

# Оцінка вираженості та клінічна значущість залізодефіциту у хворих із хронічною серцевою недостатністю і фракцією викиду лівого шлуночка більше 40 % з імовірною безпричинною залізодефіцитною анемією та без анемії



**К. М. Амосова, В. М. Царалунга**

Національний медичний університет  
імені О. О. Богомольця, Київ

**Мета роботи** — здійснити апробацію критеріїв оцінки вираженості залізодефіциту (ЗД) у хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) із фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) більше 40 % з «безпричинною» залізодефіцитною анемією (ЗДА) і без анемії та оцінити зв'язок ЗД зі змінами показників толерантності до фізичного навантаження (ТФН) і насосної функції серця.

**Матеріали і методи.** Проведено проспективне дослідження 98 клінічно стабільних хворих віком 50–75 років (у середньому  $69,9 \pm 0,1$  року, чоловіків — 65,3 %) із ХСН ІА–ІБ стадії за класифікацією М. Д. Стражеска і В. Х. Василенка (у тому числі ІА — у 84,6 % випадків) унаслідок ішемічної хвороби серця та/або артеріальної гіпертензії із ФВ ЛШ більше 40 %. У 50 із них за відсутності причин втрати крові й заліза була діагностована ЗДА на підставі зниження рівня гемоглобіну (Hb) нижче 130 г/л у чоловіків і нижче 120 г/л у жінок та ознак дефіциту заліза за даними зниження колірного показника, еритроцитарних індексів, рівня заліза сироватки крові, насичення трансферину залізом (НТЗ). У 48 хворих, зіставних за основними клініко-демографічними показниками, анемії не було. Під час лабораторного обстеження оцінювали показники обміну заліза (феритин, трансферин, залізов'язувальну здатність сироватки крові (ЗЗЗС), НТЗ) та вираженість ЗД (абсолютний — якщо феритин < 30 мкг/л при НТЗ менше 20 %; відносний — феритин  $\geq 30$  мкг/л і ЗЗЗС > 65 мкмоль/л при НТЗ менше 20 %). Відповідно, за наявності анемії її оцінювали як ізольовану ЗДА і ЗДА в поєднанні з анемією хронічного запалення (АХЗ). У всіх хворих проводили також тест із шестихвилинною ходьбою та доплерокардіографію з оцінкою кінцеводіастолічного (КДО) та кінцевосистолічного (КСО) об'ємів ЛШ за Simpson, ФВ ЛШ, діаметрів лівого передсердя (ЛП) і правого шлуночка (ПШ). Не менш ніж за 2 тижні до залучення в дослідження та під час дослідження медикаментозну терапію ХСН та дози препаратів суттєво не змінювали.

**Результати та обговорення.** Середній рівень Hb у хворих із ЗДА становив  $96,9 \pm 1,7$  г/л, без анемії —  $144,1 \pm 1,3$  г/л ( $p < 0,001$ ), НТЗ — відповідно  $8,6 \pm 0,3$  і  $23,5 \pm 1,0$  % ( $p < 0,001$ ), феритину —  $74,7 \pm 10,8$  і  $101,1 \pm 5,7$  мкг/л ( $p < 0,001$ ). Серед хворих з імовірною ЗДА ізольована ЗДА з абсолютним ЗД за критеріями D. O. Okonko була у 22 (44 %) хворих, із функціональним ЗД, тобто в поєднанні з АХЗ, — у 28 (56 %). Пацієнти з ХСН і ЗДА з абсолютним ЗД не відрізнялися від пацієнтів із функціональним ЗД за ФК за NYHA (у середньому  $2,9 \pm 0,1$  і  $2,8 \pm 0,1$ ), дистанцією шестихвилинної ходьби ( $264,9 \pm 11,7$ ) і  $(259,6 \pm 13,0)$  м, КДО ( $157,9 \pm 13,4$ ) і  $(142,4 \pm 7,8)$  мл, КСО ( $70,1 \pm 8,6$ ) і  $(63,6 \pm 5,3)$  мл, ФВ ( $56,2 \pm 2,0$ ) і  $(259,6 \pm 13,0)$  %, ЛП ( $3,92 \pm 0,1$ ) і  $(3,88 \pm 0,1)$  см) і ПШ ( $2,8 \pm 0,1$ ) і  $(2,9 \pm 0,1)$  см відповідно; усі  $p > 0,05$ ), незважаючи на значну різницю щодо рівнів Hb ( $86,4 \pm 3,3$ ) і  $(102,6 \pm 2,1)$  г/л) і феритину ( $16,5 \pm 1,7$ ) і  $(82,8 \pm 12,1)$  мкг/л відповідно;  $p < 0,001$ ). НТЗ менше 20 % діагностовано в 10 (20,8 %) хворих із ХСН без анемії. Ці пацієнти не відрізнялися від хворих із нормальною НТЗ за віком, наявністю інфаркту міокарда в анамнезі, цукрового діабету і стадією ХСН (ІА, 90 і 86,8 %

Стаття надійшла до редакції 14 грудня 2015 р.

Амосова Катерина Миколаївна, чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., проф.,  
ректор Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, проф. кафедри  
01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-14-46

© К. М. Амосова, В. М. Царалунга, 2015

відповідно; усі  $p > 0,05$ ), проте мали вищу частоту III–IV ФК NYHA (80 порівняно з 50 %) і зменшення дистанції шестихвилинної ходьби  $< 325$  м (50 порівняно з 15,8%; обидва  $p < 0,05$ ), незважаючи на однаковий рівень феритину ( $(87,4 \pm 13,9)$  і  $(108,8 \pm 4,3)$  мкг/л відповідно;  $p > 0,05$ ).

**Висновки.** Хворі з ХСН і ФВ більше 40 % з ізольованою ЗДА (тобто з абсолютним ЗД за рівнем феритину  $< 30$  мкг/л) не відрізняються від пацієнтів із ЗДА в поєднанні з АХЗ (тобто з функціональним ЗД) за вираженістю зниження ТФН за ФК NYHA і дистанцією шестихвилинної ходьби та основними показниками морфофункціонального стану серця, незважаючи на більшу тяжкість анемії. У хворих із ХСН і ФВ більше 40 % без анемії наявність ЗД за даними НТЖ менше 20 % (20,8 %) асоціюється з вищим ФК за NYHA і погіршенням ТФН за даними тесту із шестихвилинною ходьбою.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, анемія, дефіцит заліза.

Крім несприятливого прогнозу, актуальна проблема при хронічній серцевій недостатності (ХСН) — низька якість життя хворих унаслідок погіршення фізичного стану, незважаючи на використання всього арсеналу медикаментозної терапії [23]. Це зумовлює необхідність у частих повторних госпіталізаціях, які спричиняють значні економічні витрати [13]. Так, приблизно третину хворих з ХСН після виписування зі стаціонару повторно госпіталізують протягом наступних 6–12 міс [15, 21]. Тому оптимізація симптоматичного лікування хворих із ХСН та зменшення потреб у повторних госпіталізаціях — не менш важлива мета терапії, аніж збільшення тривалості їх життя [24].

Останніми роками увагу дослідників привертають асоційовані з ХСН некардіальні захворювання і стани, серед яких важливе місце посідає анемічний синдром [11]. Дані щодо поширеності анемії серед хворих з ХСН варіюють у широких межах — від 14 до 79 % [12, 23], що зумовлено різними критеріями діагностики анемії та різними характеристиками обстежених контингентів за величиною фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) серця, тяжкістю та етіологією синдрому. Встановлено, що наявність анемії в таких хворих асоціюється не лише з погіршенням їх функціонального стану і якості життя [11, 18], а й зі збільшенням кількості та тривалості госпіталізацій [21].

