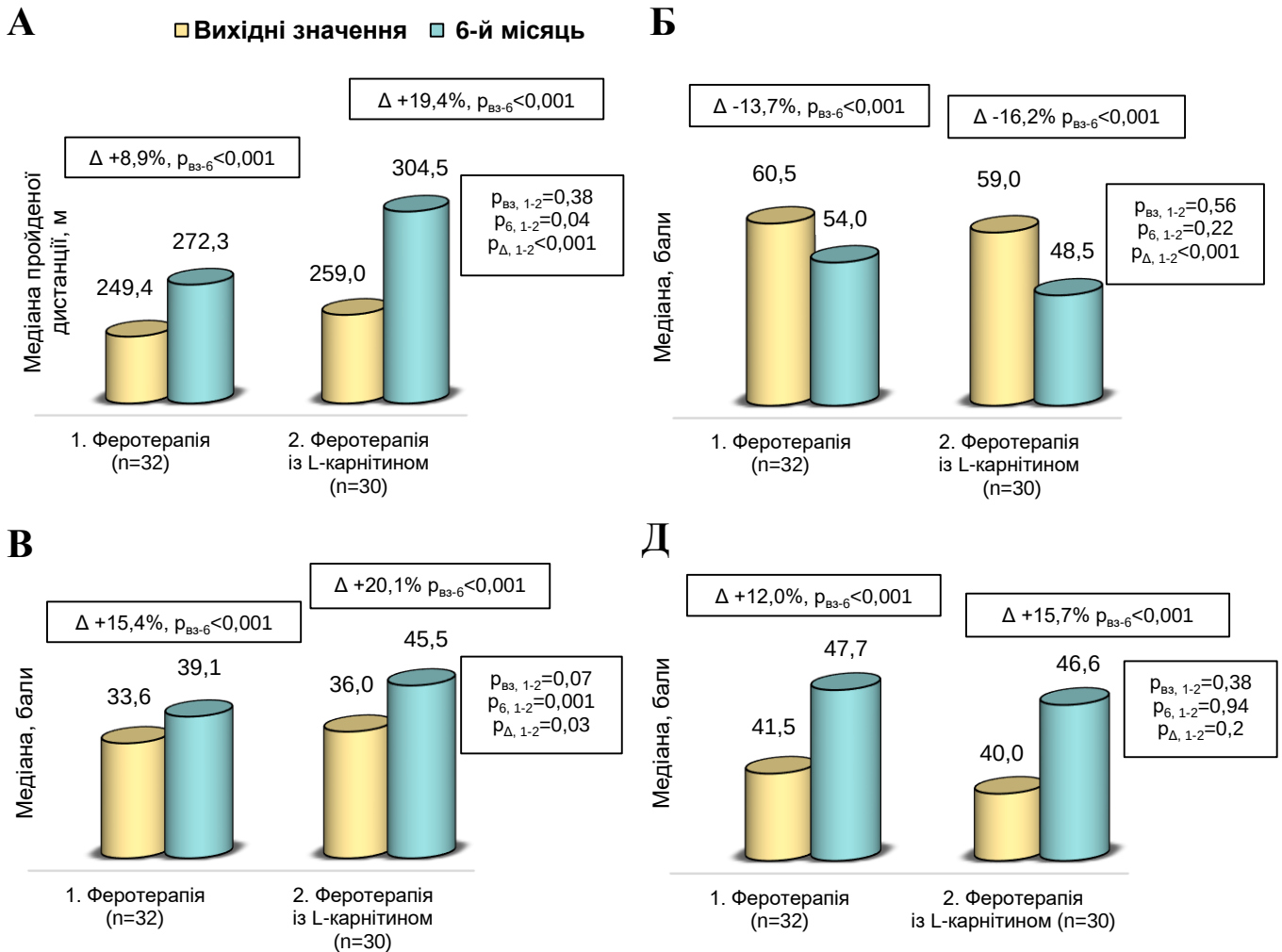
Варто зазначити, що у ході проведеного нами спостереження за умови застосування феротерапії у пацієнтів із ЗДА були зареєстровані 30,5 % (19) випадків появи небажаних ефектів, що потребували здійснення корекції кратності прийому сульфату заліза (із них нудота в 47,4 %, діарея в 21,0 % і закрепи в 63,2 % випадків). Враховуючи це, нами було проведено додатковий аналіз ефективності 6-місячної феротерапії залежно від зміни кратності прийому сульфату заліза.

