

## КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(3)-07

УДК: 616.12-008.46:616.124.2:616.152.72

### ВПЛИВ ФЕРОТЕРАПІЇ НА КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ У ХВОРИХ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ЗІ ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА З СУПУТНИМ ЛАТЕНТНИМ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТОМ

Іванов В.П., Колесник М.О., Колесник О.М.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:  
e-mail: marichkako190@gmail.com

Статтю отримано 2 квітня 2019 р.; прийнято до друку 6 травня 2019 р.

**Анотація.** Метою дослідження було оцінити зміни клініко-інструментальних показників у хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) та супутнім латентним залізодефіцитом (ЗД) на тлі стандартного лікування у комбінації із 6-місячною пероральною феротерапією. Досліджено 60 хворих з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ II-III функціонального класу (ФК) за NYHA із супутнім латентним ЗД. Серед них 41 (68,3%) чоловік та 19 (31,7%) жінок, віком  $68,3 \pm 0,63$  років. Виділили дві групи хворих із ХСН та латентним залізодефіцитом, I-а ( $n=30$ ) отримувала стандартну терапію, у II-й групі ( $n=30$ ) додатково призначався пероральний сульфат заліза в дозі 320 мг, еквівалентного 100 мг двовалентного заліза і 60 мг аскорбінової кислоти на добу упродовж 6 місяців. Визначали кількість еритроцитів (Rbc), рівень гемоглобіну (Hb), залізо сироватки (ЗС), феритин, насичення трансферину залізом (НТЗ), стрес-тест з 6-хвилинною ходьбою (ТШХ), анкетування за MLHFQ й MOS SF36 та морфо-функціональні параметри ЛШ за ЕхоКГ. Значення досліджуваних параметрів представлені як медіана (верхній, нижній кuartили). Після терапії у II-й групі вірогідно збільшилися значення Hb, Rbc, ЗС, феритину та НТЗ. Натомість у I-й групі через відсутність ферокорекції, в більшості випадків, навпаки, спостерігалася зниження даних показників. У двох групах спостерігалася збільшення пройденої дистанції ТШХ, балів MLHFQ, фізичного (ФЗК) та психологічного компонентів здоров'я MOS SF36, у першій лише на 5,3 ( $p=0,06$ ), 1,2 ( $p=0,46$ ), 6,9 ( $p=0,31$ ) та 7,2% ( $p=0,02$ ), відповідно. Тоді, як у другій групі на 13,8 ( $p<0,001$ ), 13,6 ( $p<0,001$ ), 24% ( $p<0,001$ ) та 15% ( $p<0,001$ ), відповідно. У першій групі КДР знизився на 2,1% ( $p<0,001$ ), КДО - на 4,8% ( $p<0,001$ ), КСР - на 3,9% ( $p<0,001$ ), КСО - на 13,3% ( $p<0,0001$ ), зросла ФВ на 12,7% ( $p<0,001$ ). Результати впливу базового лікування в комбінації із феротерапією на Ехо-КГ показники не відрізнялися від впливу лікування СН стандартною схемою ( $p>0,18$ ). У II групі КДР знизився на 2,7% ( $p<0,001$ ), КДО - на 3,9% ( $p<0,001$ ), КСР - на 3,9% ( $p<0,001$ ), КСО - на 10,9% ( $p<0,001$ ), ФВ збільшилась на 16,3% ( $p<0,001$ ). Таким чином, позитивні гематологічні зміни при корекції латентного ЗД у хворих із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, незважаючи на подібну динаміку морфофункціональних показників міокарда при відсутній ферокорекції, супроводжуються більш суттєвою позитивною динамікою толерантності до фізичного навантаження та показників якості життя.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, латентний залізодефіцит, пероральна феротерапія.

#### Вступ

На сьогодні смертність хворих хронічною серцевою недостатністю (ХСН) сягає 30-60% впродовж 3-5 років [7, 10]. Відповідно на сучасному етапі розвитку охорони здоров'я, продовжує поставати нагальна потреба в оптимізації надання медичної допомоги хворим на ХСН із урахуванням супутньої патології на засадах сучасних новітніх технологій та стандартів діагностичного та лікувального процесів. За цих умов надзвичайно важливу роль відіграє поліпшення якості та доступності медичної допомоги хворим з ХСН.

Відомо, що майже третина хворих з ХСН після адекватного лікування знову потребують госпіталізації упродовж 6-12 місяців. Одним із клінічних станів, тісним чином пов'язаних із патогенезом ХСН, є анемія, яка доведено сприяє погіршенню якості життя (ЯЖ) і збільшенню частоти госпіталізацій хворих з ХСН. В Україні лікарі стаціонарів і амбулаторій, на жаль, не завжди звертають увагу на рівень гемоглобіну у літнього хворого із серцево-судинною патологією, а визначення статусу заліза в організмі при нормальних рівнях гемоглобіну взагалі не проводиться. Хоча на сьогодні відомо, що латентний залізодефіцит (ЗД) реєструється у 45,6% пацієнтів із ХСН

[6]. Важливим клінічним аспектом є те, що 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, незалежно від наявності анемічного синдрому, слугує чинником несприятливого прогнозу, зниження фізичної активності та ЯЖ пацієнтів [4].