Прийнято вважати, що в більшості хворих з ХСН і «безпричинною» анемією вона нормохромна, що розцінюють як анемію хронічного запалення (АХЗ) [23, 29]. Однак досить часто (у 30–70 % випадків) у хворих з ХСН спостерігають гіпохромний, мікrocитарний варіант анемії, зумовлений дефіцитом заліза (Fe) [23, 31]. За відсутності причин втрати Fe патогенетичними чинниками залізодефіцитної анемії (ЗДА) при ХСН вважають мікrocрововтрати через тривале приймання ацетилсаліцилової кислоти та розвиток НПЗП-асоційованої гастропатії, підвищення продукування печінкою гепсидину внаслідок властивого ХСН хронічного імунного запалення з подальшим порушенням всмоктування Fe у тонкій кишці й фіксацією в ретикулоендотеліальній системі, а також мальабсорбцію й мальнутрицію в результаті системного венозного застою [23, 24, 34, 38].

Існують поодинокі відомості про поширеність залізодефіциту (ЗД) у хворих з ХСН без анемії,

частота якого, за нечисленними оцінками, становить 15–48 % [23], та про його несприятливий вплив на прогноз [12]. Ці дані, а також результати декількох плацебоконтрольованих досліджень щодо позитивного впливу терапії препаратами Fe з внутрішньовенним шляхом уведення на вираженість симптомів ХСН зі зниженою ФВ ЛШ і якість життя хворих (Ferric-HF, Fair-HF) [11, 19, 20, 30] дали змогу припустити, що саме дефіцит Fe може слугувати перспективною терапевтичною метою при ХСН [11, 20].

Проте поглибленій оцінці показників обміну Fe при ХСН із супутньою мікrocитарною анемією без явних джерел крововтрати і зв'язку їхніх змін з функціональним станом серцево-судинної системи присвячені лише поодинокі дослідження [28, 29], виконані винятково у хворих зі зниженою ФВ ЛШ. Подібних досліджень при ХСН зі збереженою ФВ, на частку якої припадає більше половини випадків цього синдрому, практично немає. Не визначено і зв'язку толерантності до фізичного навантаження (ТФН) та функціонального стану міокарда таких хворих з показниками обміну Fe.

**Мета роботи** — здійснити апробацію критеріїв оцінки вираженості залізодефіциту у хворих із хронічною серцевою недостатністю із фракцією викиду лівого шлуночка більше 40 % з «безпричинною» залізодефіцитною анемією і без анемії та оцінити зв'язок залізодефіциту зі змінами показників толерантності до фізичного навантаження і насосної функції серця.

## Матеріали і методи

Проведено проспективне дослідження 98 хворих (64 чоловіки і 34 жінки) з ХСН ПА–ПБ стадії (за класифікацією М. Д. Стражеска та В. Х. Василенка), II–IV функціонального класу (ФК) за NYHA внаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС) та есенціальної артеріальної гіпертензії з ФВ ЛШ більше 40 %, у тому числі 48 хворих без анемії та 50 хворих із супутньою ЗДА різного ступеня тяжкості за відсутності явних причин втрати Fe або прихованих джерел крововтрати, хронічного вогнища інфекції та екстракардіальних причин анемії.

Хворі перебували на стаціонарному (38,9 %) або амбулаторному (61,1 %) лікуванні у відділеннях клініки кардіології і поліклініці Національного

військово-медичного клінічного центру «Головний військовий медичний госпіталь» Міністерства оборони України — клінічної бази кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Діагноз ХСН встановлювали відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів (2012) [1], настанови з діагностики й терапії ХСН Європейського товариства кардіологів (2012) [27] на основі клінічних даних, доплерехокардіографії (доплер-ЕхоКГ) і загальноприйнятих методів інструментальних і лабораторних досліджень. ФК ХСН встановлювали за критеріями NYHA.

Для діагностики анемії застосовували критерії Ради ВООЗ 1968 р. (гемоглобін (Hb) 130 г/л і нижче для чоловіків і 120 г/л і нижче для жінок) [3, 42]. ЗДА як причину анемії діагностували на основі наявності ознак гіпохромії еритроцитів за величинами еритроцитарних індексів, зниження рівня Fe сироватки крові менше 14,3 мкмоль/л у чоловіків і менше 10,7 мкмоль/л у жінок [2, 5], а також насичення трансферину залізом (НТЗ) менше 20% [11, 20].

Критеріями залучення в дослідження були вік 50–75 років, клінічно і гемодинамічно стабільна ХСН ІА–ІБ стадії, ІІ–ІV ФК за NYHA внаслідок основного захворювання — ІХС та/або артеріальної гіпертензії, ФВ більше 40%, за наявності анемії — дефіцит Fe як її причина за відсутності джерел втрати Fe.

У дослідження не залучали пацієнтів віком менше 50 і більше 75 років, хворих із ХСН І стадії і І ФК за NYHA, з нестабільною стенокардією та стабільною стенокардією ІІІ–ІV ФК, з ФВ менше 40%, з некоронарогенними захворюваннями міокарда, первинною патологією клапанів серця, легеневою артеріальною гіпертензією, захворюваннями перикарда, наявністю в анамнезі гострого коронарного синдрому давністю менше ніж 2 міс, а також тяжким (ІІ стадії і тяжчим) хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) і іншими тяжкими супутніми захворюваннями внутрішніх органів, кістково-м'язової, нервової системи, периферичних судин, які здатні впливати на результати тесту із шестихвилинною ходьбою. Критеріями незалучення були також анемічний синдром з відомим джерелом крововтрати (наявні або приховані кровотечі за попередні 6 міс), наявні екстракардіальні причини анемії (тяжкі хронічні вогнища інфекції, дифузні захворювання сполучної тканини, хронічне захворювання нирок зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації менше 60 мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>), онкологічні захворювання будь-якої локалізації, вторинний гемосидероз, цукровий діабет 1 типу і декомпенсований цукровий діабет 2 типу), макроцитарна й гемолітична анемії, а також гемотрансфузії або лікування препаратом Fe, вітаміном В<sub>12</sub>, фолієвою кислотою за 3 міс до залучення в дослідження.

Хворі обох груп отримували загальноприйнятую стандартизовану терапію ХСН, яка протягом не менше 2 тижнів до залучення в дослідження суттєво не змінювалася [1, 27]. До неї входили інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту у 92 (93,8%), антагоністи рецепторів ангіотензину ІІ у 5 (5,1%), антагоністи альдостерону — у 31 (31,6%), β-адреноблокатори — у 89 (90,8%), серцеві глікозиди — у 21 (21,4%), а також непрямі антикоагулянти — у 24 (24,5%) хворих, ацетилсаліцилова кислота в дозі ≤ 100 мг — у 72 (73,5%) та амлодипін — у 46 (46,9%) пацієнтів. Усі хворі отримували петльові діуретики з різною кратністю, а також статини.

Групи пацієнтів із ЗДА і без анемії формували проспективно за кількістю осіб, зівставних із контрольною групою за віком, статтю, частотою інфаркту міокарда (ІМ) в анамнезі та цукрового діабету, а також стадією ХСН з переважанням ІА стадії (не менше 75%), за принципом «випадок—контроль».

Клініко-демографічна характеристика хворих наведена в табл. 1.

