

Янова

ISSN 2312-7015

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# КАРДИОЛОГИЯ

ОТ НАУКИ К ПРАКТИКЕ

Факторы высокого  
серцево-сосудистого  
риска у больных на  
ревматоидный артрит

Кардиоваскулярные  
эффекты солнечного  
света

Аортокоронарное  
шунтирование  
при остром  
инфаркте миокарда  
осложнилось  
тромбозом  
шунта. Можно  
ли предупредить  
рецидив инфаркта?



**НАУЧНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ. ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Дослідження плазмової системи гемостазу в жінок із гострим коронарним синдромом без елевачії сегмента ST Нетяженко Н. В. ....	5
Влияние извитости коронарной артерии на объемную потерю кровотока у пациентов с коронарным синдромом X: экспериментальные данные Себов Д. М. ....	13
Особливості ремоделювання серця та судин у пацієнтів із гіпертонічною хворобою та супутнім цукровим діабетом 2 типу в залежності від поліморфізму гена AGTR1 Шалімова А. С., Біловол О. М., Кочуєва М. М., Просолєнко К. О., Молодан Д. В. ....	22
Факторы высокого сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидный артрит Соломенчук Т. М., Іванік О. С., Стеф'юк О. З., Білавка І. В., Хімко Н. Р. ....	30
Зміни відносного вмісту арахідонової кислоти у фосфоліпідах мембран еритроцитів і тромбоцитів – можлива патогенетична ланка розвитку фібриляції передсердь у хворих на ішемічну хворобу серця Лизогуб В. Г., Богдан Т. В., Мошковська Ю. О., Брюзгіна Т. С., Меркулова І. О. ....	38

**ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ**

Кардиоваскулярные эффекты солнечного света Чернышов В. А., Ермакович И. И. ....	47
Особливості перебігу хронічної серцевої недостатності з коморбідним залізодефіцитом, клініко-прогностичне значення корекції залізодефіциту Іванов В. П., Колесник М. О., Колесник О. М., Іванова Є. І. ....	61
D-dimer elevation and adverse outcomes Halaby R., Popma C. J., Cohen A., Chi G., Zacarkim M. R., Romero G., Goldhaber S. Z., Hull R., Hernandez A., Mentz R., Harrington R., Lip G., Peacock F., Welker J., Martin-Loeches I., Daaboul Y., Korjian S., Gibson C. M. ....	86

**СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ**

Аортокоронарное шунтирование при остром инфаркте миокарда осложнилось тромбозом шунта. Можно ли предупредить рецидив инфаркта? Батушкин В. В. ....	94
Роль дисліпемії в розвитку когнітивних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію Шманько О. В. ....	110

**ОПЫТ КОЛЛЕГ**

Острая сердечная недостаточность: что нужно знать практикующему врачу Верткин А. Л., Грицанчук А. М., Петровская Т. П. ....	121
--	-----

УДК 616.127-005.8:5

## Дослідження і в жінок із гос- без елевації с

Нетяженко Н. В.

Національний медичний універс

**Резюме.** У статті наведено аналізом без елевації сегмента ST, я виявлено протромботичні зміни сприятливого перебігу основног

**Ключові слова:** плазмовий гем

### ВСТУП

З метою стратифікації ризику ностичні шкали оцінки ймовірного синдрому без елевації сегмента ST частіше користуються TIMI та GUSTO. Було створено на основі результату клініко-демографічні чинники, такі як діабет (ЦД), артеріальна гіпертензія, зміни сегмента ST на ЕКГ, змін крові тощо [4, 5]. Незважаючи на оцінку ризику розвитку ускладнень гомі обмеження [6, 7].

Обструкція коронарної артерії є основною в розвиненому станом тромбозу [8]. Незважаючи на це, їх основні ризики, а питання доцільності функціональна активність тромбозу вих компонентів та інші, є дискусійними високим ризику за шкалою коронарне втручання (ПКВ), реконструкції тромбоцитів під час виборності [4]. У той же час поглиблене вивчення ринолітичної ланки плазмового зв'язку в чинних рекомендаціях зв'язку всіх систем гемостазу за той крові та підвищеної здатності чинників ризику несприятливого надзвичайно актуальним.

На особливу увагу щодо поглибленого зв'язку крові заслуговують жіночий рибіг захворювання, а виконання і помірного ризику не має ті в порівнянні з чоловіками [9].

Дослідження плазмової системи гемостазу в жінок із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST

5

Влияние извитости коронарной артерии на объемную потерю кровотока у пациентов с коронарным синдромом X: экспериментальные данные

13

Особенности ремоделирования сердца та судин у пацієнтів із гіпертонічною хворобою та супутнім цукровим діабетом 2 типу в залежності від поліморфізму гена AGTR1

22

Фактори високого серцево-судинного ризику в хворих на ревматоїдний артрит

30

Зміни відносного вмісту арахідонової кислоти у фосфоліпідах мембран еритроцитів і тромбоцитів – можлива патогенетична ланка розвитку фібриляції передсердь у хворих на ішемічну хворобу серця

38

human skin: quantification and -842.

A irradiation lowers systemic blood s. *Circulation Research*, vol. 105,

lers: Systematic review and meta-

istic insights into nitrite-induced search, vol. 104, pp. 796–804. of bioactive nitric oxide in human

ment of skin cancer. *Journal of the*

ine, vol. 364, no. 3, pp. 248–254.

in D3 (calcitriol) decreases athero- functions. *Arteriosclerosis, Throm-*

Reviews, vol. 35, no. 2, pp. 28–32.

ure lowering, vasoprotective, and op. 784–790.

ad.) *The Hygiene Hypothesis and*

институт терапії ім. А. Т. Малої

УДК 616.12-008.315:616.155.194

## Особенности перебігу хронічної серцевої недостатності з коморбідним залізодефіцитом. Клініко-прогностичне значення корекції залізодефіциту

Іванов В. П., Колесник М. О., Колесник О. М., Іванова Є. І.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

**Резюме.** Сьогодні велику увагу дослідників привертає проблема залізодефіциту, а також його поєднання з іншими частими захворюваннями людства. З цієї позиції доволі проблемним із практичної точки зору виглядає поєднання залізодефіциту та хронічної серцевої недостатності. У представленому огляді наведено літературні дані стосовно сучасного стану проблеми залізодефіциту, його епідеміологію, причини, зв'язок обміну заліза з іншими чинниками, розглянуто особливості перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих із коморбідним залізодефіцитом. Наведено сучасні дані стосовно клініко-прогностичної ефективності феротерапії, еритропоетинів та їх комбінованого застосування у хворих із хронічною серцевою недостатністю та різними варіантами залізодефіциту. Показано, що, незважаючи на низку досліджень із вивчення ефективності феротерапії та еритропоетинів у хворих із хронічною серцевою недостатністю та різними варіантами залізодефіциту, дані літератури виглядають доволі суперечливими. Це зумовлює подальше широкомасштабне вивчення проблеми.

**Ключові слова:** залізодефіцит, залізодефіцитна анемія, хронічна серцева недостатність, препарати заліза, еритропоетин.

### ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНІ СТАНИ: ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ПРИЧИНИ, ЗВ'ЯЗОК ОБМІНУ ЗАЛІЗА З ІНШИМИ ЧИННИКАМИ

В останнє десятиліття значну зацікавленість дослідників викликає проблема залізодефіцитного стану (ЗДС), яка є найпоширенішою патологією у світі, поступаючись лише респіраторним вірусним інфекціям. Залізодефіцитний стан розглядаються як універсальний «міждисциплінарний» клініко-лабораторний синдром, який призводить до порушення якості життя та працездатності, виникнення функціональних розладів у органах і системах і погіршення перебігу наявних хронічних захворювань [9, 28]. Нові досягнення в діагностиці та фармакотерапії не сприяють зниженню числа хворих на ЗДС, що змушує продовжувати наукові розробки щодо вирішення цієї проблеми [38].

Захворюваність на ЗДС на сьогодні носить характер «прихованої епідемії». Так, за даними ВООЗ, 3,6 млрд людей на планеті мають латентний ЗДС, а ще 1,8 млрд виявляють ознаки його крайнього прояву – залізодефіцитної анемії (ЗДА). За даними МОЗ України, поширеність і захворюваність на ЗДС становить 1 163,9 і 404,5 на 100 000 населення відповідно. Однак ця інформація стосується лише клінічно підтверджених випадків ЗДА [39], які у структурі всіх анемії складають близько 80 % [4]. За даними Демідової А. В. (2006) і Смірнкової Л. А. (2004), частота виявлення латентного ЗДС у популяції коливається від 19,5 до 30,0 % [19, 36].

