



**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ**  
**УНІВЕРСИТЕТ**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ**  
**УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**КОНОВАЛОВА МАРІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА**  
УДК 616.12-005.4-06: 616.155.194.8]-039.3-07-08

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ, ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА**  
**ЛІКУВАННЯ ШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ, АСОЦІЙОВАНОЇ З**  
**АНЕМІЄЮ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

\_\_\_\_\_ М. О. Коновалова

Науковий керівник – **Михайловська Наталія Сергіївна**, доктор медичних наук, професор

Запоріжжя – 2024

## АНОТАЦІЯ

*Коновалова М. О.* Особливості перебігу, оптимізація діагностики та лікування ішемічної хвороби серця, асоційованої з анемією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 Охорона здоров'я) – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2024.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2024.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності діагностичних та лікувальних підходів при ішемічній хворобі серця, що перебігає на тлі анемічного синдрому, на підставі з'ясування клінічних, ішемічних, електричних, вегетативних, структурно-функціональних особливостей ураження серця, показників ферокінетики, рівня фетуїну-А, їх взаємозв'язків зі ступенем залізодефіциту, ризиком прогресування та динаміки під впливом комбінованої фармакотерапії.

Робота складалася з двох етапів. На першому етапі дослідження проведено ретроспективний аналіз поширеності та клініко-анамнестичних особливостей анемічного синдрому серед хворих на ІХС. Для цього було проаналізовано 900 медичних карток стаціонарних хворих на ІХС (вік – 76 (53; 94) років), які знаходились на лікуванні у терапевтичному та кардіологічному відділеннях КНП «Міська лікарня №4» ЗМР протягом 2016 – 2019 рр. Встановлено, що поширеність анемічного синдрому у хворих на ІХС сягає 13,40%, при цьому в його структурі домінує залізодефіцитна анемія легкого та середнього ступеня важкості – 56,60%; В12-фолієводефіцитна анемія спостерігалася у 23,58%; анемія «хронічного захворювання» або невизначеного генезу – у 19,82%. Для оцінки впливу супутнього анемічного синдрому на клінічний перебіг ІХС, частоту виникнення та особливості основних кардіоваскулярних подій було відібрано 91 хворого на ІХС:

стабільну стенокардію напруги II-III ФК (чоловіків – 42, жінок – 49, середній вік – 70 (49; 93)). Основну групу (n=46) склали хворі на ІХС із супутньою анемією (переважно залізодефіцитною) легкого та середнього ступеня важкості, групу порівняння (n=45) – хворі на ІХС без анемії. Доведено, що супутня анемія у хворих на ІХС збільшує відносний ризик річної смертності в 8,8 разів (95% ДІ 1,16-66,69;  $p < 0,05$ ), повторних госпіталізацій в 1,96 разів (95% ДІ 1,23-3,11;  $p < 0,05$ ), декомпенсації попередньо існуючої серцевої недостатності в 2,4 разів (95% ДІ 1,09-5,17;  $p < 0,05$ ). Виявлено, що наявність у хворих на ІХС анемії середнього ступеня важкості асоціюється з підвищенням частоти досягнення комбінованої критичної події на 39% (смерть або госпіталізація із серцево-судинних причин) впродовж 1 року спостереження порівняно з анемією легкого ступеня важкості ( $\chi^2=12,84$ ;  $df=1$ ;  $p < 0,05$ ).

Для другого проспективного етапу дослідження було залучено 102 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруги II-III ФК (чоловіків – 39, жінок – 63, вік – 68 (60; 72) років), яких було розподілено на 4 клінічні групи: I групу (n=28) склали хворі із супутньою залізодефіцитною анемією (ЗДА) легкого та середнього ступеня важкості, II (n=15) – із абсолютним латентним залізодефіцитом (ЗД), III (n=14) – із функціональним латентним ЗД, IV групу порівняння (n=45) – хворі на ІХС без порушень ферокінетики.

При аналізі стану ферокінетики у хворих на ІХС встановлено зниження показників транспортного (сироваткове залізо (СЗ), насичення трансферину залізом) та тканинного резерву (феритин) заліза на тлі зростання загальної (ЗЗЗС) та латентної (ЗЗС) залізовв'язуючої здатності сироватки залежно від ступеня сидеропенії. Виявлено, що інтенсивність процесів кардіального ремоделювання у хворих на ІХС зростає прямо пропорційно ступеню прогресування залізодефіциту, що підтверджується збільшенням об'ємних та лінійних показників серця та вираженості гіпертрофії ЛШ у порівнянні з хворими без супутнього залізодефіциту. Так, у хворих із ЗДА, порівняно із хворими без порушень обміну заліза, зафіксовано збільшення розміру ППД на

14,18 % ( $U = 2,0$ ;  $p < 0,05$ ), КДІ ЛШ в 1,7 разів ( $U = 4,0$ ;  $p < 0,05$ ); ІММ ЛШ на 14,00% ( $U = 17,0$ ;  $p < 0,05$ ), ІVRT на 19,70% ( $U = 1,0$ ;  $p < 0,05$ ). У хворих з латентним та функціональним ЗД спостерігалась аналогічна спрямованість даних показників, яка не досягла рівня статистичної значущості. Шляхом кореляційного аналізу у хворих на ІХС та ЗДА встановлено взаємозв'язок між рівнем феритину та товщиною МШП ( $r_s = +0,84$ ;  $p < 0,05$ ); СЗ і поперечним розміром ЛПД ( $r_s = -0,73$ ;  $p < 0,05$ ); ЗЗС і поперечним розміром аорти ( $r_s = -0,78$ ;  $p < 0,05$ ), латентною ЗС і КСР ЛШ ( $r_s = +0,71$ ;  $p < 0,05$ ). При абсолютному латентному ЗД спостерігаються зв'язки лише між рівнем НТЗ та ІММ ЛШ ( $r_s = +0,60$ ;  $p < 0,05$ ), при функціональному латентному ЗД кореляцій не виявлено.

Встановлено, що коморбідний перебіг ІХС на тлі ЗДА супроводжується зменшенням загальної ВСР як в активний, так і в пасивний періоди за рахунок SDNN-індексу в активний період на 38,70%, rMSSD на 48,20%, HRVT на 44,60%, SDNN-індексу в пасивний період на 51,30% у порівнянні з групою без порушень ферокінетики ( $p < 0,05$ ). Хворим із супутнім латентним ЗД притаманно зменшення загальної ВСР переважно в пасивний період, що підтверджується достовірним зменшенням SDNN-індексу на 35,00% та rMSSD на 58,00% ( $p < 0,05$ ); пацієнтам із функціональним ЗД, навпаки, властиво зменшення часових параметрів ВСР переважно в денний період, що підтверджується зниженням SDNN-індексу на 35,00%, rMSSD на 55,00%, HRVT на 45,00% ( $p < 0,05$ ). Визначено, що у хворих на ІХС із ЗД різних ступенів відбувається зсув симпато-парасимпатичного балансу в напрямку пригнічення парасимпатичної активності за рахунок зменшення показника HF в активний і пасивний періоди.

Доведено, що наявність супутньої ЗДА у хворих на ІХС характеризується переважанням центральних механізмів регуляції над автономними, що підтверджувалось достовірним збільшенням індексу централізації ІС в активний період на 49,00% ( $p < 0,05$ ), стрес-індексу SI в активний період в 2,2 рази ( $p < 0,05$ ), в пасивний – в 2,6 разів ( $p < 0,05$ ), ніж у

групі хворих без порушень ферокінетики. Це характеризує напруження функціонально-адаптивного стану серцево-судинної системи. У пацієнтів із супутнім латентним та функціональним ЗД, на відміну від хворих на ЗДА, не зафіксували достовірних змін індексу централізації та стрес-індексу.

Виявлено, що у пацієнтів із супутнім ЗД різного ступеня достовірно частіше реєструються епізоди ішемії міокарда ( $\chi^2=4,49$ ;  $p < 0,05$ ), а також фіксується більша глибина максимальної депресії сегменту ST на 31,40% ( $U=8,5$ ;  $p < 0,05$ ), порівняно із хворими без порушень ферокінетики. Наявність ЗД різного ступеня у хворих на ІХС достовірно підвищує ризик виникнення епізодів ішемії міокарда в 2,2 разів (95% ДІ 1,05-4,51;  $p < 0,05$ ). Наявність супутньої ЗДА у хворих на ІХС супроводжується збільшенням частоти реєстрації шлуночкової екстрасистолії в 2,4 разів ( $U = 7,0$ ;  $p < 0,05$ ), тоді як у пацієнтів з латентним та функціональним ЗД достовірних змін електричної активності серця не виявлено. Встановлено низку кореляційних взаємозв'язків між показниками обміну заліза та ВСР у хворих на ІХС із супутньою ЗДА та латентним ЗД.

Встановлено, що у хворих на ІХС, асоційовану із ЗД, відбувається зменшення концентрації фетуїну-А по мірі прогресування сидеропенії. Низький рівень фетуїну-А при ІХС та ЗД підвищує ризик розвитку гіпертрофії ЛШ в 1,5 рази ( $BP = 1,49$ ; 95% ДІ 1,04-2,13;  $p < 0,05$ ), діастолічної дисфункції ЛШ – в 1,6 разів ( $BP = 1,61$ ; 95% ДІ 1,02-2,54;  $p < 0,05$ ), вегетативної дисфункції – в 2,14 разів ( $BP = 2,14$ ; 95% ДІ 1,22-3,76;  $p < 0,05$ ) в активний період та в 1,95 разів ( $BP = 1,95$ ; 95% ДІ 1,10-3,46;  $p < 0,05$ ) в пасивний, а також ризик зниження рівня феритину в 1,24 рази ( $BP = 1,24$ ; 95% ДІ 1,02-1,50;  $p < 0,05$ ).

Досліджено ефективність комбінованого лікування хворих на ІХС із супутньою ЗДА. Для цього шляхом рандомізації хворі на ІХС, коморбідну із ЗДА, були розподілені на дві підгрупи спостереження: I підгрупа ( $n=14$ ) отримувала базисну терапію ІХС та ЗДА; II підгрупа ( $n=14$ ) отримувала

базисну терапію ІХС та анемії із включенням заліза (ІІІ) гідроксид-сахарозного комплексу внутрішньовенно крапельно 5 мл з концентрацією 20 мг/мл (100 мг заліза) тричі на тиждень з переходом на пероральний прийом 80 мг заліза (ІІ) сульфату при досягненні рівня  $Hb \geq 100$  г/л, по 1 таблетці 1 раз на день, та триметазидину (80 мг 1 раз на добу протягом 3 місяців).

Виявлено, що у хворих на ІХС із супутньою анемією на тлі комбінованого лікування із включенням заліза (ІІІ) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину, спостерігається нормалізація ферокінетичних, гематологічних показників та підвищення концентрації фетуїну-А на 15,00% (104,5 нг/мл проти 88,63 нг/мл;  $p < 0,05$ ), що сприяє покращенню структурно-функціонального стану серця системи за рахунок зменшення геометричних та об'ємних показників міокарда (ППд на 8,85%, ВТС ЛШ на 9,30%, КСР ЛШ на 2,13% ( $p < 0,05$ ); КСІ ЛШ на 34,17% ( $p \approx 0,05$ ); ЛПд на 3,86%, КДІ на 13,66% ( $p \approx 0,08$ )), а також пригнічення аритмогенної активності міокарда (зниження кількості надшлуночкових екстрасистол в 4,1 разів ( $p < 0,05$ ) та тенденція до зменшення кількості епізодів тахікардії за добу).

*Наукова новизна отриманих результатів.* Встановлено, що поширеність анемічного синдрому у хворих на ІХС сягає 13,40%, при цьому в його структурі домінує залізодефіцитна анемія легкого та середнього ступеня важкості – 56,60%. Доведено, що супутня анемія обтяжує клінічний перебіг ІХС та збільшує відносний ризик річної смертності в 8,8 разів, повторних госпіталізацій в 1,96 разів, декомпенсації попередньо існуючої серцевої недостатності в 2,4 разів ( $p < 0,05$ ). Вперше виявлено, що наявність у хворих на ІХС анемії середнього ступеня важкості асоціюється з підвищенням частоти досягнення комбінованої критичної події на 39% впродовж 1 року спостереження порівняно з анемією легкого ступеня ( $p < 0,05$ ).

Вперше встановлено, що інтенсивність процесів кардіального ремоделювання у хворих на ІХС та супутнім ЗД зростає прямо пропорційно ступеню прогресування сидеропенії, що підтверджується збільшенням

об'ємних та лінійних показників серця та вираженості гіпертрофії ЛШ у порівнянні з хворими без супутнього ЗД. Розширено уявлення щодо збільшення частоти реєстрації епізодів ішемії міокарда та ризику їх виникнення в 2,2 разів у пацієнтів з ІХС при ЗД різного ступеня. Уточнено, що наявність супутньої ЗДА у хворих на ІХС супроводжується збільшенням частоти реєстрації шлуночкової екстрасистолії в 2,4 разів, тоді як у пацієнтів з латентним та функціональним ЗД достовірних змін електричної активності серця не виявлено. Доповнено наукові дані про те, що хворим на ІХС та супутнім ЗД різного ступеня властиво зменшення загальної ВСР за рахунок SDNN-індексу, rMSSD (%) та триангулярного індексу HRVT як в активний, так і в пасивний періоди, порівняно з хворими без порушень обміну заліза, а також пригнічення парасимпатичної активності ВНС за рахунок показника HF. Уточнено, що наявність супутньої ЗДА у хворих на ІХС характеризується максимальними змінами показників ВСР та переважанням центральних механізмів регуляції над автономним.

Вперше виявлено, що у хворих на ІХС, асоційовану із ЗД, спостерігається достовірне зменшення концентрації фетуїну-А по мірі прогресування сидеропенії. Встановлено низку кореляційних взаємозв'язків між рівнем фетуїну А, показниками ферокінетики та параметрами, що характеризують стан кардіального ремоделювання, варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС з різним ступенем залізодефіциту. Вперше доведено, що низький рівень фетуїну-А при ІХС та ЗД підвищує ризик розвитку гіпертрофії ЛШ в 1,5 рази, діастолічної дисфункції ЛШ – в 1,6 разів, вегетативної дисфункції – в 2,14 разів в активний період та в 1,95 разів в пасивний, а також ризик зниження тканинного резерву заліза в організмі в 1,24 рази ( $p < 0,05$ ).

У хворих на ІХС з супутньою ЗДА підтверджено ефективність лікування із включенням до базисної терапії заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину, що супроводжувалось нормалізацією показників клінічної гемограми, обміну заліза та підвищенням концентрації фетуїну-А на 15%,

поліпшенням структурно-функціонального, електричного та вегетативного стану серця через 3 місяця від початку терапії ( $p < 0,05$ ).

*Практичне значення отриманих результатів.* Аргументовано необхідність включення у хворих на ІХС до обов'язкових методів дослідження показників ферокінетики з метою своєчасного виявлення супутнього залізодефіциту різного ступеня та його корекції. Рекомендовано у хворих на ІХС та супутнім ЗД визначати рівень фетуїну-А як маркера, асоційованого із серцево-судинним ремоделюванням, вегетативною дисфункцією та прогнозом хворих. Розроблено та впроваджено в практику спосіб лікування хворих на ІХС з залізодефіцитною анемією включення до базисної терапії заліза (ІІІ) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину з метою покращення показників клінічної гемограми та обміну заліза, структурно-функціонального та вегетативного стану серця. Результати дослідження впроваджені в практичну діяльність закладів охорони здоров'я, а також у навчально-педагогічний процес клінічних кафедр медичних закладів вищої освіти України.

*Публікації результатів дослідження.* За темою дисертаційного дослідження опубліковано 33 наукові праці, з них 5 статей у фахових виданнях України категорії А та журналах, що включені до міжнародної наукометричної бази Web of Science, 27 тез доповідей, 16 робіт – без співавторів.

*Ключові слова:* ішемічна хвороба серця, дефіцит заліза, анемія, клінічний перебіг, кардіоваскулярні події, ризик, лабораторні зміни, ферокінетика, фетуїн-А, ехокардіоскопія, ремоделювання серця, варіабельність серцевого ритму, лікування.



## ABSTRACT

*Konovalova M. O.* Features of the clinical course, optimization of diagnosis and treatment of coronary artery disease associated with anemia. – Qualification scientific work with the manuscript copyright.

Thesis for a doctor of philosophy degree in specialty 222 “Medicine” (22 – Health care) – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2024.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2024.

The thesis is focused on improvement of the efficiency of diagnostic and therapeutic approaches in coronary artery disease (CAD), associated with anemic syndrome (AS), by studying the clinical, ischemic, electrical, autonomic, structural-functional features of hearts changes, ferrokinetics markers, fetuin-A level, their relationship with the stages of iron deficiency, the risk of progression and their dynamics under the influence the combined pharmacotherapy.

The work consisted of two stages. At the first stage of the study, a retrospective analysis of the prevalence and clinical and anamnestic characteristics of the anemic syndrome among patients with coronary artery disease was performed. At this stage, 900 case histories of patients with coronary artery disease (age – 76 (53; 94) years) who were treated in the therapeutic and cardiology departments of the Communal Nonprofit Enterprise "City Clinical Hospital № 4" of the Zaporizhzhia City Council during 2016-2019 were analyzed. It was established that the prevalence of anemia syndrome in patients with coronary heart disease amounts to 13.40%, while its structure is dominated by mild and moderate iron deficiency anemia – 56.60%; B12-folate deficiency anemia was observed in 23.58% cases; anemia of "chronic disease" or of unknown origin – in 19.82%. To evaluate the influence of the concomitant anemic syndrome on the clinical course of coronary artery disease, the frequentness and features of the main cardiovascular events, 91 patients with coronary artery disease were selected: stable angina pectoris II-III, FC

(42 men and 49 women, age – 70 (49; 93)). The main group (n = 46) consisted of patients with coronary artery disease with iron-deficiency anemia of mild and moderate severity, the comparison group (n = 45) – patients with coronary artery disease without anemia. It has been demonstrated that concomitant anemia in patients with coronary artery disease increases the relative risk of fatal outcome by 8.8 times (95% CI 1.16-66.69;  $p < 0.05$ ), repeated hospitalizations by 1.96 times (95% CI 1.23-3.11;  $p < 0.05$ ), decompensation of heart failure by 2.4 times (95% CI 1.09-5.17;  $p < 0.05$ ). The presence of moderate anemia in patients with CAD significantly increases the incidence of combined critical events (death or hospitalization from cardiovascular causes) by 39% during the 1<sup>st</sup> year of follow-up observation compared with mild anemia ( $\chi^2 = 12.84$ ;  $p < 0.05$ ).

For the second prospective stage of the study, 102 patients with coronary artery disease: stable angina pectoris II-III FC (men – 39, women – 63, age – 68 (60; 72) years) were examined, divided into 4 clinical groups: group I (n = 28) – patients with absolute ID; group II (n = 15) – with latent ID; group III (n = 14) – with functional ID; group IV (n = 45) – patients with CAD without iron metabolism disorders.

During the analysis of ferrokinetic parameters, a decrease in transport (serum iron, transferrin saturation) and tissue (ferritin) reserve of iron on the background process of an increase in the total and latent iron-binding capacity depending on the stage of sideropenia was established. 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 an increase in the volume and linear parameters of the heart and the severity of LV hypertrophy in comparison with patients without concomitant iron deficiency. 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 14 % ( $U = 17.0$ ;  $p < 0.05$ ); increase IVRT by 19,70% ( $U = 1,0$ ;  $p < 0,05$ ). In patients with latent and

functional ID, a similar dynamics of these indicators was observed, which did not reach the level of statistical significance. For patients with absolute ID, it was established that there a relationship between the level of ferritin and IVSd ( $r_s = +0.84$ ;  $p < 0.05$ ); serum iron and LAd ( $r_s = -0.73$ ;  $p < 0.05$ ); total iron-binding capacity and Ao ( $r_s = -0.78$ ;  $p < 0.05$ ); latent iron-binding capacity and LVIDs ( $r_s = +0.71$ ;  $p < 0.05$ ). Patients with latent ID demonstrated relationships only between the transferrin saturation and LV MI ( $r_s = +0.60$ ;  $p < 0.05$ ). There were no statistically significant correlation relationships between indicators of iron metabolism and cardiac remodeling in patients with CAD and functional ID.

It was found that the comorbid course of CAD on the background of IDA is accompanied by a decrease in total HRV both in active and passive periods due to the SDNN index in the active period by 38.70%, rMSSD by 48.20%, HRVT by 44.60%, of the SDNN index in the passive period by 51.30% compared to the group without ferrokinetics disorders ( $p < 0.05$ ). Patients with concomitant latent ID are characterized by a decrease in total HRV mainly in the passive period, which is confirmed by a significant decrease in SDNN-index by 35.00% and rMSSD by 58.00% ( $p < 0.05$ ); patients with functional ID, on the contrary, are characterized by a decrease in time parameters of HRV mainly in the daytime period, which is confirmed by a decrease in SDNN-index by 35.00%, rMSSD by 55.00%, HRVT by 45.00% ( $p < 0.05$ ). It was determined that in patients with CAD with ID of various degrees, there is a shifting in the sympathetic-parasympathetic balance in the direction of suppression of parasympathetic activity due to a decrease in the HF index in active and passive periods.

It has been proven that the presence of concomitant IDA in patients with CAD is characterized by the predominance of central regulation mechanisms over autonomous ones, which was confirmed by a significant increase in the centralization index CI in the active period by 49.00% ( $p < 0.05$ ), the stress index SI in the active period by 2.2 times ( $p < 0.05$ ), and in passive – 2.6 times ( $p < 0.05$ ), than in the group of patients without ferrokinetics disorders. This characterizes the

tension of the functional and adaptive state of the cardiovascular system. In patients with concomitant latent and functional ID, in contrast to patients with IDA, no significant changes in the centralization index and stress index were recorded.

It was found that in patients with concomitant ID of various stages, episodes of myocardial ischemia are registered significantly more often ( $\chi^2 = 4.49$ ;  $p < 0.05$ ), and a greater depth of maximum depression of the ST segment is recorded by 31.40% ( $U = 8.5$ ;  $p < 0.05$ ), compared to patients without ferrokinetics disorders. The presence of ID of various stages in patients with CAD significantly increases the risk of myocardial ischemia episodes by 2.2 times (95% CI 1.05-4.51;  $p < 0.05$ ). The presence of concomitant IDA in patients with CAD is accompanied by a 2.4-time increase in the frequency of ventricular extrasystoles ( $U = 7.0$ ;  $p < 0.05$ ), while no significant changes in the electrical activity of the heart were found in patients with latent and functional ID. By using correlation analysis, a number of relationships between indicators of iron metabolism and HRV in patients with CAD with concomitant IDA and latent ID were established, while no reliable correlation relationships between HRV indicators and ferrokinetics in patients with concomitant functional ID were recorded.

In patients with CAD associated with various stages of ID, there is a decrease in the concentration of fetuin-A to the extent of progression of sideropenia was established. The presence of a low level of fetuin-A in patients with CAD and ID increased the risk of LV hypertrophy by 1.5 times (RR = 1.49; 95% CI 1.04-2.13;  $p < 0.05$ ), LV diastolic dysfunction by 1.6 times (RR = 1.61; 95% CI 1.02-2.54;  $p < 0.05$ ), autonomic dysfunction by 2.14 times (RR = 2.14; 95% CI 1.22-3.76;  $p < 0.05$ ) in the active period and 1.95 times (RR = 1.95; 95% CI 1.10-3.46;  $p < 0.05$ ) in the passive period; as well as the risk of decreased ferritin levels by 1.24 times (RR = 1.24; 95% CI 1,02-1,50;  $p < 0,05$ ).

The effectiveness of the combined treatment of patients with CAD with concomitant IDA was investigated. Through randomization, patients with CAD comorbid with IDA were divided into two observation subgroups: subgroup I (n=14)

received basic CAD therapy and IDA; subgroup II (n=14) received the basic therapy of CAD and anemia with the inclusion of 5 ml of iron (III) of the hydroxide-sucrose complex through an IV drip with a concentration of 20 mg/ml (100 mg of iron) three times a week with the transition to oral administration of 80 mg of iron (II) sulfate when the level of Hb  $\geq$  100 g/l is reached, 1 tablet 1 time per day, and trimetazidine (80 mg 1 time per day for 3 months).

It was found that in patients with CAD with concomitant anemia, on the background of combined treatment with the inclusion of iron (III) hydroxide-sucrose complex and trimetazidine, there is a normalization of ferrokinetic and hematological indicators and an increase in the concentration of fetuin-A by 15.00% (104.5 ng/ml versus 88.63 ng/ml;  $p < 0.05$ ), which contributes to the improvement of the structural and functional state of the cardiovascular system by reducing the geometric and volumetric parameters of the myocardium (RAd by 8.85%, RWT LV by 9.30%, ESV LV by 2.13% ( $p < 0.05$ ); ESVI LV by 34.17% ( $p \approx 0,05$ ); LAd by 3.86%, EDVI LV by 13,66% ( $p \approx 0.08$ )), as well as suppression of the arrhythmogenic activity of the myocardium (reduction in the number of supraventricular extrasystoles by 4.1 times ( $p < 0.05$ ) and a tendency to decrease the number of tachycardia episodes per day.

*Scientific novelty of the results obtained.* It was established that the prevalence of anemia syndrome in patients with coronary heart disease amounts to 13.40%, while its structure is dominated by mild and moderate iron deficiency anemia - 56.60%. It has been demonstrated that concomitant anemia in patients with coronary artery disease increases the relative risk of fatal outcome by 8.8 times, repeated hospitalizations by 1.96 times, decompensation of heart failure by 2.4 times ( $p < 0.05$ ). For the first time, it was established that the presence of moderate anemia in patients with CAD significantly increases the incidence of combined critical events by 39 % during the 1<sup>st</sup> year of follow-up observation compared with mild anemia ( $p < 0.05$ ).

For the first time, it was established, that the intensity of the processes of cardiac remodeling in patients with CAD and ID increases in direct proportion to the

degree of progression of sideropenia, what is confirmed by an increase in the volume and linear parameters of the heart and the severity of LV hypertrophy in comparison with patients without concomitant iron deficiency. The understanding about increasing the frequency of registration of episodes of myocardial ischemia and the risk of their occurrence by 2.2 times in patients with coronary artery disease with ID of various degrees was deepened. It has been clarified, that the presence of concomitant IDA in patients with CAD is accompanied by a 2.4-time increase in the frequency of ventricular extrasystoles, while no significant changes in the electrical activity of the heart were found in patients with latent and functional ID. Extended research data characterizing the patients with CAD and concomitant ID of various stages by a decrease in total HRV due to SDNN-index, rMSSD (%) and triangular index HRVT both in active and passive periods, compared to patients without iron metabolism disorders, as well as inhibition of parasympathetic activity of the nervous system due to the HF indicator. It has been clarified that the presence of concomitant IDA in patients with CAD is characterized by maximum changes in HRV indicators and the predominance of central regulatory mechanisms over autonomous.

For the first time, it was established, that in patients with CAD associated with various stages of ID, there is a decrease in the concentration of fetuin-A in direct proportion to the degree of progression of sideropenia was established. A number of correlations were established between the level of fetuin A, ferrokinetics indicators and parameters characterizing the state of cardiac remodeling and heart rate variability in patients with CAD with varying stages of iron deficiency. It was proved for the first time that the presence of a low level of fetuin-A in patients with CAD and ID increased the risk of LV hypertrophy by 1.5 times, LV diastolic dysfunction by 1.6 times, autonomic dysfunction by 2.14 times in the active period and 1.95 times in the passive period; as well as the risk of reducing the tissue reserves of iron in the body by 1.24 times ( $p < 0,05$ ).

In patients with CAD with concomitant IDA, the effectiveness of treatment with the inclusion of iron (III) hydroxide-sucrose complex and trimetazidine in the

basic therapy was confirmed, which was accompanied by the normalization of clinical hemogram indicators, iron metabolism and an increase in fetuin-A concentration by 15%, improvement of structural and functional, electrical and vegetative state of the heart after 3 months from the start of therapy ( $p < 0.05$ ).

*The practical significance of the results obtained.* It is argued the need to include ferrokinetic indicators in the mandatory methods of research in patients with CAD in order to timely identify concomitant iron deficiency of various degrees and its correction. It is recommended to determine the level of fetuin-A as a marker associated with cardiovascular remodeling, autonomic dysfunction and patient prognosis in patients with CAD and concomitant ID. Developed and implemented a method of treatment of patients with CAD with iron deficiency anemia by including iron (III) hydroxide-sucrose complex and trimetazidine in the basic therapy in order to improve indicators of clinical hemogram and iron metabolism, structural-functional and vegetative state of the heart. The results of the study are implemented in the practical activities of healthcare institutions, as well as in the educational and pedagogical process of the clinical departments of higher medical educational establishments of Ukraine.

*Publications of research results.* Based on the materials of the dissertation, 33 scientific papers were published: 5 articles in the scientific professional editions of Ukraine of category A and in medical journals included in the scientometric databases Web of Science, 27 theses reports in the proceedings of congresses and conferences, 16 publications without co-authors.

*Key words:* coronary artery disease, iron deficiency, anemia, clinical course, cardiovascular events, risk, laboratory changes, ferrokinetics, fetuin-A, echocardiography, cardiac remodeling, heart rate variability, treatment.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Konovalova M. O., Mikhailovskaya N. S. The impact of concomitant anemic syndrome on the clinical course of coronary artery disease. *Патологія*. 2021. №18 (3). P. 263-268. Doi: 10.14739 / 2310-1237.2021.3.237926. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

2. Коновалова М. О., Михайловська Н. С. Структурно-функціональні зміни серця та електричні порушення у хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою анемією. *Запорізький медичний журнал*. 2022. № 24 (5). С. 509-515. Doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.5.259063>. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

3. Коновалова М. О., Михайловська Н. С. Взаємозв'язок ферокінетичних показників зі станом кардіального ремоделювання у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім залізодефіцитом. *Патологія*. 2023. Т. 20, № 1(57). С.20-26. - DOI: 10.14739/2310-1237.2023.1.275370. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

4. Коновалова М. О., Михайловська Н. С. Особливості змін електричної активності та варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з ішемічною хворобою серця залежно від ступеня супутнього залізодефіциту. *Запорізький медичний журнал*. 2023. Т. 25, №6 (141). С. 493-500. DOI: 10.14739/2310-1210.2023.6.284802 (Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).



5. Коновалова М. О., Михайловська Н. С. Взаємозв'язок рівня фетуїну-А з клінічними особливостями хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану із залізофефіцитом. *Патологія*. 2023. Т. 20, № 3 (59). С. 231-237. DOI: 10.14739/2310-1237.2023.3.288735 (Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

**Опубліковані праці апробаційного характеру:**

6. Коновалова М. О. Особливості кардіального ремоделювання у хворих на ішемічну хворобу серця на фоні анемічного синдрому. *Тези за матеріалами XIV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»* (20 листопада 2020 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2020. С. 97. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

7. Konovalova M. O. Characteristics of cardiac remodeling in patients with chronic ischemic heart failure on the background of anemic syndrome. *Materials of 7th Lublin International Medical Congress*. (26<sup>th</sup>-28<sup>th</sup> November 2020, Lublin). Lublin, 2020. P. 136. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

8. Коновалова М. О. Особливості кардіального ремоделювання у хворих на ішемічну хворобу серця із супутньою анемією. *Збірник матеріалів VIII Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2021* (6-9 квітня 2021 р., м. Чернівці). С. 104. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

9. Коновалова М. О. Вплив супутньої анемії на виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ішемічну хворобу серця протягом року спостереження. *Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених* (12-14 квітня, 2021 р., м. Тернопіль). С. 13. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

10. Коновалова М. О. Оцінка ризику виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ішемічну хворобу серця протягом року після виявленої анемії. *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021»* (15-16 квітня 2021 р., м. Запоріжжя). С. 92. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

11. Михайловська Н. С., Коновалова М. О. Прогнозування перебігу ішемічної хвороби серця на тлі супутньої анемії за даними однорічного спостереження. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини» присвяченої 100-річчю від дня народження професора Самсон Олени Іларіонівни* (15-16 квітня 2021 р., м. Чернівці) – с.88-89. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

12. Коновалова М. О. Особливості клінічного перебігу ішемічної хвороби серця протягом року після виявленої супутньої анемії (ретроспективний аналіз). *Актуальні питання сучасної медицини: тези доповідей XVIII Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців, яка присвячена 25-річчю заснування кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна*. (22-23 квітня 2021 р., м. Харків, Україна). Харків : ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2021. С. 89. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

13. Коновалова М. О. Частота виникнення та типи кардіоваскулярних подій у хворих на ішемічну хворобу, залежно від ступеня важкості супутнього анемічного синдрому. *Materials of 82<sup>nd</sup> Lviv young scientists international conference* (27-29 of October 2021, Lviv). P.61-62. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

14. Коновалова М. О. Особливості варіабельності серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця із супутньою анемією. *Тези за*

матеріалами: *XV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»* (19 листопада 2021 р., м. Запоріжжя). С. 118-119. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

15. Коновалова М. О. Стан вегетативного балансу у хворих на ішемічну хворобу серця із супутньою анемією. *Збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022»* (4 лютого 2022 р., м. Запоріжжя). 5 с. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

16. Коновалова М. О. Вплив супутньої анемії на геометричні властивості міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця. *Збірник тез доповідей 82 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2022»* (17 травня 2022 р., м. Запоріжжя). С. 24. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

17. Коновалова М. О. Взаємозв'язок геометричних, електричних властивостей міокарда із показниками обміну заліза у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім анемічним синдромом. *Тези за матеріалами: XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини»* (24-25 листопада 2022 р., м. Запоріжжя). С. 97-98. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

18. Коновалова М. О. Вплив супутньої анемії на геометричні та функціональні зміни міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця. *Актуальні питання сучасної медицини: тези доповідей XIX Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців* (15-16 грудня 2022 р., м. Харків, Україна). С. 182-183. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

19. Михайловська Н. С., Коновалова М. О. Вплив супутнього залізодефіциту на процеси ремоделювання міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця. *Актуальні проблеми науки, освіти та технологій в умовах сучасних викликів: збірник тез доповідей міжнародної науково-практичної конференції* (21 березня 2023 р., м. Умань). С. 65-66. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

20. Коновалова М. О. Стан вегетативної регуляції та електрична активність міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця на тлі супутнього анемічного синдрому. *Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2022-2023* (4-7 квітня 2023 р., м. Чернівці). С. 113. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

21. Коновалова М. О., Михайловська Н. С. Особливості стану вегетативної нервової системи у хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану із супутнім залізодефіцитом. *Proceedings of the XVI International Scientific and Practical Conference «Principles of science. Ideals, norms, values in science and style of scientific thinking»* (April 17 – 18, 2023 Tallinn, Estonia by the «InterSci»). С. 23-24. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

22. Михайловська Н. С., Коновалова М. О. Взаємозв'язок вегетативних порушень та стану ферокінетики у хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану із залізодефіцитом. *Теоретико-практичні аспекти розвитку науки, освіти та суспільства: збірник тез доповідей міжнародної науково-практичної конференції* (28 квітня 2023 р., м. Рівне). С. 68-69. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

23. Коновалова М. О. Ефективність комплексного лікування хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з анемією. *Збірник тез доповідей 83 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації –*

2023» (25 – 26 травня 2023 р., Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя). С. 28-29. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).*

24. Михайловська Н. С., Коновалова М. О. Вплив фетуїну-А на клінічні особливості хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану з залізодефіцитною анемією. *Стан, проблеми та перспективи розвитку науки, освіти і технологій: збірник тез доповідей міжнародної науково-практичної конференції* (Кременчук, 29 серпня 2023 р.). Кременчук: ЦФЕНД, 2023. С. 39-40. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).*

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

25. Коновалова М. О. Анемічний синдром у хворих з хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу (ретроспективний аналіз). *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019» (13-17 травня 2019., м. Запоріжжя).* Запоріжжя: ЗДМУ, 2019. с. 67-68. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).*

26. Коновалова М. О. Розповсюдженість анемічного синдрому у хворих з хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу за даними ретроспективного аналізу. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Первинна медична допомога в ракурсі світових практик» (6-7 червня 2019 р., м. Київ).* Київ, 2019. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).*

27. Михайловська Н. С., Коновалова М. О. Клінічний перебіг хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу на тлі залізодефіцитного стану за даними ретроспективного аналізу. *Матеріали XIII всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (15 листопада 2019 р., м. Запоріжжя)* Запоріжжя,

ЗМАПО, 2019. С. 51-52. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).*

28. Михайловська Н. С., Коновалова М. О., Кулинич Т. О., Шершньова О. В. Особливості клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу на тлі супутнього анемічного синдрому за даними ретроспективного аналізу. *Буковинський медичний вісник*. 2019. Т.23, №3 (91). с. 49-57. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*

29. Михайловська Н. С., Коновалова М. О. Взаємозв'язок залізодефіцитної анемії з клінічним перебігом хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу. *Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції «YOUNG SCIENCE 2. 0»* (19 лютого 2020 р., м. Київ) – Київ, 2020. – С. 30-31. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).*

30. Михайловська Н. С., Коновалова М. О. Роль залізодефіцитної анемії при хронічній серцевій недостатності ішемічного генезу. *Збірник тез IV Міжнародного медичного науково-практичного форуму «Медицина України – європейський вибір»* (27-28 лютого 2020 р., м. Івано-Франківськ). Івано-Франківськ, 2020. С. 32-33. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).*

31. Михайловська Н. С., Коновалова М. О. Показники обміну заліза у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу. *Збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині - 2020»* (05-06 березня 2020 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, ЗДМУ, 2020. С. 19. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).*

32. Михайловська Н. С., Коновалова М. О. Особливості клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу на тлі залізодефіциту (ретроспективний аналіз). *Збірник матеріалів Буковинського*

*міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, BIMCO 2020 ONLINE (7-8 квітня 2020 р., м. Чернівці). Чернівці, 2020. С. 164. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).*

33. Михайловська Н. С., Коновалова М. О. Ремоделювання міокарда у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу в умовах супутнього анемічного синдрому. *Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої дню науки «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення» (22 травня 2020 р., м. Харків). Харків, 2020. С. 21. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).*

## ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	26
Вступ	29
Розділ 1 Огляд літератури. Сучасні уявлення про ішемічну хворобу серця, коморбідну з анемічним синдромом	40
1.1 Поширеність, структура та етіопатогенетичні механізми розвитку анемічного синдрому у хворих на ішемічну хворобу серця	40
1.2 Клініко-патогенетична роль дефіциту заліза при ішемічній хворобі серця, коморбідній з анемією	44
1.3 Особливості кардіального ремоделювання та варіабельності серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з залізодефіцитною анемією	52
1.4 Сучасні аспекти лікування ішемічної хвороби серця, коморбідної з залізодефіцитною анемією	56
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	66
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих	66
2.2 Методи дослідження	79
2.3 Методи статистичної обробки отриманих результатів	84
Розділ 3 Поширеність, структура та клініко-анамнестичні особливості анемічного синдрому у хворих на ішемічну хворобу серця за даними ретроспективного аналізу	85
3.1 Поширеність та структура анемічного синдрому у хворих на ішемічну хворобу серця	85
3.2 Частота виникнення та спектр кардіоваскулярних подій у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з залізодефіцитною анемією	90



Розділ 4 Стан кардіального ремоделювання, електричні, ішемічні та вегетативні порушення у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від ступеня супутнього залізодефіциту	95
4.1 Структурно-геометричні та функціональні зміни міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від ступеня залізодефіциту	95
4.2 Особливості електричної активності міокарда, ішемічних порушень та зміни варіабельності серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від ступеня залізодефіциту	100
Розділ 5 Клініко-патогенетична роль фетуїну, лабораторних показників обміну заліза та їх динаміка під впливом лікування у хворих на ішемічну хворобу серця з різним ступенем залізодефіциту	111
5.1 Рівень фетуїну та його взаємозв'язок з показниками ферокінетики, клінічної гемограми, структурно-геометричними та функціональними характеристиками міокарда та вегетативним балансом у хворих на ішемічну хворобу серця з різним ступенем залізодефіциту	111
5.2 Оцінка ефективності комплексного лікування із включенням до базисної терапії заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з залізодефіцитною анемією	121
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	135
Висновки	149
Практичні рекомендації	152
Список використаних джерел	153
Додаток А Акти впровадження за результатами дисертації	185
Додаток Б Список опублікованих автором праць за темою дисертації	198
Додаток В Відомості про апробацію результатів дисертації	206

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АГ	– артеріальна гіпертензія
АС	– анемічний синдром
АТ	– артеріальний тиск
АХЗ	– анемія хронічного захворювання
ВНС	– вегетативна нервова система
ВР	– відносний ризик
ВСР	– варіабельність серцевого ритму
ВТС	– відносна товщина стінок
ГЛШ	– гіпертрофія лівого шлуночка
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДДЛШ	– діастолічна дисфункція лівого шлуночка
ЕКГ	– електрокардіограма
ЕПО	– еритропоедин
ЕхоКС	– еходоплеркардіоскопія
ЗД	– залізодефіцит
ЗДА	– залізодефіцитна анемія
ЗЗЗС	– загальна залізо зв'язуюча здатність сироватки
ІЖМ	– індекс жорсткості міокарда
ІМ	– інфаркт міокарда
ІММЛШ	– індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КДО	– кінцево-діастолічний об'єм
КДР	– кінцево-діастолічний розмір
КСО	– кінцево-систолічний об'єм
КСР	– кінцево-систолічний розмір
ЛПд	– розмір лівого передсердя в діастолу

ЛШ	– лівий шлуночок
ММЛШ	– маса міокарда лівого шлуночка
МШП	– міжшлуночкова перетинка
НПЗП	– нестероїдні протизапальні препарати
ППд	– розмір правого передсердя в діастолу
ПШд	– розмір правого шлуночка в діастолу
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СЗ	– сироваткове залізо
СН	– серцева недостатність
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ТЗСЛШд	– товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу
ТМШПд	– товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу
ТФР	– трансферин
УЗД	– ультразвукове дослідження
УІ	– ударний індекс
УО	– ударний об'єм
ФВ ЛШ	– фракція викиду лівого шлуночка
ФК	– функціональний клас
ФП	– фібриляція передсердь
ХСН	– хронічна серцева недостатність
ЧСС	– частота серцевих скорочень
Е/А	– відношення фази діастолічного наповнення до систоли передсердь
HF	– спектральна потужність в області високих частот
HRVT	– триангулярний індекс
IC	– індекс централізації
IVRT	– час ізоволюметричного розслаблення ЛШ
LF	– спектральна потужність в області низьких частот

LF/HF	– відношення симпатовагального балансу
pNN50%	– відсоток кардіоінтервалів від загальної кількості послідовних пар інтервалів, що розрізняються більше, ніж на 50 мс
RMSSD	– квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар кардіоінтервалів
SDNNi	– стандартне відхилення нормальних кардіоінтервалів
SI	– стрес-індекс
Va	– максимальна швидкість наповнення ЛШ під час систоли лівого передсердя
Ve	– максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення
VLF	– спектральна потужність в області дуже низьких частот

## ВСТУП

### Обґрунтування вибору теми дослідження

Відповідно до статистичних даних Всесвітньої організації охорони здоров'я серцево-судинна патологія є головною причиною смерті в усьому світі [1]. В Україні рівень серцево-судинної смертності залишається стабільно високим [2, 3]. Кількість смертей від серцево-судинних захворювань (ССЗ) продовжує неухильно збільшуватися – з 12,1 мільйонів в 1990 році до 18,6 мільйонів у 2019 році [2]. Відповідно до даних Світового банку, в 2019 році Україна займала провідне місце за показником років життя, втрачених через передчасну смерть від ССЗ [2]. Найпоширенішою формою ССЗ, яка є основною причиною смертності та інвалідизації населення України, є ішемічна хвороба серця (ІХС) [2]. На сьогодні ІХС на 68,9 % визначає рівень смертності від ССЗ усього населення і на 54,4 % – його працездатної частини [4].

Наявність супутньої патології у пацієнтів кардіологічного профілю веде до погіршення клінічного перебігу ССЗ, підвищує ризик появи ускладнень та сприяє збільшенню тривалості госпіталізації [5, 6]. Поширеною коморбідною патологією у хворих на ІХС є анемія, яка зустрічається у 10-30% таких пацієнтів [7]. Водночас залізодефіцитна анемія у світі та найчастішою серед анемій (80-90%). За даними ВООЗ, дефіцит заліза різного ступеня вираженості трапляється майже в 4 млрд осіб, а залізодефіцитна анемія – майже у 2 млрд [7]. Встановлено, що наявність ізольованого дефіциту заліза значно погіршує якість життя, навіть без відсутності анемії [8]. Відомо, що абсолютний залізодефіцит (ЗД) визначають як значне зниження або відсутність його запасів в кістковому мозку, печінці та селезінці [8, 9]. Відповідно функціональний ЗД виникає як при нормальному, так і при підвищеному загальному запасі заліза в організмі, але яке недоступне для процесів еритропоезу [8, 9]. Причиною абсолютного ЗД при ІХС може слугувати недостатнє надходження заліза із продуктами харчування, підвищенні втрати

заліза (гостра або хронічна крововтрата), зниження абсорбції заліза в шлунково-кишковому тракті (ШКТ), а також наявність вогнищ хронічного запалення [8, 10]. Функціональний ЗД, який пов'язаний із еритропоезом, прийнято розглядати як форму анемії хронічного запалення, патогенез якої реалізується через гепсидин-залежний механізм [8, 11].

Сучасні дослідження демонструють зв'язок захворюваності, смертності від ІХС та її гострих ускладнень у пацієнтів, як з абсолютним, так і з функціональним ЗД [12, 13]. При цьому прогресуюча тяжкість розладів метаболізму заліза пов'язана з вищими показниками смертності [14]. Наявність ЗД визнано однією із патогенетичних ланок ХСН та її прогресування [15]. У сучасних основоположних документах щодо діагностики й лікування серцевої недостатності залізодефіцит та анемія набули статусу окремої коморбідності [15, 16]. 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 [8, 15]. Результатами наукових досліджень встановлено, що навіть функціональний ЗД асоційований зі зростанням ризику захворюваності та смертності у пацієнтів старших вікових груп із СН [17, 18, 19].

За даними літератури, при наявності ЗД спостерігають порушення глобальної систолічної функції лівого шлуночка та зниження скоротливого резерву міокарда [15, 18, 20]. Дослідження із залученням лабораторних тварин демонструють, що латентний ЗД асоціюється зі структурними змінами в серці, які включають дилатацію лівого шлуночка з гіпертрофією міокарда, застійні явища в легенях і кардіальний фіброз [15, 21, 22]. Крім того, експериментальні моделі з ізольованим ЗД виявили кардіомегалію та порушення скорочувальної функції міокарда [15, 23]. Варто також відзначити, що анемія та ЗД пов'язані з дисбалансом регуляції варіабельності серцевого ритму (BCP) у пацієнтів зі стабільною ІХС [24]. На тлі анемії та ЗД спостерігають зміни електричної активності міокарда – синусову тахіаритмію, порушення провідності,

фібриляцію та тріпотіння передсердь [25]. Таким чином, при анемії фіксують зміни електричних та геометричних властивостей міокарда, які характерні для ІХС. Однак недостатньо даних щодо особливостей таких змін у хворих на вищевказану коморбідну патологію.

Патогенетично пов'язати між собою анемію та ІХС може фетуїн-А – глікопротеїн, який секретується печінкою та виступає в ролі регулятора метаболізму кальцію, атерогенного та адипогенного фактору [26, 27]. Саме через подвійну функціональність фетуїну-А дані щодо його впливу на кардіо-васкулярну патологію є доволі суперечливими [26]. Численні літературні дані свідчать про те, що низькі концентрації циркулюючого фетуїну-А є незалежним предиктором артеріальної жорсткості, ектопічної кальцифікації, серцевого фіброзу, діастолічної та систолічної дисфункції [27, 28]. Водночас є протилежні дані, відповідно до яких високий рівень фетуїну-А асоціюється із розвитком інфаркту міокарда або гострого порушення мозкового кровообігу [28, 29]. Фетуїн-А може сприяти експресії гепсидину – негативного регулятора обміну заліза, який зв'язуючись із феропортином, веде до пригнічення вивільнення заліза ентероцитами, макрофагами та гепатоцитами в плазму [30, 31]. Таким чином, враховуючи неоднозначність впливу фетуїну-А на перебіг серцево-судинних захворювань та анемії, актуальним пошук є його взаємозв'язку із клінічними особливостями, що притаманні пацієнтам з цією коморбідною патологією.

Відповідно до рекомендацій Американської медичної асоціації для лікування анемії у пацієнтів із серцево-судинною патологією розглядаються різні стратегії, що передбачають поповнення дефіциту заліза, використання еритропоетин-стимулюючих агентів та переливання еритромаси [32]. Враховуючи значну поширеність залізодефіцитних станів у хворих на ІХС з анемією, оптимальною тактикою є застосування препаратів заліза, які покращують клінічний статус хворих та показники кардіогемодинаміки [33]. Ретроспективні аналізи даних щодо корекції анемії переливанням еритромаси

та застосуванням еритропоетин-стимулюючих засобів також мають суперечливі результати, що свідчить про необхідність розробки схеми корекції анемії та її наслідків при поєднанні з ІХС [34]. Перспективним з цією метою є застосування комбінованої терапії з використанням заліза (III) гідроксид сахарозного комплексу та триметазидину, що впливають на спільні патогенетичні ланки обох захворювань.

Таким чином, узагальнення наведених даних свідчить про актуальність вивчення клінічних особливостей, вегетативного і структурно-функціонального стану серця у хворих на ІХС залежно від ступеня залізодефіциту та розробки диференційованих підходів до лікування ІХС на тлі супутнього анемічного синдрому.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертація виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Запорізького державного медико-фармацевтичного університету та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб ЗДМФУ за темою: «Клініко-патогенетичні, прогностичні та лікувально-діагностичні аспекти кардіоваскулярної патології з різними коморбідними станами» (№ державної реєстрації 0118U007138, термін виконання 2019-2023 рр.). У межах зазначеної теми здобувачем проведено підбір, клініко-інструментальне обстеження, комплексне лікування та динамічне спостереження за пацієнтами.

**Мета дослідження:** підвищення ефективності діагностичних та лікувальних підходів при ішемічній хворобі серця, що перебігає на тлі анемічного синдрому, на підставі з'ясування клінічних, ішемічних, електричних, вегетативних, структурно-функціональних особливостей ураження серця, показників ферокінетики, рівня фетуїну-А, їх взаємозв'язків зі ступенем залізодефіциту, ризиком прогресування та динаміки під впливом комбінованої фармакотерапії.



**Завдання дослідження:**

1. Визначити поширеність, структуру та клініко-анамнестичні особливості анемічного синдрому у хворих на ІХС за результатами ретроспективного аналізу.

2. Вивчити зміни структурно-функціональних показників серця у хворих на ІХС залежно від ступеня залізодефіциту.