Приріст Hgb у пацієнтів, що отримували феротерапію з коригованою (один раз на добу) кратністю прийому сульфату заліза, склав 25,0 % (від 100,0 до 131,0 г/л, $p < 0,001$), Rbc на 6,3 % (від 4,1 до $4,6 \times 10^{12}/л$, $p < 0,001$), ЗС на 72,9 % (від 7,6 до 12,6 мкмоль/л, $p < 0,001$), НТЗ на 81,3 % (від 9,4 до 17,3 %, $p < 0,001$), збільшення феритину спостерігалось на 90,2 % (від 53,0 до 93,0 мкг/л, $p < 0,001$) та зменшення ЗЗЗС на 8,8 (від 78,0 до 72,0 мкмоль/л, $p = 0,002$).

Застосування сульфату заліза два рази на добу супроводжувалося збільшенням Hgb на 31,3 % (від 109,0 до 142,0 г/л, $p < 0,001$), Rbc на 12,2 % (від 4,1 до $4,6 \times 10^{12}/л$, $p < 0,001$), ЗС на 91,7 % (від 8,8 до 17,2 мкмоль/л, $p < 0,001$), НТЗ у 2,3 рази (від 11,9 до 27,2 %, $p < 0,001$), феритину в 2,6 рази (від 53,0 до 149,0 мкг/л, $p < 0,001$) та зменшенням ЗЗЗС на 16,9 % (від 75,0 до 63,0 мкмоль/л, $p < 0,001$).

Встановлено, що у хворих, які отримували сульфат заліза один раз на добу, не зважаючи на достовірне збільшення усіх гематологічних параметрів, порівняно із пацієнтами, які отримували стандартну схему пероральної феротерапії (два рази на добу), відмічався достовірно менший приріст усіх зазначених параметрів (усі $p < 0,05$). Отже, у разі зменшення кратності прийому сульфату заліза знижується ефективність 6-місячної пероральної феротерапії.

Аналіз динаміки пройденої дистанції під час виконання ПШХ у 32 пацієнтів із ЗДА на фоні стандартного лікування і додаткової феротерапії через 6 місяців свідчив про приріст фактичної дистанції на 8,9 % (від 249,4 до 272,3 м, $p < 0,001$). Серед пацієнтів із ЗДА, які отримували комбінацію із L-карнітином, також виявлена позитивна динаміка, а саме приріст дистанції під час виконання ПШХ на 19,4 % (від 259,5 до 304,5 м, $p < 0,001$), що був достовірно більшим у порівнянні із пацієнтами, які отримували лише сульфат заліза ($p < 0,001$) (рис. 3. А).



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

Рисунок 3 – Зміни дистанції проби з 6-хвилинної ходьби (А), показників якості життя за MLHFQ (Б), фізичного (В) та психічного компонента здоров'я (Д) за MOS SF-36 у хворих із ЗДА після 6-місячного лікування

Додатковий аналіз частоти випадків негативної динаміки подоланої дистанції під час виконання ПШХ, залежно від розподілу пацієнтів із різними варіантами ЗД серед усіх пацієнтів із ЗДА після лікування, продемонстрував, що серед 11 пацієнтів із зниженням ТФН у 90,9 % випадках мала місце неефективна ферокорекція, а саме у 54,6 % збереження порушення обміну заліза із анемічним синдромом та у 36,4 % із збереженням латентного ЗД.

Аналіз динаміки ЕхоКГ-параметрів через 6 місяців лікування усіх пацієнтів із ЗДА свідчив про зміни більшості структурно-функціональних показників серця порівняно із вихідними значеннями. Через 6 місяців базового лікування СН та

додаткової пероральної феротерапії сульфатом заліза у пацієнтів із ЗДА спостерігалось достовірне зниження КДР на 5 % (з 59,0 до 56,6 мм, $p < 0,001$), КСР на 4,8 % (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, $p < 0,0001$), ІММЛШ на 8,5 % (з 161,8 до 154,5 г/м², $p < 0,001$), а також збільшення ФВ ЛШ на 16,4 % (з 35,1 до 40,4 %, $p < 0,001$).