Здійснено інструментальні дослідження для заперечення клінічно значущої хронічної екстракардіальної патології та інструментальні й лабораторні дослідження для реалізації мети роботи. За показаннями для виявлення й оцінки можливої супутньої хронічної екстракардіальної патології проведено ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, флюорографію або рентгенографію органів грудної порожнини — усім хворим обох груп; езофагогастроуденоскопію — 47 (94%) хворим із ЗДА і 39 (81,2%) хворим без анемії; контрастне рентгенологічне дослідження стравоходу і шлунка відповідно 19 (38%) і 16 (33,3%) хворим; ректороманоскопію — відпо-

Таблиця 1

**Клініко-демографічна характеристика хворих із хронічною серцевою недостатністю без анемії та із залізодефіцитною анемією**

Показник	Без анемії (n = 48)	Анемія (n = 50)
Вік (M ± m), роки	69,4 ± 0,7	69,9 ± 0,1
Чоловіки	32 (66,7%)	32 (64,0%)
Жінки	16 (33,3%)	18 (36,0%)
Давність симптомів ХСН (M ± m), роки	4,5 ± 0,3	4,3 ± 0,3
ХСН ІА стадії	42 (87,5%)	41 (82,0%)
ХСН ІБ стадії	6 (12,5%)	9 (18,0%)
Стабільна стенокардія	39 (81,2%)	41 (82,0%)
Перенесений ІМ	22 (45,8%)	19 (38,8%)
Артеріальна гіпертензія	45 (93,7%)	48 (96,0%)
Цукровий діабет 2 типу (компенсований)	8 (16,6%)	8 (16,0%)

Усі p > 0,05.

відно 33 (66%) і 30 (62,5%); іригоскопію — 31 (62%) і 14 (29,2%), фіброколоноскопію — 20 (40%) і 6 (12,5%), комп'ютерну томографію органів черевної порожнини — 13 (26%) і 7 (14,6%) пацієнтам. Це обстеження дало змогу визначити частоту супутньої екстракардіальної патології, яка узгоджувалася з критеріями незалучення і могла сприяти розвитку ЗД.

Обстеження хворих, крім рутинного клінічного й лабораторного та ЕКГ у 12 відведеннях, охоплювало тест із шестихвилинною ходьбою, доплер-ЕхоКГ і визначення показників обміну Fe в сироватці крові.

Для визначення ТФН використовували тест із шестихвилинною ходьбою за загальновідомою методикою [16]. Пацієнтам пропонували ходити вздовж вимірюваного коридору в максимально швидкому темпі, щоб пройти максимальну відстань упродовж 6 хв, за умови відсутності суб'єктивних та об'єктивних ознак погіршення загального стану (запаморочення, серцебиття, сильної задишки, зниження артеріального тиску, болю у грудях, у ногах, виникнення або посилення ціанозу). Хворим дозволяли зупинитись і відпочивати під час тесту, однак потім вони мали продовжити ходьбу, якщо це було можливо.

Доплер-ЕхоКГ проводили на апараті Logiq-500 General Electric (США) у стані спокою, у положенні хворого лежачи на лівому боці, за допомогою датчика з частотою 2,5–3,5 МГц в одновимірному (М-режимі), двовимірному (В-режимі) та доплерівських режимах (імпульсно-хвильовому та постійнохвильовому) за загальноприйнятою методикою [9]. Після заперечення органічних уражень клапанів, патологічних шунтів між порожнинами, рідини в перикарді визначали кінцеводіастолічний (КДО) і кінцевосистолічний (КСО) об'єми за модифікованою методикою Simpson [25], ФВ ЛШ, а також діаметр правого шлуночка (ПШ) в парастернальному доступі.

Визначали показники обміну Fe: концентрацію Fe у сироватці крові, загальну залізов'язувальну здатність сироватки крові (ЗЗЗС), феритин, трансферин, насиченість трансферину залізом (НТЗ). Вміст Fe у сироватці крові визначали за β-фенантроліновим методом, ЗЗЗС — спектрофотометричним методом, феритину — імунохемилюмінесцентним методом.

Каламутність розчину, яка пропорційна концентрації трансферину в зразку сироватки, вимірювали турбідиметричним методом при 340 нм [3, 5].

НТЗ, яка відповідає вмісту Fe в трансферині, оцінювали за формулою [2, 3, 5]:

$$\text{НТЗ} = \text{Fe сироватки крові (мкмоль/л)} / \text{ЗЗЗС (мкмоль/л)} \times 100 (\%)$$

Загальноприйнятими критеріями диференційної діагностики ізольованої ЗДА, поєднання ЗДА з АХЗ та АХЗ без ЗД у хворих з ХСН, як і з іншими

захворюваннями/станами, що супроводжуються хронічним запаленням, немає [17, 19, 39, 40, 41]. Це зумовлено тим, що феритин слугує одночасно показником депо Fe і білком гострої фази запалення [26, 32, 35, 36, 40]. Тому як критерій ЗД у хворих з ХСН відповідно до рекомендацій D. O. Okonko та співавт. [29] і критеріїв ЗД Ferric-NF саме для хворих з ХСН [30] ми використовували рівень НТЗ менше 20% як надійніший, ніж феритин, маркер достатності/недостатності Fe в умовах запалення.

Диференційний діагноз ЗДА, АХЗ та їх поєднання у хворих з ХСН проводили за D. O. Okonko та співавт. (табл. 2). З метою розмежування ізольованої АХЗ (тобто з абсолютним дефіцитом Fe) від поєднаної ЗДА і АХЗ (тобто анемії з відносним ЗД) у цій клінічній моделі автори використовували рівень ЗЗЗС як показник, на який впливає виснаження запасів Fe, але не запалення [21, 22, 29].

Порівняльну оцінку ТФН і змін основних показників функціонального стану серця, які ми вивчали залежно від виразності ЗД (абсолютний при ізольованій ЗДА чи відносний при поєднанні АХЗ із ЗДА), проводили у відповідних підгрупах, зіставних за віком, співвідношенням статей, частотою перенесених ІМ, стабільної стенокардії, цукрового діабету, фібриляції передсердь, стадією ХСН за М. Д. Стражеском та В. Х. Василенком, ФВ. Хворих із ЗДА було 22, із ЗДА і АХЗ — 28.

Статистичну обробку отриманих кількісних результатів проводили за допомогою t-критерію Стьюдента, якісних ознак, що виражалися у відсотках, — із застосуванням альтернативного варіювання [4, 6].

## Результати та обговорення

Під час визначення та порівняння частоти супутньої екстракардіальної патології в межах критеріїв залучення у хворих з ХСН та ЗДА порівняно з пацієнтами без анемії, зіставними за клініко-демографічними показниками, зокрема й за стадією ХСН (див. табл. 1), частіше виявляли шлункову диспепсію (неуточнену гастропатію), гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу, а також хронічний панкреатит з незначним порушенням екзокринної функції підшлункової залози і хроніч-

Таблиця 2  
Критерії диференційної діагностики ЗДА, АХЗ та їх поєднання за D. O. Okonko та співавт. [29]

Вид анемії	НТЗ, %	Феритин, мкг/л	ЗЗЗС, мкмоль/л
ЗДА	< 20	< 30	≥ 45
АХЗ і ЗДА	< 20	≥ 30	> 65
АХЗ	< 20	≥ 30	≤ 65

ний неуточнений коліт (усі  $p < 0,001$ , табл. 3). Ці супутні захворювання шлунка і дванадцятипалої кишки, які часто асоціюються з інфекцією *H. pylori* [8], можуть сприяти порушенню всмоктування Fe.

Отримані в нашому дослідженні результати стосовно асоціації частоти шлункової диспепсії

(неуточненої гастропатії) у хворих з ХСН з анемією узгоджуються з даними Н. Г. Малюкової та співавт. [7].

