

Клініко-демографічна та інструментальна характеристика пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від наявності залізодефіциту



Л. Г. Воронков, В. В. Горбачова, А. В. Ляшенко,
Т. І. Гавриленко, Л. С. Мхітарян

ДУ «Національний науковий центр „Інститут кардіології імені акад. М. Д. Стражеска“ НАМН України», Київ

Мета роботи — встановити клінічні та інші чинники, асоційовані із залізодефіцитом (ЗД), у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ).

Матеріали і методи. Обстежено 134 стабільних пацієнтів з ХСН II–IV функціонального класу (ФК) за NYHA (113 (84,3%) чоловіків, 21 (15,7%) жінка) віком 18–75 років із ФВ ЛШ менше 40%, які перебували під спостереженням на базі відділу серцевої недостатності ДУ «Національний науковий центр „Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска“ НАМН України» від 13 січня 2016 р. до 28 лютого 2018 р. Пацієнтів залучали в дослідження у фазі клінічної компенсації. Якість життя оцінювали за шкалою MLHFQ, фізичну активність розраховували за індексом Університету Дюка, функціональний статус — за тестом із шестихвилинною ходьбою та за стандартизованим тестом з розгинанням нижньої кінцівки.

Результати та обговорення. Із 134 хворих із ХСН та зниженою ФВ ЛШ феномен ЗД спостерігали у 83 (61,9%) пацієнтів. Групи пацієнтів із ЗД та без ЗД не відрізнялися за часткою осіб із ішемічною хворобою серця, артеріальною гіпертензією, дилатативною кардіоміопатією, перенесеним інфарктом міокарда, персистентною/постійною формою фібриляції передсердь, хронічним обструктивним захворюванням легень, цукровим діабетом. У групах із ЗД та без ЗД не виявлено статистично значущих відмінностей щодо демографічних і клініко-інструментальних показників, таких як стать, вік, частота серцевих скорочень, індекс кінцевого діастолічного об'єму, потокозалежна вазодилатація плечової артерії. Водночас серед пацієнтів із ЗД на відміну від пацієнтів без ЗД домінували хворі із тяжчим (III–IV) ФК за NYHA та частіше траплялася анемія і ниркова дисфункція. Група із ЗД характеризувалася дещо нижчим індексом маси тіла та рівнем систолічного артеріального тиску (САТ), вищим рівнем N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), нижчими рівнями гемоглобіну, MCV, MCH, вищими рівнями інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), цитруліну та нижчою швидкістю клубочкової фільтрації; гіршою якістю життя за MLHFQ, гіршим результатом тесту із шестихвилинною ходьбою та тесту з розгинанням нижньої кінцівки. Продемонстровано статистично значущу пряму кореляцію вмісту феритину з рівнями заліза в сироватці крові, MCV, MCH, гемоглобіну і з індексом маси тіла (ІМТ). Насичення трансферину залізом прямо корелювало з рівнями заліза в сироватці крові, гемоглобіну, MCV та MCH, із витривалістю м'язів нижньої кінцівки, дистанцією шестихвилинної ходьби, САТ, ІМТ, індексом фізичної активності та обернено — із рівнями цитруліну, NT-proBNP, ІЛ-6 у плазмі крові та кількістю балів порушення якості життя за MLHFQ.

Висновки. Залізодефіцитний стан спостерігається у 62% пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ. Серед пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ і супутнім ЗД порівняно з такими пацієнтами без ЗД більша частка хворих із ХСН III–IV ФК за NYHA, з анемією та нирковою дисфункцією, нижчі ІМТ, САТ, рівні гемоглобіну, MCV, MCH; вищі рівні NT-proBNP, ІЛ-6, цитруліну; гірша якість життя, нижчий індекс фізичної активності, менша дистанція шестихвилинної ходьби та менша витривалість чотиригодового м'яза стегна. На відміну від рівня феритину у плазмі, який корелює лише з гемоглобіном і показниками обміну заліза, для насичення трансферину залізом зареєстровано зв'язок не тільки із зазначеними параметрами, а й з ІМТ, САТ, індексом фізичної активності, дистанцією шестихвилинної ходьби, витривалістю чотиригодового м'яза стегна (прямої зв'язок) та з рівнями цитруліну плазми, ІЛ-6, NT-proBNP і ступенем зниження якості життя за анкетною MLHFQ (обернений зв'язок).

Ключові слова: серцева недостатність, залізодефіцит, феритин, насичення трансферину залізом.

