

Особливості змін електричної активності та варіабельності серцевого ритму в пацієнтів з ішемічною хворобою серця залежно від ступеня супутнього залізодефіциту

М. О. Коновалова^{ID}*A-E, Н. С. Михайловська^{ID}A,B,C,E,F

Запорізький державний медико-фармацевтичний 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 – оцінити зміни електричної активності та варіабельності серцевого ритму (ВСР) у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) залежно від ступеня залізодефіциту (ЗД) та з'ясувати їхній зв'язок із ферокінетичними показниками.

Матеріали та методи. Обстежили 90 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження II–III ФК (35 чоловіків, 55 жінок; вік – 69 (61; 72) років). Хворих поділили на чотири клінічні групи: I (n = 16) – пацієнти з супутньою залізодефіцитною анемією (ЗДА) легкого та середнього ступенів тяжкості; II (n = 15) – з абсолютним латентним ЗД; III (n = 14) – з функціональним латентним ЗД; IV (n = 45) – пацієнти з ІХС без порушень ферокінетики. Дослідили аритмічні порушення й особливості ВСР протягом доби, в денний і нічний періоди, а також їхні взаємозв'язки з показниками обміну заліза та клінічної гемограми. Статистично результати опрацювали в програмі «Statistica 13.0».

Результати. У хворих на ІХС із супутньою ЗДА виявили тенденцію до більшого значення середньої частоти серцевих скорочень (ЧСС) протягом доби (U = 14,0; p ≈ 0,08), тривалості тахікардії (U = 20,0; p ≈ 0,06); зафіксували достовірно більшу кількість шлуночкових екстрасистол – в 2,4 раза (U = 7,0; p < 0,05) порівняно з обстеженими без порушень обміну заліза. Не встановили значущих відмінностей за ЧСС, епізодами тахікардії та кількістю аритмічних порушень у хворих на ІХС із ЗД різних ступенів.

Під час аналізу часових показників ВСР встановлено: порівняно з пацієнтами без порушень обміну заліза у хворих із супутнім ЗД різних ступенів відбувається зменшення загальної ВСР внаслідок зниження SDNN-індексу, rMSSD (%) та триангулярного індексу HRVT і в активний, і в пасивний періоди. Аналіз спектральних показників ВСР у хворих I–III груп показав пригнічення парасимпатичної активності вегетативної нервової системи за показником HF. Наявність супутньої ЗДА характеризувалась максимальними змінами показників ВСР і переважанням центральних механізмів регуляції ВСР над автономним, що підтверджено достовірним збільшенням індексу централізації IC та стрес-індексу SI. Шляхом кореляційного аналізу встановлено низку зв'язків між показниками обміну заліза та ВСР у хворих на ІХС із супутньою ЗДА та латентним ЗД. Втім, вірогідних кореляційних взаємозв'язків між показниками ВСР і ферокінетики у хворих із супутнім функціональним ЗД не зафіксовано.

Висновки. Зменшення запасів заліза в організмі внаслідок зменшення його тканинного та транспортного фондів супроводжується змінами електричної активності серця, прогресивною редукцією загальної варіабельності серцевого ритму, вегетативним дисбалансом у напрямі пригнічення активності парасимпатичного домену. Це підтверджено відповідними кореляціями з показниками ферокінетики.

Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, латентний залізодефіцит, функціональний залізодефіцит, анемія, електрична активність серця, вегетативна дисфункція, ферокінетика.

Запорізький медичний журнал.
2023. Т. 25, № 6(141).
С. 493-500

*E-mail:
mkonovalova94@gmail.com

The peculiarities of changes in myocardial electrical activity and heart rate variability in patients with coronary artery disease depending on the stage of concomitant iron deficiency

M. O. Konovalova, N. S. Mykhailovska

The aim of the study: to assess changes in myocardial electrical activity and heart rate variability (HRV) in patients with coronary artery disease (CAD) depending on the stage of iron deficiency (ID) and identify their relationship with ferrokinetic parameters.

Materials and methods. In total, 90 patients with CAD, stable angina II–III FC were examined (men – 35, women – 55, age – 69 (61; 72) years). The patients were divided into 4 groups: the 1st group (n = 16) consisted of patients with concomitant ID anemia (IDA) of mild and moderate severity, the 2nd (n = 15) – with latent ID, the 3rd (n = 14) – with functional ID, the 4th (n = 45) – patients with CAD without iron metabolism disorders. The HRV features during 24 hours, daytime and nighttime as well as their relationships with ferrokinetic and hematological parameters were analyzed. The data analysis was performed using Statistica 13.0.

Results. CAD patients with concomitant IDA demonstrated a tendency to have a higher average daytime heart rate value (U = 14.0; p ≈ 0.08), a longer duration of tachycardia (U = 20.0; p ≈ 0.06), and a significantly greater number (2.4 times) of ventricular extrasystoles (VE) (U = 7.0; p < 0.05) compared to patients without iron metabolism disorders. There were no statistically significant differences in heart rate, episodes of tachycardia, and the number of arrhythmic events in CAD patients with different stages of ID.

During the temporal analysis of HRV indicators, patients with different stages of concomitant ID demonstrated a decrease in overall HRV due to SDNN-index, rMSSD (%) and HRVT triangular index both in active and passive periods as compared to patients without iron metabolism disorders. Spectral analysis of HRV has revealed reduced parasympathetic activity of the autonomic nervous system due to HF indicator in patients of the 1st–3rd groups. The presence of concomitant IDA was characterized by maximum changes in HRV indicators and the predominance of central mechanisms of HRV regulation over autonomic ones, which was

Key words:

coronary artery disease, latent iron deficiency, functional iron deficiency, anemia, myocardial electrical activity, autonomic dysfunction, ferrokinetic.

Zaporozhye medical journal,
2023. 25(6), 493-500

confirmed by a significant increase in the centralization index (IC) and stress index (SI). For CAD patients with concomitant IDA and latent ID, a number of relationships between ferrokinetic and HRV parameters was found. There were no statistically significant correlations between indicators of iron metabolism and HRV in patients with CAD and functional ID.

Conclusions. The decrease in iron stores in the body due to its tissue and transport reserves is accompanied by changes in the myocardial electrical activity, a progressive reduction in heart rate variability, autonomic dysfunction towards a suppression of the parasympathetic domain activity, confirming the relevant correlations with the ferrokinetic parameters.