Як було встановлено, поширеність ЗДА серед жінок, котрі працюють на промисловому підприємстві, трудова діяльність яких не пов'язана з дією шкідливих факторів, складала 5,9 %, у той час як серед тих, які мали контакт із гемато-

Залізодефіцитний стан розглядаються як універсальний «міждисциплінарний» клініко-лабораторний синдром, який призводить до порушення якості життя та працездатності, виникнення функціональних розладів у органах і системах і погіршення перебігу наявних хронічних захворювань.

Залізо є одним із найважливіших елементів у організмі людини та є у складі багатьох субстратів і ферментів, що відповідають за транспорт кисню до клітин, функціонування дихального ланцюга мітохондрій, окислювально-відновні клітинні реакції, антиоксидантний захист, функціонування нервової та імунної систем, синтезу ДНК тощо.

тропними факторами (органічні розчинники), – 36,4 %. Поширеність ЗДА серед студентів-медиків склала 13,7 %, а серед осіб літнього віку – 20,2–35,8 % [30]. Ці показники свідчать про те, що в цілому в Україні рівень захворюваності на ЗДА, яка є кінцевою стадією ЗДС, є достатньо високим.

Водночас спонтанне (без гематотропної терапії) виліковування латентного ЗДС протягом двох років спостерігається в 13,4 % жінок, у 60,0 % ЗДС носить перманентний характер, а в 26,6 % трансформується в маніфестну форму – ЗДА. Це свідчить про те, що проблема ЗДС потребує ретельного медичного контролю [31, 34, 36]. Стосовно поширеності ЗДС в інших країнах, то вона значно відрізняється, що зумовлено насамперед різним ступенем економічного розвитку, етнічними традиціями, геохімічними особливостями місця проживання, системою охорони здоров'я. Проаналізувавши дані літератури за державами Заходу, вчені дійшли висновку, що серед осіб похилого віку, які не отримували медичної допомоги, ЗДА трапляється в 1,1–5,0 % чоловіків і в 1,5–16,0 % жінок. За даними досліджень, у яких не брали до уваги статевий розподіл, частота ЗДА складала 4,0–4,5 %. Як свідчать результати досліджень, проведених у США та Канаді, частина осіб похилого віку, в яких вміст гемоглобіну був менше нижньої межі норми, досить широко коливається в залежності від причетності до тієї чи іншої етнічної чи соціально-економічної групи. Натомість дещо частіше такі стани спостерігаються в осіб похилого віку з низькими фінансово-економічними доходами [19, 36].

Залізодефіцитний стан – це клініко-гематологічний симптомокомплекс, який зумовлений дефіцитом заліза в організмі та змінами параметрів його метаболізму. Відсутність відповідного лікування ЗДС, як правило, призводить до зменшення концентрації гемоглобіну в еритроцитах, кількісних і якісних змін еритроцитів, клінічних проявів анемічної гіпоксії, сидеропенії та метаболічної інтоксикації [7].

Залізо є одним із найважливіших елементів у організмі людини та входить до складу багатьох субстратів і ферментів, що відповідають за транспорт кисню до клітин, функціонування дихального ланцюга мітохондрій, окислювально-відновні клітинні реакції, антиоксидантний захист, функціонування нервової та імунної систем, синтезу ДНК тощо [27, 38, 51, 86, 87]. Численними дослідженнями встановлено, що залізо є облігатним біоматеріалом, який відіграє суттєву роль у забезпеченні нормального функціонування клітин у всіх біологічних системах. Біологічна значущість заліза в організмі визначається його здатністю зворотно окислюватись і відновлюватись. Ця властивість забезпечує участь цього елемента в тканинному диханні, що є обов'язковою умовою існування будь-якої клітини на всіх етапах еволюції. Залізо як простетична група в комплексі з порфіринами входить до складу білків – хромопротеїнів, а у складі гема – до структури гемоглобіну та міоглобіну. У дослідженнях останніх років показано участь заліза в забезпеченні таких важливих процесів, як поділ клітин, клітинний і гуморальний імунітет, біосинтетичні процеси, метаболізм фізіологічно активних сполук. Залізо відіграє визначальну роль у енергетичному обміні; воно необхідне для нормального функціонування дофамінових рецепторів і нейронів мозку. Останнє в багатьох випадках проявляється аномалією поведінки людини та психічними порушеннями [14, 38]. Зазначені факти свідчать про глобальність негативних наслідків, до яких призводять порушення метаболізму заліза в людини.

З іншого боку, залізо є есенціальним елементом, який спричиняє токсичний вплив на організм за надлишкового накопичення. Так, надлишок вільного заліза призводить до локального ушкодження тканин за рахунок утворення вільних радикалів і активації життєдіяльності бактерій, що використовують залізо

для посилення процесів розриву зв'язків, що містяться в складі гемоглобіну, (негемових ферментів). У депозиті з білком феритином і гемс

У плазмі крові здорової людини вмісту спостерігається за на них станів. Натомість «нормальності латентного ЗДС [6, 31 зв'язок обміну заліза з метаболізмами марганець, кобальт, олово, кремній [24]. Тому цілком оч

Відповідно до запропонованої класифікації виділяють три стадії маніфестного ЗДС. Прелатентний ЗДС за збереження його в депо запасів заліза в депозиті ознак ЗДА. Маніфестний новий фонд заліза та про

Виділяють такі форми ЗДА: – хронічна постгеморагічна; – аліментарна ЗДА;

– ЗДА за підвищеного ступеня та дозрівання організму;

– ЗДА за недостатності заліза в організмі;

– ЗДА за недостатності заліза в організмі;

– ЗДА за порушення транспорту заліза;

Принципово будь-яке захворювання кровотеч, може бути (5–10 мл за добу, відповідно до норми заліза) вже через 1–1,5 роки сьогодні розглядається як і рахунок утилізації заліза біологічного, інфікування *H. pylori* є феротерапією анемії [40].

Основна кількість заліза в організмі людини знаходиться в макрофагах за його допомогою феропортину [31].

У плазмі основну транспортну функцію накопичення заліза бере участь лактоферин – секретів. Потреба організму в залізі за рахунок макрофагів і посилення чи пі

6,4 %. Поширеність ЗДА серед літнього віку – 20,2–35,8 % раїні рівень захворюваності високим.

і) вилікування латентного жінок, у 60,0 % ЗДС носить у формі маніфестну форму – ретельного медичного контролю країнах, то вона значно ступенем економічного розвитку місця проживання, ні літератури за державами того віку, які не отримували чоловіків і в 1,5–16,0 % жінок статевий розподіл, частота шлюбів, проведених у США гемоглобін був менше ніж легності від причетності до ти. Натомість дещо частіше жкими фінансово-економіч-

ий симптомокомплекс, який і параметрів його метаболізму, призводить до зменшення і якісних змін еритроцитів, метаболічної інтоксикації [7]. анізмі людини та входить до ають за транспорт кисню до ідрій, окислювально-відновування нервової та імунної жними дослідженнями вставий відіграє суттєву роль у зах біологічних системах. Біо-огу здатністю зворотно окисчує участь цього елемента в чування будь-якої клітини на в комплексі з порфіринами зі гема – до структури гемопоказано участь заліза в ачн, клітинний і гуморальний ічно активних сполук. Залізоюно необхідне для нормальзонів мозку. Останнє в багачодини та психічними пору-бальність негативних наслідіза в людини.

, який спричиняє токсичний Так, надлишок вільного за-за рахунок утворення вільщо використовують залізо

для посилення процесів розмноження [9]. В організмі дорослої людини в середньому міститься 3–4 г заліза (близько 40 мг на 1 кг маси тіла в жінок і близько 50 мг – у чоловіків). Більша частина заліза (60 %, або більше 2 г) міститься у складі гемоглобіну, близько 9 % – у міоглобіні, 1 % – у складі гемових і негемових ферментів. У депо 25–30 % заліза зберігається у зв'язаному вигляді з білком феритином і гемосидерином [45].