Стаття надійшла до редакції 12 червня 2018 р.

Горбачова Віра Вікторівна, аспірант відділу серцевої недостатності
E-mail: gorbachovavera13@gmail.com

© Л. Г. Воронков, В. В. Горбачова, А. В. Ляшенко, Т. І. Гавриленко, Л. С. Мхітарян, 2018

Хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається актуальною проблемою сучасної кардіології. Це насамперед зумовлено й понині високою смертністю таких пацієнтів, яка, за даними останніх обсерваційних досліджень, сягає 30–60% упродовж 3–5 років, незважаючи на застосування сучасних засобів фармакотерапії та апаратних методів лікування [2, 15, 16]. Інший, не менш важливий клінічний аспект – суттєве погіршення якості життя таких пацієнтів, зумовлене насамперед зниженням їх фізичної спроможності [12]. Упродовж останніх років у результаті відповідних досліджень встановлено, що залізодефіцитний стан, який реєструють у значної частки таких пацієнтів, негативно впливає на їх толерантність до навантаження і якість життя [13], а також запропоновано підхід до корекції зазначених порушень за допомогою введення препаратів заліза [17]. Водночас бракує досліджень, спрямованих на визначення клінічних чинників, поєднаних із залізодефіцитом (ЗД) у пацієнтів із ХСН.

Мета роботи – встановити клінічні та інші чинники, асоційовані із залізодефіцитом, у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ).

Матеріали і методи

У дослідження залучили 134 гемодинамічно стабільних пацієнтів (113 чоловіків, 21 жінка) віком від 18 до 75 років із ХСН II–IV функціонального класу (ФК) за NYHA, з фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) менше 40%, які перебували під спостереженням на базі відділу серцевої недостатності ДУ «Національний науковий центр „Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска“ НАМН України».

У дослідження не залучали хворих із набутими клапанними вадами серця, запальними та рестриктивними ураженнями міокарда, гострими формами ішемічної хвороби серця (ІХС), онкологічною патологією, гострим порушенням мозкового кровообігу, цукровим діабетом 1 типу, давністю ХСН менше 3 місяців, хронічним органічним ураженням нирок (гломерулонефрит, пієлонефрит), нефротичним синдромом, макропротеїнурією більше 30 мг/24 год, хронічною хворобою нирок V стадії зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 15 мл/хв, кровотечею будь-якої локалізації впродовж останніх 6 місяців, штучним водієм ритму, кардіоресинхронізувальною терапією, макроцитарною анемією, тяжкою анемією (гемоглобін менше 80 г/л).

Діагноз основного захворювання визначали на підставі загальноклінічного обстеження і спеціальних інструментальних та лабораторних методів. ХСН діагностували згідно з рекомендаціями з діагностики та лікування серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів та відповідними рекомендаціями Асоціації кардіологів Украї-

ни [6, 8, 9]. Пацієнтів залучали в дослідження у фазі клінічної компенсації.

Обов'язкові методи обстеження пацієнтів охоплювали ехокардіографію за стандартною методикою [7], рутинну електрокардіографію, стандартні лабораторні аналізи (загальноклінічні та біохімічні) відповідно до чинних стандартів діагностики [6, 9]. Рівні інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інсуліну та N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) визначали на базі лабораторії клінічної імунології за допомогою імуноферментного методу, а цитрулін – на базі лабораторії клінічної біохімії ДУ «Національний науковий центр „Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска“ НАМН України». Рівні феритину, заліза сироватки крові та насичення трансферину залізом (НТЗ) визначали на базі лабораторії «Діла» та «НеоЛаб». Критеріями ЗД слугували феритин у сироватці крові менше 100 нг/мл, а при значеннях феритину 100–299 нг/мл – рівень НТЗ менше 20% [9]. За критерій анемії правив рівень гемоглобіну – у жінок менше 120 г/л, у чоловіків менше 130 г/л згідно із критеріями ВООЗ [19]. Стан азотовидільної функції нирок оцінювали за ШКФ, яку розраховували за формулою СКД-ЕРІ [14]. Функціональні можливості пацієнтів досліджували за допомогою стандартного тесту із шестихвилинною ходьбою та стандартизованого тесту з розгинанням нижньої кінцівки, за результатами якого оцінювали витривалість чотиригодового м'яза стегна. Якість життя оцінювали за допомогою Міннесотської анкети (MLHFQ) [18], а рівень побутової фізичної активності – за допомогою опитувальника Університету Дюка [11]. Лікування здійснювали згідно із чинними стандартами Європейського товариства кардіологів [13, 17], яке, як правило, передбачало діуретики, β-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або сартани, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета прикладних програм Excel, Statistica [4, 5]. Застосовували такі методи описової статистики, як точний критерій Фішера, критерій Стьюдента. Гіпотезу про статистичну значущість різниці значень показників у групах перевіряли за допомогою непараметричного критерію Манна–Уїтні. У разі нормального розподілу даних описували середні значення і середні відхилення, у разі ненормального розподілу – медіану, нижній та верхній квартилі. Для виявлення й оцінювання зв'язку між явищами користувалися коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена. Для перевірки гіпотези про закон розподілу використовували критерій узгодженості Пірсона.