3. Дослідити зміни електричної активності серця, ішемічні та вегетативні порушення у хворих на ІХС залежно від ступеня залізодефіциту.

4. Оцінити сироватковий вміст фетуїну-А та встановити його взаємозв'язок з показниками ферокінетики, клінічної гемограми, структурно-геометричними та функціональними характеристиками міокарда та вегетативним балансом у хворих на ІХС з різним ступенем залізодефіциту.

5. Оцінити ефективність комплексного лікування із включенням до базисної терапії заліза (ІІІ) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину у хворих на ІХС, поєднану з залізодефіцитною анемією.

*Об'єкт дослідження:* ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги ІІ-ІІІ функціональний клас, поєднана з залізодефіцитною анемією, абсолютним латентним та функціональним залізодефіцитом.

*Предмет дослідження:* особливості клінічного перебігу, структурно-функціональний стан серця, електричні та ішемічні порушення, варіабельність серцевого ритму, показники клінічної гемограми та ферокінетики, рівень фетуїну-А, ступінь залізодефіциту, ефективність комбінованого лікування препаратом заліза та триметазидином хворих на ІХС з залізодефіцитною анемією.

*Методи дослідження:* загальноклінічні – збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження, клінічна гемограма; біохімічні – для визначення рівня сироваткового заліза, загальної та латентної залізовв'язуючої здатності сироватки, насичуваності трансфертну залізом, вмісту вітаміну В12 та фолієвої кислоти; імуноферментні – для визначення рівня феритину, фетуїну-А; інструментальні – двовимірна ехокардіоскопія, імпульсно-хвильова

доплерографія, добове моніторування ЕКГ за Холтером – для з'ясування особливостей структурно-функціональних, електричних, ішемічних змін серця та вегетативного балансу; статистичні – параметричні, непараметричні, кореляційний аналіз, розрахунок відносного ризику.

### **Наукова новизна одержаних результатів**

Вперше за результатами ретроспективного аналізу встановлено, що поширеність анемічного синдрому у хворих на ІХС сягає 13,40%, при цьому в його структурі домінує залізодефіцитна анемія – 56,60%. Доведено, що супутня анемія обтяжує клінічний перебіг ІХС та збільшує відносний ризик річної смертності в 8,8 разів (95% ДІ 1,16-66,69;  $p < 0,05$ ), повторних госпіталізацій в 1,96 разів (95% ДІ 1,23-3,11;  $p < 0,05$ ), декомпенсації попередньо існуючої серцевої недостатності в 2,4 разів (95% ДІ 1,09-5,17;  $p < 0,05$ ). Вперше виявлено, що наявність у хворих на ІХС анемії середнього ступеня важкості асоціюється з підвищенням частоти досягнення комбінованої критичної події на 39% (смерть або госпіталізація із серцево-судинних причин) впродовж 1 року спостереження.

Вперше встановлено, що інтенсивність процесів кардіального ремоделювання у хворих на ІХС та супутнім залізодефіцитом зростає прямо пропорційно ступеню прогресування сидеропенії, що підтверджується збільшенням об'ємних та лінійних показників серця та вираженості гіпертрофії ЛШ у порівнянні з хворими без супутнього залізодефіциту. Розширено уявлення щодо збільшення частоти реєстрації епізодів ішемії міокарда ( $\chi^2 = 4,49$ ;  $p < 0,05$ ) та ризику їх виникнення в 2,2 разів (95% ДІ 1,05-4,51;  $p < 0,05$ ) у пацієнтів з ІХС при ЗД різного ступеня. Уточнено, що наявність супутньої ЗДА у хворих на ІХС супроводжується збільшенням частоти реєстрації шлуночкової екстрасистолії в 2,4 разів ( $U = 7,0$ ;  $p < 0,05$ ), тоді як у пацієнтів з латентним та функціональним ЗД достовірних змін електричної активності серця не виявлено.

Доповнено наукові дані про те, що хворим із супутнім ЗД різного ступеня властиво зменшення загальної ВСР за рахунок SDNN-індексу, rMSSD

(%) та триангулярного індексу HRVT як в активний, так і в пасивний періоди, порівняно з хворими без порушень обміну заліза, а також пригнічення парасимпатичної активності ВНС за рахунок показника HF. Уточнено, що наявність супутньої ЗДА у хворих на ІХС характеризується максимальними змінами показників ВСР та переважанням центральних механізмів регуляції над автономним, що підтверджується вірогідним збільшенням індексу централізації ІС в активний період на 49% ( $p < 0,05$ ) та стрес-індексу SI в активний період в 2,2 рази ( $p < 0,05$ ), в пасивний період – в 2,6 разів ( $p < 0,05$ ).

Вперше виявлено, що у хворих на ІХС, асоційовану із ЗД, спостерігається достовірне зменшення концентрації фетуїну-А по мірі прогресування сидеропенії. Встановлено низку кореляційних взаємозв'язків між рівнем фетуїну А, показниками ферокінетики та параметрами, що характеризують стан кардіального ремоделювання, варіабельності серцевого ритма у хворих на ІХС з різним ступенем залізодефіциту. Вперше доведено, що низький рівень фетуїну-А при ІХС та ЗД підвищує ризик розвитку гіпертрофії ЛШ в 1,5 рази (95% ДІ 1,04-2,13;  $p < 0,05$ ), діастолічної дисфункції ЛШ – в 1,6 разів (95% ДІ 1,02-2,54;  $p < 0,05$ ), вегетативної дисфункції – в 2,14 разів (95% ДІ 1,22-3,76;  $p < 0,05$ ) в активний період та в 1,95 разів (95% ДІ 1,10-3,46;  $p < 0,05$ ) в пасивний, а також ризик зниження тканинного резерву заліза в організмі в 1,24 рази ( $BP = 1,24$ ; 95% ДІ 1,02-1,50;  $p < 0,05$ ).

У хворих на ІХС з супутньою ЗДА підтверджено ефективність лікування із включенням до базисної терапії заліза (ІІІ) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину, що супроводжувалось нормалізацією показників клінічної гемограми, обміну заліза та підвищенням концентрації фетуїну-А на 15%, поліпшенням структурно-функціонального, електричного та вегетативного стану серця через 3 місяця від початку терапії ( $p < 0,05$ ).

### **Практичне значення одержаних результатів**

Аргументовано необхідність включення у хворих на ІХС до обов'язкових методів дослідження показників ферокінетики з метою своєчасного виявлення супутнього залізодефіциту різного ступеня та його

корекції. Рекомендовано у хворих на ІХС та супутнім ЗД визначати рівень фетуїну-А як маркера, асоційованого із серцево-судинним ремоделюванням, вегетативною дисфункцією та прогнозом хворих. Розроблено та впроваджено в практику спосіб лікування хворих на ІХС з залізодефіцитною анемією включення до базисної терапії заліза (ІІІ) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину з метою покращення показників клінічної гемограми та обміну заліза, структурно-функціонального та вегетативного стану серця.

Результати дослідження впроваджені в практичну діяльність стаціонарного відділення КНП «Міська лікарня №4» Запорізької міської ради, амбулаторії №6 КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги №6» Запорізької міської ради, КНП «Міська поліклініка №3» м. Чернівці, кардіологічного відділення КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», відділення внутрішніх хвороб №2 КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня №2». Результати дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології Харківського національного медичного університету, кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету, кафедри терапії та сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, кафедри внутрішніх хвороб №1 та симуляційної медицини, кафедри внутрішніх хвороб №2, кафедри внутрішніх хвороб №3 Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, кафедри терапії, кардіології та неврології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

### **Особистий внесок здобувача**

Дисертація являє собою завершене власне дослідження. Автором проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз та узагальнення даних літератури, розроблено план проведення дослідження. Аспірантка особисто здійснила підбір пацієнтів, їх клініко-інструментальне обстеження, здійснила забір крові для лабораторних методів діагностики. Імуноферментний аналіз

проведено в Навчально-науковому медико-лабораторному центрі з віварієм ЗДМФУ (директор – д. фарм. н., доц. Р.О. Щербина). Біохімічний аналіз проведено в клініко-біохімічній лабораторії ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМФУ (директор – Котляревська Е.В.). Дисертант самостійно призначала лікування та контролювала її ефективність. Здобувач самостійно створила базу даних, статистично опрацювала та проаналізувала результати досліджень, інтерпретувала їх, написала всі розділи дисертації, сформулювала основні положення та висновки, оформила дисертаційну роботу. Автор особисто підготувала наукові матеріали до публікації, забезпечила впровадження наукових розробок у практичну діяльність лікувальних закладів. Матеріали та ідеї співавторів не використовувались.

### **Апробація результатів дисертації**

Ключові положення дисертаційної роботи було представлено та обговорено на XIV Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених "Актуальні питання клінічної медицини" (м. Запоріжжя, 2020 р.); 7th Lublin International Medical Congress for Students and Young Doctors (м. Люблін, 2020 р.); VIII Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених ВІМСО-2021 (м. Чернівці, 2021 р.); XXV Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України (м. Тернопіль, 2021 р.); XVIII міжнародній науковій конференції студентів, молодих науковців та фахівців "Актуальні питання сучасної медицини" (м. Харків, 2021 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена Дню науки «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021» (м. Запоріжжя, 2021 р.); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини» присвяченої 100-річчю від дня народження професора Самсон Олени Іларіонівни (м. Чернівці, 2021 р.); 82nd Lviv young scientists international conference (м. Львів, 2021 р.); XV Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю

«Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 2021 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022» (м. Запоріжжя, 2022 р.); 82 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2022» (м. Запоріжжя, 2022 р.); XVI Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 2022 р.); XIX Міжнародній науковій конференції студентів, молодих вчених та фахівців (м. Харків, 2022 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні проблеми науки, освіти та технологій в умовах сучасних викликів» (м. Умань, 2023 р.); Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених BIMCO 2022-2023 (м. Чернівці, 2023 р.); XVI International Scientific and Practical Conference «Principles of science. Ideals, norms, values in science and style of scientific thinking» (Tallinn, 2023 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Теоретико-практичні аспекти розвитку науки, освіти та суспільства» (м. Рівне, 2023 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2023» (м. Запоріжжя, 2023 р.); Міжнародній науково-практичній конференції “Стан, проблеми та перспективи розвитку науки, освіти і технологій” (м. Кременчук, 2023 р.); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Медикаментозні і немедикаментозні можливості ведення пацієнтів у загальнолікарській практиці» (м. Тернопіль, 2023 р.); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання вищої медичної освіти з формування практичних навичок і компетенцій лікаря загальної практики - сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 2023 р.); Науковому симпозиумі з міжнародною участю «Раціональний менеджмент і фармацевтична опіка пацієнтів із коморбідністю в загальнолікарській практиці» (м. Тернопіль, 2023 р.).

Апробація дисертаційної роботи проводилась на спільному засіданні кафедр внутрішніх хвороб 1, внутрішніх хвороб 3, терапії кардіології та неврології ННПО, загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України 07 лютого 2024 року.

### **Публікації**

За темою дисертаційного дослідження опубліковано 33 наукові праці, з них 5 статей у фахових виданнях України категорії А та журналах, що включені до міжнародної наукометричної бази Web of Science, 27 тез доповідей, 16 робіт – без співавторів.

### **Структура та обсяг дисертації**

Дисертація викладена на 208 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 21 таблицею, 18 рисунками та складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 259 джерел (з них 57 кирилицею, 202 латиною), та додатків.

# РОЗДІЛ 1

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, КОМОРБІДНУ З АНЕМІЧНИМ СИНДРОМОМ

#### 1.1 Поширеність, структура та етіопатогенетичні механізми розвитку анемічного синдрому у хворих на ішемічну хворобу серця

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються основною причиною смерті у хворих старшої вікової групи. Так, за даними дослідження Глобального тягара хвороб (GBD – Global Burden of Disease), яке було опубліковано в 2019 році, частота виявлення ССЗ збільшилася майже в 2 рази з 271 мільйона в 1990 році до 523 мільйонів у 2019 році, а кількість смертей від серцево-судинних захворювань зросла з 12,1 мільйона в 1990 році до 18,6 мільйона у 2019 році [35]. В Україні смертність від ССЗ за останні 29 років зросла майже на 8 % – до 449 376 у 2019 році і складає 64,3 % від загальної кількості смертей, в той час як у 1990 році було зафіксовано 350 605 смертей, що становило 56,5 % відповідно (Центр медичної статистики МОЗ України).

Серед ССЗ ішемічна хвороба серця (ІХС) є однією з головних причин високої смертності та втрати працездатності населення в Україні та у багатьох індустріально розвинених країнах світу, що становить серйозну медико-економічну проблему [36]. Відповідно до даних ВООЗ, Global Health Estimates 2019, у 2019 році в Україні смертність від ІХС становила 633,4 особи на 100 тис. населення, що майже втричі перевищує середньоєвропейські показники [37]. У 2020 році кількість смертей від ІХС зросла до 745,6 осіб на 100 тис. населення відповідно (Центр медичної статистики МОЗ України).

Внаслідок значного збільшення частки людей похилого віку у світовій популяції не втрачає своєї актуальності проблема коморбідної патології [38, 39]. Збільшення поширеності коморбідних станів у хворих кардіологічного профілю має важливе медико-соціальне значення, адже веде до стійкої втрати



працездатності, інвалідизації та смертності населення [38, 40]. Серед гематологічних синдромів, що можуть супроводжувати ІХС варто відзначити анемію, на яку, за даними ВООЗ, страждає близько 24,8% населення планети [41]. Відповідно до визначення ВООЗ, анемія є станом, який характеризується зниженням рівня гемоглобіну <130 г/л у чоловіків віком старше 15 років, <120 г/л у невагітних жінок віком старше 15 років та <110 г/л — у вагітних. Анемічний синдром (АС) спостерігається у 20% хворих на ІХС [42], а у хворих старшого віку – в 70% випадків [43], у третини пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) ішемічного генезу та досягає 50-79,1% у пацієнтів з IV функціональним класом (ФК) за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) [10]. Вона негативно впливає на клінічний прогноз пацієнтів, а також знижує їх функціональні можливості та якість життя [16]. При цьому супутня анемія зберігає своє несприятливе прогностичне значення при розвитку як систолічної, так і діастолічної ХСН [10].

Серед потенційних чинників розвитку анемії при ІХС першочергове значення мають зниження споживання заліза та його абсорбції, утруднення його вивільнення із депо, гемодилуція, хронічний запальний процес з гіперпродукцією прозапальних цитокінів та гепсидину, зниження синтезу еритропоєтину внаслідок дисфункції нирок з розвитком резистентності кісткового мозку до еритропоєтин-стимуляції тощо [10, 44].

Механізми зниження рівня гемоглобіну у хворих на ІХС умовно можна поділити на дві групи: ті, що призводять до анемії хронічного захворювання (АХЗ) (кардіоренальний анемічний синдром, вплив прозапальних цитокінів) [10] та ті, що сприяють розвитку дефіциту заліза (вплив лікарських препаратів, синдром мальабсорбції, серцева кахексія) [45, 46].

При всьому різноманітті патогенетичних механізмів анемічного синдрому одним з основних при АХЗ вважається перерозподіл заліза у клітини макрофагальної системи на фоні запальних (інфекційних і неінфекційних) або пухлинних процесів [47]. Патогенетичним фактором розвитку анемії на тлі запального процесу є активація синтезу інтерлейкінів (ІЛ-1, ІЛ-6), що

стимулюють синтез гепсидину [48]. Гепседин негативно корелює з доступністю заліза для клітин організму [49]. Його підвищений вміст призводить до нестачі заліза для синтезу Hb у пацієнтів з різними типами анемії [50].

При розвитку ХСН ішемічного генезу нерідко розвивається ниркова дисфункція. В даний час велику увагу приділяють можливого внеску ураження нирок як органу-мішені при ХСН в розвитку анемії [51]. Взаємозв'язок між ХСН, нирковою недостатністю і анемією дозволяє об'єднати ці три стани в поняття кардіоренального анемічного синдрому. Зниження ФВ при ХСН веде до дисфункції нирок через погіршення їх перфузії. Наростаюча ішемія ендотеліоцитів перитубулярних капілярів і фібробластів, що локалізовані в тубулоінтерстиції, призводить до їх фіброзу і зниження синтезу ними еритропоетину (ЕПО) [52]. В той же час представлені дані, що у пацієнтів з ХСН має місце підвищений синтез ЕПО як реакція нирок на гіпоксію, та при цьому існуючий анемічний синдром розглядається як прояв резистентності до ЕПО [53].

Часто у хворих на ІХС можна зустріти дефіцити заліза. Патофізіологічними передумовами для цього є синдром мальабсорбції, серцева кахексія, пов'язана з компенсаторною гіподинамією і неповноцінним харчуванням, а також приховані шлунково-кишкові кровотечі (ЖКК), викликані прийомом ацетилсаліцилової кислоти, і навіть протеїнурія [11].

У хворих на ІХС при супутньому АС можна встановити як абсолютний, так і відносний (функціональний або перерозподільчий) дефіцит заліза. При функціональному дефіциті залізо стає недоступним для еритропоезу навіть при нормальному його рівні, оскільки знаходиться в макрофагальному депо; такий стан характерний для АХЗ [11]. По мірі прогресування захворювання клітини в кістковому мозку продовжують витрачати залізо на свої потреби. В результаті плазмовий пул заліза виснажується, що на тлі порушення його всмоктування в ентероцитах викликає гіпоферремію [48]. Цим пояснюється те, що зі збільшенням ступеня тяжкості анемії на тлі ІХС частіше зустрічається

поєднання АХЗ і ЗДА, а також з'являється категорія пацієнтів із ізольованою ЗДА [54].

Також виділяють хворих на ІХС із латентним дефіцитом заліза – рівень сироваткового заліза (СЗ) знижений, але рівень гемоглобіну в межах нормативних значень. За даними літератури, ця група становить близько 32% [44]. У багатопараметричних регресійних дослідженнях показано, що у пацієнтів з латентним дефіцитом заліза якість життя за шкалою HRQoL (англ. Health-Related Quality of Life – Шкала якості життя, пов'язаного зі здоров'ям) нижче, ніж у групи пацієнтів без залізодефіциту [55].

Профілактичне застосування ацетилсаліцилової кислоти, яка володіє також і ульцерогенною дією, може призвести до втрат заліза внаслідок мікрокровотеч. Варто відзначити, що тривалий прийом нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) шкідливо впливає на тонку кишку і веде до розвитку НПЗП-ентеропатії, основний прояв якого – хронічна малопомітна крововтрата, яка веде до розвитку клінічно вираженої залізодефіцитної анемії [56]. Ризик утворення виразок і виникнення кровотеч суттєво зростає при одночасному призначенні до НПЗП ряду інших ліків, в першу чергу кортикостероїдів і антикоагулянтів [56].

Характерним для хворих на ІХС із супутньою ХСН є зростання об'єму циркулюючої плазми, таким чином, у цих пацієнтів анемія – відносна і є наслідком гемодилуції, а не зменшення маси еритроцитів. Було встановлено, що остання визначається у 54% хворих з СН і у 46% хворих причиною анемії є гемодилуція [47]. Також у даній категорії хворих суттєво порушене всмоктування поживних речовин (білків, жирів, вуглеводів і мікронутрієнтів, в тому числі вітамінів і заліза) в кишечнику внаслідок серйозних гемодинамічних зрушень, що ведуть до зниження секреторної і абсорбційної активності травного тракту [47]. Тому при еквівалентній енергетичній цінності і фізичному навантаженні у пацієнтів з ХСН, в порівнянні з особами без ХСН, значно (на 40% і більше) знижено «біодоступність» харчових калорій, що призводить до негативного енергетичного і азотистого балансу [57]. Дефіцит

заліза і білка, що виникає в зв'язку з мальабсорбцією, також посилює анемію [47].

Таким чином, враховуючи різноманіття патогенетичних механізмів розвитку АС у хворих на ІХС, потребує уточнення визначення провідної причини АС для пацієнтів кардіологічного профілю з метою створення диференційного підходу для діагностики та удосконалення лікувальної тактики даної категорії хворих.

## **1.2 Клініко-патогенетична роль дефіциту заліза при ішемічній хворобі серця, коморбідній з анемією**

**Обмін заліза в нормі.** Залізо – метал, який міститься в організмі людини у великій кількості, та необхідне для ключових біологічних процесів людського організму, включаючи транспортування кисню, метаболізм ДНК та функції мітохондрій [58, 59, 60, 61]. Організм дорослої людини містить приблизно 3-5 г заліза [58, 62], причому більша його частина (70%) перебуває у складі гемі, в свою чергу надлишок – зберігається в печінці [62]. Окрім цього, залізо може бути включеним до залізо-сірчаних комплексів або бути безпосередньо пов'язаним з білками [58, 62]. Важливою властивістю заліза є його здатність балансувати між двовалентним ( $\text{Fe}^{2+}$ ) та трьохвалентним станами ( $\text{Fe}^{3+}$ ), що спрощує його використання в біологічних процесах, але водночас може призводити до утворення вільних радикалів, що робить залізо токсичним [62].

До організму залізо надходить у двох станах: трьохвалентне негемове, яке містять продукти рослинного походження (злакові, бобові, овочі та фрукти), та двовалентне гемове залізо тваринного походження [58].

Гемове залізо є більш біодоступною формою для всмоктування. М'ясні продукти, багаті на гемове залізо, яке представлене гемо- та міоглобіном [62]. Однак достеменно не відомий механізм всмоктування даної форми заліза. Вважають, що в цьому процесі може брати участь ген, який реагує на гем

HRG1, транспортер гема з чотирма трансмембранними доменами, який розміщений на мембранах еритрофагосом, та імпортує гем у цитозоль макрофагів під час рециркуляції заліза з еритроцитів [62, 63]. Експериментальні дослідження на тваринах підтверджують роль вищезгаданого гену у всмоктуванні гемового заліза [64, 65, 66].

Процес всмоктування негемового заліза відбувається в проксимальному відділі тонкого кишечника і включає декілька етапів [62, 67]. Початком є його відновлення у трьохвалентну форму за допомогою соляної кислоти або дуоденальної цитохром-b-редуктази 1 (DCYTB) [62, 68]. На наступному етапі вже відновлене залізо транспортується через апікальну поверхню ентероцитів транспортером двовалентного металу 1 (DMT1), де використовується у залізо залежних процесах, запасається у формі феритину, або транспортується до базолатеральної поверхні ентероцита [62, 67]. З ентероцитів залізо експортується за допомогою білку феропортину, натомість до ентероциту потрапляють 2 іони водню  $H^+$  [69].

Провідну роль в регуляції синтезу феропортину відіграє гепсидин – пептидний гормон, який переважно синтезується гепатоцитами та виступає в ролі негативного регулятора рівня заліза в організмі [70]. Гепсидин зв'язується з феропортином, спричиняє його конформаційну зміну та, як наслідок, пригнічення вивільнення заліза ентероцитами, макрофагами та гепатоцитами в плазму [31, 71]. Окрім того, що концентрація гепсидину в крові зростає при залізодефіцитних станах, вона також збільшується при наявності запального чи інфекційного процесу, внаслідок підвищення продукції інтерлейкіну-6 [30, 72].

Також залізо окислюється до трьохвалентного під дією гефестину – закріпленої на мембрані фероксидази, що дозволяє йому зв'язатися із трансферином (ТФР) – основним білком-переносником заліза в організмі [62, 73]. ТФР доставляє приблизно 25-30 мг/добу заліза до еритроїдних клітин кісткового мозку, де власне і відбувається в подальшому біосинтез гему під час гемоглобінізації [62]. За фізіологічних умов лише 1/3 циркулюючого ТФР

насичена залізом, решта слугує буфером для запобігання накопиченню окисно-відновних речовин і токсичного заліза, не пов'язаного із ТФР [62, 74]. Переважна більшість клітин отримує залізо із ТФР шляхом ендоцитозу – ТФР взаємодіє із рецептором трансферину 1 (TfR1), який розміщений на поверхні клітин, і комплекс ТФР-залізо проникає в ендосоми [62, 75]. Підкислення ендосомальних везикул викликає вивільнення  $Fe^{3+}$  з трансферину, що супроводжується його відновленням до  $Fe^{2+}$  через фероредуктазу STEAP3 [62, 76] і експорт в цитозоль через DMT1 [62, 67]. Згодом внутрішньоклітинне залізо утилізується в мітохондріях для синтезу гему та залізо-сірчаних комплексів, а також у цитозолі [62, 77].

Надлишок внутрішньоклітинного заліза зберігається у формі феритину – цитозольному білку, який складається із 24 Н- і L-субодиниць [62, 78]. Субодиниці феритину формують структуру, яка схожа на оболонку і дозволяє зберігати 4500 іонів заліза у формі заліза оксигідроксид фосфату [62, 78]. Окислення  $Fe^{2+}$  до  $Fe^{3+}$  дозволяє депонувати залізо в його безпечній формі, воно забезпечується Н-феритином, який володіє фероксидазною активністю [62, 78, 79]. Доставка заліза до феритину забезпечується шаперонами – сімейством полі-гС-зв'язуючих білків [62, 79, 80].

Варто відзначити, що 2 субодиниці феритину мають різні функції [81]: так, субодиниця Н-феритину має фероксидазну активність через двоядерний сайт зв'язування заліза [78, 81], тоді як основною функцією субодиниці L-феритину є зберігання та мінералізація заліза всередині мультимерного ядра феритину [81]. Міокард містить підвищену кількість Н-феритину [81]. В органах, які відповідають за формування запасів заліза (печінка, селезінка), спостерігаються високі рівні L-феритину [81]. Сімейство феритину також включає мітохондріальний феритин (FtMt), який знаходиться в мітохондріальному матриксі та експресується в клітинах з високою метаболічною активністю, таких як серце і мозок [81, 82]. Wang Y.-Q та співавторами [83] було виявлено, що FtMt захищає клітини від окисного пошкодження.

Лізосоми переробляють залізо із мітохондрій і також цитозольний феритин за допомогою селективної аутофагії, відомої як мітофагія і феритинофагія відповідно [62, 84], і тому містять відносно високу концентрацію внутрішньоклітинного заліза в стаціонарному стані.

**Клініко-патогенетична роль показників обміну заліза при ішемічній хворобі серця.** Численні дослідження вивчали вплив маркерів ферокінетики на перебіг кардіоваскулярної патології. Так, в роботі Mahender Kumar Medisetty та співавт. [85] було виявлено, що рівень сироваткового феритину > 200 мкг/л був незалежними та значущим фактором розвитку гострого інфаркту міокарда. На противагу вищезгаданому, Milton-Fabian Suárez-Ortegón та співавт. не встановили зв'язку між сироватковим феритином і ІХС, однак у дане дослідження не було залучено пацієнтів із ЗДА [86].

У роботі [87] вивчали зв'язок метаболізму сироваткового заліза з частотою виникнення ІХС, тяжкістю стенозу коронарної артерії, метаболічними біомаркерами та ризиком несприятливих кардіоваскулярних подій. Дослідниками [87] було встановлено нижчі рівні ферокінетичних показників (СЗ, ЗЗЗС, ненасиченої ЗЗС) у хворих на ІХС, порівняно із контрольною групою здорових осіб. Було виявлено [87], що кожне одиничне підвищення рівня СЗ та ЗЗЗС має захисну функцію для клінічного перебігу ІХС у жінок (залізо: ВР 0,79; 95% ДІ 0,65-0,97; ЗЗЗС: ВР 0,89; 95% ДІ 0,80-0,99;  $p < 0,05$ ). Проте високий рівень феритину суттєво асоціювався з інцидентом ІХС в обох статей (ВР 1,03; 95% ДІ 1,00-1,05 у чоловіків; ВР 1,01; 95% ДІ 1,00-1,03 у жінок;  $p < 0,05$ ).

У роботі [88] випадки серцево-судинних захворювань, в тому числі ІХС, реєстрували частіше серед хворих із низьким рівнем феритину. В дослідженні Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) було встановлено, що особи із рівнем феритину нижче 30 нг/мл мають вищий ризик серцевої недостатності порівняно з тими, хто має нормальний рівень феритину [89]. Tanja B. Grammer та співавт. [90] з'ясували, що низький рівень феритину підвищує ризик загальної смертності в 1,27 разів (95% ДІ, 1,02-1,58;  $p < 0,05$ ). Навпаки, в роботі

[91] підвищений рівень феритину збільшував серцево-судинний ризик серед китайських чоловіків із сімейним анамнезом цукрового діабету.

Негативний вплив високих рівнів феритину також було встановлено для хворих із термінальною ХСН. Так, високі рівні феритину ( $\geq 1000$  нг/мл) асоціювалися зі збільшенням короткострокової (внутрішньогоспітальної та 28-денної) смертності у важкохворих пацієнтів із ХСН [92].

Однак у роботі [93] низький рівень феритину асоціювався з кращим прогнозом, а малі значення насичення трансферину залізом (НТЗ) — із гіршим прогнозом для хворих із кардіо-васкулярною патологією. Аналогічні результати були отримані Patricia Palau та співавт.: низькі значення НТЗ були пов'язані з вищим ризиком розвитку маловіддалених кардіоваскулярних подій у пацієнтів із ХСН [94].

Враховуючи те, що феритин також широко визнаний у якості білка гострої фази [95, 96], його підвищення за наявності в організмі запального процесу може маскувати дефіцит заліза. Так, у хворих на ІХС при розвитку ХСН рівень даного маркера підвищується в умовах хронічного персистуючого запалення [96]. Отже, визначення феритину може бути недостатнім для точної та надійної оцінки стану заліза для пацієнтів з ІХС, оскільки він відображає виключно його запаси в організмі. Саме тому даній категорії хворих рекомендовано додатково вимірювати рівень НТЗ [97]. Дослідження обох маркерів дозволяє детальніше проаналізувати стан заліза в організмі та ідентифікувати пацієнтів із абсолютним латентним або функціональним дефіцитом заліза на тлі ІХС [8].

У роботі Takahiro Kuragano та співавт. [98] було встановлено, що серед пацієнтів, які знаходились на підтримувальному гемодіалізі, особи із низьким рівнем НТЗ мали підвищений ризик цереброваскулярних, серцево-судинних захворювань і смерті від них, порівняно із пацієнтами з нормальним або вищим рівнем НТЗ. Пацієнти з низьким рівнем феритину та високим рівнем НТЗ мали значно нижчий ризик зазначених подій, порівняно з пацієнтами з високим рівнем феритину та низьким рівнем НТЗ.



Дослідження BIOMArCS [99] встановило, що повторні вимірювання знижених рівнів НТЗ, на відміну від концентрацій феритину та трансферину, пов'язані з підвищеним ризиком комбінованої серцево-судинної смертності та повторного нефатального ГКС, включаючи нестабільну стенокардію, протягом 1 року спостереження.

Вплив на перебіг ІХС може мати й загальна залізовв'язуюча здатність сироватки (ЗЗЗС). Даний показник відображає загальну кількість заліза, яка потенційно може бути зв'язана із трансферином [100, 101]. Оскільки лише третина трансферину насичена залізом, то він має додаткову зв'язувальну здатність – латентну залізовв'язуючу здатність сироватки (латентну ЗЗС) [100, 101].

У роботі Yan Chen та співавт. [102] виявлено, що саме ЗЗЗС може стати потенційним біомаркером ремоделювання ЛШ для пацієнтів із супутньою ЗДА. Так, ЗЗЗС продемонструвала кореляцію із розміром ЛШ в діастолу та масою міокарда ЛШ ( $r_s = -0,25$ ;  $r_s = -0,32$ ;  $p < 0,05$  відповідно). Також високі значення ЗЗЗС були суттєво пов'язані із ризиком ремоделювання ЛШ (ВР = 1,04; 95% ДІ = 1,00–1,07;  $p = 0,029$ ) [102].

Отже, залишається актуальним вивчення впливу маркерів обміну заліза на клінічний перебіг ІХС.

Серед біомаркерів, які тісно пов'язують між собою ішемічну хворобу серця та залізодефіцит науковий інтерес представляє фетуїн-А. Фетуїн А – багатофункціональний глікопротеїн, який в людини секретується переважно печінкою та бере участь в регуляції метаболізму кісткової тканини та кальцію [26]. Також він діє як інгібітор протеази, медіатор запалення, протизапальний агент, фактор атерогенності та адипогенний фактор [26, 27]. Зазвичай у сироватці рівень фетуїну-А коливаються від 300 до 1000 мкг/мл у здорових дорослих осіб незалежно від статі [26].

Існує велика кількість суперечливих літературних даних щодо взаємозв'язку між фетуїном-А та кардіо-васкулярною патологією – він є або фактором загострення або протекції серцево-судинної системи [26,

103]. Причиною цих протилежних висновків є подвійна функціональність фетуїну-А при судинних захворюваннях, де він може діяти як атерогенний фактор або як інгібітор кальцифікації судин [26].

Наявні літературні дані, відповідно до яких низькі, а не високі концентрації фетуїну-А підвищують кардіоваскулярний ризик, шляхом збільшення схильності до системної кальцифікації судин [104]. У цьому випадку високий рівень фетуїну-А можуть володіти протективною дією відносно кардіоваскулярних судин, утримуючи кальцій та фосфор у сироватці в розчиненому стані і, у такий спосіб, відвертати відкладення гідроксіапатитів на стінках судин [26, 105]. Так у хворих на ІХС, ішемічну кардіоміпатію, стеноз аорти фіксують менші концентрації фетуїну-А, порівняно із здоровими особами [26, 104]. Однак існують і протилежні дані, що свідчать про асоціацію високих рівнів фетуїну-А із розвитком інфаркту міокарда або гострого порушення мозкового кровообігу [106]. Підвищені рівні фетуїну-А впливають на кальцифікацію, включаючи накопичення кальцію в судинній стінці та стулках серцевого клапана та хорді [28, 107].

Фетуїн-А має адипогенні властивості, які збільшують поглинання та зберігання вільної жирної кислоти в адипоцитах і погіршують їх функцію шляхом інгібіторного фосфорилування PPAR $\gamma$  – ядерного фактору транскрипції, відповідального за регуляція адипогенезу, метаболізм ліпідів і глюкози та чутливість до інсуліну [26, 29]. Також фетуїн-А володіє інгібуючою дією на адипонектин – основний антиатерогенний адипокін, який бере участь в обміні ліпідів [26, 108]. Фетуїн-А опосередковує інгібування рецепторної тирозинкінази – рецептору інсуліну, що порушує сигнальний шлях інсуліну і веде до ІР [109]. Крім того, фетуїн-А зменшує чутливість тканин до інсуліну та бере участь у виникненні ІР, індукуючи відкладення ліпідів в адипоцитах і печінці, що викликає запалення [26, 109]. Фетуїн-А також посилює ІР, індукуючи секрецію фетуїну-А бета-клітинами підшлункової залози, що сприяє міграції макрофагів, викликає запалення бета-клітин і порушує їхню функцію [26, 110]. Отже, завдяки наявності зв'язку з

інсулінорезистентністю (ІР) та дисфункцією адипоцитів фетуїн-А має атерогенні властивості, які погіршують клінічний перебіг атеросклерозу, а отже і серцево-судинних захворювань [26].

Таким чином, серцево-судинні захворювання можуть бути спричинені як кальцифікацією судин, яка пов'язана із низьким рівнем фетуїну-А, так і ІР та дисліпідемією, спричиненими підвищеним рівнем фетуїну-А [26, 28].

Вважають, що експресія гепсидину – негативного регулятора рівня заліза в організмі, може бути індукована фетуїном-А [111, 112]. Фетуїн-А виступає антагоністом фіброзного фактору росту бета (TGF- $\beta$ ), який в свою чергу активує експресію мРНК гепсидину в гепатоцитах [111, 113]. Гепсидин зв'язується з феропортином, трансмембранним білком-переносником заліза, спричиняє його конформаційну зміну та, як наслідок, пригнічення вивільнення заліза ентероцитами, макрофагами та гепатоцитами в плазму [11, 99]. Високі рівні гепсидину викликають затримку заліза в макрофагах та еритроцитах з обмеженням заліза [114]. Окрім того, що концентрація гепсидину в крові зростає при залізодефіцитних станах, вона також збільшується при наявності запального чи інфекційного процесу, внаслідок підвищення продукції інтерлейкіну-6 [30, 72].

За даними частини літератури фетуїн-А також вважають позитивним реагентом гострої фази, що підтверджуються наявністю позитивного взаємозв'язку між його концентрацією та рівнем С-реактивного білку [115, 116]. Крім того, відомо що при гіперліпідемічних станах підвищується експресія фетуїну-А [117]. Індуковане ліпідами збільшення фетуїну-А проявляє запальну активність та запускає каскад запальних реакцій в різних тканинах, в тому числі в бета-клітинах підшлункової залози, що сприяє посиленню ІР [110, 117].

Однак, існують і протилежні дані, відповідно до яких фетуїн-А навпаки володіє протизапальними властивостями, що запобігає розвитку системного запалення [26]. Ймовірним механізмом його протизапальної дії є анатагонізм опосередкованого TGF- $\beta$  (трансформуючий фактор росту бета) і TNF- $\alpha$

(фактор некрозу пухлини альфа) запалення [116]. Фетуїн-А блокує молекулярні механізми, що пов'язують гіпоксію плода та прогресування ниркового фіброзу та запалення у дорослих, таким чином підтримуючи функціонування нирок [118]. Він послаблює спричинений гіпоксією нирковий фіброз і запалення за допомогою протидії TGF- $\beta$ 1, модуляції поляризації макрофагів та регуляції локальної кальцифікації [118].

Таким чином, враховуючи неоднозначність впливу фетуїну-А на перебіг серцево-судинних захворювань та анемії, актуальним пошук є його взаємозв'язку із клінічними особливостями, що притаманні пацієнтам з цією коморбідною патологією.

### **1.3 Особливості кардіального ремоделювання та варіабельності серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з залізодефіцитною анемією**

Супутня анемія впливає на процеси кардіоваскулярного ремоделювання. Анемічна гіпоксія компенсується каскадом гемодинамічних і гемодинамічно неасоційованих механізмів. Реалізація основних гемодинамічних чинників досягається шляхом підвищення контрактильної здатності міокарда, зменшення післянавантаження, збільшення переднавантаження, позитивного іно- і хронотропного ефектів. Підвищення продукції оксиду азоту, індукована гіпоксією вазодилатація і зниження в'язкості крові є причиною зменшення судинного опору, що призводить до зниження післянавантаження. Крім того, хронічна анемія стимулює ангіогенез і утворення нових дрібних судин. В свою чергу розвиток колатералей і мікроциркуляторного русла також сприяє зниженню післянавантаження. Підвищення переднавантаження і кровонаповнення лівого шлуночка сприяє зростанню кінцевого діастолічного об'єму (КДО), фракції викиду лівого шлуночка, тобто до роботи серця в гіпердинамічному режимі. При короткочасній анемії ці зміни зворотні, при

хронізації призводять до ремоделювання з формуванням ексцентричної гіпертрофії міокарда лівого шлуночка [16, 45, 119].

Збільшення серцевого викиду, спричиненого анемією, сприяє розвитку артеріального ремоделювання центральних судин еластичного типу, таких як аорта і загальні сонні артерії, за рахунок розширення просвіту і компенсаторного потовщення комплексу інтими-медіа, внаслідок чого спостерігається підвищення систолічного тиску. Ці зміни сприяють прогресуванню гемодинамічних порушень, погіршенню умов роботи серця і прогресуванню атеросклерозу [120].

Активація симпатичної нервової системи посилює контрактильність лівого шлуночка і, шляхом гіпоксичної стимуляції хеморецепторів, збільшує частоту серцевих скорочень. [44]. В свою чергу підвищення частоти серцевих скорочень збільшує потребу міокарда в кисні. Постачання міокарда киснем визначається коронарним кровотоком і концентрацією гемоглобіну. У пацієнтів без коронарної патології значне зменшення вмісту кисню в коронарному кровотоці може компенсуватися за рахунок периферичної вазодилатації, однак при коронарному стенозі цей механізм має обмежені можливості [121]. Анемія важкого ступеня може призвести до дисбалансу між постачанням та споживанням кисню міокардом навіть при відсутності гемодинамічно значущого коронарного стенозу. У літературі описані приклади розвитку гострого коронарного синдрому з підйомом сегменту ST у пацієнта з анемією важкого ступня при відсутності ангіографічно значущого коронарного стенозу, тромбозу або спазму [121]. Отже, зменшення кисневої ємності крові, а також активація симпатичної нервової системи можуть підвищувати потребу міокарда в кисні і посилювати ішемію [121].

У той же час, наявність ізольованого залізодефіциту супроводжується порушенням глобальної систолічної функції лівого шлуночка та зниженням скоротливого резерву міокарда [18, 122, 123]. Аналогічно, кілька експериментів на тваринах показали, що системний залізодефіцит навіть без анемії, асоціюється зі структурними змінами в серці, що включають дилатацію

лівого шлуночка із гіпертрофією міокарда, застійні явища в легенях та фіброз серця [52, 53, 122]. Крім того, експериментальні моделі із ізольованим залізодефіцитом демонструють кардіомегалію та порушення скорочувальної функції міокарда [122, 124].

Ехокардіоскопічні (Ехо-КС) дослідження основних параметрів геометрії серця і внутрішньосерцевої гемодинаміки дозволили виявити відмінності, характерні для анемії. Гіпертрофія лівого шлуночка, що спричинена анемією, характеризується збільшенням розмірів лівого шлуночка і нормальним співвідношенням товщини стінки до діаметра порожнини [125, 126]. Також є дані, що анемічне серце характеризується збільшенням кінцевих систолічних (КСР) і діастолічних розмірів (КДР) шлуночків і систолічного індексу на фоні незмінених фракції викиду (ФВ) і розмірів лівого передсердя, незначним потовщенням міжшлуночкової перегородки [125, 126].

Компенсаторна перебудова гемодинаміки веде до підвищення об'єму крові в лівому шлуночку, а збільшений КДО веде до дилатації камер серця [45, 125]. Збільшення радіусу лівого шлуночка і підвищення скорочувальної напруги в його стінці можуть обумовити більш високу енергетичну вартість роботи дилатованого шлуночка [127]. При цьому споживання кисню міокардом буде збільшено, а ефективність його роботи знижена [125]. Коронарний кровотік при анемії зростає, проте його резерв обмежений внаслідок зниженої кисневої ємності крові [126]. Пропульсивна здатність серця знижується внаслідок виснаження резервних можливостей міокарда, відповідно їй прогресує тяжкість клінічної картини серцевої недостатності, розвивається змішана серцева недостатність в результаті міокард-дистрофії і перевантаження лівого шлуночка [128].

Відомо, що на тлі розвитку анемічної гіпоксії відбувається значна активація симпатичного відділу вегетативної нервової системи (ВНС) із розвитком вегетативної дисфункції – порушенням її збалансованої активності [45, 129, 130]. Симпатичний відділ ВНС сприяє значному підвищенню процесів катаболізму, посиленню діяльності серцево-судинної системи,

перерозподілу об'єму крові залежно від здатності органів протистояти гіпоксії [45, 130]. Найінформативнішим методом кількісної оцінки вегетативної регуляції серцевого ритму є аналіз варіабельності серцевого ритму (BCP) [131]. Слід зазначити, що показники BCP є незалежними предикторами несприятливого прогнозу в загальній популяції, а зниження BCP пов'язане із підвищеним ризиком смерті у хворих на серцево-судинну патологію, в тому числі і на ІХС [132, 133].

Дослідження вегетативного балансу у дорослій популяції із анемією демонструє підвищення частоти серцевих скорочень у спокої та зміни загальної BCP [132]. Так, виявлено, що у дорослих осіб із дефіцитом заліза рівні SDDN, SDANN, кількість інтервалів R-R>50 мс (SNN50) і pNN50 були нижчими порівняно із відповідною контрольною групою [134]. У дослідженні Shinya Yamada було виявлено, що у пацієнтів з більшою шириною розподілу еритроцитів (RDW) фіксують нижчі значення потужності спектру дуже низькочастотного компоненту варіабельності VLF, нахилу турбулентності TS порівняно з пацієнтами з нормальною та низькою RDW [133]. Відповідно до результатів, отриманих Lopresti A. L. та співавторами, у 78% пацієнтів із залізодефіцитною анемією виявляють вегетативну дисфункцію [135]. В свою чергу дослідження Esmacil Akbar та співавторів продемонструвало, що у хворих на серповидно-клітинну анемію спостерігається підвищення активності симпатичної нервової системи [136].

Стан гіпоксії, який супроводжує анемію, негативно впливає на електричну активність здорового міокарда. Так, за даними міжнародних досліджень, ЕКГ-зміни зустрічаються у 86,6% пацієнтів з анемією без супутньої серцевої патології [137]. У даній категорії хворих зустрічається синусова тахікардія, синусова аритмія, блокади проведення імпульсів, різні порушення внутрішньошлуночкової провідності, фібриляція та тріпотіння передсердь [25]. Також на ЕКГ можна виявити депресію сегмента ST, інверсію зубця T, збільшення інтервалу QT та зменшення амплітуди комплексу QRS [138]. Є відомості, щодо здатності анемії сприяти виникненню фібриляції

передсердь [139, 140]. А серед пацієнтів з шлуночковими тахіартиміями та супутньою анемією достовірно частіше реєструють випадки серцевої смерті через 24 години після госпіталізації в порівнянні з пацієнтами без анемії (26% проти 11%,  $p = 0,001$ ) [141]. Nicole R. Guinn [142] у своїй роботі виявила, що наявність анемії важкого ступеня асоціюється зі збільшенням ризику епізодів ішемії міокарда, при чому ризик зростає зі зменшенням рівня гемоглобіну (зниження на 1 г/дл,  $OR=1,42$ ; 95% ДІ 1,07-1,90;  $p = 0,016$ ). Варто відзначити, що зміни електричної активності міокарда також фіксують в осіб із ізольованим залізодефіцитом. У результаті дослідження Emre Yilmaz [143], було виявлено, що низький рівень заліза може підвищувати аритмогенну чутливість міокарда через збільшення наявності фрагментованих QRS, збільшення інтервалу  $T_{peak}-T_{end}$  (Tr-e), збільшення співвідношення Tr-e/QT і Tr-e/QTc. Отже, ЕКГ-ознаки ІХС можна виявити серед осіб з АС, але не діагностованою патологією міокарда.

Таким чином, літературні дані свідчать про те, що наявність супутньої анемії негативно впливає на геометричні та функціональні властивості міокарда за рахунок розвитку дилатації ЛШ та його гіпертрофії із порушенням глобальної систолічної функції ЛШ, сприяє виникненню вегетативної дисфункції та змінам загальної ВСР. Однак потребують уточнення особливості структурно-функціонального стану міокарда та ВНС у хворих на ІХС із супутнім АС з метою визначення особливостей взаємозв'язку порушень гематологічного, ферокінетичного балансу та ремоделювання міокарда.

#### **1.4 Сучасні аспекти лікування ішемічної хвороби серця, коморбідної з залізодефіцитною анемією**

Дефіцит заліза є поширеною супутньою патологією серед хворих із захворюваннями серцево-судинної системи, що значно погіршує прогноз даної категорії хворих [144]. Відповідно до рекомендацій British Society of Gastroenterology з ведення хворих на залізодефіцитну анемію 2021 р. [33],



рекомендацій American Heart Association з ведення хворих на СН [32], всім пацієнтам із симптомною та безсимptomною ХСН рекомендується проводити скринінг щодо виявлення анемії та ЗД із обов'язковим визначенням концентрації феритину в сироватці крові та НТЗ. Лікування дефіциту заліза має бути спрямоване на нормалізацію рівня гемоглобіну в крові, поповнення запасів заліза в організмі та покращення якості життя хворих [33, 63]. Саме тому відновлення запасів заліза є важливим компонентом лікування. Варто зазначити, що процес лікування ЗД є досить тривалим процесом, що підвищує вимоги щодо переносимості препаратів заліза та їх профілю безпеки [145], а також має включати в себе немедикаментозні методи корекції наявного ЗД.

Одним із немедикаментозних методів лікування дефіциту заліза є дієтичне харчування. У раціоні залізо присутнє у вигляді гемового заліза (переважно м'ясні продукти) і вільного негемового (продукти рослинного походження) [146]. Біодоступність цих двох форм заліза значно відрізняється: організм людини може абсорбувати до 30% гемового заліза, тоді як поглинання негемової форми залежить від інших поживних речовин і становить від 1% до 10% [147]. У разі дефіциту заліза можна спостерігати значне підвищення біодоступності заліза до 35% [146]. Однак більшість заліза в раціоні всеїдних осіб – це негемове залізо, яке становить 85-90% від загальної спожитої кількості заліза [146], добова потреба в якому становить 14 мг/день [148].

Відповідно до даних літератури, існує 2 дієтичні стратегії лікування ЗД – збільшення споживання багатих на залізо продуктів та забезпечення високої біодоступності заліза (забезпечення підсилення всмоктування заліза та зменшення споживання інгібіторів заліза) [148, 149]. Відомо, що найбагатшими джерелами гемового заліза є нежирне м'ясо та морепродукти, тоді як горіхи, бобові, овочі та збагачені зернові продукти забезпечують надходження негемового заліза [150, 151]. Незважаючи на те, що м'ясо є хорошим джерелом гемового заліза, існують певні харчові звички, які залежно від статі, можуть впливати на загальне споживання заліза [147, 151]. Так, як

правило жінки більше прихильні до зорового харчування, ніж чоловіки, і менше віддають перевагу м'ясу [147]. Таким чином, вони частіше включають у свій раціон джерела негемового заліза – бобові та овочі [150].

За рекомендаціями ВООЗ, оскільки рослинне залізо засвоюється гірше, доцільно включити в раціон «підсилювачі» всмоктування негемового заліза – аскорбінову, лимонну або яблучну кислоти, а також пептиди з частково перетравленої м'язової тканини [146, 152]. Вітамін С є найпотужнішим підсилювачем абсорбції заліза [153]. Така його дія обумовлена відновлювальними властивостями аскорбінової кислоти, що дозволяє залізу бути розчиненим у широкому діапазоні рН, а також абсорбуватися у тонкому кишечнику за допомогою транспортеру двовалентного металу 1 (DMT1) [152, 153]. Крім того, деякі дослідження демонструють, що вітамін D також може підвищити всмоктування заліза шляхом зниження регуляції прозапальних цитокінів і гепсидину [154]. Інший можливий механізм може включати експресію рецепторів 1,25-гідроксिवітаміну D клітинами-попередниками еритроцитів, що активує проліферацію й дозрівання еритроїдних клітин-попередників [155].

Для покращення біодоступності негемового заліза рекомендують застосовувати такі способи обробки їжі, як ферментацію, попереднє замочування та проростання [146]. Також розглядають можливість додаткового збагачення залізом основних харчових продуктів – круп та борошна [150]. Речовини, що пригнічують поглинання заліза – оксалати, поліфеноли, які містяться в чорному чаї та каві, пептиди з частково перетравлених рослинних білків і кальцію – їх вживання слід обмежити [146].

Узагальнюючи вищенаведене, при наявності ЗД рекомендовано регулярне споживання м'яса, птиці чи риби мінімум п'ять разів на тиждень, оскільки вони є основними джерелами гемового заліза. Додатково слід додати до раціону продукти з борошна грубого помелу, бобові та зелені овочі. Крім того, корисно замінити чай і каву на склянку цитрусового соку [146]. Але слід

пам'ятати, що залізовмісна дієта не здатна компенсувати ЗД, а лише підтримує оптимальні потреби організму в залізі.