У плазмі крові здорової людини міститься 4–7 мг заліза. Зменшення його вмісту спостерігається за наявності дефіциту заліза внаслідок різних патологічних станів. Натомість «нормальна» концентрація заліза у плазмі не виключає наявності латентного ЗДС [6, 31]. Крім того, на сьогодні встановлено тісний взаємозв'язок обміну заліза з метаболізмом інших мікроелементів, таких як цинк, мідь, марганець, кобальт, олово, селен, нікель, хром, молібден, йод, ванадій, фтор і кремній [24]. Тому цілком очевидно, що ЗДС слід розглядати не лише як проблему обміну заліза, а як полімікроелементоз [30].

Відповідно до запропонованої Бурлевим В. А. та співавторами (2006) класифікації виділяють три стадії ЗДС: 1) прелатентний ЗДС, 2) латентний ЗДС; 3) маніфестний ЗДС. Прелатентний ЗДС характеризується лише зниженням запасів заліза за збереження його витрат на еритропоєз. Латентний ЗДС – повне виснаження запасів заліза в депо, початкові порушення еритропоєзу без лабораторних ознак ЗДА. Маніфестний ЗДС, або ЗДА виникає під час зниження гемоглобінового фонду заліза та проявляється симптомами анемії та гіпосидерозу [38].

Виділяють такі форми ЗДА [19]:

- хронічна постгеморагічна ЗДА (мено-, метрорагії та інші кровотечі);
- аліментарна ЗДА;
- ЗДА за підвищеного споживання заліза: вагітність і лактація, період зростання та дозрівання організму;
- ЗДА за недостатнього вихідного рівня заліза;
- ЗДА за недостатності резорбції заліза: постгастрорезекційна й гастральна ЗДА, анентеральна й ентерогенна ЗДА;
- ЗДА за перерозподільного дефіциту заліза: інфекційні та запальні процеси, бластоматозні захворювання;
- ЗДА за порушення транспорту заліза (гіпо- й атрансферинемія).

Принципово будь-яке захворювання, яке супроводжується розвитком прихованих кровотеч, може бути причиною ЗДС. Навіть за незначної крововтрати (5–10 мл за добу, відповідно щомісячно – 200–250 мл, що складає 100–125 мг заліза) вже через 1–1,5 роки з'являються ознаки ЗДА [44]. Інфікування *H. pylori* сьогодні розглядається як незалежний чинник розвитку ЗДС, який виникає за рахунок утилізації заліза бактеріями та зменшення його всмоктування. Крім того, інфікування *H. pylori* є однією з основних причин розвитку рефрактерної до феротерапії анемії [40].

Основна кількість заліза, необхідного організму для процесів синтезу, надходить із макрофагів за його рециркуляції зі старіючих еритроцитів. При цьому безпосереднє надходження заліза через мембрану в плазму відбувається за допомогою феропортину [9].

У плазмі основну транспорту функцію заліза виконує трансферин, а основну функцію накопичення заліза – феритин. Крім того, в метаболізмі заліза бере участь лактоферин – залізов'язуючий білок нейтрофілів і епітеліальних секретів. Потреба організму в залізі для гемопоезу, харчовий фактор і показник насичення залізом тканин є основними регуляторами виходу заліза з макрофагів і посилення чи пригнічення його абсорбції в кишечнику. Як встанов-

У плазмі крові здорової людини міститься 4–7 мг заліза. Зменшення його вмісту спостерігається за дефіциту заліза внаслідок різних патологічних станів.

Принципово будь-яке захворювання, яке супроводжується розвитком прихованих кровотеч, може бути причиною залізодефіцитного стану. Навіть за незначної крововтрати (5–10 мл за добу, відповідно щомісячно – 200–250 мл, що складає 100–125 мг заліза) вже через 1–1,5 роки з'являються ознаки залізодефіцитної анемії.

Сьогодні велику увагу дослідників привертає поєднання хронічної серцевої недостатності з різними коморбідними станами, які значно ускладнюють її перебіг. З цієї позиції доволі проблемним виглядає поєднання хронічної серцевої недостатності з анеміями, поширеність яких серед цих пацієнтів, за різними даними, становить від 4 до 55 %.

лено впродовж останніх років, роль універсального гуморального регулятора метаболізму заліза виконує гепсидин [26, 38, 52, 71, 90]. Зв'язок між гепсидином і метаболізмом заліза вперше встановлено С. Pigeon і співавторами (2001) [91]. У подальших дослідженнях було доведено, що гіперпродукція гепсидину під час інфекції та запалення може брати участь у патогенезі анемії за хронічних і запальних захворювань [65, 82, 83, 109]. Пізніше дослідники дійшли висновку, що гепсидин здійснює ефект блокування на транспортування заліза, включаючи різні типи клітин. З іншого боку, за анемічних і гіпоксичних станів спостерігається пригнічення синтезу гепсидину, що супроводжується збільшенням засвоєння заліза як з макрофагів, так і з кишечника. Паралельно відбувається індуковане гіпоксією збільшення рівня еритропоетину й еритропоетичної активності, що призводить до швидкої мобілізації заліза з ретикулоендотеліальних клітин і використання його для синтезу гемоглобіну [9, 38, 82]. Таким чином, гепсидин слід розглядати як ключовий залізорегуляторний гормон, медіатор анемії за хронічних і запальних захворювань і зв'язувальну ланку між станом природного імунітету та метаболізмом заліза. Отже, слід зробити припущення, що в майбутньому можливе застосування гепсидину та його антагоністів як засобів терапії за гемохроматозу й анемії, резистентних до дії еритропоетину [9].

### ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ ІЗ КОМОРБІДНИМ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТОМ

Однією з пріоритетних проблем сучасної медицини є хронічна серцева недостатність (ХСН), яка характеризується широкою розповсюдженістю, вкрай несприятливим прогнозом і вагомими фінансовими витратами [9, 41]. За даними національних реєстрів і епідеміологічних досліджень різних європейських країн, показник поширеності ХСН серед дорослого населення коливається від 1,5 до 5,5 % і зростає пропорційно віку, а в осіб віком понад 70 років сягає 10–15 %. Про серйозність прогнозу клінічно маніфестованої ХСН свідчить те, що приблизно половина цих пацієнтів помирає впродовж 4-х років, а серед хворих із III–IV функціональним класом (ФК) смертність протягом найближчого року сягає 50 %. До 40 % пацієнтів, які потрапили у стаціонар із приводу гострої декомпенсації ХСН, вмирають впродовж року, що певною мірою перевищує показники смертності навіть у пацієнтів із гострим коронарним синдромом [10]. Незважаючи на значні досягнення в лікуванні серцево-судинних захворювань, поширеність ХСН у загальній популяції неухильно зростає, та в найближчі 20–30 років слід очікувати її збільшення щонайменше на 40–60 %.

Сьогодні велику увагу дослідників привертає поєднання ХСН із різними коморбідними станами, які значно ускладнюють її перебіг. З цієї позиції доволі проблемним виглядає поєднання ХСН з анеміями, поширеність яких серед цих пацієнтів, за різними даними, становить від 4 до 55 % [2, 20, 35, 84, 106]. Такий великий розбіг показників пояснюється відсутністю єдиного підходу щодо діагностики анемії, гендерними відмінностями у віковому та статевому складі пацієнтів, наявністю супутньої патології, зокрема хронічної ниркової недостатності, артеріальної гіпертензії (АГ), і ступенем тяжкості серцевої недостатності [20, 69, 93].