Результати

Зі 134 хворих із ХСН та зниженою ФВ ЛШ феномен ЗД виявлено у 83 (61,9%) пацієнтів.

Т а б л и ц я 1

Стать, етіологія ХСН, наявність супутньої серцево-судинної патології, коморбідних станів та структура фармакотерапії в пацієнтів із ХСН і зниженою ФВ ЛШ залежно від наявності ЗД

Показник	ЗД (n = 83)	Без ЗД (n = 51)	p
Чоловіки	66 (79,5 %)	47 (92,2 %)	0,06
ІХС	67 (80,7 %)	36 (70,6 %)	0,17
АГ	60 (72,3 %)	37 (72,5 %)	0,97
ДКМП	14 (16,9 %)	8 (16,7 %)	0,85
Інфаркт міокарда	34 (42,0 %)	21 (39,6 %)	0,98
ФП	40 (48,0 %)	26 (51,0 %)	0,75
ФК ХСН за NYHA			
II	19 (22,9 %)	26 (51,0 %)	<0,01
III–IV	64 (77,1 %)	25 (49,0 %)	<0,01
ХОЗЛ	13 (15,7 %)	8 (15,7 %)	0,99
Анемія	32 (38,5 %)	7 (13,7 %)	<0,01
Цукровий діабет	24 (28,9 %)	14 (27,4 %)	0,85
Ниркова дисфункція*	40 (48,2 %)	13 (25,5 %)	<0,01
Діуретик(и)	82 (98,8 %)	45 (88,2 %)	<0,01
ІАПФ або БРА II	42 (50,6 %)	35 (68,6 %)	0,04
Бета-адреноблокатори	73 (88,0 %)	44 (86,3 %)	0,99
АМР	69 (83,1 %)	43 (84,3 %)	0,85

* ШКФ менше 60 мл/(хв·1,73 м²).

ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту;

БРА II – блокатори рецепторів ангіотензину II;

АМР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів

Групи пацієнтів із ЗД та без нього не розрізнялися за часткою осіб з ІХС, артеріальною гіпертензією (АГ), дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП),

перенесеним інфарктом міокарда, персистентною/ постійною формою фібриляції передсердь (ФП), хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), цукровим діабетом (табл. 1). Медикаментозне лікування в пацієнтів із ЗД та без ЗД було подібним.

Серед пацієнтів із ЗД на відміну від пацієнтів без ЗД домінували хворі із тяжчим (III–IV) ФК за NYHA та частіше траплялися анемія і ниркова дисфункція (див. табл. 1).

Водночас порівняльний аналіз віку та показників, отриманих за допомогою інструментальних методів спостереження й анкетування пацієнтів, показав, що група із ЗД характеризувалася дещо нижчим індексом маси тіла (ІМТ) та рівнем систолічного артеріального тиску (САТ), вищим рівнем NT-proBNP, нижчим рівнем гемоглобіну, нижчими значеннями МСV, МСН, вищими рівнями ІЛ-6, цитруліну і нижчою ШКФ, гіршою якістю життя за MLHFQ, гіршим результатом тесту із шестихвилинною ходьбою та тесту з розгинанням нижньої кінцівки (табл. 2).

Між пацієнтами із ЗД та без ЗД не виявлено статистично значущих відмінностей щодо демографічних та клініко-інструментальних показників, таких як стать, вік, частота серцевих скорочень, КДО, потокозалежна вазодилатація плечової артерії.