Для медикаментозної корекції ЗД рекомендовано використовувати препарати заліза [156]. Традиційно лікування ЗД починається із призначення пероральних залізовмістних препаратів, позитивна відповідь на які, при сприятливих умовах, спостерігається протягом 2 тижнів після початку терапії [33]. Найпоширеніші лікарські засоби – це препарати сульфату заліза, глюконату і фумарату. На сьогоднішній день немає доказів їх різної ефективності та відмінності в побічних ефектах. Тим не менш, препарати двовалентного заліза, такі як сульфат заліза та глюконат, демонструють кращу біодоступність [157]. Застосування пероральних форм заліза підтверджується багаторічним клінічним досвідом і даними спостережень: так, при сукупному аналізі даних випробувань 72,8% пацієнтів із ЗДА демонстрували задовільну відповідь на пероральний препарат заліза (підвищення рівня гемоглобіну >10 г/л протягом 2 тижнів) [33].

Однак всмоктування заліза – складна взаємодія, яка залежить в тому числі від вираженості системного запалення [158, 159]. Тому внутрішньовенне введення заліза часто є терапією вибору для пацієнтів із кардіо-васкулярною патологією, адже пероральні форми заліза можуть погано всмоктуватися через наявний при ХСН запальний набряк кишечника [158]. Також їх беззаперечною перевагою є забезпечення надходження більшої кількості заліза на одну дозу, ніж під час перорального прийому [33].

Існують переконливі докази позитивного впливу парентеральних форм заліза на перебіг ІХС та ІХС ішемічного генезу [160]. Мета-аналіз чотирьох рандомізованих контрольованих досліджень із застосуванням препаратів карбоксимальтози заліза, продемонстрував зниження на 41% ризику повторної серцево-судинної госпіталізації або серцево-судинної смертності, порівняно з групою, яка отримувала плацебо [161]. У дослідженні EFFECT-HF, у якому рандомізували 172 пацієнтів з ФВ  $\leq$  45% та супутньою анемією легкого та середнього ступеня важкості, призначення в/в форм заліза покращило ФК СН

за НУНА порівняно із хворими, які отримували пероральну терапію [160]. Також виявлено, що застосування парентеральних препаратів заліза дає сприятливі результати щодо пом'якшення симптомів ХСН [162]. Препарати сахарози заліза добре себе зарекомендували для лікування супутньої ЗДА у хворих на ХСН: дослідники [163] фіксували нормалізацію гематологічних та ферокінетичних показників, а також покращення функції нирок за рахунок зменшення рівня креатиніну та підвищення ШКФ. Рандомізоване контрольоване дослідження, яке включало 40 пацієнтів із ХСН зі зниженою СФЛШ (ФВ  $\leq 35\%$ ) із супутньою ЗДА, продемонструвало позитивний вплив внутрішньовенної сахарози заліза за рахунок кращого кліренсу креатиніну, нижчого рівня NT-proBNP та С-реактивного білка, підвищення ФВ [159]. Декстрини заліза на сьогодні використовується рідко, оскільки вимагають тривалої інфузії (4–6 годин) та часто спричиняють алергічні реакції [160, 163]. Слід підкреслити, що доцільним є саме внутрішньовенний шлях введення, адже мобілізація Fe з внутрішньом'язового уповільнена, і в результаті швидкість підвищення гемоглобіну лише трохи перевищує таку при використанні пероральних препаратів [160].

Ретроспективні аналізи даних щодо корекції анемії переливанням еритромаси мають суперечливі результати [164]. Незважаючи на ретельний процес перевірки безпеки еритроцитарної маси, переливання крові все ще пов'язане з потенційними ризиками: інфекціями, лихоманкою, алергічним реакціями, гострим ураженням легенів, перевантаженням кровообігу і, перш за все, гемолітичними трансфузійними реакціями [165]. Дослідження щодо корекції анемії у пацієнтів з ІХС встановило, що переливання крові при  $Hb \leq 80$  г/л було пов'язане із вищим ризиком внутрішньолікарняної смертності (ВР = 1,38; 95% ДІ = 1,15-1,67;  $p < 0,001$ ) і 30-денної смертності (ВР = 1,21; 95% ДІ = 1,01-1,45;  $p = 0,03$ ) [166]. При лікуванні супутньої анемії у хворих із гострим коронарним синдромом, переливання еритроцитів, порівняно з його відсутністю, асоціювалося із вищою короткостроковою та віддаленою смертністю від усіх причин, а також частотою розвитку повторного інфаркту

(BP = 2,23; 95% ДІ 1,47–3,39; BP = 1,93; 95% ДІ 1,12–3,34; BP = 2,61; 95% ДІ 2,17–3,14;  $p < 0,05$ ; відповідно) [167]. У дослідженні [168] спостерігався ступеневий зв'язок між переливанням еритроцитів і смертністю: переливання крові та ризик смертності від усіх причин були гранично значущими при рівнях гемоглобіну нижче 80 г/л (BP 0,52; 95% ДІ 0,25-1,06;  $p < 0,05$ ), і було пов'язане із підвищеним ризиком смертності при гемоглобіні вище 100 г/л (BP 3,34; 95% ДІ 2,25-4,97;  $p < 0,05$ ).

Але, незважаючи на суперечливі дані, трансфузію еритроцитарної маси необхідно розглянути як альтернативу при вираженій клінічній симптоматиці, анемії важкого ступеня та/або порушенні кровообігу, при цьому цільовий рівень гемоглобіну має становити 70–90 г/л (80–100 г/л у пацієнтів із нестабільною ішемічною хворобою серця) [169].

Застосування ЕПО-стимулюючих засобів для лікування анемії у хворих на ІХС залишається дискусійним питанням [170]. Існує занепокоєння щодо його протромботичних ефектів, і в частині країн (наприклад, Великобританія) немає дозволу на використання ЕПО при серцево-судинних захворюваннях [171]. Структура ЕРО подібна до тромбопоетину, його високі дози збільшують утворення тромбоцитів і їх адгезивну реактивність, підвищують рівні гемостатичних факторів, таким чином створюючи тромбогенне середовище та підвищений ризик тромботичних серцево-судинних подій [171, 172]. Також застосування ЕПО протипоказане за умов неконтрольованої гіпертензії, адже може призвести до погіршення її перебігу [171]. В роботі Muhammad Umer Siddiqui та співавт. [173], було встановлено, що призначення епоетину- $\alpha$  призвело до розвитку інтраопераційного інфаркту міокарда під час виконання АКШ пацієнтці із діагностованою ІХС. Можливою причиною такого ускладнення була ятрогенна поліцитемія – один із побічних ефектів епоетину- $\alpha$  [173].

На противагу цьому, інтракоронарне введення дарбепоетину не призводило до збільшення тромботичних ускладнень у хворих на ІМ [174, 175]. Частина досліджень [176] демонструє, що передопераційне ЕРО-

лікування не підвищує ризик тромбоемболічних ускладнень. Даний побічний ефект в основному виникає при тривалому лікуванні високими дозами ЕРО, тоді як короточасне застосування ЕРО видається безпечним навіть у критично хворих пацієнтів [171, 176].

З метою покращення клінічної симптоматики у хворих на ІХС із супутнім ЗД перспективним є застосування триметазидину. Механізм його дії полягає в селективному інгібуванні 3-кетואцил КоА-тіолази – ключового ферменту β-окислення вільних жирних кислот [177]. Цей процес опосередковано підвищує активність піруватдегідрогенази – ферменту, який обмежує швидкість аеробного окислення глюкози [178]. Інгібування гліколізу триметазидином ефективно зменшує накопичення іонів водню та молочної кислоти в цитоплазмі, таким чином уникаючи перевантаження кальцієм кардіоміоцитів [178]. Встановлено, що триметазидин активує АМП-активовану протеїнкіназу (АМПК), так званий енергетичний сенсор, регулятор метаболізму як при фізіологічному стані, так і під час ішемії/реперфузії [179]. Доведено, що АМПК функціонує як центральний модулюючий фактор метаболізму глюкози в міокарді [179].

Таким чином, завдяки триметазидину відбувається метаболічне перемикання – зниження використання ліпідних субстратів для утворення АТФ та збільшення споживання глюкози [177], що оптимізує використання кисню і збільшує синтез АТФ в умовах ішемії, є отже є патогенетично виправданим при наявності супутньої анемічної гіпоксії.

Численні дослідження демонструють переваги призначення триметазидину хворим на ІХС. Так, у роботі Шуби Н. М. та співавт. [180] включення в терапію триметазидину спрямо зменшенню кількості та тривалості нападів стенокардії, а також нормалізації ліпідного, електролітного обмінів. Ханюков О. О. та співавт. [181] встановили, що застосування триметазидину у складі комплексного лікування хворих з ІХС та ХСН асоціюється з поліпшенням якості життя пацієнтів, суттєвим зменшенням потреби в нітратах короткої дії, поліпшенням ФК ХСН та збільшенням фракції

викиду лівого шлуночка. Було продемонстровано, що триметазидин знижує експресію передсердного натрійуретичного пептиду, підвищує рівень високоенергетичних фосфатів у лівому шлуночку і знижує ризик аритмій при ХСН [178]. Крім того, триметазидин покращує ендотелій-залежну релаксацію, що корелює з покращеною біодоступністю оксиду азоту і зниженням рівня активності перекисного окислення ліпідів [182]. При наявності супутніх порушень вуглеводного обміну, продемонстровано, що застосування триметазидину покращує функцію печінки і знижує рівень глюкози в крові та нормалізує метаболізм глюкози в міокарді [183].

Також є дані, що терапевтичний ефект триметазидину посилюється при його комбінуванні з іншими препаратами першої лінії лікування ІХС. Наприклад, триметазидин у поєднанні з бісопрололом покращив ФВ ЛШ у пацієнтів із ІХС, порівняно з монотерапією бісопрололом [184]. Варто зазначити, що триметазидин може зменшити індуковане статинами пошкодження скелетних м'язів і сприяти їх функціональному відновленню [185]. Триметазидин пригнічує ішемічно-реперфузійне пошкодження нирок шляхом зниження експресії факторів, пов'язаних з еритроїдним ядерним фактором-2 [186]. Лікування триметазидином зменшує серцевий фіброз, покращує дисфункцію лівого шлуночка та зменшує активність НАДФН-оксидази [187].

Експериментальні дослідження на тваринах [188] демонструють, що при зменшенні рівня заліза в кардіоміоцитах, призначення триметазидину покращує стан мітохондріального біогенезу. У пацієнтів із кардіальними проявами анемічного синдрому триметазидин посилює функціональні можливості ЛШ, зменшує амплітуду зубця Т, інтервал QT та ризик розвитку аритмічних порушень [189, 190].

Проте недостатньо літературних даних щодо ефективності комбінованого лікування із включенням заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину у хворих на ІХС із супутньою анемією. Таким чином, для розробки нових лікувальних підходів щодо даної коморбідної

патології, актуальним є пошук взаємозв'язків між ІХС, станом гематологічного та ферокінетичного балансу з метою визначення спільних патогенетичних механізмів прогресування, ранньої діагностики та своєчасної корекції виявлених патологічних змін.

### **Резюме**

Аналіз сучасної закордонної та вітчизняної літератури демонструє, що проблема коморбідної патології в кардіології не втрачає своєї актуальності. Так, у 10-30% хворих на ІХС можна діагностувати АС та ЗД різного ступеня важкості. При чому виділяють низку причин, які можуть сприяти появі сидеропенії у хворих із ССЗ: екзогенний дефіцит заліза, порушення його всмоктування в кишечнику, наявність хронічного запалення або патології нирок. Враховуючи складність виявлення провідного механізму ЗД у хворих на ІХС, необхідна оптимізація діагностичної тактики для даної категорії хворих.

АС та ЗД негативно впливають на структурно-функціональний стан серцево-судинної системи, призводячи до змін, як зазвичай можна виявити у пацієнтів із діагностованими ССЗ (дилатації порожнин міокарда, гіпертрофії його камер, явища систолічної та діастолічної дисфункцій). Водночас ЗД та АС супроводжуються гіперактиватицією симпатичної нервової системи, що проявляється порушеннями ритму, провідності, змінами ВСР. Незважаючи на наявні дані, необхідно уточнення особливостей геометричних, функціональних та вегетативних змін серцево-судинної системи при коморбідному перебігу ІХС та АС для встановлення взаємозв'язків між показниками обміну заліза та кардіального ремоделювання з метою подальшої корекції виявлених порушень.

Існують механізми спільного прогресування ІХС та анемії, за участі маркерів ферокінетичного балансу, специфічних глікопротеїнів та прозапальних цитокінів, інтерлейкінів. Проте результати опублікованих досліджень є суперечливими, отже потребують подальшого вивчення.



Залишаються нез'ясованими питання щодо оптимальної тактики корекції ЗД та ЗДА у хворих на ІХС. Відповідно до основоположних європейських та американських рекомендацій, для корекції ЗД у пацієнтів кардіологічного профілю перевагу слід надати парентеральним препаратам заліза. Однак проведені дослідження не виокремлюють ту чи іншу форму внутрішньовенного заліза та не мають достатню кількість даних щодо подальшого перебігу ІХС на тлі АС та ЗД. Застосування триметазидину може покращити ефективність лікування даної категорії хворих, адже цей препарат дозволяє оптимізувати утилізацію кисню в умовах гіпоксії.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

Робота виконана на клінічній базі кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб ЗДМФУ (завідувач кафедри – д. мед. н., професор Н.С. Михайловська): КНП «Міська лікарня №4» ЗМР м. Запоріжжя.

На першому етапі дослідження було проведено ретроспективний аналіз поширеності та клініко-анамнестичних особливостей анемічного синдрому серед хворих на ІХС. Для цього проаналізовано 900 медичних карток стаціонарних хворих на ІХС (вік — 76 (53; 94) років), які знаходились на стаціонарному лікуванні у терапевтичному та кардіологічному відділеннях КНП «Міська лікарня №4» ЗМР протягом 2016 – 2019 рр. Для оцінки впливу супутнього анемічного синдрому на клінічний перебіг ІХС, частоту виникнення та особливості основних кардіоваскулярних подій було відібрано 91 хворого на ІХС: стабільну стенокардію напруги II-III ФК (чоловіків – 42, жінок – 49, середній вік – 70 (49; 93)). Основну групу (n=46) склали хворі на ІХС із супутньою анемією (переважно залізодефіцитною) легкого та середнього ступеня важкості, групу порівняння (n=45) – хворі на ІХС без анемії. При вивченні основних кардіоваскулярних подій враховано повторні госпіталізації з приводу дестабілізації ІХС, аритмічних порушень, прогресування серцевої недостатності протягом 1 року спостереження, а також летальні наслідки від серцево-судинних причин. До комбінованої критичної події відносили смерть або госпіталізацію із серцево-судинних причин (розвиток нестабільної стенокардії, аритмія, декомпенсація попередньоіснуючої ХСН). Дослідження несприятливих серцево-судинних подій проводились під час особистого контакту, телефонної розмови з хворими та аналізу медичної документації.

Другий етап включав дослідження особливостей структурно-функціонального стану серця, електричної активності міокарда, ішемічних порушень та зміни варіабельності серцевого ритму, рівня фетуїну-А, показників обміну заліза, їх взаємозв'язку і динаміку під впливом лікування. Для виконання цього етапу до проспективного, подвійного відкритого дослідження з елементами рандомізації, що проводиться в паралельних групах, було залучено залучено 102 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруги II-III ФК (чоловіків – 39, жінок – 63, вік – 68 (60; 72) років), які перебували на стаціонарному лікуванні на КНП «Міська лікарня №4» ЗМР м. Запоріжжя. Залежно від показників клінічної гемограми та ферокінетики всіх пацієнтів було розподілено на 4 клінічні групи: I групу (n=28) склали хворі із супутньою залізодефіцитною анемією (ЗДА) легкого та середнього ступеня важкості, II (n=15) – із абсолютним латентним ЗД, III (n=14) – із функціональним латентним ЗД, IV групу порівняння (n=45) – хворі на ІХС без порушень ферокінетики. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб віком 67,0 (60,0; 71,0) років, з них 15 чоловіків і 15 жінок. Всі групи були співставні за віком та статтю.

Критерії включення до дослідження:

- документально підтверджена добровільна згода на проведення дослідження;

- вік > 18 років;
- верифікована ІХС;
- наявність порушень обміну заліза;
- анемія легкого та середнього ступеня важкості.

Критерії виключення:

- відсутність згоди на проведення дослідження;
- інфекційні захворювання в гострому періоді;
- хронічні запальні захворювання у період загострення;
- розвиток гострої кровотечі в період стаціонарного лікування;
- задокументовані крововтрати протягом останніх 6 місяців;

- Нь у венозній крові < 80 г/л;
- онкологічні захворювання, в тому числі гемобластози;
- гемолітичні, гіпо-апластичні, мегалобластні анемії;
- терапія внутрішньовенними препаратами заліза тривалістю 3 місяці;
- ХСН з ФВ  $\leq 40\%$  або/і IV ФК за NYHA;
- ШКФ  $\leq 59$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>;
- розвиток гострого коронарного синдрому або гострого порушення мозкового кровообігу;
- перенесений інфаркт міокарда та інсульт протягом останніх 3 місяців від моменту включення у дослідження;
- наявність імплантованого електрокардіостимулятора або необхідність імплантації;
- тяжка коморбідна патологія, що супроводжується органною недостатністю;
- психоневрологічні розлади важкого ступеня.

На момент включення в дослідження усі хворі перебували на стаціонарному лікуванні у терапевтичному та кардіологічному відділеннях КНП «Міська лікарня №4» ЗМП.

Шляхом рандомізації хворі на ІХС, коморбідну із ЗДА, були розподілені на 2 підгрупи спостереження залежно від призначеного методу лікування:

- I підгрупа (n=14) отримувала базисну терапію ІХС (антитромбоцитарні препарати, статини,  $\beta$ -блокатори, ІАПФ і нітрати тривалої дії за необхідності) та ЗДА (залізовмісні препарати: перорально – при анемії легкого ступеня тяжкості та парантерально – при анемії середнього ступеня важкості)
- II підгрупа (n=14) отримувала базисну терапію ІХС та анемії із включенням заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу внутрішньовенно крапельно 5 мл з концентрацією 20 мг/мл (100 мг заліза) тричі на тиждень з переходом на пероральний прийом 80 мг заліза (II) сульфату при досягненні

рівня  $Hb \geq 100$  г/л, по 1 таблетці 1 раз на день, та триметазидину (80 мг 1 раз на добу протягом 3 місяців).

Дизайн дослідження було узгоджено з Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету (протокол №10 від 29 жовтня 2020 року), у відповідності до правил ICH/GCP, Хельсінкської декларації прав людини (1964 р.), Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 р.), а також чинного законодавства України.

Дизайн дослідження представлений на рис. 2.1.

ІХС була верифікована відповідно до рекомендацій European Society of Cardiology (ESC) з діагностики та лікування хронічного коронарного синдрому 2019 р. та чинного уніфікованого клінічного протоколу 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 встановлювали відповідно до рекомендацій British Society of Gastroenterology (BSG) з ведення хворих на залізодефіцитну анемію 2021 р., наказів МОЗ України № 709 від 02.11.2015 та №647 від 30.07.2010 за редакцією від 29.07.2016. Для діагностики та верифікації ЗД використовували критерії, які адаптовані для пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи [67, 125, 142].

Критеріями ЗДА слугувало зниження рівнів гемоглобіну ( $Hb$  у венозній крові  $< 130$  г/л у чоловіків та  $< 120$  г/л у жінок), сироваткового заліза ( $C3$ )  $< 8,8$  нмоль/л, феритину  $< 100$  мкг/л, насичення трансферину залізом (НТЗ)  $< 20\%$ .

Абсолютний латентний залізодефіцит діагностували при наступних показниках:  $Hb$  у венозній крові  $> 130$  г/л у чоловіків,  $> 120$  г/л у жінок;  $C3 < 8,8$  нмоль/л; феритин  $< 100$  мкг/л, НТЗ  $< 20\%$  [125, 142]; функціональний ЗД:  $Hb$  у венозній крові  $> 130$  г/л у чоловіків,  $> 120$  г/л у жінок,  $C3 < 8,8$  нмоль/л, феритин в межах 100-299 мкг/л, НТЗ  $< 20\%$  [67].

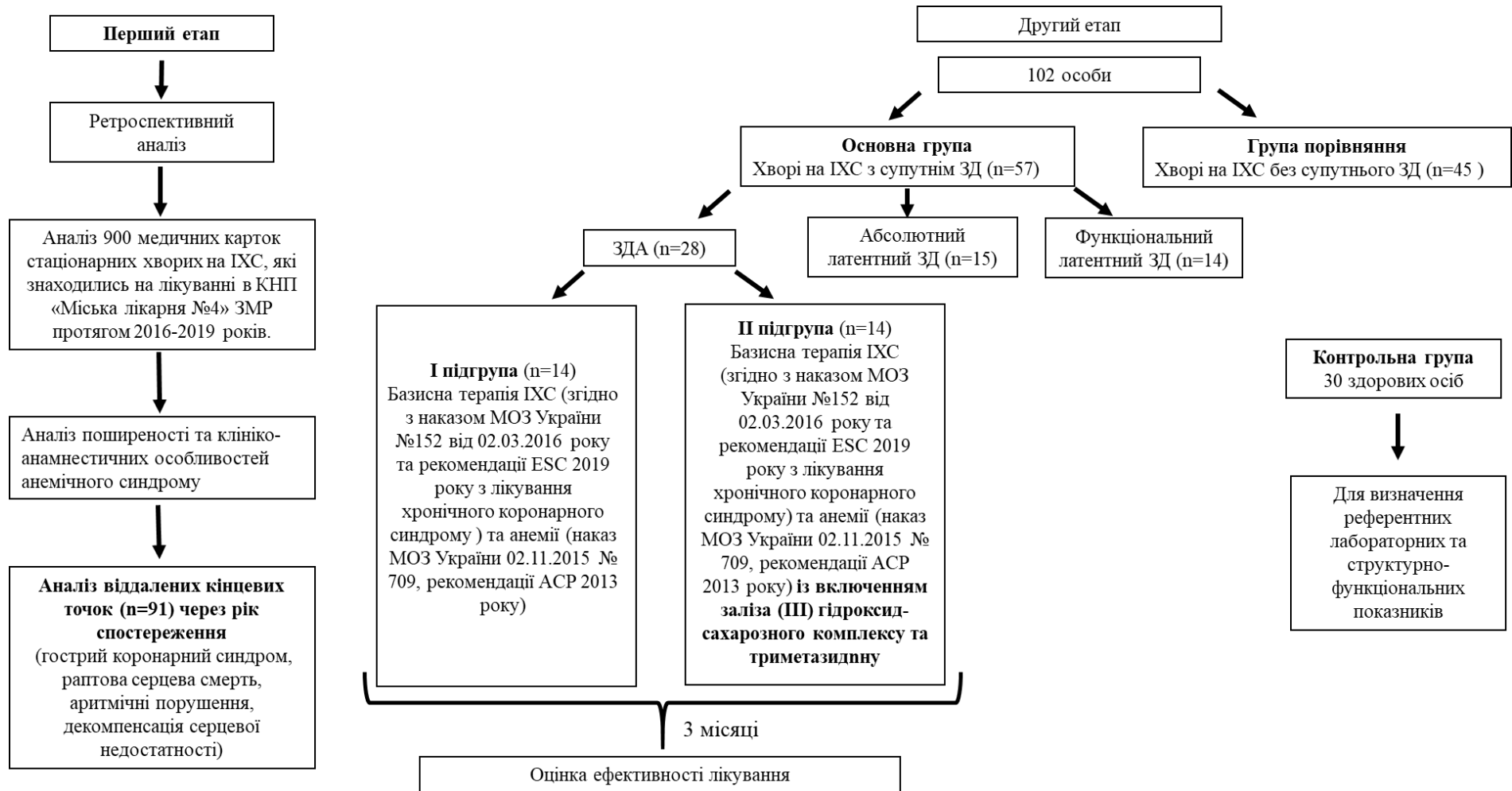


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження.

Клінічна характеристика хворих представлена в табл. 2.1.

Таблиця 2.1 – Клінічна характеристика хворих, залежно від ступеня супутнього ЗД

Показник, одиниці виміру	Хворі на ІХС з супутнім ЗД (n=57)			Хворі на ІХС без супутнього ЗД (n=45)
	ЗДА (n=28)	Абсолютний латентний ЗД (n=15)	Функціональ- ний латентний ЗД (n=14)	
1	2	3	4	5
Вік, роки	62,00 (57,00; 70,00)	68,00 (63,00; 72,00)	70,00 (61,00; 78,50)	69,00 (62,00; 72,00)
Чоловіки, n/%	10/ 35,70	7/ 46,60	6/ 42,80	20/ 44,40
Жінки, n/%	18/ 64,30	8/ 53,40	8/ 57,20	25/ 55,60
Тривалість ІХС, роки	5 (1; 10)	6 (5; 10,0)	5 (5; 15)	5 (5; 10)
САТ, мм. рт. ст.	130 (130; 140)	130 (130; 145)	140 (130; 140)	140 (140; 145)
ДАТ, мм. рт. ст.	80 (80; 80)	80 (80; 80)	85 (80; 90)	85 (80; 90)
ЧСС, уд./хв.	83,00 (66,00; 86,00)	74,50 (65,00; 79,50)	80,00 (65,00; 80,00)	72,00 (62,50; 83,50)
Інфаркт міокарда в анамнезі, n/%	1/ 3,60	3/ 20,00	2/ 14,30	5/ 11,00
Гіпертонічна хвороба, n/%	18/ 64,30	12/ 80,00	9/ 64,30	42/ 93,00
Цукровий діабет 2 типу, n/%	3/ 10,70	1/ 6,60	1/ 7,10	8/ 17,70
Ожиріння, n/%	17/ 60,70	7/ 46,60	8/ 57,10	28/ 62,20

Продовження таблиці 2.1

1	2	3	4	5
Тютюнопаління, п/%	17/ 60,70	10/ 66,60	8/ 57,10	31/ 68,80
Фібриляція передсердь, п/%	1/ 3,60	5/ 33,40	1/ 7,10	7/ 15,50
Рівень Нв, г/л	108,00 (86,00; 113,00)*	137,00 (128,00; 155,00)	134,00 (127,00; 139,00)	150,00 (143,00; 158,00)
Кількість еритроцитів, *10 <sup>12</sup> /л	2,65 (2,44; 3,70) *	4,16 (4,11; 4,30)	3,10 (2,97; 3,18)	4,31 (4,07; 4,6)
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС із супутньою анемією та без неї (p<0,05). Примітка 2. Дані наведені у вигляді Me (Q25; Q75) або абс./%.				

Усі пацієнти були співставні за віком. За даними об'єктивного обстеження, в порівнюваних групах рівні САТ, ДАТ, ЧСС статистично не відрізнялись один від одного. Статистично значущих відмінностей щодо середньої тривалості ІХС, інфаркту міокарда в анамнезі, факторів ризику та супутніми патологіями між групами не виявлено.

У хворих на ІХС із супутньою ЗДА рівень гемоглобіну, кількість еритроцитів були достовірно менше на 28% (U=1,5; p < 0,05) та на 38,5% (U=1,0; p < 0,05) відповідно, ніж у хворих на ІХС без ознак ЗД.

Усі хворі мали типові клінічні ознаки, характерні для ІХС: стабільної стенокардії напруги – біль за грудиною стискаючого, давлючого або пекучого характеру, який іррадіює в ліву руку, виникає під час фізичного навантаження (підйом на 1-2 поверхи, ходьба рівною місцевістю на відстань 100-500 м), супроводжується задишкою, відчуттям прискореного серцебиття, триває 2-15 хвилин, проходить у спокої або після вживання нітрогліцерину.



Характеристика скарг хворих, залучених у дослідження, представлена в табл. 2.2.

Таблиця 2.2 – Клінічна симптоматика хворих на ІХС, залежно від ступеня супутнього ЗД (n/%)

Симптом	Хворі на ІХС з супутнім ЗД (n=57)			Хворі на ІХС без супутнього ЗД (n=45)
	ЗДА (n=28)	Абсолютний латентний ЗД (n=15)	Функціональний латентний ЗД (n=14)	
Біль за грудиною	26/ 92,80 *	12/ 80,00	11/ 78,50	30/ 65,00
Дискомфорт за грудиною	12/ 75,00	14/ 93,00	10/ 71,40	32/ 71,00
Задишка	28/ 100,00 *^	12/ 80,00	13/ 92,80	36/ 80,00
Відчуття серцебиття	10/ 35,70	5/ 33,30	3/ 21,40	26/ 57,00

Примітка 1. \* – вірогідність розбіжностей в порівнянні з хворими без порушень обміну заліза (p<0,05).  
Примітка 2. # – вірогідність розбіжностей між хворими із ЗДА та функціональним ЗД (p<0,05).  
Примітка 3. ^ – вірогідність розбіжностей між хворими із ЗДА та абсолютним латентним ЗД (p<0,05).

Виявлено, що серед хворих на ІХС із супутньою ЗДА достовірно частіше виникають скарги на задишку та біль за грудиною ( $\chi^2 = 6,39$  та  $\chi^2 = 6,63$  відповідно;  $p < 0,05$ ), порівняно із хворими без порушень ферокінетики. Також встановлено більш часту появу задишки у хворих із ЗДА, ніж у хворих із супутнім латентним ЗД ( $\chi^2 = 5,02$ ;  $p < 0,05$ ). Відзначимо, що більше 80% пацієнтів мали 2 та більше із проаналізованих симптомів.

Наявність супутньої ЗДА підвищувала ризик появи болю за грудиною в 3,9 разів (ВР = 3,95; 95% ДІ 1,02-15,29;  $p < 0,05$ ), в порівнянні із хворими без порушень обміну заліза. Абсолютний латентний дефіцит у хворих на ІХС

підвищував ризик виникнення дискомфорту за грудиною в 1,3 разів, ніж у хворих без порушень ферокінетики (ВР = 1,31; 95% ДІ 1,04-1,66;  $p < 0,05$ ).

У рамках сидеропенічного синдрому хворі із супутньою ЗДА та абсолютним латентним ЗД відмічали випадіння та ламкість волосся, наявність койлоніхій та тріщин в кутиках рота, сухість шкірних покривів та спотворення смакових, нюхових відчуттів (рис. 2.2).

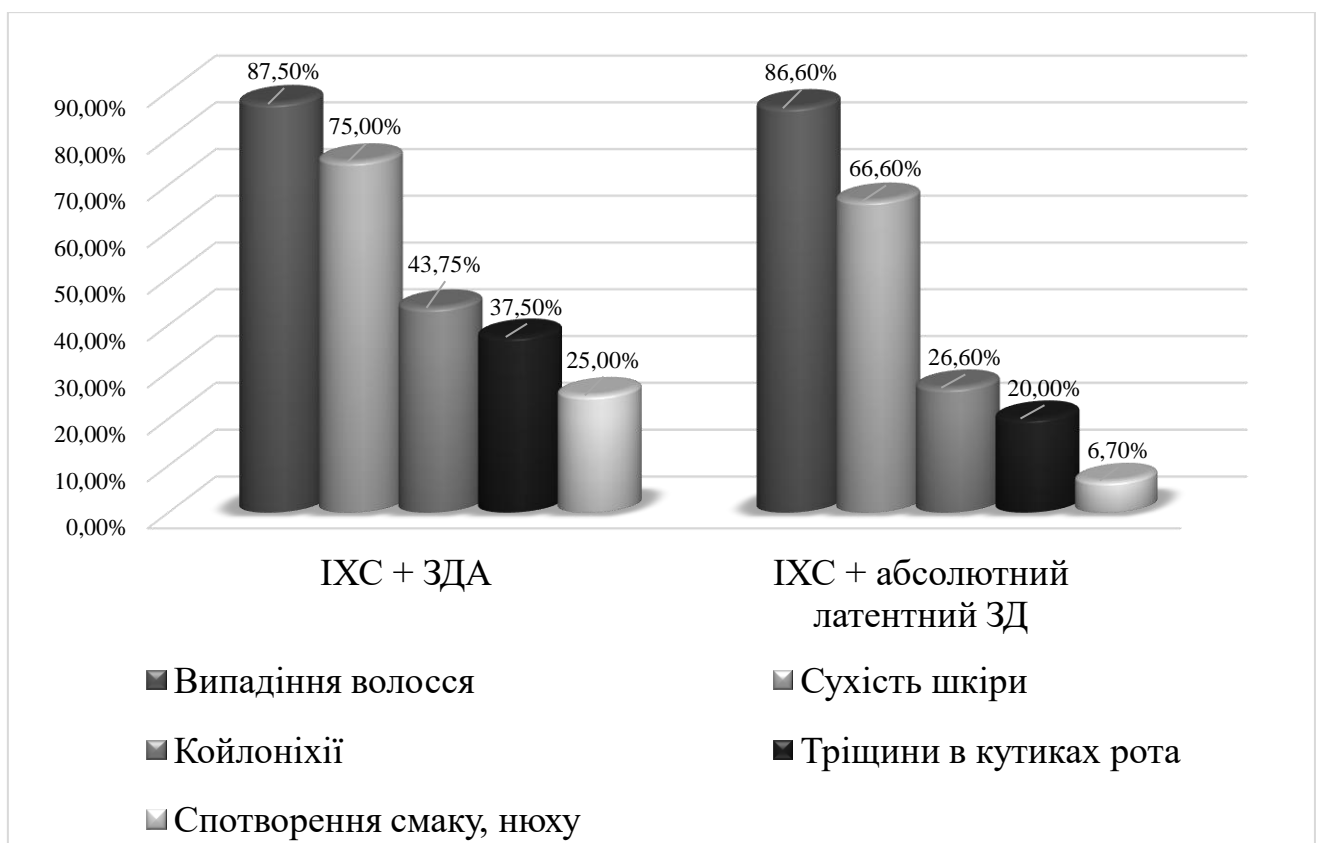


Рисунок 2.2 – Сидеропенічні скарги у хворих на ІХС, залежно від ступеня супутнього ЗД.

У пацієнтів обох груп домінуючими скаргами було випадіння волосся та сухість шкірних покривів. Варто відзначити, що у хворих із функціональним латентним ЗД не спостерігалось клінічних ознак дефіциту заліза.

Усі хворі отримували базисну терапію ІХС: стабільної стенокардії напруги відповідно до рекомендацій European Society of Cardiology (ESC) з діагностики та лікування хронічного коронарного синдрому 2019 р. та чинного уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» (Наказ МОЗ № 2857 від 23.12.2021 року). Дані щодо призначення основних груп лікарських засобів базисної терапії наведено в табл. 2.3.

Таблиця 2.3 – Частота призначення основних груп препаратів базисної терапії в обстежених пацієнтів на момент включення в дослідження (n/%)

Препарат	Хворі на ІХС з супутнім ЗД (n=57)			Хворі на ІХС без супутнього ЗД (n=45)
	ЗДА (n=28)	Абсолютний латентний ЗД (n=15)	Функціональний латентний ЗД (n=14)	
β-блокатори	26/ 92,8	15/ 100,0	14/100,0	42/ 93,3
ІАПФ	21/ 75,0	9/ 60,0	7/ 50,0	39/ 86,6
Сартани	5/ 17,8	3/ 20,0	2/ 14,3	6/ 13,3
Антагоністи кальцію	5/ 17,8	2/ 13,3	2/ 14,3	3/ 6,6
Діуретики	8/ 28,5	4/ 26,6	2/ 14,3	26/ 57,7
Нітрати	7/ 25,0	1/ 6,6	1/ 7,1	5/ 11,1
Антиагреганти	23/ 82,1	10/ 66,6	13/ 92,8	30/ 66,6
Статини	25/ 89,2	14/ 93,3	14/ 100,0	45/ 100,0

За отримуваною терапією ІХС: стабільної стенокардії напруги хворі досліджуваних груп достовірно не відрізнялися. При відсутності протипоказань пацієнти отримували  $\beta$ -блокатори (метопролол в добовій дозі 50-200 мг або карведілол в добовій дозі 12,5-50 мг, або бісопролол в добовій дозі 2,5-10 мг) та ІАПФ (еналаприл в добовій дозі 2,5-20 мг, лізиноприл в добовій дозі 5-20 мг або периндоприл в добовій дозі 5-10 мг). Сартани (лозартан в добовій дозі 12,5-100 мг, телмісартан в добовій дозі 20-80 мг або валсартан в добовій дозі 80-320 мг) використовували за умови неможливості призначення інгібіторів АПФ і/або за наявності їх побічної дії (кашель, виражена гіпотензія, шкірні прояви тощо). Статинотерапія (аторвостатин 20-40 мг на добу або розувостатин 10-20 мг на добу) призначалась з індивідуальним підбором дози залежно від вираженості ліпідних порушень під контролем рівня печінкових ферментів. Також пацієнти отримували аспірин в дозі 75 мг на добу в якості антиагрегантної терапії, або клопідогрель 75 мг на добу при протипоказаннях до застосування аспірину (виразкова хвороба, геморагічний діатез, аспіринова астма). Нітрати призначалися для купірування нападів стенокардії або з метою профілактики їх виникнення перед запланованим фізичним навантаженням (нітрогліцерин у формі аерозолю 0,4 мг). Діуретики та інші препарати використовувались за потребою. Титрація дози препаратів проводилась згідно із загальноприйнятими вимогами.

Шляхом рандомізації хворі на ІХС, коморбідну із ЗДА, були розподілені на 2 підгрупи спостереження залежно від призначеного методу лікування: I підгрупа (n=14) отримувала базисну терапію ІХС та ЗДА; II підгрупа (n=14) отримувала базисну терапію ІХС та анемії із включенням заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину.

Клінічну характеристику хворих на ІХС, коморбідну із ЗДА, залежно від призначеного лікування представлено в табл. 2.4. Не знайдено достовірної різниці за віком, тривалістю ІХС, факторами ризику та супутньою патологією між підгрупами спостереження.

Таблиця 2.4 – Клінічна характеристика підгруп лікування хворих на ІХС, коморбідну із ЗДА

Показник, одиниці виміру	I підгрупа Базисна терапія (n=14)	II підгрупа Базисна терапія із включенням заліза (III) гідроксид- сахарозного комплексу та триметазидину (n=14)
Вік, роки	63,50 (58,50; 76,00)	60,00 (55,50; 64,50)
Чоловіки, n/%	5/ 35,70	5/ 35,70
Жінки, n/%	9/ 64,30	9/ 64,30
Тривалість ІХС, роки	5,00 (5,00; 12,50)	5,0 (1,00; 5,00)
САТ, мм. рт. ст.	130,00 (130,00; 137,50)	130,0 (120,00; 140,00)
ДАТ, мм. рт. ст.	80,00 (80,00; 80,00)	80,00 (80,00; 87,50)
ЧСС, уд./хв.	83,50 (69,00; 85,50)	83,00 (65,00; 88,00)
Інфаркт міокарда в анамнезі, n/%	1/ 7,10	---
Гіпертонічна хвороба, n/%	10/ 71,40	8/ 57,10
Цукровий діабет 2 типу, n/%	1/ 7,10	2/ 14,20
Ожиріння, n/%	9/ 64,30	8/ 57,10
Тютюнопаління, n/%	8/ 57,10	9/ 64,30
Фібриляція передсердь, n/%	1/ 7,10	---
Рівень Нв, г/л	102,00 (87,00; 108,00)	92,00 (84,00; 104,50)
Кількість еритроцитів, *10 <sup>12</sup> /л	3,00 (2,40; 3,70)	2,89 (2,64; 3,10)

Дані про частоту призначення базисної терапії в підгрупах лікування хворих на ІХС, коморбідну із ЗДА, наведено в табл. 2.5.

Таблиця 2.5 – Частота призначення базисної терапії в підгрупах лікування ІХС, коморбідної із ЗДА

Препарат	I підгрупа Базисна терапія (n=14)	II підгрупа Базисна терапія із включенням заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину (n=14)
β-блокатори	13/ 92,8	13/ 92,8
ІАПФ	11/ 78,6	10/ 71,4
Сартани	2/ 14,2	3/ 21,4
Антагоністи кальцію	2/ 14,2	3/ 21,4
Діуретики	5/ 35,7	3/ 21,4
Нітрати	4/ 28,6	3/ 21,4
Антиагреганти	13/ 92,8	10/ 71,4
Статини	13/ 92,8	12/ 85,7

За частотою призначення препаратів базисної терапії підгрупи хворих статистично не відрізнялись, що дозволило вивчити ефективність призначеної терапії.

Обстеження хворих було проведене на 1-3 добу лікування, а також повторно – через 3 місяці. Проводили оцінку клінічного стану хворих (скарги, фізикальний огляд), виконували забір крові для гематологічного, ферокінетичного та імуноферментного аналізу, реєстрували ЕКГ, здійснювали добове моніторування ЕКГ за Холтером та ехокардіоскопію.

## 2.2 Методи дослідження

Всім хворим було проведене комплексне обстеження з урахуванням скарг, анамнезу, даних об'єктивного огляду та додаткових методів діагностики згідно з рекомендаціями European Society of Cardiology (ESC) з діагностики та лікування хронічного коронарного синдрому 2019 р., уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» (Наказ МОЗ № 2857 від 23.12.2021 року), рекомендаціями British Society of Gastroenterology (BSG) з ведення хворих на залізодефіцитну анемію 2021 р., наказів МОЗ України № 709 від 02.11.2015 та №647 від 30.07.2010 за редакцією від 29.07.2016.

**Показники ферокінетики.** Аналіз ферокінетичних показників (СЗ, загальна залізовв'язуюча здатність сироватки (ЗЗЗС)) проведено колориметричним методом за допомогою набору реагентів фірми «Cormaу» (Польща), рівня феритину - імунохемілюмінісцентним аналізом за допомогою набору реагентів «Siemens, Immulate 1000» (Франція) в клініко-біохімічній лабораторії ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМФУ (директор – Е. В. Котляревська). За значення латентної залізовв'язуючої здатності сироватки (латентна ЗЗС) було прийнято різницю рівнів ЗЗЗС та СЗ. Насичення трансферину залізом (НТЗ) розраховували за наступною формулою:

$$\text{НТЗ (\%)} = \frac{\text{СЗ} \times 100}{\text{ЗЗЗС}} \quad (2.1)$$

де СЗ – сироваткове залізо;

ЗЗЗС – загальна залізовв'язуюча здатність сироватки (ммоль/л).

Як референтні величини ферокінетичних показників були використані наступні 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%.

**Концентрація вітаміну B12 та фолієвої кислоти.** Всім пацієнтам було визначено рівень вітаміну B12 та фолієвої кислоти в клініко-біохімічній лабораторії ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМФУ імунохемілюмінесцентним аналізом за допомогою набору реагентів фірми «Siemens, Immulate 1000» (Франція), референтні значення 174-878 пк/мг та 3-17 нг/мл, відповідно. Вміст вищевказаних сполук в сироватці крові пацієнтів не відрізнявся від референтних, що дозволило виключити ці види анемії у групах проспективної частини дослідження.

**Рівень фетуїну-А.** Визначення рівня фетуїну-А в сироватці крові проведено в Навчально-науковому медико-лабораторному центрі з віварієм Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (директор – д. фарм. н., доц. Р. О. Щербина) шляхом імуноферментного аналізу за допомогою набору реагентів фірми «Elabscience» (США). Фізіологічний рівень фетуїну-А, який склав 168,86 (167,98; 196,74) нг/мл, було визначено у 15 умовно здорових дорослих осіб.

Забір крові виконувався із ліктьової вени за допомогою стерильних одноразових шприців або вакуумних шприців-контейнерів, у стерильні пробірки із 0,5 М розчину EDTA. Для отримання сироватки пробірки із кров'ю попередньо інкубували при температурі +37°C протягом 30 хв. Після цього відшаровували від стінок пастерівською піпеткою утворений згусток, який інкубували годину при температурі +4°C для його ретракції. Сироватку переміщували в скляні пробірки, центрифугували 10 хвилин при 3000 об/хв, відділяли супернатант і розливали в пробірки типу «Епендорф». Збереження зразків тривало не більше 3 місяців до проведення дослідження при температурі -20°C (не допускалося повторне заморожування та розморожування проб). Отримані зразки сироватки були прозорими, не мали ознак гемолізу, бактеріємії або хільозу.

Перед проведенням дослідження всі пробірки із сироваткою одночасно піддавалися пасивному розморожуванню при температурі +20°C протягом 30 хвилин. Потім при особистій присутності дисертантки в підготовленому



фахівцем лабораторії матеріалі, проводилося визначення фетуїну-А за стандартною методикою відповідно до інструкцій виробника.

**Електрокардіографія.** Електрокардіографію для визначення водія ритму, частоти серцевих скорочень, порушень ритму та провідності, ознак гіпертрофії, ішемічних та рубцевих змін міокарда проводили на електрокардіографі «Біомед ВЕ 600» у 12 відведеннях.

**Еходоплеркардіографія.** Дослідження проводилось у М- і В- режимах ехолокації з парастернальної та апікальної позиції датчиком 2,5 МГц на ультразвуковому діагностичному сканері ESAOTE MyLab 50X (Італія) відповідно до рекомендацій Американського товариства з ехокардіографії 2019 р. [191].

Визначали розмір лівого передсердя в діастолу (ЛПд, см), правого передсердя в діастолу (ППд, см), розмір лівого шлуночка в систолу (КСР, см) і діастолу (КДР, см), товщину міжшлуночкової перетинки (МШП), задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ, см) в діастолу, правого шлуночка в діастолу (ПШд, см). На основі отриманих даних розраховували кінцево-діастолічний (КДО ЛШ, мл) та кінцево-систолічний (КСО ЛШ, мл) об'єми, кінцево-діастолічний (КДІ ЛШ, мл/м<sup>2</sup>) та кінцево-систолічний (КСІ ЛШ, мл/м<sup>2</sup>) індекси ЛШ. Для виявлення гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ЛШ) та оцінки його типу ремоделювання визначали масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ, г), індекс маси міокарда (ІММЛШ, г/м<sup>2</sup>), відносну товщину стінок (ВТС) за загальноприйнятими формулами [192]. Гіпертрофію міокарда діагностували при значенні ІММЛШ більше 115 г/м<sup>2</sup> у чоловіків та 95 г/м<sup>2</sup> – у жінок. Визначення типів геометрії ЛШ проводилося за класифікацією Ganau [193]. Для оцінки систолічної функції ЛШ визначали фракцію викиду (ФВ, %) ЛШ за методом Simpson або методом L. Teicholz при супутній фібриляції передсердь; діастолічну дисфункцію визначали за допомогою аналізу показників трансмітрального кровотоку; індекс жорсткості міокарда ЛШ (ІЖМ ЛШ, мм рт. ст/ мм) розраховували за формулою, рекомендованою

робочою групою з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії (2016 р).

Середній тиск в легеневій артерії (СТЛА, мм рт. ст.) визначали за формулою:

$$\text{СТЛА} = -2,8 \times (\text{АТ}/\text{ЕТ}) + 2,4 \quad (2.2)$$

де АТ – час прискорення потоку в виносному тракті правого шлуночка;

ЕТ – час викиду правого шлуночка.

**Добове моніторування ЕКГ за Холтером.** Для дослідження частоти виникнення порушень серцевого ритму, вегетативного стану серцево-судинної системи застосовували прилад для холтерівського моніторингу ЕКГ «Кардіосенс К» (ХАІ МЕДИКА, Україна). Вивчали показники ВСР за добу, в денний та нічний періоди. Користувалися часовими та спектральними показниками, прийнятими Робочою групою Європейського товариства кардіологів з вивчення варіабельності серцевого ритму [194]:

- SDNNi – стандартне відхилення NN-інтервалів, сумарний показник варіабельності величин інтервалів RR за весь період спостереження;

- mRR – середнє значення інтервалів RR;

- rMSSD – квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар NN інтервалів, виражений в мс;

- HRVT – триангулярний індекс, відношення загальної кількості інтервалів R-R між синусовими комплексами до кількості інтервалів, які потрапили в діапазон моди, відображає сумарну ВСР;

- LF – потужність низькочастотного спектра кардіоінтервалограм в діапазоні 0,04-0,15 Гц, розрахована методом швидкого перетворення Фур'є, виражена в мс<sup>2</sup>;

- HF – потужність високочастотного спектра кардіоінтервалограм в діапазоні 0,15-0,4 Гц, розрахована методом швидкого перетворення Фур'є, виражена в  $\text{мс}^2$ ;

- LF/HF – відношення симпатовагального балансу, розраховували шляхом ділення значення потужності низькочастотного спектра на значення потужності високочастотного спектра;

- VLF – потужність спектру дуже низькочастотного компоненту варіабельності у % від сумарної потужності коливань;

- IC – індекс централізації, відображає баланс між активністю сегментарного та надсегментарного контурів вегетативного управління;

- SI – стрес-індекс, відображає рівень централізації управління серцевим ритмом (психоемоційна напруга, рівень фізіологічного стресу).

Епізоди ішемії міокарда оцінювали за даними запису ЕКГ за допомогою двох біполярних відведень 5-електродного кабеля кардіореєстратора CM-5 – для діагностики епізодів ішемії міокарда нижньої і бокової стінок лівого шлуночка, і CS-2 – для діагностики епізодів ішемії міокарда передньої стінки лівого шлуночка. Критерієм ішемії міокарда на ЕКГ слугувало горизонтальне або косонисхідне зниження сегмента ST на 1 мм і більше від вихідного рівня, яке супроводжується або не супроводжується ангінозним синдромом і/або його еквівалентами (задишкою, відчуттям серцебиття, іррадіацією болю в ліву лопатку, ліву руку та ін.), що було оцінено за щоденниками пацієнта. Оцінювали такі показники: тривалість депресії сегмента ST (хв), глибина депресії сегмента ST (мкВ).

Для аналізу ознак електричної нестабільності серця досліджували кількість порушень серцевого ритму за добу: суправентрикулярних та шлуночкових екстрасистол, пароксизмальних порушень ритму та провідності.

### 2.3 Методи статистичної обробки отриманих результатів

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакету програм «Statistica 13.0» (Stat Soft Inc, США № ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J) згідно сучасних вимог. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

За допомогою критерію Шапіро-Уїлка перевіряли гіпотезу щодо розподілу кількісних показників. Залежно від виду розподілу, кількісні ознаки представлено у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу (Me; Q25-Q75) або  $M \pm m$  (середнє арифметичне  $\pm$  стандартна похибка середнього арифметичного), якісні – у відсотках. За умови нормального розподілу достовірність відмінностей між показниками оцінювали, використовуючи парний t-критерій Стьюдента для незалежних та залежних вибірок. При розподілі, який відрізнявся від нормального, використовували непараметричні критерії: U-критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок та критерій Вілкоксона – для залежних. Для визначення відмінностей між групами використовувався ранговий аналіз Краскела-Уоліса з подальшим попарним співставленням за допомогою U-критерію Манна-Уїтні з поправкою Бонфероні.

