



Взаємозв'язок ферокінетичних показників зі станом кардіального ремоделювання у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім залізодефіцитом

М. О. Коновалова *A,B,C,D,E, Н. С. Михайловська A,B,C,E,F

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:
ішемічна хвороба серця, залізодефіцит, ферокінетика, кардіальне ремоделювання.

Патологія. 2023.
Т. 20, № 1(57).
С. 20-26

*E-mail:
mkonvalova94@gmail.com

Мета роботи – оцінити взаємозв'язок ферокінетичних показників зі станом кардіального ремоделювання у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) залежно від ступеня залізодефіциту.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 90 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження II–III ФК (35 чоловіків, 55 жінок, вік – 69 (61; 72) років). Усіх пацієнтів залежно від показників обміну заліза та гемограми поділили на чотири клінічні групи: I (n = 16) – хворі з залізодефіцитною анемією (ЗДА) легкого та середнього ступеня тяжкості; II (n = 15) – з абсолютним латентним залізодефіцитом (ЗД), III (n = 14) – із функціональним латентним ЗД; у IV (групу порівняння, n = 45) залучили хворих на ІХС без порушень обміну заліза. Оцінили показники кардіального ремоделювання, обміну заліза та їхній взаємозв'язок.

Результати. Під час аналізу стану ферокінетики у хворих на ІХС встановили зниження показників транспортного (сироваткове залізо, насичення трансферину залізом) і тканинного резерву (феритин) заліза на тлі зростання загальної та латентної залізов'язувальної здатності сироватки залежно від ступеня сидеропенії. У хворих з абсолютним ЗД порівняно з хворими без порушень обміну заліза зафіксували достовірно більший на 14,18 % розмір ППд (U = 2,0; p < 0,05), більше в 1,7 раза значення КДІ ЛШ (U = 4,0; p < 0,05), більший на 16 % ІММ ЛШ (U = 17,0; p < 0,05). Також у хворих із порушеннями ферокінетики спостерігали тенденцію до збільшення КДР ЛШ, КДО ЛШ, КСО ЛШ, КСІ ЛШ, ММ ЛШ, розміру Ао, ЛПд, ПШ, ТМШПд порівняно з пацієнтами без супутнього ЗД. У хворих з абсолютним ЗД встановили взаємозв'язки між рівнем феритину і ТМШПд (r = +0,84; p < 0,05); СЗ і ЛПд (r = -0,73; p < 0,05); ЗЗС та Ао (r = -0,78; p < 0,05); латентною ЗЗС і КСР ЛШ (r = +0,71; p < 0,05). У хворих із латентним ЗД виявили зв'язки лише між рівнем НТЗ та ІММ ЛШ (r = +0,60; p < 0,05). При функціональному залізодефіциті кореляції між показниками обміну заліза та кардіального ремоделювання не визначили.

Висновки. Інтенсивність процесів кардіального ремоделювання у хворих на ІХС і залізодефіцит зростає прямо пропорційно ступеню прогресування сидеропенії; це підтверджено відповідними кореляційними взаємозв'язками.

Key words:
coronary artery disease, iron deficiency, ferrokinetic parameters, cardiac remodeling.

Pathologia
2023; 20 (1), 20-26

The relationship between ferrokinetic parameters and the state of cardiac remodeling in patients with coronary artery disease with concomitant iron deficiency

M. O. Konovalova, N. S. Mykhailovska

The aim of the study: to assess the relationship between ferrokinetic parameters and the state of cardiac remodeling in patients with coronary artery disease (CAD) depending on the stage of iron deficiency (ID).

Materials and methods. The study involved 90 patients with CAD: stable angina pectoris II–III FC (35 men and 55 women, age – 69 (61; 72) years). All patients were divided into 4 clinical groups depending on the parameters of iron metabolism and hemogram: I (n = 16) – patients with absolute ID; II (n = 15) – with latent ID; III (n = 14) – with functional ID; IV (n = 45) – patients with CAD without iron metabolism disorders. The parameters of cardiac remodeling, iron metabolism and their relationship were analyzed.

Results. During the analysis of ferrokinetic parameters, a decrease in transport (serum iron, transferrin saturation) and tissue (ferritin) reserve of iron on the background of an increase in the total and latent iron-binding capacity depending on the stage of sideropenia was established. At the same time, latent iron-binding capacity in patients with absolute ID was less by 43 % than in patients with latent ID. Patients with latent ID demonstrated a significantly higher level of transferrin saturation by 59.9 % than in the group of patients with CAD without concomitant ID. Patients with absolute ID, compared to patients without iron metabolism disorders, demonstrated significantly higher size of RAd by 14.18 % (U = 2.0; p < 0.05); increase EDVI of LV in 1.7 times (U = 4.0; p < 0.05); higher value of LV MI by 16 % (U = 17.0; p < 0.05). Also, patients with ferrokinetics disorders demonstrated a tendency to increase LVIDd, EDV LV, ESV LV, ESVI, LV mass, Ao, RAd, RVd, IVSd compared to patients without concomitant ID. For patients with absolute ID, it was established that there a relationship between the level of ferritin and IVSd (r = +0.84; p < 0.05); serum iron and LAd (r = -0.73; p < 0.05); total iron-binding capacity and Ao (r = -0.78; p < 0.05); latent iron-binding capacity and LVIDs (r = +0.71; p < 0.05). Patients with latent ID demonstrated relationships only between the transferrin saturation and LV MI (r = +0.60; p < 0.05). There were no statistically significant correlation relationships between indicators of iron metabolism and cardiac remodeling in patients with CAD and functional ID.

Conclusions. The intensity of the processes of cardiac remodeling in patients with CAD and iron deficiency increases in direct proportion to the degree of progression of sideropenia, what is confirmed by the relevant correlation relationships.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – найпоширеніша форма серцево-судинних захворювань, що є провідною причиною смертності в Україні та світі [1]. За розрахунками Світового банку, в 2019 році Україна посідала перше місце за показником років життя, втрачених через передчасну смерть від серцево-судинних захворювань [2].