У пацієнтів із ЗД виявилися статистично значуще гірші показники обміну заліза (табл. 3). Утім привертає увагу те, що у групі пацієнтів із ЗД такі показники, як гемоглобін, МСV та МСН еритроцитів перебували в межах референтних значень, хоч і наближалися до нижньої її межі. Незважаючи на статистично значущу різницю щодо рівня гемоглобіну в досліджуваних групах, у пацієнтів із ЗД рівень гемоглобіну був нормальним. Водночас рівні заліза

Т а б л и ц я 2

Вік, індекс маси тіла, показники гемодинаміки, азотовидільної функції нирок, толерантності до фізичного навантаження та якості життя в пацієнтів із ХСН і зниженою ФВ ЛШ залежно від наявності ЗД

Показник	ЗД (n = 83)	Без ЗД (n = 51)	p
Вік, роки	63 (25; 78)	59 (31; 74)	0,33
ІМТ (суюлемія)	26 (18; 45)	29 (19; 40)	0,01
Частота серцевих скорочень, за 1 хв	75 (50; 110)	72 (56; 100)	0,46
САТ, мм рт. ст.	110 (90; 135)	114 (90; 145)	0,02
ФВ ЛШ, %	27 (12; 39)	32 (11; 40)	0,57
Індекс КДО	103 (54; 184)	105 (52; 183)	0,16
Потокозалежна вазодилатація плечової артерії, %	5,2 (–1,9; 16,5)	5,1 (0; 29)	0,21
ШКФ, мл/(хв·1,73 м ²)	60 (22; 107)	69 (14; 107)	0,02
Дистанція шестихвилинної ходьби, м	329 (0; 525)	402 (30; 552)	<0,01
Витривалість чотиригодового м'яза стегна, кількість рухів/ІМТ (суюлемія)	0,8 (0,2; 4,7)	1,3 (0,2; 4,1)	<0,01
Індекс фізичної активності, бали	18 (3; 48)	19 (3; 58)	0,07
Анкета MLHFQ, бали	54 (4; 90)	46 (6; 81)	<0,01

Показники наведено як медіана і нижній та верхній квартилі.

КДО – кінцеводіастолічний об'єм.

Т а б л и ц я 3

Показники обміну заліза в пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШІ залежно від наявності ЗД

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

Показники наведено як медіана і нижній та верхній квартилі.
MCV – середній корпускулярний об'єм еритроцитів,
МСН – середній вміст гемоглобіну в еритроциті.

в сироватці крові, феритину та НТЗ у групі хворих із ЗД виявилися нижчими за норму (див. табл. 3).

Не виявлено статистично значущих відмінностей між показниками печінкової функції, рівнями інсуліну, глюкози та сечової кислоти у групах пацієнтів із ЗД та без ЗД; водночас група із ЗД характеризувалася вищим рівнем креатиніну крові, статистично значуще вищими рівнями NT-proBNP, ІЛ-6 та цитруліну в плазмі крові (табл. 4).

Ми виявили статистично значущу пряму кореляцію між рівнями феритину та заліза в сироватці крові ($r = 0,333$; $p = 0,00008$), MCV ($r = 0,398$; $p = 0,000002$), МСН ($r = 0,462$; $p < 0,00001$), гемоглобіну ($r = 0,351$; $p = 0,00003$), а також з рівнем ІМТ ($r = 0,238$; $p = 0,0055$). З іншими клінічними та гемодинамічними параметрами, а також з показниками якості життя і рівня фізичної активності такої кореляції не встановлено.

На відміну від рівня феритину в плазмі, для НТЗ виявлено цілу низку статистично значущих кореляційних зв'язків з багатьма ключовими параметрами

Т а б л и ц я 5

Статистично значущі кореляційні зв'язки між насиченням трансферину залізом та клініко-інструментальними й лабораторними показниками в пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШІ

Показник	r	p
Залізо в сироватці	0,891	< 0,001
Гемоглобін	0,406	< 0,001
MCV	0,394	< 0,001
МСН	0,391	< 0,001
Витривалість чотиригодового м'яза стегна	0,344	0,004
Тест із шестихвилинною ходьбою	0,313	< 0,001
САТ	0,271	0,001
ІМТ	0,244	0,004
Індекс фізичної активності	0,198	0,021
Цитрулін	-0,378	< 0,001
NT-proBNP	-0,293	0,050
ІЛ-6	-0,279	0,001
Якість життя за MLHFQ	-0,275	0,001

стану пацієнтів, отриманими в результаті інструментального та лабораторного обстеження (табл. 5).