З метою оцінки взаємозв'язків між показниками використовували кореляційний аналіз із обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона при нормальному розподілі та Спірмена – при розподілі, який відрізнявся від нормального. Для порівняння груп за якісними ознаками та дослідження частоти виявлення показників використовували  $\chi^2$  Пірсона.

Для оцінки впливу певного чинника на появу патологічних явищ проводили розрахунок відносного ризику (ВР) із визначенням 95% довірчого інтервалу (ДІ). Визначали відношення частоти настання результату в осіб, на яких впливав фактор ризику, до частоти настання результату в осіб, на яких фактор ризику не вплинув. При  $ВР > 1$  ймовірність розвитку несприятливого результату в групі впливу фактору ризику вище, а при  $ВР < 1$  нижче, ніж у осіб без впливу фактору ризику.

### РОЗДІЛ 3

## ПОШИРЕНІСТЬ, СТРУКТУРА ТА КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ЗА ДАНИМИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛІЗУ

### 3.1 Поширеність та структура анемічного синдрому у хворих на ішемічну хворобу серця

При аналізі медичних карток стаціонарних хворих, які перебували на лікуванні в терапевтичному та кардіологічному відділеннях протягом 2016-2019 рр. нами було відібрано 900 хворих на ІХС. В усіх пацієнтів фіксували прогресування ХСН ішемічного генезу, причиною якої була стабільна стенокардія напруги II-III ФК у 89%, в 11% – перенесений не Q-інфаркт міокарда. Загальна поширеність анемії серед проаналізованих клінічних випадків складала 11,7% – 106 осіб (рис. 3.1).

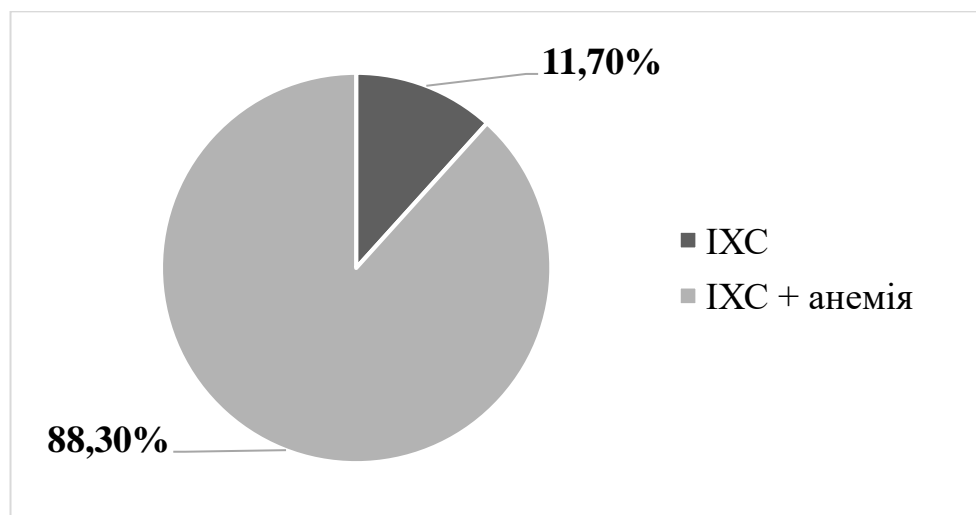


Рисунок 3.1 – Поширеність анемії серед хворих на ІХС за даними ретроспективного аналізу.

Нами було встановлено прогресивне зростання кількості випадків анемічного синдрому у хворих на ІХС: так, на 2016 р. приходилося 9,49% випадків, 2017 р. – 10%, 2018 р. – 12,01%, 2019 р. – 13,4% (рис. 3.2).

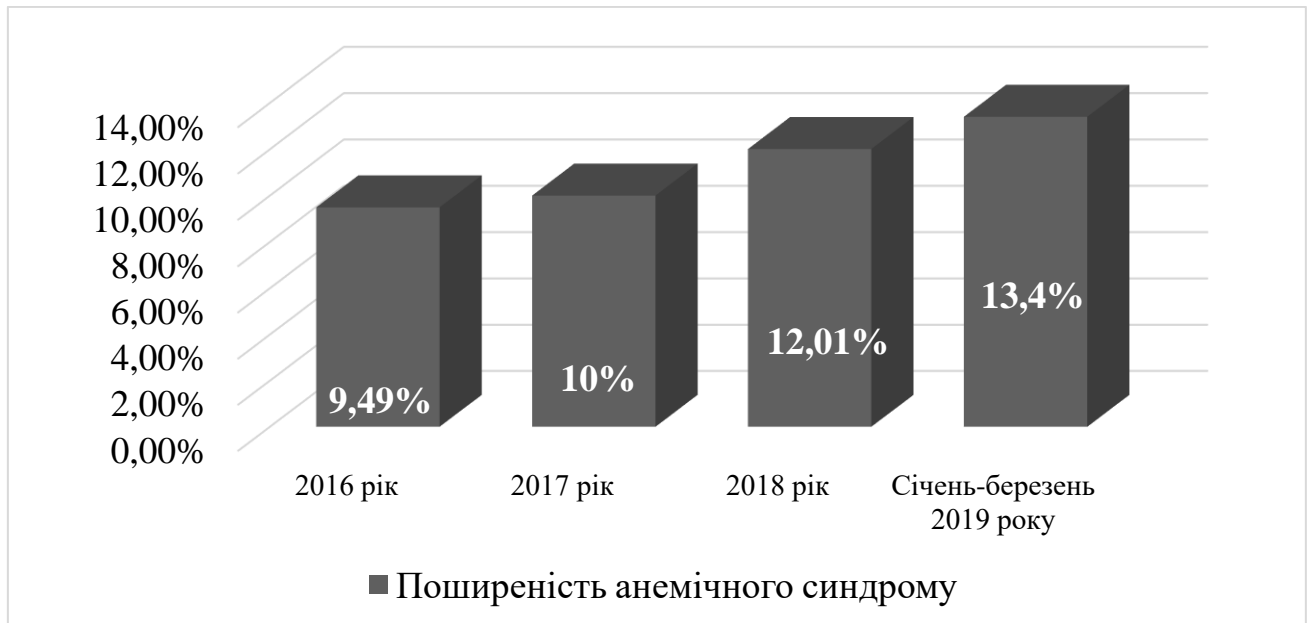


Рисунок 3.2 – Поширеність анемічного синдрому серед хворих ІХС (розподіл за роками).

Серед хворих на ХСН ішемічного генезу із супутнім анемічним синдромом переважали жінки – 65,00% (72), проти 35,00% (37) чоловіків, медіана віку 78 (55; 94) років.

Серед різновидів анемічного синдрому провідне місце займала залізодефіцитна анемія – 56,60% випадків, В12-фолієводефіцитна анемія спостерігалася у 23,58%, 19,82% становили анемії «хронічного захворювання» або невизначеного генезу (рис. 3.3).

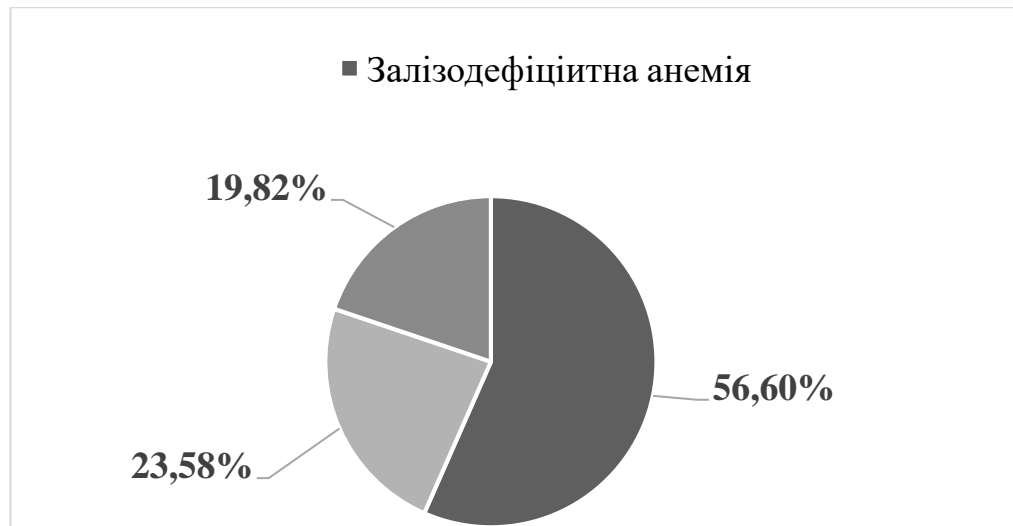


Рисунок 3.3 – Різновиди анемічного синдрому серед хворих ІХС.

При аналізі причин розвитку анемічного синдрому у хворих на ІХС, було встановлено, що 67,20% припадало на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки, 20,40% – хронічну патологію нирок, значно меншу частку (12,40%) складала екзогенний дефіцит заліза та хронічні незначні кровотечі (геморой, кровоточивість ясен) (рис. 3.4).

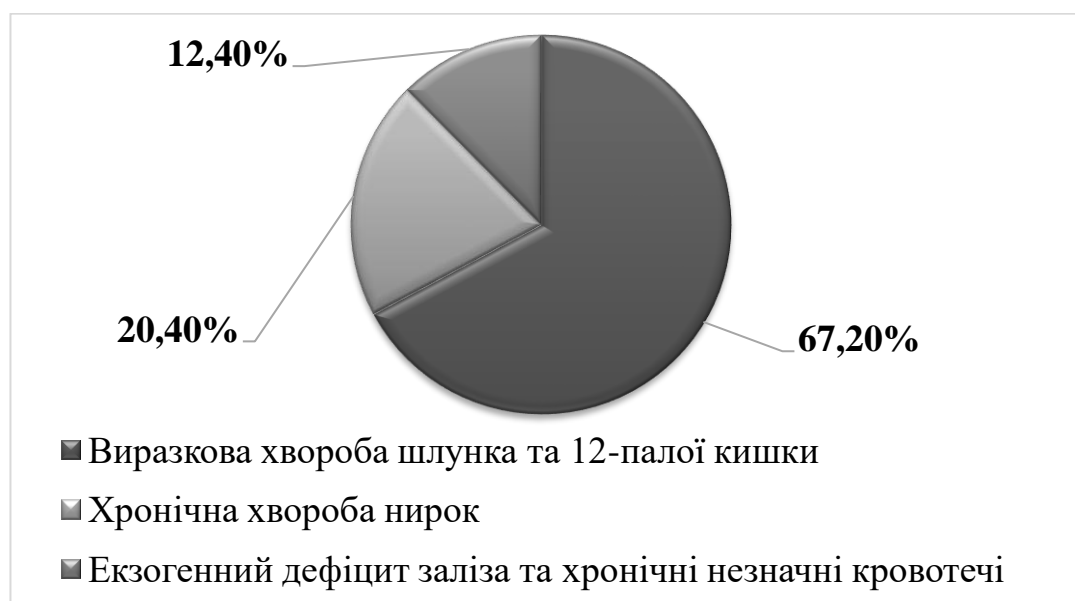


Рисунок 3.4 – Причини розвитку анемічного синдрому у хворих на ІХС.

Надалі було проведено дедальший аналіз клінічних випадків ІХС та супутньої ЗДА як найбільш розповсюдженої форми анемії в даній категорії хворих.

За ступенем важкості супутньої ЗДА хворі на ІХС розподілились таким чином: у 40,90% діагностували анемію легкого ступеня, у 34,55% – середнього, важка анемія була зафіксована у 24,55% осіб (рис. 3.5).

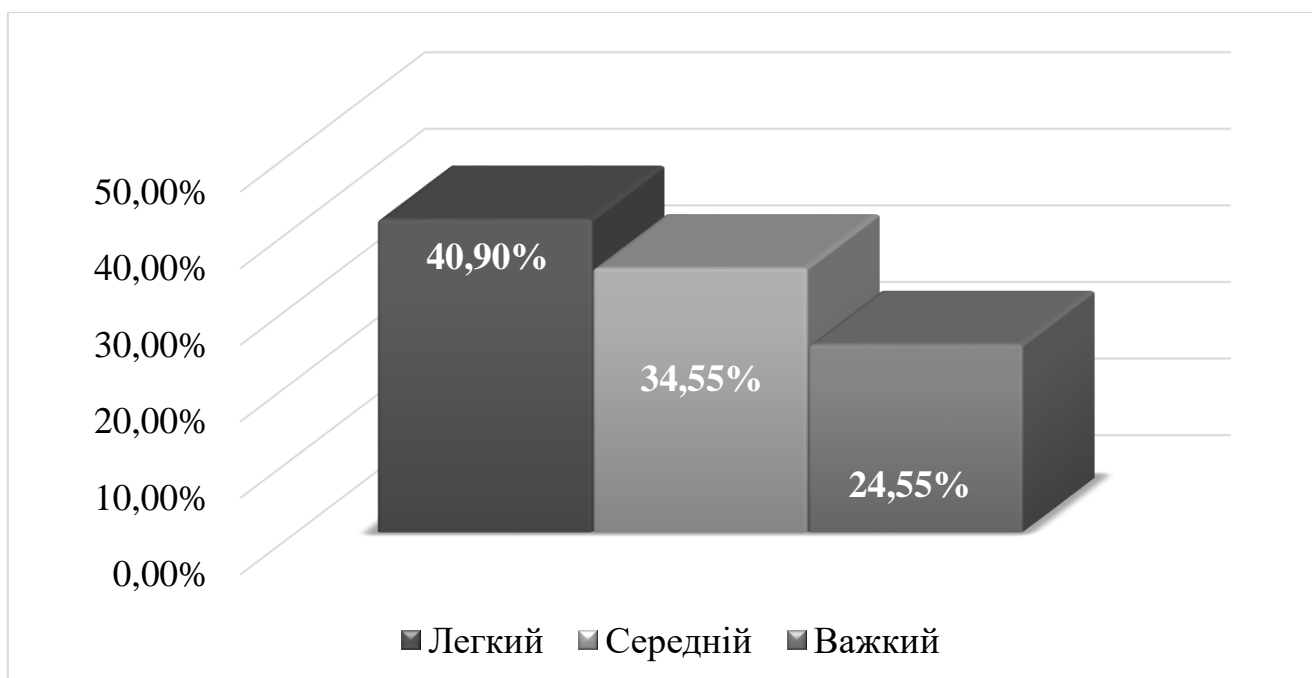


Рисунок 3.5 – Розподіл хворих на ІХС за ступенями важкості супутньої ЗДА.

Серед супутньої патології найчастіше траплялася гіпертонічна хвороба (42,27%), цукровий діабет 2-го типу (15,46%), фібриляція передсердь (14,45%), ХОЗЛ (12,37%), ожиріння (9,29%), остеоартроз (6,19%). З числа госпіталізованих хворих 84% мали комбінацію двох та більше із зазначених захворювань.

За функціональним класом (ФК) стабільної стенокардії напруги хворі розподілялися наступним чином: I ФК – 8,48% (5), II ФК – 37,29% (22), III ФК – 49,15% (29), IV ФК – 5,08% (3) (табл. 3.1).



Таблиця 3.1 – Розподіл хворих на ІХС із ЗДА за функціональним класом стабільної стенокардії напруги

ФК стенокардії	Абсолютне число хворих	Відносне число хворих
I	5	8,48%
II	22	37,29%
III	29	49,15%
IV	3	5,08%

При аналізі стадійності наявної ХСН та її ФК було встановлено наступне: I стадія ХСН – 18,64% (11), ІА стадія – 54,24% (32), ІБ стадія – 22,03% (13), ІІІ стадія – 5,09% (3) (табл. 3.1); I ФК – 3,4% (2), II – 30,50% (18), III – 57,63% (34), IV – 8,47% (5) відповідно (табл. 3.2). Відсоток осіб зі збереженою та проміжною ФВ ЛШ був однаковим – по 24,2% відповідно, у 51,6% (31) пацієнтів – ФВ лівого шлуночка була зниженою.

Таблиця 3.2 – Розподіл хворих на ІХС із ЗДА за стадією наявної ХСН

Стадія ХСН	Абсолютне число хворих	Відносне число хворих
I	11	18,64%
ІА	32	52,24%
ІБ	13	22,03%
ІІІ	3	5,09%

Таблиця 3.3 – Розподіл хворих на ІХС із ЗДА за функціональним класом ХСН.

ФК ХСН	Абсолютне число хворих	Відносне число хворих
I	2	3,40%
II	18	30,50%
III	34	57,63%
IV	5	8,47%

Отже, серед хворих на ІХС спостерігається зростання поширеності анемічного синдрому, при цьому провідне місце в його структурі займає залізодефіцитна анемія легкого та середнього ступеня важкості. Серед хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруги із супутньою залізодефіцитною анемією переважає ІІІ функціональний клас стенокардії, ІІА стадія хронічної серцевої недостатності, ІІІ функціонального класу за NYHA зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

### **3.2 Частота виникнення та спектр кардіоваскулярних подій у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з залізодефіцитною анемією**

Для оцінки впливу супутнього анемічного синдрому на клінічний перебіг ІХС, частоту виникнення та особливості основних кардіоваскулярних подій під спостереженням перебували 91 хворий на ІХС: стабільну стенокардію напруги ІІ-ІІІ ФК (чоловіків – 42, жінок – 49, середній вік – 70 (49; 93)). Основну групу (n=46) склали хворі на ІХС із супутньою анемією (переважно залізодефіцитною) легкого та середнього ступеня важкості, групу порівняння (n=45) – хворі на ІХС без анемії.

При вивченні основних кардіоваскулярних подій враховано повторні госпіталізації з приводу аритмічних порушень, прогресування серцевої недостатності, дестабілізацію ІХС протягом 1 року спостереження, а також летальні наслідки від серцево-судинних причин. Дослідження несприятливих серцево-судинних подій проводились під час особистого контакту, телефонної розмови з хворими та аналізу медичної документації.

Протягом року спостереження у хворих обох груп всього зафіксовано 42 нефатальних кардіоваскулярних подій, з них 24 (57,0%) випадки декомпенсації серцевої недостатності, 10 (24,0%) випадків нестабільної стенокардії та 8 (19,0%) випадків аритмічних порушень. При цьому в основній групі загальна кількість кардіоваскулярних подій склала 30 (67,0%)

проти 12 (27,0%) групі порівняння ( $\chi^2=13,61$ ;  $p<0,05$ ). У пацієнтів основної групи у 17 (57,0%) причиною госпіталізацій була декомпенсація СН, у 7 (23,0%) – нестабільна стенокардія, у 6 (20,0%) – аритмічні порушення. У групі порівняння у 7 (58,0%) спостерігалася декомпенсація СН, у 3 (25,0%) – нестабільна стенокардія, аритмічні порушення фіксували у 2 (17,0%) випадках. Розвиток інфаркту міокарда в групах спостереження протягом року не зареєстровано. Структура нефатальних кардіоваскулярних подій залежно від наявності анемічного синдрому наведена на рис. 3.6.

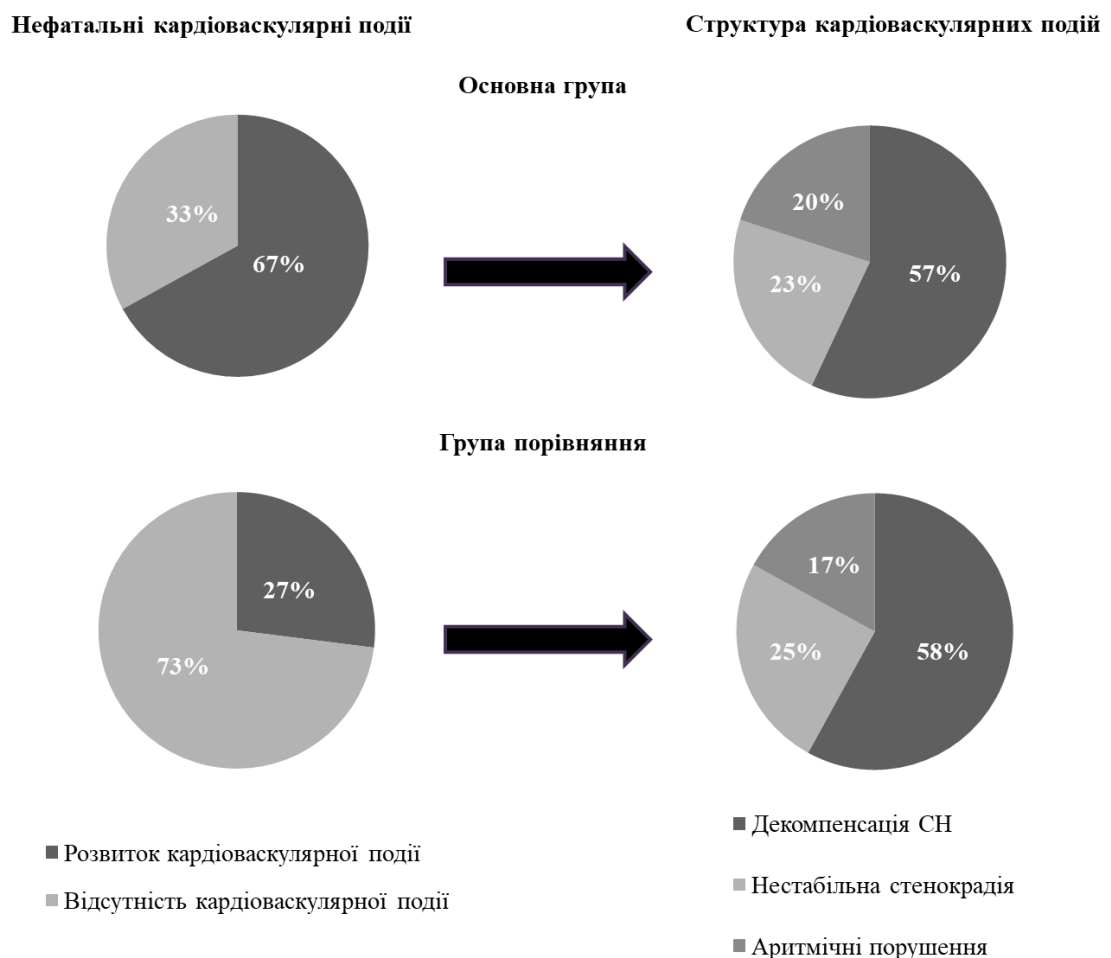


Рисунок 3.6 – Нефатальні кардіоваскулярні події у хворих на ІХС залежно від наявності анемії.

Летальний наслідок спостерігався у 9 пацієнтів основної групи, що становило 19,50% від загальної кількості хворих, у той час, як у групі

порівняння протягом року був зафіксований 1 (2,20%) летальний випадок ( $\chi^2=6,99$ ;  $df=1$ ;  $p < 0,05$ ). Таким чином, наявність супутньої анемії у хворих на ІХС підвищує ризик летального наслідку в 8,8 разів (95% ДІ 1,16-66,69;  $p < 0,05$ ).

Розрахунок відносного ризику дозволив встановити, що супутній анемічний синдром (табл. 3.4) достовірно частіше асоціюється з необхідністю повторної госпіталізації хворих на ІХС та підвищує її відносний ризик у 1,96 разів (95% ДІ 1,23-3,11;  $p < 0,05$ ). При цьому провідною причиною повторних госпіталізацій є декомпенсація серцевої недостатності ( $\chi^2=5,37$ ;  $df=1$ ;  $p < 0,05$ ), ризик якої зростає в 2,4 разів при наявності у хворих супутньої анемії (95% ДІ 1,09-5,17;  $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.4 – Відносний ризик виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на ІХС із супутньою анемією

Кардіоваскулярна подія	ВР	95% ДІ
Декомпенсація серцевої недостатності	2,38*	1,09-5,17
Нестабільна стенокардія	2,28	0,63-8,28
Аритмічні порушення	2,94	0,63-13,78
Летальний наслідок	8,81*	1,16-66,69
Примітка. * – $p < 0,05$ .		

Проведено аналіз частоти виникнення кардіоваскулярних подій залежно від ступеня важкості анемії (табл. 3.5). Виявлено, що наявність у хворих на ІХС анемії середнього ступеня важкості достовірно підвищує частоту досягнення комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація із серцево-судинних причин) впродовж 1 року спостереження ( $\chi^2=12,84$ ;  $df=1$ ;  $p < 0,05$ ).

Однак не було виявлено статистично значущої відмінності між частотою виникнення окремих типів нефатальних та фатальних кардіоваскулярних подій залежно від ступеня важкості анемії.

Таблиця 3.5 – Частота кардіоваскулярних подій хворих на ІХС залежно від ступеня важкості анемії

Кардіоваскулярна подія	Анемія легкого ступеня (n=18)		Анемія середньої важкості (n=28)		Значення $\chi^2$
	Абсолютна кількість	%	Абсолютна кількість	%	
Нефатальна кардіоваскулярна подія	9	50,0	21	75,0	3,02; p > 0,05
Летальний наслідок	2	11,0	7	25,0	1,34; p > 0,05
Комбінована критична подія	11	61,0	28	100,0	12,84; p < 0,05

Таким чином, супутня анемія є незалежним фактором погіршення прогнозу при ІХС за рахунок посилення клінічної симптоматики та підвищення частоти розвитку ускладнень, які потребують повторних госпіталізацій протягом однорічного спостереження, та зростання частоти виникнення летальних випадків. Підвищення ступеня важкості анемії асоційовано зі зростанням частоти виникнення комбінованої критичної події впродовж 1 року спостереження.

### Резюме

Шляхом ретроспективного аналізу встановлено, що поширеність анемічного синдрому у хворих на ІХС сягає 13,40%, при цьому в його структурі домінує залізодефіцитна анемія легкого та середнього ступеня

важкості – 56,60%; В12-фолієводефіцитна анемія спостерігалася у 23,58%; анемія «хронічного захворювання» або невизначеного генезу – у 19,82%.

Доведено, що супутня анемія у хворих на ІХС збільшує відносний ризик річної смертності в 8,8 разів (95% ДІ 1,16-66,69;  $p < 0,05$ ), повторних госпіталізацій в 1,96 разів (95% ДІ 1,23-3,11;  $p < 0,05$ ), декомпенсації попередньо існуючої серцевої недостатності в 2,4 разів (95% ДІ 1,09-5,17;  $p < 0,05$ ). Виявлено, що наявність у хворих на ІХС анемії середнього ступеня важкості асоціюється з підвищенням частоти досягнення комбінованої критичної події на 39% (смерть або госпіталізація із серцево-судинних причин) впродовж 1 року спостереження порівняно з анемією легкого ступеня важкості ( $\chi^2=12,84$ ;  $df=1$ ;  $p < 0,05$ ).

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях та викладені у доповідях [195 – 200].

**РОЗДІЛ 4**

**СТАН КАРДІАЛЬНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ, ЕЛЕКТРИЧНІ,  
ІШЕМІЧНІ ТА ВЕГЕТАТИВНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА  
ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ  
СУПУТНЬОГО ЗАЛІЗОДЕФІЦИТУ**

**4.1 Структурно-геометричні та функціональні зміни міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від ступеня залізодефіциту**

Проведено аналіз показників кардіального ремоделювання у хворих на ІХС залежно від ступеня залізодефіциту (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Показники кардіального ремоделювання у хворих на ІХС залежно від ступеня ЗД

Показник, од. виміру	Хворі на ІХС з супутнім ЗД (n=57)			Хворі на ІХС без супутнього ЗД (n=45)
	ЗДА (n=28)	Абсолютний латентний ЗД (n=15)	Функціональ- ний латентний ЗД (n=14)	
1	2	3	4	5
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	145,10 (57,40; 182,00)	126,80 (114,60; 181,40)	133,30 (73,20; 160,40)	126,10 (102,10; 160,70)
КДІ, мл/м <sup>2</sup>	83,50 (63,40; 92,80)*	69,70 (49,80; 88,40)	73,90 (44,10; 90,60)	49,20 (38,70; 72,10)
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)

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5
КСО ЛШ, мл	65,10 (42,50; 84,10)	50,60 (36,30; 56,60)	53,00 (32,80; 81,00)	42,10 (30,50; 49,80)
КСІ, мл/м <sup>2</sup>	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	1,10 (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)
ММЛШ, г	244,00 (198,00; 320,00)	238,00 (188,00; 269,50)	236,00 (166,00; 270,00)	229,00 (181,00; 271,50)
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	136,50 (127,00; 159,00)*	134,00 (108,00; 140,00)	134,00 (109,00; 139,00)	117,50 (94,50; 133,25)
ФВ%, за Сімпсоном	55,00 (52,00; 61,00)	55,00 (51,00; 58,00)	52,00 (46,00; 60,00)	55,00 (49,00; 60,00)
СТЛА, мм рт. ст.	21,00 (14,50; 23,50)	19,50 (17,00; 21,00)	17,00 (17,00; 18,00)	18,50 (17,00; 21,00)
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 (3,7; 4,31)*	3,43 (3,23; 3,54)	3,74 (3,56; 3,87)	3,45 (3,27; 3,82)

Примітка 1. \* – вірогідність розбіжностей в порівнянні з хворими без порушень обміну заліза (p<0,05).

Примітка 2. # – вірогідність розбіжностей між хворими з абсолютним та функціональним ЗД (p<0,05).

Примітка 3. ^ – вірогідність розбіжностей між хворими з абсолютним та латентним ЗД (p<0,05).

Примітка 4. Ao – 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-систоличний розмір; КСО – кінцево-систоличний об'єм; КСІ – кінцево-систоличний індекс; ТМШПд – товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу; ТЗСЛШд – товщина задньої стінки ЛШ в діастолу; ВТС – відносна товщина стінки; ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка; ІММЛШ – індекс маси міокарда; ФВ – фракція викиду; СТЛА – середній тиск у легеневій артерії; ПШд – розмір правого шлуночка у діастолу; ППд – передньо-задній розмір правого передсердя у діастолу.



У хворих із ЗДА, порівняно із хворими без порушень обміну заліза, зафіксовано достовірно більший на 14,18% розмір правого передсердя ( $U = 2,0$ ;  $p < 0,05$ ); більше в 1,7 разів значення КДІ ЛШ ( $U = 4,0$ ;  $p < 0,05$ ); більший на 14% ІММ ЛШ ( $U = 17,0$ ;  $p < 0,05$ ). Також хворі у вищевказаній групі демонстрували тенденцію до збільшення КДР ЛШ, КДО ЛШ, КСО ЛШ, КСІ ЛШ, ММ ЛШ, розміру  $A_0$ , ЛПд, ПШд, ТМШПд порівняно із хворими без супутнього ЗД. У хворих з латентним та функціональним залізодефіцитом спостерігалась аналогічна спрямованість даних показників, яка не досягла рівня статистичної значущості. Не знайдено достовірних відмінностей між групами хворих на ІХС з різним ступенем ЗД за показниками, що характеризують структурно-функціональний стан серця. Фракція викиду достовірно не відрізнялась у всіх групах та свідчила про переважне збереження систолічної функції ЛШ.

Розподіл типів геометрії лівого шлуночка у хворих на ІХС залежно від ступеня супутнього ЗД наведено на рис. 4.1.

Встановлено, що у хворих на ІХС із супутньою ЗДА переважає концентрична гіпертрофія міокарда ЛШ – 56,25%, ексцентричну гіпертрофію спостерігали у 25,00%, у 12,50% – концентричне ремоделювання, нормальна геометрія ЛШ була зафіксована в 6,25%. Для хворих із абсолютним латентним ЗД домінуючим типом геометрії ЛШ також виступала концентрична гіпертрофія – 46,70% пацієнтів, 26,70% хворих мали ексцентричну гіпертрофію, 13,30% – концентричне ремоделювання, 13,30% – нормальну геометрію ЛШ. У групі хворих із функціональним латентним ЗД 42,80% мали концентричну гіпертрофію, 21,50% – концентричне ремоделювання, 21,50% – нормальну геометрію ЛШ та 14,20% – ексцентричну гіпертрофію. В групі хворих без супутніх порушень ферокінетики концентрична гіпертрофія зустрічалася у 53,30% пацієнтів, у 20,20% – ексцентрична гіпертрофія, у 17,70% – концентричне ремоделювання, та у 8,80% – нормальна геометрія ЛШ.

Не зафіксовано статистично значущої відмінності між типами геометрії ЛШ у хворих залежно від стадії ЗД.

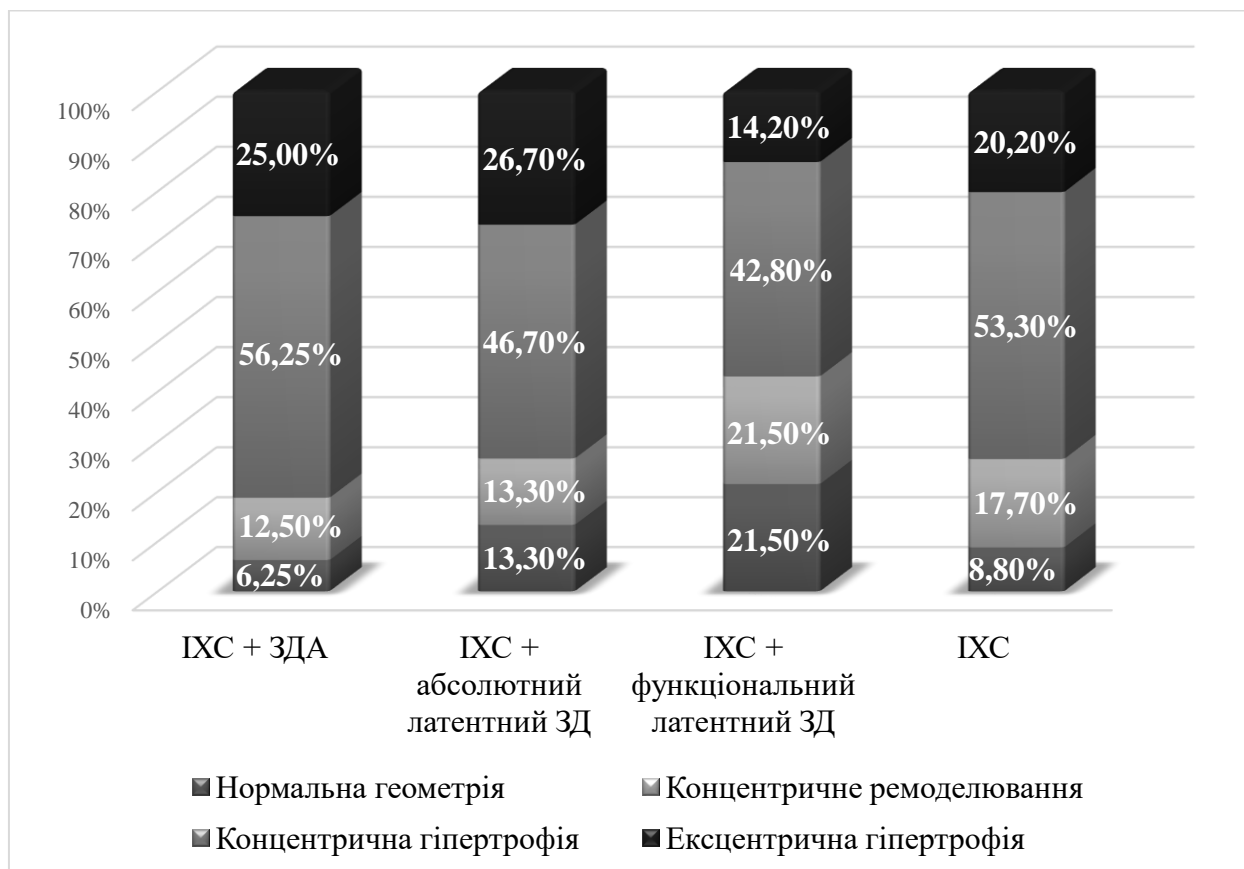


Рисунок 4.1 – Розподіл типів геометрії лівого шлуночка у хворих на IХС залежно від ступеня супутнього ЗД.

Показники трансмітрального кровотоку, залежно від ступеня супутнього ЗД наведено в табл. 4.2. Час ізвольомічної релаксації IVRT в групі хворих із супутньою ЗДА був достовірно більше на 19,70%, ніж при відсутності порушень обміну заліза ( $U = 1,0; p < 0,05$ ), та на 15,00% більше, ніж у хворих із функціональним ЗД ( $U = 0,5; p < 0,05$ ). Також хворі даної групи демонстрували тенденцію до більшої тривалості часу уповільнення ранньодіастолічного наповнення DT, ніж хворі із функціональним ЗД ( $U = 3,0; p \approx 0,08$ ). За співвідношенням швидкостей трансмітрального кровотоку  $V_e/V_a$  групи хворих вірогідно не відрізнялись.

Таблиця 4.2 – Показники трансмітрального кровотоку у хворих на ІХС, залежно від ступеня супутнього ЗД

Показник, од. вимірювання	Хворі на ІХС з супутнім ЗД (n=57)			Хворі на ІХС без супутнього ЗД (n=45)
	ЗДА (n=28)	Абсолютний латентний ЗД (n=15)	Функціональний латентний ЗД (n=14)	
Ve/Va	0,85 (0,78; 1,08)	0,79 (0,65; 0,85)	0,88 (0,83; 1,21)	1,12 (0,54; 1,70)
IVRT, мс	88,00 (87,00; 89,00)*#	91,00 (57,00; 99,00)	76,50 (72,00; 83,50)	73,50 (68,00; 81,00)
DT, мс	200,00 (186,00; 205,00)	157,00 (124,00; 200,00)	163,50 (151,00; 182,00)	223,50 (209,50; 234,50)
Примітка 1. * – вірогідність розбіжностей в порівнянні з хворими без порушень обміну заліза (p<0,05). Примітка 2. # – вірогідність розбіжностей між хворими з абсолютним та функціональним ЗД (p<0,05). Примітка 3. ^ – вірогідність розбіжностей між хворими з абсолютним та латентним ЗД (p<0,05).				

Частота розвитку діастолічної дисфункції ЛШ залежно від ступеня супутнього ЗД наведена на рис. 4.2. Діастолічну дисфункцію ЛШ фіксували з однаковою частотою як у хворих на ІХС без порушень ферокінетики, так і з ними. Серед хворих на ІХС порівнюваних груп переважав перший тип діастолічної дисфункції ЛШ (порушення релаксації). Водночас у пацієнтів усіх трьох порівнюваних груп не було зафіксовано випадків діастолічної дисфункції ІІІ (рестриктивного) типу.

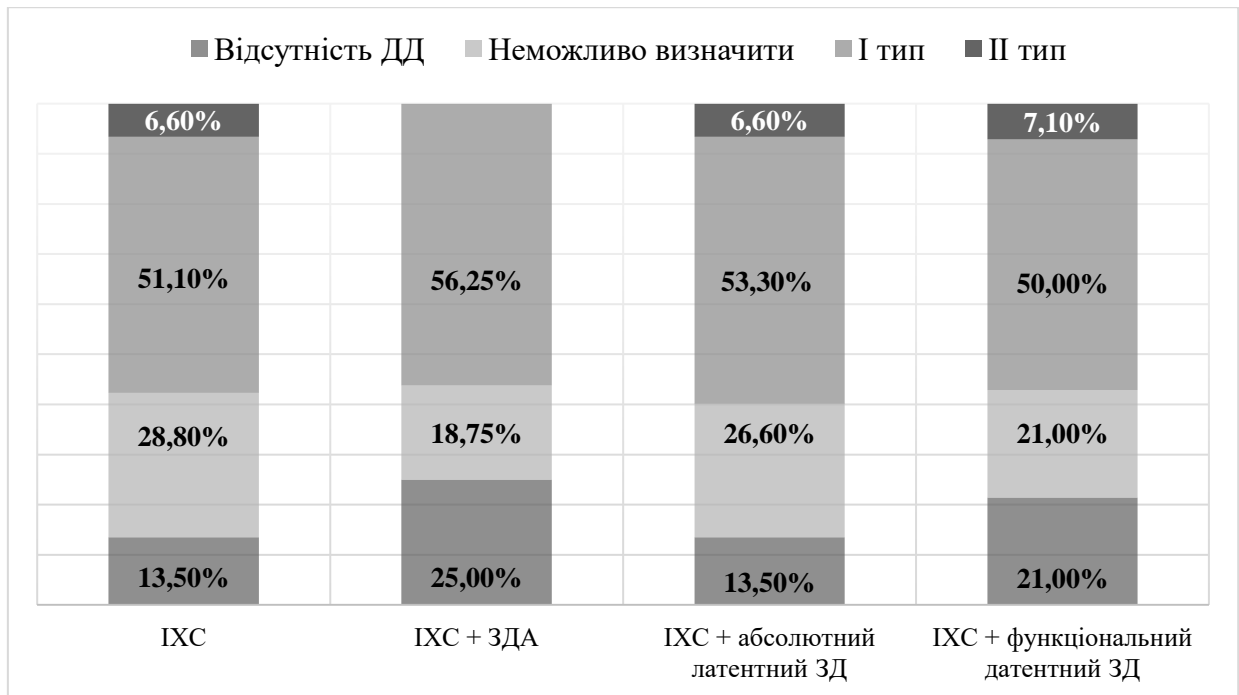


Рисунок 4.2 – Частота розвитку діастолічної дисфункції ЛШ залежно від ступеня супутнього ЗД.

Таким чином інтенсивність процесів кардіального ремоделювання у хворих на ІХС та супутнім залізодефіцитом зростає прямо пропорційно ступеню прогресування сидеропенії, що підтверджується збільшенням об'ємних та лінійних показників серця та вираженості гіпертрофії ЛШ у порівнянні з хворими без супутнього залізодефіциту.

#### **4.2 Особливості електричної активності міокарда, ішемічних порушень та зміни варіабельності серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від ступеня залізодефіциту**

За результатами добового моніторування ЕКГ за Холтером (табл. 4.3) у хворих на ІХС із супутньою ЗДА було встановлено тенденцію до більшого значення середньої ЧСС протягом всього періоду спостереження, ніж у хворих без порушень обміну заліза ( $U = 14,0$ ;  $p \approx 0,08$ ) та хворих із супутнім функціональним латентним ЗД ( $U = 7,0$ ;  $p \approx 0,06$ ). Також у групі пацієнтів з ІХС та ЗДА встановлено достовірно більшу кількість шлуночкових

екстрасистол (ШЕ) в 2,4 разів ( $U = 7,0$ ;  $p < 0,05$ ), а також тенденцію до більшої тривалості епізодів тахікардії ( $U = 20,0$ ;  $p \approx 0,06$ ) у порівнянні з хворими без порушень обміну заліза. Значущих відмінностей за кількістю аритмічних порушень у хворих на ІХС із різним ступенем ЗД не знайдено.

Таблиця 4.3 – Електрична активність серця у хворих на ІХС залежно від ступеня супутнього ЗД

Показник, одиниці виміру	Хворі на ІХС з супутнім ЗД (n=57)			Хворі на ІХС без супутнього ЗД (n=45)
	ЗДА (n=28)	Абсолютний латентний ЗД (n=15)	Функціональ ний латентний ЗД (n=14)	
1	2	3	4	5
Середня ЧСС за добу, уд/хв.	78,50 (67,00; 88,00)	73,00 (63,00; 78,50)	65,00 (63,50; 73,00)	64,00 (59,00; 78,00)
Середня ЧСС вдень, уд/хв.	80,00 (72,00; 92,00)	77,50 (69,00; 83,00)	68,50 (65,50; 77,50)	76,00 (68,50; 88,00)
Середня ЧСС вночі, уд/хв.	69,50 (61,00; 81,50)	63,50 (57,00; 69,00)	59,50 (55,50; 67,00)	60,00 (55,00; 70,00)
Циркадний індекс	1,17 (1,10; 1,21)	1,21 (1,15; 1,28)	1,17 (1,11; 1,22)	1,18 (1,14; 1,27)
Мінімальна ЧСС за добу, уд/хв.	50,00 (47,50; 61,50)	51,00 (47,00; 56,00)	50,50 (46,00; 54,50)	51,50 (47,00; 56,00)
Максимальна ЧСС за добу, уд/хв.	101,50 (91,00; 128,50)	135,00 (106,00; 146,00)	120,00 (109,00; 138,00)	126,00 (107,00; 146,00)
Кількість епізодів тахікардії, еп/добу	112,50 (69,00; 147,00)	106,50 (12,00; 131,00)	87,50 (16,00; 96,00)	96,50 (26,00; 118,50)

## Продовження таблиці 4.3

1	2	3	4	5
Тривалість тахікардії, хв.	170,00 (27,33; 456,50)	132,40 (6,83; 208,83)	100,58 (6,83; 208,83)	128,08 (22,16; 222,66)
ШЕ, еп/добу	27,50 (17,00; 382,50)*	18,50 (5,00; 50,00)	23,00 (5,00; 104,00)	11,50 (2,00; 82,00)
НШЕ, еп/добу	95,50 (63,00; 799,50)	90,00 (54,00; 255,00)	78,00 (35,50; 110,50)	79,50 (29,50; 290,50)
<p>Примітка 1. * – вірогідність розбіжностей в порівнянні з хворими без порушень обміну заліза (p&lt;0,05).</p> <p>Примітка 2. # – вірогідність розбіжностей між хворими з абсолютним та функціональним ЗД (p&lt;0,05).</p> <p>Примітка 3. ^ – вірогідність розбіжностей між хворими з абсолютним та латентним ЗД (p&lt;0,05).</p>				

Аналіз ішемічних порушень, залежно від ступеня супутнього залізодефіциту представлено в табл. 4.4.

Таблиця 4.4 – Ішемічні порушення у хворих на ІХС, залежно від ступеня супутнього ЗД

Показник, од. вимірювання	Хворі на ІХС з супутнім ЗД (n=57)			Хворі на ІХС без супутнього ЗД (n=45)
	ЗДА (n=28)	Абсолютний латентний ЗД (n=15)	Функціональний латентний ЗД (n=14)	
1	2	3	4	5
Тривалість депресії ST, хв./добу	22,00 (15,00; 50,00)	36,00 (35,68; 51,50)	6,50 (5,00; 15,50)	3,50 (2,00; 36,00)
Глибина депресії сегмента ST, мкВ	200,50 (151,60; 226,00)	170,00 (122,40; 239,50)	127,00 (113,00; 131,60)	135,00 (111,00; 205,00)

## Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5
Епізод максимальної тривалості депресії сегмента ST, хв.	18,50 (8,75; 24,75)	17,09 (12,00; 48,84)	4,00 (2,00; 10,50)	6,00 (2,25; 17,09)
Максимальна депресія ST, мкВ	189,00 (129,00; 212,00)	229,00 (150,00; 289,50)	156,00 (119,00; 159,00)	128,00 (115,00; 205,00)

У групі хворих із супутньою ЗДА зафіксовано тенденцію до більшої максимальної тривалості депресії сегменту ST, ніж у хворих без ознак ЗД ( $U = 2,0$ ;  $p \approx 0,05$ ). Аналогічну тенденцію демонстрували хворі із абсолютним латентним ЗД ( $U = 4,5$ ;  $p \approx 0,07$ ).

Глибина максимальної депресії сегменту ST була достовірно більша на 31,4 % серед хворих на ІХС із супутніми порушенням обміну заліза, ніж без них ( $U = 8,5$ ;  $p < 0,05$ ). Також зафіксовано тенденцією до більшої тривалості депресії сегменту ST серед хворих на ІХС із порушеннями ферокінетики різного ступеня важкості ( $U = 12,0$ ;  $p \approx 0,07$ ), порівняно із хворими без них.

У пацієнтів із супутнім ЗД різного ступеня достовірно частіше реєстрували наявність епізодів ішемії міокарда – 17 осіб (38,6%) проти 8 (17,7%) ( $\chi^2 = 4,49$ ;  $p < 0,05$ ). Наявність ЗД різного ступеня важкості підвищувала ризик появи епізодів ішемії міокарда у 2,2 разів ( $BP = 2,17$ ; 95% ДІ 1,047-4,512;  $p < 0,05$ ).

Показники варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС залежно від стану обміну заліза наведено в табл. 4.5.

Таблиця 4.5 – Показники варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС залежно від ступеня супутнього ЗД

Показник, одиниці виміру	Хворі на ІХС з супутнім ЗД (n=57)			Хворі на ІХС без супутнього ЗД (n=45)
	ЗДА (n=28)	Абсолютний латентний ЗД (n=15)	Функціональний латентний ЗД (n=14)	
1	2	3	4	5
Активний період				
mRR, мс	852,00 (711,00; 927,50)	771,00 (741,00; 925,00)	859,00 (734,00; 929,00)	769,00 (741,00; 908,00)
SDNN- індекс, мс	32,40 (30,85; 45,90)*	47,85 (39,30; 55,80)	34,35 (23,85; 52,80)*	52,90 (32,10; 70,40)
rMSSD, мс	20,00 (15,00; 35,00)	24,00 (12,00; 33,00)	19,50 (19,00; 22,00)	34,00 (30,00; 41,00)
rMSSD, %	2,20 (0,60; 13,25)*	4,05 (0,30; 11,20)	1,90 (0,65; 3,60)*	4,25 (0,35; 12,10)
HRVT, у.о.	20,65 (14,20; 23,60)*	23,25 (15,45; 37,50)	20,45 (16,90; 25,50)*	37,25 (25,80; 43,90)
HF, мс <sup>2</sup>	85,50 (47,50; 364,50)*	111,00 (76,00; 222,00)*	141,50 (88,50; 188,50)*	222,00 (76,00; 424,00)
LF, мс <sup>2</sup>	387,00 (186,00; 576,50)	241,00 (189,00; 309,00)	271,50 (57,00; 736,50)	250,50 (169,00; 347,00)
LF/HF	1,85 (1,30; 2,50)	2,60 (2,10; 4,70)	2,50 (0,95; 5,30)	2,40 (1,00; 3,40)



Продовження таблиці 4.5

1	2	3	4	5
VLF, мс <sup>2</sup>	456,00 (355,00; 624,00)*	576,50 (378,00; 705,50)*	498,50 (235,50; 1175,50)*	873,00 (562,00; 1586,00)
IC, у. о.	8,50 (5,60; 13,20)*	7,05 (2,50; 11,20)	4,50 (2,60; 6,40)	5,70 (1,20; 10,20)
SI, у. о.	64,00 (48,00; 150,00)*	38,00 (21,50; 64,00)	50,00 (38,00; 62,00)	29,00 (16,00; 62,00)
Пасивний період				
mRR, мс	996,00 (779,00; 1047,00)	981,00 (900,50; 1052,00)	995,50 (895,50; 1052,50)	938,50 (882,00; 1024,00)
SDNN- індекс, мс	32,40 (30,85; 45,90)*	43,25 (34,40; 64,30)*	44,15 (29,40; 59,55)	66,50 (52,00; 120,10)
rMSSD, мс	25,50 (12,00; 35,00)	27,00 (16,00; 38,00)	24,00 (21,00; 30,00)	36,00 (19,00; 57,00)
rMSSD, %	5,00 (0,65; 11,55)	4,05 (0,50; 13,70)*	4,25 (0,85; 8,05)*	9,65 (1,20; 23,60)
HRVT	16,40 (11,05; 20,00)	18,40 (14,90; 28,70)	18,35 (14,00; 23,80)	18,50 (13,50; 28,90)
HF, мс <sup>2</sup>	142,00 (70,00; 406,00)*	206,90 (120,00; 294,00)*	172,00 (109,50; 364,00)*	685,00 (387,00; 1015,00)
LF, мс <sup>2</sup>	426,00 (158,50; 846,50)	419,50 (158,50; 846,50)	367,00 (113,50; 849,50)	316,00 (240,00; 485,00)

Продовження таблиці 4.5

1	2	3	4	5
LF/HF	1,65 (1,05; 3,55)	1,90 (1,10; 3,25)	2,00 (1,05; 2,35)	1,90 (0,80; 3,30)
VLF, мс <sup>2</sup>	744,00 (386,50; 1030,50)*	880,00 (577,00; 2310,00)	936,00 (405,00; 1403,00)	958,00 (577,00; 2310,00)
IC, у. о.	4,90 (2,50; 5,70)	4,40 (2,40; 7,30)	4,00 (2,70; 5,30)	4,40 (1,30; 10,90)
SI, у. о.	106,00 (61,00; 112,00)*	78,00 (55,00; 203,00)	70,50 (32,00; 109,00)	39,50 (23,00; 94,00)
Примітка. * – вірогідність розбіжностей в порівнянні з хворими без порушень обміну заліза (p<0,05); # – вірогідність розбіжностей між хворими з абсолютним та функціональним ЗД (p<0,05); ^ – вірогідність розбіжностей між хворими з абсолютним та латентним ЗД (p<0,05).				