Суттєвих розбіжностей щодо супутніх ХОЗЛ І ступеня тяжкості, цукрового діабету 2 типу, захворювань щитоподібної залози (еутиреоїдний вузловий зоб), хронічної хвороби нирок І–ІІ стадії у хворих із ЗДА і без анемії не виявлено (усі  $p > 0,05$ ).

Середні величини показників еритроїдного паростка та обміну Fe у хворих із ХСН з діагностованою ЗДА і без анемії наведено в табл. 4.

Середній рівень гемоглобіну у хворих із ЗДА був на 32,8% нижчим, ніж у хворих без анемії ( $p < 0,001$ ), а кількість еритроцитів – на 19,3% нижчою ( $p < 0,001$ ). Про гіпохромію еритроцитів у пацієнтів з анемією свідчило суттєве зниження середніх величин еритроцитарних індексів МСН і МСНС, а про мікроцитоз – зниження MCV (усі  $p < 0,001$ ). Варто зазначити, що МСНС менше 32 г/дл визначено у 8 (16,6%) хворих з ХСН без анемії.

Підвищення середньої кількості ретикулоцитів у межах норми у хворих з анемією порівняно з пацієнтами без анемії ( $p < 0,001$ ) дало змогу заперечити гострий характер анемії та наявність гемолітичного компонента; імовірно, це незначне підвищення певною мірою стало наслідком тканинної гіпоксії [2, 14, 33].

Середня концентрація Fe в сироватці крові у хворих з ХСН і анемією була на 53,3% нижчою, ніж у хворих без анемії ( $p < 0,001$ ), що природно. Однак зниження рівня сироваткового Fe менше нижньої межі норми виявлено не лише у всіх хворих із ЗДА, а й у 10 (20,8%) пацієнтів з ХСН без анемії.

Визначальний показник дефіциту Fe у хворих з ХСН – НТЗ [10, 23, 29]. Його рівень у хворих з анемією був у середньому на 63,4% нижчим, ніж у групі без анемії ( $p < 0,001$ ). Проте якщо як критерій ЗД використовувати рівень НТЗ менше 20%, його відзначали у 20,8% хворих без анемії.

Про зменшення пулу Fe, що циркулює, у хворих з ХСН з діагнозом ЗДА свідчило збільшення ЗЗЗС і трансферину порівняно з хворими без анемії ( $p < 0,001$ ). Водночас у контрольній групі (пацієнти без анемії) збільшення їхніх індивідуальних величин вище верхньої межі норми зареєстровано у 58 і 50% хворих відповідно, що свідчить про ЗД.

Середній рівень феритину в сироватці крові у хворих з ХСН і діагнозом ЗДА був у межах лабораторної норми ((74,7 ± 10,8) мкг/л), хоча й на 26,1% нижчим, ніж середній рівень у групі без анемії ( $p < 0,05$ , див. табл. 4). Ці дані не відповідають традиційному уявленню про те, що зниження вмісту феритину визначальне для діагнозу ЗДА. Про неприйнятність цього критерію при ХСН переконливо свідчать результати дослідження J. N. Napas та співавт. [28], яке стало найцитованішою працею щодо цієї проблеми. Під час морфологічного дослідження аспіраційних біоптатів кісткового мозку

Т а б л и ц я 3

**Частота супутньої патології у хворих із хронічною серцевою недостатністю й залізодефіцитною анемією за відсутності явних джерел крововтрати**

Показник	Без анемії (n = 48)	Анемія (n = 50)*
Диспепсія (неуточнена гастропатія)	20 (41,6%)	43 (86,0%)*
Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба	7 (14,5%)	27 (54,0%)*
Хронічний панкреатит	22 (45,8%)	42 (84,0%)*
Хронічний неуточнений коліт	7 (14,5%)	32 (64,0%)*
Захворювання щитоподібної залози	7 (14,5%)	13 (26,0%)
Цукровий діабет 2 типу	10 (20,8%)	12 (24,0%)
ХОЗЛ І ступеня тяжкості	17 (35,4%)	17 (34,0%)
Хронічна хвороба нирок І–ІІ стадії	14 (29,2%)	22 (44,0%)
Негоспітальна пневмонія	4 (8,3%)	7 (14,0%)
Хронічний аднексит	3 (6,3%)	5 (10,0%)

\* Різниця щодо пацієнтів без анемії статистично значуща ( $p < 0,001$ ).

Т а б л и ц я 4

**Величини лабораторних показників еритроїдного паростка та обміну заліза у хворих із хронічною серцевою недостатністю залежно від наявності анемії (M ± m)**

Показник	Без анемії (n = 48)	Анемія (n = 50)
Еритроцити, · 10 <sup>12</sup> /л	4,55 ± 0,05	3,67 ± 0,06*
Гемоглобін, г/л	144,1 ± 1,3	96,9 ± 1,7*
Гематокрит, %	38,8 ± 0,3	29,3 ± 0,5*
Ретикулоцити, ‰	3,8 ± 0,2	9,3 ± 0,7*
MCV, мкм <sup>3</sup>	86,4 ± 0,8	77,7 ± 1,7*
МСН, пг	30,5 ± 0,3	24,9 ± 0,4*
МСНС, г/дл	34,5 ± 0,5	31,4 ± 0,2*
Залізо сироватки крові (M ± m), мкмоль/л	15,2 ± 0,5	7,1 ± 0,2*
НТЗ, %	23,5 ± 1,0	8,6 ± 0,3*
ЗЗЗС (M ± m), мкмоль/л	65,3 ± 1,1	83,8 ± 0,8*
Трансферин, г/л	2,80 ± 0,05	3,18 ± 0,03*
Феритин, мкг/л	101,1 ± 5,7	74,7 ± 10,8**

Різниця щодо пацієнтів без анемії статистично значуща:

\*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

(як золотого стандарту діагностики ЗД) у хворих з ХСН ІV ФК за NYHA із середнім рівнем феритину крові 75 мкг/л автори виявили ЗД у 73% випадках, можливо, завдяки впливу запалення на рівень феритину [22, 23, 37, 40]. Імовірним наслідком цього стала гіпердіагностика АХЗ як причини нез'ясованої анемії у хворих з ХСН і численні спроби покращити ТФН таких хворих за допомогою еритропоетинів [22, 26, 31]. Про неможливість застосування рівня феритину як основного критерію діагностики ЗДА у хворих з ХСН свідчать і результати нашого дослідження.

Під час індивідуальної оцінки показників НТЗ, феритину, ЗЗЗС у хворих з ХСН і діагнозом ЗДА за критеріями D. O. Okonko (див. табл. 2) ЗДА діагностовано у 22 (44%) пацієнтів, ЗДА в поєднанні з АХЗ – у 28 (56%). Хворі з ізольованою ЗДА відрізнялися від хворих із ЗДА у поєднанні з АХЗ нижчим рівнем Нб ((86,4 ± 3,3) г/л порівняно з (102,6 ± 2,1) г/л;  $p < 0,001$ ) при однаковому рівні сироваткового Fe ((7,1 ± 0,3) і (7,8 ± 3,0) мкмоль/л відповідно;  $p > 0,05$ ). Не було відмінності і щодо рівнів таких маркерів запалення, як кількість лейкоцитів ((6,8 ± 0,4) і (6,5 ± 0,3) мкмоль/л;  $p > 0,05$ ) і С-реактивного білка ((5,1 ± 0,6) і (5,3 ± 0,4) мкмоль/л відповідно;  $p > 0,05$ ).