Анемію та дефіцит заліза часто виявляють у пацієнтів з ІХС і хронічною серцевою недостатністю (ХСН). У розвинених країнах поширеність дефіциту заліза в населення коливається від 10 % до 16 % залежно від статі, віку та раси [3]. Поширеність залізодефіцитної анемії становить від 2,6 % до 5,0 % [3]. Прихований дефіцит заліза в дорослого населення у країнах Європи становить 30–40 %. Дефіцит заліза виявили у 43 % пацієнтів із гострим коронарним синдромом і майже у 60 % хворих на ІХС [4].

Залізо відіграє провідну роль у транспортуванні та використанні кисню, росту та проліферації клітин, а також у функції мітохондрій [5,6]. Зниження рівня сироваткового заліза (СЗ) при ІХС пов'язане з підвищеним ризиком серцево-судинної смертності та виникнення інфаркту міокарда. Супутній залізодефіцит (ЗД) істотно знижує якість життя, фізичну активність таких пацієнтів і за наявності анемії, і без неї [7].

Відповідно до рекомендацій British Society of Gastroenterology (BSG) з ведення хворих на залізодефіцитну анемію 2021 р., наказу МОЗ України № 709 від 02.11.2015 року, оптимальним маркером залізодефіцитної анемії є феритин [8,9]. Але підвищення феритину як гострофазового білка під час запального процесу в організмі може маскувати дефіцит заліза [4,8]. Так, у хворих на ІХС при виникненні ХСН рівень цього маркера підвищується в умовах хронічного запалення, що персистує [10]. Отже, визначення феритину може бути недостатнім для точного та надійного оцінювання стану заліза для пацієнтів з ІХС, оскільки він відбиває тільки його запаси в організмі. Для врахування утилізованого заліза рекомендовано додатково вимірювати рівень насичення трансферину залізом (НТЗ) [5,8]. Дослідження обох маркерів дає змогу детальніше проаналізувати стан заліза в організмі й ідентифікувати пацієнтів з абсолютним латентним або функціональним дефіцитом заліза на тлі ІХС [7].

Відомо, що абсолютний дефіцит заліза визначають як істотне зниження або відсутність його запасів у кістковому мозку, печінці та селезінці [7,11]. Відповідно, функціональний дефіцит заліза виникає і при нормальному, й при підвищеному загальному запасі заліза в організмі, але яке недоступне для процесів еритропоезу [7,11].

Сучасні дослідження показали зв'язок захворюваності, смертності від ІХС та її гострих ускладнень у пацієнтів з абсолютним і функціональним ЗД [12,13]. Тяжкість розладів метаболізму заліза, що прогресує, пов'язана з вищими показниками смертності [14]. Наявність ЗД визнано однією з патогенетичних ланок ХСН та її прогресування [15]. У сучасних фундаментальних документах щодо діагностики й лікування серцевої недостатності залізодефіцит та анемія набули статусу окремої коморбідності [4,15]. У пацієнтів із ХСН навіть легка форма анемії асоційована з

погіршенням симптомів, зниженням якості життя та виживаності, обмеженням функціональних можливостей і підвищенням функціонального класу за NYHA [4,7]. У результаті наукових досліджень встановлено, що навіть функціональний ЗД асоційований зі збільшенням ризику захворюваності та смертності в пацієнтів старших вікових груп із СН [16–18].

За даними фахової літератури, у разі виникнення ЗД спостерігають порушення глобальної систолічної функції лівого шлуночка та зниження скоротливого резерву міокарда [17–21]. Дослідження із залученням лабораторних тварин показали, що латентний ЗД асоціюється зі структурними змінами в серці, які включають дилатацію лівого шлуночка з гіпертрофією міокарда, застійні явища в легенях і кардіальний фіброз [19,22,23]. Крім того, експериментальні моделі з ізольованим ЗД виявили кардіомегалію та порушення скорочувальної функції міокарда [19,24].

Уточнення потребують відомості щодо особливостей змін структурно-функціонального стану серця у хворих на ІХС залежно від ступеня залізодефіциту для вироблення індивідуалізованого підходу до ведення таких пацієнтів.

Мета роботи

Оцінити взаємозв'язок ферокінетичних показників зі станом кардіального ремоделювання у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від ступеня залізодефіциту.

Матеріали і методи дослідження

У подвійне відкрите дослідження в паралельних групах залучили 90 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження II–III ФК (35 чоловіків, 55 жінок, вік – 69 (61; 72) років), які перебували на стаціонарному лікуванні в терапевтичному та кардіологічному відділеннях КНП «Міська лікарня № 4» ЗМП (м. Запоріжжя). Усіх пацієнтів залежно від показників обміну заліза та гемограми поділили на чотири клінічні групи: I (n = 16) – хворі з залізодефіцитною анемією (ЗДА) легкого та середнього ступеня тяжкості; II (n = 15) – з абсолютним латентним ЗД; III (n = 14) – з функціональним латентним ЗД; у IV (групу порівняння, n = 45) залучили хворих на ІХС без порушень обміну заліза. Групи хворих зіставні за статтю, віком, характером супутніх захворювань.

ЗДА діагностували при зниженні рівня гемоглобіну (Hb у венозній крові <130 г/л у чоловіків і <120 г/л у жінок), зниженні рівня СЗ <8,8 нмоль/л, при рівні феритину <100 мкг/л, НТЗ <20 %. У цій групі 8 пацієнтів мали ЗДА легкого ступеня тяжкості (рівень гемоглобіну становив 110,5 (106,0; 114,5) г/л), 8 осіб – помірного (рівень гемоглобіну – 87,0 (83,5; 92,5) г/л).

Латентний залізодефіцит верифікували за такими критеріями: Hb у венозній крові >130 г/л у чоловіків, >120 г/л у жінок; рівень СЗ <8,8 нмоль/л; рівень феритину <100 мкг/л, НТЗ <20 % [10,25]. Функціональний ЗД діагностували, якщо Hb у венозній крові >130 г/л у чоловіків, >120 г/л у жінок, рівень СЗ <8,8 нмоль/л, вміст феритину – в межах 100–299 мкг/л, НТЗ <20 % [8].