Коморбідність захворювань визнано загальносвіттовою проблемою сучасної медицини, а її дослідження є одним із найважливіших шляхів удосконалення діагностики та персоналізованого лікування пацієнтів із поєднаною патологією [1,2]. Анемія та залізодефіцит (ЗД) – один із коморбідних станів, що доволі часто виникає у пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи, зокрема з ішемічною хворобою серця (ІХС) [3,4].

Спільною патогенетичною ланкою для цих захворювань є дезадаптація вегетативної нервової системи (ВНС). Відомо, що ВНС – важливий механізм, який регулює реакцію організму на вплив різних стресових факторів, і тому зазнає негативного впливу при ІХС та анемії [5,6]. Стан гіпоксії, що супроводжує анемію, негативно впливає на електричну активність міокарда. Так, за даними міжнародних досліджень, ЕКГ-зміни виявляють у 86,6 % пацієнтів з анемією без супутньої серцевої патології [7]. У цих хворих найчастіше діагностують синусову тахікардію, синусову аритмію, різні порушення внутрішньошлуночкової провідності, фібриляцію та тріпотіння передсердь [8,9,10]. У пацієнтів зі шлуночковими тахіаритміями та супутньою анемією достовірно частіше реєструють випадки серцевої смерті через 24 години після госпіталізації порівняно з хворими без анемії [11].

Зазначимо, що зміни електричної активності міокарда виявляють також в осіб з ізольованим залізодефіцитом. ЗД супроводжується синдромом порушення збалансованої активності ВНС, частота виникнення та інтенсивність якого залежать від ступеня ЗД [12,13,14,15]. У результаті дослідження Emre Yılmaz [16] встановлено: низький рівень заліза може підвищувати аритмогенну чутливість міокарда через збільшення наявності фрагментованих QRS, інтервалу $T_{peak} - T_{end}$ (Tr-e), співвідношення Tr-e/QT і Tr-e/QTc.

За даними фахової літератури [17], анемія та ЗД пов'язані з дисбалансом регуляції варіабельності серцевого ритму (BCP) у пацієнтів зі стабільною ІХС, що потенційно може опосередковувати їхній зв'язок із підвищеною частотою виникнення фатальних і нефатальних кардіоваскулярних подій.

Отже, зниження запасів заліза в організмі спричиняє індукцію та прогресування ІХС. Тому вивчення особливостей вегетативних та електричних порушень у хворих на ІХС залежно від ферокінетичного фенотипу (функціональний, латентний та абсолютний) для пошуку оптимальних схем відновного лікування таких хворих є актуальним, а отже доцільними є нові наукові дослідження.

Мета роботи

Оцінити зміни електричної активності та варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з ішемічною хворобою серця залежно від ступеня залізодефіциту та з'ясувати їхній зв'язок із ферокінетичними показниками.

Матеріали і методи дослідження

Під спостереженням перебували 90 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження II–III ФК (35 чоловіків, 55 жінок; вік – 69 (61; 72) років), які перебували на стаціонарному лікуванні на базі терапевтичного та кардіологічного відділень КНП «Міська лікарня № 4» ЗМР (м. Запоріжжя).

Враховуючи показники ферокінетики та клінічної гемограми, всіх пацієнтів поділили на 4 клінічні групи: у I групу (n = 16) залучили хворих на супутню залізодефіцитну анемію (ЗДА) легкого та середнього ступенів тяжкості; у II (n = 15) – з абсолютним латентним ЗД; у III – з функціональним латентним ЗД; IV – група порівняння (n = 45), в яку включили пацієнтів з ІХС без порушень ферокінетики. Усі групи пацієнтів зіставні за статтю, віком і коморбідним фоном.

Критерій ЗДА – зниження рівнів гемоглобіну (Hb у венозній крові <130 г/л у чоловіків та <120 г/л у жінок), сироваткового заліза (СЗ) <8,8 нмоль/л, феритину <100 мкг/л, насичення трансферину залізом (НТЗ) <20 %. У цій групі 8 осіб мали супутню ЗДА легкого ступеня тяжкості (Hb – 110,5 (106,0; 114,5) г/л), 8 пацієнтів – помірного (Hb – 87,0 (83,5; 92,5) г/л).

Абсолютний латентний залізодефіцит діагностували, якщо одержували такі показники: Hb у венозній крові >130 г/л у чоловіків, >120 г/л у жінок; СЗ <8,8 нмоль/л; феритин <100 мкг/л, НТЗ <20 % [18,19]. Функціональний ЗД визначали, якщо Hb у венозній крові становив >130 г/л у чоловіків, >120 г/л у жінок, СЗ <8,8 нмоль/л, феритин – у межах 100–299 мкг/л, НТЗ <20 % [20].

Верифікацію ІХС здійснили згідно з рекомендаціями European Society of Cardiology (ESC) з діагностики та лікування хронічного коронарного синдрому 2019 р. та відповідно до чинного уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» (наказ МОЗ від 23.12.2021 № 2857). Для діагностики супутнього анемічного синдрому використали рекомендації British Society of Gastroenterology (BSG) з ведення хворих на залізодефіцитну анемію 2021 р., накази МОЗ України від 02.11.2015 № 709 та від 30.07.2010 № 647 (за редакцією від 29.07.2016 р.). Діагностику та верифікацію ЗД здійснили за критеріями, що адаптовані для пацієнтів із патологією серцево-судинної системи [18,19,20].

Критерії залучення в дослідження: документально підтверджена добровільна згода на участь, повноліття, підтверджена ІХС, наявність порушень обміну заліза. Критерії виключення з дослідження: відсутність згоди на участь; виникнення гострої кровотечі в період стаціонарного лікування; задокументовані крововтрати протягом останніх 6 місяців; Hb у венозній крові <80 г/л; онкологічні захворювання, зокрема гемобластози; гемолітична, гіпо-/апластична, мегалобластна анемія; терапія внутрішньовенними препаратами заліза тривалістю 3 місяці; ХСН з

ФВ ≤ 40 % або ІV ФК за NYHA; ШКФ ≤ 59 мл/хв/1,73 м²; виникнення гострого коронарного синдрому або гострого порушення мозкового кровообігу; перенесений інфаркт міокарда, інсульт протягом останніх 3 місяців; наявність імплантованого електрокардіостимулятора або необхідність імплантації; тяжка коморбідна патологія, що супроводжується органом недостатністю; психоневрологічні розлади тяжкого ступеня.

Під час роботи дотримувалися морально-етичних норм біоетики відповідно до правил ICH/GCP, Гельсінської декларації прав людини (1964 р.), Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 р.), а також чинного законодавства України.