При аналізі часових показників ВСР встановлено, що хворі на ІХС із супутньою ЗДА демонструють зменшення загальної ВСР як в активний, так і в пасивний періоди, порівняно з хворими без порушень обміну заліза. Так, у хворих із ЗДА зафіксовано зменшення значення в активний період SDNN-індексу на 38,70% (U = 50,0; p < 0,05) та rMSSD (%) на 48,20% (U = 52,5; p < 0,05), а в пасивний період SDNN-індексу на 51,30% (U = 5,0; p < 0,05) у порівнянні з групою без порушень ферокінетики. Поряд із цим хворі із ЗДА демонстрували тенденцію до меншого значення SDNN-індексу в активний період порівняно із хворими із функціональним ЗД (U = 17,0; p ≈ 0,05). Триангулярний індекс HRVT, який відображає сумарну ВСР, в активний період у хворих із ЗДА був на 44,60% менше, ніж у групі без порушень обміну заліза (U = 6,0; p < 0,05).

Серед хворих із абсолютним латентним ЗД зміни часових параметрів ВСР спостерігались переважно в нічні години, що підтверджувалось достовірним зменшенням SDNN-індексу на 35,00% ( $U = 4,0$ ;  $p < 0,05$ ) та rMSSD (%) на 58,00% ( $U = 23,5$ ;  $p < 0,05$ ) в пасивний період порівняно з хворими на ІХС без порушень ферокінетики, при цьому встановлена лише тенденція до меншого значення SDNN-індексу в активний період ( $U = 7,0$ ;  $p \approx 0,07$ ).

Пацієнти із супутнім функціональним ЗД, навпаки, демонстрували зміни часових параметрів ВСР переважно в денний період, що супроводжувалось зниженням величини SDNN-індексу в активний період на 35,00% ( $U = 19,0$ ;  $p < 0,05$ ), rMSSD (%) в активний період на 55,00% ( $U = 35,0$ ;  $p < 0,05$ ), триангулярного індексу HRVT в активний період на 45,00% ( $U = 1,0$ ;  $p < 0,05$ ), порівняно з аналогічними показниками у пацієнтів без порушень обміну заліза. У пасивний період достовірних змін зазнав лише rMSSD (%), який зменшився на 56,00% ( $U = 8,0$ ;  $p < 0,05$ ).

Аналіз спектральних показників ВСР продемонстрував пригнічення активності парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи за рахунок показника HF, що свідчило про зменшення вагусного тону в модуляції серцевого ритму в усіх групах хворих із ЗД. Так, у пацієнтів із ЗДА значення цього показника в активний період на 61,00% менше, в пасивний – в 4,8 разів менше, ніж у групі без супутнього ЗД ( $U = 80,0$  та  $U = 69,0$  відповідно;  $p < 0,05$ ). Серед пацієнтів із латентним ЗД в активний період спостерігалось достовірне зменшення HF в 2 рази ( $U = 8,5$ ;  $p < 0,05$ ), в пасивний – в 3,3 разів ( $U = 2,0$ ;  $p < 0,05$ ) порівняно із хворими без порушень ферокінетики. У хворих із функціональним ЗД даний показник був зменшений як в активний, так і в пасивний періоди: на 36,00% ( $U = 15,0$ ;  $p < 0,05$ ) та в 3,3 рази ( $U = 1,0$ ;  $p < 0,05$ ) відповідно.

Було зафіксовано достовірно менші значення показника VLF, що відповідає за стан гуморальної регуляції, у хворих на ІХС та ЗДА в активний період – на 48,00% ( $U = 4,0$ ;  $p < 0,05$ ), в пасивний – на 22,00% ( $U = 92,0$ ;

$p < 0,05$ ), ніж у групі без супутнього ЗД. В свою чергу у групах хворих із супутнім латентним ЗД та функціональним ЗД, порівняно із пацієнтами без порушень ферокінетики, даний показник був зменшений лише в активний період – на 34,00% ( $U = 5,0$ ;  $p < 0,05$ ) та 43,00% ( $U = 6,0$ ;  $p < 0,05$ ) відповідно.

Встановлено, що у хворих із ЗДА індекс централізації ІС в активний період на 49,00% більше ( $U = 5,0$ ;  $p < 0,05$ ), стрес-індекс SI в активний період в 2,2 рази ( $U = 5,0$ ;  $p < 0,05$ ), в пасивний період – в 2,6 разів ( $U = 3,0$ ;  $p < 0,05$ ) більший ніж у групі порівняння, що свідчить про напруження функціонально-адаптивного стану серцево-судинної системи та переважання центральних механізмів регуляції ВСР над автономними. Слід зазначити, що у групах хворих із супутнім латентним та функціональним ЗД достовірних змін вищезгаданих показників в активний та пасивний періоди не зафіксовано.

Таким чином, зменшення запасів заліза в організмі за рахунок його тканинного та транспортного фондів супроводжується змінами електричної активності серця, прогресуючою редукцією загальної варіабельності серцевого ритму, вегетативним дисбалансом в напрямку пригнічення активності парасимпатичного домену.

### **Резюме**

З'ясовано, що інтенсивність процесів кардіального ремоделювання у хворих на ІХС зростає прямо пропорційно ступеню прогресування залізодефіциту, що підтверджується збільшенням об'ємних та лінійних показників серця та вираженості гіпертрофії ЛШ у порівнянні з хворими без супутнього залізодефіциту. Так, у хворих із ЗДА, порівняно із хворими без порушень обміну заліза, зафіксовано збільшення розміру ППд на 14,18 % ( $U = 2,0$ ;  $p < 0,05$ ), КДІ ЛШ в 1,7 разів ( $U = 4,0$ ;  $p < 0,05$ ); ІММ ЛШ на 14,00% ( $U = 17,0$ ;  $p < 0,05$ ), ІVRT на 19,70% ( $U = 1,0$ ;  $p < 0,05$ ). У хворих з латентним та функціональним ЗД спостерігалась аналогічна спрямованість даних показників, яка не досягла рівня статистичної значущості.

Виявлено, що у пацієнтів із супутнім ЗД різного ступеня достовірно частіше реєструються епізоди ішемії міокарда ( $\chi^2=4,49$ ;  $p < 0,05$ ), а також

фіксується більша глибина максимальної депресії сегменту ST на 31,40% ( $U=8,5$ ;  $p < 0,05$ ), порівняно із хворими без порушень ферокінетики. Наявність ЗД різного ступеня у хворих на ІХС достовірно підвищує ризик виникнення епізодів ішемії міокарда в 2,2 разів (95% ДІ 1,05-4,51;  $p < 0,05$ ). Наявність супутньої ЗДА у хворих на ІХС супроводжується збільшенням частоти реєстрації шлуночкової екстрасистолії в 2,4 разів ( $U = 7,0$ ;  $p < 0,05$ ), тоді як у пацієнтів з латентним та функціональним ЗД достовірних змін електричної активності серця не виявлено.

Встановлено, що коморбідний перебіг ІХС на тлі ЗДА супроводжується зменшенням загальної ВСР як в активний, так і в пасивний періоди за рахунок SDNN-індексу в активний період на 38,70%, rMSSD на 48,20%, HRVT на 44,60%, SDNN-індексу в пасивний період на 51,30% у порівнянні з групою без порушень ферокінетики ( $p < 0,05$ ). Хворим із супутнім латентним ЗД притаманно зменшення загальної ВСР переважно в пасивний період, що підтверджується достовірним зменшенням SDNN-індексу на 35,00% та rMSSD на 58,00% ( $p < 0,05$ ); пацієнтам із функціональним ЗД, навпаки, властиво зменшення часових параметрів ВСР переважно в денний період, що підтверджується зниженням SDNN-індексу на 35,00%, rMSSD на 55,00%, HRVT на 45,00% ( $p < 0,05$ ). Визначено, що у хворих на ІХС із ЗД різних ступенів відбувається зсув симпато-парасимпатичного балансу в напрямку пригнічення парасимпатичної активності за рахунок зменшення показника HF в активний і пасивний періоди.

Доведено, що наявність супутньої ЗДА у хворих на ІХС характеризується переважанням центральних механізмів регуляції над автономними, що підтверджувалось достовірним збільшенням індексу централізації ІС в активний період на 49,00% ( $p < 0,05$ ), стрес-індексу SI в активний період в 2,2 рази ( $p < 0,05$ ), в пасивний – в 2,6 разів ( $p < 0,05$ ), ніж у групі хворих без порушень ферокінетики. Це характеризує напруження функціонально-адаптивного стану серцево-судинної системи. У пацієнтів із

супутнім латентним та функціональним ЗД, на відміну від хворих на ЗДА, не зафіксували достовірних змін індексу централізації та стрес-індексу.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях та викладені у доповідях [201 - 210].

**РОЗДІЛ 5**

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ФЕТУЇНУ, ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ ОБМІНУ ЗАЛІЗА ТА ЇХ ДИНАМІКА ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТУ**

**5.1 Рівень фетуїну та його взаємозв'язок з показниками ферокінетики, клінічної гемограми, структурно-геометричними та функціональними характеристиками міокарда та вегетативним балансом у хворих на ішемічну хворобу серця з різним ступенем залізодефіциту**

Проведено оцінку стану гематологічних та ферокінетичних показників у хворих на ІХС та визначено їх особливості залежно від ступеня залізодефіциту (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Гематологічні та ферокінетичні показники у хворих на ІХС, залежно від ступеня супутнього ЗД

Показник, од. вимірювання	Хворі на ІХС з супутнім ЗД (n=57)			Хворі на ІХС без супутнього ЗД (n=45)
	ЗДА (n=28)	Абсолютний латентний ЗД (n=15)	Функціональ- ний латентний ЗД (n=14)	
1	2	3	4	5
Кількість еритроцитів, ×10 <sup>12</sup> /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)
Нь, г/л	108,00 (86,00; 113,00)*	137,00 (128,00; 155,00)	134,00 (127,00; 139,00)	150,00 (143,00; 158,00)

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5
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	60,50 (33,40; 70,30) *#^	88,20 (47,10; 100,00)	151,40 (124,50; 275,20)	273,30 (71,50; 325,30)
ЗЗС, ммоль/л	88,00 (79,35; 95,70)	62,10 (51,40; 68,20)	54,04 (46,80; 64,25)	49,70 (46,65; 68,80)
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)
Фетуїн, нг/мл	97,64 (61,75; 112,50)*^	112,50 (78,43; 191,23)*	150,00 (109,07; 175,00)	145,66 (113,41; 149,09)
Примітка 1. * – вірогідність розбіжностей в порівнянні з хворими без порушень обміну заліза (p<0,05).				
Примітка 2. # – вірогідність розбіжностей між хворими із ЗДА та функціональним ЗД (p<0,05).				
Примітка 3. ^ – вірогідність розбіжностей між хворими із ЗДА та абсолютним латентним ЗД (p<0,05).				

Не виявлено статевих відмінностей за рівнем гематологічних, ферокінетичних показників, а також концентрацією фетуїну-А у кожній із досліджуваних груп.

Фізіологічний рівень фетуїну-А склав 168,86 (167,98; 196,74) нг/мл. Встановлено, що в осіб із супутньою ЗДА рівень фетуїну-А був достовірно



менший за фізіологічний в 1,73 разів ( $U = 4,5$ ;  $p < 0,05$ ), при цьому в групі хворих із абсолютним латентним ЗД та функціональним ЗД спостерігали тенденцію до меншої концентрації фетуїну-А, ніж серед здорових осіб ( $U = 12,0$ ;  $p \approx 0,06$ ; та  $U = 3,0$ ;  $p \approx 0,08$ ; відповідно). Слід зазначити, що хворі на ІХС без супутніх порушень ферокінетики також мали достовірно менший на 13,70% рівень фетуїну-А, ніж в контрольній групі ( $U = 1,0$ ;  $p < 0,05$ ).

У хворих на ІХС із супутньою ЗДА рівень гемоглобіну, кількість еритроцитів та колірний показник були достовірно менше на 28,00% ( $U = 1,5$ ;  $p < 0,05$ ), на 38,50% ( $U = 1,0$ ;  $p < 0,05$ ) та на 19,00% ( $U = 1,0$ ;  $p < 0,05$ ) відповідно, ніж у хворих на ІХС без ознак ЗД. Також хворі даної підгрупи демонстрували достовірно нижчий на 41,00% рівень СЗ ( $U = 15,5$ ;  $p < 0,05$ ) та в 4,5 рази рівень феритину ( $U = 7,0$ ;  $p < 0,05$ ), ніж у пацієнтів без порушення обміну заліза. Варто відзначити, що рівень феритину у хворих із ЗДА був достовірно нижчий на 60,00%, ніж у групі з функціональним латентним ЗД ( $U = 9,0$ ;  $p < 0,05$ ) та на 31,40% менше, ніж у групі з абсолютним латентним ЗД ( $U = 15,0$ ;  $p < 0,05$ ). При цьому було зафіксовано тенденцію до більшого рівня ЗЗЗС, яка визначає загальну доступну кількість локусів зв'язування заліза у трансферині, у хворих із ЗДА, ніж у хворих без порушень обміну заліза ( $U = 1,0$ ;  $p \approx 0,05$ ). В свою чергу латентна ЗЗЗС, що характеризує потенційну здатність сироватки крові зв'язувати залізо, у хворих із ЗДА була в 2,06 разів більша, ніж у хворих без порушень обміну заліза ( $U = 3,0$ ;  $p < 0,05$ ). Також серед хворих із супутньою ЗДА, порівняно з хворими без порушень обміну заліза, було зафіксовано достовірно менший в 2,3 рази рівень НТЗ ( $U = 4,0$ ;  $p < 0,05$ ), що відображає співвідношення концентрації заліза в сироватці крові до загальної можливості трансферину переносити залізо. Хворі на ІХС із супутньою ЗДА мали достовірно менший рівень фетуїну-А на 32,90% ( $U = 5,0$ ;  $p < 0,05$ ), ніж хворі на ІХС без порушень ферокінетики, та менший на 13,00%, ніж хворі із супутнім абсолютним латентним ЗД ( $U = 23,0$ ;  $p < 0,05$ ).

Достовірної різниці порівняно з групою хворих на ІХС із супутнім функціональним ЗД не зафіксовано.

У хворих із абсолютним латентним ЗД рівень СЗ був достовірно нижчий на 34% у порівнянні з хворими без порушення обміну заліза ( $U = 1,5; p < 0,05$ ). Поряд із цим у даній підгрупі зафіксовано достовірно менший на 62,10% рівень НТЗ ( $U = 4,0; p < 0,05$ ) та більший на 35,00% рівень латентної ЗЗС ( $U = 11,0; p < 0,05$ ), ніж у групі хворих на ІХС без супутнього ЗД. Також, у хворих із абсолютним латентним ЗД було зафіксовано тенденцію до зниженого рівня феритину в порівнянні з хворими без порушень обміну заліза ( $U = 11,0; p \approx 0,05$ ). В групі хворих із абсолютним латентним ЗД спостерігали достовірно меншу на 22,80% концентрацію фетуїну-А, ніж серед осіб із ІХС без супутнього ЗД ( $U = 2,0; p < 0,05$ ). Достовірної різниці порівняно з групою хворих на ІХС із супутнім функціональним ЗД не зафіксовано.

У хворих з функціональним латентним ЗД встановлено достовірно нижчий на 52,00% рівень СЗ ( $U = 3,5; p < 0,05$ ) та менший в 2,18 разів рівень НТЗ ( $U = 2,0; p < 0,05$ ), ніж у хворих без порушень обміну заліза. При порівнянні концентрації фетуїну-А у хворих із супутнім функціональним латентним ЗД із результатами інших груп, достовірних відмінностей не знайдено.

Шляхом кореляційного аналізу було встановлено низку взаємозв'язків між показниками обміну заліза та кардіального ремоделювання у хворих на ІХС та супутнім дефіцитом заліза. Так, у хворих із ЗДА (рис.5.1) встановлено кореляційні взаємозв'язки між рівнем феритину та товщиною міжшлуночкової перегородки ( $r_s = +0,84; p < 0,05$ ); СЗ та поперечним розміром лівого передсердя ( $r_s = -0,73; p < 0,05$ ); ЗЗС та поперечним розміром аорти ( $r_s = -0,78; p < 0,05$ ), латентною ЗЗС та кінцевим систолічним розміром лівого шлуночка ( $r_s = +0,71; p < 0,05$ ), що свідчить про асоціацію показників ферокінетики зі структурно-функціональними параметрами серця у хворих на

ІХС з абсолютним залізодефіцитом. В свою чергу рівень фетуїну зворотно корелював із ЗСЛШ ( $r_s = -0,60$ ;  $p < 0,05$ ).

Хворі з латентним ЗД демонстрували взаємозв'язки між рівнем НТЗ та ІММ ЛШ ( $r_s = +0,60$ ;  $p < 0,05$ ), що підтверджує клінічне значення НТЗ, як маркера латентного залізодефіциту в процесах кардіального ремоделювання, а також між концентрацією фетуїну та відношенням Е/А ( $r_s = +0,66$ ;  $p < 0,05$ ). Слід підкреслити, що у групі хворих із функціональним ЗД не було зафіксовано жодних достовірних кореляційних взаємозв'язків між показниками кардіального ремоделювання та обміну заліза.

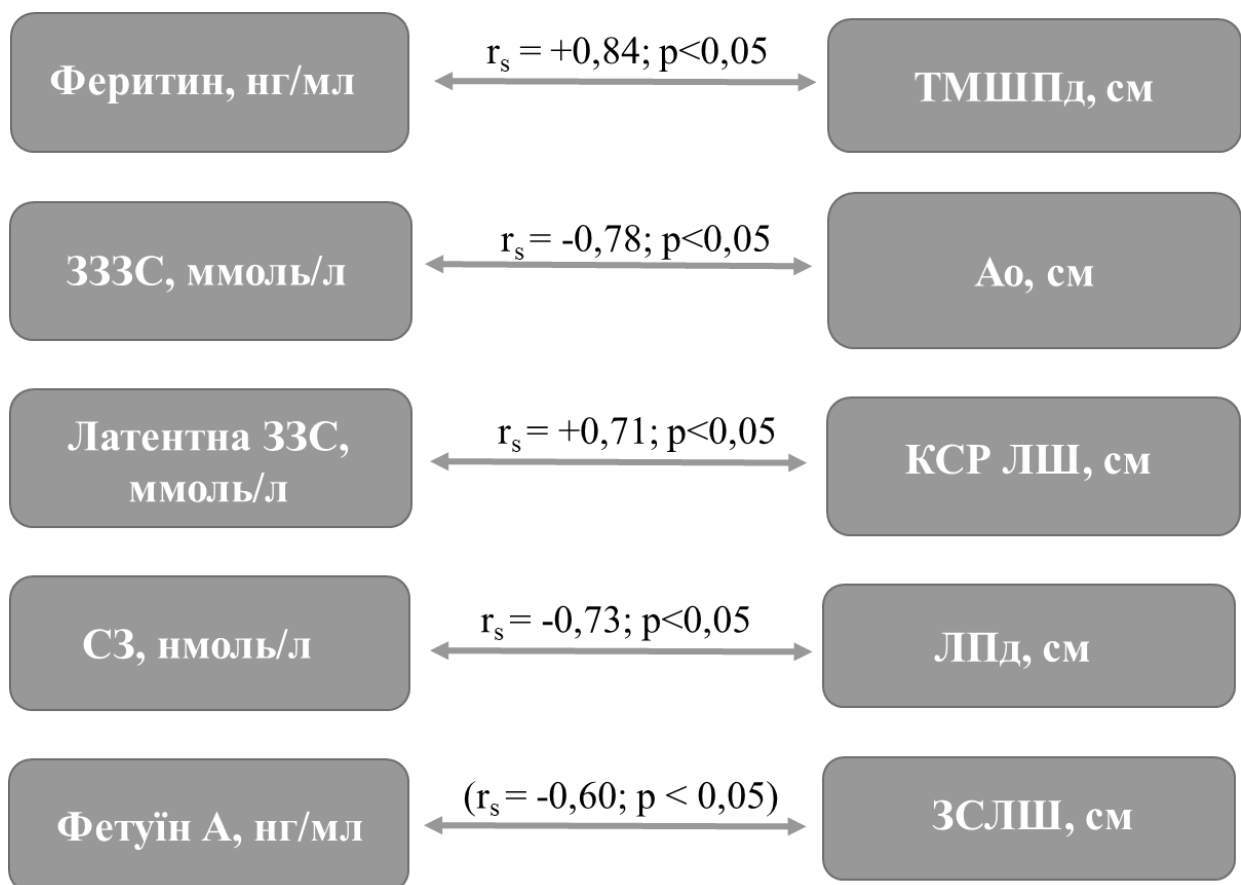


Рисунок 5.1 – Кореляційні взаємозв'язки між показниками обміну заліза та кардіального ремоделювання у хворих на ІХС із ЗДА.

Встановлено, що низький рівень фетуїну-А у хворих на ІХС, як із супутніми порушеннями ферокінетики, так і без них, підвищує в 1,5 рази частоту реєстрації гіпертрофії міокарда ЛШ (ВР = 1,49; 95% ДІ 1,04-2,13;  $p < 0,05$ ) та в 1,6 разів ризик розвитку діастолічної дисфункції ЛШ (ВР = 1,61; 95% ДІ 1,02-2,54;  $p < 0,05$ ). У хворих на ІХС із супутньою ЗДА рівень фетуїну-А, менший за фізіологічний, підвищує ризик зниження рівня феритину в 1,24 рази (ВР = 1,24; 95% ДІ 1,02-1,50;  $p < 0,05$ ).

Виявлено, що при рівні феритину  $< 100$  нг/мл підвищується ризик виникнення гіпертрофії міокарда ЛШ в 3,2 рази (ВР = 3,20; 95% ДІ 1,04-9,84) та вегетативної дисфункції за рахунок дисбалансу LF/HF в пасивний період в 2,7 разів (ВР = 2,71; 95% ДІ 1,02-7,21;  $p < 0,05$ ).

Також нами було встановлено низку взаємозв'язків між показниками обміну заліза та варіабельності серцевого ритму. У хворих із ЗДА (рис. 5.2, 5.3) було зафіксовано взаємозв'язки між рівнем СЗ та часовими показниками ВСР: середньою ЧСС в активний період ( $r_s = -0,66$ ;  $p < 0,05$ ); середньою ЧСС в пасивний період ( $r_s = -0,65$ ;  $p < 0,05$ ); mRR в активний період ( $r_s = +0,58$ ;  $p < 0,05$ ); mRR в пасивний період ( $r_s = +0,61$ ;  $p < 0,05$ ).

Також у даній групі хворих фіксували взаємозв'язки між показниками ферокінетики та спектральними характеристиками ВСР: феритином та LF в активний період ( $r_s = -0,66$ ;  $p < 0,05$ ); латентною ЗЗС та LF в активний період ( $r_s = -0,83$ ;  $p < 0,05$ ); латентною ЗЗС та співвідношенням LF/HF в активний період ( $r_s = +0,73$ ;  $p < 0,05$ ); насичуваністю трансферину залізом та співвідношенням LF/HF в активний період ( $r_s = -0,83$ ;  $p < 0,05$ ); сироватковим залізом та HF в пасивний період ( $r_s = -0,58$ ;  $p < 0,05$ ); ЗЗЗС та HRVT в пасивний період ( $r_s = -0,60$ ;  $p < 0,05$ ); ЗЗЗС та HF в пасивний період ( $r_s = -0,59$ ;  $p < 0,05$ ); насичуваністю трансферину залізом та LF в пасивний період ( $r_s = +0,66$ ;  $p < 0,05$ ); насичуваністю трансферину залізом HF в пасивний період ( $r_s = +0,60$ ;  $p < 0,05$ ).

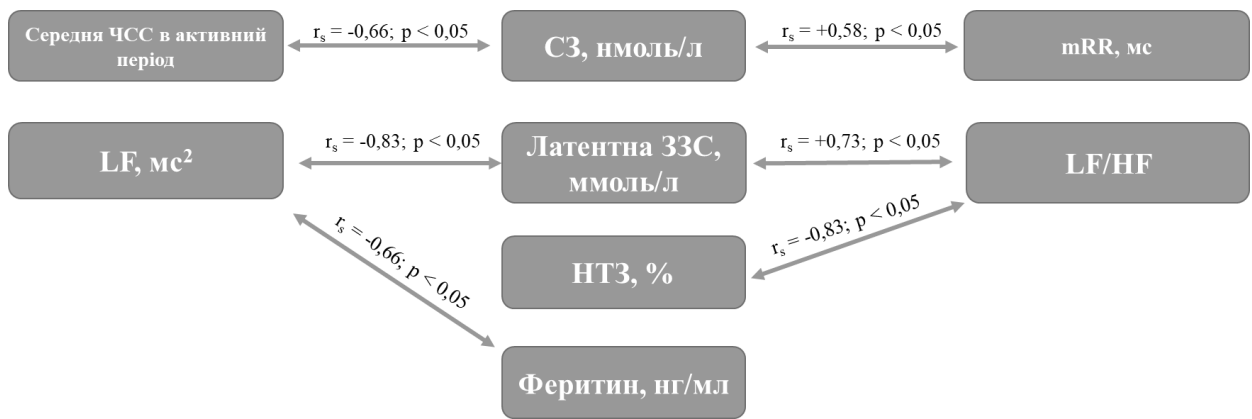


Рисунок 5.2 – Кореляційні взаємозв'язки між показниками обміну заліза та ВСР в активний період у хворих із ЗДА.

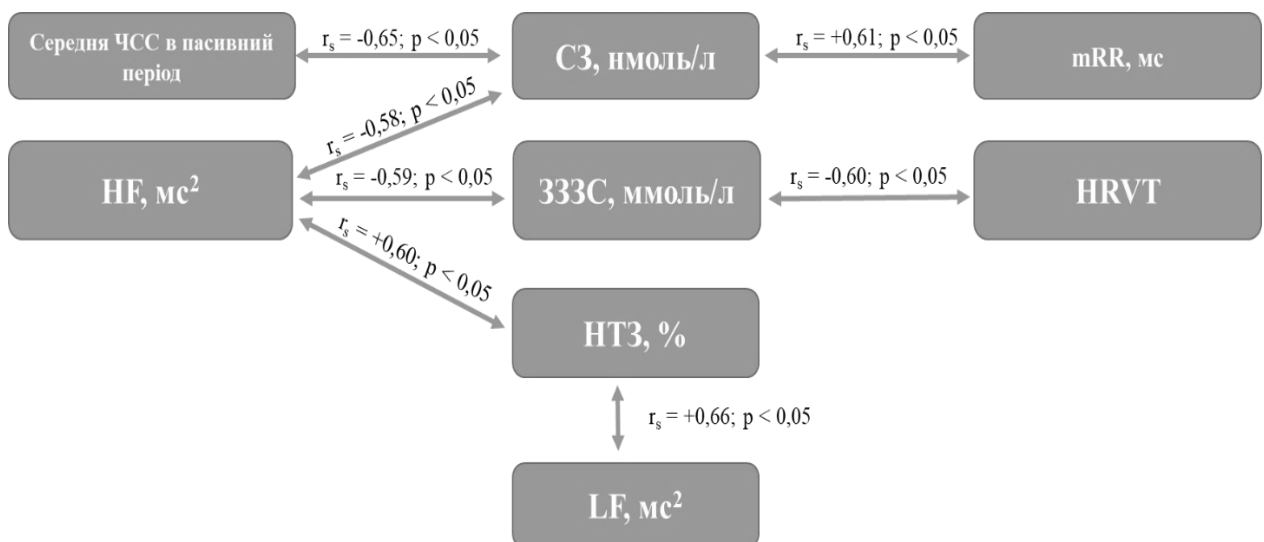


Рисунок 5.3 – Кореляційні взаємозв'язки між показниками обміну заліза та ВСР в пасивний період у хворих із ЗДА.

У хворих із ЗДА (рис. 5.4) було зафіксовано зворотні взаємозв'язки між рівнем фетуїном-А та циркадним індексом ( $r_s = -0,62; p < 0,05$ ); SDNN-індексом в активний період ( $r_s = -0,67; p < 0,05$ ); VLF в активний період ( $r_s = -0,66; p < 0,05$ ); SDNN-індексом в пасивний період ( $r_s = -0,64; p < 0,05$ ); RMSSD в пасивний період ( $r_s = -0,67; p < 0,05$ ).

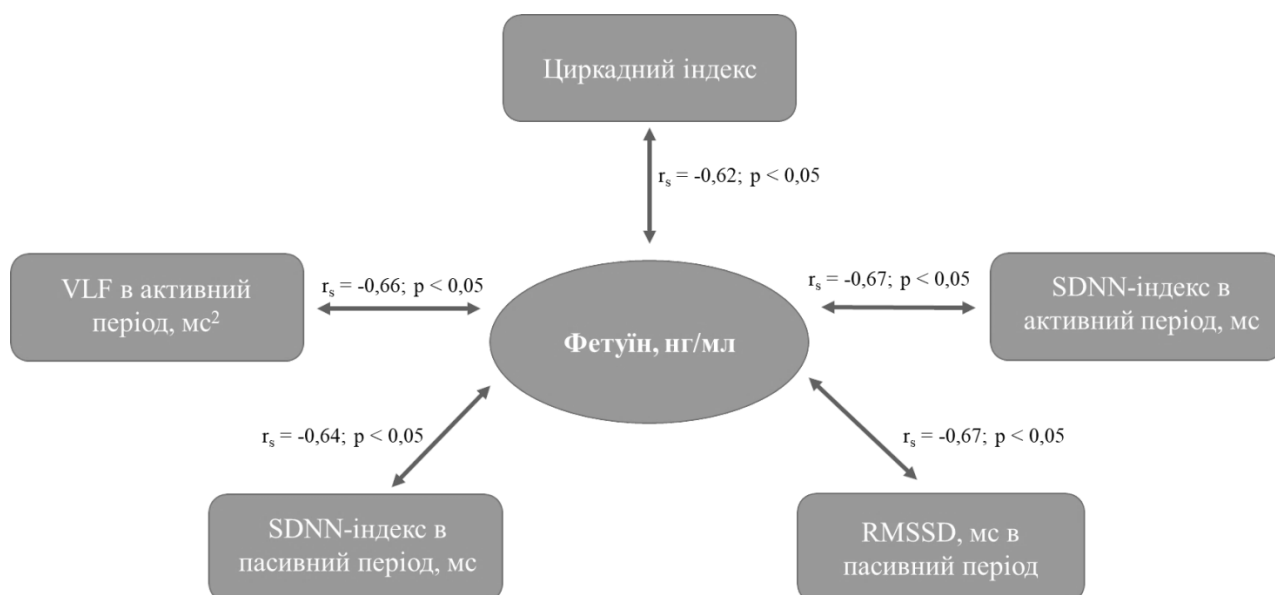


Рисунок 5.4 – Кореляційні взаємозв'язки між рівнем фетуїну-А та показниками ВСР у хворих із ЗДА.

Серед хворих із латентним ЗД (рис. 5.5, 5.6) зафіксовано взаємозв'язки між СЗ та середньою ЧСС за весь період спостереження ( $r_s = +0,61; p < 0,05$ ), середньою ЧСС в активний період ( $r_s = +0,69; p < 0,05$ ), циркадним індексом ( $r_s = +0,68; p < 0,05$ ); феритином та mRR в активний період ( $r_s = -0,86; p < 0,05$ ), mRR в пасивний період ( $r_s = -0,91; p < 0,05$ ), SDNN-індексом в пасивний період ( $r_s = 0,88; p < 0,05$ ); ЗЗЗС та LF/HF в активний період ( $r_s = -0,83; p < 0,05$ ); латентною ЗЗС та HRVT в пасивний період ( $r_s = -0,83; p < 0,05$ ), LF/HF в активний період ( $r_s = -0,86; p < 0,05$ ); НТЗ та SDNN-індексом в пасивний період ( $r_s = -0,82; p < 0,05$ ).

Хворі із абсолютним латентним ЗД демонстрували низку взаємозв'язків між рівнем фетуїну-А та показниками ВСР, як в активний, так і в пасивний період (рис. 5.7): середньою ЧСС в пасивний період ( $r_s = -0,66; p < 0,05$ ); HRVT в активний період ( $r_s = +0,80; p < 0,05$ ); SDNN-індексом в пасивний період ( $r_s = +0,76; p < 0,05$ ); HRVT в пасивний період ( $r_s = +0,78; p < 0,05$ ); VLF в пасивний період ( $r_s = +0,83; p < 0,05$ ); LF в пасивний період ( $r_s = +0,73; p < 0,05$ ); LF/HF в пасивний період ( $r_s = +0,71; p < 0,05$ ).

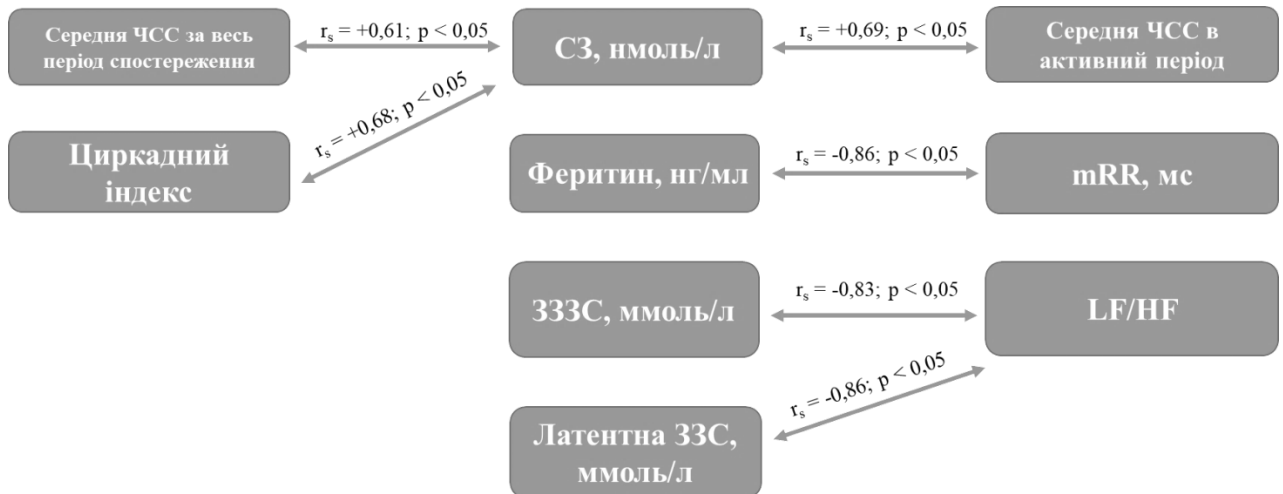


Рисунок 5.5 – Кореляційні взаємозв'язки між показниками обміну заліза та ВСР в активний період у хворих із латентним ЗД.

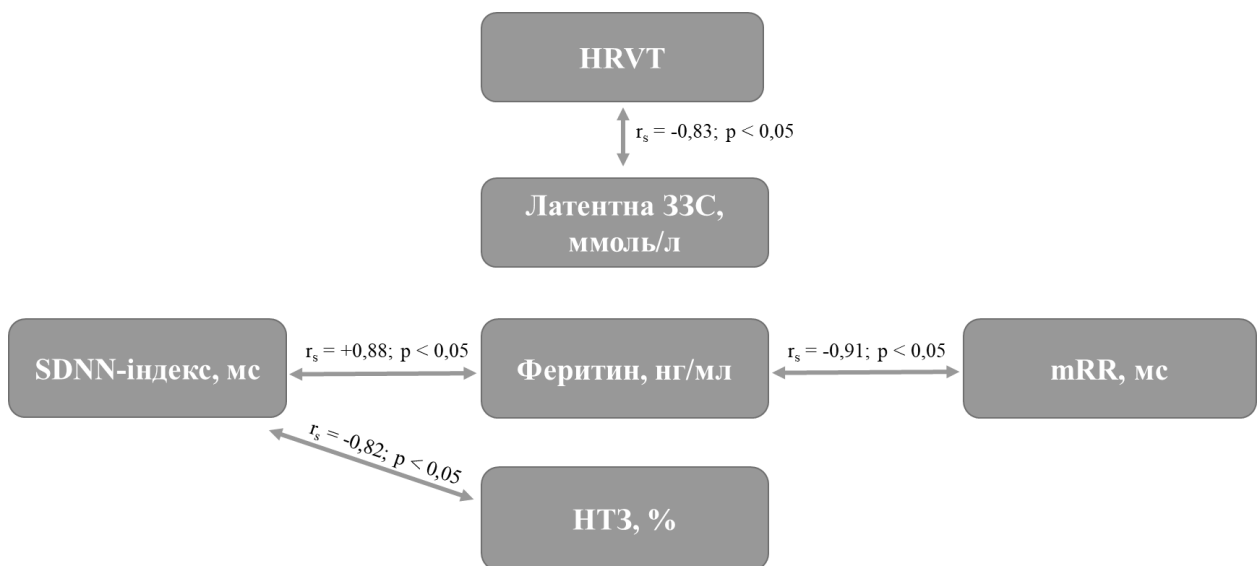


Рисунок 5.6 – Кореляційні взаємозв'язки між показниками обміну заліза та ВСР в пасивний період у хворих із латентним ЗД.

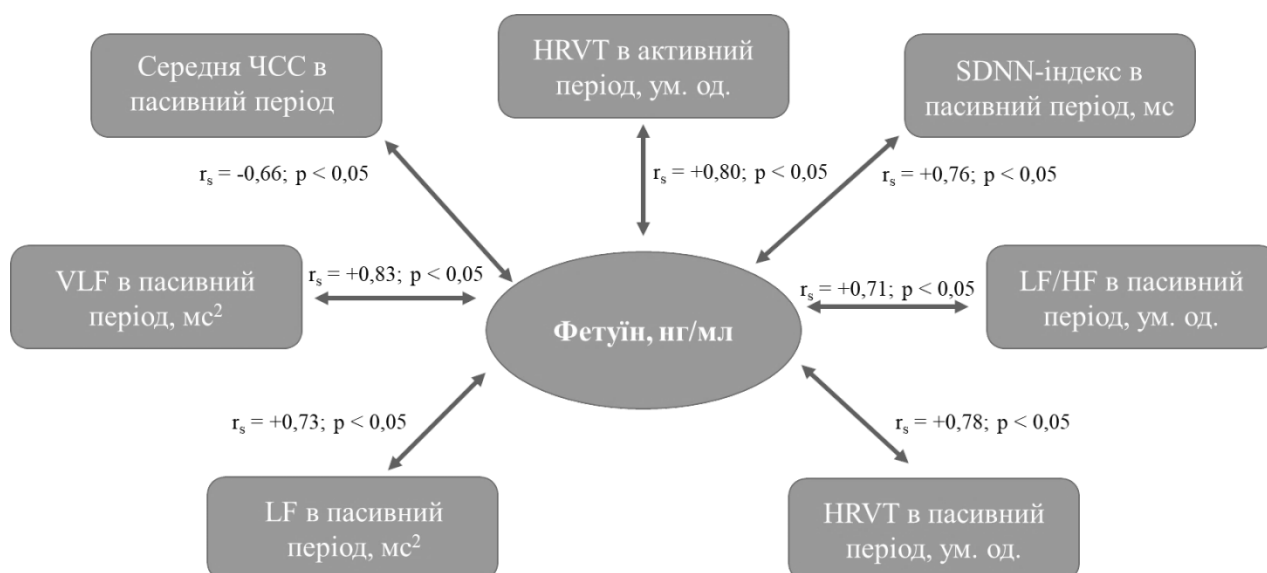


Рисунок 5.7 – Кореляційні взаємозв'язки між рівнем фетуїну та показниками ВСР у хворих із латентним ЗД.

Слід зазначити, що у групі хворих із супутнім функціональним ЗД не було зафіксовано достовірних кореляційних взаємозв'язків між показниками ВСР та рівнем фетуїну-А.

Серед хворих із рівнем фетуїну-А, меншим за фізіологічний, вегетативна дисфункція за рахунок дисбалансу співвідношення LF/HF реєструвалася достовірно частіше, як в активний ( $\chi^2 = 11,43$ ;  $p < 0,05$ ), так і в пасивний періоди ( $\chi^2 = 7,71$ ;  $p < 0,05$ ). Низький рівень фетуїну-А у хворих на ІХС, незалежно від стану обміну заліза, підвищував ризик виникнення вегетативної дисфункції: в активний період в 2,14 разів (ВР = 2,14; 95% ДІ 1,22-3,76;  $p < 0,05$ ), в пасивний – в 1,95 разів (ВР = 1,95; 95% ДІ 1,10-3,46;  $p < 0,05$ ).

Нами було проведено кореляційний аналіз між показниками ферокінетики, клінічної гемограми та рівнем фетуїну-А. Так, в групі хворих із ЗДА рівень фетуїну-А прямо корелював із концентрацією феритину ( $r_s = +0,54$ ;  $p < 0,05$ ) та НТЗ ( $r_s = +0,75$ ;  $p < 0,05$ ). В групі хворих із супутнім функціональним ЗД рівень фетуїну-А прямо корелював із кількістю еритроцитів ( $r_s = +0,66$ ;  $p < 0,05$ ). Однак серед хворих із абсолютним латентним



ЗД не було зафіксовано достовірних кореляційних взаємозв'язків між показниками ферокінетики, клінічної гемограми та рівнем фетуїну-А.

Таким чином, у хворих на ІХС спостерігається поступове зниження рівня фетуїну-А залежно від ступеня ЗД, що сприяє поглибленню порушень показників обміну заліза та клінічної гемограми, негативно впливає на структурно-функціональний стан міокарда та варіабельність серцевого ритму, збільшує ризик зниження тканинного резерву заліза в організмі, а також гіпертрофії міокарда, діастолічної дисфункції ЛШ та вегетативного дисбалансу.

## **5.2 Оцінка ефективності комплексного лікування із включенням до базисної терапії заліза (ІІІ) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину у хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну з залізодефіцитною анемією**

На другому етапі дослідження хворі на ІХС, коморбідну із ЗДА методом рандомізації були розподілені на 2 підгрупи залежно від призначеного методу лікування:

- І підгрупа (n=14) отримувала базисну терапію ІХС (антитромбоцитарні препарати, статини,  $\beta$ -блокатори, ІАПФ і нітрати тривалої дії за необхідності) та ЗДА (залізовмісні препарати: перорально – при анемії легкого ступеня тяжкості та парантерально – при анемії середнього ступеня важкості)

- ІІ підгрупа (n=14) отримувала базисну терапію ІХС та анемії із включенням заліза (ІІІ) гідроксид-сахарозного комплексу внутрішньовенно крапельно 5 мл з концентрацією 20 мг/мл (100 мг заліза) тричі на тиждень з переходом на пероральний прийом 80 мг заліза (ІІ) сульфату при досягненні рівня Hb  $\geq$  100 г/л, по 1 таблетці 1 раз на день, та триметазидину (80 мг 1 раз на добу протягом 3 місяців).

Ефективність терапії ЗДА оцінювали за приростом рівня гемоглобіну, який у разі позитивної відповіді становив +1 г/л/добу лікування. Тривалість лікування препаратами заліза визначали індивідуально, вона становила 3 місяці після нормалізації рівня гемоглобіну.

У таблиці 5.2 представлено динаміку гематологічних та ферокінетичних показників у хворих на ІХС, коморбідну із ЗДА.

Таблиця 5.2 – Динаміка гематологічних та ферокінетичних показників під впливом лікування у хворих на ІХС, коморбідну із ЗДА

Показник, одиниці виміру	І підгрупа Базисна терапія (n=14)		II підгрупа Базисна терапія із включенням заліза (III) гідроксид- сахарозного комплексу та триметазидину (n=14)	
	До початку лікування	Через 3 місяці після	До початку лікування	Через 3 місяці після
1	2	3	4	5
Кількість еритроцитів, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,00 (2,40; 3,70)	4,00 (3,89; 4,18)*	2,89 (2,64; 3,10)	4,04 (3,93; 4,15)*
Нь, г/л	102,00 (87,00; 108,00)	136,50 (129,00; 138,00)*	92,00 (84,00; 104,50)	135,00 (130,50; 137,50)*
КП, од.	0,81 (0,79; 0,83)	0,86 (0,85; 0,87)*	0,78 (0,74; 0,83)	0,87 (0,86; 0,89)*
СЗ, нмоль/л	4,80 (2,00; 7,30)	7,75 (7,40; 8,00)*	6,70 (3,30; 7,90)	11,50 (10,80; 16,30)#
Феритин, нг/мл	65,20 (33,40; 88,70)	333,55 (311,40; 420,10)*	74,50 (60,50; 90,50)	378,15 (311,40; 522,20)*

## Продовження таблиці 5.2

1	2	3	4	5
ЗЗЗС, ммоль/л	61,30 (36,40; 88,00)	20,50 (15,80; 31,70)*	56,60 (41,10; 70,70)	31,90 (14,70; 41,30)*
Латентна ЗЗС, ммоль/л	57,20 (36,10; 77,60)	24,30 (12,50; 52,70)*	61,20 (33,20; 61,60)	20,20 (19,00; 28,50)*
НТЗ, %	13,60 (11,21; 16,06)	39,02 (23,34; 46,20)	13,32 (12,00; 14,84)	44,39 (35,20; 59,90)*
Фетуїн, нг/мл	76,37 (34,40; 79,34)	88,63 (65,90; 112,04)	79,47 (45,94; 127,66)	104,5 (99,47; 136,74)*#
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем (p<0,05).				
Примітка 2. # – вірогідність різниці показників в I-й та II-й підгрупах через три місяці лікування (p<0,05).				

У I підгрупі на тлі лікування спостерігалось достовірне збільшення кількості еритроцитів на 25,00% ( $3,0 \times 10^{12}/л$  проти  $4,0 \times 10^{12}/л$ ;  $p < 0,05$ ), рівня Нв на 25,30% (102 г/л проти 136,5 г/л;  $p < 0,05$ ), величини КП на 5,80% (0,81 од. проти 0,86 од.;  $p < 0,05$ ); підвищення рівня СЗ на 38,00% (4,8 ммоль/л проти 7,75 ммоль/л;  $p < 0,05$ ) та феритину в 5,1 разів (65,2 нг/мл проти 333,55 нг/мл;  $p < 0,05$ ); зменшення рівня ЗЗЗС в 2,9 разів (61,3 ммоль/л проти 20,5 ммоль/л;  $p < 0,05$ ) і латентної ЗЗС в 2,3 разів (57,2 ммоль/л проти 24,3 ммоль/л;  $p < 0,05$ ); а також тенденція до підвищення рівня НТЗ (9,22% проти 39,02%;  $p \approx 0,06$ ).

Серед хворих II підгрупи, які отримували базисне лікування із включенням заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину, спостерігали статистично значуще збільшення кількості еритроцитів на 28,50% ( $2,89 \times 10^{12}/л$  проти  $4,04 \times 10^{12}/л$ ;  $p < 0,05$ ), рівня Нв на 31,80% (92,0 г/л проти 135,0 г/л;  $p < 0,05$ ), значення КП на 10,00% (0,78 од. проти 0,87 од.,  $p < 0,05$ ); підвищення рівня феритину в 5,1 разів (74,5 нг/мл проти 378,15 нг/мл;  $p < 0,05$ ), НТЗ в 3,3 разів (13,32% проти 44,39%;  $p < 0,05$ ) та концентрації фетуїну-А на 23,9,0% (79,47 нг/мл проти 104,5 нг/мл;  $p < 0,05$ );

зменшення рівня ЗЗЗС в 1,8 разів (56,6 ммоль/мл проти 31,9 ммоль/мл;  $p < 0,05$ ) та латентної ЗЗС в 3 рази (61,2 ммоль/мл проти 20,2 ммоль/мл;  $p < 0,05$ ); тенденцію до збільшення рівня СЗ (6,7 нмоль/л проти 11,5 нмоль/л;  $p \approx 0,06$ ).

При порівнянні гематологічних та ферокінетичних показників через 3 місяці лікування встановлено вищий на 32,60% рівень СЗ (11,5 нмоль/мл проти 7,75 нмоль/мл;  $p < 0,05$ ) та фетуїну-А на 15,00% (104,5 нг/мл проти 88,63 нг/мл;  $p < 0,05$ ) у групі хворих, які отримували комбіноване лікування із включенням заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину.

Динаміка структурно-функціональних показників серця у хворих на ІХС із супутньою ЗДА під впливом комбінованої терапії представлена в табл. 5.3.