Отримані нами результати підтверджують низьку інформативність рівня сироваткового Fe для диференційної діагностики ЗДА і АХЗ у хворих з ХСН і недоцільність його застосування для оцінки генезу анемії в клінічній практиці.

Ми знайшли лише одну роботу, в якій застосовували показники обміну Fe для диференційної діагностики ізольованої ЗДА на тлі АХЗ та «чистої» АХЗ у хворих із ХСН [29]. До того ж ці автори обстежили лише 58 хворих з анемією, з яких ЗДА та/або АХЗ були лише у 36 осіб, і всі хворі з ХСН мали знижену ФВ ЛШ. Таким чином, ми отримали нові дані щодо поширеності абсолютного і відносного (функціонального) ЗД у хворих з ХСН зі збереженою ФВ і клінічним діагнозом ЗДА, що характеризується, зокрема, зниженням рівня Fe у сироватці крові і НТЗ менше 20%.

Наступним кроком став порівняльний аналіз показників ТФН і морфофункціонального стану серця залежно від вираженості ЗД, у відповідних підгрупах, зіставних за віком, співвідношенням статей, ФВ, частотою перенесеного ІМ, стабільної стенокардії, цукрового діабету, фібриляції передсердь і стадіями ХСН за М. Д. Стражеском та В. Х. Василенком (табл. 5).

Хворі із ЗДА з різко вираженим ЗД (рівень феритину менше 30 мкг/л при НТЗ менше 20%) порівняно з хворими з АХЗ у поєднанні із ЗДА, незважаючи на нижчі рівні Нб і вираженіші порушення обміну Fe (зокрема за рівнем феритину, НТЗ, трансферину й ЗЗЗС), суттєво не відрізнялися за ФК за NYHA, дистанцією шестихвилинної

ходьби, частотою серцевих скорочень (ЧСС) у стані спокою та основними показниками структурно-функціонального стану серця (КДО, КСО, ФВ, ПШ, ЛП) (усі  $p > 0,05$ ; див. табл. 5). Це свідчить про те, що у хворих з ХСН і супутньою імовірною ЗДА «відносний» (функціональний) ЗД істотно не поступається абсолютному ЗД (ЗДА з рівнем феритину менше 30 мкг/л).

Аналіз індивідуальних величин НТЗ у хворих з ХСН без анемії показав його зменшення нижче

Т а б л и ц я 5

**Клініко-демографічні показники, толерантність до фізичного навантаження й показники обміну заліза у хворих із хронічною серцевою недостатністю з фракцією викиду більше 40% і залізодефіцитною анемією залежно від вираженості залізодефіциту та виду анемії за критеріями D. O. Okonko (2011)**

Показник	ЗДА (n = 22)	ЗДА і АХЗ (n = 28)
Вік, роки	69,9 ± 1,7	71,3 ± 1,2
Перенесений ІМ в анамнезі	8 (36,4%)	11 (39,3%)
Цукровий діабет 2 типу	2 (9,1%)	6 (21,4%)
Фібриляція передсердь (усі форми)	7 (31,8%)	4 (14,3%)
Стабільна стенокардія	18 (81,8%)	23 (82,1%)
ХСН ІІА стадії	18 (81,8%)	23 (82,1%)
ХСН ІІБ стадії	4 (18,2%)	5 (17,9%)
ІІ ФК за NYHA	4 (18,2%)	7 (25,0%)
ІІІ–ІV ФК за NYHA	18 (81,8%)	21 (75,0%)
Середній ФК за NYHA, %	2,9 ± 0,1	2,8 ± 0,1
Креатинін, мкмоль/л	91,5 ± 4,0	107,7 ± 7,8
ЧСС, за 1 хв	74,5 ± 1,3	73,8 ± 1,1
ФВ ЛШ, %	56,2 ± 2,0	56,8 ± 1,7
ПШ, см	2,8 ± 0,1	2,9 ± 0,1
ЛП, см	3,92 ± 0,1	3,88 ± 0,1
КДО ЛШ, мл	157,9 ± 13,4	142,4 ± 7,8
КСО ЛШ, мл	70,1 ± 8,6	63,6 ± 5,3
Тест із шестихвилинною ходьбою, м	264,9 ± 11,7	259,6 ± 13,0
Тест із шестихвилинною ходьбою < 325 м	20 (90,9%)	23 (82,1%)
Нб, г/л	86,4 ± 3,3	102,6 ± 2,1*
Fe, мкмоль/л	7,1 ± 0,3	7,8 ± 0,3
НТЗ, %	15,9 ± 0,8	25,5 ± 0,9*
ЗЗЗС, мкмоль/л	89,1 ± 1,4	8,6 ± 1,0*
Феритин, мкг/л	16,5 ± 1,7	82,8 ± 12,1*
Трансферин, г/л	3,32 ± 0,05	3,14 ± 0,04**

Категорійні змінні наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді  $M \pm m$ .

Різниця щодо пацієнтів без анемії статистично значуща:

\*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

20 %, тобто ЗД, у 10 (20,8 %) із 48 пацієнтів. Подібні дані щодо поширеності частоти ЗД у хворих з ХСН зі зниженою ФВ за відсутності анемії є в літературі [23].

Результати порівняльного аналізу показників функціонального стану серцево-судинної системи і ТФН у підгрупах хворих з ХСН з ФВ більше 40 % без анемії із ЗД за даними НТЗ менше 20 % та без ЗД (НТЗ більше 20 %), які не відрізнялися за віком, співвідношенням статей, частотою ІМ в анамнезі, цукрового діабету, фібриляції передсердь, стабільної стенокардії і стадіями ХСН за М. Д. Стражеском та В. Х. Василенком, наведені в табл. 6.

Наявність ЗД (НТЗ менше 20 %) асоціювалася з вищим ФК за NYHA і більшою частотою випадків

Т а б л и ц я 6

**Клініко-демографічні показники, толерантність до фізичного навантаження, показники морфофункціонального стану серця та обміну заліза у хворих із хронічною серцевою недостатністю із фракцією викиду більше 40 % без анемії залежно від наявності залізодефіциту за рівнем насичення трансферину залізом**

Показник	НТЗ < 20 % (n = 10)	НТЗ > 20 % (n = 38)
Вік, роки	69,4 ± 1,5	70,2 ± 0,8
Перенесений ІМ в анамнезі	5 (50,0 %)	17 (44,7 %)
Цукровий діабет 2 типу	3 (30,0 %)	5 (13,2 %)
Фібриляція передсердь	4 (40,0 %)	8 (21,1 %)
Стабільна стенокардія	7 (70,0 %)	32 (84,2 %)
ХСН ІА стадії	9 (90,0 %)	33 (86,8 %)
ХСН ІБ стадії	1 (10,0 %)	5 (13,2 %)
ІІ ФК за NYHA	2 (20,0 %)	19 (50,0 %)*
ІІІ–ІV ФК за NYHA	8 (80,0 %)	19 (50,0 %)*
ФВ ЛШ, %	59,6 ± 2,4	58,9 ± 1,4
ПШ, см	2,43 ± 0,1	2,5 ± 0,07
КДО ЛШ, см	118,6 ± 11,3	136,4 ± 6,5
КСО ЛШ, см	52,1 ± 8,3	56,5 ± 3,8
Тест із шестихвилинною ходьбою, м	354,0 ± 24,1	375,6 ± 10,6
Тест із шестихвилинною ходьбою < 325 м	5 (50,0 %)	6 (15,8 %)*
НЬ, г/л	135,7 ± 1,5	145,0 ± 1,4**
Fe, мкмоль/л	11,6 ± 0,6	16,3 ± 0,4**
НТЗ, %	15,9 ± 0,8	25,5 ± 0,9**
ЗЗЗС, мкмоль/л	69,8 ± 1,4	64,6 ± 1,1***
Феритин, мкг/л	87,4 ± 13,9	108,8 ± 4,3
Трансферин, г/л	2,82 ± 0,1	2,6 ± 0,03***

Категорійні змінні наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді  $M \pm m$ .