Медикаментозна корекція ЗД при ХСН має свої особливості. У нечисленних клінічних дослідженнях показаний позитивний гематологічний і клінічний результат корекції ЗД у хворих з ХСН переважно із зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) і анемією парентеральними препаратами заліза [5]. Тому, на сьогоднішній день із сучасних підходів корекції ЗД запропоновано парентеральне введення препаратів заліза, проте пероральна терапія залізом через свою безпечність залишається першою лінією [2]. У зв'язку із відсутністю досліджень, залишається неоднозначною позиція пероральної ферокорекції та її тривалість у пацієнтів із латентним ЗД. Враховуючи недоліки пероральної ферокорекції - повільної абсорбції в шлунково-

кишковому тракту 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 ХСН із супутнім латентним ЗД проведена тривала пероральна феротерапія.

*Метою* дослідження було оцінити зміни клініко-інструментальних показників у хворих із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та супутнім латентним ЗД на тлі стандартного лікування у комбінації із 6-и місячною пероральною феротерапією.

### Матеріали та методи

У дослідження включено 60 пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ II-III функціонального класу (ФК) за NYHA із супутнім латентним ЗД. У спостереженні приймали участь пацієнти із гіпертензивною у поєднанні з ішемічною етіологією СН. Серед них 41 (68,3%) чоловік та 19 (31,7%) жінок, віком  $68,3 \pm 0,63$  років.

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).

На етапі відбору пацієнтів, усім проводили загально-клінічне обстеження згідно рекомендацій з діагностики та лікування гострої та хронічної СН ESC 2016 року із обов'язковим лабораторним визначенням гемоглобіну (Hb), еритроцитів (Rbc), кольорового показника (КП), гематокриту (Hct), еритроцитарних індексів - MCV, MCH, MCHC та рівня заліза сироватки (ЗС) крові, феритину, загальної залізов'язуючої здатності сироватки крові (ЗЗЗС) та насичення трансферину залізом (НТЗ). Серед додаткових методів для оцінки толерантності до фізичного навантаження (ТФН) здійснювали стрес-тест з 6-хвилинною ходьбою, для оцінки структурно-функціональних змін серця ехокардіографічне дослідження (ЕхоКГ) та для визначення рівня ЯЖ - анкетування за опитувальниками SF-36 та MLHFQ.

Для діагностики латентного ЗД використовували критерії: 1) при відсутності ознак анемії зниження ЗС крові у жінок  $<11,5$  мкмоль/л і у чоловіків  $<13,0$  мкмоль/л; 2) абсолютний ЗД - при зниженні ЗС і рівні феритину  $<100$  нг/мл та 3) функціональний ЗД - при зниженні ЗС, рівні феритину 100-300 нг/мл та насиченні трансферину залізом (НТЗ)  $<20\%$  [3, 8, 9].

Згідно дизайну дослідження усі хворі отримували стандартну терапію, зазначену сучасними рекомендаціями ESC з урахуванням ішемічної та гіпертензивної етіології ХСН та коморбідних станів таких, як фібриляція передсердь.

Для уникнення можливого впливу базового лікування на результати феротерапії здійснювалося призначення стандартних схем лікарських засобів (табл. 1).

**Таблиця 1.** Характеристика основного лікування.

Препарат/група препаратів	n=60	
	n	%
іАПФ	32	53,3
БРА	18	30,0
БАБ	53	88,3
Спіронолактон	59	98,3
Дігосин	5	8,3
Нітрати	12	20,0
Амлодипін	24	40,0
ТД/ТГД	26	43,3
Варфарин	7	11,7
АСК	53	88,3
Аторвастатин	60	100,0
Аміодарон	8	13,3

**Примітки:** ТД/ТГД - тіазидні/тіазидоподібні діуретики.

Серед інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) надавали перевагу у використанні лізиноприлу, серед блокаторів рецепторів до ангіотензину II (БРА) - вальсартану, бета-адреноблокаторів (БАБ) - бісопрололу, у якості блокатора мінералокортикоїдних рецепторів - спіронолактону, антагоністу кальцію - амлодипіну, антиагрегантного препарату - ацетилсаліцилової кислоти (АСК), перорального антикоагулянта - варфарину, гіполіпідемічного засобу - аторвастатину. Дози препаратів були підібрані індивідуально із урахування клінічного стану пацієнтів.

Сформовано дві групи спостереження: у I-й групі (n=30) пацієнти отримували лише стандартну терапію ХСН; у II-й (n=30) пацієнтам додатково до стандартної терапії призначався пероральний сульфат заліза в дозі 320 мг, еквівалентного 100 мг двовалентного заліза і 60 мг аскорбінової кислоти на добу упродовж 6-и місяців. Призначення додаткового лікування здійснювали серед пацієнтів виключно із абсолютним ЗД. Це обумовлено тим, що абсолютний ЗД зумовлений багатofакторним виснаженням запасів заліза з організму і основним шляхом його корекції є застосування перорального заліза. Тоді, як у розвитку функціонального ЗД відіграє важливе значення запалення, а саме активація прозапальних цитокінів, які, в свою чергу, впливають на гепсидиновий блок кишкового всмоктування та вихід заліза із ретикуло-ендотеліальної системи. Тому, застосування перорального заліза при даному виді ЗД є не ефективним, а більше того, небезпечним через можливе виникнення гемосидерозу [1].

