


Структурно-функціональні зміни серця й електричні порушення у хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою анемією

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

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Мета роботи – вивчити вплив супутньої анемії на особливості кардіального ремоделювання та електричні порушення у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС).

Матеріали та методи. Обстежили 89 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження II–III ФК (34 чоловіки, 55 жінок, вік – 69 (61; 72) років. Пацієнтів поділили на 2 групи: основна (n = 44) – хворі на ІХС та супутню анемію, порівняння (n = 45) – хворі на ІХС без анемії. Оцінювали результати ехокардіоскопії та добового моніторингу ЕКГ за Холтером.

Результати. Встановили, що кінцевий діастолічний і кінцевий систолічний об'єми лівого шлуночка (ЛШ) вищі у хворих основної групи (на 24,7 % (U = 60,0; p < 0,05) і 25,9 % (U = 53,5; p < 0,05) відповідно); кінцевий діастолічний і кінцевий систолічний індекси лівого шлуночка у хворих основної групи також перевищували відповідний показник групи порівняння (на 20,2 % (U = 99,5; p < 0,05) і 34,8 % (U = 98,5; p < 0,05) відповідно). Не виявили статистично значущу різницю за типами геометрії ЛШ, однак індекс маси міокарда ЛШ достовірно вищий на 12,0 % у хворих основної групи (U = 315,5; p < 0,05). Визначили: в усіх пацієнтів переважав 1 тип діастолічної дисфункції (ДД), але в основній групі спостерігали тенденцію до збільшення кількості хворих із 2 і 3 типом ДД. У хворих основної групи в активний період виявили зниження SDNNi на 31,85 % (U = 216; p < 0,05), VLF на 53,79 % (U = 176; p < 0,05); збільшення LF на 60,56 % (U = 53; p < 0,05) та SI в 2,14 раза (U = 43,5; p < 0,05). Анемія у хворих на ІХС підвищувала ризик виникнення вегетативного дисбалансу вдвічі (BP = 2,045; 95 % ДІ 1,084–3,861; p < 0,05), епізодів тахікардії в 1,5 раза (BP = 1,510; 95 % ДІ 1,047–2,178; p < 0,05) та ішемії міокарда в 2,2 раза (BP = 2,173; 95 % ДІ 1,047–4,512; p < 0,05).

Висновки. Супутня анемія у хворих на ІХС негативно впливає на структурно-геометричні властивості серця, пригнічує загальну варіабельність серцевого ритму, підвищує тонус симпатичної ланки ВНС у денний період і стрес-індекс, а також збільшує частоту та ризик виникнення вегетативного дисбалансу, епізодів тахікардії та ішемії міокарда.

Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, анемія, кардіальне ремоделювання, вегетативний дисбаланс, ішемія, тахікардія.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 5(134). С. 509-515

*E-mail: mkonovalova94@gmail.com

Structural and functional changes of the heart and electrical disorders in patients with coronary artery disease with concomitant anemia

M. O. Konovalova, N. S. Mykhailovska

The aim of the study: to investigate the effect of concomitant anemia on the features of cardiac remodeling and electrical disorders in patients with coronary artery disease (CAD).

Materials and methods. In total, 89 patients with CAD, stable angina II–III FC were examined (men – 34, women – 55, age – 69 (61; 72) years). All patients were divided into 2 groups: the main group (n = 44) consisted of patients with CAD and anemia, the comparison group (n = 45) – patients with CAD without iron-deficiency anemia. The results of echocardiography and 24-hour ECG (Holter) monitoring were analyzed.

Results. Left ventricular (LV) end-diastolic and end-systolic volume were higher in the main group by 24.7 % (U = 60.0; P < 0.05) and 25.9 % (U = 53.5, P < 0.05), respectively; end-diastolic and end-systolic left ventricular index also were higher in the main group by 20.2 % (U = 99.5; P < 0.05) and 34.8 % (U = 98.5; P < 0.05), respectively. There was no statistically significant difference in the types of LV geometry; however, the left ventricular mass index was significantly higher by 12.0 % in patients of the main group (U = 315.5; P < 0.05). The patients of both groups mostly showed diastolic dysfunction type 1, however, in the main group, there was a tendency to increase the number of patients with diastolic dysfunction type 2 and type 3. In patients of the main group, in the active period, there was a decrease in SDNNi by 31.85 % (U = 216; P < 0.05), VLF by 53.79 % (U = 176; P < 0.05); increase in LF by 60.56 % (U = 53; P < 0.05) and SI by 2.14 times (U = 43.5; P < 0.05). The presence of anemia in patients with CAD caused a twofold increase in the risk of autonomic dysfunction (BP = 2.045; 95 % CI 1.084–3.861; P < 0.05), 1.5 times increase in tachycardia episodes (BP = 1.510; 95 % CI 1.047–2.178; P < 0.05) and 2.2 times increase in myocardial ischemia (BP = 2.173; 95 % CI 1.047–4.512; P < 0.05).

Conclusions. Concomitant anemia in patients with coronary artery disease adversely affects the structural and geometric properties of the heart, leads to an overall suppression of heart rate variability, increases the sympathetic tone of the autonomic nervous system in daytime period and the stress index, as well as raises the risk of autonomic dysfunction, tachycardia and myocardial ischemia.

Key words:

coronary artery disease, anemia, cardiac remodeling, autonomic dysfunction, ischemia, tachycardia.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (5), 509-515

Внаслідок істотного збільшення в світовій популяції частки людей похилого віку не втрачає актуальності проблема коморбідної патології [1,2]. Збільшення поширеності коморбідних станів у хворих кардіологічного профілю

має важливе медико-соціальне значення, адже призводить до стійкої втрати працездатності, інвалідизації та смертності [1,3]. Серед захворювань серцево-судинної системи ішемічна хвороба серця (ІХС) – одна з головних

причин високої смертності та втрати працездатності в Україні та багатьох індустріально розвинених країнах світу, а отже є серйозною медико-економічною проблемою [4]. За даними ВООЗ, на анемію страждає майже 24,8 % населення планети [5]. Анемію діагностують у 20 % хворих на ІХС [6], у третини пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) ішемічного ґенезу [7]; вона негативно впливає на клінічний прогноз пацієнтів, а також знижує їхні функціональні можливості та якість життя [8].

У відповідь на анемічну гіпоксію з боку серцево-судинної системи виникають компенсаторні зміни: тахікардія, збільшення серцевого викиду, розширення кровоносних судин [9]. У разі тривалого перебігу анемії в результаті перевантаження серця об'ємом відбувається ремоделювання міокарда з дилатацією та гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ), клапанною недостатністю, що призводить до апоптозу та некрозу клітин міокарда, прогресування фіброзу та ХСН [10]. Потребують уточнення особливості структурно-функціонального стану серця у хворих на ІХС на тлі супутньої анемії.