Різниця щодо пацієнтів без анемії статистично значуща:

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$ ; \*\*\*  $p < 0,01$ .

зменшення дистанції шестихвилинної ходьби менш ніж 325 м ( $p < 0,05$ ; див. табл. 6). У групі хворих із ЗД порівняно з хворими без ЗД відзначали нижчий середній рівень НЬ у межах нормальних величин ( $p < 0,001$ ) за відсутності істотних відмінностей за рівнем феритину ( $p > 0,05$ ).

Наші результати вперше показали клінічну значущість ЗД, оціненого за простим показником НТЖ за відсутності анемії і різниці щодо рівнів феритину у хворих з ХСН з ФВ більше 40 %. У наявному в літературі одному дослідженні показників обміну Fe у хворих із ХСН без анемії, яке було виконане лише у хворих зі зниженою ФВ, отримано подібний результат: НТЗ краще корелював із фізичним станом і прогнозом, ніж вміст феритину [29]. Важливо, що зниження НТЗ у таких хворих асоціювалося з погіршенням прогнозу щодо виживаності [23, 29].

Результати проведеного нами дослідження свідчать про клінічну значущість наявності ЗД за рівнями НТЗ, феритину, ЗЗЗС у хворих із ХСН зі збереженою ФВ ЛШ, як з анемією, так і з нормальним рівнем НЬ, принаймні щодо вираженості порушення їхнього функціонального стану. Це відкриває можливості для поліпшення якості життя таких хворих шляхом корекції ЗД за допомогою феротерапії. Ефективність такого підходу в пацієнтів зі зниженою ФВ незалежно від наявності анемії продемонстровано в плацебоконтрольованих дослідженнях Ferric-NF [30] і Fair-NF [19, 20]. Здатність феротерапії покращувати прогноз пацієнтів із ЗД і ЗДА потребує дослідження.

## Висновки

Використання адаптованих для хворих із хронічною серцевою недостатністю з нормо- й мікроцитарною анемією критеріїв залізодефіциту за D. O. Okonko та співавт. [29], які базуються на оцінці, крім насичення трансферину залізом менше 20 %, рівня феритину ( $< 30$  і  $\geq 30$  мкг/л) і залізов'язувальної здатності сироватки крові, дає змогу в таких пацієнтів із фракцією викиду лівого шлуночка більше 40 % діагностувати ізолювану залізодефіцитну анемію, тобто з абсолютним залізодефіцитом (феритин менше 30 мкг/л), у 44 % випадків, тоді як у більшості (56 %) пацієнтів вона поєднується з анемією хронічного запалення, тобто супроводжується функціональним залізодефіцитом.

Хворі із хронічною серцевою недостатністю і фракцією викиду лівого шлуночка більше 40 % з ізолюваною залізодефіцитною анемією (тобто з абсолютним залізодефіцитом за рівнем феритину менше 30 мкг/л) не відрізняються від таких пацієнтів із залізодефіцитною анемією в поєднанні з анемією хронічного запалення (тобто з функціональним залізодефіцитом) за вираженістю зниження толерантності до фізичного навантаження,

функціональним класом за NYHA, дистанцією шестихвилинної ходьби та основними показниками морфофункціонального стану серця, незважаючи на більшу тяжкість анемії.

У 10 (20,8%) хворих із хронічною серцевою недостатністю і фракцією викиду лівого шлуночка

більше 40% без анемії наявність залізодефіциту за даними насичення трансферину залізом менше 20% асоціюється з вищим функціональним класом за NYHA і погіршенням толерантності до фізичного навантаження за даними тесту із шестихвилинною ходьбою.

## Література

1. Воронков Л. Г., Амосова К. М., Багрій А. Е. та ін. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) // Серцева недостатність. — 2012. — № 3. — С. 60–97.
2. Видиборець С. В. Залізодефіцитна анемія: навч. посібник / За заг. ред. проф. Видиборця С. В. — Вінниця-Бориспіль: Тов «Меркьюрі-Поділля», 2012. — 238 с.
3. Видиборець С. В. Клінічна класифікація залізодефіцитної анемії // Лікарська справа. — 2001. — № 5. — С. 19–24.
4. Гойко О. В. Практичне використання пакета Statistica для аналізу медико-біологічних даних: навчальний посібник. — К.: Київська медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, 2006. — 76 с.
5. Гусева С. А., Гончаров Я. П. Анемии. — К.: Логос, 2004. — С. 34–65.
6. Мінцер О. П., Вороненко Ю. В., Власов В. В. Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині: навч. посібник. — К.: Вища школа, 2003. — 530 с.
7. Малоюкова Н. Г. Анемия при ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности: причины и особенности течения // Украинский журнал гематологии и трансфузиологии. — 2006. — № 2. — С. 30–33.
8. Основи внутрішньої медицини: підручник: у 3 т. — Т. 1 / За ред. проф. В. Г. Передерія, С. Г. Ткача. — ПП «Нова Книга», 2010. — С. 137–338.
9. Шилер Н., Осипов М. А. Клиническая эхокардиография. — 2-е издание. — М.: Практика, 2005. — Гл. 6: Левый желудочек. — С. 62–102.
10. Anand I. S. Anemia and chronic heart failure: Implications and Treatment Options // JACC. — 2008. — Vol. 52. — P. 501–511.
11. Anker S. D., Van Craenenbroeck E. M., Conraads V. M. et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on red cell distribution width: a subanalysis of the FAIR-HF study // Eur. J. Heart Fail. — 2013. — Vol. 15. — P. 756–762.
12. Ather S., Chan W., Bozkurt B. et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction // JACC. — 2012. — Vol. 59. — P. 998–1005.
13. Azad N., Lemay G. Management of chronic heart failure in the older population // J. Geriatr. Cardiol. — 2014. — Vol. 11. — P. 329–337.
14. Beck da Silva L., Rohde L. E., Clausell N. Etiology and management of anemia in patients with heart failure: how much iron is missing // Congest. Heart Fail. — 2008. — Vol. 14. — P. 25–30.
15. Comín-Colet J., Enjuanes C., González G. et al. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status // Eur. J. Heart Fail. — 2013. — Vol. 15. — P. 1164–1172.
16. Enright P. L. The six-minute walk test // Respir. Car. — 2003. — Vol. 48. — P. 783–785.
17. Felker G. M., Shaw L. K., Stough W. G. et al. Anemia patients with heart failure and preserved systolic function // Am. Heart J. — 2006. — Vol. 151. — P. 457–462.
18. Gaggin H. K., Dec G. W. The Role of Treatment for Anemia as a Therapeutic Target in the Management of Chronic Heart Failure: Insights After RED-HF // Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med. — 2014. — Vol. 16. — P. 279.
19. González-Costello J., Comín-Colet J. Iron deficiency and anaemia in heart failure: understanding the FAIR-HF trial // Eur. J. Heart Fail. — 2010. — Vol. 12. — P. 1159–1162.
20. Gutzwiller F. S., Pfeil A. M., Comin-Colet J. et al. Determinants of quality of life of patients with heart failure and iron deficiency treated with ferric carboxymaltose: FAIR-HF sub-analysis // Int. J. Cardiol. — 2013. — Vol. 168. — P. 3878–3883.
21. Jankowska E. A., Rozentryt P., Witkowska A. et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure // Eur. Heart J. — 2010. — Vol. 31. — P. 1872–1880.
22. Jankowska E. A., Witkowska A. et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure // J. Card. Fail. — 2011. — Vol. 17. — P. 899–906.
23. Jankowska E. A., Malyszko J., Ardehali H. et al. Iron status in patients with chronic heart failure // Eur. Heart J. — 2013. — Vol. 4. — P. 827–834.
24. Kaiafa G., Kanellos I., Savopoulos C. et al. Is anemia a new cardiovascular risk factor? // Int. J. Cardiol. — 2015. — Vol. 186. — P. 117–124.
25. Lang R. M., Bierig M., Devereux R. B. et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology // J. Am. Soc. Echocardiogr. — 2005. — Vol. 18. — P. 1440–1463.
26. Larina V. N. Clinical manifestations of anemia syndrome and its significance in the course of chronic heart failure in elderly patients // Ter. Arkh. — 2014. — Vol. 86. — P. 53–58.
27. McMurray J. J., Adamopoulos S., Anker S. D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. — P. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur. Heart J. — 2012. — Vol. 33. — P. 1787–1847.
28. Nanas J. N., Matsouka C., Karageorgopoulos D. et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure // JACC. — 2006. — Vol. 48. — P. 2485–2489.
29. Okonko D. O., Mandal A. K., Missouris C. G. et al. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity and survival // JACC. — 2011. — Vol. 58. — P. 1241–1251.
30. Okonko D. O., Grzeslo A., Witkowski T. et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FER-RIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial // JACC. — 2008. — Vol. 51. — P. 103–112.
31. Pereira C. A., Roscani M. G., Zanati S. G., Matsubara B. B. Anemia, heart failure and evidence-based clinical management // Arq. Bras. Cardiol. — 2013. — Vol. 101. — P. 87–92.
32. Pisaniello A. D., Wong D. T., Kajani I. et al. Anaemia in chronic heart failure: more awareness is required // Intern. Med. J. — 2013. — Vol. 43. — P. 999–1004.
33. Polonifi A., Politou M., Kalotychoy V. et al. Iron metabolism gene expression in human skeletal muscle // Blood Cells Mol. Dis. — 2010. — Vol. 45. — P. 233–237.
34. Rangel I., Gonçalves A., de Sousa C. et al. Iron deficiency status irrespective of anemia: a predictor of unfavorable outcome in chronic heart failure patients // Cardiology. — 2014. — Vol. 128. — P. 320–326.
35. Shah R., Agarwal A. K. Anemia associated with chronic heart failure: current concepts // Clin. Interv. Aging. — 2013. — Vol. 8. — P. 111–122.