НТЗ прямо корелювало з рівнем заліза в сироватці, рівнями гемоглобіну, MCV та МСН, витривалістю м'язів нижньої кінцівки, дистанцією шестихвилинної ходьби, САТ, ІМТ, індексом фізичної активності та обернено – зі вмістом цитруліну, NT-proBNP, ІЛ-6 у плазмі крові та кількістю балів, які відображають порушення якості життя за MLHFQ (див. табл. 5).

Обговорення

Проведене нами дослідження продемонструвало, що ЗД наявний у більшості, а саме майже у 2/3 пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШІ. Наші дані під-

Т а б л и ц я 4

Рутинні біохімічні показники, рівень NT-proBNP та маркери системної імунзапальної реакції в пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШІ залежно від наявності ЗД

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

тверджують раніше встановлений факт, що ЗД при цьому синдромі — феномен, не тотожний анемії і значно поширеніший, ніж остання. Так, анемію ми спостерігали у 29% випадків серед усіх обстежених нами пацієнтів, а частка таких пацієнтів навіть у групі ЗД сягала лише 38% (див. табл. 1). Цей факт спрямовує увагу на інші, окрім гем-синтезувальної, функції заліза в пацієнтів із ХСН, розлад яких при ЗД може мати клінічне значення. Той факт, що до 10% (у нормі) загального функціонального пулу заліза входить до складу ензимів дихального ланцюга, а приблизно 5% — до складу білка міоглобіну, дає підстави припустити, що брак саме цих складових загального пулу заліза в наших пацієнтів із ЗД визначає в них гірший стан функціональних показників (ФК ХСН за NYHA, дистанція шестихвилинної ходьби, м'язова витривалість) і, врешті, гіршу якість життя порівняно з хворими без ЗД. Відсутність статистично значущої різниці щодо величин ФВ ЛШ та показників ремоделювання ЛШ (індекс КДО) у зазначених групах свідчить на користь такого припущення і дає змогу розглядати саме зазначені «периферичні» механізми як провідні чинники негативної ролі ЗД при ХСН.

Під час аналізу ключових маркерів, що традиційно використовуються для діагностування ЗД (рівнів феритину та НТЗ у плазмі), і клініко-інструментальних та лабораторних показників привертає увагу відсутність відповідних кореляційних залежностей для феритину (за винятком зв'язку з ІМТ) і, навпаки, наявність статистично значущих зв'язків НТЗ із низкою клінічних характеристик пацієнтів (див. табл. 5). У цьому контексті варто згадати, що феритин — це протеїн, який перебуває у зв'язаному із тривалентним залізом стані в гепатоцитах, ентероцитах та клітинах ретикуло-ендотеліальної системи й лише в невеликих концентраціях — у циркуляторному руслі [10]. При цьому, як було встановлено раніше, нормальні концентрації феритину мають обмежене клінічне значення, оскільки останній є білком гострої фази запалення, здатним реагувати на системні імунізпальні зміни, притаманні зокрема і ХСН [1]. Більше того, поєднання нормального рівня феритину з одночасним низьким НТЗ у плазмі характерне для згаданого низькоінтенсивного системного запалення, при якому спостерігається блокування вивільнення депонованого у складі феритину заліза з макрофагів, гепатоцитів та ентероцитів у кровоплин через так званий гепсидиновий механізм, який індукується гуморальними медіаторами запалення (ІЛ-1, ІЛ-6, фактор нерозу пухлини α) [10]. Наслідком зазначених процесів стає зниження НТЗ з відповідним формуванням реального ЗД. Саме тому НТЗ справедливо розглядати як інтегральний показник, що може відображати реальне засвоєння заліза відповідними тканинами-«мішенями» (дивись вище) і тому тісно пов'язаний

з функціональною здатністю хворих. Про вельми ймовірну роль згаданого системнозапального механізму у формуванні ЗД у наших пацієнтів може свідчити виявлений нами статистично значуще вищий рівень у них ІЛ-6 поряд із оберненою кореляційною залежністю між останнім та НТЗ.

Ми вперше встановили залежність рівня цитруліну плазми від наявності та ступеня вираження ЗД при ХСН (див. табл. 4, 5). Підвищення вмісту цієї амінокислоти, яка є біпродуктом NO-синтазної реакції (утворення NO та цитруліну у співвідношенні 1:1), за деякими даними, відображає інтенсифікацію утворення високих концентрацій NO за допомогою індукбельної форми NO-синтетази, наслідком чого стає активація прооксидантних та, відповідно, імунізпальних механізмів [3]. Отже, наші результати, які демонструють вищий рівень системних імунізпальних і, можливо, прооксидантних маркерів у пацієнтів з ХСН та ЗД, дають підстави зробити обґрунтоване припущення щодо їх ролі у формуванні останнього.