ІХС верифікували за рекомендаціями European Society of Cardiology (ESC) з діагностики та лікування хронічного коронарного синдрому 2019 р. та чинним уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» (наказ МОЗ № 2857 від 23.12.2021 року). Наявність та етіологію супутнього анемічного синдрому встановили відповідно до рекомендацій British Society of Gastroenterology (BSG) з ведення хворих на залізодефіцитну анемію 2021 р., наказів МОЗ України № 709 від 02.11.2015 року та № 647 від 30.07.2010 року за редакцією від 29.07.2016 року. Для діагностики та верифікації ЗД використали критерії, що адаптовані для пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи [8, 10, 25].

Критерії залучення в дослідження – наявність письмової інформованої згоди; вік понад 18 років; діагностована залізодефіцитна анемія або латентний залізодефіцит; верифікована ІХС. Критерії виключення – відмова від участі в дослідженні; діагностовані в стаціонарі гострі кровотечі; документовані крововтрати в анамнезі впродовж пів року; тяжка анемія, що потребує гемотрансфузії; гемолітичні анемії; гіпо-, апластичні анемії; злоякісні пухлини, в тому числі кровотворних органів; В12-фолієводефіцитна анемія; парентеральне введення препаратів заліза терміном до 3 місяців; ХСН із ФВ ≤ 40 % або ІV ФК за NYHA; ХХН III–V ст.; гострий коронарний синдром; термін менше ніж 3 місяці після перенесеного гострого інфаркту міокарда та інсульту; імплантований або потреба в імплантації електрокардіостимулятора; тяжкі супутні захворювання, що супроводжувались органомною недостатністю; тяжкі психоневрологічні розлади.

Під час роботи дотримувались морально-етичних норм біоетики згідно з правилами ICH/GCP, Гельсінської декларації прав людини (1964 р.), Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 р.), а також чинним законодавством України.

Показники обміну заліза (феритин, СЗ, загальна залізов'язувальна здатність сироватки (ЗЗЗС)) визначили в клініко-біохімічній лабораторії ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМУ. Як значення латентної залізов'язувальної здатності сироватки (латентна ЗЗС) встановили різницю рівнів ЗЗЗС і СЗ. Насичення трансферину залізом визначили за формулою:

$$\text{НТЗ (\%)} = (\text{СЗ} \times 100) / \text{ЗЗЗС}.$$

Як референтні визначили такі значення: феритин 28–365 нг/мл, СЗ 8,8–29,9 нмоль/л, ЗЗЗС 45–76 ммоль/л, латентна ЗЗС 32,0–46,0 ммоль/л, НТЗ 16,0–50,0 %.

Для оцінювання особливостей кардіального ремоделювання використали ультразвуковий діагностичний сканер MyLab 50X («eSaote», Італія). Показники оцінювали відповідно до рекомендацій з виконання трансторакальної ехокардіографії Американського товариства з ехокардіографії (2019 р.).

Статистичне опрацювання даних здійснили за допомогою пакету програм Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США, № ліцензії JPZ804I382130ARCN10-J). Гіпотезу щодо розподілу кількісних показників перевірили за допомогою критерію Шапіро–Вілка. Оскільки всі

параметри не відповідали нормальному розподілу, то кількісні ознаки наведено як медіана та міжквартильний інтервал (Me; Q25–Q75), якісні – у відсотках. Для визначення відмінностей між групами застосували ранговий аналіз Краскела–Воліса з наступним попарним зіставленням за допомогою U-критерію Манна–Вітні з поправкою Бонфероні. Для оцінювання залежності між показниками клінічної гемограми, обміну заліза та ремоделювання міокарда виконали кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнта кореляції Спірмена. Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

Оцінили гематологічні та ферокінетичні показники у хворих на ІХС, визначили їхні особливості залежно від ступеня залізодефіциту (табл. 1).

У хворих на ІХС із супутньою ЗДА рівень гемоглобіну, кількість еритроцитів і колірний показник достовірно менше на 28,0 % ($U = 1,5$; $p < 0,05$), на 38,5 % ($U = 1,0$; $p < 0,05$) та на 19,0 % ($U = 1,0$; $p < 0,05$) відповідно, ніж у хворих на ІХС без ознак ЗД. У хворих цієї групи виявили також вірогідно нижчий на 41 % рівень СЗ ($U = 15,5$; $p < 0,05$) і нижчий у 4,5 раза рівень феритину ($U = 7,0$; $p < 0,05$), ніж у пацієнтів без порушення обміну заліза. Зазначимо, що рівень феритину у хворих із ЗДА достовірно нижчий на 60 %, ніж у групі з функціональним латентним ЗД ($U = 9,0$; $p < 0,05$) та на 31,4 % менше, ніж у групі з абсолютним латентним ЗД ($U = 15,0$; $p < 0,05$). Виявили тенденцію до вищого рівня ЗЗЗС, що визначає загальну доступну кількість локусів зв'язування заліза в трансферині, у хворих із ЗДА, ніж у хворих без порушень обміну заліза ($U = 1,0$; $p \approx 0,05$). Латентна ЗЗЗС, що характеризує потенційну здатність сироватки крові зв'язувати залізо, у хворих із ЗДА в 2,06 раза більша, ніж у хворих без порушень обміну заліза ($U = 3,0$; $p < 0,05$). Також у хворих із супутньою ЗДА порівняно з хворими без порушень обміну заліза зафіксували вірогідно нижчий у 2,3 раза рівень НТЗ ($U = 4,0$; $p < 0,05$), що відбиває співвідношення концентрації заліза в сироватці крові до загальної можливості трансферину переносити залізо.

У хворих з абсолютним латентним ЗД рівень СЗ достовірно нижчий на 34 % порівняно з хворими без порушення обміну заліза ($U = 1,5$; $p < 0,05$). Поряд із цим, у цій групі зафіксували вірогідно нижчий на 62,1 % рівень НТЗ ($U = 4,0$; $p < 0,05$) і вищий на 35,0 % рівень латентної ЗЗС ($U = 11,0$; $p < 0,05$), ніж у групі хворих на ІХС без супутнього ЗД. Крім того, у пацієнтів з абсолютним латентним ЗД виявили тенденцію до зниженого рівня феритину порівняно з хворими без порушень обміну заліза ($U = 11,0$; $p \approx 0,05$). Аналогічну особливість встановили в обстежених із функціональним латентним ЗД: достовірно нижчий на 52 % рівень СЗ ($U = 3,5$; $p < 0,05$) і менший в 2,18 раза рівень НТЗ ($U = 2,0$; $p < 0,05$), ніж у хворих без порушень обміну заліза.