Групи хворих були зіставлені за статтю, віком та основними клінічними характеристиками та лікуванням.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного пакету Microsoft Office Excel та Statistica. У зв'язку із ненормальним розподілом даних, отримані вимірювання представлені як ме-

діана (нижній, верхній квартиль). Статистична значущість різниці значень вимірюваних параметрів між групами розрахована за критерієм Kruskal-Wallis ANOVA & Median test for all groups, а між результатами 6-місячного лікування та вихідними значеннями величин за критерієм Wilcoxon matched pairs test. Різниця частоти ознак (%) розрахована за критерієм  $\chi^2$ . Різниця вважалась достовірною при  $p < 0,05$ .

### Результати. Обговорення

По закінченню спостереження, серед усіх хворих ( $n=60$ ) розподіл ФК ХСН за NYHA свідчив про зменшення кількості пацієнтів III ФК на тлі призначеного лікування порівняно із вихідним розподілом частоти реєстрації різних ФК (рис. 1). Відповідно аналіз динаміки, показав, що в цілому зменшення ФК за NYHA на 6-му місяці лікування відбулося у 14 (23,3%) пацієнтів. Варто зазначити, що клінічних ознак прогресування ХСН не спостерігалось у жодного пацієнта.

Оцінка зміни ФК у динаміці на тлі лікування залежно від проведення 6-місячної феротерапії не виявила достовірних закономірностей  $p > 0,22$ , хоча серед пацієнтів, які отримували препарат заліза, спостерігалась тенденція до збільшення частоти випадків із зменшенням ФК СН - 30% проти 16,7% у пацієнтів без ферокорекції.

Аналіз динаміки гематологічних показників пацієнтів, які отримували 6-и місячну феротерапію, як маркерів ефективності ферокорекції, показав приріст усіх параметрів та відповідно нормалізацію показників обміну заліза, тоді, як порівняння досліджуваних лабораторних показників у пацієнтів із латентним ЗД через 6 місяців стандартного лікування без феротерапії показало достовірне зниження усіх параметрів, крім феритину та ЗЗЗС, які навпаки збільшилися в динаміці (рис. 2 та рис. 3). Дані гематологічні зміни, особливо зниження ЗС та НТЗ, у групі пацієнтів, які не отримували препарат заліза, свідчать про прогресування ЗД.

Динаміка пройденої дистанції тесту з 6-хвилинною ходьбою у пацієнтів із латентним ЗД на фоні стандартного лікування і додаткової феротерапії через 6 місяців свідчила про приріст фактичної дистанції на 13,8% (від 273,5 до 307 м,  $p < 0,0001$ ). Тоді, як аналіз змін величини пройденої дистанції серед пацієнтів, які не отримували 6-місячної феротерапії, не виявив достовірної позитивної динаміки. Так, порівняно із вихідними показниками, через 6 місяців пройдена дистанція збільшилась на 5,3% (від 288,5 до 298 м,  $p = 0,067$ ) (рис. 4).

Що стосується структурно-функціональних параметрів серця у пацієнтів із латентним ЗД, через 6 місяців базового лікування СН та додаткової феротерапії, спостерігалось достовірне зниження КДР на 2,7% (з 56 до 53 мм,  $p < 0,0001$ ), КСР на 3,9% (з 45,9 до 44,8 мм,

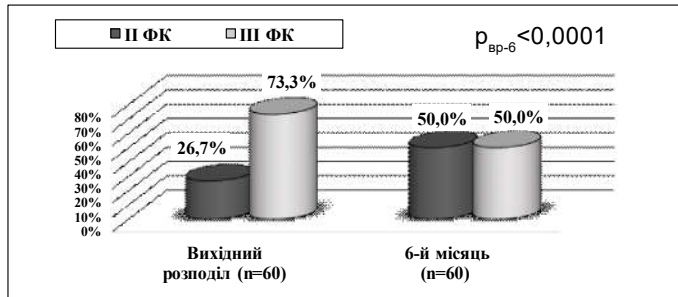


Рис. 1. Динаміка розподілу ФК ХСН за NYHA у пацієнтів на тлі лікування.

Примітки:  $p_{\text{вр-б}}$  - достовірність різниці між вихідним розподілом ФК (%) та розподілом на 6-му місяці лікування.

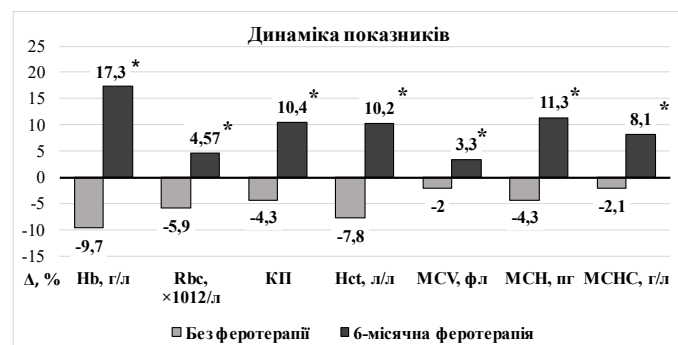


Рис. 2. Динаміка показників червоного паростку крові (у%) у хворих ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та латентним ЗД на тлі стандартного лікування з 6-місячною феротерапією та без.