Аналіз ферокінетичних показників: феритину, СЗ, загальної залізов'язувальної здатності сироватки (ЗЗЗС) – здійснили в клініко-біохімічній лабораторії ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Для визначення латентної залізов'язувальної здатності сироватки (латентна ЗЗС) обраховували різницю рівнів ЗЗЗС і СЗ. Насичення трансферину залізом (НТЗ) розраховували за формулою: $\text{НТЗ (\%)} = \text{СЗ} \times 100 / \text{ЗЗЗС}$.

Як референтні величини ферокінетичних показників використали такі: 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 %.

Оцінювали частоту виникнення порушень серцевого ритму та показники ВСР протягом доби, у денний та нічний періоди за допомогою апарата «Кардіосенс К» (ХАІ МЕДИКА, Україна). Користувалися часовими та спектральними показниками ВСР, що рекомендовані робочою групою Європейського товариства кардіологів з вивчення варіабельності серцевого ритму:

– 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, наведений у мс;

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

– LF – потужність низькочастотного спектра кардіоінтервалограм у діапазоні 0,04–0,15 Гц, обрахована методом швидкого перетворення Фур'є, наведена в мс², характеризує симпатичний тонус;

– HF – потужність високочастотного спектра кардіоінтервалограм у діапазоні 0,15–0,40 Гц, обрахована методом швидкого перетворення Фур'є, виражена в мс², характеризує парасимпатичний тонус;

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

– VLF – потужність спектра дуже низькочастотного компонента варіабельності у % від сумарної потужності коливань;

– IC – індекс централізації, що показує баланс між активністю сегментарного та надсегментарного контурів вегетативного управління;

– SI – стрес-індекс, що характеризує рівень централізації управління серцевим ритмом (психоемоційне напруження, рівень фізіологічного стресу).

Статистично дані опрацювали відповідно до сучасних вимог, застосували програму «Statistica 13.0» (Stat Soft Inc, США, № ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J). За допомогою критерію Шапіро–Вілкі перевірили гіпотезу щодо розподілу кількісних показників. Враховуючи, що всі проаналізовані показники не відповідали закону нормального розподілу, кількісні ознаки наведено як медіани та міжквартильні інтервали (Me (Q25; Q75)), якісні – у відсотках. Для оцінювання відмінностей між групами використали ранговий аналіз Краскела–Воєлліса, надалі виконували попарне зіставлення за допомогою U-критерію Манна–Вітні з поправкою Бонферроні. Взаємозалежність між показниками клінічної гемограми, обміну заліза та ВСР оцінювали шляхом кореляційного аналізу з розрахунком коефіцієнта кореляції Спірмена. Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

Особливості стану гематологічних і ферокінетичних показників у хворих на ІХС залежно від ступеня залізодефіциту наведено в попередній публікації [21].

За результатами добового моніторингу ЕКГ за Холтером (табл. 1), у хворих на ІХС із супутньою ЗДА визначили тенденцію до більшого значення середньої частоти серцевих скорочень (ЧСС) протягом усього періоду спостереження, ніж у хворих без порушень обміну заліза ($U = 14,0$; $p \approx 0,08$) та хворих із супутнім функціональним латентним ЗД ($U = 7,0$; $p \approx 0,06$). Крім того, у групі пацієнтів з ІХС та ЗДА встановлено вірогідно більшу кількість шлуночкових екстрасистол (ШЕ) – у 2,4 раза ($U = 7,0$; $p < 0,05$), а також тенденцію до більшої тривалості епізодів тахікардії ($U = 20,0$; $p \approx 0,06$) порівняно з хворими без порушень обміну заліза. Не встановили значущих відмінностей за кількістю аритмічних порушень у хворих на ІХС із ЗД різних ступенів.

Показники варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС залежно від стану обміну заліза наведено в таблиці 2.

У результаті аналізу часових показників ВСР встановлено: у хворих на ІХС і супутню ЗДА відбувається зменшення загальної ВСР і в активний, і в пасивний періоди порівняно з пацієнтами без порушень обміну заліза. Так, порівняно з групою пацієнтів без порушень ферокінетики у хворих на ЗДА зафіксовано зменшення в активний період SDNN-індексу на 38,7 % ($U = 50,0$; $p < 0,05$) та rMSSD (%) на 48,2 % ($U = 52,5$; $p < 0,05$); у пасивний період – SDNN-індексу на 51,3 % ($U = 5,0$; $p < 0,05$). Крім того, у хворих на ЗДА виявили тенденцію до нижчого значення SDNN-індексу в активний період порівняно з пацієнтами з функціональним ЗД ($U = 17,0$; $p \approx 0,05$). Триангулярний індекс HRVT, який характеризує сумарну ВСР, в активний період у хворих із ЗДА на 44,6 % менший, ніж у групі без порушень обміну заліза ($U = 6,0$; $p < 0,05$).

У хворих з абсолютним латентним ЗД зміни часових параметрів ВСР визначили переважно в нічні години. Це підтверджено достовірним зменшенням SDNN-індексу

Таблиця 1. Електрична активність серця у хворих на ІХС залежно від ступеня ЗД

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ІХС із супутнім ЗД (n = 44)			Хворі на ІХС без супутнього ЗД (n = 45)
	ЗДА (n = 16)	Абсолютний латентний ЗД (n = 15)	Функціональний латентний ЗД (n = 14)	
Середня ЧСС за добу, уд./хв	78,5 (67,0; 88,0)	73,0 (63,0; 78,5)	65,0 (63,5; 73,0)	64,0 (59,0; 78,0)
Середня ЧСС вдень, уд./хв	80,0 (72,0; 92,0)	77,5 (69,0; 83,0)	68,5 (65,5; 77,5)	76,0 (68,5; 88,0)
Середня ЧСС вночі, уд./хв	69,5 (61,0; 81,5)	63,5 (57,0; 69,0)	59,5 (55,5; 67,0)	60,0 (55,0; 70,0)
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	50,0 (47,5; 61,5)	51,0 (47,0; 56,0)	50,5 (46,0; 54,5)	51,5 (47,0; 56,0)
Максимальна ЧСС за добу, уд./хв	101,5 (91,0; 128,5)	135,0 (106,0; 146,0)	120,0 (109,0; 138,0)	126,0 (107,0; 146,0)
Кількість епізодів тахікардії, еп./добу	112,5 (69,0; 147,0)	106,5 (12,0; 131,0)	87,5 (16,0; 96,0)	96,5 (26,0; 118,5)
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	27,5 (17,0; 382,5)*	18,5 (5,0; 50,0)	23,0 (5,0; 104,0)	11,5 (2,0; 82,0)
НШЕ, еп./добу	95,5 (63,0; 799,5)	90,0 (54,0; 255,0)	78,0 (35,5; 110,5)	79,5 (29,5; 290,5)