Таблиця 5.3 – Динаміка структурно-функціональних показників серця під впливом лікування у хворих на ІХС, коморбідну із ЗДА

Показник, одиниці виміру	I підгрупа Базисна терапія (n=14)		II підгрупа Базисна терапія із включенням заліза (III) гідроксид- сахарозного комплексу та триметазидину (n=14)	
	До початку лікування	Через 3 місяці після	До початку лікування	Через 3 місяці після
1	2	3	4	5
Ао, см	2,75 (2,35; 2,96)	2,64 (2,3; 3,01)*	2,82 (2,66; 2,88)	2,85 (2,78; 2,89)
ЛПд, см	3,98 (3,59; 4,31)	3,89 (3,53; 4,33)*	3,88 (3,69; 4,18)	3,74 (3,61; 4,07)*
КДР ЛШ, см	5,10 (4,57; 5,37)	4,91 (4,41; 5,26)*	5,11 (4,66; 5,50)	5,04 (4,59; 5,65)*
КДО ЛШ, мл	158,50 (140,40; 161,10)	160,30 (139,60; 219,20)	163,05 (130,50; 182,00)	162,50 (131,30; 180,50)
КДІ, мл/м <sup>2</sup>	76,35 (49,15; 81,15)	70,90 (68,19; 78,05)	73,90 (71,80; 92,80)	67,51 (60,26; 72,58)

Продовження таблиці 5.3

1	2	3	4	5
КСР ЛШ, см	3,29 (3,19; 3,73)	3,29 (3,19; 3,75)	3,28 (3,15; 3,62)	3,22 (3,15; 3,62)*#
КСО ЛШ, мл	65,10 (53,40; 69,90)	65,00 (53,00; 82,00)	62,20 (42,50; 84,10)	63,30 (43,40; 84,00)
КСІ, мл/м <sup>2</sup>	33,70 (26,30; 36,90)	33,68 (26,11; 39,61)	29,05 (25,90; 33,30)	22,17 (14,94; 26,46)*
ТМШПД, см	1,11 (1,03; 1,23)	1,08 (1,02; 1,15)	1,15 (0,97; 1,17)	1,09 (0,91; 1,15)
ТЗСЛШД, см	1,03 (0,99; 1,10)	1,03 (0,95; 1,09)	1,11 (1,10; 1,15)	1,05 (0,91; 1,11)*
ВТС ЛШ, у.о.	0,43 (0,48; 0,46)	0,43 (0,35; 0,46)	0,43 (0,39; 0,46)	0,39 (0,39; 0,44)*#
ММЛШ, г	220,00 (202,00; 276,00)	219,00 (200,00; 274,00)	220,00 (171,00; 279,50)	219,00 (170,50; 279,00)
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	130,00 (112,00; 152,00)	124,40 (108,00; 147,30)	129,00 (99,00; 152,00)	126,30 (99,49; 133,16)
ФВ%, за Сімпсоном	58,00 (54,50; 62,00)	58,00 (56,00; 62,00)	55,00 (49,00; 65,00)	55,00 (51,00; 65,00)
СТЛА, мм рт. ст.	19,00 (15,00; 21,00)	19,00 (15,00; 20,00)	21,00 (13,00; 22,00)	21,00 (13,00; 22,00)
ПШД, см	3,14 (3,03; 3,55)	3,09 (2,85; 3,20)*	3,18 (2,85; 3,25)	3,16 (2,84; 3,22)
ПШД, см	4,07 (3,65; 4,36)	4,00 (3,75; 4,15)	3,98 (3,70; 4,36)	3,81 (3,47; 4,18)*
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем (p<0,05).				
Примітка 2. # – вірогідність різниці показників в I-й та II-й підгрупах через три місяці лікування (p<0,05).				

У групі хворих, які отримували базисну терапію, на тлі лікування було зафіксовано достовірне зменшення розміру Ао на 4,20% (2,75 см

проти 2,64 см;  $p < 0,05$ ); ЛПд на 2,30% (3,98 см проти 3,89 см;  $p < 0,05$ ); ПШд на 1,6 % (3,14 см проти 3,09 см;  $p < 0,05$ ); КДР ЛШ на 3,80% (5,1 см проти 4,91 см;  $p < 0,05$ ). Також хворі даної групи демонстрували тенденцію до меншої ТМШПд (1,11 см проти 1,03 см;  $p \approx 0,08$ ).

Серед хворих, які отримували базисну терапію із включенням заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину, на тлі лікування спостерігали зменшення розміру ЛПд на 3,70% (3,88 см проти 3,74 см;  $p < 0,05$ ); КДР ЛШ на 1,40% (5,11 см проти 5,04 см;  $p < 0,05$ ); КСР ЛШ на 1,90% (3,28 см проти 3,22 см;  $p < 0,05$ ); КСІ ЛШ в 1,3 разів (29,05 мл/м<sup>2</sup> проти 22,17 мл/м<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ); ТЗСЛШд на 5,70% (1,11 см проти 1,05 см;  $p < 0,05$ ); ВТС ЛШ на 10,30% (0,43 у.о. проти 0,39 у.о.;  $p < 0,05$ ); ППд на 4,50% (3,98 см проти 3,81 см;  $p < 0,05$ ). Також хворі даної групи демонстрували тенденцію до меншої ТМШПд (1,15 см проти 1,09 см;  $p \approx 0,08$ ).

При порівнянні структурно-функціональних показників міокарда через 3 місяці лікування встановлено достовірно менше значення КСР ЛШ на 2,13% (3,22 см проти 3,29 см;  $p < 0,05$ ), ВТС ЛШ на 9,30% (0,39 у.о проти 0,43 у.о.;  $p < 0,05$ ) та ППд на 8,85% (3,81 см проти 4,18 см;  $p < 0,05$ ); а також тенденції до меншого розміру ЛПд на 3,86% (3,74 см проти 3,89 см;  $p \approx 0,08$ ), меншої величини КСІ ЛШ на 34,17% (22,17 мл/м<sup>2</sup> проти 33,68 мл/м<sup>2</sup>;  $p \approx 0,05$ ) та КДІ на 13,66% (71,7 мл/м<sup>2</sup> проти 83,05 мл/м<sup>2</sup>;  $p \approx 0,08$ ) у групі хворих, які отримували комбіноване лікування із включенням заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину.

У таблиці 5.4 наведено динаміку показників трансмітрального кровотоку на тлі лікування хворих на ІХС, коморбідну із ЗДА.

Таблиця 5.4 – Динаміка показників трансмітрального кровотоку під впливом лікування у хворих на ІХС, коморбідну із ЗДА

Показник, одиниці виміру	I підгрупа Базисна терапія (n=14)		II підгрупа Базисна терапія із включенням заліза (III) гідроксид- сахарозного комплексу та триметазидину (n=14)	
	До початку лікування	Через 3 місяці після	До початку лікування	Через 3 місяці після
Ve/Va	0,86 (0,67; 1,38)	0,86 (0,70; 1,38)	0,84 (0,76; 1,04)	0,83 (0,74; 1,06)
IVRT, мс	86,00 (78,00; 89,00)	87,00 (78,00; 91,00)	91,00 (87,00; 105,00)	94,00 (87,00; 101,00)
DT, мс	200,0 (186,00; 248,00)	201,00 (198,00; 238,00)	196,50 (176,00; 243,00)	195,50 (180,00; 243,00)
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем (p<0,05). Примітка 2. # – вірогідність різниці показників в I-й та II-й підгрупах через три місяці лікування (p<0,05).				

За показниками трансмітрального кровотоку достовірної різниці на тлі лікування і при порівнянні двох груп через 3 місяці лікування не виявлено.

У таблиці 5.5 наведено динаміку показників електричної активності серця під впливом лікування у хворих на ІХС, коморбідну із ЗДА.

Таблиця 5.5 – Динаміка показників електричної активності серця під впливом лікування у хворих на ІХС, коморбідну із ЗДА

Показник, одиниці виміру	I підгрупа Базисна терапія (n=14)		II підгрупа Базисна терапія із включенням заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину (n=14)	
	До початку лікування	Через 3 місяці після	До початку лікування	Через 3 місяці після
1	2	3	4	5
Середня ЧСС увесь період, уд. за хв.	71,00 (65,00; 83,00)	72,00 (63,00; 83,00)	74,00 (64,00; 86,00)	72,00 (66,00; 76,00)
Середня ЧСС за день, уд. за хв.	72,00 (66,00; 87,00)	75,50 (67,50; 82,50)	71,00 (65,00; 88,00)	77,00 (70,00; 85,00)
Середня ЧСС вночі, уд. за хв.	62,00 (60,00; 74,00)	61,00 (56,00; 63,00)	60,00 (57,00; 76,00)	64,00 (60,00; 70,00)
Мінімальна ЧСС за увесь період, уд. за хв.	52,50 (48,00; 60,50)	49,50 (43,00; 55,00)	50,00 (47,00; 56,00)	51,00 (49,00; 56,00)
Максимальна ЧСС за увесь період, уд. за хв.	114,00 (99,00; 134,00)	125,50 (121,00; 129,00)	111,00 (96,00; 140,00)	122,00 (103,00; 140,00)
Циркадний індекс	1,14 (1,08; 1,20)	1,27 (1,22; 1,38)*	1,17 (1,11; 1,23)	1,24 (1,22; 1,25)*
Кількість епізодів тахікардії, еп/доб	59,00 (19,00; 165,00)	60,00 (58,00; 93,00)	63,50 (29,00; 129,50)	57,00 (12,00; 114,00)*
Тахікардії, хвилин	130,24 (30,83; 268,00)	112,50 (53,00; 254,80)	102,60 (26,24; 259,98)	87,66 (15,83; 167,00)



Продовження таблиці 5.5

1	2	3	4	5
Надшлуночкова екстрасистолія, еп/доб	89,50 (51,00; 103,00)	77,00 (14,00; 153,00)	83,00 (57,00; 281,00)	18,50 (4,00; 65,00)* #
Шлуночкова екстрасистолія, еп/доб	20,00 (7,00; 62,00)	2,00 (1,00; 9,00)	22,50 (18,00; 29,50)	4,00 (3,00; 7,00)*
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем ( $p < 0,05$ ). Примітка 2. # – вірогідність різниці показників в I-й та II-й підгрупах через три місяці лікування ( $p < 0,05$ ).				

Серед хворих, які отримували базисну терапію, на тлі лікування було зафіксовано достовірне підвищення циркадного індексу на 10,20% (1,14 проти 1,27;  $p < 0,05$ ) та тенденцію до зменшення кількості шлуночкових екстрасистол за добу (20,0 еп/добу проти 2,0 еп/добу;  $p \approx 0,07$ ).

У II підгрупі, хворі якої отримували базисне лікування із включенням заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину, спостерігали статистично значуще підвищення величини циркадного індексу на 5,60% (1,17 проти 1,24;  $p < 0,05$ ), зменшення кількості епізодів тахікардії на 11,40% (63,5 еп/добу проти 57 еп/добу;  $p < 0,05$ ), кількості надшлуночкових в 4,5 разів (83,0 еп/добу проти 18,5 еп/добу;  $p < 0,05$ ) та шлуночкових в 5,6 разів (22,5 еп/добу проти 4,0 еп/добу) екстрасистол.

При порівнянні показників електричної активності через 3 місяці лікування встановлено меншу в 4,1 разів кількість надшлуночкових екстрасистол за добу (18,5 еп/добу проти 77,0 еп/добу;  $p < 0,05$ ) та тенденцію до меншої кількості епізодів тахікардії за добу (57,0 еп/добу проти 60,0 еп/добу;  $p \approx 0,05$ ) у групі хворих, які отримували комбіноване лікування із включенням заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину.

Динаміка показників ВСР під впливом лікування у хворих на ІХС, коморбідну із ЗДА представлена в табл. 5.6.

Таблиця 5.6 – Динаміка показників ВСР під впливом лікування у хворих на ІХС, коморбідну із ЗДА

Показник, одиниці виміру	І підгрупа Базисна терапія (n=14)		II підгрупа Базисна терапія із включенням заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину (n=14)	
	До початку лікування	Через 3 місяці після	До початку лікування	Через 3 місяці після
1	2	3	4	5
Активний період				
mRR день	848,00 (753,00; 931,00)	790,00 (688,00; 853,00)	846,00 (695,00; 925,00)	796,00 (743,00; 853,00)
SDNNi, мс	36,70 (17,30; 40,10)	46,80 (42,20; 54,75)*	39,60 (31,00; 56,60)	43,60 (30,20; 49,90)
RMSSD, мс	15,00 (15,00; 19,00)	20,00 (18,00; 30,00)	17,00 (12,00; 25,00)	18,50 (15,50; 26,00)
RMSSD, %	1,20 (1,10; 3,50)	2,90 (1,70; 7,90)	2,90 (1,00; 7,50)	3,30 (1,70; 3,70)
HRVT	19,00 (14,20; 23,20)	25,80 (23,60; 38,00)	20,05 (16,55; 23,20)	24,60 (22,60; 35,50)*
VLF, мс <sup>2</sup>	497,00 (293,00; 717,50)	927,00 (685,00; 1228,00)*	579,00 (356,00; 619,00)	984,00 (570,00; 1799,00)*
LF, мс <sup>2</sup>	283,00 (93,00; 364,00)	575,50 (490,00; 698,00)*	319,00 (169,00; 596,00)	570,00 (391,00; 693,00)*
HF, мс <sup>2</sup>	98,00 (37,00; 274,00)	175,00 (148,00; 230,00)	86,00 (80,00; 344,00)	187,00 (103,00; 271,00)*
LF/HF	2,35 (1,85; 3,05)	2,25 (0,90; 2,80)	2,40 (2,20; 2,50)	2,10 (1,80; 2,80)

Продовження таблиці 5.6

1	2	3	4	5
IC, у.о.	9,50 (3,10; 12,30)	7,00 (6,00; 11,20)	8,20 (5,60; 9,30)	5,30 (4,80; 7,20)
SI, у.о.	64,50 (40,00; 102,50)	59,50 (26,50; 95,00)	70,50 (63,60; 113,50)	56,00 (55,00; 65,00)
Пасивний період				
mRR ніч	993,00 (847,00; 999,00)	978,00 (886,00; 1052,00)	1004,00 (800,00; 1082,00)	936,00 (842,00; 999,00)
SDNNi	40,20 (32,70; 49,20)	49,05 (43,60; 65,90)*	41,80 (32,40; 60,90)	51,60 (37,60; 62,20)*
RMSSD, мс	19,00 (14,00; 33,00)	26,00 (22,00; 43,50)	23,00 (12,00; 45,00)	29,00 (23,00; 35,00)
RMSSD, %	2,50 (1,30; 10,90)	6,00 (2,60; 18,70)	3,90 (0,30; 12,20)	5,90 (4,30; 16,60)
HRVT	13,95 (9,70; 17,50)	20,90 (18,80; 26,60)*	15,30 (11,60; 20,90)	19,90 (17,60; 30,40)*
VLF, мс <sup>2</sup>	545,00 (138,00; 1045,00)	1125,00 (661,00; 1386,00)*	627,00 (405,00; 1000,00)	1145,00 (840,00; 1517,00)*
LF, мс <sup>2</sup>	232,00 (66,00; 533,00)	743,50 (324,00; 1532,00)	297,00 (222,00; 875,00)	782,00 (345,00; 1113,00)*
HF, мс <sup>2</sup>	142,00 (83,00; 406,00)	279,00 (180,00; 607,00)	161,50 (70,00; 534,00)	335,00 (145,00; 585,00)*
LF/HF	1,80 (1,40; 3,90)	1,70 (1,40; 3,90)	1,90 (1,18; 2,40)	1,80 (1,80; 2,70)
IC, у.о.	7,60 (4,90; 9,60)	7,10 (4,90; 9,20)	6,25 (4,70; 7,46)	5,50 (3,80; 6,90)*
SI, у.о.	110,00 (106,00; 155,00)	103,00 (19,00; 120,00)	112,00 (61,00; 184,00)	98,00 (46,00; 150,00)

Примітка 1. \* – вірогідність різниці показників порівняно з початковим рівнем (p<0,05).

Примітка 2. # – вірогідність різниці показників в I-й та II-й підгрупах через три місяці лікування (p<0,05).

Після 3-місячного лікування у хворих, які отримували базисну терапію, спостерігалось зростання загальної варіабельності серцевого ритму, як в активний, так і в пасивний періоди: так, встановлено збільшення SDNNi на 21,60% в активний період (36,7 мс проти 46,8 мс;  $p < 0,05$ ) і на 18,00% в пасивний (40,2 мс проти 49,05 мс;  $p < 0,05$ ); збільшення HRVT на 33,00% (13,95 проти 20,9;  $p < 0,05$ ) в пасивний період та тенденція до його збільшення в активний (19,0 проти 25,8;  $p \approx 0,07$ ).

Аналіз спектральних показників ВСР даної підгрупи продемонстрував збільшення VLF в активний період в 1,9 разів (497,0 мс<sup>2</sup> проти 927,0 мс<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ) та в пасивний – в 2,1 разів (545,0 мс<sup>2</sup> проти 1125,0 мс<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ), що свідчить про підвищення активності нейрогуморальної регуляції. Величина LF, яка відображає вплив симпатoadреналової системи, зросла в активний період в 2 рази (283 мс<sup>2</sup> проти 575,5 мс<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ), в пасивний період спостерігалася тенденція до її збільшення (232,0 мс<sup>2</sup> проти 743,5 мс<sup>2</sup>;  $p \approx 0,06$ ). Також у хворих даної підгрупи фіксували тенденцію до зменшення стрес-індексу SI в активний період (64,5 у.о. проти 59,5 у.о.;  $p \approx 0,06$ ).

У хворих, які отримували базисну терапію із включенням заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину через 3 місяці лікування також спостерігали підвищення загальної варіабельності серцевого ритму за рахунок збільшення HRVT в активний період на 16,70% (20,05 проти 24,6;  $p < 0,05$ ), в пасивний – на 23,00% (15,3 проти 19,0;  $p < 0,05$ ) та збільшення в пасивний період SDNNi на 19,00% (41,8 мс проти 51,6 мс;  $p < 0,05$ ).

При аналізі спектральних показників ВСР у хворих цієї підгрупи встановлено збільшення VLF в активний період в 1,7 разів (579,0 мс<sup>2</sup> проти 984,0 мс<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ), в пасивний – в 1,8 разів (627,0 мс<sup>2</sup> проти 1145,0 мс<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ); LF в активний період в 1,8 разів (319 мс<sup>2</sup> проти 570,0 мс<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ), в пасивний – в 2,6 разів (297,0 мс<sup>2</sup> проти 782,0 мс<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ); зростання показника HF, який відображає активність парасимпатичного відділу нервової системи, в активний період в 2,1 разів (86 мс<sup>2</sup> проти 187 мс<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ), в пасивний – в 2,07 разів (161,5 мс<sup>2</sup> проти 335,0 мс<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ).

Водночас було зафіксовано достовірне зменшення індексу централізації ІС в пасивний період на 13,60% (6,25 у.о. проти 5,5 у.о.;  $p < 0,05$ ) та тенденцію до зменшення SI в активний період (70,5 у.о. проти 56,0 у.о.;  $p \approx 0,06$ ), що свідчить про покращення функціональних можливостей серцево-судинної системи та переважання автономних впливів регуляції серцевого ритму над центральними.

У хворих II-ої підгрупи, порівняно з хворими I-ої підгрупи, через 3 місяці лікування не виявлено достовірної різниці за часовими та спектральними параметрами варіабельності серцевого ритму.

Таким чином, у хворих на ІХС із супутньою анемією на тлі комбінованого лікування із включенням заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину, спостерігається нормалізація ферокінетичних, гематологічних показників та підвищення концентрації фетуїну-А, що сприяє покращенню структурно-функціонального стану серцево-судинної системи за рахунок зменшення геометричних та об'ємних показників міокарда (ЛПд, ППд, ВТС ЛШ, КСР ЛШ, КДІ), а також пригнічення аритмогенної активності міокарда (зниження кількості надшлуночкових екстрасистол та тенденція до меншої кількості епізодів тахікардії за добу).

**Резюме.** При аналізі стану ферокінетики у хворих на ІХС встановлено зниження показників транспортного (сироваткове залізо (СЗ), насичення трансферину залізом) та тканинного резерву (феритин) заліза на тлі зростання загальної (ЗЗЗС) та латентної (ЗЗС) залізовз'язуючої здатності сироватки залежно від ступеня сидеропенії. Встановлено, що у хворих на ІХС, асоційовану із ЗД, відбувається зменшення концентрації фетуїну-А по мірі прогресування сидеропенії.

Шляхом кореляційного аналізу у хворих на ІХС та ЗДА встановлено взаємозв'язок між рівнем феритину та товщиною МШП ( $r_s = +0,84$ ;  $p < 0,05$ ); СЗ і поперечним розміром ЛПд ( $r_s = -0,73$ ;  $p < 0,05$ ); ЗЗЗС і поперечним розміром аорти ( $r_s = -0,78$ ;  $p < 0,05$ ), латентною ЗЗС і КСР ЛШ ( $r_s = +0,71$ ;  $p < 0,05$ ). При абсолютному латентному ЗД спостерігаються зв'язки лише між

рівнем НТЗ та ІММ ЛШ ( $r_s = +0,60$ ;  $p < 0,05$ ), при функціональному латентному ЗД кореляцій не виявлено. Встановлено низку кореляційних взаємозв'язків між показниками обміну заліза, рівнем фетуїну-А, станом ВСР у хворих на ІХС із супутньою ЗДА та латентним ЗД.

З'ясовано, що при низькому рівні фетуїну-А у хворих на ІХС, незалежно від стадії супутнього залізодефіциту, в 1,5 рази підвищується частота реєстрації гіпертрофії міокарда ЛШ (ВР = 1,49; 95% ДІ 1,04-2,13;  $p < 0,05$ ) та в 1,6 разів – діастолічної дисфункції ЛШ (ВР = 1,61; 95% ДІ 1,02-2,54;  $p < 0,05$ ). Рівень фетуїну-А, менший за фізіологічний, підвищує ризик зменшення концентрації феритину в 1,24 рази (ВР = 1,24; 95% ДІ 1,02-1,50;  $p < 0,05$ ) при коморбідному перебігу ІХС та ЗДА. Виявлено, що при рівні феритину  $< 100$  нг/мл підвищується ризик виникнення гіпертрофії міокарда ЛШ в 3,2 рази (ВР = 3,20; 95% ДІ 1,04-9,84) та вегетативної дисфункції за рахунок дисбалансу LF/HF в пасивний період в 2,7 разів (ВР = 2,71; 95% ДІ 1,02-7,21;  $p < 0,05$ ).

Виявлено, що у хворих на ІХС із супутньою анемією на тлі комбінованого лікування із включенням заліза (ІІІ) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину, спостерігається нормалізація ферокінетичних, гематологічних показників та підвищення концентрації фетуїну-А на 15,00% (104,5 нг/мл проти 88,63 нг/мл;  $p < 0,05$ ), що сприяє покращенню структурно-функціонального стану серця системи за рахунок зменшення геометричних та об'ємних показників міокарда (ППд на 8,85%, ВТС ЛШ на 9,30%, КСР ЛШ на 2,13% ( $p < 0,05$ ); КСІ ЛШ на 34,17% ( $p \approx 0,05$ ); ЛПд на 3,86%, КДІ на 13,66% ( $p \approx 0,08$ )), а також пригнічення аритмогенної активності міокарда (зниження кількості надшлуночкових екстрасистол в 4,1 разів ( $p < 0,05$ ) та тенденція до зменшення кількості епізодів тахікардії за добу).

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях та викладені у доповідях [211-218].

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ішемічна хвороба серця є причиною 13% усіх смертей світової популяції і залишається значним тягарем для економіки та системи охорони здоров'я [219]. Наявність супутньої анемії чинить негативний вплив на клінічний перебіг кардіоваскулярної патології та захворювань інших органів та систем [220]. У сучасних рекомендаціях з лікування та діагностики анемію та ХСН розглядають як окрему коморбідну патологію. Так, всім пацієнтам із клінічними ознаками ХСН ішемічного генезу рекомендують обов'язкове визначення сироваткового феритину та НТЗ [32, 33]. Однак дослідження, присвячені оцінці ефективності лікування у хворих на ІХС з супутньою анемією містять суперечливі результати. Таким чином, залишається актуальним вивчення особливостей перебігу ІХС на тлі супутнього анемічного синдрому для розробки оптимальних рекомендацій щодо ведення таких пацієнтів.

З метою підвищення ефективності діагностичних та лікувальних підходів при ІХС, що перебігає на тлі анемічного синдрому, у дисертаційній роботі було комплексно проаналізовано клінічні характеристики даної категорії хворих, особливості ішемічних, електричних, вегетативних, структурно-функціональних змін серцево-судинної системи, показники ферокінетики, рівень фетуїну-А, їх взаємозв'язки зі ступенем залізодефіциту, ризиком прогресування та динаміки під впливом комбінованого лікування.

На першому етапі дослідження було проведено ретроспективний аналіз поширеності та клініко-анамнестичних особливостей анемічного синдрому серед хворих на ІХС. Для цього було проаналізовано 900 медичних карток стаціонарних хворих на ІХС (вік – 76 (53; 94) років), які знаходились на стаціонарному лікуванні у терапевтичному та кардіологічному відділеннях КНП «Міська лікарня №4» ЗМР протягом 2016 – 2019 рр. Для оцінки впливу супутнього анемічного синдрому на клінічний перебіг ІХС, частоту

виникнення та особливості основних кардіоваскулярних подій було відібрано 91 хворого на ІХС: стабільну стенокардію напруги II-III ФК (чоловіків – 42, жінок – 49, середній вік – 70 (49; 93)). Основну групу (n=46) склали хворі на ІХС із супутньою анемією (переважно залізодефіцитною) легкого та середнього ступеня важкості, групу порівняння (n=45) – хворі на ІХС без анемії. Враховано повторні госпіталізації з приводу аритмічних порушень, прогресування серцевої недостатності, дестабілізацію ІХС протягом 1 року спостереження, а також летальні наслідки від серцево-судинних причин.

До другого проспективного етапу дослідження було залучено 102 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруги II-III ФК (чоловіків – 39, жінок – 63, вік – 68 (60; 72) років), які перебували на стаціонарному лікуванні на КНП «Міська лікарня №4» ЗМР м. Запоріжжя. Залежно від показників клінічної гемограми та ферокінетики всіх пацієнтів було розподілено на 4 клінічні групи: I групу (n=28) склали хворі із супутньою залізодефіцитною анемією (ЗДА) легкого та середнього ступеня важкості, II (n=15) – із абсолютним латентним ЗД, III – із функціональним латентним ЗД, IV групу порівняння (n=45) – хворі на ІХС без порушень ферокінетики. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб віком 67,0 (60,0; 71,0) років, з них 15 чоловіків і 15 жінок, без серцево-судинної патології та запальних процесів.

Шляхом рандомізації хворі на ІХС, коморбідну із ЗДА, були розподілені на 2 підгрупи спостереження залежно від призначеного методу лікування:

- I підгрупа (n=14) отримувала базисну терапію ІХС (антитромбоцитарні препарати, статини,  $\beta$ -блокатори, ІАПФ і нітрати тривалої дії за необхідності) та ЗДА (залізовмісні препарати: перорально – при анемії легкого ступеня тяжкості та парантерально – при анемії середнього ступеня важкості)

- II підгрупа (n=14) отримувала базисну терапію ІХС та анемії із включенням заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу внутрішньовенно крапельно 5 мл з концентрацією 20 мг/мл (100 мг заліза) тричі на тиждень з переходом на пероральний прийом 80 мг заліза (II) сульфату при досягненні



рівня  $Hb \geq 100$  г/л, по 1 таблетці 1 раз на день, та триметазидину (80 мг 1 раз на добу протягом 3 місяців).

На першому етапі дослідження встановлено, що поширеність анемічного синдрому у хворих на ІХС сягає 13,40%, при цьому в його структурі домінує залізодефіцитна анемія – 56,60%. Наші результати підтверджуються даними літератури: так, у 10-30% хворих на ІХС зустрічається анемія [7, 42], серед якої превалює залізодефіцитна [7]. Супутня анемія у хворих на ІХС збільшує відносний ризик річної смертності в 8,8 разів, повторних госпіталізацій в 1,96 разів, декомпенсації попередньо існуючої серцевої недостатності в 2,4 разів. Отримані нами результати не суперечать відомим даним. Так, у дослідженні АТТЕМPT-CVD [221], частота несприятливих кардіоваскулярних та ниркових подій була достовірно більшою серед хворих із супутньою анемією, ніж без неї (BP=1,95: 95% ДІ 1,21-3,13;  $p < 0,05$ ). Cho M. E. та співавт. [222] встановили, що відносний ризик госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН при наявності ЗД достовірно вищий, ніж в осіб без порушень обміну заліза (низький вміст заліза: BP=1,29: 95% ДІ 1,19-1,41; функціональний дефіцит заліза: BP=1,25: 95% ДІ 1,13-1,37).

Також нами виявлено, що наявність у хворих на ІХС анемії середнього ступеня важкості асоціюється з підвищенням частоти досягнення комбінованої критичної події на 39,00% (смерть або госпіталізація із серцево-судинних причин) впродовж 1 року спостереження порівняно з анемією легкого ступеня важкості. За результатами досліджень Paul R. Kalra та співавт. [223] низький рівень гемоглобіну був незалежним предиктором смертності від серцево-судинних причин. Окрім того, Line Davidsen та співавт. [224] встановили, що анемія у хворих на стабільну стенокардію асоційована із кровотечами, гострим коронарним синдромом та смертністю від усіх причин, навіть після проведення черезшкірного коронарного втручання.

На другому етапі дослідження аналіз стану ферокінетичного балансу показав прогресуюче зменшення транспортного та тканинного запасів заліза

на тлі зростання ЗЗС та латентної ЗС залежно від ступеня ЗД. Так, у хворих на ІХС із супутньою ЗДА встановлено вірогідно менші концентрації феритину, СЗ та гемоглобінового фонду порівняно із особами як з функціональним та латентним ЗД, так і без нього. При цьому у хворих із ЗДА латентна ЗС була в 2,06 разів більша ( $U=3,0$ ;  $p < 0,05$ ), а рівень НТЗ в 2,3 рази менший ( $U=4,0$ ;  $p < 0,05$ ), ніж у хворих без порушень обміну заліза.

У хворих із абсолютним латентним ЗД рівень СЗ був достовірно нижчий на 34,00% у порівнянні з хворими без порушення обміну заліза ( $U=1,5$ ;  $p < 0,05$ ). Поряд із цим у даній підгрупі зафіксовано достовірно менший на 62,10% рівень НТЗ ( $U=4,0$ ;  $p < 0,05$ ) та більший на 35,00% рівень латентної ЗС ( $U=11,0$ ;  $p < 0,05$ ), ніж у групі хворих на ІХС без супутнього ЗД. Аналогічну особливість встановлено у хворих з функціональним латентним ЗД: достовірно нижчий на 52,00% рівень СЗ ( $U=3,5$ ;  $p < 0,05$ ) та менший в 2,18 разів рівень НТЗ ( $U=2,0$ ;  $p < 0,05$ ), ніж у хворих без порушень обміну заліза. Отримані нами результати цілком збігаються з сучасними науковими даними щодо особливостей змін показників ферокінетики залежно від ступеня залізодефіциту [225, 226].

Виявлено, що інтенсивність процесів кардіального ремоделювання у хворих на ІХС та супутнім залізодефіцитом зростає прямо пропорційно ступеню прогресування сидеропенії, що підтверджується збільшенням об'ємних та лінійних показників серця та вираженості гіпертрофії ЛШ у порівнянні з хворими без супутнього залізодефіциту. Наші результати доповнюють міжнародні дані стосовно особливостей ремоделювання серця на тлі супутнього залізодефіциту: так, встановлено, що системний залізодефіцит має негативний вплив на стан міокарда, який пов'язаний із погіршенням скорочувального резерву, прогресуванням систолічної дисфункції [18], дилатацією та гіпертрофією шлуночків [17, 159, 227].

Отримані нами результати можна пояснити прогресуванням патологічних процесів в міокарді на клітинному рівні при збільшенні ступеня залізодефіциту. За даними літератури, у хворих із серцево-судинною

патологією наявність ЗД асоційована із порушенням функції кардіоміоцитів. Melenovsky V. та співавт. [228] було встановлено знижений вміст заліза у тканинах лівого шлуночка при СН, навіть при відсутності анемії, що супроводжувалося пригніченням синтезу АФК-захисних ферментів (каталази, глутатіонпероксидази та супероксиддисмутази) і сприяло прогресуванню мітохондріальної дисфункції. Клітинний дефіцит заліза пов'язаний із морфологічними змінами в мітохондріях (збільшенням розміру та зменшенням крист) [229], а також із функціональними порушеннями – зниженням продукції АТФ, пошкодженням мітохондріальної ДНК, посиленням глюконеогенезу [230], збільшенням виробництва молочної кислоти [231], зниженням мітохондріального біогенезу [232].

У хворих на ІХС та ЗДА спостерігається взаємозв'язок усіх ферокінетичних показників (СЗ, рівня феритину, ЗЗЗС, латентної ЗЗС) зі структурно-функціональними параметрами серця, тоді як при абсолютному латентному залізодефіциті провідну роль у цих асоціаціях відіграють рівень феритину та НТЗ. Нами було встановлено низку кореляційних взаємозв'язків між показниками кардіального ремоделювання та ферокінетики у хворих із абсолютним ЗД: між рівнем феритину та товщиною міжшлуночкової перегородки ( $r_s = +0,84$ ;  $p < 0,05$ ); СЗ та поперечним розміром лівого передсердя ( $r_s = -0,73$ ;  $p < 0,05$ ); ЗЗЗС та поперечним розміром аорти ( $r_s = -0,78$ ;  $p < 0,05$ ), латентною ЗЗС та кінцевим систолічним розміром лівого шлуночка ( $r_s = +0,71$ ;  $p < 0,05$ ), що підтверджує негативний вплив абсолютного та латентного залізодефіциту на геометрію міокарда. У підгрупі хворих із латентним ЗД виявлено позитивну кореляцію між ІММ ЛШ та НТЗ. При функціональному латентному залізодефіциті, для якого характерне збереження тканинних резервів заліза в організмі, кореляцій між показниками обміну заліза та кардіального ремоделювання не виявлено. Результати нашого дослідження узгоджуються з відомими на сьогодні науковими даними. Chen Y. [102] при дослідженні хворих із супутнім ЗД та ознаками кардіального

ремоделювання на тлі ІХС встановив кореляційні зв'язки між ІММ ЛШ та значеннями ЗЗС ( $r_s = +0,34$ ;  $p = 0,005$ ) і гемоглобіну ( $r_s = -0,28$ ;  $p = 0,026$ ).

За результатами нашого дослідження не знайдено значущих відмінностей за кількістю аритмічних порушень у хворих на ІХС із різним ступенем ЗД. Однак у групі пацієнтів із ЗДА було встановлено достовірно більшу кількість шлуночкових екстрасистол (ШЕ) в 2,4 разів ( $U = 7,0$ ;  $p < 0,05$ ), а також тенденцію до більшої тривалості тахікардії ( $U = 20,0$ ;  $p \approx 0,06$ ), у порівнянні з хворими без порушень обміну заліза, що не суперечить літературним даним [229, 233]. Так, у роботі Khanyukov O. O., Zaiats I. O. [233], шлуночкова та надшлуночкова екстрасистолія були більш виражені у хворих на ІХС на тлі залізодефіцитної анемії, ніж без неї.

Встановлено, що хворі із супутнім ЗД різного ступеня демонструють зменшення загальної ВСР за рахунок SDNN-індексу, rMSSD (%) та триангулярного індексу HRVT як в активний, так і в пасивний періоди, порівняно з хворими без порушень обміну заліза, а також пригнічення парасимпатичної активності ВНС за рахунок показника HF. Подібні зміни ВСР спостерігали й інші дослідники [132, 133, 134].

Наявність супутньої ЗДА характеризується максимальними змінами показників ВСР та переважанням центральних механізмів регуляції над автономним, що підтверджувалось достовірним збільшенням індексу централізації ІС та стрес-індексу SI. Відповідно до даних літератури [234] серед хворих на ІХС, а також у осіб із дуже високим серцево-судинним ризиком за шкалою SCORE, порівняно із практично здоровими особами, спостерігають вищі значення стрес-індексу SI в активний та пасивний періоди. Однак відсутні дані щодо величини вищезгаданих показників у хворих на ІХС із супутніми ЗД різного ступеня.

Шляхом кореляційного аналізу нами виявлено низку взаємозв'язків між показниками обміну заліза та ВСР. В групі хворих на ІХС із супутньою ЗДА встановлено взаємозв'язки між концентрацією заліза сироватки та часовими параметрами ВСР: середньою ЧСС в активний період ( $r_s = -0,66$ ;  $p < 0,05$ );

середньою ЧСС в пасивний період ( $r_s = -0,65$ ;  $p < 0,05$ ); mRR в активний період ( $r_s = +0,58$ ;  $p < 0,05$ ); mRR в пасивний період ( $r_s = +0,61$ ;  $p < 0,05$ ). Також хворі даної групи демонстрували взаємозв'язки між показниками ферокінетики та спектральними характеристиками ВСП в активний період: рівнем феритину та LF ( $r_s = -0,66$ ;  $p < 0,05$ ); латентною ЗЗС та LF ( $r_s = -0,83$ ;  $p < 0,05$ ); латентною ЗЗС та співвідношенням LF/HF ( $r_s = +0,73$ ;  $p < 0,05$ ); насичуваністю трансферину залізом та співвідношенням LF/HF ( $r_s = -0,83$ ;  $p < 0,05$ ). В пасивний період спостерігались взаємозв'язки між рівнем сироваткового заліза та HF ( $r_s = -0,58$ ;  $p < 0,05$ ); ЗЗЗС та HRVT ( $r_s = -0,60$ ;  $p < 0,05$ ); ЗЗЗС та HF ( $r_s = -0,59$ ;  $p < 0,05$ ); насичуваністю трансферину залізом та LF ( $r_s = +0,66$ ;  $p < 0,05$ ), а також HF ( $r_s = +0,60$ ;  $p < 0,05$ ). У хворих із супутнім латентним ЗД зафіксовано взаємозв'язки між СЗ та середньою ЧСС за весь період спостереження ( $r_s = +0,61$ ;  $p < 0,05$ ), середньою ЧСС в активний період ( $r_s = +0,69$ ;  $p < 0,05$ ), циркадним індексом ( $r_s = +0,68$ ;  $p < 0,05$ ); феритином та mRR в активний період ( $r = -0,86$ ;  $p < 0,05$ ), mRR в пасивний період ( $r_s = -0,91$ ;  $p < 0,05$ ), SDNN-індексом в пасивний період ( $r_s = +0,88$ ;  $p < 0,05$ ); ЗЗЗС та LF/HF в активний період ( $r_s = -0,83$ ;  $p < 0,05$ ); латентною ЗЗС та HRVT в пасивний період ( $r_s = -0,83$ ;  $p < 0,05$ ), LF/HF в активний період ( $r_s = -0,86$ ;  $p < 0,05$ ); НТЗ та SDNN-індексом в пасивний період ( $r_s = -0,82$ ;  $p < 0,05$ ). Однак не було зафіксовано достовірних кореляційних взаємозв'язків між показниками ВСП та ферокінетичного балансу у хворих із супутнім функціональним ЗД, що свідчить про відсутність асоціації між транспортним дефіцитом заліза та станом ВНС.

Виявлено, що серед пацієнтів з ІХС спостерігається зменшення концентрації фетуїну-А по мірі прогресування ЗД. В осіб із супутньою ЗДА рівень фетуїну-А був достовірно менший за фізіологічний в 1,73 разів ( $U = 4,5$ ;  $p < 0,05$ ), при цьому в групі хворих із абсолютним латентним ЗД та функціональним ЗД спостерігали тенденцію до меншої концентрації фетуїну-А, ніж серед здорових осіб ( $U = 12,0$ ;  $p \approx 0,06$ ; та  $U = 3,0$ ;  $p \approx 0,08$ ; відповідно).

Слід зазначити, що хворі на ІХС без ЗД також мали достовірно менший на 13,7% рівень фетуїну-А, ніж в контрольній групі ( $U = 1,0$ ;  $p < 0,05$ ).

Хворі на ІХС із супутньою ЗДА мали достовірно менший рівень фетуїну-А на 32,9% ( $U = 5,0$ ;  $p < 0,05$ ), ніж хворі на ІХС без порушень ферокінетики, та менший на 13%, ніж хворі із супутнім абсолютним латентним ЗД ( $U = 23,0$ ;  $p < 0,05$ ). В групі хворих із абсолютним латентним ЗД спостерігали достовірно меншу на 22,8% концентрацію фетуїну-А, ніж серед осіб із ІХС без супутнього ЗД ( $U = 2,0$ ;  $p < 0,05$ ). При порівнянні концентрації фетуїну-А у хворих із супутнім функціональним латентним ЗД із результатами інших груп, достовірних відмінностей не знайдено. Такі результати не суперечать міжнародним дослідженням щодо ролі фетуїну-А в патогенезі кардіо-васкулярної патології. Так, у роботі Michael Lichtenauer та співавт. [235] хворі на стабільну стенокардію напруги, демонстрували нижчий рівень фетуїну-А порівняно з пацієнтами без симптомів ( $73,1 \pm 22,7$  мкг/мл проти  $83,7 \pm 26,2$  мкг/мл;  $p = 0,047$ ). Аналогічні результати отримав Kemal Göçer та співавт. [236]: рівні сироваткових біомаркерів (в т.ч. фетуїну-А) були значно нижчими у пацієнтів з ІХС, ніж у контрольній групі.

Кореляційний аналіз показав взаємозв'язок рівня фетуїну-А із концентрацією феритину та НТЗ в групі хворих із ЗДА ( $r_s = +0,54$ ;  $p < 0,05$ ; та  $r_s = +0,75$ ;  $p < 0,05$  відповідно), а також кількістю еритроцитів – у хворих з функціональним ЗД ( $r_s = +0,66$ ;  $p < 0,05$ ). Ebrahim Ali R. H. та співавт. [30] шляхом експерименту з'ясували, що у щурів без порушень обміну заліза із індукованою ХХН термінальної стадії, введення фетуїну-А сприяє значному зменшенню сироваткового феритину на тлі підвищення рівня СЗ та ЗЗС. Проте у нашій роботі ХНН III-V стадії слугувала критерієм виключення, що і могло обумовити вищенаведені результати.

Нами було встановлено, що у хворих на ІХС із ЗДА рівень фетуїну-А корелював із товщиною ЗСЛШ ( $r_s = -0,60$ ;  $p < 0,05$ ), у хворих із латентним ЗД – із співвідношенням Е/А ( $r_s = +0,66$ ;  $p < 0,05$ ). Також в нашому дослідженні було виявлено, що незалежно від стадії ЗД, хворі на ІХС із низьким рівнем

фетуїну-А мали підвищений ризик гіпертрофії міокарда ЛШ (ВР = 1,49; 95% ДІ 1,04-2,13;  $p < 0,05$ ) та його діастолічної дисфункції (ВР = 1,61; 95% ДІ 1,02-2,54;  $p < 0,05$ ). Згідно із сучасними даними літератури, низький рівень фетуїну-А чинить несприятливий вплив на скорочувальну функцію ЛШ та його геометричні властивості після перенесених гострих форм ІХС та при подальшому формуванні ХСН [106, 237, 238, 239]. Варто відзначити, що низькі концентрації фетуїну-А подовжують тривалість запального процесу, і, відповідно, сприяють надмірному синтезу кардіотоксичних цитокінів, які також збільшують ризик ремоделювання ЛШ [238].

Нами виявлено, що при низькому рівні фетуїну-А в плазмі крові у хворих на ІХС із абсолютним латентним ЗД спостерігається підвищення VLF в пасивний період ( $r_s = +0,83$ ;  $p < 0,05$ ); LF в пасивний період ( $r_s = +0,73$ ;  $p < 0,05$ ); LF/HF в пасивний період ( $r_s = +0,71$ ;  $p < 0,05$ ), що можна пояснити активацією симпатичної ланки вегетативної нервової системи на тлі зниження рівня біомаркеру, що призводить до розвитку симпато-парасимпатичного дисбалансу. Однак у хворих із ЗДА низькі рівні фетуїну-А мали навпаки зворотні взаємозв'язки з показниками ВСР: циркадним індексом ( $r_s = -0,62$ ;  $p < 0,05$ ); SDNN-індексом в активний період ( $r_s = -0,67$ ;  $p < 0,05$ ); VLF в активний період ( $r_s = -0,66$ ;  $p < 0,05$ ); SDNN-індексу в пасивний період ( $r_s = -0,64$ ;  $p < 0,05$ ); RMSSD, мс в пасивний період ( $r_s = -0,67$ ;  $p < 0,05$ ), що свідчить про редукацію загальної ВСР за рахунок пригнічення активності парасимпатичної ланки внаслідок прогресуючого зниження запасів заліза в організмі та рівня фетуїну-А. Вплив фетуїну-А на параметри ВСР можна пояснити його участю в регуляції кальцифікації – він виступає інгібітором позакісткової кальцифікації [105]. Відповідно низький рівень фетуїну-А пов'язаний із більш вираженим кальцинозом коронарних артерій та клапанів серця [106], які через ряд нейрогуморальних змін (активація прозапальних цитокінів, факторів росту, специфічних протеїнів) змінюють стан ВСР [240, 241]. Так, у роботі José M. Torres-Arellano та співавт. [240] хворі на кальцинуючу хворобу аортального клапану демонстрували вищі значення LF,

LF/HF, в порівнянні із особами без змін аортального клапану. Також наявність кальцинатів аортального клапану веде до дисбалансу симпатичного та парасимпатичного відділів ВНС [242].

Розрахунок відносного ризику встановив, що низька концентрація сироваткового фетуїну-А серед хворих на ІХС, як із супутніми порушеннями ферокінетики, так і без них, підвищує в 1,5 рази частоту реєстрації гіпертрофії міокарда ЛШ (ВР = 1,49; 95% ДІ 1,04-2,13;  $p < 0,05$ ), в 1,6 разів ризик розвитку діастолічної дисфункції ЛШ (ВР = 1,61; 95% ДІ 1,02-2,54;  $p < 0,05$ ). Отримані нами результати не суперечать міжнародним дослідженням, щодо впливу фетуїну-А на процеси ремоделювання міокарда [243, 244]. Так, в роботі Chang W. T. та співавт. [244], наявність гіпертрофії міокарда ЛШ була асоційована із низьким рівнем фетуїну-А. Нами також виявлено, що зниження рівня фетуїну-А підвищує ризик виникнення вегетативної дисфункції: в активний період в 2,14 разів (ВР = 2,14; 95% ДІ 1,22-3,76;  $p < 0,05$ ), в пасивний – в 1,95 разів (ВР = 1,95; 95% ДІ 1,10-3,46;  $p < 0,05$ ). Як відомо, низькі концентрації фетуїну-А сприяють розвитку запального процесу [105], який при наявності атеросклерозу коронарних артерій стає хронічним та веде до дисфункції ВНС за рахунок зниження вагусного тонусу [245].

За результатами дисертаційної роботи з'ясовано, що у хворих на ІХС із супутньою ЗДА рівень фетуїну-А, менший за фізіологічний, підвищує ризик зниження рівня феритину в 1,24 рази (ВР = 1,24; 95% ДІ 1,02-1,50;  $p < 0,05$ ). В дослідженні [246] присвяченому вивченню процесів кальцифікації атеросклеротичних бляшок встановлено, що фетуїн-А був одним із білків з найбільшою активністю в кальцифікованих бляшках, в той час, як білки, пов'язані з транспортом заліза, включаючи феритин, були знижені. Однак у вищезгадане дослідження не включали пацієнтів із залізодефіцитом різного ступеня важкості.

Нами встановлено, що при рівні феритину  $< 100$  нг/мл підвищується ризик виникнення гіпертрофії міокарда ЛШ в 3,2 рази (ВР = 3,20; 95% ДІ 1,04-9,84) та вегетативної дисфункції за рахунок дисбалансу LF/HF в пасивний період в 2,7 разів (ВР = 2,71; 95% ДІ 1,02-7,21;  $p < 0,05$ ). В



експериментальній роботі [247] було з'ясовано, що зниження запасів феритину в міокарді мишей веде до гіпертрофії та дисфункції міокарда. Також численні дослідження демонструють негативний вплив залізодефіциту на вегетативну нервову систему – зниження загальної ВСР та розвиток симпатопарасимпатичного дисбалансу [248, 249].

Узагальнююча схема впливу показників ферокінетики та фетуїну-А на структурно-функціональний та вегетативний стан серця у хворих на ІХС із супутнім ЗД представлена на рис. 6.1.

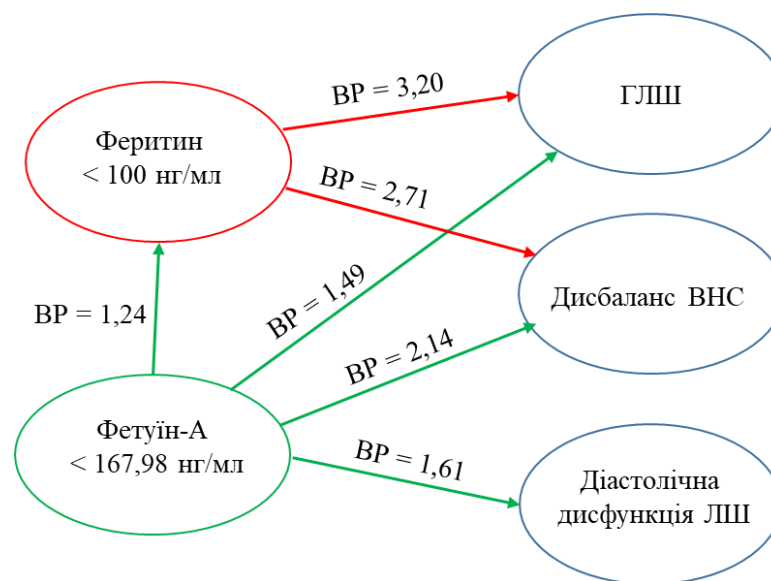


Рисунок 6.1 – Взаємозв'язок показників ферокінетики та фетуїну-А із структурно-функціональним станом серця та вегетативним балансом у хворих на ІХС із супутнім ЗД.

Нами вивчено ефективність комбінованого лікування хворих на ІХС із супутньою ЗДА. Для цього шляхом рандомізації хворі на ІХС, коморбідну із ЗДА, були розподілені на 2 підгрупи спостереження залежно від призначеного методу лікування: I підгрупа (n=16) отримувала базисну терапію ІХС (антитромбоцитарні препарати, статини,  $\beta$ -блокатори, ІАПФ і нітрати тривалої дії за необхідності) та ЗДА (залізовмісні препарати: перорально – при анемії легкого ступеня тяжкості та парантерально – при анемії середнього ступеня

важкості); II підгрупа (n=16) отримувала базисну терапію ІХС та анемії із включенням заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу внутрішньовенно крапельно 5 мл з концентрацією 20 мг/мл (100 мг заліза) тричі на тиждень з переходом на пероральний прийом 80 мг заліза (II) сульфату при досягненні рівня Hb  $\geq$  100 г/л, по 1 таблетці 1 раз на день, та триметазидину (80 мг 1 раз на добу протягом 3 місяців).

Виявлено, що у хворих на ІХС із супутньою анемією на тлі комбінованого лікування із включенням заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину, спостерігається нормалізація ферокінетичних, гематологічних показників та підвищення концентрації фетуїну-А. Так, рівень СЗ був вищий на 32,60% (11,5 нмоль/мл проти 7,75 нмоль/мл;  $p < 0,05$ ), а фетуїну-А – на 15,00% (104,5 нг/мл проти 88,63 нг/мл;  $p < 0,05$ ) у групі хворих, які отримували комбіноване лікування із включенням заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину. Багато досліджень демонструють ефективність застосування заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу для лікування анемії у хворих із різноманітними коморбідними патологіями. Так, відзначено його позитивний вплив на біохімічні та клінічні показники хворих із гострим порушенням мозкового кровообігу та хронічною залізодефіцитною анемією [250], а також для породіль із післяпологовою постгеморагічною анемією [251, 252]. Ковчун А. В., Приступа Л. Н. [253] у своїй роботі встановили, що включення заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу та препаратів еритропоєтину для лікування анемії хронічного захворювання у хворих на ХОЗЛ сприяє пригніченню хронічного запального процесу та підвищенню рівня гемоглобіну та СЗ.