Примітки: \* - різниця динаміки показників між пацієнтами, які отримували 6-місячну феротерапію та без неї статистично значуща,  $p < 0,0001$ .

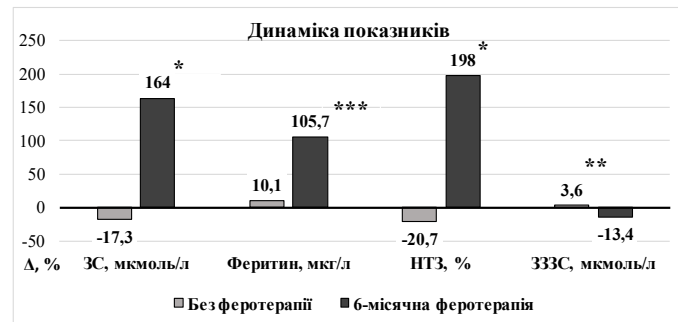
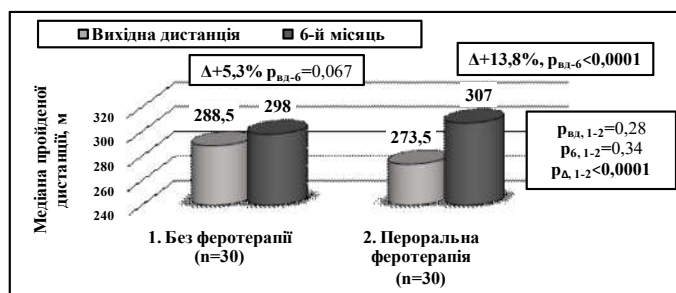


Рис. 3. Динаміка показників обміну заліза (у%) у хворих ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та латентним ЗД на тлі стандартного лікування з 6-місячною феротерапією та без.

Примітки: \* - різниця динаміки показників між пацієнтами які отримували 6-місячну феротерапію та без неї статистично значуща,  $p < 0,0001$ ; \*\* -  $p = 0,0003$ ; \*\*\* -  $p = 0,002$ .

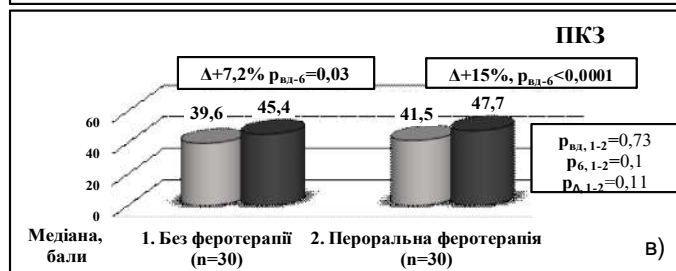
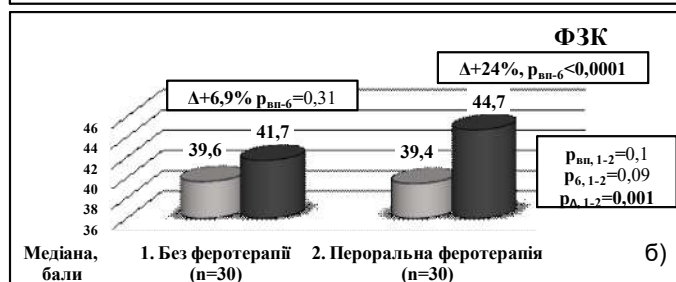
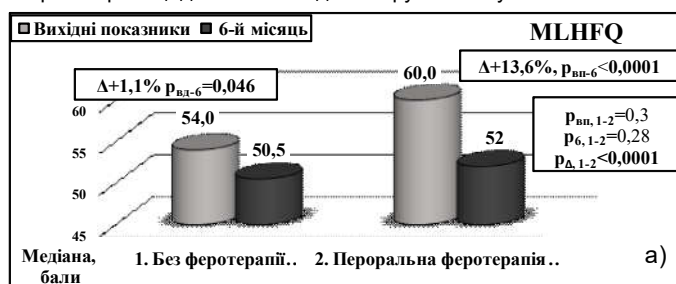
$p < 0,0001$ ), КДО на 3,9% (з 153,6 до 150,9 мл,  $p < 0,0001$ ), КСО на 10,9% (з 97,1 до 88,2 мл,  $p < 0,0001$ ), ЛП на 2,2% (з 48 до 46 мм,  $p = 0,0003$ ), ІММЛШ на 5,9% (з 151,7 до 139,4 г/м<sup>2</sup>,  $p = 0,0002$ ), ПШ на 2,2% (з 41,4 до 34,5 мм,  $p = 0,01$ ), а також збільшення ФВ ЛШ на 16,3% (з 35,8 до 41,4 %,  $p < 0,0001$ ).