Відомо, що на тлі розвитку анемічної гіпоксії відбувається суттєва активація симпатичного відділу вегетативної нервової системи (ВНС) з розвитком вегетативної дисфункції – порушенням її збалансованої активності [11–13]. Симпатичний відділ ВНС сприяє істотному посиленню процесів катаболізму, діяльності серцево-судинної системи, перерозподілу об'єму крові залежно від здатності органів протистояти гіпоксії [11,13]. Найінформативніший метод кількісного оцінювання вегетативної регуляції серцевого ритму – аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР) [14]. Зазначимо, що показники ВСР є незалежними предикторами несприятливого прогнозу в загальній популяції, а зниження ВСР пов'язане з підвищеним ризиком смерті у хворих на серцево-судинну патологію, зокрема і на ІХС [15,16].

Дослідження вегетативного балансу в дорослій популяції з анемією показало підвищення частоти серцевих скорочень у спокої та зміни загальної варіабельності серцевого ритму [15]. Втім, нині опубліковано обмежену кількість даних щодо особливостей вегетативного стану серця, аритмічних та ішемічних порушень у хворих на ІХС, що перебігає на тлі супутньої анемії.

Мета роботи

Вивчити вплив супутньої анемії на особливості кардіального ремоделювання та електричні порушення у хворих на ІХС.

Матеріали і методи дослідження

У моноцентрове подвійне відкрите дослідження в паралельних групах залучили 89 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження II–III ФК (34 чоловіки, 55 жінок, середній вік – 69 (61; 72) років). Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні в терапевтичному та кардіологічному відділеннях КНП «Міська лікарня № 4» ЗМР (м. Запоріжжя). В основну групу (n = 44) залучили хворих на ІХС із супутньою анемією (переважно залізодефіцитною), у групу порівняння (n = 45) – пацієнтів з ІХС без анемії.

Критерії залучення в дослідження: наявність інформованої згоди; вік понад 18 років; наявність анемії (Hb <130 г/л у чоловіків, <120 г/л у жінок, кількість еритроцитів – <4,0 × 10¹²/л у чоловіків, <3,7 × 10¹²/л у жінок); верифікована ІХС. Критерії виключення: відсутність інформованої згоди, діагностовані в стаціонарі гострі кровотечі, гострий коронарний синдром, ХХН III–V ст., тяжка анемія, що потребує гемотрансфузії, гемолітичні анемії, гіпо-/апластичні анемії, злоякісні пухлини, у тому числі кровотворних органів, В12-фолієводефіцитна анемія.

ІХС верифікували 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 встановили шляхом визначення рівня гемоглобіну, підрахунку кількості еритроцитів, біохімічного й імуноферментного дослідження (згідно з рекомендаціями British Society of Gastroenterology (BSG) з ведення хворих на залізодефіцитну анемію 2021 р., наказів МОЗ України № 709 від 02.11.2015 року та № 647 від 30.07.2010 року за редакцією від 29.07.2016 року). Критерій залізодефіциту – рівень феритину сироватки крові <15 нг/мл.

Показники залізодефіцитного профілю пацієнтів основної групи наведено в таблиці 1.

Усі хворі отримували базисну терапію ІХС, що передбачала призначення антитромбоцитарних препаратів, статинів, β-блокаторів, ІАПФ і нітратів тривалої дії за необхідності. Хворі на ІХС із супутньою анемією легкого ступеня тяжкості отримували заліза сульфату сухого 247,25 мг (Тардиферон, фармацевтична компанія Pierre Fabre Medicament Production), що еквівалентно 80 мг заліза (II), по 1 таблетці 1 раз на день. Хворі з супутньою анемією середнього ступеня тяжкості отримували внутрішньовенно крапельно 5 мл заліза (III) гідроксид-сахарозного комплексу (Суфер, ТОВ «Юрія-Фарм») з концентрацією 20 мг/мл (100 мг заліза) тричі на тиждень. Ефективність терапії 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.

Для оцінювання особливостей кардіального ремоделювання використали ультразвуковий діагностичний сканер MyLab 50X (eSaote, Італія). 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 (ЗС ЛШ, см) в діастолу, правого шлуночка в діастолу (ПШД, см). На основі цих даних розраховували кінцево-діастолічний (КДО ЛШ, мл) та кінцево-систолічний (КСО ЛШ, мл) об'єми, кінцево-діастолічний (КДІ ЛШ, мл/м²) і кінцево-систолічний (КСІ ЛШ, мл/м²) індекси ЛШ. Для виявлення гіпертрофії міокарда лівого шлуночка та оцінювання його типу ремоделювання визначали масу міокарда лівого шлуночка (ММ ЛШ, г), індекс маси міокарда (ІММ ЛШ, г/м²), відносну товщину стінок (ВТС) за

загальноприйнятими формулами. Гіпертрофію міокарда діагностували при значенні ІММ ЛШ понад 115 г/м² у чоловіків та 95 г/м² у жінок. Типи геометрії ЛШ визначали за класифікацією Ganaou. Для оцінювання систолічної функції ЛШ визначали фракцію викиду (ФВ, %) ЛШ за методом Simpson або методом L. Teicholz у разі супутньої фібриляції передсердь; діастолічну дисфункцію вивчали за допомогою аналізу показників трансмітрального кровотоку; індекс жорсткості міокарда ЛШ (ІЖМ ЛШ, мм рт. ст./мм) розраховували за формулою, що рекомендована Робочою групою з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії (2016 р.).

Для дослідження вегетативного стану серцево-судинної системи застосували прилад для холтерівського моніторингу ЕКГ Кардіосенс К (ХАІ-МЕДИКА, Україна). Вивчали показники ВСР за добу, в денний і нічний періоди. Користувалися часовими та спектральними показниками, що схвалені Робочою групою Європейського товариства кардіологів з вивчення варіабельності серцевого ритму.

Критерій ішемії міокарда на ЕКГ – горизонтальне або косонисхідне зниження сегмента ST на 1 мм і більше від вихідного рівня, що супроводжується або не супроводжується ангінозним синдромом і/або його еквівалентами (задишкою, відчуттям серцебиття, іррадіацією болю в ліву лопатку, ліву руку тощо); це оцінювали за записами в щоденнику пацієнта. Визначали тривалість депресії сегмента ST (хв), глибину депресії сегмента ST (мкВ). Враховували наявність і вид порушень серцевого ритму протягом доби.