Аналіз вивчення частоти ЗДА у хворих із ХСН показує, що її питома вага серед усіх варіантів анемії, які трапляються в цих пацієнтів, складає близько 20–30 % [20, 29, 42, 48]. За іншими даними, в 73 % хворих з анемією, яка розвинулася на тлі ХСН, діагностуються ознаки залізодефіциту (ЗД) [80]. У біль-

ше ніж половині пацієнтів з ний ЗД, який розцінюється як док високої імунозапальної і рих із ХСН функціонального З об'єм еритроциту (MCV) < 80 еритроцити (MCH) < 27 пг, щ тики з абсолютним ЗД і викл

Загальноновизнаним крит рівня феритину < 30 мкг/л як гострофазового білка під критерію абсолютного ЗД Napas J. N. і співавтори (200 ку в 37 хворих із ХСН IV ФК з ли виснаження запасів залі цих хворих становив 75 мкг, Відповідно до цього в більш FERRIC-HF і FAIR-HF [50, 85 вався рівень феритину < 10- ного ЗД – у межах 100–300 сичення трансферину заліза ЗД FERRIC-HF для хворих із

За даними Казанцевої Т. критеріями ВООЗ, у пацієн 28,5 %. У 46 % цих хворих є реність анемії збільшується і в 15 % – з II ФК відповідн маси міокарда лівого шлун влась із тривалістю ХСН і рі Автором підкреслюється про нем високочутливого C-реа низькими значеннями шви, Отже, наведені дані переко ном у хворих із ХСН, а наяв кими нейрогуморальними і

Досить складним питання на тлі маніфестованої ХСН. рих із ХСН (кардіоренальні) постину, що пояснює частий Слід також враховувати, що значення абсолютний ЗД, д ти, гемодіюція, депресія к каментозно зумовлене зниж хронічний запальний процес запальних цитокінів, що при втнку резистентності кісток

Натомість як найчастіші хворих із ХСН, більшість дос/ (псевдоанемія); анемію хрс або вітамінами; анемію, пс продукції еритропоетину; ан



ьного гуморального регулятора [52, 71, 90]. Зв'язок між гепсидином С. Pigeon і співавторами введено, що гіперпродукція гепти участь у патогенезі анемії за [3, 109]. Пізніше дослідники ділокування на транспортування оку, за анемічних і гіпоксичних тсидину, що супроводжується з, так і з кишечника. Паралельня рівня еритропоетину й ериидкої мобілізації заліза з рети- для синтезу гемоглобіну [9, 38, ключовий залізорегуляторний их захворювань і зв'язувальну іолізмом заліза. Отже, слід зро-е застосування гепсидину та латозу й анемії, резистентних

### РЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ФІЦИТОМ

ицини є хронічна серцева нею розповсюдженістю, вкрай зими витратами [9, 41]. За да-сліджень різних європейських го населення коливається від 5 віком понад 70 років сягає ніфестованої ХСН свідчить те, впродовж 4-х років, а серед тність протягом найближчого у стаціонар із приводу гострої до певною мірою перевищує им коронарним синдромом нні серцево-судинних захво- неухильно зростає, та в най- цонайменше на 40–60 %. тоєднання ХСН із різними ко- перебіг. З цієї позиції доволі , поширеність яких серед цих 55 % [2, 20, 35, 84, 106]. Та- тністю єдиного підходу щодо 'віковому та статевому скла- ма хронічної ниркової недо- тяжкості серцевої недостат-

оказує, що її питома вага се- пацієнтів, складає близько 73 % хворих з анемією, яка ізододефіциту (ЗД) [80]. У біль-

ше ніж половини пацієнтів з анемією на тлі ХСН діагностується функціональ- ний ЗД, який розцінюється як результат порушень метаболізму заліза внаслі- док високої імунізапальної активності [96]. Наявність у значної частини хво- рих із ХСН функціонального ЗД призводить до розвитку мікроцитозу (середній об'єм еритроциту (MCV) < 80 мкм) і гіпохромії (середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH) < 27 пг), що вимагає проведення диференціальної діагнос- тики з абсолютним ЗД і виключення «справжньої» ЗДА [3].

Загальновизнаним критерієм абсолютного ЗД вважається зменшення рівня феритину < 30 мкг/л [85]. Проте в умовах запалення вміст феритину як гострофазового білка підвищується, що знижує його інформативність як критерію абсолютного ЗД у хворих із хронічними захворюваннями. Так, Napas J. N. і співавтори (2006) під час дослідження пунктів кісткового моз- ку в 37 хворих із ХСН ІV ФК за NYHA та низькою фракцією викиду (ФВ) вияви- ли виснаження запасів заліза в 73 % випадків. Середній рівень феритину в цих хворих становив 75 мкг/л, а у хворих без ЗД – 211 мкг/л відповідно [80]. Відповідно до цього в більшості наукових досліджень у хворих з ХСН, зокрема FERRIC-HF і FAIR-HF [50, 85], для діагностики абсолютного ЗД використову- вався рівень феритину < 100 мкг/л, у той час як для діагностики функціональ- ного ЗД – у межах 100–300 мкг/л відповідно в поєднанні зі зниженням на- сичення трансферину залізом (НТЗ) < 20 % (так звані «прагматичні» критерії ЗД FERRIC-HF для хворих із ХСН).

За даними Казанцевої Т. А. (2010), поширеність анемії, діагностованої за критеріями ВООЗ, у пацієнтів із систолічною ХСН ІІ–ІV ФК за NYHA складала 28,5 %. У 46 % цих хворих виявлено ЗДА. Дослідником доведено, що поши- реність анемії збільшується з підвищенням ФК ХСН (у 33 % пацієнтів з ІІІ–ІV і в 15 % – з ІІ ФК відповідно) та її тривалості, збільшенням величини індексу маси міокарда лівого шлуночка (ЛШ). У свою чергу тяжкість анемії асоцію- валась із тривалістю ХСН і рівнем натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) [23]. Автором підкреслюється пряма залежність наявності анемії з підвищеним рів- нем високочутливого С-реактивного протеїну, наявністю протеїнурії та більш низькими значеннями швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і холестерину. Отже, наведені дані переконують, що ЗД є достатньо частим коморбідним ста- ном у хворих із ХСН, а наявність ЗДА в цих пацієнтів асоціюється з більш тяж- кими нейрогуморальними розладами та більш тяжким перебігом ХСН.

Досить складним питанням є визначення характеру та патофізіології анемії на тлі маніфестованої ХСН. Так, прогресивне погіршення функції нирок у хво- рих із ХСН (кардіоренальний синдром) призводить до зниження рівня еритро- поетину, що пояснює частий зв'язок анемії, ХСН і хронічної хвороби нирок [88]. Слід також враховувати, що серед потенційних чинників анемії за ХСН мають значення абсолютний ЗД, дефіцит вітамінів, мальабсорбція, мікрокровотра- та, гемодилуція, депресія кісткового мозку, стійкість до еритропоетину, меди- каментозно зумовлене зниження активності ангіотензинової системи, а також хронічний запальний процес. Анемія за ХСН може бути пов'язана з продукцією запальних цитокінів, що призводить до зниження синтезу еритропоетину, роз- витку резистентності кісткового мозку до стимуляції [37, 43, 52, 57, 82, 88].

Натомість як найчастіші патогенетичні варіанти анемії, які трапляються у хворих із ХСН, більшість дослідників виділяють: анемію за рахунок гемодилуції (псевдоанемія); анемію хронічних захворювань (АХЗ); анемію, пов'язану з ЗД або вітамінами; анемію, пов'язану з порушенням функції нирок і зниженням продукції еритропоетину; анемію, пов'язану з дією лікарських препаратів [63].

Серед потенційних чин- ників анемії за хронічної серцевої недостатності мають значення абсо- лютний залізодефіцит, дефіцит вітамінів, маль- абсорбція, мікрокрово- втрата, гемодилуція, депресія кісткового мозку, стійкість до еритропоетину, меди- каментозно зумовлене зниження активності ангіотензинової сис- теми, а також хронічний запальний процес.





ем «розведення» та характерна ючої крові [47]. Анемія, що ви ми (до яких належить і ХСН), має зням рівня прозапальних цито й вплив прозапальних цитокінів, ну і фактор некрозу пухлини-α) знемічний» ефект прозапальних чення синтезу еритропоєтину та ), прозапальні цитокіни збільшу- епатоцитами, макрофагами та энспорту заліза [54, 59, 61, 82, з прозапальних цитокінів бере я міокардіальної дисфункції та збіну крові [54].

ню роль відіграє застосування цього найбільш значимими є рменту (іАПФ), використання у – ендогенного інгібітора ери- ангіотензин-альдостеронової окриту, що максимально про- йому іАПФ. Після відміни пре- : 3–4 місяців [33]. Натомість у начимого зв'язку між застосу-

еннях указано на підвищення шкового тракту (в тому числі й : із захворюваннями серцево- запії [37, 57]. Під час прийому ) (75–100 мг) або антагоністів теч збільшується в 1,8 рази, а зування подвійної антитромбо- ими показниками відносного змолу супроводжується підви- непрямих антикоагулянтів – у 103].