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

Таблиця 2. Показники варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС залежно від ступеня ЗД

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ІХС із супутнім ЗД (n = 44)			Хворі на ІХС без супутнього ЗД (n = 45)
	ЗДА (n = 16)	Абсолютний латентний ЗД (n = 15)	Функціональний латентний ЗД (n = 14)	
Активний період				
mRR, мс	852,0 (711,0; 927,5)	771,0 (741,0; 925,0)	859,0 (734,0; 929,0)	769,0 (741,0; 908,0)
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	20,0 (15,0; 35,0)	24,0 (12,0; 33,0)	19,5 (19,0; 22,0)	34,0 (30,0; 41,0)
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	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 ²	85,5 (47,5; 364,5)*	111,0 (76,0; 222,0)*	141,5 (88,5; 188,5)*	222,0 (76,0; 424,0)
LF, мс ²	387,0 (186,0; 576,5)	241,0 (189,0; 309,0)	271,5 (57,0; 736,5)	250,5 (169,0; 347,0)
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)
VLF, мс ²	456,0 (355,0; 624,0)*	576,5 (378,0; 705,5)*	498,5 (235,5; 1175,5)*	873,0 (562,0; 1586,0)
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.	64,0 (48,0; 150,0)*	38,0 (21,5; 64,0)	50,0 (38,0; 62,0)	29,0 (16,0; 62,0)
Пасивний період				
mRR, мс	996,0 (779,0; 1047,0)	981,0 (900,5; 1052,0)	995,5 (895,5; 1052,5)	938,5 (882,0; 1024,0)
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	25,5 (12,0; 35,0)	27,0 (16,0; 38,0)	24,0 (21,0; 30,0)	36,0 (19,0; 57,0)
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 ²	142,0 (70,0; 406,0)*	206,9 (120,0; 294,0)*	172,0 (109,5; 364,0)*	685,0 (387,0; 1015,0)
LF, мс ²	426,0 (158,5; 846,5)	419,5 (158,5; 846,5)	367,0 (113,5; 849,5)	316,0 (240,0; 485,0)
LF/HF	1,65 (1,05; 3,55)	1,90 (1,10; 3,25)	2,0 (1,05; 2,35)	1,90 (0,80; 3,30)
VLF, мс ²	744,0 (386,5; 1030,5)*	880,0 (577,0; 2310,0)	936,0 (405,0; 1403,0)	958,0 (577,0; 2310,0)
IC, у. о.	4,9 (2,5; 5,7)	4,4 (2,4; 7,3)	4,0 (2,7; 5,3)	4,4 (1,3; 10,9)
SI, у. о.	106,0 (61,0; 112,0)*	78,0 (55,0; 203,0)	70,5 (32,0; 109,0)	39,5 (23,0; 94,0)

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

на 35 % ($U = 4,0$; $p < 0,05$) та rMSSD (%) на 58 % ($U = 23,5$; $p < 0,05$) у пасивний період порівняно з пацієнтами з ІХС без порушень ферокінетики. Зауважимо, що виявили лише тенденцію до нижчого значення SDNN-індексу в активний період ($U = 7,0$; $p \approx 0,07$).

У пацієнтів із супутнім функціональним ЗД визначили зміни часових параметрів ВСР переважно в денний період: зменшення SDNN-індексу в активний період на 35 % ($U = 19,0$; $p < 0,05$), rMSSD (%) на 55 % ($U = 35,0$; $p < 0,05$), триангулярного індексу HRVT на 45 % ($U = 1,0$; $p < 0,05$) – порівняно з відповідними показниками пацієнтів без порушень обміну заліза. У пасивний період достовірних змін зазнав лише rMSSD (%), який зменшився на 56 % ($U = 8,0$; $p < 0,05$).

Аналіз спектральних показників ВСР показав пригнічення активності парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи за показником HF, що свідчив про зменшення вагусного тону в модуляції серцевого ритму в усіх групах хворих із ЗД. Так, у пацієнтів із ЗДА цей показник в активний період на 61 % менший, у пасивний – в 4,8 раза нижчий, ніж у групі без супутнього ЗД ($U = 80,0$ та $U = 69,0$ відповідно; $p < 0,05$). У пацієнтів із латентним ЗД в активний період виявили достовірне зменшення HF вдвічі ($U = 8,5$; $p < 0,05$), у пасивний – в 3,3 раза ($U = 2,0$; $p < 0,05$) порівняно з хворими без порушень ферокінетики. В осіб із функціональним ЗД цей показник зменшений і в активний, і в пасивний періоди – на 36 % ($U = 15,0$; $p < 0,05$) та в 3,3 раза ($U = 1,0$; $p < 0,05$) відповідно.

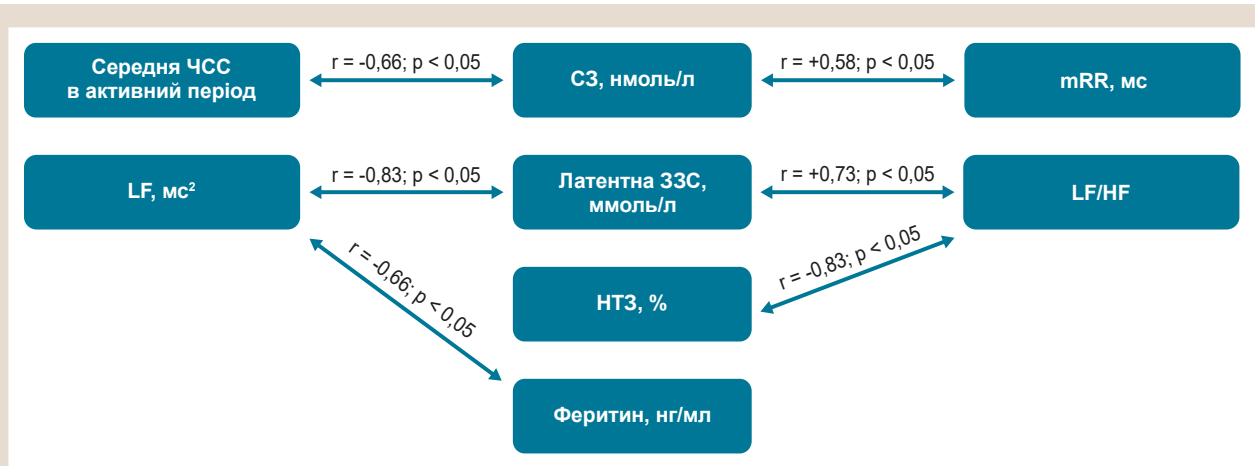


Рис. 1. Кореляційні взаємозв'язки між показниками обміну заліза та ВСР в активний період у хворих на ІХС і ЗДА.

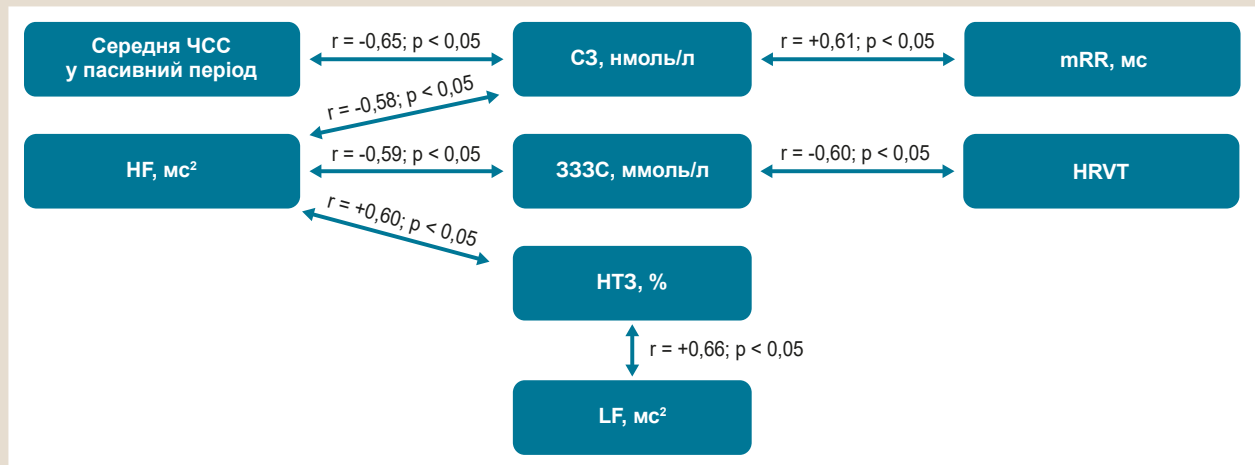


Рис. 2. Кореляційні взаємозв'язки між показниками обміну заліза та ВСР в пасивний період у хворих на ІХС і ЗДА.

Зафіксували вірогідно нижчі значення VLF, що відповідає за стан гуморальної регуляції, у хворих на ІХС та ЗДА в активний період – на 48 % ($U = 4,0$; $p < 0,05$), у пасивний – на 22 % ($U = 92,0$; $p < 0,05$) порівняно з пацієнтами із групи без супутнього ЗД. Порівняно з пацієнтами без порушень ферокінетики у групах хворих із супутнім латентним ЗД і функціональним ЗД цей показник зменшений тільки в активний період – на 34 % ($U = 5,0$; $p < 0,05$) та 43 % ($U = 6,0$; $p < 0,05$) відповідно.

Встановлено, що у хворих на ЗДА індекс централізації ІС в активний період на 49 % більший ($U = 5,0$; $p < 0,05$), стрес-індекс SI в активний період в 2,2 раза ($U = 5,0$; $p < 0,05$), в пасивний період – в 2,6 раза ($U = 3,0$; $p < 0,05$) вищий, ніж у групі порівняння. Це свідчить про напруження функціонально-адаптивного стану серцево-судинної системи та переважання центральних механізмів регуляції ВСР над автономними. Зазначимо, що в групах хворих із супутнім латентним і функціональним ЗД не зафіксовано вірогідні зміни наведених показників в активний і пасивний періоди.

У результаті кореляційного аналізу встановлено низку взаємозв'язків між показниками обміну заліза та параметрами ВСР. Так, у хворих на ЗДА (рис. 1, 2) зафіксовано зв'язки між рівнем сироваткового заліза та часовими показниками ВСР: середньою ЧСС в активний

період ($r = -0,66$; $p < 0,05$), середньою ЧСС у пасивний період ($r = -0,65$; $p < 0,05$); mRR в активний період ($r = +0,58$; $p < 0,05$); mRR у пасивний період ($r = +0,61$; $p < 0,05$). Також у цій групі хворих встановлено взаємозв'язки між показниками ферокінетики та спектральними характеристиками ВСР в активний період: рівнем феритину та LF ($r = -0,66$; $p < 0,05$); латентною ЗЗС та LF ($r = -0,83$; $p < 0,05$); латентною ЗЗС та співвідношенням LF/HF ($r = +0,73$; $p < 0,05$); насичуваністю трансферину залізом і співвідношенням LF/HF ($r = -0,83$; $p < 0,05$). У пасивний період виявили зв'язки між рівнем сироваткового заліза та HF ($r = -0,58$; $p < 0,05$); ЗЗЗС та HRVT ($r = -0,60$; $p < 0,05$); ЗЗЗС та HF ($r = -0,59$; $p < 0,05$); насичуваністю трансферину залізом і LF ($r = +0,66$; $p < 0,05$), а також HF ($r = +0,60$; $p < 0,05$).

У хворих із латентним ЗД (рис. 3, 4) зафіксовано взаємозв'язки між СЗ і середньою ЧСС за весь період спостереження ($r = +0,61$; $p < 0,05$), середньою ЧСС в активний період ($r = +0,69$; $p < 0,05$), циркадним індексом ($r = +0,68$; $p < 0,05$); феритином та mRR в активний період ($r = -0,86$; $p < 0,05$), mRR у пасивний період ($r = -0,91$; $p < 0,05$), SDNN-індексом у пасивний період ($r = +0,88$; $p < 0,05$); ЗЗЗС та LF/HF в активний період ($r = -0,83$; $p < 0,05$); латентною ЗЗС та HRVT у пасивний період ($r = -0,83$; $p < 0,05$), LF/HF в активний період

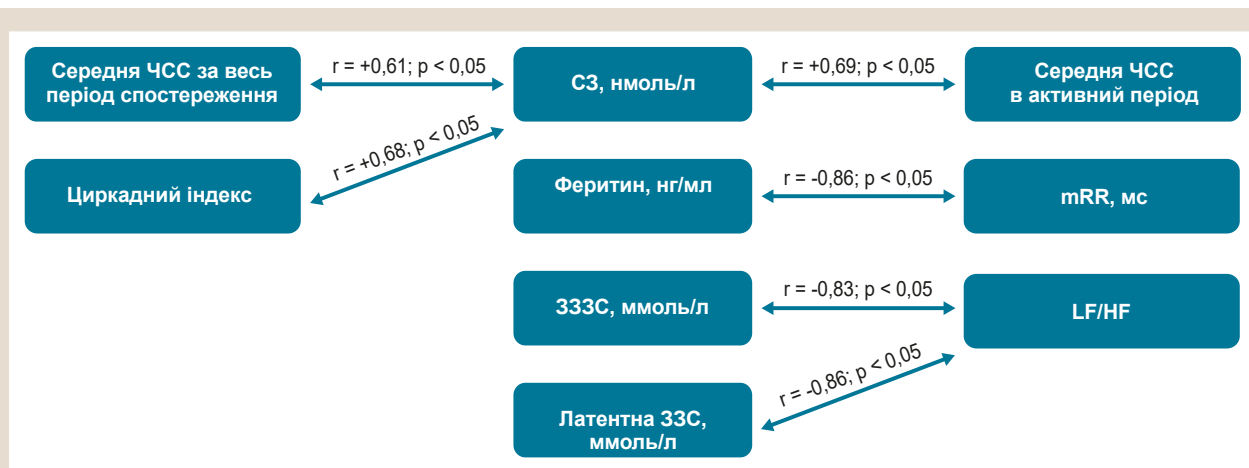


Рис. 3. Кореляційні взаємозв'язки між показниками обміну заліза та ВСП в активний період у хворих на ІХС із латентним ЗД.

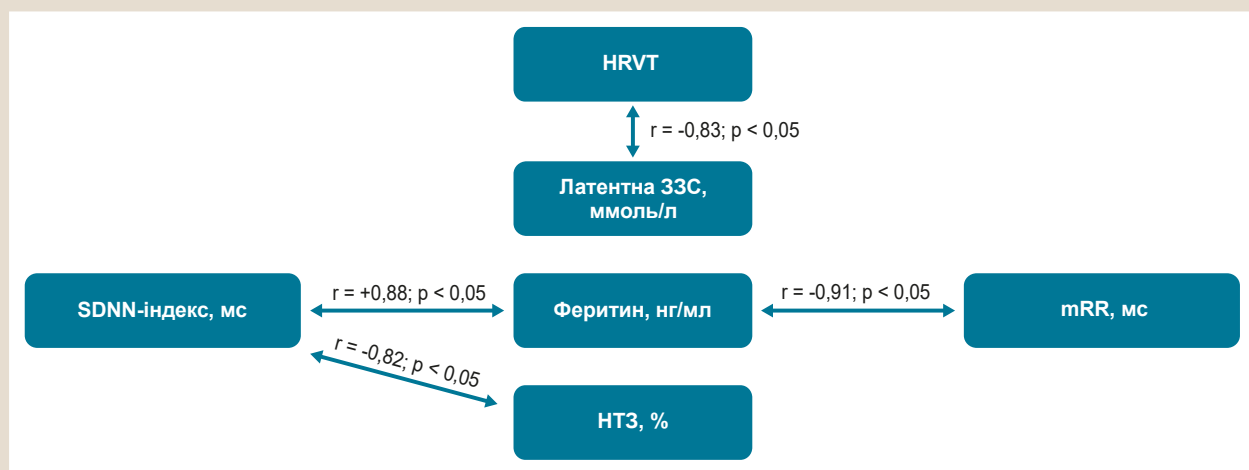


Рис. 4. Кореляційні взаємозв'язки між показниками обміну заліза та ВСП у пасивний період у хворих на ІХС із латентним ЗД.

($r = -0,86$; $p < 0,05$); HTЗ і SDNN-індексом у пасивний період ($r = -0,82$; $p < 0,05$).

Зауважимо, що у хворих із супутнім функціональним ЗД не встановили вірогідних кореляційних зв'язків між показниками ВСП і ферокінетики. Отже, немає асоціації між транспортним дефіцитом заліза та станом ВНС.

Обговорення

В останніх наукових працях показано: ЗД може безпосередньо спричиняти зростання аритмогенності міокарда при ІХС і серцевій недостатності ішемічного ґенезу [22,23]. Вміст заліза в кардіоміоцитах значно знижується при ІХС і серцевій недостатності із супутнім ЗД через зменшення рівня заліза, що циркулює, а також пригнічення трансферинових рецепторів, необхідних клітинам міокарда для засвоєння заліза [22,24]. Оскільки залізо є необхідним компонентом ферментів окисного фосфорилювання, то метаболізм кардіоміоцитів порушується [22]. Така адаптація до умов з нижчою енергією зменшує електромеханічну стабільність кардіоміоцитів і в такий спосіб зумовлює підвищену аритмогенність міокарда [25].

У результаті нашого дослідження не виявили значущих відмінностей за кількістю аритмічних порушень у

хворих на ІХС із різним ступенем ЗД. Втім, у групі пацієнтів із ЗДА встановили достовірно більшу кількість шлуночкових екстрасистол – в 2,4 рази ($U = 7,0$; $p < 0,05$), а також тенденцію до більшої тривалості тахікардії ($U = 20,0$; $p \approx 0,06$) порівняно з хворими без порушень обміну заліза. Ці дані збігаються з відомостями наукової літератури [23,24]. Так, у роботі О. О. Khanyukov, І. О. Zaiats [23] показано: шлуночкова та надшлуночкова екстрасистоля більш виражені у хворих на ІХС на тлі залізодефіцитної анемії, ніж без неї.

Burns J. A., Sanchez C., Beussink L. et al. [26] встановили, що значення часових показників варіабельності серцевого ритму (SDDN, SDANN, кількість інтервалів R-R >50 мс і pNN50) у хворих на ІХС і супутню анемію є нижчими порівняно з контрольною групою. Ці дані підтверджено результатами, що одержали під час нашого дослідження: у хворих на ІХС із супутнім ЗД різних стадій встановили достовірно нижчі SDNN-індекс, rMSSD (%) у пасивний та активний періоди. Однак зафіксували також пригнічення загальної ВСП внаслідок зменшення триангулярного індексу HRVT у хворих на ІХС на тлі супутньої ЗДА та функціонального ЗД.

Під час нашого дослідження визначили, що у хворих із ЗД різних ступенів відбувається зсув симпатопарасимпатичного балансу в напрямі пригнічення парасим-

патичної активності. Це спостерігали за зменшенням показника HF в активний і пасивний періоди. Відомості, що одержали, не суперечать результатам інших дослідників. Так, відповідно до результатів дослідження A. N. Jibhate et al., у 78 % пацієнтів із ЗДА виявляють вегетативну дисфункцію [6].

Shinya Yamada et al. встановили: в осіб із більшою шириною розподілу еритроцитів (RDW) фіксують нижчі значення потужності спектра дуже низькочастотного компонента варіабельності VLF і нахилу турбулентності TS порівняно з пацієнтами з нормальною та низькою RDW [27]. Ми встановили вірогідно нижчі значення показника VLF, що характеризує стан гуморальної регуляції, у хворих на ІХС з абсолютним ЗД – в активний і пасивний періоди, а в групах пацієнтів із супутнім латентним і функціональним ЗД – лише в активний період.

Крім того, виявили, що для хворих на ІХС із супутньою ЗДА характерне переважання центральних механізмів регуляції ВСР над автономними. Це підтверджено більшим значенням індексу централізації ІС в активний період і стрес-індексу SI в активний і пасивний періоди. Зазначимо, що у групах хворих із супутнім латентним і функціональним ЗД не зафіксували достовірних змін цих показників. Згідно з відомостями фахової літератури [28], порівняно із практично здоровими особами у хворих на ІХС та обстежених із дуже високим серцево-судинним ризиком за шкалою SCORE виявляють вищі значення стрес-індексу SI в активний і пасивний періоди. Втім, немає даних щодо величини цих показників у хворих на ІХС із супутнім ЗД різних ступенів.

Висновки

1. Наявність супутньої залізодефіцитної анемії у хворих на ІХС супроводжується збільшенням частоти реєстрації шлуночкової екстрасистолії, тривалості епізодів тахікардії, змінами вегетативного гомеостазу протягом доби, пригніченням вегетативного забезпечення серцевої діяльності та переважанням центральних механізмів регуляції ВСР над автономними. Це характеризує напруження функціонально-адаптивного стану серцево-судинної системи.

2. У хворих із супутнім латентним залізодефіцитом виявили зменшення загальної варіабельності серцевого ритму переважно в пасивний період, з функціональним – в активний період, а також пригнічення активності парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи протягом доби порівняно з хворими без порушень обміну заліза. У пацієнтів із супутнім латентним і функціональним ЗД, на відміну від хворих на ЗДА, не зафіксували достовірних змін електричної активності серця, індексу централізації та стрес-індексу.

3. Зменшення запасів заліза в організмі внаслідок зменшення його тканинного та транспортного фондів асоціюється з прогресивною редукцією загальної варіабельності серцевого ритму, вегетативним дисбалансом у напрямі пригнічення активності парасимпатичного домену. Це підтверджено відповідними кореляціями з показниками ферокінетики.

Перспективи подальших досліджень. Планується вивчення ефективності комплексного лікування ІХС, що перебігає на тлі анемічного синдрому.

Фінансування

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 19.07.2023

Після доопрацювання / Revised: 18.08.2023

Схвалено до друку / Accepted: 28.08.2023

Відомості про авторів:

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

Михайловська Н. С., д-р мед. наук, професор, зав. каф. загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-6781-9406

Information about the authors:

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

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

References

1. Mykhailovska, N. S., Kulynych, T. O., Shershynova, O. V., Bazun, Ye. I., Bocharnykova, I. S., Padafa, V. E., Kolesnykova, A. O., & Hura, Yu. V. (2020). Osoblyvosti klinichnoho ta metabolichnoho profilu khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia, shcho asotsiiovana z tsukrovym diabetom 2 typu (retrospektyvnyi analiz) [Peculiarities of clinical and metabolic profile of patients with coronary artery disease associated with type 2 diabetes mellitus (retrospective analysis)]. *Pathologia*, 17(2) (49), 156-163. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.2.212754>
2. Shved, M. I., Yurkiv, V. V., Levytska, L. V., & Kashuba, M. I. (2022). Problema komorbidnosti v klinichniyi praktytsi kardioloha [The problem of comorbidity in the clinical practice of a cardiologist]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*, (2), 21-27. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i2.13129>
3. Weidmann, H., Bannasch, J. H., Waldeyer, C., Shrivastava, A., Appelbaum, S., Ojeda-Echevarria, F. M., Schnabel, R., Lackner, K. J., Blankenberg, S., Zeller, T., & Karakas, M. (2020). Iron Metabolism Contributes to Prognosis in Coronary Artery Disease: Prognostic Value of the Soluble Transferrin Receptor Within the AtheroGene Study. *Journal of the American Heart Association*, 9(9), e015480. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015480>
4. Gupta, K., Kalra, R., Rajapreyar, I., Joly, J. M., Pate, M., Cribbs, M. G., Ather, S., Prabhu, S. D., & Bajaj, N. S. (2020). Anemia, Mortality, and Hospitalizations in Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction (from the TOPCAT Trial). *The American journal of cardiology*, 125(9), 1347-1354. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.01.046>
5. Mykhailovska, N. S., & Stetsiuk, I. O. (2022). Vegetative and electrical disorders in women with chronic coronary syndrome depending on the state of bone mineral density. *Pathologia*, 19(2), 98-103. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.2.254816>
6. Jibhate, 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>
7. Avni Findikli, H., & Sahin Tutak, A. (2018). The Effects of Severe Iron Deficiency Anemia on T-wave Intervals. *Archives of Clinical and Biomedical Research*, 02(06), 233-238. <https://doi.org/10.26502/acbr.50170061>
8. Kwon, J. M., Cho, Y., Jeon, K. H., Cho, S., Kim, K. H., Baek, S. D., Jeung, S., Park, J., & Oh, B. H. (2020). A deep learning algorithm to detect anaemia with ECGs: a retrospective, multicentre study.

- The Lancet. Digital health*, 2(7), e358-e367. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30108-4](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30108-4)
9. Keskin, M., Ural, D., Altay, S., Argan, O., Börklü, E. B., & Kozan, Ö. (2018). Iron deficiency and hematinic deficiencies in atrial fibrillation: A new insight into comorbidities. *Türk Kardiyoloji Dernegi arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*, 46(2), 103-110. <https://doi.org/10.5543/tkda.2018.51001>
 10. Tu, S. J., Hanna-Rivero, N., Elliott, A. D., Clarke, N., Huang, S., Pitman, B. M., Gallagher, C., Linz, D., Mahajan, R., Lau, D. H., Sanders, P., & Wong, C. X. (2021). Associations of anemia with stroke, bleeding, and mortality in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 32(3), 686-694. <https://doi.org/10.1111/jce.14898>
 11. Weidner, K., von Zworowsky, M., Schupp, T., Hoppner, J., Kittel, M., Rusnak, J., Kim, S. H., Abumayyaleh, M., Borggreffe, M., Barth, C., Ellguth, D., Taton, G., Reiser, L., Bollow, A., Meininghaus, D. G., Bertsch, T., El-Batrawy, I., Akin, I., & Behnes, M. (2021). Effect of Anemia on the Prognosis of Patients with Ventricular Tachyarrhythmias. *The American journal of cardiology*, 154, 54-62. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.05.045>
 12. Ivanov, V. P., Kolesnyk, M. O., Kolesnyk, O. M., & Ivanova, Ye. I. (2018). Anemii v rakursi problemy khronichnoi seritsevoi nedostatnosti: patogenezi i laboratorna diagnostyka [Anemia from the perspective of the problem of chronic heart failure: pathogenesis and laboratory diagnosis]. *Acta Medica Leopoliensia*, 24(2), 69-76. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.25040/aml2018.02>
 13. Goldberger, J. J., Arora, R., Buckley, U., & Shivkumar, K. (2019). Autonomic Nervous System Dysfunction: JACC Focus Seminar. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(10), 1189-1206. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.064>
 14. Bogdanova, N. O., Pogorela, N. H., & Lukyanetz, E. A. (2021). Rol hipoksii u rozvytku deiakykh patolohichnykh staniv ta zloiakivnykh pukhlyln [The role of hypoxia in the development of some pathological conditions and malignant tumors]. *Fiziolohichnyi zhurnal*, 67(2), 53-66. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.15407/fz67.02.053>
 15. Stepanova, N. M., Kolesnyk, M. O., Novakivskiy, V. V., Loboda, O. M., Snisar, L. M., & Shifris, I. M. (2019). Dozozaleznyy vplyv tryvaloho aktyvatora retseptoriv erytropoetynu na vehetatyvnu rehuliatysiu seritsevoi diialnosti ta kardiovaskuliami podii u khvorykh, yaki likuiutsia metodom hemodiafiltratsi [Dose-dependent effect of continuous erythropoietin receptor activator on cardiac autonomic nervous activity and cardiovascular events in patients treated with online hemodiafiltration]. *Zaporozhye medical journal*, 21(3), 346-354. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.3.169112>
 16. Yilmaz, E., & Aydin, E. (2021). The effect of low iron storage without Anaemia on electrocardiography. *Journal of electrocardiology*, 64, 76-79. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2020.11.015>
 17. Marchitto, N., Curcio, A., Iannarelli, N., Petrucci, A., Romano, A., Pironi, M., Paparello, P. T., & Raimondi, G. (2020). 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*, 24(14), 7776-7783. https://doi.org/10.26355/eurrev_202007_22280
 18. Weiss, G., Ganz, T., & Goodnough, L. T. (2019). Anemia of inflammation. *Blood*, 133(1), 40-50. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-856500>
 19. Anker, S. D., Kirwan, B. A., van Veldhuisen, D. J., Filippatos, G., Comin-Colet, J., Ruschitzka, F., Lüscher, T. F., Arutyunov, G. P., Motro, M., Mori, C., Roubert, B., Pocock, S. J., & Ponikowski, P. (2018). Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *European journal of heart failure*, 20(1), 125-133. <https://doi.org/10.1002/ehf.823>
 20. Snook, J., Bhala, N., Beales, I. L. P., Cannings, D., Kightley, C., Logan, R. P., Pritchard, D. M., Sidhu, R., Surgenor, S., Thomas, W., Verma, A. M., & Goddard, A. F. (2021). British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut*, 70(11), 2030-2051. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325210>
 21. Konovalova, M. O., & Mykhailovska, N. S. (2023). Vzaiemozviazok feroKinetychnykh pokaznykiv zi stanom kardialnoho remodeliuvannia u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia iz suputnim zalizodefitsytom [The relationship between ferrokinetic parameters and the state of cardiac remodeling in patients with coronary artery disease with concomitant iron deficiency]. *Pathologia*, 20(1), 20-26. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2023.1.275370>
 22. Bakogiannis, C., Mouselimis, D., Tsarouchas, A., Papadopoulos, C. E., Theofilogiannakos, E. K., Lechat, E., Antoniadis, A. P., Pagourelas, E. D., Kelemanis, I., Tzikas, S., Fragakis, N., Efthimiadis, G. K., Karamitsos, T. D., Doulas, M., & Vassilikos, V. P. (2023). Iron therapy and severe arrhythmias in HFrEF: rationale, study design, and baseline results of the RESAFE-HF trial. *ESC heart failure*, 10(2), 1184-1192. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14276>
 23. Khanyukov, O. O., & Zaiats, I. O. (2022). Nitric oxide donators in complex treatment of patients with coronary heart disease and anemia: antiischemic and antiarrhythmic effects. *Visnyk problem biologii i medytsyny*, (3), 277-282. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-3-166-277-282>
 24. Melenovsky, V., Petrak, J., Mracek, T., Benes, J., Bortluga, B. A., Nuskova, H., Pluhacek, T., Spatenka, J., Kovalcikova, J., Drahota, Z., Kautzner, J., Pirk, J., & Houstek, J. (2017). Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis. *European Journal of Heart Failure*, 19(4), 522-530. <https://doi.org/10.1002/ehf.640>
 25. Bakogiannis, C., Briasoulis, A., Mouselimis, D., Tsarouchas, A., Papa-georgiou, N., Papadopoulos, C., Fragakis, N., & Vassilikos, V. (2020). Iron deficiency as therapeutic target in heart failure: a translational approach. *Heart failure reviews*, 25(2), 173-182. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09815-z>
 26. 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>
 27. Yamada, S., Yoshihisa, A., Kaneshiro, T., Amami, K., Hijjoka, 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>
 28. Vytrykhovskiy, A. I. (2017). Osoblyvist variabelnosti seritsevoho rytmu patsientiv z ishemichnoiu khvorobou sertsia ta naiavnymy faktoramy ryzkyu seritsevo-sudynnykh zakhvoriuvan za shkaloiu Score [Heart rate variability features in patients with coronary heart disease and presence of cardiovascular disease risk factors by the SCORE scale]. *Halytskyi likarskyi visnyk*, 24(2), 8-12. [in Ukrainian].