Вищий рівень NT-proBNP у групі пацієнтів із ЗД поряд зі статистично значущою оберненою залежністю між рівнем цього біомаркера та НТЗ, що свідчать про ймовірний формальний зв'язок між рівнем міокардіального стресу та залізодефіцитним станом при ХСН, вимагають подальшого дослідження та пояснення, насамперед беручи до уваги відсутність статистично значущих відмінностей щодо параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки та зіставну частоту випадків ФП у групах пацієнтів із ЗД та без нього.

Висновки

Залізодефіцитний стан спостерігається у 62% пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

Не виявлено статистично значущих відмінностей між групами пацієнтів із залізодефіцитом та без нього за статтю, віком, частотою серцевих скорочень, фракцією викиду лівого шлуночка, індексом кінцеводіастолічного об'єму, станом вазодилатаційної функції ендотелію, а також етіологією хронічної серцевої недостатності, частотою випадків фібриляції передсердь, артеріальної гіпертензії, перенесеного інфаркту міокарда, цукрового діабету та хронічного обструктивного захворювання легень.

Водночас у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка і супутнім залізодефіцитом порівняно з такими пацієнтами без залізодефіциту більша частка хворих із серцевою недостатністю III–IV функціонального класу за NYHA, більша частка осіб з анемією, нижчий індекс маси тіла, нижчі рівні гемоглобіну, MCV, MCH; вищі рівні N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду, інтерлейкіну-6,

цитруліну плазми; більша частка пацієнтів із нирковою дисфункцією; гірша якість життя, нижчий індекс фізичної активності, менша дистанція шестихвилинної ходьби та менша витривалість чотиригодового м'яза стегна.

На відміну від рівня феритину у плазмі, який корелює лише з рівнем гемоглобіну та показниками обміну заліза, для насичення трансферину залізом зареєстровано зв'язок не тільки із зазначеними

параметрами, а й із індексом маси тіла, систолічним артеріальним тиском, індексом фізичної активності, дистанцією шестихвилинної ходьби, витривалістю чотиригодового м'яза стегна (прямий зв'язок) та з рівнями цитруліну плазми, інтерлейкіну-6, N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду та ступенем зниження якості життя за анкетною MLHFQ (обернений зв'язок).

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — Л. В.; збір і обробка матеріалу — В. Г., А. Л., Т. Г., Л. М.; статистичне опрацювання даних, написання тексту — В. Г.

Література

1. Воронков Л.Г. Анемия у пациентов с ХСН: как оценивать и лечить? // Серцева недостатність. — 2015. — № 2. — С. 5–12.
2. Ларина В. Н., Барт Б. Я., Дергунова Е. Н., Алиева З. И. Хроническая сердечная недостаточность в пожилом возрасте: клиническое течение и прогноз в зависимости от функционального состояния левого желудочка // Сердечная недостаточность. — 2012. — Т. 13, № 2. — С. 67–72.
3. Мхітарян Л. С., Кучменко О. Б., Євстратова І. Н. та ін. Цитрулін як маркер функціонального стану органів за умов патологічних станів // Укр. кардіол. журн. — 2016. — № 3. — С. 109–115.
4. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. — К.: Геотар-мед, 2003. — 143 с.
5. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. — М.: Медисфера, 2002. — 305 с.
6. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / За ред. Л. Г. Воронкова та ін. — К., 2017.
7. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики асоціації кардіологів України і Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії / За ред. В. М. Коваленка та ін. — К., 2015.
8. Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутая, Ю. М. Сіренка, О. С. Сичова. — К.: Моріон, 2016. — 192 с.
9. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. — 2016. DOI: 10.1002/ehf.592
10. Anker S. D., von Haehling S. Anaemia in chronic heart failure. — 1st ed. — Bremen: Uni-med, 2009.
11. Hlatky M. A., Boineau R. E., Higginbotham M. B. A brief self-administrated questionnaire to determine functional capacity (The Duke Activity Status Index) // Am. J. Cardiol. — 1989. — Vol. 64. — P. 651–654.
12. Kalra P. R., Bolger A. P., Francis D. P. et al. Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure in men // Am. J. Cardiol. — 2003. — Vol. 91. — P. 888–891.
13. Klip I. T., Comin-Colet J., Voors A. A. et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis // Am. Heart J. — 2013. — 165. — P. 575–582. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.01.017
14. Levey A. S., Stevens L. A. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate // Ann. Intern. Med. — 2009. — Vol. 150. — P. 604–612.
15. Mamas M. A., Sperrin M., Watson M. C. et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland // Eur. J. Heart Fail. — 2017. — Vol. 19. — P. 1095–1104. DOI: 10.1002/ehf.822.
16. Pockock S. J., Ariti C. A., McMurray J. J. V. et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39372 patients from 30 studies // Eur. Heart J. — 2013. — Vol. 34. — P. 1404–1413. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs337.
17. Ponikowski P., von Veldhuisen D. J., Comin-Colet J. et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency // Eur. J. Heart Failure. — 2014. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu385.
18. Rector T. S., Kubo S. H., Cohn J. N. Patients self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: Content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire // Heart Failure. — 1987. — Vol. 3. — P. 198–207.
19. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1). (http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_ru.pdf).