Надалі для оцінювання впливу стану обміну заліза на показники кардіального ремоделювання у хворих на ІХС здійснили їхній аналіз залежно від ступеня залізодефіциту (табл. 2).

Таблиця 1. Гематологічні та ферокінетичні показники у хворих на ІХС

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ІХС із супутнім ЗД (n = 45)			Хворі на ІХС без супутнього ЗД (n = 45)
	ЗДА (n = 16)	Абсолютний латентний ЗД (n = 15)	Функціональний латентний ЗД (n = 14)	
Кількість еритроцитів, $\times 10^{12}/л$	2,65 (2,44; 3,70)*	4,16 (4,11; 4,30)	3,10 (2,97; 3,18)	4,31 (4,07; 4,60)
Нв, г/л	108,0 (86,0; 113,0) *	137,0 (128,0; 155,0)	134,0 (127,0; 139,0)	150,0 (143,0; 158,0)
КП, од.	0,77 (0,72; 0,81)*	0,95 (0,89; 1,01)	0,81 (0,79; 0,81)	0,95 (0,91; 1,00)
СЗ, нмоль/л	6,70 (3,35; 8,90)*	7,50 (3,30; 7,80)*	5,50 (2,75; 8,20)*	11,40 (11,05; 15,85)
Феритин, нг/мл	60,5 (33,4; 70,3)*#^	88,2 (47,1; 100,0)	151,4 (124,5; 275,2)	273,3 (71,5; 325,3)
ЗЗЗС, ммоль/л	88,00 (79,35; 95,70)	62,10 (51,40; 68,20)	54,04 (46,80; 64,25)	49,70 (46,65; 68,8)
Латентна ЗЗС, ммоль/л	77,60 (70,40; 89,10)*	57,70 (49,40; 64,90)*	44,65 (36,50; 59,50)	37,55 (32,05; 52,95)
НТЗ, %	10,82 (4,60; 17,46)*	9,51 (7,14; 13,90)*	11,52 (6,32; 13,50)*	25,11 (20,88; 34,13)

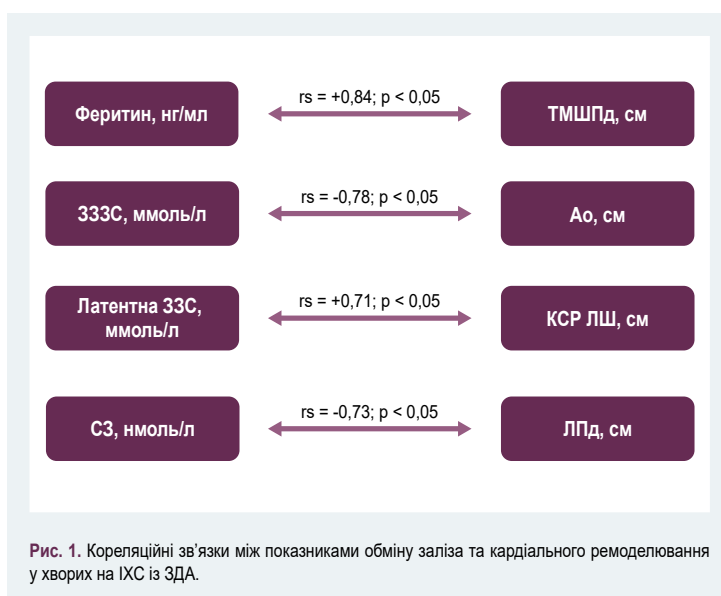
*: вірогідність розбіжностей порівняно з хворими без порушень обміну заліза ($p < 0,05$); #: вірогідність розбіжностей між хворими з абсолютним і функціональним ЗД ($p < 0,05$); ^: вірогідність розбіжностей між хворими з абсолютним і латентним ЗД ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Показники кардіального ремоделювання у хворих на ІХС залежно від ступеня залізодефіциту

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ІХС із супутнім ЗД (n = 45)			Хворі на ІХС без супутнього ЗД (n = 45)
	ЗДА (n = 16)	Абсолютний латентний ЗД (n = 15)	Функціональний латентний ЗД (n = 14)	
Ао, см	2,85 (2,56; 3,03)	2,61 (2,31; 2,88)	2,82 (2,52; 3,30)	2,75 (2,47; 3,06)
ЛПд, см	3,86 (3,69; 4,18)	3,69 (3,49; 4,26)	3,84 (3,69; 4,07)	3,46 (3,45; 4,18)
КДР ЛШ, см	5,23 (4,70; 5,61)	4,98 (4,79; 5,11)	4,78 (4,21; 5,30)	4,98 (4,59; 5,02)
КДО ЛШ, мл	145,1 (57,4; 182,0)	126,8 (114,6; 181,4)	133,3 (73,2; 160,4)	126,1 (102,1; 160,7)
КДІ, мл/м ²	83,5 (63,4; 92,8)*	69,7 (49,8; 88,4)	73,9 (44,1; 90,6)	49,2 (38,7; 72,1)
КСР ЛШ, см	3,46 (3,15; 3,84)	3,38 (2,88; 3,72)	3,23 (3,12; 3,30)	3,25 (2,73; 3,58)
КСО ЛШ, мл	65,1 (42,5; 84,1)	50,6 (36,3; 56,6)	53,0 (32,8; 81,0)	42,1 (30,5; 49,8)
КСІ, мл/м ²	33,70 (18,50; 44,30)	31,95 (23,90; 52,90)	33,30 (19,80; 55,90)	23,80 (14,60; 26,90)
ТМШПд, см	1,20 (1,03; 1,25)	1,11 (1,03; 1,16)	1,12 (1,07; 1,20)	1,11 (1,03; 1,18)
ТЗСЛШд, см	1,1 (1,03; 1,15)	1,03 (1,03; 1,12)	1,10 (1,07; 1,20)	1,03 (1,00; 1,05)
ВТС ЛШ, у. о.	0,45 (0,44; 0,48)	0,43 (0,38; 0,45)	0,45 (0,45; 0,50)	0,43 (0,39; 0,46)
ММ ЛШ, г	244,0 (198,0; 320,0)	238,0 (188,0; 269,5)	236,0 (166,0; 270,0)	229,0 (181,0; 271,5)
ІММ ЛШ, г/м ²	136,5 (127,0; 159,0)*	134,0 (108,0; 140,0)	134,0 (109,0; 139,0)	117,5 (94,5; 133,3)
ФВ%, за Сімпсоном	55,0 (52,0; 61,0)	55,0 (51,0; 58,0)	52,0 (46,0; 60,0)	55,0 (49,0; 60,0)
СТЛА, мм рт. ст.	21,0 (14,5; 23,5)	19,5 (17,0; 21,0)	17,0 (17,0; 18,0)	18,5 (17,0; 21,0)
ПШд, см	3,23 (3,12; 3,34)	2,73 (2,65; 2,88)	2,78 (2,59; 3,28)	2,65 (2,59; 3,25)
ППд, см	4,02 (3,70; 4,31)*	3,43 (3,23; 3,54)	3,74 (3,56; 3,87)	3,45 (3,27; 3,82)