36. Tang W.H., Yeo P.S. Epidemiology of anemia in heart failure // Heart Fail Clin. — 2010. — Vol. 6. — P. 271–278.
37. Terrovitis J.V., Anastasiou Nana M., Kaldara E. et al. Anemia in heart failure: pathophysiologic insights and treatment options // Future Cardiol. — 2009. — Vol. 5. — P. 71–81.
38. Van Craenenbroeck E.M., Conraads V.M., Greenlaw N. et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on red cell distribution width: a subanalysis of the FAIR-HF study // Eur. J. Heart Fail. — 2013. — Vol. 15. — P. 756–762.
39. Von Haehling S., Anker S. D. Iron deficiency in chronic heart failure: from diagnosis to therapy // Dtsch. Med. Wochenschr. — 2014. — Vol. 139. — P. 841–844.
40. Weiss G., Goodnough L. T. Anemia of Chronic Disease // NEJM. — 2005. — Vol. 352. — P. 1011–1023.
41. Witte K.K., De Silva R., Chattopadhyay S. et al. Are hematinic deficiencies the cause of anemia in chronic heart failure? // Am. Heart J. — 2004. — Vol. 147. — P. 924–930.
42. World Health Organization. Nutritional Anemias: Report of a WHO Scientific Group. — Geneva: World Health Organization, 1968.

## Оценка выраженности и клиническое значение железодефицита у больных с хронической сердечной недостаточностью и фракцией выброса более 40 % с вероятной беспричинной железодефицитной анемией и без анемии

**Е. Н. Амосова, В. Н. Царалунга**

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

**Цель работы** — осуществить апробацию критериев оценки выраженности железодефицита (ЖД) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) > 40 % с «беспричинной» железодефицитной анемией (ЖДА) и без анемии, а также оценить связь ЖД с изменениями показателей толерантности к физической нагрузке (ТФН) и насосной функции сердца.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное исследование 98 клинически стабильных больных в возрасте 50–75 лет (в среднем  $69,9 \pm 0,1$ ) года, мужчин — 65,3 % с ХСН ПА–ПБ стадии по классификации Н. Д. Стражеско и В. Х. Василенко (в том числе ПА — в 84,6 % случаев) вследствие ишемической болезни сердца и/или артериальной гипертензии с ФВ ЛЖ > 40 %. У 50 из них при отсутствии причин потери крови и железа была диагностирована ЖДА на основании снижения уровня гемоглобина (Hb) менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин и признаков дефицита железа по данным снижения цветного показателя, эритроцитарных индексов, уровня железа сыворотки крови, насыщения трансферрина железом (НТЖ). У 48 больных, соответствующих по основным клинико-демографическим показателям, анемия отсутствовала. Во время лабораторного обследования оценивали показатели обмена железа (ферритин, трансферрин, общую железосвязывающую способность сыворотки крови (ОЖСС), НТЖ) и выраженность ЖД (абсолютный — если ферритин < 30 мкг/л при НТЖ < 20 %; относительный — ферритин  $\geq 30$  мкг/л и ОЖСС > 65 мкмоль/л при НТЖ < 20 %). При наличии анемии ее оценивали как «изолированную» ЖДА и ЖДА в сочетании с анемией хронического воспаления (АХВ). Всем больным проводили также тест с шестиминутной ходьбой и доплерэхокардиографию с оценкой конечностодиастического (КДО) и конечностосистолического (КСО) объемов ЛЖ по Simpson, ФВ ЛЖ, диаметров левого предсердия (ЛП) и правого желудочка (ПЖ). Не менее чем за 2 недели до включения в исследование и во время исследования медикаментозную терапию ХСН и дозы препаратов существенно не меняли.