Клинико-демографическая и инструментальная характеристика пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от наличия железодефицита

Л. Г. Воронков, В. В. Горбачёва, А. В. Ляшенко, Т. И. Гавриленко, Л. С. Мхитарян

ГУ «Национальный научный центр „Институт кардиологии имени акад. Н. Д. Стражеско“ НАМН Украины», Киев

Цель работы — установить клинические и другие факторы, ассоциированные с железодефицитом (ЖД), у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ).

Материалы и методы. Обследовано 134 стабильных пациента с ХСН II–IV функционального класса (ФК) по НУНА (113 (84,3%) мужчин, 21 (15,7%) женщина) в возрасте 18–75 лет с ФВ ЛЖ менее 40%, которые находились под наблюдением на базе отдела сердечной недостаточности ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н. Д. Стражеско» НАМН Украины» от 13 января 2016 г. до 28 февраля 2018 г. Пациентов включали в исследова-

ние в фазе клинической компенсации. Качество жизни оценивали по шкале MLHFQ, физическую активность рассчитывали по индексу Университета Дюка, функциональный статус — при помощи теста с шестиминутной ходьбой и стандартизированного теста с разгибанием нижней конечности.

Результаты и обсуждение. Из 134 больных с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ феномен ЖД наблюдали у 83 (61,9%) пациентов. Группы больных с ЖД и без ЖД не отличались по доле лиц с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, дилатационной кардиомиопатией, перенесенным инфарктом миокарда, персистирующей/постоянной формой фибрилляции предсердий, хроническим обструктивным заболеванием легких, сахарным диабетом. В группах с ЖД и без ЖД не обнаружено статистически значимых различий по демографическим и клинико-инструментальным показателям, таким как пол, возраст, частота сердечных сокращений, индекс конечнодиастолического объема, поток-зависимая вазодилатация плечевой артерии. В то же время среди пациентов с ЖД в отличие от пациентов без ЖД доминировали больные с тяжелым (III–IV) ФК по NYHA и чаще имели место анемия и почечная дисфункция. Группа с ЖД характеризовалась несколько более низким индексом массы тела (ИМТ) и уровнем систолического артериального давления (САД), более высоким уровнем N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), более низкими уровнями гемоглобина, MCV, MCH, высокими уровнями интерлейкина-6 (ИЛ-6), цитруллина и более низкой скоростью клубочковой фильтрации; более низким качеством жизни по MLHFQ, худшим результатом теста с шестиминутной ходьбой и теста с разгибанием нижней конечности. Продемонстрирована статистически значимая прямая корреляция содержания ферритина с уровнями железа в сыворотке крови, MCV, MCH, гемоглобина и с ИМТ. насыщение трансферрина железом прямо коррелировало с уровнями железа в сыворотке крови, гемоглобина, MCV и MCH, с выносливостью мышц нижней конечности, дистанцией шестиминутной ходьбы, САТ, ИМТ, индексом физической активности и обратно — с уровнями цитруллина, NT-proBNP, ИЛ-6 в плазме крови и количеством баллов нарушения качества жизни по MLHFQ.