*: вірогідність розбіжностей порівняно з хворими без порушень обміну заліза ($p < 0,05$); Ао: розмір аорти на рівні клапанного кільця; ЛПд: передньо-задній розмір лівого передсердя в діастолу; КДР: кінцево-діастолічний розмір; КДО: кінцево-діастолічний об'єм; КДІ: кінцево-діастолічний індекс; КСР: кінцево-систолічний розмір; КСО: кінцево-систолічний об'єм; КСІ: кінцево-систолічний індекс; ТМШПд: товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу; ТЗСЛШд: товщина задньої стінки ЛШ в діастолу; ВТС: відносна товщина стінки; ММ ЛШ: маса міокарда лівого шлуночка; ІММ ЛШ: індекс маси міокарда; ФВ: фракція викиду; СТЛА: середній тиск у легеневій артерії; ПШд: розмір правого шлуночка у діастолу; ППд: передньо-задній розмір правого передсердя в діастолу.

У хворих із ЗДА порівняно з хворими без порушень обміну заліза зафіксували вірогідно більший на 14,18 % розмір правого передсердя ($U = 2,0$; $p < 0,05$); більше в 1,7 раза значення КДІ ЛШ ($U = 4,0$; $p < 0,05$); більший на 14 % ІММ ЛШ ($U = 17,0$; $p < 0,05$). У хворих цієї групи виявили також тенденцію до збільшення КДР ЛШ, КДО ЛШ, КСО ЛШ, КСІ ЛШ, ММ ЛШ, розміру Ао, ЛПд, ПШ, ТМШПд порівняно з пацієнтами без супутнього ЗД. У хворих із латентним і функціональним залізодефіцитом спостерігали аналогічну спрямованість цих показників, що не досягла рівня статистичної значущості. Не виявили достовірні відмінності між групами хворих на ІХС із різним ступенем залізодефіциту за показниками, що характеризують структурно-функціональний стан серця. Фракція викиду вірогідно не відрізнялася в усіх групах, свідчила про переважне збереження систолічної функції ЛШ; у хворих груп дослідження переважав перший тип діастолічної дисфункції ЛШ (порушення релаксації).



Шляхом кореляційного аналізу встановили низку зв'язків між показниками обміну заліза та кардіального ремоделювання у хворих на ІХС і супутній дефіцит заліза. Так, у хворих із ЗДА (рис. 1) визначили кореляційні зв'язки між рівнем феритину та товщиною міжшлуночкової перетинки ($r = +0,84$; $p < 0,05$); СЗ і поперечним розміром лівого передсердя ($r = -0,73$; $p < 0,05$); ЗЗС і поперечним розміром аорти ($r = -0,78$; $p < 0,05$), латентною ЗЗС і кінцевим систолічним розміром лівого шлуночка ($r = +0,71$; $p < 0,05$). Це свідчить про асоціацію показників ферокінетики зі структурно-функціональними параметрами серця у хворих на ІХС з абсолютним залізодефіцитом.

У хворих із латентним ЗД виявили зв'язки лише між рівнем НТЗ та ІММ ЛШ ($r = +0,60$; $p < 0,05$); це підтверджує клінічне значення НТЗ як маркера латентного залізодефіциту в процесах кардіального ремоделювання. Зауважимо, що в групі хворих із функціональним ЗД не встановили достовірні кореляційні зв'язки між показниками кардіального ремоделювання й обміну заліза.

Обговорення

Під час аналізу показників ферокінетики встановили поступове зниження показників транспортного та тканинного резерву заліза на тлі зростання загальної та латентної залізозв'язувальної здатності сироватки залежно від ступеня сидеропенії. Так, у хворих на ІХС із супутньою ЗДА виявили вірогідно менші значення рівня феритину, сироваткового заліза та гемоглобінового фонду порівняно і з групами з функціональним, латентним ЗД, і без нього. Латентна ЗЗС у хворих із ЗДА в 2,06 раза більша, ніж у пацієнтів без порушень обміну заліза ($U = 3,0$; $p < 0,05$). У хворих із супутньою ЗДА порівняно з пацієнтами без порушень обміну заліза зафіксували також вірогідно менший у 2,3 раза рівень НТЗ ($U = 4,0$; $p < 0,05$).

У хворих з абсолютним латентним ЗД рівень СЗ достовірно нижчий на 34 % порівняно з пацієнтами без порушення обміну заліза ($U = 1,5$; $p < 0,05$). У цій групі зафіксували також вірогідно менший на 62,1 % рівень НТЗ ($U = 4,0$; $p < 0,05$) і більший на 35 % рівень латентної ЗЗС ($U = 11,0$; $p < 0,05$), ніж у групі хворих на ІХС без супутнього ЗД. Аналогічну особливість виявили у хворих із функціональним латентним ЗД: достовірно нижчий на 52 % рівень СЗ ($U = 3,5$; $p < 0,05$) і менший у 2,18 раза рівень НТЗ ($U = 2,0$; $p < 0,05$), ніж у хворих без порушень обміну заліза. Ці результати збігаються з сучасними науковими даними щодо особливостей змін показників ферокінетики залежно від ступеня залізодефіциту [25–27].

Відомо, що системний залізодефіцит має негативний вплив на стан міокарда, що пов'язаний із погіршенням скорочувального резерву, прогресуванням систолічної дисфункції [17], дилатацією та гіпертрофією шлуночків [16,27,28]. Одержали відомості щодо асоціації порушень обміну заліза та ремоделювання передсердь навіть при збереженні фракції викиду лівого шлуночка [28,29]. Результати нашого дослідження доповнюють міжнародні дані щодо особливостей ремоделювання серця на тлі супутнього залізодефіциту. Так,

у хворих з абсолютним залізодефіцитом спостерігали достовірне збільшення об'ємних і лінійних показників серця та вираженості гіпертрофії ЛШ порівняно з хворими без супутнього ЗД. Подібні тенденції спостерігали у хворих із функціональним і латентним ЗД, але вони не досягли рівня статистичної значущості.

Результати, що отримали, можна пояснити прогресуванням патологічних процесів у міокарді на клітинному рівні при збільшенні ступеня залізодефіциту. За даними фахової літератури, наявність залізодефіциту асоційована з безпосереднім порушенням функції кардіоміоцитів у хворих на серцево-судинну патологію. У дослідженні V. Melenovsky [30] встановили знижений вміст заліза у тканинах лівого шлуночка при серцевій недостатності незалежно від наявності анемії, що супроводжувався зменшенням експресії АФК-захисних ферментів (каталази, глутатіонпероксидази та супероксиддисмутизи) і спричиняло загострення мітохондріальної дисфункції. Дефіцит заліза пов'язують із морфологічними змінами в мітохондріях, як-от збільшенням розміру та зменшенням крист [31], а також із функціональними порушеннями: зниженням продукування АТФ, пошкодженням мітохондріальної ДНК, посиленням глюконеогенезу [32], збільшенням виробництва молочної кислоти [33], зниженням мітохондріального біогенезу [34]. Крім мітохондріальної дисфункції, експериментальні моделі міокарда з залізодефіцитом показали змінений обмін іонів Ca^{2+} зі зрушенням у бік гліколітичного метаболізму, що продукує молочну кислоту [24].

У нашому дослідженні виявили зв'язок показників обміну заліза зі структурно-функціональним станом серця у хворих на ІХС, що цілком узгоджується з відомими науковими даними. Chen Y. et al. [35] під час дослідження хворих із супутнім ЗД та ознаками кардіального ремоделювання на тлі ІХС встановили кореляційні зв'язки між ІММ ЛШ і значеннями ЗЗС ($r = +0,34$; $p = 0,005$), гемоглобіну ($r = -0,28$; $p = 0,026$). Крім того, виявили негативні кореляції між ІММ ЛШ і рівнями сироваткового заліза, феритину. В дослідженні, яке здійснили, виявили: ІММ ЛШ позитивно корелював із насиченням трансферину залізом тільки у групі хворих із латентним ЗД. Втім, встановили низку кореляційних зв'язків між показниками кардіального ремоделювання та ферокінетики у хворих з абсолютним ЗД: між рівнем феритину та товщиною міжшлуночкової перетинки ($r = +0,84$; $p < 0,05$); СЗ і поперечним розміром лівого передсердя ($r = -0,73$; $p < 0,05$); ЗЗС і поперечним розміром аорти ($r = -0,78$; $p < 0,05$), латентною ЗЗС і кінцевим систолічним розміром лівого шлуночка ($r = +0,71$; $p < 0,05$). Це підтверджує негативний вплив абсолютного та латентного залізодефіциту на процеси кардіального ремоделювання. У разі функціонального латентного залізодефіциту, що характеризується збереженням тканинним запасом заліза в організмі, не виявили кореляції між показниками обміну заліза й кардіального ремоделювання.

Висновки

1. Інтенсивність процесів кардіального ремоделювання у хворих на ІХС і супутній залізодефіцит зростає

прямо пропорційно ступеню прогресування сидеропенії. Це підтверджено збільшенням об'ємних і лінійних показників серця та вираженості гіпертрофії ЛШ порівняно з хворими без супутнього залізодефіциту.

2. У хворих на ІХС і ЗДА виявили зв'язок усіх ферокінетичних показників (СЗ, рівня феритину, ЗЗС, латентної ЗЗС) зі структурно-функціональними параметрами серця, а при абсолютному латентному залізодефіциті провідну роль у цих асоціаціях відіграють рівень феритину та насичення трансферину залізом. У разі функціонального латентного залізодефіциту не визначили кореляції між показниками обміну заліза та кардіального ремоделювання.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні ефективності комплексної терапії ІХС, що перебігає на тлі анемічного синдрому.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету: «Клініко-патогенетичні, прогностичні та лікувально-діагностичні аспекти кардіоаскулярної патології з різними коморбідними станами», № держреєстрації 0118U007138 (2018–2023).

Конфлікт інтересів:

відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 31.01.2023

Після доопрацювання / Revised: 20.02.2023

Прийнято до друку / Accepted: 14.03.2023

Відомості про авторів:

Коновалова М. О., PhD аспірант каф. загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-3387-5802

Михайловська Н. С., д-р мед. наук, професор, зав. каф. загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-6781-9406

Information about authors:

Konovlova M. O., MD, PhD student of the Department of General Practice (Family Medicine) and Internal Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Mykhailovska N. S., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of General Practice (Family Medicine) and Internal Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

References

- [1] Sirenko, Yu. M. (2022). Stan problemy sertsevo-sudynnoi zakhvoriuvanosti ta smertnosti v Ukraini [The state of the problem of cardiovascular morbidity and mortality in Ukraine]. *Liky Ukrainy*, (2), 11-14. [in Ukrainian]. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2022.2\(258\).264084](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2022.2(258).264084)
- [2] Kotseva, K., De Backer, G., De Bacquer, D., Rydén, L., Hoes, A., Grobbee, D., Maggioni, A., Marques-Vidal, P., Jennings, C., Abreu, A., Aguiar, C., Badierne, J., Bruthans, J., Cifkova, R., Davletov, K., Dilic, M., Dolzhenko, M., Gaita, D., Gotcheva, N., Hasan-Ali, H., ... EUROASPIRE V Investigators (2021). Primary prevention efforts are poorly developed in people at high cardiovascular risk: A report from the European Society of Cardiology EUROASPIRE V Observational Research Programme EUROASPIRE V survey in 16 European countries. *European journal of preventive cardiology*, 28(4), 370-379. <https://doi.org/10.1177/2047487320908698>
- [3] Gupta, P. M., Hammer, H. C., Suchdev, P. S., Flores-Ayala, R., & Mei, Z. (2017). Iron status of toddlers, nonpregnant females, and pregnant females in the United States. *The American journal of*

- clinical nutrition*, 106(Suppl 6), 1640S-1646S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155978>
- [4] Koval, O. A. (2020). Diahnostyka ta korektsiia zalizodefitsytnykh staniv u patsientiv iz sertsevo-sudynnyimi zakhvoriuvanniami [Diagnosis and correction of iron deficiency conditions in patients with cardiovascular diseases]. *Zdorovia Ukrainy*, (4), 44-45. [in Ukrainian].
- [5] Schrage, B., Rübsem, N., Ojeda, F. M., Thorand, B., Peters, A., Koenig, W., Söderberg, S., Söderberg, M., Mathiesen, E. B., Njølstad, I., Kee, F., Linneberg, A., Kuulasmaa, K., Tarja, P., Salomaa, V., Blankenberg, S., Zeller, T., & Karakas, M. (2021). Association of iron deficiency with incident cardiovascular diseases and mortality in the general population. *ESC heart failure*, 8(6), 4584-4592. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13589>
- [6] Kondratiuk, V. K., & Kondratiuk, K. O. (2021). Zalizodefitsytni stany kriz pryzmu dokazovoi medytsyny [Iron deficiency states through the prism of evidence-based medicine]. *Zdorovia Ukrainy* 21 storichchia, (9), 12-13. [in Ukrainian].
- [7] Tsyhanenko, I. V., Ovcharenko, L. K., & Zaiats, Yu. B. (2022). Anemiia, yak faktor sertsevo-sudynnoho ryzyku na prykladi patsientiv z khronichnoi sertsevoiu nedostatnistiu [Anemia as a Cardiovascular Risk Factor in Patients with Chronic Heart Failure]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu*, (3), 200-205. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.26693/jmbs07.03.200>
- [8] Snook, J., Bhala, N., Beales, I. L. P., Cannings, D., Kightley, C., Logan, R. P., Pritchard, D. M., Sidhu, R., Surgenor, S., Thomas, W., Verma, A. M., & Goddard, A. F. (2021). British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut*, 70(11), 2030-2051. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325210>
- [9] Ministry of Health of Ukraine. (2015, November 2). Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi ta vtornyoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomohy. Zalizodefitsytna anemiia. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 02.11.2020 № 709. [Unified clinical protocol for primary, secondary (specialized) care: iron deficiency anemia (No. 709)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0709282-15#Text>
- [10] Weiss, G., Ganz, T., & Goodnough, L. T. (2019). Anemia of inflammation. *Blood*, 133(1), 40-50. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-856500>
- [11] Auerbach, M., & Spivak, J. (2019). Treatment of Iron Deficiency in the Elderly: A New Paradigm. *Clinics in geriatric medicine*, 35(3), 307-317. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.03.003>
- [12] Tatarchuk, T. F. (2020). "Masky" latentnoho zalizodefitsytu: syndrom khronichnoi vtomy ta retsydyvuiuchi infektsii statevykh shliakhiv ["Masks" of latent iron deficiency: chronic fatigue syndrome and recurrent infections of the genital tract]. *Akusherstvo, Hinekologhiia, Reproduktohiia*, (5), 11. [in Ukrainian].
- [13] Ruhe, J., Waldeyer, C., Ojeda, F., Altay, A., Schnabel, R. B., Schäfer, S., Lackner, K. J., Blankenberg, S., Zeller, T., & Karakas, M. (2018). Intrinsic Iron Release Is Associated with Lower Mortality in Patients with Stable Coronary Artery Disease-First Report on the Prospective Relevance of Intrinsic Iron Release. *Biomolecules*, 8(3), 72. <https://doi.org/10.3390/biom8030072>
- [14] Zeller, T., Waldeyer, C., Ojeda, F., Schnabel, R. B., Schäfer, S., Altay, A., Lackner, K. J., Anker, S. D., Westermann, D., Blankenberg, S., & Karakas, M. (2018). Adverse Outcome Prediction of Iron Deficiency in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Biomolecules*, 8(3), 60. <https://doi.org/10.3390/biom8030060>
- [15] Alnuwaysir, R. I. S., Hoes, M. F., van Veldhuisen, D. J., van der Meer, P., & Grote Beverborg, N. (2021). Iron Deficiency in Heart Failure: Mechanisms and Pathophysiology. *Journal of clinical medicine*, 11(1), 125. <https://doi.org/10.3390/jcm11010125>
- [16] Moliner, P., Enjuanes, C., Tajés, M., Cainzos-Achirica, M., Lupón, J., Garay, A., Jimenez-Marrero, S., Yun, S., Farré, N., Cladellas, M., Díez, C., Gonzalez-Costello, J., & Comin-Colet, J. (2019). Association Between Norepinephrine Levels and Abnormal Iron Status in Patients With Chronic Heart Failure: Is Iron Deficiency More Than a Comorbidity?. *Journal of the American Heart Association*, 8(4), e010887. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010887>
- [17] Núñez, J., Miñana, G., Cardells, I., Palau, P., Làcer, P., Fàcila, L., Almenar, L., López-Lereu, M. P., Monmeneu, J. V., Amiguet, M., González, J., Serrano, A., Montagud, V., López-Vilella, R., Valero, E., García-Blas, S., Bodí, V., de la Espriella-Juan, R., Lupón, J., Navarro, J., ... Myocardial-IRON Investigators* † (2020). Noninvasive Imaging Estimation of Myocardial Iron Repletion Following Administration of Intravenous Iron: The Myocardial-IRON Trial. *Journal of the American Heart Association*, 9(4), e014254. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014254>
- [18] Ambrosy, A. P., Gurwitz, J. H., Tabada, G. H., Arz, A., Schrier, S., Rao, S. V., Barnhart, H. X., Reynolds, K., Smith, D. H., Peterson, P. N., Sung, S. H., Cohen, H. J., Go, A. S., & RBC HEART Investigators (2019). Incident anaemia in older adults with heart failure: rate, aetiology, and association with outcomes. *European heart journal*. Quality of care & clinical outcomes, 5(4), 361-369. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcz010>

- [19] Alnuwaysir, R. I. S., Hoes, M. F., van Veldhuisen, D. J., van der Meer, P., & Grote Beverborg, N. (2021). Iron Deficiency in Heart Failure: Mechanisms and Pathophysiology. *Journal of clinical medicine*, 11(1), 125. <https://doi.org/10.3390/jcm11010125>
- [20] Núñez, J., Miñana, G., Cardells, I., Palau, P., Llàcer, P., Fàcila, L., Almenar, L., López-Lereu, M. P., Monmeneu, J. V., Amiguet, M., González, J., Serrano, A., Montagud, V., López-Vilella, R., Valero, E., García-Blas, S., Bodí, V., de la Espriella-Juan, R., Lupón, J., Navarro, J., ... Myocardial-IRON Investigators* † (2020). Noninvasive Imaging Estimation of Myocardial Iron Repletion Following Administration of Intravenous Iron: The Myocardial-IRON Trial. *Journal of the American Heart Association*, 9(4), e014254. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014254>
- [21] Sutil-Vega, M., Rizzo, M., & Martínez-Rubio, A. (2019). Anemia and iron deficiency in heart failure: a review of echocardiographic features. *Echocardiography*, 36(3), 585-594. <https://doi.org/10.1111/echo.14271>
- [22] Schwartz, A. J., Converso-Baran, K., Michele, D. E., & Shah, Y. M. (2019). A genetic mouse model of severe iron deficiency anemia reveals tissue-specific transcriptional stress responses and cardiac remodeling. *The Journal of biological chemistry*, 294(41), 14991-15002. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.009578>
- [23] Rineau, E., Gaillard, T., Gueguen, N., Procaccio, V., Henrion, D., Prunier, F., & Lasocki, S. (2018). Iron deficiency without anemia is responsible for decreased left ventricular function and reduced mitochondrial complex I activity in a mouse model. *International journal of cardiology*, 266, 206-212. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.02.021>
- [24] Haddad, S., Wang, Y., Galy, B., Korf-Klingebiel, M., Hirsch, V., Baru, A. M., Rostami, F., Reboll, M. R., Heineke, J., Flögel, U., Groos, S., Renner, A., Toischer, K., Zimmermann, F., Engeli, S., Jordan, J., Bauersachs, J., Hentze, M. W., Wollert, K. C., & Kempf, T. (2017). Iron-regulatory proteins secure iron availability in cardiomyocytes to prevent heart failure. *European heart journal*, 38(5), 362-372. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw333>
- [25] Anker, S. D., Kirwan, B. A., van Veldhuisen, D. J., Filippatos, G., Comin-Colet, J., Ruschitzka, F., Lüscher, T. F., Arutyunov, G. P., Motro, M., Mori, C., Roubert, B., Pocock, S. J., & Ponikowski, P. (2018). Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *European journal of heart failure*, 20(1), 125-133. <https://doi.org/10.1002/ehfj.823>
- [26] Balendran, S., & Forsyth, C. (2021). Non-anaemic iron deficiency. *Australian prescriber*, 44(6), 193-196. <https://doi.org/10.18773/aust-prescr.2021.052>
- [27] Savarese, G., von Haehling, S., Butler, J., Cleland, J. G. F., Ponikowski, P., & Anker, S. D. (2023). Iron deficiency and cardiovascular disease. *European heart journal*, 44(1), 14-27. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac569>
- [28] Martens, P. (2022). The Effect of Iron Deficiency on Cardiac Function and Structure in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Cardiac failure review*, 8, e06. <https://doi.org/10.15420/cfr.2021.26>
- [29] Xu, H. Y., Yang, Z. G., Li, R., Shi, K., Zhang, Y., Li, Z. L., Xia, C. C., Peng, W. L., Chen, Q. Y., & Guo, Y. K. (2017). Myocardial Iron Deficiency in Hemodialysis-Dependent End-Stage Renal Disease Patients Undergoing Oral Iron Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(19), 2455-2456. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.013>
- [30] Melenovsky, V., Petrak, J., Mracek, T., Benes, J., Borlaug, B. A., Nuskova, H., Pluhacek, T., Spatenka, J., Kovalcikova, J., Drahota, Z., Kautzner, J., Pirk, J., & Houstek, J. (2017). Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis. *European journal of heart failure*, 19(4), 522-530. <https://doi.org/10.1002/ehfj.640>
- [31] Kitamura, N., Yokoyama, Y., Taoka, H., Nagano, U., Hosoda, S., Tawornawat, T., Nakamura, A., Ogawa, Y., Tsubota, K., & Watanabe, M. (2021). Iron supplementation regulates the progression of high fat diet induced obesity and hepatic steatosis via mitochondrial signaling pathways. *Scientific reports*, 11(1), 10753. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89673-8>
- [32] Chung, Y. J., Swietach, P., Curtis, M. K., Ball, V., Robbins, P. A., & Lakhal-Littleton, S. (2021). Iron-Deficiency Anemia Results in Transcriptional and Metabolic Remodeling in the Heart Toward a Glycolytic Phenotype. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 7, 616920. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.616920>
- [33] Biegus, J., Zymiński, R., Sokolski, M., Jankowska, E. A., Banasiak, W., & Ponikowski, P. (2019). Elevated lactate in acute heart failure patients with intracellular iron deficiency as identifier of poor outcome. *Kardiologia polska*, 77(3), 347-354. <https://doi.org/10.5603/KP.a2019.0014>
- [34] Petrak, J., Havlenova, T., Krijt, M., Behounek, M., Franekova, J., Cervenka, L., Pluhacek, T., Vyoral, D., & Melenovsky, V. (2019). Myocardial iron homeostasis and hepcidin expression in a rat model of heart failure at different levels of dietary iron intake. *Biochimica et biophysica acta. General subjects*, 1863(4), 703-713. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2019.01.010>
- [35] Chen, Y., Wan, J., Xia, H., Li, Y., Xu, Y., Lin, H., & Iftikhar, H. (2020). Total iron binding capacity (TIBC) is a potential biomarker of left ventricular remodeling for patients with iron deficiency anaemia. *BMC cardiovascular disorders*, 20(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-01320-3>