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

Статистичне опрацювання даних виконали за допомогою пакету програм Statistica 13.0 (Stat Soft Inc, США № ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J). Гіпотезу щодо розподілу кількісних показників перевіряли за допомогою критерію Шапіро–Вілкі. Оскільки усі параметри не відповідали нормальному розподілу, то кількісні ознаки наведені як медіана та міжквартильний інтервал (Ме; Q25–Q75), якісні – у відсотках. Для оцінювання різниці показників використовували U-критерій Манна–Вітні (для кількісних показників) та критерій χ^2 Пірсона (для якісних ознак). Для оцінювання впливу анемічного синдрому на особливості кардіального ремоделювання та вегетативного балансу визначали відносний ризик з 95 % довірчим інтервалом (ДІ). Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

Клінічна характеристика хворих, залучених у дослідження, наведена в таблиці 2. Групи обстежених зіставні за віком, статтю пацієнтів, тривалістю ІХС і супутньою патологією. Рівень гемоглобіну на 38,7 % нижче, кількість еритроцитів на 39,0 % менше у хворих основної групи ($p < 0,05$). Анемію легкого ступеня тяжкості діагностували в 15 (34,1 %), середнього ступеня – у 29 (65,9 %) хворих основної групи.

Таблиця 1. Залізодефіцитний профіль у хворих на ІХС із супутньою анемією

Показник, одиниці вимірювання	Значення
Рівень сироваткового заліза, мкмоль/л	3,4 (1,4; 9,8)
Рівень феритину сироватки, нг/мл	5,18 (3,01; 7,92)
Загальна залізов'язувальна здатність сироватки, мкмоль/л	86,3 (85,3; 89,2)

Таблиця 2. Клінічна характеристика хворих на ІХС залежно від наявності анемії

Показник, одиниці вимірювання	Основна група (n = 44)	Група порівняння (n = 45)
Вік, роки	65,0 (59,0; 76,0)	69,0 (62,0; 72,0)
Чоловіки, n/%	14/31,8	20/44,4
Жінки, n/%	30/68,2	25/55,6
Тривалість ІХС, роки	5,0 (5,0; 15,0)	5,0 (5,0; 10,0)
Інфаркт міокарда в анамнезі, n/%	4/9	5/11
Гіпертонічна хвороба, n/%	37/84	42/93
Цукровий діабет 2 типу, n/%	4/9	8/17,7
Фібриляція передсердь, n/%	4/9	7/15,5
Рівень Hb, г/л	91,0 (82,0; 110,0)*	148,5 (138,5; 156,0)
Кількість еритроцитів, $\times 10^{12}/л$	2,62 (2,42; 3,26)*	4,30 (4,10; 4,60)

*: вірогідність різниці показників у групах хворих на ІХС із супутньою анемією та без неї ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Показники кардіального ремоделювання у хворих на ІХС залежно від наявності супутнього анемічного синдрому

Показник, одиниці вимірювання	Основна група (n = 44)	Група порівняння (n = 45)
Ао, см	2,86 (2,51; 3,23)	2,79 (2,52; 3,10)
ЛПД, см	3,86 (3,58; 4,25)	3,76 (3,56; 4,23)
КДР ЛШ, см	5,11 (4,62; 5,37)	5,0 (4,72; 5,49)
КДО ЛШ, мл	151,8 (131,9; 181,5)*	121,75 (112,0; 133,5)
КДІ, мл/м ²	77,3 (53,4; 92,8)*	64,35 (52,20; 72,1)
КСР ЛШ, см	3,22 (2,94; 3,67)	3,32 (2,95; 3,82)
КСО ЛШ, мл	62,7 (43,8; 81,0)*	49,8 (42,1; 62,2)
КСІ, мл/м ²	33,3 (26,3; 40,1)*	24,7 (21,4; 31,6)
ІЖМ ЛШ, мм рт. ст./мм	0,18 (0,13; 0,23)	0,19 (0,14; 0,21)
ТМШПд, см	1,12 (1,08; 1,16)	1,12 (1,03; 1,18)
ТЗСЛШд, см	1,10 (1,05; 1,14)	1,07 (1,03; 1,15)
ВТС ЛШ, у. о.	0,44 (0,39; 0,49)	0,44 (0,40; 0,47)
ММ ЛШ, г	242,0 (187,0; 320,0)	243,0 (209,0; 286,0)
ІММ ЛШ, г/м ²	153,5 (133,0; 171,0)*	137,0 (125,0; 157,0)
ФВ %, за Сімпсоном	54 (49,0; 61,0)	55,0 (51,0; 60,0)
СТЛА, мм рт. ст.	18,0 (14,0; 21,0)	18,0 (17,0; 21,0)
ПШд, см	3,14 (2,87; 3,31)	3,18 (2,78; 3,53)
ППд, см	3,76 (3,33; 4,27)	3,79 (3,46; 4,08)

*: вірогідність різниці показників у групах хворих на ІХС із супутньою анемією та без неї ($p < 0,05$).

Особливості кардіального ремоделювання у хворих на ІХС залежно від наявності супутнього анемічного синдрому наведені у таблиці 3.

За лінійними розмірами порожнин серця групи вірогідно не відрізнялися, проте встановлено, що показники кінцевого діастолічного та систолічного об'єму лівого шлуночка були вищими у хворих основної групи (на 24,7 % ($U = 60,0$; $p < 0,05$) і 25,9 % ($U = 53,5$; $p < 0,05$) відповідно). КДІ ЛШ у хворих основної групи на 20,2 % більший за відповідний показник групи порівняння ($U = 99,5$; $p < 0,05$), а КСІ ЛШ – на 34,8 % ($U = 98,5$; $p < 0,05$).