**Результаты и обсуждение.** Средний уровень Hb у больных с ЖДА составлял  $96,9 \pm 1,7$  г/л, при отсутствии анемии —  $144,1 \pm 1,3$  г/л ( $p < 0,001$ ), НТЖ — соответственно  $8,6 \pm 0,3$  и  $23,5 \pm 1,0$  % ( $p < 0,001$ ), ферритин —  $74,7 \pm 10,8$  и  $101,1 \pm 5,7$  мкг/л ( $p < 0,001$ ). Среди больных с вероятной ЖДА изолированная ЖДА с абсолютным ЖД по критериям Д. О. Окопко была у 22 (44 %) больных, с функциональным ЖД, то есть в сочетании с АХВ, — у 28 (56 %). Больные с ХСН и ЖДА с абсолютным ЖД не отличались от больных с функциональным ЖД по ФК по NYHA (в среднем  $2,9 \pm 0,1$  и  $2,8 \pm 0,1$ ), дистанцией шестиминутной ходьбы ( $264,9 \pm 11,7$  и  $259,6 \pm 13,0$  м), КДО ( $157,9 \pm 13,4$  и  $142,4 \pm 7,8$  мл), КСО ( $70,1 \pm 8,6$  и  $63,6 \pm 5,3$  мл), ФВ ЛЖ ( $56,2 \pm 2,0$  и  $259,6 \pm 13,0$  %), ЛП ( $3,92 \pm 0,1$  и  $3,88 \pm 0,1$  см) и ПЖ ( $2,8 \pm 0,1$  и  $2,9 \pm 0,1$  см; все  $p > 0,05$ ), несмотря на значительные различия в уровнях Hb ( $86,4 \pm 3,3$  и  $102,6 \pm 2,1$  г/л) и ферритина ( $16,5 \pm 1,7$  и  $82,8 \pm 12,1$  мкг/л;  $p < 0,001$ ). НТЖ < 20 % диагностировано у 10 (20,8 %) больных с ХСН без анемии. Эти пациенты не отличались от пациентов с нормальным НТЖ по возрасту, наличию инфаркта миокарда в анамнезе, сахарного диабета и стадий ХСН (ПА, 90,0 и 86,8 % соответственно; все  $p > 0,05$ ), при этом имели более высокую частоту III–IV ФК по NYHA (80,0 по сравнению с 50,0 %) и уменьшение дистанции шестиминутной ходьбы < 325 м (50 по сравнению с 15,8 %; оба  $p < 0,05$ ), несмотря на одинаковый уровень ферритина ( $87,4 \pm 13,9$  и  $108,8 \pm 4,3$  мкг/л соответственно;  $p > 0,05$ ).

**Выводы.** Больные с ХСН и ФВ > 40 % с изолированной ЖДА (с абсолютным ЖД по уровню ферритина < 30 мкг/л) не отличаются от таких пациентов с ЖДА в сочетании с АХВ (с функциональным ЖД) по выраженности снижения ТФН по ФК по NYHA и дистанции шестиминутной ходьбы и основным показателям морфофункционального состояния сердца, несмотря на более выраженную тяжесть анемии. У пациентов с ХСН и ФВ > 40 % без анемии (20,8 %) наличие ЖД по данным НТЖ < 20 % ассоциируется с более высоким ФК по NYHA и ухудшением ТФН по данным теста с шестиминутной ходьбой.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, анемия, дефицит железа.

## Severity assessment and clinical significance of iron deficiency in patients with chronic heart failure and ejection fraction greater than 40 % with probable idiopathic iron deficiency anemia and without anemia

**K. M. Amosova, V. M. Tsaralunga**

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

**The aim** —to carry out testing of criteria for evaluating the severity of iron deficiency (ID) in patients with chronic heart failure (CHF) and ejection fraction (EF) of the left ventricle (LV) > 40 % with «idiopathic» iron deficiency anemia (IDA) and without anemia, as well as to evaluate the association of ID with changes in indicators of exercise tolerance (ET) and the pumping function of the heart.

**Materials and methods.** The prospective study included 98 clinically stable patients aged 50–75 years (mean age  $69.9 \pm 0.1$  years, men — 65.3%) with CHF of IIA–IIB stages according to N. D. Strazhesko and V. H. Vasilenko classification (including IIA stage in 84.6 % of cases) due to ischemic heart disease and/or hypertension with left ventricular ejection fraction > 40 %. IDA was diagnosed in 50 of them in the absence of reasons for loss of blood and iron on the basis of reduction of hemoglobin (Hb) level less than 130 g/L in men and less than 120 g/L in women and symptoms of iron deficiency according to the reduction in the color index, erythrocyte indices, levels of serum iron, transferrin saturation with iron (TSI). Anemia was absent in 48 patients matched by the main clinical and demographic characteristics. During the laboratory examination, parameters of iron metabolism (ferritin, transferrin, TIBC, TSI) and the ID severity (absolute — if ferritin < 30 g/L at TSI < 20 %; relative — if ferritin  $\geq 30$  mg/L and TIBC > 65 mmol/L at TSI < 20 %) were evaluated. If anemia was present, it was evaluated as «isolated» IDA and IDA in combination with anemia of chronic inflammation (ACI). All patients also had the six-minute walking test and Doppler echocardiography with estimation of end-diastolic (EDV) and end-systolic volumes (ESV) of LV by Simpson, left ventricular ejection fraction, left atrial (LA) and right ventricular (RV) diameters. The drug therapy for chronic heart failure and the drug doses were not significantly changed at least 2 weeks prior to and during the study.

**Results and discussion.** The average Hb level in patients with iron deficiency anemia was  $96.9 \pm 1.7$  g/L, in the absence of anemia —  $144.1 \pm 1.3$  g/L ( $p < 0.001$ ), TSI was  $(8.6 \pm 0.3)$  and  $(23.5 \pm 1.0)$  %, respectively, ( $p < 0.001$ ) and ferritin —  $(74.7 \pm 10.8)$  and  $(101.1 \pm 5.7)$  mg/L ( $p < 0.001$ ). Among patients with probable IDA, isolated IDA with absolute ID by D. O. Okonko criteria was present in 22 (44 %) patients, with a functional ID, that is, in combination with ACI — in 28 (56 %). Patients with CHF and iron deficiency anemia with absolute ID did not differ from those with functional ID in NYHA FC (on average  $2.9 \pm 0.1$  and  $2.8 \pm 0.1$ ), six-minute walk distance ( $264.9 \pm 11.7$ ) and  $(259.6 \pm 13.0)$  m), EDV ( $157.9 \pm 13.4$ ) and  $(142.4 \pm 7.8)$  mL), ESV ( $70.1 \pm 8.6$ ) and  $(63.6 \pm 5.3)$  mL), left ventricular ejection fraction ( $56.2 \pm 2.0$ ) and  $(259.6 \pm 13.0)$  %), LA ( $3.92 \pm 0.1$ ) and  $(3.88 \pm 0.1)$  cm), RV ( $2.8 \pm 0.1$ ) and  $(2.9 \pm 0.1)$  cm; all  $p > 0.05$ ), despite the significant difference in Hb level ( $86.4 \pm 3.3$ ) and  $(102.6 \pm 2.1)$  g/L) and ferritin level ( $16.5 \pm 1.7$ ) and  $(82.8 \pm 12.1)$  mcg/L;  $p < 0.001$ ). TSI < 20 % was diagnosed in 10 (20.8 %) patients with chronic heart failure without anemia. These patients did not differ from patients with normal TSI in age, myocardial infarction in anamnesis, diabetes, and chronic heart failure stage (IIA, 90.0 and 86.8 %, respectively, all  $p > 0.05$ ). However, they had a higher frequency of III–IV FC by NYHA (80.0 % vs. 50.0 %) and a decrease in the six-minute walk distance of < 325 m (50 % vs. 15.8 %, both  $p < 0.05$ ), despite the same level of ferritin ( $87.4 \pm 13.9$ ) and  $(108.8 \pm 4.3)$  mcg/L, respectively;  $p > 0.05$ ).

**Conclusions.** Patients with chronic heart failure and ejection fraction > 40 % with isolated IDA (absolute ID according to ferritin levels < 30 mcg/L) do not differ from patients with IDA in combination with ACI (with functional ID) in reduction of ET by NYHA functional class and six-minute walk distance, and the main indicators of morpho-functional condition of the heart, despite their having a more pronounced severity of anemia. In patients with chronic heart failure and ejection fraction of > 40 % without anemia (20.8 %), the presence of ID according to TSI of < 20 % is associated with a higher NYHA functional class and the deterioration of ET according to the six-minute walking test.

**Key words:** chronic heart failure, anemia, iron deficiency.