ресування ХСН [20, 32]. Роль ула вивчена в багатьох дослі- лядається як несприятливий лений іншими чинниками, та- ФВ [50, 55]. Будучи незалеж- , анемія збільшує загальну та й зв'язок між смертністю та місяці спостереження за хво- 34 % відповідно до рівнів ге-

ною зниження якості життя юсті та переносимості фізич- функцій, збільшення ризику кож ускладнень медикамен- Натомість медикаментозна

корекція анемії сприяє суттєвому покращенню самопочуття пацієнтів та їх прогнозу [60, 69, 76].

Анемія значно погіршує перебіг ХСН і сприяє її прогресуванню за рахунок негативного впливу на функцію міокарда та нирок, периферичну мікроциркуляцію та нейрогуморальні системи [21]. Крім того, наявність анемії у хворих із ХСН призводить до суттєвого погіршення симптоматики, збільшення частоти використання діуретиків, розвитку медикаментозної рефрактерності до стандартної терапії ХСН і серцевої кахексії, збільшення частоти первинної та повторної госпіталізації [48, 100].

Так, у ретроспективному дослідженні OPTIME продемонстровано збільшен- ня ризику смерті та частоти повторних госпіталізацій (на 12 %) за рівня гемо- глобіну < 120 г/л. При цьому більш тяжкий ФК серцевої недостатності за NYHA асоціювався з більш низьким рівнем гемоглобіну та більш високим рівнем креатиніну крові [64]. За результатами мета-аналізу (проаналізовано більше 150 тис. пацієнтів із ХСН) смертність у групі з анемією практично вдвічі пере- вищила смертність у хворих без анемії (46,8 проти 29,5 %,  $p < 0,001$ ) незалеж- но від варіанту міокардіальної дисфункції [69]. Результати мета-аналізу 20 клі- нічних досліджень (проаналізовано близько 97 699 осіб із ХСН) підтвердили достовірну асоціацію анемії з високим ризиком смертельних наслідків, більш тяжким ФК за NYHA і більш низькою ФВ ЛШ [49].

Результати дослідження Blum M. і співавторів (2001) (аналіз 91 316 хво- рих, госпіталізованих із приводу гострої декомпенсації ХСН) переконують, що супутня анемія може виступати як потужний предиктор повторної госпіталі- зації, перевищуючи внесок супутньої АГ і ІХС. Згідно з результатами дослід- ження IN-CHF ризик річної летальності у хворих із ХСН і анемією склав 59 %, у той час як за даними дослідження Val-HeFT – 26 % [20]. У дослідженні RENAISSANCE (пацієнти з ФВ < 30 % і ХСН II–IV ФК) продемонстровано, що підвищення гемоглобіну на 1 г/дл у порівнянні з вихідним рівнем зменшувало ризик смерті на 15,8 % ( $p = 0,0009$ ), а ризик смерті або госпіталізації від серцевої недостатності – на 14,2 % ( $p < 0,0001$ ) відповідно. Крім того, вико- ристання багатофакторного аналізу показало, що анемія є значущим неза- лежним предиктором госпіталізації та смерті від ХСН за будь-якої її тяжкості [73]. Навіть незначне зниження гемоглобіну асоціюється з прогресуючою дилатацією ЛШ, тому логічно думати, що анемія робить вагомий внесок у про- гресування ремоделювання серця в пацієнтів із ХСН і негативно впливає на їх прогноз [22].

У відносно великому ( $n = 546$ ) проспективному дослідженні Janikowska E. A. та співавторів (2010) продемонстровано, що у хворих із ХСН зі зниженою ФВ ЗД (за «прагматичними» критеріями FERRIC-HF) був значущим незалежним пре- диктором сумарного ризику смерті або трансплантації серця впродовж 3-х ро- ків [72]. На відміну від цих даних, Parikh A. та співавтори (2011) не виявили істотного, незалежного від інших чинників зв'язку ЗД (за тими ж критеріями) з загальною та серцево-судинною смертністю в 574 амбулаторних хворих на ХСН. Відповідно до цього очевидно, що вплив ЗД на показники смертності за ХСН потребує подальших досліджень [89].

Несприятливий вплив анемії на прогноз пацієнтів із ХСН зумовлено прогресуючим ремоделюванням міокарда ЛШ в умовах нейрогуморальної активації, перевантаження об'ємом і хронічної гіпоксії. Зміни гемодинаміки, які відбу- ваються в пацієнтів із хронічною анемією та які описані в сучасній літературі, носять, як правило, різноплановий характер, що залежить від багатьох чинни-

Анемія значно погіршує перебіг хронічної сер- цевої недостатності та сприяє її прогресуван- ню за рахунок негатив- ного впливу на функцію міокарда та нирок, периферичну мікроциркуляцію та нейрогумо- ральні системи.

Несприятливий вплив анемії на прогноз пацієнтів із хронічною сер- цевою недостатністю зумовлено прогресу- ванням ремоделюван- ня міокарда ЛШ в умо- вах нейрогуморальної активації, переванта- ження об'ємом і хро- нічної гіпоксії.

ків, насамперед – від тривалості анемії та вихідного стану серцево-судинної системи, на тлі якого дебютує анемічний синдром.

У деяких експериментальних дослідженнях продемонстровано роль ЗД у розвитку діастолічної та систолічної дисфункції, гіпертрофії, дилатації та фіброзу міокарда [72]. Анемія може призводити до появи ознак серцевої недостатності навіть у пацієнтів без патології серця. Так, зміни, які відбуваються у хворих з анемією, у 89 % випадків пов'язані з ураженням ЛШ і проявляються, у першу чергу, розвитком гіпертрофії та збільшенням його маси. При цьому вираженість цих змін зростає за мірою збільшення тяжкості анемії [12]. Результати дослідження Ринчак П. І. (2010) свідчать про те, що наявність анемії у хворих із III–IV ФК за NYHA асоціюється з більш важкими порушеннями кардіогемодинаміки та функціонального стану серцево-судинної системи, більш суттєвим погіршенням функціонального статусу та якості життя пацієнтів [33].

Основним фактором компенсації анемії є збільшення серцевого викиду, що супроводжується зниженням постнавантаження та збільшенням переднавантаження, позитивними хроно- та інотропним ефектами. Зниження постнавантаження пов'язане з вазодилатацією та зменшенням внутрішньосудинного опору [13]. Зростання переднавантаження призводить до збільшення наповнення ЛШ, кінцево-діастолічного й ударного об'єму, зумовлюючи роботу серця в гіпердинамічному режимі [13, 16, 22]. Підвищення інотропної функції серця забезпечується дією катехоламінових і некатехоламінових інотропних чинників. Посилення активності симпатичної нервової системи за анемії та гіпоксична стимуляція хеморецепторів призводять до збільшення частоти серцевих скорочень [13]. Так, дослідження впливу анемії на показники центральної гемодинаміки за ХСН показало, що в переважній більшості пацієнтів (91 %) на початковому етапі відбувається інотропна стимуляція міокарда з розвитком гіперкінетичного типу кровообігу. При цьому дослідниками виявлено сильний зворотний кореляційний зв'язок ( $r = -0,78$ ,  $p < 0,05$ ) між величиною ФВ ЛШ і рівнем гемоглобіну. Отже, звертає увагу те, що важка анемія у хворих із ХСН на етапі компенсації кровообігу викликає своєрідну ендогенну інотропну стимуляцію ЛШ, що може призводити до прогресування СН і чинити негативний вплив на прогноз цих пацієнтів [20].

У свою чергу подальша компенсаторна перебудова гемодинаміки призводить до підвищення об'єму крові в ЛШ, а зростаючий кінцево-діастолічний об'єм призводить до дилатації серця. Збільшення об'єму ЛШ і підвищення скорочувальної напруги в його стінці можуть зумовити більш високу енергетичну вартість роботи дилатованого серця. При цьому споживання кисню міокардом збільшується, а ефективність роботи знижується. Як відомо, коронарний кровообіг за анемії посилений, проте його резерв обмежений унаслідок зниженої кисневої ємкості крові [13, 16]. Пропульсивна здатність серця знижується внаслідок виснаження резервних можливостей міокарда, відповідно до цього прогресує тяжкість клінічної картини міокардіальної дисфункції внаслідок постійного перевантаження ЛШ. Розвиток компенсаторної олігоцитемічної гіперволемії за анемії є додатковим навантаженням для міокарда, що за послаблення скорочувальної функції може викликати декомпенсацію кровообігу та призводити до прогресування ХСН [13, 16, 22].