При оцінці структурно-функціональних показників міокарда через 3 місяці лікування у нашому дослідженні встановлено достовірно менше значення КСР ЛШ (3,22 см проти 3,29 см;  $p < 0,05$ ), ВТС ЛШ (0,39 у.о проти 0,43 у.о.;  $p < 0,05$ ); а також тенденції до меншого розміру ЛПд (3,74 см проти 3,89 см;  $p \approx 0,08$ ) та ППд (3,81 см проти 4,18 см;  $p \approx 0,05$ ), меншої величини КСІ ЛШ (22,17 мл/м<sup>2</sup> проти 33,68 мл/м<sup>2</sup>;  $p \approx 0,05$ ) та КДІ (71,7 мл/м<sup>2</sup> проти

83,05 мл/м<sup>2</sup>;  $p \approx 0,08$ ) у групі хворих, які отримували комбіноване лікування із включенням заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину. Позитивний вплив триметазидину на стан кардіальної гемодинаміки та ремоделювання міокарда відзначали й інші науковці. Так, Трефаненко І. В. та співавт. [254] встановили, що використання триметазидину у пацієнтів похилого віку із поєднаним перебігом ІХС та хвороб жовчного міхура сприяє покращанню насосної функції міокарда за рахунок збільшення показників КДО на 21,00% ( $p < 0,05$ ), УО на 36,00% ( $p < 0,05$ ). У хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2-го типу додаткове призначення триметазидину позитивно впливало на функціональні та геометричні характеристики серцевого м'яза: збільшення ФВ, покращення діастолічної функції ЛШ, зменшення розміру ЛПд та величини ІММ ЛШ [255]. Прийом триметазидину хворими на ішемічну кардіоміопатію веде до достовірного підвищення ФВ ЛШ та зменшення КДР ЛШ, КСР ЛШ [256]. Крім того, в експериментальному дослідженні на тваринах встановлено, що при ХСН триметазидин може зменшити масу міокарда, нормалізувати ФВ ЛШ та покращити метаболізм кардіоміоцитів за рахунок збільшення синтезу АТФ, зниження рівня вільних жирних кислот, кетонових тіл та молочної кислоти [257].

При порівнянні показників електричної активності через 3 місяці лікування в нашій роботі було встановлено меншу в 4,1 разів кількість надшлуночкових екстрасистол за добу (18,5 еп/добу проти 77,0 еп/добу;  $p < 0,05$ ) та тенденцію до меншої кількості епізодів тахікардії за добу (57,0 еп/добу проти 60,0 еп/добу;  $p \approx 0,05$ ) у групі хворих, які отримували комбіноване лікування із включенням заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину. Позитивний вплив триметазидину на аритмогенну активність міокарда відмічали Бенца Т. М., Пастухова О. А. [255]: його додаткове призначення хворим на АГ та цукровий діабет 2-го типу призводило до достовірного зменшення ЧСС, кількості надшлуночкових та шлуночкових екстрасистол за добу. Також у вищезгаданому дослідженні триметазадин суттєво підвищував часові та спектральні характеристики ВСР

[255]. Однак у нашому дослідженні не було виявлено достовірної різниці між показниками ВСР через 3 місяці лікування в групі хворих, яка отримувала базисну терапію із включенням триметазидину та заліза (ІІІ) гідроксид-сахарозного комплексу, в порівнянні із групою хворих, яка отримувала стандартну базисну терапію. Нормалізації електричної активності міокарда водночас сприяло покращення гематологічних та ферокінетичних показників, адже, як відомо, активація симпатичної нервової системи на тлі анемії веде до порушень частоти і ритму серцевих скорочень [258, 259].

Таким чином, включення до базисної терапії ІХС на тлі анемічного синдрому заліза (ІІІ) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину веде до покращення гематологічних та ферокінетичних показників, підвищення рівня фетуюну-А, що сприяє зменшенню аритмогенної активності міокарда та патологічних процесів кардіального ремоделювання.

## ВИСНОВКИ

Ішемічна хвороба серця залишається провідною причиною смертності та інвалідизації працездатного населення України та світової популяції. Водночас, на анемію страждає близько 25% загального населення планети. Поширеність анемії збільшується з віком, а отже вона часто супроводжує серцево-судинні захворювання. Залишається необхідним вивчення особливостей клінічного профілю хворих на ІХС із супутнім анемічним синдромом з метою підвищення ефективності лікувально-діагностичних підходів для даного коморбідного стану. У дисертаційній роботі комплексно представлено вирішення актуального завдання внутрішньої медицини щодо визначення клініко-анамнестичних, структурно-функціональних, електричних, ішемічних та вегетативних змін серцево-судинної системи, стану ферокінетики у хворих на ІХС із анемією та запропоновано спосіб лікування із включенням до базисної терапії заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину.

1. За результатами ретроспективного аналізу встановлено, що поширеність анемічного синдрому у хворих на ІХС сягає 13,40%, при цьому в його структурі домінує залізодефіцитна анемія – 56,60%. Супутня анемія у хворих на ІХС збільшує відносний ризик річної смертності в 8,8 разів (95% ДІ 1,16-66,63;  $p < 0,05$ ), повторних госпіталізацій в 1,96 разів (95% ДІ 1,23-3,11;  $p < 0,05$ ), декомпенсації попередньо існуючої СН в 2,4 (95% ДІ 1,09-5,17;  $p < 0,05$ ) разів. Виявлено, що наявність у хворих на ІХС анемії середнього ступеня важкості асоціюється з підвищенням частоти досягнення комбінованої критичної кардіоваскулярної події на 39,00% (смерть або госпіталізація із серцево-судинних причин) впродовж 1 року спостереження порівняно з анемією легкого ступеня важкості ( $p < 0,05$ ).

2. Наявність супутньої ЗДА у хворих на ІХС супроводжується збільшенням розміру ППд на 14,18% ( $U = 2,0$ ;  $p < 0,05$ ), КДІ ЛШ в 1,7 разів ( $U = 4,0$ ;  $p < 0,05$ ); ІММ ЛШ на 14,00% ( $U = 17,0$ ;  $p < 0,05$ ), ІVRT на 19,70%

( $U = 1,0$ ;  $p < 0,05$ ). У хворих з латентним та функціональним ЗД спостерігається аналогічна спрямованість даних показників, яка не досягла рівня статистичної значущості. У хворих на ІХС та ЗДА встановлено взаємозв'язок між рівнем феритину та товщиною МШП ( $r_s = +0,84$ ;  $p < 0,05$ ); СЗ і поперечним розміром ЛПД ( $r_s = -0,73$ ;  $p < 0,05$ ); ЗЗС і поперечним розміром аорти ( $r_s = -0,78$ ;  $p < 0,05$ ), латентною ЗЗС і КСР ЛШ ( $r_s = +0,71$ ;  $p < 0,05$ ). При абсолютному латентному ЗД спостерігаються зв'язки лише між рівнем НТЗ та ІММ ЛШ ( $r_s = +0,60$ ;  $p < 0,05$ ), при функціональному латентному ЗД кореляцій не виявлено.

3. У пацієнтів із супутнім ЗД різного ступеня достовірно частіше реєструються епізоди ішемії міокарда ( $\chi^2 = 4,49$ ;  $p < 0,05$ ), а також фіксується більша глибина максимальної депресії сегменту ST на 31,40% ( $U = 8,5$ ;  $p < 0,05$ ), порівняно із хворими без порушень ферокінетики. Наявність ЗД різного ступеня у хворих на ІХС достовірно підвищує ризик виникнення епізодів ішемії міокарда в 2,2 разів (95% ДІ 1,05-4,51;  $p < 0,05$ ). Наявність супутньої ЗДА у хворих на ІХС супроводжується збільшенням частоти реєстрації шлуночкової екстрасистоїї в 2,4 разів ( $U = 7,0$ ;  $p < 0,05$ ), тоді як у пацієнтів з латентним та функціональним ЗД достовірних змін електричної активності серця не виявлено.

4. Наявність супутньої ЗДА у хворих на ІХС супроводжується зменшенням загальної ВСР як в активний, так і в пасивний періоди за рахунок SDNN-індексу в активний період на 38,70%, rMSSD на 48,20%, HRVT на 44,60%, SDNN-індексу в пасивний період на 51,30% у порівнянні з групою без порушень ферокінетики ( $p < 0,05$ ). Хворим із супутнім латентним ЗД притаманно зменшення загальної ВСР переважно в пасивний період, що підтверджується достовірним зменшенням SDNN-індексу на 35,00% та rMSSD на 58,00% ( $p < 0,05$ ); пацієнтам із функціональним ЗД, навпаки, властиво зменшення часових параметрів ВСР переважно в денний період, що підтверджується зниженням SDNN-індексу на 35,00%, rMSSD на 55,00%, HRVT на 45,00% ( $p < 0,05$ ). В усіх групах хворих із ЗД виявлено пригнічення

активності парасимпатичної ланки ВНС за показником НФ, як в активний, так і в пасивний періоди ( $p < 0,05$ ), що свідчить про зниження вагусного тонусу в модуляції серцевого ритму.

5. У хворих на ІХС, асоційовану із ЗД, по мірі прогресування сидеропенії спостерігається порушення показників клінічної гемограми, ферокінетики та зменшення концентрації фетуїну-А. Встановлено низку кореляційних взаємозв'язків між рівнем фетуїну-А, показниками кардіального ремоделювання та параметрами ВСР в активний та пасивний періоди у хворих на ІХС та ЗД різного ступеня. Низький рівень фетуїну-А при ІХС та ЗД підвищує ризик розвитку гіпертрофії ЛШ в 1,5 рази (95% ДІ 1,04-2,13;  $p < 0,05$ ), діастолічної дисфункції ЛШ – в 1,6 разів (95% ДІ 1,02-2,54;  $p < 0,05$ ), вегетативної дисфункції – в 2,14 разів (95% ДІ 1,22-3,76;  $p < 0,05$ ) в активний період та в 1,95 разів (95% ДІ 1,10-3,46;  $p < 0,05$ ) в пасивний, а також ризик зниження тканинного резерву заліза в організмі в 1,24 рази (ВР = 1,24; 95% ДІ 1,02-1,50;  $p < 0,05$ ).

6. Призначення комбінованого лікування із включенням заліза (ІІІ) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину у хворих на ІХС із супутньою ЗДА впливає на нормалізацію ферокінетичних, гематологічних показників та призводить до підвищення концентрації фетуїну-А на 15,00% ( $p < 0,05$ ), сприяє покращенню структурно-функціонального стану серця внаслідок зменшення геометричних та об'ємних показників міокарда, а також пригніченню аритмогенної активності міокарда, що підтверджується зниженням кількості надшлуночкових екстрасистол в 4,1 разів ( $p < 0,05$ ) та кількості епізодів тахікардії за добу.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для виявлення, своєчасної корекції та оцінки динаміки лікування супутнього ЗД хворим на ІХС: стабільну стенокардію напруги слід досліджувати ферокінетичні показники (СЗ, рівень феритину, ЗЗЗС, латентну ЗЗС, насичення трансферину залізом).

2. У хворих на ІХС із супутнім ЗД різного ступеня доцільно визначати рівень сироваткового фетуїну-А, як маркера, що асоційований із прогресуванням вегетативних та структурно-функціональних змін серця, підвищенням ризику виникнення гіпертрофії ЛШ та діастолічної дисфункції ЛШ.

3. Хворим на ІХС, асоційовану з анемією, доцільно призначати базисну терапію із включенням заліза (ІІІ) гідроксид-сахарозного комплексу внутрішньовенно крапельно 5 мл з концентрацією 20 мг/мл (100 мг заліза) тричі на тиждень з переходом на пероральний прийом 80 мг заліза (ІІ) сульфату при досягненні рівня Нь  $\geq$  100 г/л, по 1 таблетці 1 раз на день, та триметазидину (80 мг 1 раз на добу протягом 3 місяців) з метою нормалізації ферокінетичних, гематологічних показників, підвищення концентрації фетуїну-А, покращення структурно-функціонального стану серцево-судинної системи.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Боровиков Є. О., Комлева Н. О. Використання штучного інтелекту для діагностування серцево-судинних захворювань. *Materials of the 2th International scientific and practical conference "Modern education using the latest technologies"*. (17<sup>th</sup>-20<sup>th</sup> January 2023, Lisbon). Lisbon, Portugal. International Science Group. 2023. p. 428.
2. Сіренко Ю. М. Стан проблеми серцево-судинної захворюваності та смертності в Україні. *Ліки України*. 2022. № 2 (258). с. 11-14.
3. Сас С. Аналіз предикторів розвитку хронічної серцевої недостатності у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після коронарного шунтування на працюючому серці. *Медицина сьогодні і завтра*. 2023. № 92 (3). <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.3.sss>
4. Жарінова В. Ю., Войнаровська Г. П., Шаповаленко, І. С. Частота основних факторів кардіоваскулярного ризику та наявність коморбідності у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця похилого та старечого віку. *Ліки України*. 2021. № 7 (253). С. 37–40. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2021.7\(253\).245675](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2021.7(253).245675)
5. Швед М. І., Юрків В. В., Левицька Л. В., Кашуба М. І. Проблема коморбідності в клінічній практиці кардіолога. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022. № 2. С. 21-27. DOI 10.11603/1811-2471.2022.v.i2.13129
6. Canivell S. Prognosis of cardiovascular and noncardiovascular multimorbidity after acute coronary syndrome. *PLoS One*. 2018. Vol. 13, No. 4. P. e0195174
7. Біловол О. М., Князькова І. І. До питання щодо залізодефіцитної анемії. *Здоров'я України*. 2022. № 10 (527). С.22-23.
8. Циганенко І. В., Овчаренко Л. К., Заяць Ю. Б. Анемія, як фактор серцево-судинного ризику на прикладі пацієнтів з хронічною серцевою

недостатністю. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2022. Том 7, № 3 (37). С. 200–205.

9. Auerbach M., Spivak J. Treatment of Iron Deficiency in the Elderly: A New Paradigm. *Clinics in geriatric medicine*. 2019. Vol. 35 (3). P. 307–317. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.03.003>

10. Кравчун П. Г., Риндіна Н. Г. Монографія. Синдром кардіоренальної анемії. Харків: ФОП Мезіна В.В., 2018. 128 с. URL: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/22290>

11. Lanser L., Fuchs D., Scharnagl H., et al. Anemia of Chronic Disease in Patients With Cardiovascular Disease. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021. №8. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.666638>

12. Татарчук Т. Ф. «Маски» латентного залізодефіциту: синдром хронічної втоми та рецидивуючі інфекції статевих шляхів. *Акушерство, Гінекологія, Репродуктологія*. 2020. № 5 (41). URL: <https://www.health-ua.com/article/64524-maski-latentnogo-zalzodeftcitu-sindrom-hronchno-vtomi-tarecidivuyuch-nfekt>

13. Ruhe J. et al. 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*. 2018. Vol. 8. P. 72. DOI: 10.3390/biom8030072

14. Zeller T. et al. Adverse outcome prediction of iron deficiency in patients with acute coronary syndrome. *Biomolecules*. 2018. Vol. 8. P. 60. DOI: 10.3390/biom8030060

15. Alnuwaysir R. I. S. et al. Iron Deficiency in Heart Failure: Mechanisms and Pathophysiology. *Journal of Clinical Medicine*. 2022. Vol. 11 (1). P. 125. <https://doi.org/10.3390/jcm11010125>

16. Коваль О. А. Діагностика та корекція залізодефіцитних станів у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. *Здоров'я України*. 2020. № 4 (71). С. 44-45. URL: <https://health-ua.com/article/61759-dagnostika-takorektcyazalzodeftcitnih-stanv-upatcntv-zsertcevosudinnimi-za>

17. Moliner P. et al. Association Between Norepinephrine Levels and Abnormal Iron Status in Patients With Chronic Heart Failure: Is Iron Deficiency More Than a Comorbidity? *J. Am. Heart Assoc.* 2019. Vol. 8. P. e010887. DOI: 10.1161/JAHA.118.010887

18. Núñez J., Miñana G., Cardells I. et al. Noninvasive Imaging Estimation of Myocardial Iron Repletion Following Administration of Intravenous Iron: The Myocardial-IRON Trial. *J. Am. Heart Assoc.* 2020. №9. e014254. doi: 10.1161/JAHA.119.014254

19. Ambrosy A. P. et al. Incident anaemia in older adults with heart failure: rate, aetiology, and association with outcomes. *European heart journal.* 2019. Vol. 5(4). P. 361–369. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcz010>

20. Sutil-Vega M., Rizzo M., Martínez-Rubio A. Anemia and iron deficiency in heart failure: a review of echocardiographic features. *Echocardiography.* 2019. №36 (3). P. 585-594. doi: 10.1111/echo.14271.

21. Schwartz A. J, Converso-Baran K., Michele D. E. et al. A genetic mouse model of severe iron deficiency anemia reveals tissue-specific transcriptional stress responses and cardiac remodeling. *J Biol Chem.* 2019. №294 (41). P.14991-15002. doi: 10.1074/jbc.RA119.009578

22. Rineau E. et al. 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.* 2018. Vol. 266. P. 206-212. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.02.021>

23. Haddad S. et al. Iron-regulatory proteins secure iron availability in cardiomyocytes to prevent heart failure. *European heart journal.* 2017. Vol. 38. Issue 5. P. 362-372. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw333

24. Marchitto N., Curcio A., Iannarelli N. et al. A pilot study on secondary anemia in "frailty" patients treated with Ferric Sodium EDTA in combination with vitamin C, folic acid, copper gluconate, zinc gluconate and selenomethionine: safety of treatment explored by HRV non-linear analysis as predictive factor of

cardiovascular tolerability. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020. №24 (14). P. 7776-7783. DOI: 10.26355/eurrev\_202007\_22280.

25. Kwon J. M., Cho Y., Jeon K. H. et al. A deep learning algorithm to detect anaemia with ECGs: a retrospective, multicentre study. *The Lancet Digital Health*. 2020. №2 (7). P. 358-367.

26. Chekol Abebe E., Tilahun Muche Z., Behaile T, Mariam A. et al. The structure, biosynthesis, and biological roles of fetuin-A: A review. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2022. № 10. P. 945287. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.945287>

27. Mesut Keçebaş, Sümeyye Güllülü, Saim Sağ et al. Serum fetuin-A levels in patients with systolic heart failure. *Acta Cardiologica*. 2014. Vol. 69. №4. P. 399-405. DOI: 10.1080/AC.69.4.3036656

28. Icer M. A., Yıldırım H. Effects of fetuin-A with diverse functions and multiple mechanisms on human health. *Clinical biochemistry*. 2021. № 88. P. 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2020.11.004>

29. Chattopadhyay M., Mukherjee S., Chatterjee S. K. et al. Impairment of energy sensors, SIRT1 and AMPK, in lipid induced inflamed adipocyte is regulated by Fetuin A. *Cell Signal*. 2018. № 42. P. 67–76. DOI: 10.1016/j.cellsig.2017.10.005

30. Ebrahim Ali, R. H., Zamzam, M. S. A., El Nouwairy, H. E. E. D., & Ashour, W. M. Fetuin A effect on iron status and hepcidin level in adenine induced chronic kidney disease male rat model. *Zagazig University Medical Journal*. 2022. №28 (4). P. 839-847.

31. Agarwal A. K., Yee J. Hepcidin. *Advances in chronic kidney disease*. 2019. № 26 (4). P. 298-305. DOI: 10.1053/j.ackd.2019.04.005

32. Writing Committee Members, ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of cardiac failure*. 2022. №28 (5). e1–e167. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2022.02.010>

33. Snook J., Bhala N., Beales I. L. P., et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in

adults. *Gut*. 2021. №70 (11). P. 2030–2051. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325210>

34. Carson J. L., Brittenham G. M. How I treat anemia with red blood cell transfusion and iron. *Blood*. 2023. №142 (9). P. 777–785. <https://doi.org/10.1182/blood.2022018521>

35. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950–2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. GBD 2019 Demographics Collaborators. *The Lancet*. 2020. №396 (10258). P. 1160–1203. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30977-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30977-6)

36. Хиць А. Р. Ішемічна хвороба серця: діагностика та лікування. *Український медичний часопис*. 2019. URL: <https://www.umj.com.ua/article/163681/ishemichna-hvoroba-sertsya-diaagnostika-ta-likuvannya>

37. WHO methods and data sources for country-level causes of death 2000–2019. Global Health Estimates Technical Paper WHO/DDI/DNA/GHE/2020.2. URL: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/gh-leading-causes-of-death>

38. Мороз Г. З., Гідзинська І. М., Ласиця Т. С. Комплексна оцінка коморбідності в клінічній практиці: методичні підходи та практичне використання. *Клінічна та профілактична медицина*. 2021. №2 (16). С. 32–38. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(16\).2021.04](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(16).2021.04)

39. Zemedikun D. T., Gray L. G., Khunti K. et al. Patterns of multimorbidity in middle-aged and older adults: an analysis of the UK Biobank data. *Clin Proc*. 2018. №93 (7). P. 857–866. doi:10.1016/j.mayocp.2018.02.012.

40. Kendir C., Van den Akker M., Vos R. et al. Cardiovascular disease patients have increased risk for comorbidity: A cross-sectional study in the Netherlands. *European Journal of General Practice*. 2018. №24 (1). P. 45–50. doi: <https://doi.org/10.1080/13814788.2017.1398318>

41. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization, 2020. 62 P. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331505>

42. Серік С. А., Ткаченко О. В. Тяжка форма анемії в пацієнтки з ішемічною хворобою серця: клінічний випадок. *Раціональна фармакотерапія*. 2020. №3-4 (56-57). С. 8-12. URL: <https://rpht.com.ua/ua/archive/2020/3-4%2856-57%29/pages-8-12/tyazhka-forma-anemiyi-v-pacientki-z-ishemichnoyu-hvoroboyu-sercya-klinichniy-vipadok>

43. James A., Pavliukovych N., Pavliukovych O. The incidence and characteristic features of anemia in older patients with coronary artery disease. *CBU International conference on innovations in science and education*. 2018. №6. P. 912-915. doi: <https://doi.org/10.12955/cbup.v6.1270>

44. Горбачова В. В., Ляшенко А. В., Гавриленко Т. І. Клініко-інструментальна характеристика та клінічний прогноз у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від наявності та характеру залізодефіцитного стану. *Український кардіологічний журнал*. 2018. №5. С. 29–38. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ukzh\\_2018\\_5\\_6](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ukzh_2018_5_6)

45. Іванов В. П., Колесник М. О., Колесник О. М. та ін. Анемії в ракурсі проблеми хронічної серцевої недостатності: патогенез і лабораторна діагностика. *Acta medica Leopoliensia*. 2018. Т. 24, № 2. С. 69-76. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Lmch\\_2018\\_24\\_2\\_14](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Lmch_2018_24_2_14)

46. Rymer J. A., Rao S. V. Anemia and coronary artery disease: pathophysiology, prognosis, and treatment. *Coronary Artery Disease*. 2018. №29 (2). P. 161-167. doi: <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000598>

47. Сиволап В. Д., Назаренко О. В. Діагностика та лікування анемії у людей похилого віку: навчальний посібник. Запоріжжя: ЗДМУ, 2018. 88 с.

48. Березюк О. М. Етіопатогенетична структура гіпохромних анемії, диференційна діагностика, підходи до лікування. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2017. №2 (21). С. 419–422.

49. Arezes J., Nemeth E. Hepsidin and iron disorders: new biology and clinical approaches. *Int J Lab Hematol*. 2015. №37 (1). P. 92–98.

50. Lezhenko H. O., Pogribna A. O. The role of hepcidin in the pathogenetic mechanisms of anemia of inflammation development in young children with acute inflammatory bacterial diseases of the respiratory system. *Zaporozhye Medical Journal*. 2020. №22(4). P. 473-478.

51. Agrawal A., Naranjo M., Kanjanahattakij N., et al. Cardiorenal syndrome in heart failure with preserved ejection fraction-an under-recognized clinical entity. *Heart Fail Rev*. 2019. №24(4). P. 421-37. PMID: 31127482. DOI:10.1007/s10741-018-09768-9

52. Brandenburg V., Heine G.H. The Cardiorenal Syndrome. *Dtsch Med Wochenschr*. 2019. №144(6). P. 382-386. PMID: 30870868. DOI:10.1055/a-0661-4456

53. Ronco C., Bellasi A., Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome: An Overview. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018. №25(5). P. 382-390. PMID: 30309455. DOI: 10.1053/j.ackd.2018.08.004

54. Marazia S., Loderini S., Magliari F., et al. Sucrosomial iron supplementation can be a useful support treatment in patients with heart failure and anemia. *Materials of 5th International Multidisciplinary Course on Iron Anemia*. Florence, Italy, March 31–April 1, 2017. 40 p.

55. Enjuanes C., Klip I. T., Bruguera J. et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. *Int. J. Cardiol*. 2014. №174 (2). P. 268–275.

56. Журавльова Л. В., Олійник М. О. НПЗП-гастропатії в практиці сімейного лікаря. *Сучасна гастроентерологія*. 2018. №3. С. 48-53.

57. Enjuanes C., Bruguera J., Grauet M. et al. Iron status in chronic heart failure: impact on symptoms, functional class and submaximal exercise capacity. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. ed.)*. 2016. №69 (3). P. 247–255.

58. Dutt S., Hamza I., Bartnikas T. B. Molecular Mechanisms of Iron and Heme Metabolism. *Annual review of nutrition*. 2022. № 42. P. 311–335. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-062320-112625>
59. Colucci S., Marques O., Altamura S. 20 years of Heparin: How far we have come. *Semin. Hematol.* 2021. №58 (3). P. 132–44
60. Corradini E., Buzzetti E., Pietrangelo A. Genetic iron overload disorders. *Mol. Aspects Med.* 2020. № 75. P. 100896
61. Mleczko-Sanecka K., Silvestri L. Cell-type-specific insights into iron regulatory processes. *Am. J. Hematol.* 2021. №96 (1). P. 110–27
62. Galaris D., Barbouti A., Pantopoulos K. Iron homeostasis and oxidative stress: An intimate relationship. *Biochimica et biophysica acta. Molecular cell research*. 2019. №1866 (12). P. 118535. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2019.118535>
63. White C., Yuan X., Schmidt P.J., Bresciani E., Samuel T.K. et al. HRG1 is essential for heme transport from the phagolysosome of macrophages during erythrophagocytosis. *Cell Metab.* 2013. №17 (2). P. 261–70
64. Zhang J., Chambers I., Yun S. et al. Hrg1 promotes heme-iron recycling during hemolysis in the zebrafish kidney. *PLoS genetics*. 2018. №14 (9). e1007665. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007665>
65. Yang Y., Zhou J., Wu F. et al. Haem transporter HRG-1 is essential in the barber's pole worm and an intervention target candidate. *PLoS pathogens*. 2023. №19 (1). e1011129. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1011129>
66. Perner J., Hatalova T., Cabello-Donayre M. et al. Haem-responsive gene transporter enables mobilization of host haem in ticks. *Open biology*. 2021. №11 (9). P. 210048. <https://doi.org/10.1098/rsob.210048>
67. Koleini N., Shapiro J. S., Geier J., Ardehali H. Ironing out mechanisms of iron homeostasis and disorders of iron deficiency. *J. Clin. Investig.* 2021. №131 (11). P. e148671



68. Schubert M. L. Physiologic, pathophysiologic, and pharmacologic regulation of gastric acid secretion. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2017. №33 (6). P. 430–38
69. Pan Y., Ren Z., Gao S., Shen J., Wang L. et al. Structural basis of ion transport and inhibition in ferroportin. *Nat. Commun.* 2020. №11. P. 5686
70. Nemeth E., Ganz T. Heparin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis. *International journal of molecular sciences.* 2021. №22 (12). P. 6493. <https://doi.org/10.3390/ijms22126493>
71. Nemeth E., Ganz T. Heparin and iron in health and disease. *Annual review of medicine.* 2023. №74. P. 261-277.
72. Camaschella C., Nai A., Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the heparin era. *Haematologica.* 2020. №105 (2). P. 260.
73. Yu Y., Jiang L., Wang H., Shen Z., Cheng Q. et al. Heparin transferrin plays a role in systemic iron homeostasis and liver ferroptosis. *Blood.* 2020. №136 (6). P. 726–39
74. Angoro B., Motshakeri M., Hemmaway C., Svirskis D., Sharma M. Non-transferrin bound iron. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* 2022. №531. P. 157–167. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.04.004>
75. Kawabata H. Transferrin and transferrin receptors update. *Free Radical Biology and Medicine.* 2019. №133. P. 46-54.
76. Papanikolaou G., Pantopoulos K. Systemic iron homeostasis and erythropoiesis. *IUBMB life.* 2017. №69 (6). P. 399-413.
77. Vigani G., Solti İ. D. M., Thomine S. B., Philippar K. Essential and Detrimental - an Update on Intracellular Iron Trafficking and Homeostasis. *Plant & cell physiology.* 2019. №60 (7). P. 1420–1439. <https://doi.org/10.1093/pcp/pcz091>
78. Plays M., Müller S., Rodriguez R. Chemistry and biology of ferritin. *Metallomics : integrated biometal science.* 2021. №13 (5). mfab021. <https://doi.org/10.1093/mtomcs/mfab021>

79. Arosio P., Elia L., Poli M. Ferritin, cellular iron storage and regulation. *IUBMB life*. 2017. №69 (6). P. 414–422. <https://doi.org/10.1002/iub.1621>
80. Philpott C. C., Jadhav S. The ins and outs of iron: Escorting iron through the mammalian cytosol. *Free Radical Biology and Medicine*. 2017. №133. P. 112–117.
81. Plays M., Müller S., Rodriguez R. Chemistry and biology of ferritin. *Metallomics*. 2021. № 13 (5). mfab021, <https://doi.org/10.1093/mtomcs/mfab021>
82. Fuhrmann D. C., Mondorf A., Beifuß J., Jung M., Brüne B. Hypoxia inhibits ferritinophagy, increases mitochondrial ferritin, and protects from ferroptosis. *Redox biology*. 2020. №36. P. 101670. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101670>
83. Wang Y-Q., Chang S-Y., Wu Q., et al. The Protective Role of Mitochondrial Ferritin on Erastin-Induced Ferroptosis. *Front. Aging Neurosci.* 2016. №8. P. 308. doi: 10.3389/fnagi.2016.00308
84. Gatica D., Lahiri V., Klionsky D. J. Cargo recognition and degradation by selective autophagy. *Nature cell biology*. 2018. №20 (3). P. 233–242.
85. Medisetty M. K., Runwal K., Phalgune D. S. Relation between Serum Ferritin Level and the Risk of Acute Myocardial Infarction. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2022. №70 (8). P. 11–12. <https://doi.org/10.5005/japi-11001-0059>
86. Suárez-Ortegón M. F., McLachlan S., Fernandez-Real J. M., et al. Serum ferritin and incident cardiometabolic diseases in Scottish adults. *Cardiovascular diabetology*. 2022. №21 (1). P. 26. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01450-7>
87. Guo S., Mao X., Li X., Ouyang H. Association between iron status and incident coronary artery disease: a population based-cohort study. *Scientific reports*. 2022. № 12 (1). P. 17490. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22275-0>
88. Suárez-Ortegón M. F., McLachlan S., Price A. H., et al. Decreased iron stores are associated with cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes both

cross-sectionally and longitudinally. *Atherosclerosis*. 2018. № 272. P. 193–199.  
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.028>

89. Silvestre O. M., Gonçalves A., Nadruz W., et al. Ferritin levels and risk of heart failure-the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *European journal of heart failure*. 2017. №19 (3). P. 340–347. <https://doi.org/10.1002/ejhf.701>

90. Grammer T. B., Scharnagl H., Dressel A., et al. Iron Metabolism, Hepcidin, and Mortality (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study). *Clinical chemistry*. 2019. №65 (7). P. 849–861.  
<https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.297242>

91. Liu J. R., Liu Y., Yin F. Z., Liu B. W. Serum ferritin, an early marker of cardiovascular risk: a study in Chinese men of first-degree relatives with family history of type 2 diabetes. *BMC cardiovascular disorders*. 2019. №19 (1). P. 82.  
<https://doi.org/10.1186/s12872-019-1068-5>

92. Zhou Z., Yang D., Li C., Wu T., Shi R. Serum ferritin and the risk of short-term mortality in critically ill patients with chronic heart failure: a retrospective cohort study. *Frontiers in physiology*. 2023. №14. P. 1148891.  
<https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1148891>

93. Graham F. J., Friday J. M., Pellicori P. et al. Assessment of haemoglobin and serum markers of iron deficiency in people with cardiovascular disease. *Heart (British Cardiac Society)*. 2023. № 109 (17). P. 1294–1301.  
<https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-322145>

94. Palau P., Llàcer P., Domínguez E. et al. Iron deficiency and short-term adverse events in patients with decompensated heart failure. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2021. №110 (8). P. 1292–1298. <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01832-z>

95. Fu S., Chen J., Liu B., et al. Systemic inflammation modulates the ability of serum ferritin to predict all-cause and cardiovascular mortality in peritoneal dialysis patients. *BMC nephrology*. 2020. № 21 (1). P. 237.  
<https://doi.org/10.1186/s12882-020-01892-9>

96. Weiss G., Ganz T., Goodnough L. T. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019. Vol. 133 (1). P. 40–50. DOI: 10.1182/blood-2018-06-856500
97. Schrage B. et al. Association of iron deficiency with incident cardiovascular diseases and mortality in the general population. *ESC Heart Failure*. 2021. Vol. 8. P. 4584– 4592. DOI: 10.1002/ehf2.13589
98. Kuragano T., Joki N., Hase H., et al. Low transferrin saturation (TSAT) and high ferritin levels are significant predictors for cerebrovascular and cardiovascular disease and death in maintenance hemodialysis patients. *PloS one*. 2020. № 15 (9). e0236277. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236277>
99. Gürgöze M. T., Kardys I., Akkerhuis K. M., et al. Relation of Iron Status to Prognosis After Acute Coronary Syndrome. *The American journal of cardiology*. 2022. №168. P. 22–30. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.12.022>
100. Faruqi A., Mukkamalla S. K. R. Iron Binding Capacity. *StatPearls*. 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559119/>
101. Mahant H., Jain S., Patel A., Lapani B. Appropriate Method of TIBC Estimation in Reference to Serum Transferrin Levels. *Journal of laboratory physicians/* 2022. № 15 (1). P. 25–30. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1750065>
102. Chen Y., Wan J., Xia H., et al. Total iron binding capacity (TIBC) is a potential biomarker of left ventricular remodelling for patients with iron deficiency anaemia. *BMC cardiovascular disorders*. 2020. №20 (1), 4. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-01320-3>
103. Lin Y. H., Franc V., Heck A. J. R. Similar Albeit Not the Same: In-Depth Analysis of Proteoforms of Human Serum, Bovine Serum, and Recombinant Human Fetuin. *Journal of proteome research*. 2018. №17 (8). P. 2861–2869. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.8b00318>
104. Jahnen-Dechent W., Heiss A., Schäfer C., Ketteler M. Fetuin-A regulation of calcified matrix metabolism. *Circulation research*. 2011. №108 (12). P. 1494–1509. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.234260>

105. Jirak P., Stechemesser L., Moré E. et al. Clinical implications of fetuin-A. *Advances in clinical chemistry*. 2019. №89. P. 79-130. DOI: 10.1016/bs.acc.2018.12.003
106. Pagan L. U., Gatto M., Martinez P. F. et al. Biomarkers in Cardiovascular Disease: The Role of Fetuin-A. *Arq Bras Cardiol*. 2022. №118 (1). P. 22–3. DOI: 10.36660/abc.20210980
107. Carracedo M., Bäck M. Fetuin-A in aortic stenosis and valve calcification: Not crystal clear. *International Journal of Cardiology*. 2018. № 265. P. 77-78. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.04.115
108. Sardana O., Goyal R., Bedi O. Molecular and pathobiological involvement of fetuin-A in the pathogenesis of NAFLD. *Inflammopharmacology*. 2021. №29 (4). P. 1061–1074. DOI: 10.1007/s10787-021-00837-4
109. Gerst F., Wagner R., Kaiser G, et al. Metabolic crosstalk between fatty pancreas and fatty liver: Effects on local inflammation and insulin secretion. *Diabetologia*. 2017. № 60 (11). P. 2240–2251. DOI: 10.1007/s00125-017-4385-1
110. Mukhuty A., Fouzder C., Kundu R. Fetuin-A excess expression amplifies lipid induced apoptosis and  $\beta$ -cell damage. *J. Cell. Physiol*. 2022. №237 (1). P. 532–550. DOI: 10.1002/jcp.30499
111. Ebrahim Ali R. H., Zamzam M. S. A., El Nouwairy H. E. E. D., Ashour W. M. Fetuin A effect on iron status and hepcidin level in adenine induced chronic kidney disease male rat model. *Zagazig University Medical Journal*, 2022. № 28 (4). P. 839-847. URL: [https://zumj.journals.ekb.eg/article\\_214488.html](https://zumj.journals.ekb.eg/article_214488.html)
112. Stirnberg M., Maurer E., Arenz K., Babler A., Jahnen-Dechent W. et al. Cell surface serine protease matriptase-2 suppresses fetuin-A/AHSG-mediated induction of hepcidin. *Biological chemistry*. 2015. № 396 (1). P. 81–93. <https://doi.org/10.1515/hsz-2014-0120>
113. Wahedi M., Wortham A. M., Kleven M. D., Zhao N., Jue S. et al. Matriptase-2 suppresses hepcidin expression by cleaving multiple components of

the hepcidin induction pathway. *The Journal of biological chemistry*. 2017. № 292 (44). P. 18354–18371. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.801795>

114. Camaschella C., Nai A., Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica*. 2020. №105 (2). P. 260–272. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.232124>

115. Chattopadhyay D., Das S., Guria S., Basu S., and Mukherjee S. Fetuin-A regulates adipose tissue macrophage content and activation in insulin resistant mice through MCP-1 and iNOS: Involvement of IFN $\gamma$ -JAK2-STAT1 pathway. *Biochem. J.* 2021. №478 (22). P. 4027–4043. DOI: 10.1042/BCJ20210442

116. Komsa-Penkova R. S., Golemanov G. M., Radionova Z. V. et al. Fetuin-A—alpha2-heremans-schmid glycoprotein: From structure to a novel marker of chronic diseases part 1. Fetuin-A as a calcium chaperone and inflammatory marker. *J. Biomed. Clin. Res.* 2017. №10 (2). P. 90–97. DOI: 10.1515/jbcr-2017-0015

117. Das S., Chattopadhyay D., Chatterjee S. K., Mondal S. A., Majumdar S. S., Mukhopadhyay S., et al. Increase in PPAR $\gamma$  inhibitory phosphorylation by fetuin—a through the activation of ras-MEK-ERK pathway causes insulin resistance. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis Dis.* 2021. №1867 (4). P. 166050. DOI: 10.1016/j.bbadis.2020.166050

118. Rudloff S., Janot M., Rodriguez S., Dessalle K., Jahnen-Dechent W. et al. Fetuin-A is a HIF target that safeguards tissue integrity during hypoxic stress. *Nat. Commun.* 2021. №12 (1). P. 549. DOI: 10.1038/s41467-020-20832-7

119. Родіонова І. О., Губська О. Ю. Загальні та окремі питання анемічного синдрому в клінічній практиці лікаря-інтерна: посібник для лікарів-інтернів та слухачів курсів тематичного удосконалення (нововведення в сфері охорони здоров'я) для впровадження в закладах охорони здоров'я (обласних, міських, районних), закладах первинної медико-санітарної допомоги, відділеннях стаціонарів терапевтичного, гастроентерологічного профілів). Київ, НМУ імені О.О. Богомольця, 2019. 65с. URL:

<http://ir.librarynmu.com/bitstream/123456789/857/1/%D0%90%D0%9D%D0%95%D0%9C%D0%98%D0%98%2004092019.pdf>

120. Liu D., et al. Diagnostic role of carotid intima-media thickness for coronary artery disease: a meta-analysis. *BioMed Research International*. 2020. 7 p. URL: <https://doi.org/10.1155/2020/9879463> 2020

121. Nurten S. Stable Angina Pectoris. Marmara University, Department of Cardiology. *Angina Pectoris*. 2017. P. 1-9. <https://smjournals.com/ebooks/Angina-Pectoris/chapters/AP-17-02.pdf>

122. Сиволап В. Д., Земляний Я. В., Назаренко О. В. Електрична активність міокарда за даними добового моніторингу ЕКГ у хворих на серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду та безсимптомною діастолічною дисфункцією. *Запорозький медичинський журнал*. 2016. №1 (94). С. 4–7. doi: 10.14739/2310-1210.2016.1.64160

123. Alnuwaysir R. I. S, Hoes M. F., van Veldhuisen D. J. et al. Iron Deficiency in Heart Failure: Mechanisms and Pathophysiology. *J Clin Med*. 2021. №11 (1). P. 125. doi: 10.3390/jcm11010125.

124. Rineau E., Gaillard T., Gueguen N. Et al. Iron deficiency without anemia is responsible for decreased left ventricular function and reduced mitochondrial complex I activity in a mouse model. *Int. J. Cardiol*. 2018. №266. P. 206–212. doi: DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.02.021

125. Dereli S., Bayramoğlu A., Özer N. et al. Evaluation of left atrial volume and function by real time three-dimensional echocardiography in anemic patients without overt heart disease before and after anemia correction. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019. №35. P. 1619–1626. <https://doi.org/10.1007/s10554-019-01609-6>

126. Shen J. et al. Evaluation of left atrial function in patients with iron-deficiency anemia by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Cardiovascular Ultrasound*. 2015. №14 (1). С. 1-8.

127. Kaur H., Aurif F., Kittaneh M., Chio J., Malik B. H. (2020). Cardiomyopathy in Sickle Cell Disease. *Cureus*. 2020. №12(8). e9619. <https://doi.org/10.7759/cureus.9619>

128. Chopra V. K., Anker S. D. Anaemia, iron deficiency and heart failure in 2020: facts and numbers. *ESC heart failure*. 2020. №7(5). P. 2007–2011. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12797>

129. Богданова Н. О., Погорела Н. Х., Лук'янець О. О. Роль гіпоксії у розвитку деяких патологічних станів та злоякісних пухлин. *Фізіологічний журнал*. 2021. Т. 67. № 2. С. 53-66. [https://fz.kiev.ua/journals/2021\\_V.67/2/2021\\_2-53-66.pdf](https://fz.kiev.ua/journals/2021_V.67/2/2021_2-53-66.pdf)

130. Степанова Н. М., Колесник М. О., Новаківський В. В. та ін. Дозозалежний вплив тривалого активатора рецепторів еритропоєтину на вегетативну регуляцію серцевої діяльності та кардіоваскулярні події у хворих, які лікуються методом гемодіалізації. *Запорізький медичний журнал*. 2019. Т. 21, № 3 (114). С. 346–354 doi: 10.14739/2310-1210.2019.3.169112

131. Hamed S. A, Elhadad A. F, Abdel-aal R. F. et al. Cardiac Autonomic Function with Iron Deficiency Anemia. *J Neurol Exp Neurosci*. 2020. №6 (2). P. 51-57. doi: 10.17756/jnen.2020-075

132. Лісун Ю. Б., Углев Є. І. Варіабельність серцевого ритму, використання та методи аналізу. *Pain, anaesthesia & intensive care*. 2020. №4 (93). P.83–89. [https://doi.org/10.25284/2519-2078.4\(93\).2020.220693](https://doi.org/10.25284/2519-2078.4(93).2020.220693)

133. Yamada S., Yoshihisa A., Kaneshiro T. et al. The relationship between red cell distribution width and cardiac autonomic function in heart failure. *Journal of Arrhythmia*. 2020. №36 (6). P. 1076-1082. doi: 10.1002/joa3.12442

134. Burns J. A., Sanchez C., Beussink L. et al. Lack of Association Between Anemia and Intrinsic Left Ventricular Diastolic Function or Cardiac Mechanics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2018. №122 (8). P. 1359-1365. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.06.045

135. Lopresti A. L. Association between Micronutrients and Heart Rate Variability: A Review of Human Studies. *Advances in Nutrition*. 2020. №11 (3). P. 559–575. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz136>

136. Akbari E., Alizadeh-Navaei R., Rouhi Ardeshiri M. Linear heart rate variability measures in sickle cell disease compared to the healthy control subjects:



a systematic review and meta-analysis study. *Physiology and Pharmacology*. 2022. №26 (2). P. 104-118.

137. Avni Findikli H, Sahin Tutak A. The effects of severe iron deficiency anemia on T-wave intervals. *Arch Clin Biomed Res*. 2018. №2. P. 233–38.

138. Gungoren F., Tanriverdi Z., Besli F. et al. Effect of anemia on the frontal QRS-T angle. *Minerva Cardiology and Angiology*. 2020. №69 (1). P. 36-42.

139. Keskin M., Ural D., Altay S. et al. Iron deficiency and hematinic deficiencies in atrial fibrillation: A new insight into comorbidities. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2018. №46 (2). P. 103-110.

140. Tu S. J., Hanna-Rivero N., Elliott A. D. et al. Associations of anemia with stroke, bleeding, and mortality in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2021. № 32 (3). P. 686-694.

141. Weidner K., von Zworowsky M., Schupp T. et al. Effect of Anemia on the Prognosis of Patients with Ventricular Tachyarrhythmias. *The American journal of cardiology*. 2021. № 154. P. 54–62. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.05.045>

142. Guinn N. R., Cooter M. L., Villalpando C. et al. Severe anemia associated with increased risk of death and myocardial ischemia in patients declining blood transfusion. *Transfusion*. 2018. №58 (10). P. 2290-2296.

143. Yilmaz E., Aydin, E. The effect of low iron storage without Anaemia on electrocardiography. *Journal of Electrocardiology*. 2021. № 64. P. 76-79.

144. Килимчук В. Вплив дефіциту заліза на перебіг серцево-судинних захворювань. *Медицина газета «Здоров'я України 21 сторіччя»*. 2022. № 15-16 (532-533). URL: <https://health-ua.com/article/71383-vpliv-deftcitu-zalza--naperebg-sertcevosudinnih-zahvoryuvan>

145. Okam M. M., Koch T. A., Tran M-H. Iron supplementation, response in iron-deficiency anemia: analysis of five trials. *Am J Med*. 2017. №130 (991). e1–991.e8. doi:10.1016/j.amjmed.2017.03.045

146. Clénin G. E. The treatment of iron deficiency without anaemia (in otherwise healthy persons). *Swiss medical weekly*. 2017. №147. P. w14434. <https://doi.org/10.4414/smw.2017.14434>

147. Skolmowska D., Głabska D., Kołota A. et al. Effectiveness of Dietary Interventions to Treat Iron-Deficiency Anemia in Women: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2022. №14 (13). P. 2724. <https://doi.org/10.3390/nu14132724>

148. Young I., Parker H. M., Rangan A. et al. Association between Haem and Non-Haem Iron Intake and Serum Ferritin in Healthy Young Women. *Nutrients*. 2018. №10. P. 81.

149. da Silva Lopes K., Takemoto Y., Garcia-Casal M. N. et al. Nutrition-specific interventions for preventing and controlling anaemia throughout the life cycle: an overview of systematic reviews. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018. № 2018 (8). CD013092. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013092>

150. Nutritional Institutes of Health. Iron. URL: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Iron-HealthProfessional/> (accessed on 30 October 2023).

151. Kumar Shubham, T. Anukiruthika, Sayantani Dutta et al. Iron deficiency anemia: A comprehensive review on iron absorption, bioavailability and emerging food fortification approaches. *Trends in Food Science & Technology*. 2020. №99. P. 58-75, <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.02.021>.

152. Fernández-Lázaro D., Mielgo-Ayuso J., Córdova Martínez A. et al. Iron and physical activity: Bioavailability enhancers, properties of black pepper (bioperine®) and potential applications. *Nutrients*. 2020. №12. P. 1886

153. Sabatier M., Rytz, A., Husny J. et al. Impact of Ascorbic Acid on the In Vitro Iron Bioavailability of a Casein-Based Iron Fortificant. *Nutrients*. 2020. №12. P. 2776.

154. Smith E. M., Tangpricha V. Vitamin D and anemia: Insights into an emerging association. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes*. 2015. № 22. P. 432

155. Madar A. A., Stene L. C., Meyer H. E. et al. Effect of vitamin D 3 supplementation on iron status: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial among ethnic minorities living in Norway. *Nutr. J.* 2015. № 15. P. 74

156. von Haehling S., Ebner N., Evertz R., Ponikowski P., Anker S. D. Iron Deficiency in Heart Failure: An Overview. *JACC. Heart failure.* 2019. №7 (1). P. 36–46. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.07.015>

157. Romano A. D., Paglia A., Bellanti F. et al. Molecular Aspects and Treatment of Iron Deficiency in the Elderly. *International journal of molecular sciences.* 2020. №21 (11). P. 3821. <https://doi.org/10.3390/ijms21113821>

158. Vyoral D., Jiri P. Therapeutic potential of hepcidin - the master regulator of iron metabolism. *Pharmacol Res.* 2017. №115. P. 242–54. [doi:10.1016/j.phrs.2016.11.010](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.11.010)

159. Savarese G., von Haehling S., Butler J. et al. Iron deficiency and cardiovascular disease. *European heart journal.* 2023. №44 (1). P. 14–27. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac569>

160. Anker S. D., Kirwan B. A., van Veldhuisen D. J. et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2018. №20. P. 125–133.

161. van Veldhuisen D. J., Ponikowski P., van der Meer P. et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation.* 2017. №136. P. 1374–1383.

162. Gosavi R., Jadhav N. B., Nashte A. Intravenous Iron Technique Evaluation in Chronic Heart Failure With Iron Deficiency Anemia. *Cureus.* 2023. № 15 (10). e47778. DOI 10.7759/cureus.47778

163. Долинна О. В. Патогенез та шляхи корекції анемічного синдрому у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю. *Family medicine.* 2016. №1 (63). С. 58-62.

164. Carson J. L., Stanworth S. J., Alexander J. H. et al. Clinical trials evaluating red blood cell transfusion thresholds: An updated systematic review and

with additional focus on patients with cardiovascular disease. *American heart journal*. 2018. № 200. P. 96-101.

165. Tanhehco Y. C. Red Blood Cell Transfusion. *Clinics in laboratory medicine*. 2021. №41 (4). P. 611–619. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2021.07.004>

166. Wang Y., Shi X., Wen M. et al. Restrictive versus liberal blood transfusion in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Current medical research and opinion*. 2017. №33 (4). P. 761–768. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1280010>

167. Wang Y., Shi X., Du R. et al. Impact of red blood cell transfusion on acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Internal and emergency medicine*. 2018. №13 (2). P. 231–241. <https://doi.org/10.1007/s11739-016-1594-4>

168. Docherty A. B., O'Donnell R., Brunskill S. et al. Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2016. №352. i1351. <https://doi.org/10.1136/bmj.i1351>

169. Chronic kidney disease: assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2021 Nov 24. (NICE Guideline, No. 203)

170. Sun P., Kumar N., Tin A. et al. Epidemiologic and Genetic Associations of Erythropoietin With Blood Pressure, Hypertension, and Coronary Artery Disease. *Hypertension*. 2021. №78 (5). P. 1555–1566.