Під час аналізу систолічної функції лівого шлуночка (рис. 1) встановили: серед пацієнтів обох груп переважають хворі зі збереженою фракцією викиду лівого

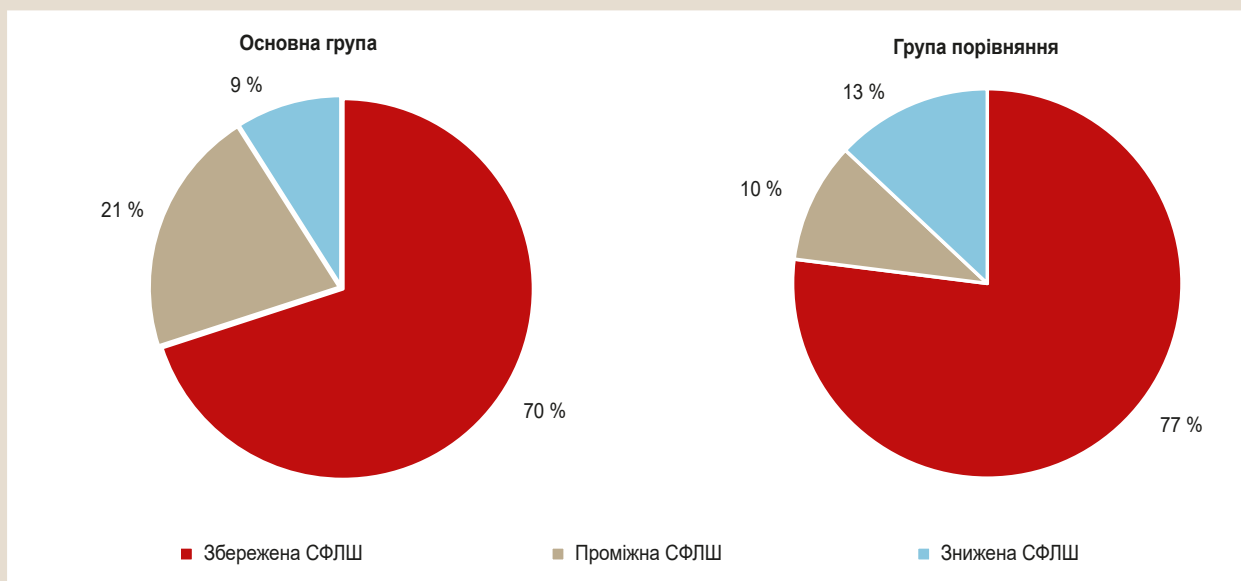


Рис. 1. Оцінювання систолічної функції лівого шлуночка в обстежених.

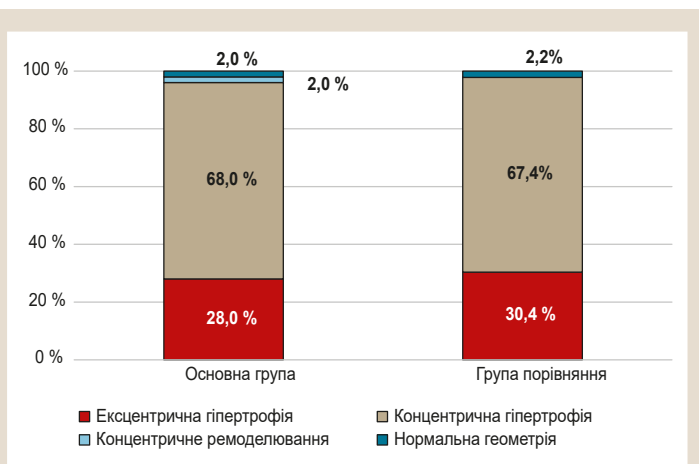


Рис. 2. Типи геометрії лівого шлуночка у хворих на ІХС залежно від наявності анемічного синдрому.

шлуночка (ФВ ЛШ): 31 (70,7 %) особа в основній групі та 35 (77,0 %) у групі порівняння. Кількість пацієнтів з проміжною ФВ ЛШ дещо більша в основній групі: 9 (20,5 %) випадків проти 4 (10,0 %) у групі порівняння, але ця різниця не досягла рівня статистичної значущості ($\chi^2 = 2,386$; $p > 0,05$). Знижена ФВ ЛШ зафіксована у 4 (9 %) пацієнтів основної групи та 6 (13 %) групи порівняння.

Поділ типів геометричної моделі лівого шлуночка у хворих на ІХС залежно від наявності анемічного синдрому наведено на рис. 2.

Визначили, що у хворих обох груп переважала концентрична гіпертрофія міокарда лівого шлуночка (68,0 % в основній групі та 67,4 % у групі порівняння). Найбільш несприятливий тип ремоделювання – ексцентричну гіпертрофію – виявили у 28,0 % пацієнтів основної групи та 30,4 % групи порівняння. В основній групі зафіксували випадки нормальної геометрії ЛШ та його

концентричного ремоделювання (по 2 %). У хворих групи порівняння випадків концентричного ремоделювання не було, а нормальну геометрію лівого шлуночка визначили в 2,2 % пацієнтів. Отже, не встановили статистично значущу різницю за типами геометрії лівого шлуночка, порівнюючи хворих на ІХС із супутньою анемією та пацієнтів без анемії. Однак ІММ ЛШ достовірно вищий на 12 % у хворих основної групи ($U = 315,5$; $p < 0,05$).

Діастолічну дисфункцію діагностували у 61 % хворих основної групи та 60 % групи порівняння. В обох групах переважав 1 тип діастолічної дисфункції – аномалія релаксації (92,6 % в основній групі та 96,0 % у групі порівняння), але в основній групі виявили тенденцію до збільшення кількості хворих із 2 і 3 типом діастолічної дисфункції.

Результати добового моніторингування ЕКГ за Холтером наведено в таблиці 4.

За середньою частотою серцевих скорочень (ЧСС) у денний і нічний періоди, максимальною, мінімальною ЧСС і циркадним індексом групи достовірно не відрізнялися. У хворих основної групи вірогідно частіше фіксували наявність тахікардії (31 (70,4 %) випадок проти 21 (46,7 %) ($\chi^2 = 5,183$; $p < 0,05$)), але різниця за кількістю епізодів тахікардії за добу та їхню тривалість статистично не значущі ($U = 145$, $U = 129$; $p > 0,05$ відповідно). Супутня анемія підвищувала ризик виникнення епізодів тахікардії в 1,5 раза ($BP = 1,510$; 95 % ДІ 1,047–2,178; $p < 0,05$). Не виявили статистично значущих відмінностей за частотою виникнення та типами екстрасистолії.

У пацієнтів основної групи достовірно частіше реєстрували епізоди ішемії міокарда (17 (38,6 %) осіб проти 8 (17,7 %) ($\chi^2 = 4,792$; $p < 0,05$)) з тенденцією до більшої тривалості депресії сегмента ST у хворих на ІХС із супутньою анемією ($U = 23,5$; $p \approx 0,07$). Проте за середньою та максимальною глибиною депресії сегмента ST групи вірогідно не відрізнялися. Наявність супутньої анемії підвищувала ризик виникнення епізодів ішемії міокарда в 2,2 раза ($BP = 2,173$; 95 % ДІ 1,047–4,512; $p < 0,05$) (табл. 5).

Особливості часових та спектральних показників BCP наведено в таблиці 6.