Тривале збільшення серцевого викиду за анемії призводить до ремоделювання артерій еластичного типу, яке полягає в потовщенні стінки, збільшенні жорсткості та діаметра судин. Ці зміни сприяють прогресуванню гемодинамічних порушень, погіршенню умов роботи серця та прогресуванню атеросклерозу [13].

Поодинокі експериментальні дані до зменшення вмісту заліза та збільшення площі інтерстиції в 25 хворих на ХСН IV ФК за N-сплантацію серця [70]. Зниження експресії рецепторів було більш значним у разі анемії.

Проте, на думку Naito Y. та співавторів, із ХСН за дефіциту заліза в міокарді та погіршенні переносимості фізичної роботи порушення функції скелетних м'язів, нейрогуморальної активації, гіпероксигемії та кисню до тканин в умовах ЗДА.

Основним клінічним проявом анемії є за інших видів анемії. Її відмінні зміни виникають у слизових оболонках статевих органів. Ураження слизової оболонки рота. З'являються тріщини губ. У 25 % випадків спостерігається атрофія очей, огляду виявляються атрофічні кінчики та по краях, у більш вільній формі («географічний язик»). Кишечковий механізм механізму розвитку ЗДА та погіршення у хворих із ХСН представляє собою предмет подальшого вивчення та уточнення діагностики та розробки оптимізації лікування.

## КЛІНІКО-ПРОГНОСТИЧНА КОРЕКЦІЯ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Нині досить гостро стоїть питання цілі для зменшення симптоматичності, що результати досліджень терапії та засобів, що стимулюють, є однозначними [46].

Як правило, у реальній клінічній практиці наявності ЗДА, а цільові значення гемоглобіну  $> 120$  г/л [14]. Однак сучасне лікування ХСН повинно враховувати наявні порушення, які виникають на ґрунті неадекватно обґрунтованим є призначення антигіпоксичну, антигемістатичну та часно здійснюють регулювання гемодинаміки.

Під час лікування ЗДА першочерговою метою є використання добової дози препарату, що в середньому становить 100 мг заліза, а цільовим значенням є підвищення рівня гемоглобіну до нормального рівня, особливо в разі наявності анемії.

Основним фактором компенсації анемії є збільшення серцевого викиду, що супроводжується зниженням постнавантаження та збільшенням переднавантаження, позитивними хроно- та інотропним ефектами.

дного стану серцево-судинної м.

продемонстровано роль ЗД у пертрофії, дилатації та фіброзу і ознак серцевої недостатності, які відбуваються у хворих з ЛШ і проявляються, у першу зго маси. При цьому вираженості анемії [12]. Результати до наявності анемії у хворих із порушеннями кардіогемодинамічної системи, більш суттєвим життя пацієнтів [33].

більшення серцевого викиду, кення та збільшення передим ефектами. Зниження постленшенням внутрішньосудиня призводить до збільшення то об'єму, зумовлюючи роботу підвищення інотропної функції екатехоламінових інотропних ервової системи за анемії та пть до збільшення частоти серинемії на показники центральної більшості пацієнтів (91 %) муляція міокарда з розвитком лідниками виявлено сильний 0,05) між величиною ФВ ЛШ і важка анемія у хворих із ХСН ідну ендогенну інотропну стизання СН і чинити негативний

будова гемодинаміки призводий кінцево-діастолічний об'єм му ЛШ і підвищення скорочульш високу енергетичну вароживання кисню міокардом Як відомо, коронарний кровомежений унаслідок зниженої атності серця знижується внаарда, відповідно до цього продисфункції внаслідок постійної олігоцитемічної гіперволемії арда, що за послаблення скозцію кровообігу та призводити

її призводить до ремоделюванденні стінки, збільшенні жорстесуванню гемодинамічних посесуванню атеросклерозу [13].

Поодинокі експериментальні дані демонструють, що тривала ЗДА призводить до зменшення вмісту заліза в міокарді та асоціюється з його дисфункцією та збільшенням площі інтерстиціального фіброзу [79]. Цей факт підтверджено в 25 хворих на ХСН ІV ФК за NYHA та низькою ФВ, яким було виконано трансплантацію серця [70]. Зниження вмісту заліза, яке супроводжувалося збільшенням експресії рецепторів до трансферину та рівня НТЗ у сироватці крові, було більш значним у разі анемії.

Проте, на думку Naito Y. та співавторів (2009), дисфункція міокарда у хворих із ХСН за дефіциту заліза в міокарді носить легкий характер [79]. Основну роль у погіршенні переносимості фізичного навантаження, ймовірно, відіграють порушення функції скелетних м'язів і «негемодинамічні» наслідки посилення нейрогуморальної активації, пов'язаної з потребою у збільшенні транспорту кисню до тканин у умовах ЗД.

Основним клінічним проявом ЗДА є м'язова слабкість, яка не спостерігається за інших видів анемії. Її відносять до проявів тканинної сидеропенії. Атрофічні зміни виникають у слизових оболонках травного каналу, органів дихання, статевих органів. Ураження слизової оболонки травного каналу – типова ознака ЗД. Атрофічний процес також захоплює слизову оболонку губ і порожнини рота. З'являються тріщини губ і заїди в кутах рота (хейлоз), зміни зубної емалі. У 25 % випадків спостерігається глосит і зміни слизової оболонки рота. Під час огляду виявляються атрофічні зміни слизової оболонки язика, іноді тріщини на кінчику та по краях, у більш важких випадках – ділянки почервоніння неправильної форми («географічний язик») і афтозні зміни. Саме ураження шлунковокишкового є пусковим механізмом розвитку порочного кола, що сприяє подальшому розвитку ЗДА та погіршенню стану цих хворих [17]. Таким чином, ЗД у хворих із ХСН представляє собою важливу клінічну проблему, що потребує подальшого вивчення та уточнення патогенетичних механізмів, впливу на прогноз пацієнтів і розробки оптимальних способів фармакологічної корекції.

### КЛІНІКО-ПРОГНОСТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТУ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Нині досить гостро стоїть питання щодо значущості ЗД як нової терапевтичної цілі для зменшення симптомів, якості життя та прогнозу хворих із ХСН. Слід сказати, що результати досліджень із використанням препаратів заліза (феротерапія) та засобів, що стимулюють еритропоез (еритропоетинів), є доволі неоднозначними [46].

Як правило, у реальній клінічній практиці лікування ЗД проводять лише в разі наявності ЗДА, а цільовий рівень гемоглобіну у хворих із ХСН вважають > 120 г/л [14]. Однак сучасна фармакологічна стратегія лікування ЗД у хворих із ХСН повинна враховувати в обов'язковому порядку й характер метаболічних порушень, які виникають одночасно з порушенням обміну заліза. Патогенетично обґрунтованим є призначення, крім препаратів заліза, засобів, що чинять антигіпоксичну, антиоксидантну та мембраностабілізуючу дію та одночасно здійснюють регульовальний вплив на обмін фізіологічно активних сполук.

Під час лікування ЗДА перевагу надають високодозовим препаратам заліза з використанням добової дози двохвалентного заліза не менше 2 мг на кг ваги пацієнта, що в середньому становить 100–300 мг елементарного заліза. При цьому підбір препарату заліза проводиться емпірично, з урахуванням переносимості препарату, особливостей перебігу ЗДА та супутніх захворювань [14, 15].

Основним клінічним проявом залізодефіцитної анемії є м'язова слабкість, яка не спостерігається за інших видів анемії.

Як правило, у реальній клінічній практиці лікування залізодефіциту проводять лише за наявності залізодефіцитної анемії, а цільовий рівень гемоглобіну у хворих із ХСН вважають > 120 г/л.

Оптимальна тактика ведення хворих із залізодефіцитною анемією передбачає насичувальну та підтримувальну терапію.

Оптимальна тактика ведення хворих із ЗДА передбачає насичувальну та підтримувальну терапію. Тривалість насичувальної терапії залежить від темпів приросту показників гемоглобіну, складаючи в середньому 3–4 тижні. При цьому мінімально ефективна доза вільного заліза становить не менше 100 мг (оптимальна – 150–200 мг) на добу. Ефект застосування препаратів заліза слід вважати позитивним у разі підвищення концентрації гемоглобіну в середньому на 1 г/л за добу (або в межах 20 г/л кожні 3 тижні). Найбільш ранньою ознакою позитивного ефекту лікування є зростання кількості ретикулоцитів на 4–7 день від моменту призначення препарату [8].