171. Spahn D. R., Schoenrath F., Spahn G. H. et al. Effect of ultra-short-term treatment of patients with iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery: a prospective randomised trial. *Lancet*. 2019. №393 (10187). P. 2201-2212.

172. Minamino T., Higo S., Araki R. et al. EPO-AMI-II Investigators. Low-Dose Erythropoietin in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (EPO-AMI-II)-A Randomized Controlled Clinical Trial. *Circ J*. 2018. №82 (4). P. 1083-1091.

173. Siddiqui M. U., Galumyan Y., Klein J. et al. Epoetin Alfa: A Cause of Coronary Artery Thrombosis. *Case reports in cardiology*. 2017. №2017. Article ID 9475180. <https://doi.org/10.1155/2017/9475180>

174. Majidi Tehrani M. M., Foroughi M. Erythropoietin in the clinical trials of the cardiac disease, what is and what is not. *J Cell Mol Anesth [Internet]*. 2020. №4 (4). P. 136-44. URL: <https://journals.sbmu.ac.ir/jcma/article/view/29156>

175. Garimella P. S., Katz R., Patel K. V. et al. Association of serum erythropoietin with cardiovascular events, kidney function decline, and mortality: the Health Aging and Body Composition Study. *Circ Heart Fail*. 2016. №9 (1). e002124

176. Cho B. C., Serini J., Zorrilla-Vaca A. et al. Impact of preoperative erythropoietin on allogeneic blood transfusions in surgical patients: results from a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2019. №128 (5). P. 981-92.

177. Журавльова Л. В., Кулікова М. В. Використання метаболічної терапії у хворих на коморбідну патологію: реалії та перспективи. *Ліки України*. 2018. № 8 (224). С. 49–54.

178. Shu H., Peng Y., Hang W. et al. Trimetazidine in Heart Failure. *Frontiers in pharmacology*. 2021. №11. P. 569132. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.569132>

179. Day E. A., Ford R. J., Steinberg G. R. AMPK as a Therapeutic Target for Treating Metabolic Diseases. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2017. №28 (8). P. 545–560. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.05.004>

180. Шуба Н. М., Кир'яченко С. П., Воронова Т. Д., Залуцька О. С., Метеньканич Г. І. Ефективність триметазидину та його вплив на метаболічні процеси в пацієнтів з ішемічною хворобою серця. *Український кардіологічний журнал*. 2017. № 2. С. 39-44.

181. Khaniukov O., Pysarevska O., Getman M., Simonova T., Lakiza T. Efficacy and safety of trimetazidine (Carmetadin) in the comprehensive treatment of patients with ischemic heart disease and chronic heart failure. *HYPERTENSION*. 2021. №1 (57). P. 26–32. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.1.57.2018.125496>

182. Godo S., Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2017. №37 (9). P. e108–e114. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309813>

183. Li R., Tang X., Jing Q. et al. The effect of trimetazidine treatment in patients with type 2 diabetes undergoing percutaneous coronary intervention for AMI. *The American journal of emergency medicine*. 2017. № 35 (11). P. 1657–1661. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.05.024>

184. Ke Y., Xu D., Li M. et al. Effects of bisoprolol in combination with trimetazidine on the treatment of heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Pakistan journal of medical sciences*. 2016. № 32 (5). P. 1208–1212. <https://doi.org/10.12669/pjms.325.10850>

185. Song M., Chen F. F., Li Y. H. et al. Trimetazidine restores the positive adaptation to exercise training by mitigating statin-induced skeletal muscle injury. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2018. № 9 (1). P. 106–118. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12250>

186. Amini N., Sarkaki A., Dianat M. et al. Protective effects of naringin and trimetazidine on remote effect of acute renal injury on oxidative stress and myocardial injury through Nrf-2 regulation. *Pharmacological reports : PR*. 2019. №71 (6). P. 1059–1066. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2019.06.007>

187. Chen X., Xia X., Dong T. et al. Trimetazidine Reduces Cardiac Fibrosis in Rats by Inhibiting NOX2-Mediated Endothelial-to-Mesenchymal Transition. *Drug design, development and therapy*. 2022. №16. P. 2517–2527. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S360283>

188. Almuoswi H. J. N. The effect of trimetazidine on histological and myocardial disorders in rats. *EurAsian Journal of BioSciences*. 2020. №14 (1). P. 283-286.

189. Ayyildiz A., Ayyildiz S. N., Benli E. et al. The effect of oral and intraurethral trimetazidine use on urethral healing. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2016. № 19. P. 932-939.

190. Mahfoudh Boussaid A., Selmi R., Bejaoui M. et al. Effectiveness of a single versus repeated administration of trimetazidine in the protection against warm ischemia/reperfusion injury of rat liver. *The Turkish Journal of Medical Sciences*. 2016. № 46. P. 1258-1264.

191. Mitchell C., Rahko P. S., Blauwet L. A., et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2019. №32 (1). P. 1–64. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.06.004>

192. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. 2013. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens*. 2013. Vol. 31. P. 1281–1357.

193. Ganau A., Devereux R. B., Roman M. J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1992. Vol. 12. P. 1550–1558.

194. Faust, O., Hong, W., Loh, H. W. et al. Heart rate variability for medical decision support systems: A review. *Computers in biology and medicine*. 2022. № 145. 105407. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2022.105407>

195. Konovalova M. O., Mikhailovskaya N. S. The impact of concomitant anemic syndrome on the clinical course of coronary artery disease. *Патологія*. 2021. №18 (3). P. 263-268. Doi: 10.14739 / 2310-1237.2021.3.237926.

196. Коновалова М. О. Вплив супутньої анемії на виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ішемічну хворобу серця протягом року спостереження. *Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених (12-14 квітня, 2021 р., м. Тернопіль)*. С. 13.

197. Коновалова М. О. Оцінка ризику виникнення кардіо-васкулярних подій у хворих на ішемічну хворобу серця протягом року після виявленої анемії. *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих*

вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021» (15-16 квітня 2021 р., м. Запоріжжя). С. 92.

198. Михайловська Н. С., Коновалова М. О. Прогнозування перебігу ішемічної хвороби серця на тлі супутньої анемії за даними однорічного спостереження. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини» присвяченої 100-річчю від дня народження професора Самсон Олени Іларіонівни* (15-16 квітня 2021 р., м. Чернівці) – с.88-89.

199. Коновалова М. О. Особливості клінічного перебігу ішемічної хвороби серця протягом року після виявленої супутньої анемії (ретроспективний аналіз). *Актуальні питання сучасної медицини: тези доповідей XVIII Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців, яка присвячена 25-річчю заснування кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна*. (22-23 квітня 2021 р., м. Харків, Україна). Харків : ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2021. С. 89.

200. Коновалова М. О. Частота виникнення та типи кардіоваскулярних подій у хворих на ішемічну хворобу, залежно від ступеня важкості супутнього анемічного синдрому. *Materials of 82<sup>nd</sup> Lviv young scientists international conference* (27-29 of October 2021, Lviv). P.61-62.

201. Коновалова М. О., Михайловська Н. С. Структурно-функціональні зміни серця та електричні порушення у хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою анемією. *Запорізький медичний журнал*. 2022. № 24 (5). С. 509-515. Doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.5.259063>.

202. Коновалова М.О., Михайловська Н.С. Особливості змін електричної активності та варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з ішемічною хворобою серця залежно від ступеня супутнього залізодефіциту. *Запорізький медичний журнал*. 2023. Т. 25, №6 (141). С. 493-500. DOI: 10.14739/2310-1210.2023.6.284802

203. Коновалова М. О. Особливості кардіального ремоделювання у хворих на ішемічну хворобу серця на фоні анемічного синдрому. *Тези за*



матеріалами XIV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (20 листопада 2020 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2020. С. 97.

204. Konovalova M. O. Characteristics of cardiac remodeling in patients with chronic ischemic heart failure on the background of anemic syndrome. *Materials of 7th Lublin International Medical Congress*. (26<sup>th</sup>-28<sup>th</sup> November 2020, Lublin). Lublin, 2020. P. 136.

205. Коновалова М. О. Особливості кардіального ремоделювання у хворих на ішемічну хворобу серця із супутньою анемією. *Збірник матеріалів VIII Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2021* (6-9 квітня 2021 р., м. Чернівці). С. 104.

206. Коновалова М. О. Особливості варіабельності серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця із супутньою анемією. *Тези за матеріалами: XV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»* (19 листопада 2021 р., м. Запоріжжя). С. 118-119.

207. Коновалова М. О. Стан вегетативного балансу у хворих на ішемічну хворобу серця із супутньою анемією. *Збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022»* (4 лютого 2022 р., м. Запоріжжя). 5 с.

208. Коновалова М. О. Вплив супутньої анемії на геометричні властивості міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця. *Збірник тез доповідей 82 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2022»* (17 травня 2022 р., м. Запоріжжя). С. 24.

209. Коновалова М. О. Стан вегетативної регуляції та електрична активність міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця на тлі супутнього анемічного синдрому. *Збірник матеріалів Буковинського міжнародного*

медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2022-2023 (4-7 квітня 2023 р., м. Чернівці). С 113.

210. Коновалова М. О., Михайловська Н. С. Особливості стану вегетативної нервової системи у хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану із супутнім залізодефіцитом. *Proceedings of the XVI International Scientific and Practical Conference «Principles of science. Ideals, norms, values in science and style of scientific thinking»* (April 17 – 18, 2023 Tallinn, Estonia by the «InterSci»). С. 23-24.

211. Коновалова М. О., Михайловська Н. С. Взаємозв'язок ферокінетичних показників зі станом кардіального ремоделювання у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім залізодефіцитом. *Патологія*. 2023. Т. 20, № 1(57). С.20-26. - DOI: 10.14739/2310-1237.2023.1.275370.

212. Коновалова М.О., Михайловська Н.С. Взаємозв'язок рівня фетуїну-А з клінічними особливостями хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану із залізодефіцитом. *Патологія*. 2023. Т. 20, № 3 (59). С. 231-237. DOI: 10.14739/2310-1237.2023.3.288735

213. Коновалова М. О. Взаємозв'язок геометричних, електричних властивостей міокарда із показниками обміну заліза у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім анемічним синдромом. *Тези за матеріалами: XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини»* (24-25 листопада 2022 р., м. Запоріжжя). С. 97-98.

214. Коновалова М. О. Вплив супутньої анемії на геометричні та функціональні зміни міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця. *Актуальні питання сучасної медицини: тези доповідей XIX Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців* (15-16 грудня 2022 р., м. Харків, Україна). С. 182-183.

215. Михайловська Н. С., Коновалова М. О. Вплив супутнього залізодефіциту на процеси ремоделювання міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця. *Актуальні проблеми науки, освіти та технологій в умовах сучасних викликів: збірник тез доповідей міжнародної науково-практичної конференції* (21 березня 2023 р., м. Умань). С. 65-66.

216. Михайловська Н. С., Коновалова М. О. Взаємозв'язок вегетативних порушень та стану ферокінетики у хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану із залізодефіцитом. *Теоретико-практичні аспекти розвитку науки, освіти та суспільства: збірник тез доповідей міжнародної науково-практичної конференції* (28 квітня 2023 р., м. Рівне). С. 68-69.

217. Коновалова М. О. Ефективність комплексного лікування хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з анемією. *Збірник тез доповідей 83 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2023»* (25 – 26 травня 2023 р., Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя). С. 28-29.

218. Михайловська Н. С., Коновалова М. О. Вплив фетуїну-А на клінічні особливості хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану з залізодефіцитною анемією. *Стан, проблеми та перспективи розвитку науки, освіти і технологій: збірник тез доповідей міжнародної науково-практичної конференції* (Кременчук, 29 серпня 2023 р.). Кременчук: ЦФЕНД, 2023. С. 39-40.

219. Sulava E. F., Johnson J. C. Management of Coronary Artery Disease. *The Surgical clinics of North America*. 2022. № 102 (3). P. 449–464. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2022.01.005>

220. Cappellini M. D., Musallam K. M., Taher A. T. Iron deficiency anaemia revisited. *Journal of internal medicine*. 2020. №287 (2). P. 153–170. <https://doi.org/10.1111/joim.13004>

221. Kim-Mitsuyama S., Soejima H., Yasuda O. et al. Anemia is an independent risk factor for cardiovascular and renal events in hypertensive outpatients with well-controlled blood pressure: a subgroup analysis of the ATTEMPT-CVD randomized trial. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*, 2019. №42 (6), P. 883–891. <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0210-1>

222. Cho M. E., Hansen J. L., Sauer B. C. et al. Heart Failure Hospitalization Risk associated with Iron Status in Veterans with CKD. *Clinical journal of the*

*American Society of Nephrology : CJASN*, 2021. №16 (4), P. 522–531.  
<https://doi.org/10.2215/CJN.15360920>

223. Paul R. Kalra, Nicola Greenlaw, Roberto Ferrari et al. Hemoglobin and Change in Hemoglobin Status Predict Mortality, Cardiovascular Events, and Bleeding in Stable Coronary Artery Disease. *The American Journal of Medicine*, 2017. №130 (6), P. 720-730. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.01.002>.

224. Davidsen L., Kragholm K. H., Aldahl M et al. Long-term impact of baseline anaemia on clinical outcomes following percutaneous coronary intervention in stable angina. *Open heart*. 2020. №7 (2), e001319.  
<https://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001319>

225. Anker S. D., Ponikowski P., Filippatos G. et al. 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*. 2018. Vol. 20. Issue 1. P. 125-133.

226. Balendran S., Forsyth C. Non-anaemic iron deficiency. *Australian prescriber*. 2021. Vol. 44(6). P. 193–196.  
<https://doi.org/10.18773/austprescr.2021.052>

227. Martens P. The Effect of Iron Deficiency on Cardiac Function and Structure in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction, *Cardiac Failure Review*. 2022. Vol. 8. P. e06. [DOI: 10.15420/cfr.2021.26](https://doi.org/10.15420/cfr.2021.26)

228. Melenovsky V. et al. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis. *Eur J Heart Fail*. 2017. Vol. 19. P. 522–30. DOI: 10.1002/ejhf.640

229. Kitamura N. et al. Iron supplementation regulates the progression of high fat diet induced obesity and hepatic steatosis via mitochondrial signaling pathways. *Sci. Rep*. 2021. Vol. 11. P. 10753. DOI: 10.1038/s41598-021-89673-8

230. Chung Y.J. et al. Iron-Deficiency Anemia Results in Transcriptional and Metabolic Remodeling in the Heart Toward a Glycolytic Phenotype. *Front. Cardiovasc. Med*. 2021. Vol. 7. P. 361. DOI: 10.3389/fcvm.2020.616920

231. Biegus J. et al. Elevated lactate in acute heart failure patients with intracellular iron deficiency as an identifier of poor outcome. *Kardiol. Pol.* 2019. Vol. 77. P. 347–354. DOI: 10.5603/KP.a2019.0014

232. Petrak J. et al. Myocardial iron homeostasis and hepcidin expression in a rat model of heart failure at different levels of dietary iron intake. *Biochim. Biophys. Acta—Gen. Subj.* 2019. Vol. 1863. P. 703–713. DOI: 10.1016/j.bbagen.2019.01.010

233. Khanyukov O. O., Zaiats I. O. Nitric oxide donators in complex treatment of patients with coronary heart disease and anemia: antiischemic and antiarrhythmic effects. *Вісник проблем біології і медицини.* 2022. № 3 (166). С. 277-282. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-3-166-277-282

234. Витриховський А. І. Особливість варіабельності серцевого ритму пацієнтів з ішемічною хворобою серця та наявними факторами ризику серцево-судинних захворювань за шкалою Score. *Галицький лікарський вісник.* 2017. Т. 24, № 2. С. 8-12. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/glv\\_2017\\_24\\_2\\_4](http://nbuv.gov.ua/UJRN/glv_2017_24_2_4)

235. Lichtenauer M., Wernly B., Paar V. et al. Specifics of fetuin-A levels in distinct types of chronic heart failure. *Journal of clinical laboratory analysis.* 2018. №32 (1). e22179. <https://doi.org/10.1002/jcla.22179>

236. Göçer K., Aykan A. Ç., Kılınç M., Göçer N. S. Association of serum FGF-23, klotho, fetuin-A, osteopontin, osteoprotegerin and hs-CRP levels with coronary artery disease. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation.* 2020. №80 (4). P. 277–281. <https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1728786>

237. Çakır H., Kanat S., Çakır H., Tenekecioğlu E. Lower serum fetuin-a levels are associated with a higher ten-year mortality risk in patients with st-elevation myocardial infarction. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2022. №118. P. 14-21. DOI: 10.36660/abc.20201057

238. Feistritz H. J, Klug G., Reinstadler S. J. et al. Fetuin-A is related to infarct size, left ventricular function and remodelling after acute STEMI. *Open Heart.* 2015. №2 (1). e000244. DOI: 10.1136/openhrt-2015-000244

239. Albert C. L., Tang W. Metabolic Biomarkers in Heart Failure. *Heart Failure Clinics*. 2018. №14 (1). P. 109-118. DOI: 10.1016/j.hfc.2017.08.011
240. Torres-Arellano J. M., Echeverría J. C., Ávila-Vanzini N. et al. Cardiac Autonomic Response to Active Standing in Calcific Aortic Valve Stenosis. *Journal of clinical medicine*. 2021. №10 (9). P. 2004. <https://doi.org/10.3390/jcm10092004>
241. Кривенко В. І., Качан І. С., Федорова О. П. та ін. Кальциноз клапанів серця: сучасний погляд на проблему та перспективи досліджень (огляд літератури). *Практикуючий лікар*. 2021. №3. С. 15-21. URL: <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/651>
242. Brandon L., Connolly N., Hensey M. et al. Cardiovascular Autonomic Dysfunction and its association with Aortic Stenosis. *Medical Research Archives*. 2023. №11 (1). doi:10.18103/mra.v11i1.3495
243. Tomoaia R., Beyer R. Ş., Zdrengea D. et al. Can Fetuin A Be Utilized in the Evaluation of Elderly Patients with Acute Myocardial Infarction? *Life (Basel, Switzerland)*. 2021. № 11 (9). P. 968. <https://doi.org/10.3390/life11090968>
244. Chang W. T., Wu C. H., Hsu L. W. et al. Serum vitamin D, intact parathyroid hormone, and Fetuin A concentrations were associated with geriatric sarcopenia and cardiac hypertrophy. *Scientific reports*. 2017. №7. P. 40996. <https://doi.org/10.1038/srep40996>
245. Rupprecht S., Finn S., Hoyer D. et al. Association Between Systemic Inflammation, Carotid Arteriosclerosis, and Autonomic Dysfunction. *Translational stroke research*. 2020. №11 (1). P. 50–59. <https://doi.org/10.1007/s12975-019-00706-x>
246. Theofilatos K., Stojkovic S., Hasman M. et al. Proteomic Atlas of Atherosclerosis: The Contribution of Proteoglycans to Sex Differences, Plaque Phenotypes, and Outcomes. *Circ Res*. 2023. №133 (7). P. 542-558. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.322590.
247. Fang X., Cai Z., Wang H. et al. Loss of Cardiac Ferritin H Facilitates Cardiomyopathy via Slc7a11-Mediated Ferroptosis. *Circ. Res*. 2020. №127. P. 486–501.

248. Altalhi H. G., Asgad A. A. The influence of low serum ferritin on cardiac autonomic regulation in Libyan patients. *ES J Clin Med*. 2020. №1 (3). P. 1018.

249. Shalamay U. P., Pavlykivska B. M., Voronych-Semchenko N. M. State of autonomus heart regulation in adolescent with light iodine deficiency and latent iron deficiency. *Deutscher Wissenschaftsherold German Science Herald*. 2017. № 4. P. 52-57. DOI:10.19221/2017417

250. Трегуб Т. В., Відавська Г. Г., Ржевська Ю. І. Лікування хворих з коморбідною патологією — гострим порушенням мозкового кровообігу за ішемічним типом і хронічною залізодефіцитною анемією. *Досягнення біології та медицини*. 2019. № 2. С. 43–45. URL: <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/6683>

251. Посохова С. П., Рязанцев І. І., Байло Н. В., Фещенко, І. В. Стратегія «patient blood management» у вагітних з ризиком масивних акушерських кровотеч. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021. №6 (51). С. 50-55. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2021.244379>

252. Zhuk S. I., Antoniuk Y. S. Anemia in the inpatient settings: what is left out of sight. *Infusion & Chemotherapy*. 2020. №3 (2). С. 103-105.

253. Ковчун А. В., Приступа Л. Н. Лікування анемії хронічного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Астма та алергія*. 2020. № 1. С. 28– 36. DOI: 10.31655/2307-3373-2020-1-28-36.

254. Трефаненко І. В., Гречко С. І., Шумко Г. І., Шупер В. О., Рева Т. В. Вплив триметазидину на гемодинамічні показники функціонального стану міокарда у хворих похилого віку на ішемічну хворобу серця із супутньою патологією біліарного тракту. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018. Т.3, № 7. С. 165-169.

255. Бенца Т. М., Пастухова О. А. Застосування триметазидину в комплексному лікуванні хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію з супутнім цукровим діабетом 2 типу. *Матеріали X Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику*

охорони здоров'я України» (Київська обл., с. Березівка, 25-27 травня 2021 р.). С. 54.

256. El-Khodary N. M., Ghoneim A. I., El-Tayaar A. A., El-Touny E. M. The Impact of Trimetazidine on Cardiac Fibrosis, Inflammation, and Function in Ischemic Cardiomyopathy Patients. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2023. № 37 (5). P. 955–964. <https://doi.org/10.1007/s10557-022-07340-0>

257. Li H., Ma Z., Zhai Y. et al. Trimetazidine Ameliorates Myocardial Metabolic Remodeling in Isoproterenol-Induced Rats Through Regulating Ketone Body Metabolism via Activating AMPK and PPAR  $\alpha$ . *Frontiers in pharmacology*. 2020. № 11. P. 1255. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01255>

258. Mayuga K. A., Fedorowski A., Ricci F. et al. Sinus Tachycardia: a Multidisciplinary Expert Focused Review. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*. 2022. №15 (9). e007960. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.007960>

259. Paolillo S., Scardovi A. B., Campodonico J. (2020). Role of comorbidities in heart failure prognosis Part I: Anaemia, iron deficiency, diabetes, atrial fibrillation. *European journal of preventive cardiology*. 2020. №27 (2). P. 27–34. <https://doi.org/10.1177/2047487320960288>



## ДОДАТОК А1



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики ішемічних та вегетативних порушень у хворих на ІХС та супутню анемію  
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Коновалова Марія Олександрівна, Михайловська Наталія Сергіївна  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Коновалова М.О., Михайловська Н.С. Структурно-функціональні зміни серця й електричні порушення у хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою анемією. Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 5 (134). С. 509-515. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.5.259063> URL: <http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/259063>  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2023р. в КНП «Міська лікарня №4» ЗМР, стаціонарне відділення  
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 03. 2023 р. по 06. 2023р.
6. Загальна кількість спостережень 30
7. Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність діагностики ішемічних та вегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця на тлі супутньої анемії.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 2-3	на 2-3

8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач стаціонарним відділенням  
КНП "Міська лікарня №4" ЗМР  
«29» 06 2023 р.

Гура Ю.В.

## ДОДАТОК А2



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб лікування хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну із залізодефіцитною анемією із включенням до базисної терапії заліза (ІІІ) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину»  
 (назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Коновалова Марія Олександрівна, Михайловська Наталія Сергіївна  
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Конвалова М.О. Ефективність комплексного лікування хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з анемією. Збірник тез доповідей 83 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2023» (25 – 26 травня 2023 р., Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя), С. 28-29.  
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2023р. в КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги №6» ЗМР, амбулаторія №6  
 (назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 03. 2023 р. по 06. 2023р.
6. Загальна кількість спостережень 20
7. Ефективність впровадження: дозволяє покращити клінічний стан хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження із супутньою залізодефіцитною анемією, нормалізувати ферокінетичні та гематологічні показники, зменшити аритмічну активність міокарду, позитивно впливає на стан кардіального ремоделювання.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 2-3	на 2-3

8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:  
 Завідувач амбулаторії №6  
 КНП "Центр первинної  
 медико-санітарної допомоги №6" ЗМР  
 «30» травня 2023 р.

 Олена НЕСТЕРОВА

## ДОДАТОК АЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директора КНП

«Міська поліклініка №3»

Чернівецької міської ради

14257872

Василь БОЙКО

Освідчення встановлено в з'язі проведено впровадження)

14 травня 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб лікування хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну із залізодефіцитною анемією із включенням до базисної терапії заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину»

(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>2. Запорізький державний медичний університет,69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26Коновалова Марія Олександрівна(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>

3. Джерело інформації: Коновалова М.О. Ефективність комплексного лікування хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з анемією. Збірник тез доповідей 83 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2023» (25-26 травня 2023 р., Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя). С. 28-29.

(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)

4. Впроваджено за 2023 р. в КНП «Міська поліклініка №3» м. Чернівці

(назва лікувально-профілактичної установи)

5. Строки впровадження з 09.2023 р. по 10.2023 р.6. Загальна кількість спостережень 25

7. Ефективність впровадження: дозволяє покращити клінічний стан хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження із супутньою залізодефіцитною анемією, нормалізувати ферокінетичні, гематологічні показники, зменшити аритмічну активність, міокарду, позитивно впливає на стан кардіального ремоделювання.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 1-2	на 1-2

8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:  
завідувач відділення сімейної медицини  
КНП «Міська поліклініка №3» м. Чернівці  
«ІА» навтмл 2023 р.



Наталія МАНЮК

## ДОДАТОК А4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Генеральний директор комунального  
 некомерційного підприємства Харківської  
 обласної ради  
 «Обласна клінічна лікарня»  
 Лобойко К.М.  
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)  
 « 26 » 12 \* м. ХАК 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб лікування хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну із залізодефіцитною анемією, із включенням до базисної терапії заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу та триметазидину»

(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>

2. Запорізький державний медико-фармацевтичний університет,

69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26

Коновалова Марія Олександрівна

(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>

3. Джерело інформації: Коновалова М.О. Ефективність комплексного лікування хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з анемією. Збірник тез доповідей 83 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2023» (25 – 26 травня 2023 р., Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя). С. 28-29.

(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)

4. Впроваджено за 2023 р. в кардіологічне відділення КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня»

(назва лікувально-профілактичної установи)

5. Строки впровадження з 09.2023 р. по 12.2023 р.

6. Загальна кількість спостережень 20

7. Ефективність впровадження: дозволяє покращити клінічний стан хворих на ІХС із супутньою залізодефіцитною анемією, нормалізувати ферокінетичні та гематологічні показники, зменшити аритмічну активність міокарда, позитивно впливає на стан кардіального ремоделювання.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 1-2	на 1-2

8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:  
завідувач кардіологічним відділенням  
КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня»

« 26 » 12 \* 2023 р.

Кузнєцов І.В.

## ДОДАТОК А5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Тернопільська міська  
комунальна лікарня №2»  
м. Тернопіль

Ростислав ЛЕВЧУК



2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Спосіб лікування хворих на ішемічну хворобу серця, коморбідну із залізодефіцитною анемією»

(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>

2. Запорізький державний медико-фармацевтичний університет,  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26

Коновалова Марія Олександрівна, Михайловська Наталія Сергіївна

(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>

3. Джерело інформації: Коновалова М.О. Ефективність комплексного лікування хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з анемією. Збірник тез доповідей 83 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2023» (25 – 26 травня 2023 р., Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя). С. 28-29.

(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)

4. Впроваджено за 2023 р. в КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня №2» м. Тернопіль, відділення внутрішніх хвороб №2

(назва лікувально-профілактичної установи)

5. Строки впровадження з 09.2023 р. по 12.2023 р.

6. Загальна кількість спостережень 35

7. Ефективність впровадження: дозволяє покращити клінічний стан хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження із супутньою залізодефіцитною анемією, нормалізувати ферокінетичні та гематологічні показники, зменшити аритмічну активність міокарда, позитивно впливає на стан кардіального ремоделювання.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Скорочення: строків лікування тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: летальності інвалідності захворюваності частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 1-2	на 1-2


8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:  
завідувач відділення \_внутрішніх хвороб №2  
КНП «Тернопільська міська комунальна  
лікарня №2» м. Тернопіль  
«27» жовтня 2023р.

ПІБ Л.І. СКЛАДАНЮК

## ДОДАТОК А6

ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з наукової роботи  
Харківського національного  
медичного університету  
проф. Валерій М'ЯСОЄДОВ  
«30» 11 2023 р.

## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) «Спосіб діагностики структурно-функціональних змін серця та електричних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця, що перебігає на тлі залізодефіцитної анемії»
2. Ким і коли запропоновано Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26), Михайловська Н.С., Коновалова М.О.
3. Джерело інформації (інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конгреси, конференції, семінари тощо)
4. Де і коли впроваджено Харківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини № 3 та ендокринології
5. Результати застосування методу за період з 01.09.23 по 01.12.23 рр. Метод дозволяє покращити клінічний стан хворих на ІХС із супутньою залізодефіцитною анемією, нормалізувати ферокінетичні та гематологічні показники, зменшити аритмічну активність міокарда, позитивно впливає на стан кардіального ремоделювання.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3) впроваджено у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять).
7. Зауваження, пропозиції - немає

**Відповідальний(і) за впровадження**

Завідувачка кафедри  
внутрішньої медицини № 3 та ендокринології  
Харківського національного  
медичного університету,  
д.мед.н., професор

Лариса ЖУРАВЛЬОВА

30.11.2023

(дата)



(підпис)

## ДОДАТОК А7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти  
з науково-педагогічної роботи  
Буковинського державного медичного  
університету

к.мед.н.  Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ  
« 04 » 2023 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиції для впровадження:** «Спосіб оцінки ризику розвитку вегетативних та електричних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця на тлі залізодефіцитної анемії»
- 2. Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26), Михайловська Н.С., Коновалова М.О.
- 3. Джерело інформації:** Коновалова М.О., Михайловська Н.С. Структурно-функціональні зміни серця та електричні порушення у хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою анемією. *Запорізький медичний журнал*. 2022. № 24 (5). С. 509-515. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.5.259063>.
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра сімейної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України.
- 5. Терміни впровадження:** вересень 2023 р. – грудень 2023 р.
- 6. Форма впровадження:** у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних занять, самостійної роботи).

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри сімейної медицини  
Буковинського державного медичного університету,  
д.мед.н., професорка

 Лариса СИДОРЧУК

**ДОДАТОК А8****«ЗАТВЕРДЖУЮ»**Проректор з наукової роботи  
Тернопільського національного  
медичного університетуімені І.Я. Горбачевського МОЗ України  
проф., д-р біол. наук Іван КЛІЩ

« 27 » грудня 2023 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Пропозиції для впровадження:** «Спосіб оцінки ризику розвитку вегетативних та електричних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця на тлі залізодефіцитної анемії».
2. **Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26), Михайловська Н.С., Коновалова М.О.
3. **Джерело інформації:** Коновалова М.О., Михайловська Н.С. Структурно-функціональні зміни серця та електричні порушення у хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою анемією. *Запорізький медичний журнал*. 2022. № 24 (5). С. 509-515. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.5.259063>.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра терапії та сімейної медицини
5. **Терміни впровадження:** вересень 2023 р. – грудень 2023 р.
6. **Форма впровадження:** у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних занять, самостійної роботи).

Завідувач кафедри терапії та сімейної медицини  
Тернопільського національного  
медичного університету  
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,  
д.мед.н., професор

Лілія БАБІНЕЦЬ



## ДОДАТОК А9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної  
роботи Запорізького державного  
медико-фармацевтичного університету  
професор Вадим ВІЗІР  
«27» грудня 2023 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Клініко-патогенетична роль рівня фетуїну-А у хворих на ішемічну хворобу серця із супутньою залізодефіцитною анемією».
2. **Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26), Михайловська Н.С., Коновалова М.О.
3. **Джерело інформації:** Михайловська Н.С., Коновалова М.О. Вплив фетуїну-А на клінічні особливості хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану з залізодефіцитною анемією. *Стан, проблеми та перспективи розвитку науки, освіти і технологій: збірник тез доповідей міжнародної науково-практичної конференції*. Кременчук: ЦФЕНД, 2023. С. 39-40.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, кафедра загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб.
5. **Терміни впровадження:** вересень 2023 р. – грудень 2023 р.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять).
7. **Ефективність впровадження:** матеріали впровадження дозволяють покращити розуміння особливостей кардіального ремоделювання та вегетативної активності серця у хворих на ІХС із супутньою залізодефіцитною анемією за допомогою визначення рівня сироваткового фетуїну-А.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри загальної практики –  
сімейної медицини та внутрішніх хвороб  
Запорізького державного  
медико-фармацевтичного університету  
д.мед.н., професор  
«27» грудня 2023 р.

Наталія МИХАЙЛОВСЬКА

## ДОДАТОК А10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з науково-педагогічної  
роботи Запорізького державного  
медико-фармацевтичного університету  
професор Вадим ВІЗІР  
12 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб діагностики супутнього залізодефіциту у хворих на ішемічну хворобу серця за допомогою визначення ферокінетичних показників».

**2. Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26), Михайловська Н.С., Коновалова М.О.

**3. Джерело інформації:** Коновалова М.О., Михайловська Н.С. Взаємозв'язок ферокінетичних показників зі станом кардіального ремоделювання у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім залізодефіцитом. *Патологія*. 2023. Т. 20, № 1(57). С.20-26. - DOI: 10.14739/2310-1237.2023.1.275370.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, кафедра внутрішніх хвороб 2.

**5. Терміни впровадження:** вересень 2023 р. – грудень 2023 р.

**6. Форма впровадження:** у навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять).

**7. Ефективність впровадження:** матеріали впровадження дозволяють покращити ефективність своєчасного виявлення супутнього залізодефіциту різного ступеня у хворих на ІХС для його подальшої корекції.

**8. Зауваження, пропозиції:** не вносились.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри  
внутрішніх хвороб 2  
Запорізького державного  
медико-фармацевтичного університету  
к.мед.н., доцент

Олександр ДЕМІДЕНКО

«28» 12 2023 р.

**ДОДАТОК А11****«ЗАТВЕРДЖУЮ»**Проректор з науково-педагогічної  
роботи Запорізького державного

медико-фармацевтичного

університету

професор Вадим ВІЗІР



«28» 12 2023 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

**1. Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб діагностики структурно-функціональних, електричних та вегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця із супутньою залізодефіцитною анемією».

**2. Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26), Михайловська Н.С., Коновалова М.О.

**3. Джерело інформації:** Коновалова М.О., Михайловська Н.С. Структурно-функціональні зміни серця та електричні порушення у хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою анемією. *Запорізький медичний журнал*. 2022. № 24 (5). С. 509-515. Doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.5.259063>.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, кафедра внутрішніх хвороб 3.

**5. Терміни впровадження:** вересень 2023 р. – грудень 2023 р.

**6. Форма впровадження:** у навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять).

**7. Ефективність впровадження:** матеріали впровадження дозволяють покращити розуміння та поглибити знання щодо особливостей діагностики структурно-функціональних, електричних та вегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця із супутньою залізодефіцитною анемією.

**8. Зауваження, пропозиції:** не вносились.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішніх хвороб 3  
Запорізького державного  
медико-фармацевтичного університету  
д.мед.н., професор

Сергій ДОЦЕНКО

«28» 12 2023 р.

## ДОДАТОК А12

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

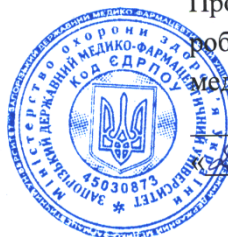
Проректор з науково-педагогічної

роботи Запорізького державного

медико-фармацевтичного університету

професор Вадим ВІЗІР

«28» грудня 2023 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб діагностики супутнього залізодефіциту у хворих на ішемічну хворобу серця за допомогою визначення ферокінетичних показників».

**2. Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26), Михайловська Н.С., Коновалова М.О.

**3. Джерело інформації:** Коновалова М.О., Михайловська Н.С. Взаємозв'язок ферокінетичних показників зі станом кардіального ремоделювання у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім залізодефіцитом. *Патологія*. 2023. Т. 20, № 1(57). С.20-26. - DOI: 10.14739/2310-1237.2023.1.275370.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Навчально-науковий інститут післядипломної освіти Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України, кафедра терапії, кардіології та неврології.

**5. Терміни впровадження:** вересень 2023 р. – грудень 2023 р.

**6. Форма впровадження:** у наукову роботу (застосування методики), навчально-педагогічний процес (в матеріали лекцій, практичних занять, самостійної роботи).

**7. Ефективність впровадження:** матеріали впровадження дозволяють покращити ефективність своєчасного виявлення супутнього залізодефіциту різного ступеня у хворих на ІХС для його подальшої корекції.

**8. Зауваження, пропозиції:** не вносились.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри терапії, кардіології та неврології

Навчально-наукового інституту післядипломної освіти

Запорізького державного медико-

фармацевтичного університету МОЗ України,

д.мед.н., професор

Віталій КРИВЕНКО

«28» грудня 2023 р.

## ДОДАТОК А13

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної  
роботи Запорізького державного  
медико-фармацевтичного університету  
професор Вадим ВІЗІР  
«28» 12 2023 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб діагностики структурно-функціональних, електричних та вегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця із супутньою залізодефіцитною анемією».

**2. Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26), Михайловська Н.С., Коновалова М.О.

**3. Джерело інформації:** Коновалова М.О., Михайловська Н.С. Структурно-функціональні зміни серця та електричні порушення у хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою анемією. *Запорізький медичний журнал*. 2022. № 24 (5). С. 509-515. Doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.5.259063>.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, кафедра внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини.

**5. Терміни впровадження:** вересень 2023 р. – грудень 2023 р.

**6. Форма впровадження:** у науковий процес (застосування методики), у навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять).

**7. Ефективність впровадження:** матеріали впровадження дозволяють покращити розуміння та поглибити знання щодо особливостей діагностики структурно-функціональних, електричних та вегетативних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця із супутньою залізодефіцитною анемією

**8. Зауваження, пропозиції:** не вносились.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри  
внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини  
Запорізького державного  
медико-фармацевтичного університету  
д.мед.н., професор  
«28» 12 2023 р.

Дмитро ЛАШКУЛ

**ДОДАТОК Б**  
**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ**  
**ДИСЕРТАЦІЇ**

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. М. О. Konovalova, N. S. Mikhailovskaya. The impact of concomitant anemic syndrome on the clinical course of coronary artery disease. *Патологія*. 2021. №18 (3). Р. 263-268. Doi: 10.14739 / 2310-1237.2021.3.237926. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

2. Коновалова М.О., Михайловська Н.С. Структурно-функціональні зміни серця та електричні порушення у хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою анемією. *Запорізький медичний журнал*. 2022. № 24 (5). С. 509-515. Doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.5.259063>. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

3. Коновалова М.О., Михайловська Н.С. Взаємозв'язок ферокінетичних показників зі станом кардіального ремоделювання у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім залізодефіцитом. *Патологія*. 2023. Т. 20, № 1(57). С.20-26. - DOI: 10.14739/2310-1237.2023.1.275370. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

4. Коновалова М.О., Михайловська Н.С. Особливості змін електричної активності та варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з ішемічною хворобою серця залежно від ступеня супутнього залізодефіциту. *Запорізький медичний журнал*. 2023. Т. 25, №6 (141). С. 493-500. DOI: 10.14739/2310-1210.2023.6.284802 (Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

5. Коновалова М.О., Михайловська Н.С. Взаємозв'язок рівня фетуїну-А з клінічними особливостями хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану із залізофетіцитом. *Патологія*. 2023. Т. 20, № 3 (59). С. 231-237. DOI: 10.14739/2310-1237.2023.3.288735 (Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

**Опубліковані праці апробаційного характеру:**

6. Коновалова М.О. Особливості кардіального ремоделювання у хворих на ішемічну хворобу серця на фоні анемічного синдрому. *Тези за матеріалами XIV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»* (20 листопада 2020 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2020. С. 97. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

7. Konovalova M.O. Characteristics of cardiac remodeling in patients with chronic ischemic heart failure on the background of anemic syndrome. *Materials of 7th Lublin International Medical Congress*. (26<sup>th</sup>-28<sup>th</sup> November 2020, Lublin). Lublin, 2020. P. 136. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

8. Коновалова М.О. Особливості кардіального ремоделювання у хворих на ішемічну хворобу серця із супутньою анемією. *Збірник матеріалів VIII Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2021* (6-9 квітня 2021 р., м. Чернівці). С. 104. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

9. Коновалова М.О. Вплив супутньої анемії на виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ішемічну хворобу серця протягом року спостереження. *Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених* (12-14 квітня, 2021 р., м. Тернопіль). С. 13. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

10. Коновалова М.О. Оцінка ризику виникнення кардіо-васкулярних подій у хворих на ішемічну хворобу серця протягом року після виявленої анемії. *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021»* (15-16 квітня 2021 р., м. Запоріжжя). С. 92. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

11. Михайловська Н.С., Коновалова М.О. Прогнозування перебігу ішемічної хвороби серця на тлі супутньої анемії за даними однорічного спостереження. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини» присвяченої 100-річчю від дня народження професора Самсон Олени Іларіонівни* (15-16 квітня 2021 р., м. Чернівці) – с.88-89. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

12. Коновалова М.О. Особливості клінічного перебігу ішемічної хвороби серця протягом року після виявленої супутньої анемії (ретроспективний аналіз). *Актуальні питання сучасної медицини: тези доповідей XVIII Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців, яка присвячена 25-річчю заснування кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна*. (22-23 квітня 2021 р., м. Харків, Україна). Харків : ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2021. С. 89. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

13. Коновалова М.О. Частота виникнення та типи кардіоваскулярних подій у хворих на ішемічну хворобу, залежно від ступеня важкості супутнього анемічного синдрому. *Materials of 82<sup>nd</sup> Lviv young scientists international conference* (27-29 of October 2021, Lviv). P.61-62. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

14. Коновалова М.О. Особливості варіабельності серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця із супутньою анемією. *Тези за*



матеріалами: *XV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»* (19 листопада 2021 р., м. Запоріжжя). С. 118-119. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

15. Коновалова М.О. Стан вегетативного балансу у хворих на ішемічну хворобу серця із супутньою анемією. *Збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022»* (4 лютого 2022 р., м. Запоріжжя). 5 с. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

16. Коновалова М.О. Вплив супутньої анемії на геометричні властивості міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця. *Збірник тез доповідей 82 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2022»* (17 травня 2022 р., м. Запоріжжя). С. 24. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

17. Коновалова М.О. Взаємозв'язок геометричних, електричних властивостей міокарда із показниками обміну заліза у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім анемічним синдромом. *Тези за матеріалами: XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини»* (24-25 листопада 2022 р., м. Запоріжжя). С. 97-98. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

18. Коновалова М.О. Вплив супутньої анемії на геометричні та функціональні зміни міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця. *Актуальні питання сучасної медицини: тези доповідей XIX Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців* (15-16 грудня 2022 р., м. Харків, Україна). С. 182-183. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

19. Михайловська Н.С., Коновалова М.О. Вплив супутнього залізодефіциту на процеси ремоделювання міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця. *Актуальні проблеми науки, освіти та технологій в умовах сучасних викликів: збірник тез доповідей міжнародної науково-практичної конференції* (21 березня 2023 р., м. Умань). С. 65-66. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

20. Коновалова М.О. Стан вегетативної регуляції та електрична активність міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця на тлі супутнього анемічного синдрому. *Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2022-2023* (4-7 квітня 2023 р., м. Чернівці). С 113. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

21. Коновалова М.О., Михайловська Н.С. Особливості стану вегетативної нервової системи у хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану із супутнім залізодефіцитом. *Proceedings of the XVI International Scientific and Practical Conference «Principles of science. Ideals, norms, values in science and style of scientific thinking»* (April 17 – 18, 2023 Tallinn, Estonia by the «InterSci»). С. 23-24. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

22. Михайловська Н.С., Коновалова М.О. Взаємозв'язок вегетативних порушень та стану ферокінетики у хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану із залізодефіцитом. *Теоретико-практичні аспекти розвитку науки, освіти та суспільства: збірник тез доповідей міжнародної науково-практичної конференції* (28 квітня 2023 р., м. Рівне). С. 68-69. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

23. Коновалова М.О. Ефективність комплексного лікування хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з анемією. *Збірник тез доповідей 83 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації –*

2023» (25 – 26 травня 2023 р., Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя). С. 28-29. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).*

24. Михайловська Н.С., Коновалова М.О. Вплив фетуїну-А на клінічні особливості хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану з залізодефіцитною анемією. *Стан, проблеми та перспективи розвитку науки, освіти і технологій: збірник тез доповідей міжнародної науково-практичної конференції* (Кременчук, 29 серпня 2023 р.). Кременчук: ЦФЕНД, 2023. С. 39-40. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).*

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

25. Коновалова М.О. Анемічний синдром у хворих з хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу (ретроспективний аналіз). *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019» (13-17 травня 2019., м. Запоріжжя).* Запоріжжя: ЗДМУ, 2019. с. 67-68. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).*

26. Коновалова М.О. Розповсюдженість анемічного синдрому у хворих з хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу за даними ретроспективного аналізу. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Первинна медична допомога в ракурсі світових практик» (6-7 червня 2019 р., м. Київ).* Київ, 2019. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).*

27. Михайловська Н.С., Коновалова М.О. Клінічний перебіг хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу на тлі залізодефіцитного стану за даними ретроспективного аналізу. *Матеріали XIII всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (15 листопада 2019 р., м. Запоріжжя)* Запоріжжя,

ЗМАПО, 2019. С. 51-52. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).*

28. Михайловська Н.С., Коновалова М.О., Кулинич Т.О., Шершньова О.В. Особливості клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу на тлі супутнього анемічного синдрому за даними ретроспективного аналізу. *Буковинський медичний вісник*. 2019. Т.23, №3 (91). с. 49-57. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*

29. Михайловська Н.С., Коновалова М.О. Взаємозв'язок залізодефіцитної анемії з клінічним перебігом хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу. *Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції «YOUNG SCIENCE 2. 0»* (19 лютого 2020 р., м. Київ) – Київ, 2020. – С. 30-31. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).*

30. Михайловська Н.С., Коновалова М.О. Роль залізодефіцитної анемії при хронічній серцевій недостатності ішемічного генезу. *Збірник тез IV Міжнародного медичного науково-практичного форуму «Медицина України – європейський вибір»* (27-28 лютого 2020 р., м. Івано-Франківськ). Івано-Франківськ, 2020. С. 32-33. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).*

31. Михайловська Н.С., Коновалова М.О. Показники обміну заліза у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу. *Збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині - 2020»* (05-06 березня 2020 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, ЗДМУ, 2020. С. 19. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).*

32. Михайловська Н.С., Коновалова М.О. Особливості клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу на тлі залізодефіциту (ретроспективний аналіз). *Збірник матеріалів Буковинського*

*міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, BIMCO 2020 ONLINE (7-8 квітня 2020 р., м. Чернівці). Чернівці, 2020. С. 164. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).*

33. Михайловська Н.С., Коновалова М.О. Ремоделювання міокарда у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу в умовах супутнього анемічного синдрому. *Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої дню науки «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення» (22 травня 2020 р., м. Харків). Харків, 2020. С. 21. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).*

## ДОДАТОК В

### ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. XIV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених "Актуальні питання клінічної медицини", м. Запоріжжя, 2020 р. (публікація, стендова доповідь)
2. 7th Lublin International Medical Congress for Students and Young Doctors, м. Люблін, 2020 р. (публікація, усна доповідь)
3. VIII Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених ВІМСО-2021, м. Чернівці, 2021 р. (публікація, усна доповідь).
4. XXV Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, 2021 р. (публікація).
5. XVIII міжнародна наукова конференція студентів, молодих науковців та фахівців "Актуальні питання сучасної медицини", м. Харків, 2021 р. (публікація).
6. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена Дню науки «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021», м. Запоріжжя, 2021 р. (публікація).
7. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини» присвяченої 100-річчю від дня народження професора Самсон Олени Іларіонівни, м. Чернівці, 2021 р. (публікація, усна доповідь).
8. 82nd Lviv young scientists international conference, м. Львів, 2021 р. (публікація, стендова доповідь).
9. XV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини», м. Запоріжжя, 2021 р. (публікація, стендова доповідь).

10. Всеукраїнська науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022», м. Запоріжжя, 2022 р. (публікація, усна доповідь).

11. 82 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2022», м. Запоріжжя, 2022 р. (публікація).

12. XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини», м. Запоріжжя, 2022 р. (публікація, стендова доповідь).

13. XIX Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців, м. Харків, 2022 р. (публікація).

14. Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні проблеми науки, освіти та технологій в умовах сучасних викликів», м. Умань, 2023 р. (публікація, усна доповідь).

15. Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених BIMCO 2022-2023, м. Чернівці, 2023 р. (публікація).

16. XVI International Scientific and Practical Conference «Principles of science. Ideals, norms, values in science and style of scientific thinking», Tallinn, 2023 р. (публікація, усна доповідь).

17. Міжнародна науково-практична конференція «Теоретико-практичні аспекти розвитку науки, освіти та суспільства», м. Рівне, 2023 р. (публікація, усна доповідь).

18. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2023», м. Запоріжжя, 2023 р. (публікація, усна доповідь).

19. Міжнародна науково-практична конференція “Стан, проблеми та перспективи розвитку науки, освіти і технологій”, м. Кременчук, 2023 р. (публікація, усна доповідь).

20. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Медикаментозні і немедикаментозні можливості ведення пацієнтів у загальнолікарській практиці», м. Тернопіль, 2023 р. (усна доповідь).

21. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання вищої медичної освіти з формування практичних навичок і компетенцій лікаря загальної практики - сімейного лікаря», м. Тернопіль, 2023 р. (усна доповідь).

22. Науковий симпозіум з міжнародною участю «Раціональний менеджмент і фармацевтична опіка пацієнтів із коморбідністю в загальнолікарській практиці», м. Тернопіль, 2023 р. (усна доповідь).





На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:  
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:  
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;  
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1  
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;  
Цілісність даних: не порушена;

Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)  
Підписувач: Коновалова Марія Олександрівна 3434007281;  
Належність до Юридічної особи: ;  
Код юридичної особи в ЄДР: 3434007281;  
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 382367105294AF9704000009248E7003657F101;  
Видавець кваліфікованого сертифіката: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг;  
Тип носія особистого ключа: Захищений;  
Тип підпису: Кваліфікований;  
Сертифікат: Кваліфікований;  
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 12:22 15.02.2024;  
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)  
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 12:22 15.02.2024;  
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)