Під час аналізу часових параметрів BCP встановили: у хворих основної групи в активний період відбувається зниження показників, що характеризують сумарну варіабельність серцевого ритму – SDNNi (на 31,85 % порівняно з хворими групи порівняння ($U = 216$; $p < 0,05$)) та триангулярного індексу HRVT (на 22,9 % ($U = 250$; $p < 0,05$); у пасивний період SDNNi знижено на 19,6 % порівняно з хворими групи порівняння ($U = 248$; $p < 0,05$).

Аналіз спектральних показників BCP показав: у хворих основної групи в активний період відбувається збільшення LF, що характеризує симпатичний тонус, на 60,56 % ($U = 53$; $p < 0,05$), а також виявлено тенденцію до зниження HF, що характеризує парасимпатичний тонус, зниження VLF, який демонструє активність гуморальних механізмів регуляції серцевого ритму, що діють повільно, на 53,79 % ($U = 176$; $p < 0,05$), збільшення стрес-індексу SI в 2,14 раза ($U = 43,5$; $p < 0,05$). Це свідчить про істотне переваження регуляторних систем і переважання активності центральних механізмів регуляції над автономними; аналогічна тенденція до зміни цих показників зафіксована в пасивний період.

Супутня анемія вдвічі ($BP = 2,045$; 95 % ДІ 1,084–3,861) підвищувала ризик виникнення вегетативного дисбалансу шляхом збільшення співвідношення LF/HF, що частіше реєстрували у хворих основної групи ($\chi^2 = 5,374$; $p < 0,05$).

Обговорення

За даними наукової літератури, наявність анемії у хворих на ІХС призводить до ремоделювання міокарда з дилатацією та гіпертрофією лівого шлуночка, клапанною недостатністю [10]. У низці досліджень показано: наявність залізодефіциту супроводжується порушенням глобальної систолічної функції лівого шлуночка та зниженням скоротливого резерву міокарда [17–19]. Кілька експериментів на тваринах показали, що системний залізодефіцит навіть без анемії асоціюється зі структурними змінами в серці, які включають дилатацію лівого шлуночка з гіпертрофією міокарда, застійні явища в легенях і фіброз серця [17,20,21]. Крім того, експериментальні моделі з ізольованим залізодефіцитом показали кардіомегалію та порушення скорочувальної функції міокарда [17,22].

У нашому дослідженні встановили, що хворі на ІХС із супутньою анемією мають вищі показники кінцевого діастолічного та систолічного об'ємів лівого шлуночка, кінцевого діастолічного та систолічного індексів лівого шлуночка, індексу маси міокарда лівого шлуночка. Ці результати не суперечать відомостям фахової літератури. Проте ми не встановили статистично значущу різницю за частотою виявлення систолічної дисфункції лівого шлуночка та типами геометрії лівого шлуночка у хворих на ІХС із супутньою анемією порівняно з пацієнтами без анемії. Подібні результати можуть бути спричинені коморбідним фоном пацієнтів (гіпертонічна хвороба, постійна форма фібриляції передсердь).

Проаналізувавши показники трансмітрального кровотоку, визначили тенденцію до погіршення діастолічної функції у хворих із супутньою анемією, що збігається з

Таблиця 4. Показники добового монітування ЕКГ у хворих на ІХС залежно від наявності супутнього анемічного синдрому

Показник, одиниці вимірювання	Основна група (n = 44)	Група порівняння (n = 45)
Середня ЧСС за весь період, уд./хв	69,0 (65,0; 83,0)	67,0 (62,0; 70,0)
Середня ЧСС вдень, уд./хв	72,0 (66,0; 87,0)	73,0 (67,0; 79,0)
Середня ЧСС вночі, уд./хв	62,0 (57,0; 71,0)	62,0 (57,0; 65,0)
Циркадний індекс	1,17 (1,08; 1,22)	1,17 (1,14; 1,21)
Мінімальна ЧСС за весь період, уд./хв	51,0 (48,0; 55,0)	48,0 (46,0; 54,0)
Максимальна ЧСС за весь період, уд./хв	114,0 (102,0; 138,0)	111,0 (105,0; 125,0)
Кількість епізодів тахікардії, еп./добу	58,5 (19,5; 130,0)	36,0 (9,0; 76,0)
Тривалість тахікардії, хв	35,34 (16,17; 294,34)	27,00 (6,83; 125,17)
ШЕ, еп./добу	10,0 (6,0; 71,0)	8,5 (2,0; 30,0)
НШЕ, еп./добу	98,0 (57,0; 281,0)	69,0 (29,0; 275,0)

Таблиця 5. Аналіз ішемічних порушень у хворих на ІХС залежно від наявності супутнього анемічного синдрому

Показник, одиниці вимірювання	Основна група (n = 44)	Група порівняння (n = 45)
Тривалість депресії ST, хв/добу	10,0 (5,0; 15,5)	5,56 (2,50; 6,50)
Глибина депресії сегмента ST, мкВ	130,8 (120,9; 200,5)	128,0 (111,0; 205,0)
Епізод максимальної тривалості депресії сегмента ST, хв	8,25 (3,75; 18,50)	6,0 (2,5; 15,5)
Максимальна депресія ST, мкВ	157,5 (132,0; 189,0)	122,0 (115,0; 184,0)

Таблиця 6. Показники варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС залежно від наявності супутнього анемічного синдрому

Показник, одиниці вимірювання	Основна група (n = 44)	Група порівняння (n = 45)
Активний період		
mRR, мс	851,0 (753,0; 930,0)	768,0 (741,0; 892,0)
SDNN-індекс, мс	35,3 (25,1; 44,0) *	51,8 (32,1; 68,0)
rMSSD, мс	19,0 (15,0; 23,0)	25,5 (13,0; 34,0)
rMSSD, %	1,5 (0,4; 3,6)	3,9 (0,3; 11,2)
HRVT	18,1 (14,2; 23,2)*	23,5 (16,6; 34,7)
HF, мс ²	91,0 (52,5; 192,0)	202,5 (76,0; 424,0)
LF, мс ²	333,0 (211,0; 436,0)*	207,4 (120,0; 265,0)
LF/HF	2,20 (1,25; 2,5)	2,4 (1,5; 3,3)
VLF, мс ²	497,0 (305,0; 782,5)*	803,0 (376,0; 1305,0)
IC, у. о.	8,5 (5,6; 10,3)	6,0 (1,4; 10,2)
SI, у. о.	62,0 (38,0; 81,0)*	29,5 (18,0; 62,0)
Пасивний період		
mRR, мс	990,5 (847,0; 1054,0)	917,5 (870,0; 949,0)
SDNN-індекс, мс	41,8 (26,4; 62,5)*	52,0 (35,6; 76,9)
rMSSD, мс	22,0 (13,0; 34,0)	33,5 (19,0; 57,0)
rMSSD, %	2,45 (0,40; 11,55)	9,65 (1,2; 21,8)
HRVT	15,6 (10,1; 19,95)	17,15 (13,3; 25,8)
HF, мс ²	123,5 (60,0; 450,0)	261,0 (124,0; 468,0)
LF, мс ²	379,0 (182,0; 650,0)	425,0 (240,0; 721,0)
LF/HF	1,9 (1,2; 3,5)	1,8 (0,8; 2,8)
VLF, мс ²	879,0 (309,0; 1513,5)	860,0 (551,5; 1464,0)
IC, у. о.	5,3 (3,3; 9,6)	6,3 (1,3; 10,9)
SI, у. о.	106,0 (43,0; 112,0)	41,0 (23,0; 94,0)