Гемотрансфузії не є патогенетично обґрунтованим методом лікування ЗДА, їх використовують лише за життєвими показами. Препарати для парентерального застосування часто зумовлюють алергічні реакції (у тому числі й анафілактичний шок), флебіти, інфільтрати та абсцеси в місці введення, сидероз внутрішніх органів і в рідких випадках – саркоми м'яких тканин. Парентеральне введення препаратів заліза показано лише за наявності: порушення всмоктування заліза, гастректомії, ентеритів із синдромом мальабсорбції, резекції кишок, непереносимості та неефективності пероральних засобів, загострення пептичної виразки шлунка та 12-палої кишки.

У свою чергу застосування пероральних препаратів заліза досить часто ускладнюється диспепсичними розладами (дискомфорт, нудота, іноді блювання, діарея, закрепи), що обмежує їх використання, особливо в пацієнтів похилого та старечого віку з коморбідними шлунково-кишковими захворюваннями [36]. Натомість під час порівняння ефективності пероральних і парентеральних препаратів заліза на практиці показано дещо кращий клінічний ефект за меншої кількості побічних дій саме в останніх [105, 108]. Цей факт пояснюється тим, що внутрішньовенне введення заліза гарантовано забезпечує його швидку доставку в кістковий мозок.

Так, оцінка ефективності феротерапії з застосуванням парентеральних препаратів заліза впродовж 2–3 тижнів із наступним використанням пероральних форм на тлі стандартної терапії ХСН (іАПФ, бета-адреноблокатори, діуретики, дігосин) у 72 хворих із супутнім ЗД свідчила про підвищення рівнів сироваткового заліза та гемоглобіну на 98,5 і 16,5 % відповідно ( $p < 0,05$ ). Крім того, спостерігалось поліпшення показників центральної гемодинаміки (збільшення ФВ на 37,6 % і ударного об'єму – на 52,2 % відповідно,  $p < 0,05$ ) і зростання толерантності до фізичного навантаження на пробі з 6-хвилинним ходінням на 49,1 % ( $p < 0,05$ ). При цьому поліпшення показників насосної функції серця сприяло переходу ХСН на більш низький рівень ФК за NYHA лише в 10 % обстежених хворих [20].

Результати інших досліджень демонструють переконливий клінічний ефект застосування парентеральних препаратів заліза в пацієнтів із ХСН і супутньою ЗДА, що, крім достовірного збільшення рівня гемоглобіну, характеризувалося суттєвим зростанням ФВ ЛШ і функціонального стану нирок, підвищенням якості життя пацієнтів, зниженням ФК ХСН, плазмового рівня натрійуретичних пептидів і С-реактивного білка, зменшення частоти госпіталізацій у зв'язку з епізодами гострої декомпенсації ХСН [53, 101, 104].

Першу спробу корекції ЗД (середній рівень гемоглобіну – 112 г/л, НТЗ < 20 % і феритин < 100 мкг/л) у хворих із ХСН II–III ФК і ФВ < 40 % шляхом внутрішньовенного введення сахарози заліза (200 мг/добу впродовж 17 днів) зробили Volger A. P. і співавтори (2006) у рамках невеликого ( $n = 16$ ) відкритого неконтрольованого дослідження. Використання внутрішньовенного шляху введення

препарату заліза було зумовлено кишечнику внаслідок гіпертрофії. При цьому застосування препарату призвело до збільшення якості життя, збільшення середнього ФК за NYHA [53]. А тому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженню (2007) за участі 40 хворих парентеральним застосуванням:

Позитивні результати вики в пацієнтів із ХСН і супутнім лабагатоцентрове плацебо-контрольоване дослідження сахарози заліза 35 хвс був у межах 100–300 мкг/л. Пацієнтів було розподілено на дві групи: 1) рівень гемоглобіну до лікування в усіх пацієнтів оцінювали та максимальне споживання кінцева точка). Позитивний результат (збільшення толерантності до фізичного стану пацієнтів, було зареєстровано збільшення рівня гемоглобіну та споживання кисню [5, 85].

У багатоцентровому плацебо-контрольованому дослідженні оцінювали клінічну ефективність карбоксимальтоза заліза (з зниженою ФВ і супутнім ЗД) (цію ЗД проводили за формулою  $CI = \frac{CO \times 100}{BSA}$ , де  $CI$  – фактичний рівень гемоглобіну в людини,  $CO$  – ударний об'єм крові,  $BSA$  – площа поверхні тіла). Після усунення ЗД феротерапією (дозу 200 мг внутрішньовенно в лабораторний контроль пацієнтів заліза (кожні 2 місяця), у результаті поєднанні з НТЗ > 50 % або витку гемосидерозу введення рівня феритину < 400 мкг/л карбоксимальтоза заліза в результаті дослідження, через 6 місяців гемоглобіну збільшився від 119 до 312 мкг/л відповідно до поліпшення показників якості життя (збільшенням дистанції ходьби до точки), збільшенням рівня гемоглобіну, зменшення частоти приводу серцево-судинних захворювань саме відносно поліпшення

ЗДА передбачає необхідність продовження терапії залізом протягом 3-4 тижнів після досягнення цільових рівнів гемоглобіну та феритину (у середньому 3-4 тижнів після завершення терапії залізом). Тривалість застосування препаратів заліза залежить від концентрації гемоглобіну в крові на момент початку лікування (на 1 тижні). Найбільш ефективним є застосування

рунтованим методом застосування ЗДА казами. Препарати заліза викликають незначні побічні реакції (у тому числі запорові стільця в місці введення, біль у шлунку та м'яких тканин). Найбільш поширеною причиною непереносимості є наявність порушень всмоктування заліза в кишечнику, що призводить до низької абсорбції заліза з оральних засобів.

При застосуванні пероральних препаратів заліза частіше спостерігаються побічні реакції (дискомфорт, нудота, діарея, запор), особливо в місці введення в дванадцятипалу кишку кишковими засібками заліза (36). Найбільш поширеною причиною непереносимості є наявність порушень всмоктування заліза в кишечнику [108]. Цей факт сприяє тому, що застосування пероральних препаратів заліза забезпечує

застосуванням парентеральних форм заліза. Найбільш ефективними формами заліза є карбоксимальтоза заліза (карбоксимальтоза заліза), дитрансферин та феритин. Карбоксимальтоза заліза є найбільш ефективним препаратом заліза, який забезпечує найбільш швидке зростання гемоглобіну та феритину. Крім того, карбоксимальтоза заліза збільшує кількість заліза в організмі, зростає толерантність до фізичного навантаження на 49,1% (р < 0,001). При цьому зростає сприяє перенесенню більшої кількості тяжких хворих [24].

У пацієнтів з анемією, спричиненою дефіцитом заліза, застосування карбоксимальтози заліза призводить до збільшення гемоглобіну, зменшення частоти госпіталізації та зменшення тривалості госпіталізації у порівнянні з пероральними препаратами заліза [104].

У пацієнтів з анемією, спричиненою дефіцитом заліза, застосування карбоксимальтози заліза призводить до збільшення гемоглобіну на 1,1 г/дл (НТЗ < 20% ФК і ФВ < 40%), збільшенням внутрішньовенного заліза на 37 мг/добу впродовж 37 днів лікування. Найбільш ефективним препаратом заліза є карбоксимальтоза заліза (n = 15) в порівнянні з пероральними препаратами заліза [104].

препарату заліза було зумовлене ймовірним порушенням його всмоктування в кишечнику внаслідок гіперпродукції гелсидину в умовах хронічного запалення. При цьому застосування препаратів заліза супроводжувалося вірогідним поліпшенням якості життя, збільшенням дистанції 6-хвилинного ходіння та зменшенням середнього ФК за NYHA [53]. Аналогічні результати отримано й у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні Tobill J. E. та співавторів (2007) за участі 40 хворих із ХСН і ЗД (феритин < 100 мкг/л, НТЗ < 20%) і парентеральним застосуванням сахарози заліза [101].

Позитивні результати використання парентеральних форм заліза доведено в пацієнтів із ХСН і супутнім латентним ЗД і нормальним рівнем гемоглобіну. Так, багатоцентрове плацебо-контрольоване дослідження FERRIC-HF поставило більш амбітну мету – оцінити ефективність 4-місячного внутрішньовенного введення сахарози заліза 35 хворим, рівень феритину яких сягав < 100 мкг/л або був у межах 100–300 мкг/л відповідно в поєднанні зі зниженим НТЗ < 20%. Пацієнтів було розподілено на 2 групи: 1) рівень гемоглобіну < 12,5 г/дл (група з анемією); 2) рівень гемоглобіну від 12,5 до 14,5 г/дл (група без анемії). На тлі лікування в усіх пацієнтів оцінювали толерантність до фізичного навантаження та максимальне споживання кисню за даними спіровелоергометрії (первинна кінцева точка). Позитивний результат лікування, який характеризувався зростанням толерантності до фізичного навантаження, поліпшенням функціонального стану пацієнтів, було зареєстровано в усіх 35 хворих через 4,5 місяці. Крім того, у цих пацієнтів (як у групі хворих з анемією, так і без неї) за відсутності суттєвого збільшення рівня гемоглобіну зареєстровано суттєве підвищення ФК ХСН і споживання кисню [5, 85].

У багатоцентровому плацебо-контрольованому дослідженні FAIR-HF (n = 459) оцінювали клінічну ефективність внутрішньовенної терапії препаратом заліза (карбоксимальтоза заліза в дозі 200 мг/тиждень) у хворих із ХСН II–III ФК і зниженою ФВ і супутнім ЗД (критерії FERRIC-HF) [67]. Медикаментозну корекцію ЗД проводили за формулою Ganzoni для розрахунку кумулятивного дефіциту заліза, де кумулятивний дефіцит заліза (мг) = цільовий рівень гемоглобіну (г/дл) – фактичний рівень гемоглобіну (г/дл)  $\times$  2,4  $\times$  500 мг. При цьому цільовий рівень гемоглобіну в людини з масою тіла понад 35 кг становить 15 г/дл, а константа 500 мг у формулі відповідає середній величині задепонованого заліза. Після усунення ЗД феротерапію не відміняли, а переходили на підтримувальну дозу 200 мг внутрішньовенно кожні 4 тижні (максимально до 6-ти місяців). Лабораторний контроль пацієнтів містив також визначення показників обміну заліза (кожні 2 місяці), у разі рівня феритину > 800 мкг/л або > 500 мкг/л у поєднанні з НТЗ > 50% або гемоглобіном > 160 г/л для уникнення ризику розвитку гемосидерозу введення карбоксимальтози заліза припиняли. За зниження рівня феритину < 400 мкг/л, НТЗ < 45% і Hb < 160 г/л у динаміці прийом карбоксимальтози заліза відновлювали. Як засвідчили результати проведеного дослідження, через 6 місяців терапії в загальній групі хворих рівень гемоглобіну збільшився від 119 до 130 г/л, НТЗ – від 18 до 29% і феритину – від 52 до 312 мкг/л відповідно [67]. Такі зміни супроводжувалися вірогідним поліпшенням показників якості життя та зменшенням ФК за NYHA (первинна точка), збільшенням дистанції на пробі з 6-хвилинним ходінням незалежно від рівня гемоглобіну, зменшенням частоти випадків смерті від ХСН і госпіталізації з приводу серцево-судинних причин. Натомість найбільш переконливі дані саме відносно поліпшення прогнозу пацієнтів зареєстровано в групі з ЗДА [68].







ереносимості парентераль-  
ь, свідчить про високу пере-  
ворих на ХСН. Частота сер-  
ивості, активізації інфекції,  
відрізнялася від такої у гру-  
иділяється новій генерації  
комплекс, що характеризу-  
ждень) і кращим профілем  
иа заліза пройшла апроба-  
у пацієнтів із ХСН і ЗД.

ї у інших дослідженнях, де  
терапії, так і в поєднанні з  
ХСН і ЗД [97]. Крім того, до-  
на показники внутрішньо-  
функціональний стан ЛШ,  
зи сечогінних препаратів),  
огеніторних клітин, знижен-  
знення функції нирок [62,  
ХСН зумовлено протидією  
цією захоплення та синтезу

ь як основні препарати для  
сування цих засобів, крім  
ливих даних, які отримано  
хворих) одноцентрових не-  
е зменшення ФК ХСН, під-  
навантаження та ФВ ЛШ у  
л хворих на ХСН II–IV ФК за  
[25 г/л [11, 75]. Натомість  
з плацебоконтролем (з кіль-  
) достовірного збільшення  
зих впливів на перебіг ХСН  
умку дослідників, може по-  
ними ефектами, які супро-  
ме збільшенням в'язкості  
рім того, слід враховувати  
ібриноліз [107].

икористання еритропоети-  
на ХСН і анемію дало вели-  
е дослідження REDHF [77].  
зм гемоглобіну 90–120 г/л  
вплинула на сумарний ри-  
ка), а й асоціювалася з іс-  
дій, переважно тромбоем-  
хворих з АХЗ за хронічних  
ритропоетину [102]. Крім  
андомізованих пацієнтів  
етину та досягнення гемо-  
дносного ризику смерті на

34 % ( $p = 0,03$ ), інфаркту міокарда, госпіталізації з приводу СН та інсульту саме в пацієнтів із більшим рівнем гемоглобіну [98]. Таким чином, рекомендації організації NKF KDOQI 2007 року наголошують на використанні еритропоетинів для досягнення цільового рівня гемоглобіну тільки в діапазоні від 11,0 до 12,0 г/дл [81].

Досить цікаві дані наведено в результатах аналізу Silverberg D. S. і співавторів (2001), до якого ввійшло 32 пацієнти з ХСН III–IV ФК, ФВ ЛШ < 40 % і рівнем гемоглобіну від 10,0 до 11,5 г/дл. Отримані дані свідчили, що через 8 місяців комбінованої терапії (епоетин у комбінації з парентеральним залізом) спостерігалось зменшення ФК ХСН за NYHA з  $3,8 \pm 0,4$  до  $2,2 \pm 0,7$  ( $p < 0,0001$ ) і значне покращення ФВ ЛШ у порівнянні з плацебо [95]. Слід зауважити, що дані досліджень стосовно ефективності комбінованої терапії (еритропоетину та залізо) у хворих із ХСН доволі обмежені, оскільки наявність маніфестованої міокардальної дисфункції слугувала критерієм виключення в більшості трайлів, які вивчали ефективність цієї комбінації [58, 107]. Натомість відповідно до рекомендацій NKF KDOQI 2007 використання еритропоетинів у комбінації з препаратами заліза слід розглядати в пацієнтів із ЗДА за наявності ХСН і супутньої хронічної хвороби нирок [81].

### УЗАГАЛЬНЕННЯ

Незважаючи на наявність багатьох досліджень із вивчення ефективності феротерапії у хворих із ХСН і ЗД, дані літератури виглядають доволі суперечливими. Особливу проблему для науковців і практиків складають пацієнти з латентним ЗД. Саме відносно цих пацієнтів залишаються невизначеними терміни початку та тривалості феротерапії та цільові рівні показників обміну заліза. Крім того, не достатньо вивченим є питання про те, чи може корекція ЗД надати довгостроковий ефект, впливати на процеси ремоделювання міокарда, функціональний стан і прогноз хворих із ХСН. Остаточо не з'ясовано питання доцільності використання еритропоетинів та їх комбінацій із препаратами заліза за ХСН із різними формами ЗД. З огляду на нещодавні докази причетності еритропоетинів до більш високої смертності та істотного ризику виникнення тромбоемболічних ускладнень украй важливо було б продовжувати подальше вивчення цієї проблеми в багаточетрових рандомізованих контрольованих дослідженнях.

## Course peculiarities of chronic heart failure with comorbid iron deficiency. Clinical-prognostic significance of iron deficiency correction

Ivanov V. P., Kolesnik M. O., Kolesnik O. M., Ivanov Ye. I.

Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

**Summary.** Iron deficiency anemia is a frequent comorbidity of heart failure and is associated with poor outcomes. Anemia in patients with heart failure is a multifactorial and multidimensional problem. Iron deficiency anemia has been associated with older age, diabetes mellitus, chronic renal dysfunction, more advanced heart failure symptoms, lower peak exercise capacity, and worse health related quality of life metrics. Iron deficiency has also been shown to be a powerful predictor of rehospitalization rates and survival in chronic heart failure.