Выводы. Железодефицитные состояния наблюдаются у 62% пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ. Среди пациентов с ХСН, сниженной ФВ ЛЖ и сопутствующим ЖД по сравнению с такими пациентами без ЖД большая доля больных с ХСН III–IV ФК по NYHA, с анемией и почечной дисфункцией, ниже ИМТ, САТ, уровни гемоглобина, MCV, MCH; выше уровни NT-proBNP, ИЛ-6, цитруллина; хуже качество жизни, ниже индекс физической активности, более короткая дистанция шестиминутной ходьбы и меньше выносливость четырехглавой мышцы бедра. В отличие от уровня ферритина в плазме, который коррелирует только с гемоглобином и показателями обмена железа, для насыщения трансферрина железом продемонстрирована связь не только с указанными параметрами, но и с ИМТ, САТ, индексом физической активности, дистанцией шестиминутной ходьбы, выносливостью четырехглавой мышцы бедра (прямая связь) и с уровнями цитруллина плазмы, ИЛ-6, NT-proBNP и степенью снижения качества жизни по анкете MLHFQ (обратная связь).

Ключевые слова: сердечная недостаточность, железодефицит, ферритин, насыщение трансферрина железом.

Clinical, demographic and instrumental characteristics of patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction depending on iron deficiency

L. G. Voronkov, V. V. Gorbachova, A. V. Lyashenko, T. I. Gavrilenko, L. S. Mhitarayan

SI «National Scientific Centre „M.D. Strazhesko Institute of Cardiology“ of NAMS of Ukraine», Kyiv

The aim — to establish clinical and other factors associated with iron deficiency (ID) in patients with chronic heart failure (CHF) and reduced left ventricular (LV) ejection fraction (EF).

Materials and methods. 134 stable patients with CHF (113 (84.3%) men and 21 (15.7%) women), 18–75 years old, NYHA class II–IV, with left ventricular ejection fraction < 40% were screened on a basis of the Heart Failure Department of the National Scientific Center «M. D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine in the period from January 13, 2016 till February 28, 2018. Patients were included in a clinical compensation phase. Quality of life was assessed by the Minnesota living with heart failure questionnaire (MLHFQ), physical activity was estimated by the Duke University index, functional status — by assessing the 6-minute walking test (6MWT) and a standardized lower limb extension test.

Results and discussion. ID was found in 83 (61.9%) of 134 patients with CHF and reduced LVEF. They did not differ in regard of presence of coronary artery disease, arterial hypertension, dilated cardiomyopathy, myocardial infarction, persistent/long standing form of atrial fibrillation, chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus. There were no significant differences in demographic, clinical and instrumental indices such as gender, age, heart rate, end-diastolic volume index, brachial artery flow-dependent vasodilation in groups with and without ID. However, patients with ID were in more severe (III–IV) NYHA class and inclined to have anemia and worse renal dysfunction. The ID group was characterized by a slightly lower body mass index (BMI) and level of systolic blood pressure (SBP), a higher N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NTproBNP) level, a lower hemoglobin, lower MCV, MCH, a higher interleukin-6 (IL-6) level, and a lower glomerular filtration rate, as well as a worse quality of life by MLHFQ, worse 6MWT and lower limb extension test results. Ferritin has shown a significant direct correlation with serum iron levels, MCV, MCH, hemoglobin and BMI levels. Transferrin saturation (TSAT) level directly correlated with a serum iron level, hemoglobin, MCV and MCH levels, limb muscles endurance, 6-minute walking test result, SBP, BMI, physical activity index and reversely correlated with citrulline, NTproBNP, IL-6 levels in blood plasma and MLHFQ score.

Conclusions. Iron deficiency was observed in 62% of patients with CHF and reduced LVEF. CHF patients with reduced LVEF and ID versus CHF patients with reduced LVEF without ID had a higher NYHA III–IV class patients percentage, a greater proportion of patients with anemia and greater renal dysfunction, lower BMI, SBP, lower hemoglobin, MCV, MCH; higher NTproBNP, IL-6, citrulline levels; worse quality of life, lower physical activity index, lesser 6MWT distance and lesser quadriceps femoris muscle endurance. Unlike the ferritin plasma level, that correlates only with hemoglobin level and iron metabolism indices, TSAT showed the connection not only with the indicated parameters, but also with the BMI, SBP, physical activity index, 6MWT, quadriceps femoris muscle endurance (direct correlation) and with citrulline, IL-6, NTproBNP plasma levels and quality of life by MLHFQ (reverse correlation).

Key words: heart failure, iron deficiency, ferritin, transferrin saturation.