*: вірогідність різниці показників у групах хворих на ІХС із супутньою анемією та без неї ($p < 0,05$).

даними фахових джерел. Так, у дослідженні Jacob A. Burns et al. показано, що анемія пов'язана з показниками діастолічної дисфункції, включаючи співвідношення E/A ($p < 0,05$) та E/e' ($p < 0,05$) [23].

Виявили, що у хворих на ІХС із супутньою анемією відбувається достовірне зниження сумарної варіабельності серцевого ритму в активний і пасивний періоди

внаслідок зменшення показників SDNNi та HRVT. Подібні результати отримали в дослідженні за участю дорослих осіб із дефіцитом заліза: рівні SDDN, SDANN, кількість інтервалів R-R >50 мс (SNN50) і рNN50 нижчі порівняно з показниками контрольної групи [24].

Аналіз спектральних показників VCP показав, що у хворих на ІХС із супутньою анемією збільшується LF і знижується VLF. Наші результати підтверджено даними інших фахівців. Так, у дослідженні Shinya Yamada et al. виявили: в пацієнтів із більшою шириною розподілу еритроцитів (RDW) фіксують нижчі значення потужності спектра дуже низькочастотного компонента варіабельності VLF, нахилу турбулентності TS порівняно з хворими із нормальною та низькою RDW [15].

За даними A. N. Jibhate et al., у 78 % пацієнтів із залізодефіцитною анемією виявили вегетативну дисфункцію [25]. У нашій роботі вегетативну дисфункцію вірогідно частіше реєстрували у хворих на ІХС із супутньою анемією ($\chi^2 = 5,374$; $p < 0,05$). Наявність анемії вдвічі підвищувала ризик виникнення вегетативного дисбалансу шляхом збільшення співвідношення LF/HF, епізодів тахікардії в 1,5 та ішемії міокарда у 2,2 раза; це свідчить про негативний вплив цієї коморбідної патології на перебіг ІХС.

Висновки

1. Інтенсивність процесів кардіального ремоделювання у хворих на ІХС зростає за наявності супутньої анемії, що підтверджується збільшенням об'ємних показників ЛШ (КСО ЛШ, КСІ ЛШ, КДО ЛШ, КСІ ЛШ) та ІММ ЛШ при переважанні 1 типу діастолічної дисфункції серця – порушення релаксації.

2. Супутній анемічний синдром у хворих на ІХС супроводжується зменшенням загальної варіабельності серцевого ритму (SDNNi та HRVT), підвищенням тону симпатичної ланки (LF) в денний період, збільшенням стрес-індексу (SI). Це свідчить про напруження регуляторних систем і переважання активності центральних механізмів регуляції над автономними.

3. Наявність анемії у хворих на ІХС збільшує частоту та ризик виникнення вегетативного дисбалансу вдвічі (BP = 2,045; 95 % ДІ 1,084–3,861), епізодів тахікардії в 1,5 раза (BP = 1,510; 95 % ДІ 1,047–2,178; $p < 0,05$) та ішемії міокарда в 2,2 раза (BP = 2,173; 95 % ДІ 1,047–4,512; $p < 0,05$).

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні віддаленого прогнозу у хворих на ІХС із супутньою анемією та визначенні чинників, що асоціюються з несприятливим перебігом коморбідної патології.

Фінансування

Робота виконана в межах НДР Запорізького державного медичного університету: «Клініко-патогенетичні, прогностичні та лікувально-діагностичні аспекти кардіоваскулярної патології з різними коморбідними станами», № держреєстрації 0118U007138.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 15.06.2022

Після доопрацювання / Revised: 22.07.2022

Прийнято до друку / Accepted: 28.07.2022

Відомості про авторів:

Коновалова М. О., PhD аспірант каф. загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-3387-5802](https://orcid.org/0000-0002-3387-5802)

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

Information about authors:

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

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

Список літератури

- [1] Мороз Г. З., Гідзінська І. М., Ласиця Т. С. Комплексна оцінка коморбідності в клінічній практиці: методичні підходи та практичне використання. *Клінічна та профілактична медицина*. 2021. № 2. 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)
- [2] Patterns of Multimorbidity in Middle-Aged and Older Adults: An Analysis of the UK Biobank Data / D. T. Zemedikun et al. *Mayo Clinic proceedings*. 2018. Vol. 93. Issue. 7. P. 857-866. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.02.012>
- [3] Cardiovascular disease patients have increased risk for comorbidity: A cross-sectional study in the Netherlands / C. Kendir, M. van den Akker, R. Vos, J. Metsemakers. *European Journal of General Practice*. 2018. Vol. 24. Issue. 1. P. 45-50. <https://doi.org/10.1080/13814788.2017.1398318>
- [4] Хиць А. Р. Ішемічна хвороба серця: діагностика та лікування. *Український медичний часопис*. 2019. URL: <https://www.umj.com.ua/article/163681/ishemichna-hvoroba-sertsya-diagnostika-ta-likuvannya>
- [5] WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Geneva: World Health Organization, 2020. 62 p. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331505>
- [6] Серік С. А., Ткаченко О. В. Тяжка форма анемії в пацієнтки з ішемічною хворобою серця: клінічний випадок. *Раціональна фармакотерапія*. 2020. № 3-4. С. 8-12.
- [7] Кравчун П. Г., Риндіна Н. Г. *Синдром кардіоренальної анемії*. Монографія. Харків: ФОП Мезіна В. В., 2018. 128 с.
- [8] Коваль О. А. Діагностика та корекція залізодефіцитних станів у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. *Здоров'я України*. 2020. № 4. С. 44-45.
- [9] Родіонова І. О., Губська О. Ю. *Загальні та окремі питання анемічного синдрому в клінічній практиці лікаря-інтерна*. Київ: НМУ імені О. О. Богомольця, 2019. 65 с.
- [10] Іванов В. П., Колесник М. О., Колесник О. М., Іванова Є. І. Анемії в ракурсі проблеми хронічної серцевої недостатності: патогенез і лабораторна діагностика. *Acta medica Leopoliensia*. 2018. Т. 24, № 2. С. 69-76. <https://doi.org/10.25040/aml2018.02.069>
- [11] 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.
- [12] Дозозалежний вплив тривалого активатора рецепторів еритропоетину на вегетативну регуляцію серцевої діяльності та кардіоваскулярні події у хворих, які лікуються методом гемодіалізації / Н. М. Степанова та ін. *Запорізький медичний журнал*. 2019. Т. 21, № 3. С. 346-354. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.3.169112>
- [13] Cardiac Autonomic Function with Iron Deficiency Anemia / S. A. Hamed, A. F. Elhadad, R. F. Abdel-aal, E. A. Hamed. *Journal of Neurology and Experimental Neuroscience*. 2020. Vol. 6. Issue 2. P. 51-57. <https://doi.org/10.17756/jnen.2020-075>
- [14] Лісун, Ю. Б., Углев, Є. І. Варіабельність серцевого ритму, використання та методи аналізу. *Pain, anaesthesia & intensive care*. 2020. № 4. 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)
- [15] The relationship between red cell distribution width and cardiac autonomic function in heart failure / S. Yamada et al. *Journal of Arrhythmia*. 2020. Vol. 36. Issue 6. P. 1076-1082. <https://doi.org/10.1002/joa3.12442>