Результати впливу базового лікування без феротерапії на Ехо-КГ показники не відрізнялися від впливу



**Рис. 4.** Динаміка пройденої дистанції тесту з 6-хвилинною ходьбою у хворих ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та супутнім латентним ЗД на тлі стандартного лікування з 6-місячною феротерапією та без.

**Примітки:**  $p_{\text{вд-6}}$  - достовірність різниці між вихідним значенням пройденої дистанції та після 6-и місяців спостереження;  $p_{\text{вд-1-2}}$  - достовірність різниці вихідних значень пройденої дистанції між двома групами лікування;  $p_{\Delta, 1-2}$  - достовірність різниці значень пройденої дистанції після 6-и місяців спостереження між двома групами лікування;  $p_{\Delta, 1-2}$  - достовірність різниці динаміки між двома групами лікування



**Рис. 5.** Динаміка рівня ЯЖ у хворих ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та супутнім латентним ЗД на тлі стандартного лікування з 6-місячною феротерапією та без: а) за опитувальником MLHFQ; б) фізичний компонент здоров'я шкали MOS SF-36; в) психологічний компонент здоров'я шкали MOS SF-36.

**Примітки:** MLHFQ - опитувальник якості життя, ФКЗ - фізичний компонент здоров'я, ПКЗ психологічний компонент здоров'я шкали MOS SF-36;  $p_{\text{вд-6}}$  - достовірність різниці між вихідним значенням пройденої дистанції та після 6-и місяців спостереження;  $p_{\text{вд-1-2}}$  - достовірність різниці вихідних значень пройденої дистанції між двома групами лікування;  $p_{\Delta, 1-2}$  - достовірність різниці значень пройденої дистанції після 6-и місяців спостереження між двома групами лікування;  $p_{\Delta, 1-2}$  - достовірність різниці динаміки між двома групами лікування.

лікування СН в комбінації із додатковою феротерапією ( $p>0,18$ ). Відповідно ідентично спостерігалось зменшення зниження КДР на 2,1% (з 56 до 54,8 мм,  $p<0,0001$ ), КСР на 3,9% (з 46,3 до 44,2 мм,  $p<0,0001$ ), КДО на 4,8% (з 153,6 до 150,6 мл,  $p<0,0001$ ), КСО на 13,3% (з 99,1 до 86,7 мл,  $p<0,0001$ ), ЛП на 2,2% (з 46 до 45 мм,  $p=0,004$ ), ІММЛШ на 5,1% (з 152,8 до 141,8 г/м<sup>2</sup>,  $p<0,0001$ ), 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  $p<0,0001$ ).

Через 6 місяців лікування серед пацієнтів із латентним ЗД на фоні стандартного і додаткової феротерапії спостерігався приріст показника ЯЖ за MLHFQ на 13,6% (з 60 до 52 балів,  $p<0,0001$ ). Тоді, як аналіз змін рівня ЯЖ пацієнтів із латентним ЗД, які не отримували 6-місячної пероральної феротерапії виявив незначну динаміку показників - покращення ЯЖ порівняно із вихідним значенням на 1,2% (з 54 до 50,5 балів,  $p=0,46$ ).

У даній групі лікування, малий приріст показника ЯЖ за MLHFQ обумовлений тим, що у частини пацієнтів 12 (40%) спостерігалось, навпаки, погіршення ЯЖ або відсутність її динаміки - 5 (16,7%). Серед групи пацієнтів, які отримували феротерапію, особи із негативною динамікою налічували 2 (6,7%) та 1 (3,3%) без динаміки. Результати аналізу анкетування MOS SF-36 у пацієнтів із латентним ЗД на фоні стандартного лікування і додаткової феротерапії через 6 місяців показали зростання ФКЗ на 24% (від 34,9 до 44,7 балів,  $p<0,0001$ ) та на 15% ПКЗ (від 41,5 до 47,7 балів,  $p<0,0001$ ). Тоді як, у пацієнтів із латентним ЗД, які не отримували 6-місячної феротерапії, результати подібні до результатів анкетування за MLHFQ, а саме: мало місце незначне покращення 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,  $p=0,03$ ) порівняно із вихідними значеннями (рис. 5).

Аналіз частоти випадків негативної динаміки ФКЗ та ПКЗ за даними шкали MOS SF-36 показав, що у групі лікування без феротерапії у 14 пацієнтів (46,7%) спостерігалось погіршення ФКЗ та у 7 (23,3%) - ПКЗ. Серед групи пацієнтів, які отримували феротерапію, особи із негативною динамікою ФКЗ становили - 1 пацієнт (3,3%) та 2 (6,7%) - ПКЗ. Відповідно зрозуміло, що міжгруповий аналіз частоти випадків зниження ФКЗ виявив достовірну розбіжність розподілу між двома групами лікування ( $p=0,0001$ ). Достовірної різниці частоти випадків негативної динаміки ПКЗ між групами не виявлено ( $p=0,07$ ).

Отже проведене дослідження підтверджує, що для покращення ефективності лікування пацієнтів із ХСН, необхідне удосконалення терапевтичних підходів із урахуванням супутньої патології, в даному випадку - латентного ЗД. Про це свідчать результати спостереження, які демонструють, що незважаючи на проведене адекватне стандартне лікування у

пацієнтів із ХСН із супутнім латентним ЗД без ферококорекції порівняно із пацієнтами, які отримували препарат заліза, відмічався менший відсоток частоти зниження ФК СН за NYHA, менша позитивна динаміка пройденої дистанції тесту з 6-хвилинною ходьбою, більша частота випадків зменшення пройденої дистанції, що говорить про погіршення толерантності до фізичного навантаження (ТФН) та гірші показники ЯЖ пацієнтів за MLHFQ та MOS SF36. Це обумовлено тим, що ЗД сприяє розвитку дисфункції скелетних м'язів, що, в свою чергу, і обумовлює ще більше порушення фізичного функціонування пацієнтів і зниженню ЯЖ. А в дослідженні саме через відсутність ферококорекції у хворих ХСН із супутнім латентним ЗД через 6 місяців спостереження відбулися гематологічні зміни, які демонструють прогресування порушення обміну заліза, в окремих випадках, з можливим розвитком маніфестації - появи анемічного синдрому. Натомість гематологічні зміни пацієнтів, які отримували сульфат заліза в дозі 320 мг в комбінації із 60 мг аскорбінової кислоти протягом 6 місяців, свідчать про ефективну ферококорекцію, тому у даних хворих більш виражена позитивна динаміка ТФН та ЯЖ.

Вище вказані результати також демонструють позитивні зміни структурно-функціональних параметрів серця на тлі лікування ХСН пацієнтів із супутнім латентним ЗД, однак, незалежно від проведення ферококорекції. Відсутність різниці в динаміці ЕхоКГ показників між групами лікування можна обґрунтувати більшим вагомим

впливом на структурно-функціональні параметри міокарда ЗД із анемічним синдромом і/або не достатньою тривалістю спостереження.

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Корекція латентного залізодефіциту у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка за допомогою поєднання стандартної терапії із прийомом перорального сульфату заліза протягом 6 місяців супроводжується збільшенням гематологічних параметрів червоного паростку крові та нормалізацією показників обміну заліза. Тоді, як при відсутності ферококорекції відбувається негативна гематологічна динаміка.

2. Позитивні гематологічні зміни при корекції латентного залізодефіциту у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, незважаючи на подібну динаміку морфофункціональних показників міокарда при відсутній ферококорекції, супроводжуються більш суттєвою позитивною динамікою толерантності до фізичного навантаження та показників якості життя.

Перспективним є подальша розробка шляхів підвищення клінічної ефективності стандартного лікування щодо зменшення симптомів та покращення функціонального стану хворих на хронічну серцеву недостатність із супутнім латентним та маніфестним залізодефіцитом.

## Список посилань

1. Воронков, Л. Г. (2015). Анемія у пацієнта з ХСН: як оцінювати та лікувати? *Серцева недостатність*, 2, 5-13.
2. Можина, Т. Л. (2017). Железодефицит в практике семейного врача. *Здоров'я України XXI сторіччя*, 24, 44-45. Взято з [https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2017/ZU\\_24\\_2017/ZU-24-17\\_p44-45.pdf](https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2017/ZU_24_2017/ZU-24-17_p44-45.pdf).
3. Anker, S. D., Colet, J. C., Filippatos, G., Willenheimer, R., Dickstein, K., Drexler, H., ... Ponikowski, P. (2009). Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 361 (25), 2436-48. doi: 10.1056/NEJMoa0908355.
4. Comin-Colet, J., Enjuanes, C., Gonzalez, G., Torrens, A., Cladellas, M., Merono, O., ... Bruguera, J. (2013). Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *Europ. J. of Heart Failure*, 15, 1164-72. doi: 10.1093/eurjhf/hft083.
5. Cunha, G. J. L., Rocha, B. M. L. & Menezes Falcao, L. (2018). Iron deficiency in chronic and acute heart failure: A contemporary review on intertwined conditions. *Eur. J. Intern. Med.*, 52, 1-7. doi: 10.1016/j.ejim.2018.04.013.
6. Duygu, K. & Kadri, M. G. (2016). Iron deficiency and its treatment in heart failure: indications and effect on prognosis. *E-Journal of Cardiology Practice*, 14 (30). Retrieved from: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-14/Iron-deficiency-and-its-treatment-in-heart-failure-indications-and-effect-on-prognosis>.
7. Mamas, M., Sperrin, M., Watson, M., Coutts, A., Wilde, K., Burton, C., ... Myint, P. K. (2017). Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary carebased cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur. J. Heart Fail.*, 19, 1095-1104. doi: 10.1002/ehf.822.

8. Nanas, J. N., Matsouka, C., Karageorgopoulos, D., Leonti, A., Tsolakis, E., Drakos, S. G., Tsagalou, E. P., Maroulidis, G. D., Alexopoulos, G. P., Kanakakis, J. E. & Anastasiou-Nana, M. I. (2006). Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 48 (12), 2485-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.034.
9. Okonko, D. O., Grzeslo, A., Witkowski, T. I., Mandal, A. K., Slater, R. M., Roughton, M., Foldes, G., Thum, T., Majda, J., Banasiak, W., Missouris, C. G., Poole-Wilson, P. A., Anker, S. D. & Ponikowski, P. (2008). 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. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 51 (2), 103-12. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.036.
10. Pocock, S. J., Ariti, C. A., McMurray, J. V., Maggioni, A., Kober, L., Squire, I. B., ... Doughty, R. N. (2013). Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39372 patients from 30 studies. *Eur. Heart J.*, 34: 1404-13. doi: 10.1093/eurheartj/ehs337.

## References

1. Voronkov, L. G. (2015). Anemiia u patsiienta z KhSN: yak otsiniuvaty ta likuvaty? [Anemia in a patient with CHF: how to evaluate and how to treat?]. *Sertseva nedostatnist - Heart Failure*, 2, 5-13.
2. Mozhina, T. L. (2017). Zhelezodefitsit v praktike semeynogo vracha [Iron deficiency in the practice of a family doctor]. *Zdorovia Ukrainy XXI storichchia - Health of Ukraine of the XXI century*, 24, 44-45. Vziato z [https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2017/ZU\\_24\\_2017/ZU-24-17\\_p44-45.pdf](https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2017/ZU_24_2017/ZU-24-17_p44-45.pdf).

- Anker, S. D., Colet, J. C., Filippatos, G., Willenheimer, R., Dickstein, K., Drexler, H., ... Ponikowski, P. (2009). Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 361 (25), 2436-48. doi: 10.1056/NEJMoa0908355.
- Comin-Colet, J., Enjuanes, C., Gonzalez, G., Torrens, A., Cladellas, M., Merono, O., ... Bruguera, J. (2013). Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *Europ. J. of Heart Failure*, 15, 1164-72. doi: 10.1093/eurjhf/hft083.
- Cunha, G. J. L., Rocha, B. M. L. & Menezes Falcao, L. (2018). Iron deficiency in chronic and acute heart failure: A contemporary review on intertwined conditions. *Eur. J. Intern. Med.*, 52, 1-7. doi: 10.1016/j.ejim.2018.04.013.
- Duygu, K. & Kadri, M. G. (2016). Iron deficiency and its treatment in heart failure: indications and effect on prognosis. *E-Journal of Cardiology Practice*, 14 (30). Retrieved from: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-14/Iron-deficiency-and-its-treatment-in-heart-failure-indications-and-effect-on-prognosis>.
- Mamas, M., Sperrin, M., Watson, M., Coutts, A., Wilde, K., Burton, C., ... Myint, P. K. (2017). Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary carebased cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur. J. Heart Fail.*, 19, 1095-1104. doi: 10.1002/ehf.822.
- Nanas, J. N., Matsouka, C., Karageorgopoulos, D., Leonti, A., Tsolakis, E., Drakos, S. G., Tsagalou, E. P., Maroulidis, G. D., Alexopoulos, G. P., Kanakakis, J. E. & Anastasiou-Nana, M. I. (2006). Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J. Am. Coll Cardiol.*, 48 (12), 2485-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.034.
- Okonko, D. O., Grzeslo, A., Witkowski, T. I., Mandal, A. K., Slater, R. M., Roughton, M., Folds, G., Thum, T., Majda, J., Banasiak, W., Missouris, C. G., Poole-Wilson, P.A., Anker, S. D. & Ponikowski, P. (2008). 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. *J. Am. Coll Cardiol.*, 51 (2), 103-12. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.036.
- Pocock, S. J., Ariti, C. A., McMurray, J. V., Maggioni, A., Kober, L., Squire, I.B., ... Doughty, R. N. (2013). Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39372 patients from 30 studies. *Eur. Heart J.*, 34: 1404-13. doi: 10.1093/eurheartj/ehs337.

#### ВЛИЯНИЕ ФЕРРОТЕРАПИИ НА КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И СОПУТСТВУЮЩИМ ЛАТЕНТНЫМ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТОМ

Иванов В.П., Колесник М.О., Колесник О.Н.

**Аннотация.** Целью исследования было оценить изменения клиничко-инструментальных показателей у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и сопутствующим латентным железомдефицитом (ЖД) на фоне стандартного лечения в сочетании с 6-и месячной пероральной ферротерапией. Исследовано 60 больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ II-III функционального класса (ФК) по NYHA с сопутствующим латентным ЖД. Среди них 41 (68,3%) мужчин и 19 (37,1%) женщин в возрасте  $68,3 \pm 0,63$  лет. Выделили две группы больных с ХСН и латентным железомдефицитом, I-я ( $n=30$ ) получала стандартную терапию, во II-й группе ( $n=30$ ) дополнительно назначался пероральный сульфат железа в дозе 320 мг, эквивалентный 100 мг двухвалентного железа в комбинации с 60 мг аскорбиновой кислоты в сутки в течение 6 месяцев. Определяли количество эритроцитов (Rbc), уровень гемоглобина (Hb), железо сыворотки (ЖС), ферритин, насыщение трансферрина железом (НТЗ), стресс-тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ), анкетирование по MLHFQ и MOS SF36 и морфо-функциональные параметры ЛЖ по ЭхоКГ. Значения исследуемых параметров были представлены как медиана (верхний, нижний квартили). После терапии во II-й группе достоверно увеличились значения Hb, Rbc, ЖС, ферритина и НТЗ. Зато в I-й группе из-за отсутствия феррокоррекции, в большинстве случаев, наоборот, наблюдалось снижение данных показателей. В двух группах наблюдалось увеличение пройденной дистанции ТШХ, баллов MLHFQ, физического (ФКЗ) и психологического компонентов здоровья (ПКЗ) MOS SF36, в первой только на 5,3 ( $p=0,06$ ), 1,2 ( $p=0,46$ ), 6,9 ( $p=0,31$ ) и 7,2% ( $p=0,02$ ), соответственно. Тогда, как во второй группе - на 13,8 ( $p<0,001$ ), 13,6 ( $p<0,001$ ), 24% ( $p<0,001$ ) и 15% ( $p<0,001$ ), соответственно. В первой группе КДР снизился на 2,1% ( $p<0,001$ ), КДО - на 4,8% ( $p<0,001$ ), КСР - на 3,9% ( $p<0,001$ ), КСО - на 13,3% ( $p<0,0001$ ), ФВ выросла на 12,7% ( $p<0,001$ ). Результаты влияния базового лечения в сочетании с ферротерапией на Эхо-КГ показатели не отличались от влияния лечения СН стандартной схемой ( $p>0,18$ ). Во второй группе КДР снизился на 2,7% ( $p<0,001$ ), КДО - на 3,9% ( $p<0,001$ ), КСР - на 3,9% ( $p<0,001$ ), КСО - на 10,9% ( $p<0,001$ ), ФВ увеличилась на 16,3% ( $p<0,001$ ). Таким образом, положительные гематологические изменения при коррекции латентного ЖД у больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, несмотря на подобную динамику морфо-функциональных показателей миокарда при отсутствии феррокоррекции, сопровождаются более существенной положительной динамикой толерантности к физической нагрузке и показателей качества жизни.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, латентный железомдефицит, пероральная ферротерапия.

#### EFFECT OF FERROTHERAPY ON CLINICAL AND INSTRUMENTAL INDICES IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH REDUCED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION AND CONCOMITANT LATENT IRON DEFICIENCY

Ivanov V.P., Kolesnyk M.O., Kolesnyk O.M.

**Annotation.** The objective of the study was to assess changes of clinical and instrumental indices in patients with chronic heart failure (CHF) with reduced left ventricular (LV) ejection fraction (EF) and concomitant latent iron deficiency (ID) on the background of the standard treatment in combination with 6-months oral ferrotherapy. 60 patients with CHF with reduced LV EF functional class (FC) II-III according to NYHA with concomitant latent ID were examined. Among them were 41 (68.3%) men and 19 (37.1%) women aged  $68.3 \pm 0.63$  years. Two groups of patients with CHF and latent iron deficiency were formed: the 1st group ( $n=30$ ) received a standard therapy, the patients in the 2nd group ( $n=30$ ) were additionally prescribed oral ferrous sulfate in a dose of 320 mg, equivalent to 100 mg of bivalent iron and 60 mg of ascorbic acid per day for 6 months. Number of red blood cells (Rbc), hemoglobin (Hb) level, serum iron (SI), ferritin, transferrin saturation (TS), 6-minute walk stress test (6MWT), MLHFQ and MOS SF36 questionnaire and LV morpho-functional parameters by echocardiography were determined. The studied values are presented as a median (upper, lower quartile). After the therapy the values of Hb, Rbc, SI, ferritin and TS have significantly increased in the 2nd group. But in the 1st group due to the

lack of ferrocorrection, in most cases, the values have reduced. An increase of the covered 6MWT distance, MLHFQ points, physical (PH) and mental (MH) components of health of MOS SF36 was observed in both groups: in the first group only by 5.3 ( $p=0.06$ ), 1.2 ( $p=0.46$ ), 6.9 ( $p=0.31$ ) and 7.2% ( $p=0.02$ ), respectively. Whereas in the second group by 13.8 ( $p<0.001$ ), 13.6 ( $p<0.001$ ), 24% ( $p<0.001$ ) and 15% ( $p<0.001$ ), respectively. EDD (end-diastolic dimension) decreased by 2.1% ( $p<0.001$ ), EDV (end-diastolic volume) - by 4.8% ( $p<0.001$ ), ESD (end-systolic dimension) - by 3.9% ( $p<0.001$ ), ESV (end-systolic volume) - by 13.3% ( $p<0.0001$ ), EF has increased by 12.7% ( $p<0.001$ ) in the first group. No difference in the dynamics of the Echo-CG indices between two groups of patients over 6 months of observation was detected ( $p>0.18$ ). EDD decreased by 2.7% ( $p<0.001$ ), EDV - by 3.9% ( $p<0.0001$ ), ESD - by 3.9%, ESV - by 10.9% ( $p<0.0001$ ), EF has increased by 16.3% ( $p<0.0001$ ). Thus, the positive hematological changes in case of latent ID correction in patients with CHF with reduced LV EF, despite the similar dynamics of myocardium morpho-functional indices in case of absent ferrocorrection, are accompanied by more significant positive dynamics of effort tolerance and quality of life.

**Keywords:** chronic heart failure, latent iron deficiency, oral ferrotherapy.

---