У пацієнтів, які отримували феротерапію з L-карнітином, спостерігалось майже ідентичне зменшення КДР на 6,6 % (з 61 до 58 мм, $p < 0,001$), КСР на 6 % (з 52 до 48 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 9,9 % (з 171,2 до 152,6 г/м², $p < 0,001$), $p = 0,09$ а також збільшення ФВ ЛШ на 19,6 % (з 34,7 до 41,9 $p < 0,001$). Відповідно, це лікування не сприяло більш суттєвому покращенню ЕхоКГ-показників порівняно з лікуванням ХСН із застосуванням лише феротерапії (усі $p > 0,05$).

Аналіз динаміки рівня ЯЖ у різних групах лікування продемонстрував, що у пацієнтів із ЗДА на тлі стандартного лікування і додаткової феротерапії спостерігалось зменшення сумарного балу за MLHFQ на 13,7 % (з 60,5 до 52,0 балів, $p < 0,001$), що свідчить про позитивну динаміку ЯЖ. У пацієнтів, які отримували феротерапію з L-карнітином, було виявлено ще більшу позитивну динаміку вказаного параметру, а саме зменшення сумарного балу на 16,2 % (з 59 до 48,9 балів, $p < 0,001$), $p < 0,001$ (рис. 3. Б).

Результати аналізу анкетування MOS SF-36 у пацієнтів із ЗДА за умови проведення стандартного лікування і додаткової феротерапії показали зростання ФКЗ на 15,4 % (від 33,6 до 39,1 балів, $p < 0,001$), у пацієнтів із комбінацією феротерапії та L-карнітину, тотожно до бального оцінювання ЯЖ за MLHFQ, виявлено більш значне покращення ФКЗ – на 20,1 % (від 36,0 до 45,5 балів, $p < 0,001$), $p = 0,03$ (рис. 3. В).

Аналіз оцінки ПКЗ після лікування продемонстрував його зростання на 12,0 % (від 41,5 до 46,3 балів, $p < 0,001$) у пацієнтів із феротерапією та на 15,7 % (від 40,5 до 46,6 балів, $p < 0,001$) у пацієнтів із феротерапією та L-карнітином (рис. 3. Д).

Таким чином, результати даного етапу спостереження дали змогу засвідчити достатній ефект двох варіантів додаткового лікування ХСН за наявності супутньої ЗДА, як стосовно усунення ознак анемії, так і стосовно усунення ЗД. Однак використання метаболічної терапії із пероральною феротерапією у пацієнтів із ЗДА супроводжується більшим підвищенням ТФН та покращенням ЯЖ пацієнтів порівняно із застосуванням лише ферокорекції сульфатом заліза. Це можна пояснити анаболічною дією та кардіопротекторним ефектом L-карнітину.

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 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).

2. 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, ЛП та зменшення ФВ), зростанням частоти рестриктивного типу діастолічного трасмітрального кровотоку.

3. Наявність ЗД у пацієнтів з ХСНзНФВ, 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 ХСНзНФВ 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 SF36.

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 ІІ 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 SF36. 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 SF36, $p<0,001$, $p=0,03$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Усім пацієнтам із ХСНзнФВ 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 ХСНзнФВ.

2. Пацієнтам з ХСНзнФВ 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 ХСНзнФВ 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 ХСНзнФВ 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 ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ 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. *(Здобувачкою розроблено дизайн дослідження, проведено збір матеріалу та статистичну обробку даних, виконано написання тексту та технічне оформлення роботи).*

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. *(Дисертанткою розроблено дизайн дослідження, проведено збір матеріалу, статистичну обробку даних та виконано написання тексту).*

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. *(Здобувачкою*

проведено збір матеріалу, виконано написання тексту та технічне оформлення роботи).

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. *(Здобувачкою проведено збір матеріалу, виконано написання тексту та технічне оформлення роботи).*

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. *(Дисертанткою розроблено дизайн дослідження, проведено збір матеріалу та статистичну обробку даних, виконано написання тексту та технічне оформлення роботи).*

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. *(Здобувачкою розроблено дизайн дослідження, проведено збір матеріалу та статистичну обробку даних).*

10. 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. *(Здобувачкою розроблено дизайн дослідження, проведено збір матеріалу та виконано написання тексту).*

11. Іванов ВП, Колесник МО, Колесник ОМ, Іванова ЄІ. Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності з коморбідним залізодефіцитом, клініко-прогностичне значення корекції залізодефіциту. Кардиологія: от науки к практике. 2015; 3 (16): 61-85. *(Дисертанткою розроблено дизайн дослідження, проведено збір матеріалу та виконано написання тексту).*

12. 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. *(Здобувачкою розроблено дизайн дослідження, проведено збір матеріалу та виконано написання тексту).*

13. 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. *(Здобувачкою здійснено набір та обстеження частини хворих, статистичне опрацювання матеріалу, брала участь в аналізі та узагальненні отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

14. 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. *(Здобувачкою здійснено набір та обстеження частини хворих, статистичне опрацювання матеріалу, брала участь в аналізі та узагальненні отриманих результатів).*

15. 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. *(Здобувачкою здійснено набір та обстеження частини хворих, статистичне опрацювання матеріалу, брала участь в аналізі та узагальненні отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

16. 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.

17. 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.

18. Колесник МО. Функціональний стан та 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.

19. 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.

20. 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.

21. 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. *(Здобувачкою здійснено набір та обстеження частини хворих, статистичне опрацювання матеріалу, брала участь в аналізі та узагальненні отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

22. 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. *(Дисертантка здійснила набір та обстеження частини хворих, статистичне опрацювання матеріалу, брала участь в аналізі та узагальненні отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

АНОТАЦІЯ

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2020.

Робота присвячена підвищенню ефективності лікування хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду (ХСНзНФВ) із супутнім залізодефіцитом (ЗД) на підставі вивчення особливостей перебігу ХСН при різних гематологічних варіантах порушень обміну заліза, клінічно-лабораторної оцінки ефективності тривалої пероральної феротерапії та її комбінованого застосування з L-карнітином. Встановлено, що низький вміст Hgb та насичення трансферину залізом є незалежними клінічно-лабораторними предикторами важкого перебігу та зниження якості життя (ЯЖ) у пацієнтів з ХСНзНФВ із супутнім ЗД.

Корекція супутнього латентного ЗД та залізодефіцитної анемії (ЗДА) за допомогою сульфату заліза впродовж 6 місяців призводить до нормалізації гематологічних показників, що супроводжується зменшенням функціонального класу ХСН, покращенням толерантності до фізичного навантаження (ТФН), структурно-функціонального стану міокарда та зростанням рівня ЯЖ за опитувальником MLHFQ, фізичного та психологічного компонентів здоров'я за MOS SF36.

Доведені переваги комбінованого перорального застосування сульфату заліза з L-карнітином у пацієнтів із супутньою ЗДА за впливом на ТФН та показники ЯЖ.

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

АННОТАЦИЯ

Колесник М.О. Особенности течения хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса при различных гематологических вариантах железодефицита, эффективность ферро- и метаболической терапии. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МЗ Украины, Львов, 2020.

Работа посвящена повышению эффективности лечения хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (ХСНсНФВ) и

сопутствующего железодефицита (ЖД) на основании изучения особенностей течения ХСН при различных гематологических вариантах нарушений обмена железа, клинико-лабораторной оценки эффективности длительной пероральной ферротерапии и ее комбинированного применения с L-карнитином. Установлено, что низкий уровень гемоглобина и насыщения трансферрина железом являются независимыми клинико-лабораторными предикторами тяжелого течения и снижения качества жизни (КЖ) у пациентов с ХСНснФВ и сопутствующим ЖД.

Коррекция сопутствующего латентного ЖД и железодефицитной анемии (ЖДА) у пациентов с помощью сульфата железа в течение 6 месяцев приводит к нормализации гематологических показателей, сопровождается уменьшением функционального класса ХСН, улучшением толерантности к физической нагрузке (ТФН), структурно-функционального состояния миокарда и ростом уровня КЖ по опроснику MLHFQ, физического и психологического компонентов здоровья по MOS SF36.

Доказаны преимущества комбинированного перорального применения сульфата железа с L-карнитином у пациентов с коморбидной ЖДА по влиянию на ТФН и показатели КЖ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, железодефицитная анемия, латентный железодефицит, пероральная ферротерапия, метаболическая терапия, L-карнитин.

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. – On the rights of manuscript.

The dissertation for the Candidate degree in Medical Sciences in specialty 14.01.02 - Internal diseases. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 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 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±0.64).

The patients were divided into three groups in the course of the study – first group (comparison group) – 30 patients with CHFrEF 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_rEF, 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, $p=0.04$, $p=0.002$). The latent ID in patients with CHF_rEF is associated with the significant increase of LVMMi ($p=0.02$), 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, $p=0.02$).

Moreover, it has been found that the presence of ID in patients with CHF_rEF, 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, $p=0.007$, $p<0.001$), reduction of both physical (37.9 and 34.7 points vs 41.2 points, $p=0.004$, $p<0.001$) and psychological components of health according to MOS SF-36 (34.7 and 41.2 points vs 42.9 points, $p=0.15$, $p=0.02$). 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 CHF_rEF 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 SF36.

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 which is equivalent to 100 mg of bivalent ferrum and 60 mg of ascorbic acid in one tablet), at a dose of 2 tablets per day before eating for 6 months for patients with IDA and at a dose of 1 tablet – for patients with a latent ID, as per instructions.

On the other hand, 30 (48.4 %) patients with IDA underwent metabolic therapy with L-carnitine at a dose of 500 mg for 6 months.

The correction of a latent ID in patients with CHF_rEF by means of orally administered ferrous sulfate at a dose of 320 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 SF36. In 53.3 % of patients the latent ID is transformed into IDA 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 CHF_rEF by means of orally administered ferrous sulfate at a dose of 320 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 SF36, $p<0.001$, $p=0.03$).

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.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ	– артеріальний тиск
БАБ	– бета-адреноблокатори
БРАП	– блокатори рецепторів ангіотензину II
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ЕКГ	– електрокардіографія
ЕТР	– ексцентричний тип ремоделювання
ЕхоКГ	– ехокардіографія
ЗД	– залізодефіцит
ЗДА	– залізодефіцитна анемія
ЗЗЗС	– загальна залізо зв'язуюча здатність сироватки крові
ЗС	– залізо сироватки крові
іАПФ	– інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту
ІММЛШ	– індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІМ	– інфаркт міокарда
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КДО	– кінцево-діастолічний об'єм
КДР	– кінцево-діастолічний розмір
КСО	– кінцево-сistolічний об'єм
КСР	– кінцево-сistolічний розмір
ЛП	– ліве передсердя
НТЗ	– насичення трансферину залізом
ПКЗ	– психічний компонент здоров'я за опитувальником MOS SF-36
ПШХ	– проба з 6-хвилинною ходьбою
ПШ	– правий шлуночок
ТД/ТПД	– тiazидні/тiazидоподібні діуретики
ТФН	– толерантність до фізичного навантаження
ФВ	– фракція викиду
ФК за NYHA	– функціональний клас за Нью-Йоркською кардіологічною асоціацією
ФКЗ	– фізичний компонент здоров'я за опитувальником MOS SF-36
ФП	– фібриляція передсердь
ХСНзнФВ	– хронічна серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації
ЯЖ	– якість життя
СКД-EPI	– the Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration
Hgb	– гемоглобін
Hct	– гематокрит
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
Rbc	– еритроцити

Підписано до друку 09.11.2020 р. Замовл. № 556.
Формат 60х90 1/16 Ум. друк. арк. 0,9 Друк офсетний.
Наклад 100 примірників.

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І. Пирогова, Пирогова, 56.