- [16] 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. С. 4-7. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2016.1.64160>
- [17] Iron Deficiency in Heart Failure: Mechanisms and Pathophysiology / R. Alnuwaysir et al. *Journal of clinical medicine*. 2021. Vol. 11. Issue 1. P. 125. <https://doi.org/10.3390/jcm11010125>
- [18] Noninvasive Imaging Estimation of Myocardial Iron Repletion Following Administration of Intravenous Iron: The Myocardial-IRON Trial / J. Núñez et al. *Journal of the American Heart Association*. 2020. Vol. 9. Issue 4. P. e014254. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014254>
- [19] Sutil-Vega M., Rizzo M., Martínez-Rubio A. Anemia and iron deficiency in heart failure: a review of echocardiographic features. *Echocardiography*. 2019. Vol. 36. Issue 3. P. 585-594. <https://doi.org/10.1111/echo.14271>
- [20] A genetic mouse model of severe iron deficiency anemia reveals tissue-specific transcriptional stress responses and cardiac remodeling / A. J. Schwartz, K. Converso-Baran, D. E. Michele, Y. M. Shah. *The Journal of biological chemistry*. 2019. Vol. 294. Issue 41. P. 14991-15002. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.009578>
- [21] Iron deficiency without anemia is responsible for decreased left ventricular function and reduced mitochondrial complex I activity in a mouse model / E. Rineau et al. *International journal of cardiology*. 2018. Vol. 266. P. 206-212. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.02.021>
- [22] Iron-regulatory proteins secure iron availability in cardiomyocytes to prevent heart failure / S. Haddad et al. *European heart journal*. 2017. Vol. 38. Issue 5. P. 362-372. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw333>
- [23] Lack of Association Between Anemia and Intrinsic Left Ventricular Diastolic Function or Cardiac Mechanics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / J. A. Burns et al. *The American journal of cardiology*. 2018. Vol. 122. Issue 8. P. 1359-1365. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.06.045>
- [24] Lopresti A. L. Association between Micronutrients and Heart Rate Variability: A Review of Human Studies. *Advances in Nutrition*. 2020. Vol. 11. Issue 3. P. 559-575. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz136>
- [25] Jibhkate A., Lath R. Assessing severity of involvement of autonomic functions in iron-deficiency anemia patients. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*. 2019. Vol. 9. Issue 5. P. 429-433. <https://doi.org/10.5455/njppp.2019.9.0307912032019>
- patogenezi i laboratorna diagnostyka [Anemia from the perspective of the problem of chronic heart failure: pathogenesis and laboratory diagnosis]. *Acta medica Leopoliensis*, (2), 69-76. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.25040/aml2018.02.069>
- [11] Bogdanova N. O., Pogorela N. H., Lukyanetz E. A. (2021). Rol hipoksii u rozvytku deiakykh patolohichnykh staniv ta zloiakysnykh pukhlyh [The role of hypoxia in the development of some pathological conditions and malignant tumors]. *Fiziolohichnyi zhurnal*, 67(2), 53-66. [in Ukrainian].
- [12] Stepanova, N. M., Kolesnyk, M. O., & Novakivskyy, V. V. (2019). Dozozaleznyy vplyv tryvaloho aktyvatora retseptoriv erytropoetynu na vehetatyvnu rehulatsiiu sertssevoi diialnosti ta kardiovaskularni podii u khvorykh, yaki likuiutsia metodom hemodiafiltratsii [Dose-dependent effect of long-term erythropoietin receptor activator on autonomic regulation of cardiac activity and cardiovascular events in patients treated with hemodiafiltration]. *Zaporozhye medical journal*, 21(3), 346-354. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.3.169112>
- [13] Hamed, S. A., Elhadad, A. F., Abdel-aal, R. F., & Hamed, E. A. (2020). Cardiac Autonomic Function with Iron Deficiency Anemia. *Journal of Neurology and Experimental Neuroscience*, 6(2), 51-57. <https://doi.org/10.17756/jnen.2020-075>
- [14] Lisun, Yu. B., & Uhlev, Ye. I. (2020). Variabelnist sertssevoho rytmu, vykorystannia ta metody analizu [Heart rate variability, applying and methods of analysis]. *Pain, anaesthesia & intensive care*, (4), 83-89. [https://doi.org/10.25284/2519-2078.4\(93\).2020.220693](https://doi.org/10.25284/2519-2078.4(93).2020.220693)
- [15] Yamada, S., Yoshihisa, A., Kaneshiro, T., Amami, K., Hijioka, N., Oikawa, M., & Takeishi, Y. (2020). The relationship between red cell distribution width and cardiac autonomic function in heart failure. *Journal of arrhythmia*, 36(6), 1076-1082. <https://doi.org/10.1002/joa3.12442>
- [16] Syvolap, V. D., Zemlianyi, Ya. V., & Nazarenko, O. V. (2016). Elektrychna aktyvnist miokarda za danymi dobovoho monitoruvannia EKH u khvorykh na sertssevu nedostatnist z zberezenoiu fraktsiieu vykydu ta bezsymptomnoi diastolichnoi dysfunksiiu [Myocardial electrical activity according to daily ECG monitoring in patients with heart failure with preserved ejection fraction and asymptomatic diastolic dysfunction]. *Zaporozhye medical journal*, (1), 4-7. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2016.1.64160>
- [17] Alnuwaysir, R., Hoes, M. F., van Veldhuisen, D. J., van der Meer, P., & Beverborg, N. G. (2021). Iron Deficiency in Heart Failure: Mechanisms and Pathophysiology. *Journal of clinical medicine*, 11(1), 125. <https://doi.org/10.3390/jcm11010125>
- [18] Núñez, J., Miñana, G., Cardells, I., Palau, P., Llàcer, P., Fàlica, L., Almenar, L., López-Lereu, M. P., Monmeneu, J. V., Amiguet, M., González, J., Serrano, A., Montagud, V., López-Vilella, R., Valero, E., García-Blas, S., Bodí, V., de la Espriella-Juan, R., Lupón, J., Navarro, J., ... Myocardial-IRON Investigators. (2020). Noninvasive Imaging Estimation of Myocardial Iron Repletion Following Administration of Intravenous Iron: The Myocardial-IRON Trial. *Journal of the American Heart Association*, 9(4), e014254. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014254>
- [19] Sutil-Vega, M., Rizzo, M., & Martínez-Rubio, A. (2019). Anemia and iron deficiency in heart failure: a review of echocardiographic features. *Echocardiography*, 36(3), 585-594. <https://doi.org/10.1111/echo.14271>
- [20] Schwartz, A. J., Converso-Baran, K., Michele, D. E., & Shah, Y. M. (2019). A genetic mouse model of severe iron deficiency anemia reveals tissue-specific transcriptional stress responses and cardiac remodeling. *The Journal of biological chemistry*, 294(41), 14991-15002. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.009578>
- [21] Rineau, E., Gaillard, T., Gueguen, N., Procaccio, V., Henrion, D., Prunier, F., & Lasocki, S. (2018). Iron deficiency without anemia is responsible for decreased left ventricular function and reduced mitochondrial complex I activity in a mouse model. *International journal of cardiology*, 266, 206-212. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.02.021>
- [22] Haddad, S., Wang, Y., Galy, B., Korf-Klingebiel, M., Hirsch, V., Baru, A. M., Rostami, F., Rebol, M. R., Heineke, J., Flögel, U., Groos, S., Renner, A., Toischer, K., Zimmermann, F., Engell, S., Jordan, J., Bauersachs, J., Hentze, M. W., Wollert, K. C., & Kempf, T. (2017). Iron-regulatory proteins secure iron availability in cardiomyocytes to prevent heart failure. *European heart journal*, 38(5), 362-372. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw333>
- [23] Burns, J. A., Sanchez, C., Beussink, L., Daruwalla, V., Freed, B. H., Selvaraj, S., & Shah, S. J. (2018). Lack of Association Between Anemia and Intrinsic Left Ventricular Diastolic Function or Cardiac Mechanics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *The American journal of cardiology*, 122(8), 1359-1365. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.06.045>
- [24] Lopresti, A. L. (2020). Association between Micronutrients and Heart Rate Variability: A Review of Human Studies. *Advances in nutrition*, 11(3), 559-575. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz136>
- [25] Jibhkate, A., & Lath, R. (2019). Assessing severity of involvement of autonomic functions in iron-deficiency anemia patients. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 9(5), 429-433. <https://doi.org/10.5455/njppp.2019.9.0307912032019>

References

- [1] Moroz, H. Z., Hlidyńska, I. M. & Lasytsia, T. S. (2021). Kompleksna otsinka komorbidnosti v klinichni praktysii: metodychni pidkhody ta praktychne vykorystannia [Comprehensive assessment of comorbidity in clinical practice: methodical approaches and practical use]. *Klinichna ta profilaktychna medytsyna*, (2), 32-38. [in Ukrainian]. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(16\).2021.04](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(16).2021.04)
- [2] Zemedikun, D. T., Gray, L. J., Khunti, K., Davies, M. J., & Dhalwani, N. N. (2018). Patterns of Multimorbidity in Middle-Aged and Older Adults: An Analysis of the UK Biobank Data. *Mayo Clinic proceedings*, 93(7), 857-866. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.02.012>
- [3] Kendir, C., van den Akker, M., Vos, R., & Metsemakers, J. (2018). Cardiovascular disease patients have increased risk for comorbidity: A cross-sectional study in the Netherlands. *The European journal of general practice*, 24(1), 45-50. <https://doi.org/10.1080/13814788.2017.1398318>
- [4] Khyts, A. R. (2019). Ishemichna khvoroba sertsia: diahnozyka ta likuvannia [Ischemic heart disease: diagnosis and treatment]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. [in Ukrainian]. <https://www.umj.com.ua/article/163681/ishemichna-hvoroba-sertsya-diahnostika-ta-likuvannia>
- [5] World Health Organization. (2020). *WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations*. World Health Organization. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331505>
- [6] Serik, S. A., & Tkachenko, O. V. (2020). Tiazhka forma anemii v patsientykh z ishemichnoi khvoroboiu sertsia: klinichnyi vyypadok [A severe form of anemia in a patient with coronary heart disease: a clinical case]. *Ratsionalna farmakoterapiia*, (3-4), 8-12. [in Ukrainian].
- [7] Kravchun, P. H., & Ryndina, N. H. (2018). *Syndrom kardioresenalnoi anemii* [Cardioresenal anemia syndrome]. Kharkiv: FOP Mezina V.V. [in Ukrainian].
- [8] Koval, O. A. (2020). Diahnozyka ta korektsiia zalozodefitynykh staniv u patsientykh iz sertssevo-sudynnykh zakhvoruvanniamy [Diagnosis and correction of iron deficiency conditions in patients with cardiovascular diseases]. *Zdorovia Ukrainy*, (4), 44-45. [in Ukrainian].
- [9] Rodionova, I. O., & Hubska, O. Yu. (2019). *Zahalni ta okremi pytannia anemichnoho syndromu v klinichni praktysii likaria-interna* [General and specific issues of anemic syndrome in the clinical practice of an intern doctor]. Kyiv, NMu imeni O.O. Bohomoletsia. [in Ukrainian].
- [10] Ivanov, V. P., Kolesnyk, M. O., Kolesnyk, O. M., & Ivanova, Ye. I. (2018). Anemii v rakursi problemy khronichnoi sertssevoi nedostatnosti: