

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЗАЯЦЬ ІРИНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616.12-005.4:616.155.194:616.1-037-08-053.9

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ
УСКЛАДНЕНЬ ТА УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
ПОХИЛОГО ВІКУ З ШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА
СУПУТНЬОЮ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЮ АНЕМІЄЮ**

спеціальність – 222 «Медицина»

галузь знань – 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

Науковий керівник – **Ханюков Олексій Олександрович**, доктор медичних
наук, професор

Дніпро – 2023

АНОТАЦІЯ

Заяць І.О. Прогнозування ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та удосконалення лікування хворих похилого віку з ішемічною хворобою серця та супутньою залізодефіцитною анемією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, 2023.

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі внутрішньої медицини 3 Дніпровського державного медичного університету.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності прогнозування ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та удосконалення лікування хворих похилого віку з ішемічною хворобою серця та залізодефіцитною анемією на основі клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень.

Для досягнення поставленої мети були поставлені наступні задачі: з'ясувати фактори, що впливають на ризик розвитку серцево-судинних подій (розвиток ГІМ, прогресування СН) у хворих похилого віку з ІХС та супутньою залізодефіцитною анемією; виявити предиктори та розробити прогностичні моделі оцінки ризику розвитку гострого інфаркту міокарда і прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих похилого віку з ішемічною хворобою серця та супутньою залізодефіцитною анемією; оцінити особливості клінічного перебігу ішемічної хвороби серця на тлі супутньої залізодефіцитної анемії; вивчити вплив застосування L-аргініну (на тлі стандартної терапії) на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця у пацієнтів з супутньою залізодефіцитною анемією.

Обстежено 95 хворих, які пройшли триетапне дослідження. Під час I етапу (клініко-анамнестичне дослідження) було проаналізовано архівні дані продовж останніх 8 років для пошуку факторів ризику на момент госпіталізації, які б могли вплинути на розвиток нефатальних серцево-

судинних подій (ГІМ і прогресування СН). II етап відповідав статистичному дослідженню, метою якого було виявлення кореляційних зв'язків між виділеними факторами ризику і нефатальними подіями (ГІМ, прогресування СН), визначення прогностично значущих факторів для побудови математичних моделей прогнозування ризику розвитку інфаркту міокарду і прогресування СН. Завданням III етапу (проспективне клінічне дослідження) було вивчити вплив L-аргініну (на тлі стандартної терапії) на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця, клініко-лабораторні показники та результати інструментальних досліджень у пацієнтів похилого віку з ІХС і супутньою залізодефіцитною анемією впродовж динамічного спостереження (контроль через 3 міс.; 6 міс.).

На початок клінічного дослідження 95 хворих з ішемічною хворобою серця досягли похилого віку (середній вік – $73,0 \pm 0,9$ (8,3) років). Пацієнти були поділені на дві групи залежно від рівня гемоглобіну. 8-річний клініко-анамнестичний аналіз перебігу ІХС зазначених хворих із супутньою анемією і без неї дозволив виявити 7 факторів (вік, тривалість ІХС і ГХ, рівень ЧСС, ПАТ, загального холестерину, а також рівень гемоглобіну), що сприяли розвитку інфаркту міокарду, а виявлення кореляційних зв'язків дозволили визначити 5 найбільш статистично значущих предикторів розвитку ГІМ (тривалість ГХ, рівні гемоглобіну і загального холестерину у сироватці крові, а також ЧСС і ПАТ), які лягли до основи моделі прогнозування ризику розвитку інфаркту міокарда у пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця, з урахуванням рівня гемоглобіну. За результатами клініко-анамнестичного аналізу перебігу ІХС за 8 років визначено 7 факторів, що сприяли дестабілізації ХСН: вік, тривалість ФП, наявність ХХН, рівень ЧСС, ПАТ, Ці і гемоглобіну. Статистичне дослідження дозволило серед 7-ми факторів визначити 5 найбільш значущих (вік, тривалість ФП, наявність ХХН, рівень ЧСС і гемоглобіну) і розробити прогностичну модель прогресування СН у хворих похилого віку з ішемічною хворобою серця, з урахуванням рівня гемоглобіну.

Під час госпіталізації на момент включення у клінічне дослідження пацієнти мали скарги на загальну слабкість (90,5%), задишку (81,1%), біль в ділянці серця (69,5%), запаморочення (22,1%), серцебиття (46,3%) та набряки нижніх кінцівок (40,0%). У досліджуваних пацієнтів була виявлена СН (СН1-СН2Б стадії, ФК II-III за NYHA), а також хронічні супутні захворювання, такі як ХОЗЛ (30,2%), ЦД (17,7%), вузловий зоб (26,3%), ожиріння (32,2%).
Порушення ритму серця за типом ФП, було зареєстровано у 27,3% осіб. При об'єктивному дослідженні ознаки прогресування СН (крепітація у легенях, набряки нижніх кінцівок, гідроторакс) були у 47,4% хворих. Основну групу склали 53 пацієнти, що хворіли на ІХС і мали знижений рівень гемоглобіну легкого і середнього ступеня тяжкості (середній рівень – 114 (109; 118) г/л; співвідношення хворих легкого і середнього ступеня тяжкості - 71,7% до 28,3%). Диференційований підхід до діагностики дозволив виключити із дослідження АХЗ і анемію розведення у хворих з ХСН. У групу з 53 осіб увійшли хворі з ознаками залізодефіциту (знижений рівень сироваткового заліза та феритину, підвищений рівень загальної залізо зв'язуючої здібності сироватки (ЗЗЗС) і трансферину; рівень високочутливого С-реактивного білку (СРБ) не перевищував 5,12 мг/л, тобто активний запальний процес було виключено). Групу порівняння (n=42) склали пацієнти, які мали ІХС без анемії (середній рівень гемоглобіну – 143 (136; 154) г/л) та були відсутні ознаки залізодефіциту (рівень сироваткового заліза, ЗЗЗС, феритину, трансферину в межах норми; рівень високочутливого СРБ < 6 мг/л).

Клінічне дослідження показало, що у хворих похилого віку з ішемічною хворобою серця, наявність супутньої ЗДА погіршує клінічний перебіг ІХС (сукупність епізодів маніфестної та "німої" ішемії: 135 епізодів проти 103 епізодів у групі порівняння, $p < 0,001$, зниження толерантності до фізичного навантаження, ФК II – 20,7% проти 42,9%; за ФК III – 71,7% проти 47,6%, $p < 0,05$) і сприяє порушенню ритму серця (виникненню суправентрикулярних і шлуночкових екстрасистол та ФП, $p < 0,05$), прогресуванню СН (наявність об'єктивних – СН 81,1% проти 42,9%, $p < 0,001$ та суб'єктивних ознак –

задишки, загальної слабкості, запаморочення, $p < 0,05$), частіше призводить до повторних госпіталізацій ($p < 0,001$) і збільшує їх термін на 28,1%, порівняно з групою без анемії, $p < 0,05$.

З'ясовано, що додавання L-аргініну (за схемою: р-р д/инф.42мг/мл 100 мл впродовж 7-10 днів; з наступним прийомом його пероральної форми – курсом 30 днів сироп 5 мл 3 рази на добу, повторні курси на 2 міс та 5 міс.) до стандартної терапії ІХС і ЗДА, покращує загальний стан (зменшення загальної слабкості і серцебиття, $p < 0,05$; задишки, $p < 0,1$); поліпшує обмін і накопичення заліза ($p < 0,001$), призводить до зменшення кількості екстрасистол, епізодів ішемії; збільшення скорочувальної здатності міокарда, $p < 0,05$).

Наукова новизна отриманих результатів. Доведено, що супутня ЗДА легкого і середнього ступеню у хворих похилого віку з ішемічною хворобою серця погіршує клінічний перебіг основного захворювання і сприяє розвитку серцево-судинних подій (ГІМ і прогресування СН), підвищує частоту повторних госпіталізацій ($p < 0,001$) і призведе до збільшення їх тривалості на 28,1%.

Вперше визначено предиктори ризику розвитку гострого інфаркту міокарду у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутньою залізодефіцитною анемією: тривалість ГХ, рівень гемоглобіну загального холестерину, ЧСС, ПАТ. Отримано нові дані щодо факторів ризику прогресування хронічною серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та супутню залізодефіцитну анемію. Це вік, тривалість ФП, наявність ХХН, рівні ЧСС і гемоглобіну.

Вперше розроблені прогностичні моделі оцінки ризику розвитку гострого інфаркту міокарда та прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих похилого віку з ішемічною хворобою серця та супутньою залізодефіцитною анемією.

Доповнені наукові дані щодо ефективності додаткового призначення L-аргініну в комплексному лікуванні ішемічної хвороби серця з супутньою ЗДА у хворих похилого віку.

Практичне значення отриманих результатів. Для стратифікації ризику розвитку гострого інфаркту міокарду у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутньою залізодефіцитною анемією рекомендовано визначати наступні прогностичні фактори: тривалість ГХ, рівні ЧСС, ПАТ, загального холестерину, гемоглобіну.

Для вивчення ризику прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та супутню залізодефіцитну анемію слід виявляти такі прогностичні фактори як вік, тривалість ФП, наявність ХХН, рівень ЧСС і гемоглобіну.

Для підвищення ефективності лікування хворих похилого віку з ішемічною хворобою серця та залізодефіцитною анемією, рекомендовано додавання L-аргініна до стандартної терапії ІХС і ЗДА за схемою: р-р д/инф. 42мг/мл 100 мл впродовж 7-10 днів; з наступним прийомом його пероральної форми – курсом 30 днів сироп 5 мл 3 рази на добу, повторні курси на 2 міс та 5 міс.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, залізодефіцитна анемія, ускладнення, ГІМ, хронічна серцева недостатність, лікування, L-аргінін, донатори оксиду азоту, прогнозування.

ANNOTATION

Zayats I.O. Predicting the risk of developing cardiovascular complications and improving the treatment of elderly patients with coronary heart disease and concomitant iron deficiency anemia. – Qualified scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 «Medicine» (22 «Health Care»). – Dnipro State Medical University, Dnipro, 2023. The dissertation work was performed at the Department of Internal Medicine 3 of the Dnieper State Medical University.

The dissertation is devoted to increasing the effectiveness of predicting the risk of developing cardiovascular complications and improving the treatment of elderly patients with coronary heart disease and iron deficiency anemia based on clinical, laboratory and instrumental studies.

To achieve this goal, the following tasks were set: to find out the factors influencing the risk of developing cardiovascular events (development of AMI, progression of HF) in elderly patients with coronary artery disease and concomitant iron deficiency anemia; identify predictors and develop predictive models for assessing the risk of acute myocardial infarction and progression of chronic heart failure in elderly patients with coronary heart disease and concomitant iron deficiency anemia; assess the features of the clinical course of coronary heart disease against the background of concomitant iron deficiency anemia; to study the effect of the use of L-arginine (against the background of standard therapy) on the clinical course of coronary heart disease in patients with concomitant iron deficiency anemia.

95 patients who underwent a three-stage study were examined. During stage I (clinical anamnestic study), archival data over the past 8 years were analyzed to search for risk factors at the time of hospitalization that could influence the development of non-fatal cardiovascular events (AMI and progression of HF). Stage II corresponded to a statistical study, the purpose of which was to identify correlations between the identified risk factors and non-fatal events (AMI,

progression of HF), to identify prognostically significant factors for constructing mathematical models for predicting the risk of myocardial infarction and progression of HF. The objective of stage III (prospective clinical trial) was to study the effect of L-arginine (against the background of standard therapy) on the clinical course of coronary heart disease, clinical and laboratory parameters and the results of instrumental studies in elderly patients with coronary artery disease and concomitant iron deficiency anemia after 3 months and after 6 months).

By the beginning of the clinical study, 95 patients with coronary heart disease had reached old age (mean age – 73.0 ± 0.9 (8.3) years). Patients were divided into two groups depending on their hemoglobin levels. An 8-year clinical and anamnestic analysis of the course of coronary heart disease (CHD) in these patients with and without concomitant anemia revealed 7 factors (age, duration of CHD and hypertensive heart disease (HD), heart rate (HR), pulse pressure (PP), total cholesterol, as well as hemoglobin level), which contributed to the development of myocardial infarction, and the identification of correlations made it possible to determine the 5 most statistically significant predictors of the development of acute myocardial infarction (AMI) - (duration of hypertensive heart disease (HT), hemoglobin levels and total cholesterol in the blood serum, as well as (HR) and pulse pressure (PP)), which formed the basis of a model for predicting the risk of developing myocardial infarction in elderly patients with coronary heart disease, taking into account the level of hemoglobin. According to the results of a clinical and anamnestic analysis of the course of IHD for 8 years, 7 factors contributing to the destabilization of chronic heart failure (CHF) were identified: age, duration of atrial fibrillation (AF), presence of chronic kidney disease (CKD), heart rate (HR), pulse pressure (PP), circadian index (CI) and hemoglobin. A statistical study made it possible to identify the 5 most significant among 7 factors (age, duration of atrial fibrillation (AF), presence of chronic kidney disease (CKD), level of heart rate (HR) and hemoglobin) and develop a prognostic model of progression heart failure (HF) in elderly patients with coronary heart disease, taking into account hemoglobin levels.

During hospitalization at the time of inclusion in the clinical study, patients had complaints of general weakness (90,5%), shortness of breath (81,1%), pain in the heart (69,5%), dizziness (22,1%), palpitations (46,3%) and edema of the lower extremities (40,0%). The study patients had HF (HF stage I- HF stage IIB, NYHA FC II-III), as well as chronic concomitant diseases such as COPD (30,2%), diabetes (17,7%), nodular goiter (26, 3%), obesity (32,2%). Heart rhythm disturbances such as atrial fibrillation (AF) were reported in 27,3% of people. An objective study showed signs of progression of heart failure (HF) (crepitus in the lungs, edema of the lower extremities, hydrothorax) in 47,4% of patients. The main group consisted of 53 patients who suffered from coronary artery disease and had a reduced level of hemoglobin of mild and moderate severity (average level - 114 (109; 118) g/l; the ratio of patients with mild and moderate severity – 71,7% to 28,3%). A differentiated approach to diagnosis made it possible to exclude anemia of chronic diseases (ACD) and anemia of dilution in patients with chronic heart failure (CHF) from the study. A group of 53 people included patients with signs of iron deficiency (reduced levels of serum iron and ferritin, increased levels of total iron-binding capacity (TIBC) and transferrin; the level of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) did not exceed 5,1 mg/l, that is, active inflammatory process was excluded). The comparison group (n=42) consisted of patients who had coronary artery disease without anemia (average hemoglobin level - 143 (136; 154) g/l) and no signs of iron deficiency (serum iron level, iron-binding capacity, ferritin, transferrin within normal level) ; high-sensitivity CRP < 6 mg/l).

A clinical study showed that in elderly patients with coronary heart disease, the presence of concomitant IDA worsens the clinical course of coronary artery disease (a set of episodes of manifest and “silent” ischemia: 135 episodes versus 103 episodes in the comparison group, $p < 0,001$, physical activity, FC II – 20,7% versus 42,9%; according to FC III – 71,7% versus 47,6%, $p < 0,05$) and contributes to heart rhythm disturbances (the occurrence of supraventricular extrasystoles, ventricular extrasystoles and AF, $p < 0,05$), progression of HF (presence of objective signs - HF 81,1% versus 42,9%, $p < 0,001$ and subjective signs - shortness of breath, general

weakness, dizziness, $p < 0,05$), more often leads to re-hospitalization ($p < 0,001$) and increases their duration by 28,1% compared to the group without anemia, $p < 0,05$.

It was found that the addition of L-arginine (according to the scheme: solution for infusion 42 mg/ml 100 ml for 7-10 days; followed by taking its oral form - a course of 30 days, syrup 5 ml 3 times a day, repeated courses for 2 months and 5 months) to standard therapy for coronary heart disease (CHD) and iron deficiency anemia (IDA), improves general condition (reduction of general weakness and palpitations, $p < 0,05$; shortness of breath, $p < 0,1$); improves iron metabolism and iron accumulation ($p < 0,001$), leads to a decrease in the number of extrasystoles and ischemic episodes; increase in myocardial contractility, $p < 0,05$).

Scientific novelty of the results obtained. It has been proven that concomitant iron deficiency anemia (IDA), mild to moderate in elderly patients with coronary heart disease, worsens the clinical course of the underlying disease and contributes to the development of cardiovascular events (acute myocardial infarction (AMI) and progression of heart failure (HF)), increases the frequency of re-hospitalizations ($p < 0,001$) and leads to an increase in their duration by 28,1%.

For the first time, predictors of the risk of developing acute myocardial infarction in patients with coronary heart disease and concomitant iron deficiency anemia have been identified: duration hypertension (HTN), levels of hemoglobin, heart rate (HR), pulse pressure (PP), total cholesterol. New data have been obtained regarding risk factors for the progression of heart failure in patients with coronary heart disease and concomitant iron deficiency anemia. These are age, duration of atrial fibrillation (AF), presence of chronic kidney disease (CKD), levels of heart rate (HR), hemoglobin.

For the first time, prognostic models have been developed to assess the risk of developing acute myocardial infarction and progression of chronic heart failure in elderly patients with coronary heart disease and concomitant iron deficiency anemia.

Scientific data on the effectiveness of additional administration of L-arginine in the complex treatment of coronary heart disease with concomitant iron deficiency anemia (IDA) in elderly patients has been supplemented.

Practical significance of the results obtained. To stratify the risk of developing acute myocardial infarction in patients with coronary heart disease and concomitant iron deficiency anemia, it is recommended to determine the following prognostic factors: duration hypertension (HTN), levels of hemoglobin, heart rate (HR), pulse pressure (PP), total cholesterol.

To study the risk of progression of chronic heart failure in patients with coronary heart disease and concomitant iron deficiency anemia, prognostic factors such as age, duration of atrial fibrillation (AF), presence of chronic kidney disease (CKD), levels of heart rate (HR), hemoglobin.

To increase the effectiveness of treatment of elderly patients with coronary heart disease and iron deficiency anemia, it is recommended to add L-arginine to standard therapy for coronary heart disease (CHD) and iron deficiency anemia (IDA) according to the following scheme: solution for infusion 42 mg/ml 100 ml for 7- 10 days; followed by taking its oral form - a course of 30 days, syrup 5 ml 3 times a day, repeated courses for 2 months and 5 months.

Key words: coronary heart disease, iron deficiency anemia, complications, AMI, chronic heart failure, treatment, L-arginine, nitric oxide donors, prognosis.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1) Ханюков О. О., Заяць І. О., Пісоцька Л. А., Деркач А. К., Башта І. Г. Вплив анемії на тяжкість перебігу ІХС. Вісник проблем біології та медицини. 2021.4 (162). DOI: 10.29254/2077-4214-2021-4-162-199-203.

[https://vpbm.com.ua/en/vipusk-4-\(162\),-2021/15048](https://vpbm.com.ua/en/vipusk-4-(162),-2021/15048)

(Особистий внесок – планування дослідження, збір даних, аналіз клінічної картини пацієнтів, формування груп, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, оцінка впливу анемії на частоту появи/прогресії ускладнень ішемічної хвороби серця; тривалість стаціонарного лікування)

2) Ханюков О. О., Заяць І. О. Вплив донаторів оксиду азоту на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця з супутньою анемією. Український журнал медицини, біології та спорту – 2022 – Том 7, № 3 (37). DOI:

10.26693/jmbs07.03.192. <https://jmbs.com.ua/archive/7/3/192>

(Особистий внесок – планування дослідження, збір даних, аналіз клінічної картини пацієнтів, формування підгруп, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, оцінка впливу L-аргініну на загальний стан та динаміку лабораторних показників обміну заліза, глюкози, вч-СРБ, ліпідного обміну і функціонального стану нирок у хворих похилого віку з ІХС на тлі залізодефіцитної анемії)

3) Ханюков О. О., Заяць І. О. Вплив L-аргініну на клінічний перебіг і параметри гемодинаміки у хворих на ішемічну хворобу серця на тлі анемічного синдрому у пацієнтів середнього і старшого віку. Український журнал медицини, біології та спорту – 2022 – Том 7, № 4 (38). DOI:

10.26693/jmbs07.04.076. <https://jmbs.com.ua/archive/7/4/76>

(Особистий внесок – планування дослідження, збір даних, аналіз клінічної картини пацієнтів, формування підгруп, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, оцінка клінічного перебігу та гемодинамічних змін у хворих похилого віку з ІХС)

і супутньою залізодефіцитною анемією на тлі стандартної терапії та в поєднанні з L-аргініном)

4) Khanyukov O. O., Zaiats I. O. Nitric oxide donators in complex treatment of patients with coronary heart disease and anemia: antiischemic and antiarrhythmic effects. «Bulletin of problems biology and medicine» Issue 3 (166), 2022 year, 277-282 pages. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-3-166-277-282. [https://vpbm.com.ua/en/vipusk-3-\(166\),-2022/2022/11/03/donatori-oksidu-azotu-v-komple/](https://vpbm.com.ua/en/vipusk-3-(166),-2022/2022/11/03/donatori-oksidu-azotu-v-komple/)*(Особистий внесок – планування дослідження, збір даних, аналіз клінічної картини пацієнтів, формування підгруп, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, оцінка клініко-функціональних показників ішемії, наявності патологічних порушень ритму серця та клінічної ефективності лікування L-аргініном у хворих похилого віку з ІХС і залізодефіцитною анемією)*

5) О.О. Ханюков, І.О. Заяць. Роль анемії в розвитку нефатальних серцево-судинних подій та прогнозування ризику їх виникнення у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Art of medicine. DOI:10.21802/artm.2023.3.27.121.

<https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/1021/874>

(Особистий внесок – визначені предиктори розвитку ГІМ (тривалість ГХ, рівні гемоглобіну і загального холестерину у сироватці крові, а також ЧСС і ПАТ) та розроблена модель прогнозування ризику розвитку інфаркту міокарда у пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця, в залежності від рівня гемоглобіну. Виділені статистично значущі показники (вік, тривалість ФП, наявність ХХН, рівень гемоглобіну, ЧСС) розроблена модель прогнозування ризику прогресування СН.

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертаційної роботи:

1) Ханюков О. О., Заяць І. О. Толерантність до фізичного навантаження у пацієнтів з ішемічною хворобою серця в залежності від рівня гемоглобіну. Modern research in world science. Lviv, Ukraine 17-19 April 2022. 236 page <https://sci-conf.com.ua/i-mezhdunarodnaya-nauchno-prakticheskaya->

[konferentsiya-modern-research-in-world-science-17-19-aprelya-2022-goda-lvov-ukraina-arhiv/](#)

2) О.О. Ханюков, І.О. Заяць, О.В. Бучарський. Ефективність L-аргініну в комплексному лікуванні пацієнтів з ішемічною хворобою серця та хронічною серцевою недостатністю у поєднанні з анемією. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 20-23 вересня 2022 р.) – 2022. Том 29, додаток 1. – С.107 – 108. https://cardiocongress.org.ua/wp-content/uploads/2022/09/Додаток_1_2022-Конгрес-сжаний.pdf

(Особистий внесок– планування дослідження, збір даних, аналіз клінічної картини пацієнтів, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, оцінка толерантності до фізичного навантаження пацієнтів з ішемічною хворобою серця в залежності від рівня гемоглобіну).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ	18
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ НА ТЛІ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ. МОЖЛИВОСТІ УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКУВАННЯ.	29
1.1 Ішемічна хвороба серця на тлі супутньої анемії. Поширеність анемії та її вплив на ризик госпіталізацій у хворих з серцево-судинними захворюваннями	29
1.2 Причини і механізми розвитку анемії у пацієнтів похилого віку. Проблеми діагностики в умовах коморбідності	35
1.3 Фактори, що визначають перебіг ішемічної хвороби серця та розвиток серцево-судинних подій у пацієнтів похилого віку. Гемодинамічні розлади, пов'язані з анемією.....	39
1.4 Роль замісної терапії у профілактиці серцево-судинних подій. Шляхи корекції залізодефіцитної анемії легкого та середнього ступеня тяжкості	45
1.5 Стандартна терапія хронічної ішемічної хвороби серця із супутньою залізодефіцитною анемією. Складнощі і терапевтичні перспективи	50
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	53
2.1 Дизайн і матеріали досліджень	53
2.1.1 Загальна характеристика пацієнтів на початку клініко-анамнестичного дослідження	56
2.1.2 Загальна характеристика хворих з ішемічною хворобою серця та анемією на початку клінічного дослідження	57
2.2 Методи дослідження	65
2.2.1 Аналіз медичної документації	65
2.2.2 Загально-клінічне дослідження	65

2.2.3 Лабораторні методи дослідження	65
2.2.4 Інструментальні методи дослідження	67
2.2.5 Статистичні методи обробки матеріалів дослідження	69
РОЗДІЛ 3. ВИЯВЛЕННЯ ФАКТОРІВ І ВИЗНАЧЕННЯ ПРЕДИКТОРІВ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ І ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЮ АНЕМІЄЮ. РОЗРОБКА ПРОГНОСТИЧНИХ МОДЕЛЕЙ	71
3.1 Виявлення факторів ризику розвитку серцево-судинних ускладнень на основі клініко-лабораторних даних.....	71
3.2 Визначення факторів, які вплинули на розвиток серцево-судинних ускладнень (ГІМ і прогресування СН) на основі архівних даних	74
3.3 Виявлення прогностичних факторів і побудова прогностичної моделі ймовірного розвитку гострого інфаркту міокарда у хворих з ішемічною хворобою серця	83
3.4 Прогностичні фактори і математична модель оцінки ризику прогресування серцевої недостатності у пацієнтів на ішемічну хворобу серця	91
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ НА ТЛІ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ.....	101
4.1 Вплив залізодефіцитної анемії на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця у хворих похилого віку.....	101
4.2 Вплив анемії на структурно-функціональні показники роботи серця	106
РОЗДІЛ 5. УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ І СУПУТНЬОЮ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЮ АНЕМІЄЮ	112

РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	129
ВИСНОВКИ	139
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	141
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	142
ДОДАТКИ	167

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія
АЛТ –Аланінамінотрансфераза
АСТ –Аспартатамінотрансфераза
АТ – артеріальний тиск
АХЗ – анемія хронічних захворювань
вч–СРБ– високочутливий С–реактивний білок
ГІМ – гострий інфаркт міокарда
ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка
ГХ – гіпертонічна хвороба
ДЗ – дефіцит заліза
ЕКГ – електрокардіографія
ЕхоКГ – ехокардіографія
ЗДА – залізодефіцитна анемія
ЗЗЗС – залізовв'язуюча здатність сироватки
ЗСН – застійна серцева недостатність
ЗХС – загальний холестерин
іАПФ – інгібітори ангіотензин–перетворюючого ферменту
ІМ – інфаркт міокарда
ІММ ЛШ– індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІМТ – індекс маси тіла
ІХС – ішемічна хвороба серця
КДО ЛШ – кінцево–діастолічний діаметр лівого шлуночка
КДТ – кінцево діастолічний тиск
КДО ЛШ –кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка
КДР ЛШ –кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка
КСО ЛШ –кінцевий систолічнийоб'єм лівого шлуночка
КСР ЛШ –кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка
КНТ – коефіцієнт насичення трансферину

ЛШ – лівий шлуночок
ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка
НІЗ – неінфекційні захворювання
ПАТ – пульсовий артеріальний тиск
ПЗ – препарати заліза
ПІКС – післяінфарктний кардіосклероз
САТ – систолічний артеріальний тиск
СН – серцева недостатність
ССЗ – серцево-судинні захворювання
Т6Х – тест з 6-хвилинною ходою
ТГ – тригліцериди
ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночку
ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки
ФВ – фракція викиду
ФК – функціональний клас
ФП – фібриляція передсердь
ХМ ЕКГ – добове (холтеровське) моніторування ЕКГ
ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень
ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїди високої щільності
ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїди низької щільності
ХСН – хронічна серцева недостатність
ХХН – хронічна хвороба нирок
ЦД – цукровий діабет
ЦІ ЧСС – циркадний індекс (співвідношення середньої ЧСС в активний та пасивний період доби)
ЧСС – частота серцевих скорочень
ШКТ – шлунково-кишковий тракт
ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації
ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів
DALY – роки життя із поправкою на інвалідність

HALE – роки, прожиті у стані здоров'я

Hb – гемоглобін

MCH – середній вміст гемоглобіну в окремому еритроциті в абсолютних одиницях.

MCHC – середня концентрація гемоглобіну в еритроцитарній масі

MCV – середній об'єм еритроцита.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. За даними статистики Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), серцево-судинні захворювання є «лідерами» в структурі смертності, і є причиною до 32% летальних випадків у світі. Незважаючи на сучасні методи діагностики і лікування, ССЗ залишаються головною причиною не тільки передчасної смерті, а й інвалідності та підвищення витрат на охорону здоров'я.

Впродовж десятиріч ІХС була і досі залишається найпоширенішою причиною захворюваності. За умов неухильного зростання старіння населення світу, очікувана поширеність ішемічної хвороби серця на 2030 рік становить 1917 випадків на 100 тис. населення [1].

Із зростанням старіння населення у всьому світі також збільшується кількість пацієнтів з поєднанням декількох захворювань. І чим старше пацієнт, тим більше кількість фонових захворювань. Сукупність захворювань у вікових пацієнтів і роль мультифакторного впливу на ризик ускладнень неможливо переоцінити, оскільки поєднується і патогенетичний вплив. Серед коморбідних станів у кардіології частіше зустрічаються ІХС, порушення ритму (в тому числі суправентрикулярна та шлуночкова екстрасистолія, фібриляція передсердь), артеріальна гіпертензія (АГ), хронічні хвороби нирок (ХХН), хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ), ЦД, анемія (в тому числі залізодефіцитна) [2-10].

Відомо, що в загальній популяції найчастіше зустрічається залізодефіцитна анемія (ЗДА), яка може бути аліментарного генезу, або виникати на тлі захворювань, що супроводжуються хронічною або гострою кровотечею (хвороби органів травлення, такі як ерозивний гастрит, виразкові хвороби шлунку або дванадцятипалої кишки, геморой; захворювання сечостатевої системи, що супроводжуються мікро–/макрогематурією, або менструальна кровотеча чи носова кровотеча під час гіпертонічної кризи) та виснажують депо заліза; чи пов'язані із синдром мальабсорбції [11]. Проте у

госпіталізованих пацієнтів частіше поширена АХЗ, чи анемія запалення із дефіцитом заліза.

Розповсюдженість анемії зростає з віком, негативно впливає на перебіг ССЗ, розширення термінів госпіталізацій, збільшення кошторису на утримання кожного такого пацієнта в умовах стаціонару, який примножується з кожним додатковим захворюванням і ускладненням.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), поширеність загальної кількості випадків серцево–судинних захворювань майже подвоїлася у 1990–2019 роках (з 271 млн до 523 млн випадків), а кількість смертей від серцево–судинних захворювань неухильно зростала (з 12,1 млн до 18,6 млн). Кількість років, прожитих з інвалідністю, подвоїлася з 17,7 млн до 34,4 млн за цей період [12]. За оцінками World Health Organization (WHO), у зв'язку зі старінням та зростанням серцево-судинної захворюваності показник смертності продовжить зростати і до 2030 р. становитиме близько 23,3 млн осіб [13]. Анемія, у тому числі ЗДА, супроводжує чимало захворювань, які часто поєднуються з ІХС, та стає однією з ланок коморбідних станів, обтяжуючи її перебіг, підвищує ризик госпіталізації та смерті [14].

За даними ВООЗ до факторів, що впливають на загальну смертність, належать: рівень артеріального тиску, надмірна вага і ожиріння, фізична активність, рівень глюкози у крові, дисліпідемія, паління, вживання алкоголю, передчасна менопауза, екологічні та соціальні фактори [15]. Водночас більшість з них є саме факторами ризику ССЗ та ускладнень. Є також дослідження, які свідчать про певний зв'язок циркадного індексу (ЦІ), пульсового артеріального тиску (ПАТ) і «загального тягара ішемії» та є зв'язок з кардіо-васкулярними подіями, що настали. Останнім часом до додаткових факторів ризику стали відносити ще ЦД, ХХН, хронічні запальні захворювання, анемію, підвищений рівень високочутливого С-реактивного білку (вч-СРБ) тощо [16-18]. Серед найбільш значимих нефатальних кардіоваскулярних подій у хворих на ішемічну хворобу серця – ГІМ, прогресування СН та виникнення аритмій.

Низкою українських і зарубіжних досліджень підтверджено негативний вплив анемії на перебіг ІХС та підвищення ризику серцево-судинних ускладнень, у тому числі ГІМ [19-20] і СН [21-24]. Але на сьогоднішній день, немає достатньо глибоких досліджень, які б дозволили визначити предиктори та розробити математичні моделі оцінки ризику розвитку зазначених серцево-судинних ускладнень.

Одже, з причини вище зазначеного, виникла необхідність подальших досліджень, для виявлення усіх факторів, що сприяють розвитку серцево-судинних подій у пацієнтів старшого віку з ІХС і супутньою анемією, визначення їх кореляційної залежності, з подальшою розробкою прогностичної моделі ризику розвитку ішемії міокарду і прогресування серцевої недостатності у даної категорії пацієнтів.

Зі зростанням старіння населення, збільшення сукупності хронічних захворювань у таких пацієнтів, підвищеним ризиком дестабілізації стану та повторних госпіталізацій, необхідно своєчасне виявлення та усунення модифікуючих провокуючих факторів. Разом з тим, не втрачає своєї актуальності необхідність пошуку нових терапевтичних рішень ведення коморбідних пацієнтів.

Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами. Робота є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини 3 «Клініко-функціональні та морфологічні зміни серцево-судинної системи у хворих на гостру та хронічну ішемічну хворобу серця, артеріальну гіпертензію та серцеву недостатність у поєднанні із супутньою патологією», № державної реєстрації 0120U102731.

Мета дослідження. Підвищення ефективності прогнозування ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та удосконалення лікування хворих похилого віку з ішемічною хворобою серця та залізодефіцитною анемією на основі клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень.

Завдання дослідження.

1. З'ясувати фактори, що впливають на ризик розвитку серцево-судинних подій (розвиток інфаркту міокарду, прогресування СН) у хворих похилого віку з ІХС та супутньою анемією;
2. Виявити предиктори та розробити прогностичну модель оцінки ризику розвитку гострого інфаркту міокарда у хворих похилого віку з ішемічною хворобою серця та супутньою залізодефіцитною анемією;
3. Визначити фактори ризику та побудувати математичну модель оцінки ризику прогресування хронічної серцевої недостатності у пацієнтів похилого віку на ішемічну хворобу серця та супутньою залізодефіцитною анемією;
4. Оцінити особливості клінічного перебігу ішемічної хвороби серця на тлі супутньої залізодефіцитної анемії;
5. Вивчити вплив застосування L-аргініну (на тлі стандартної терапії) на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця у пацієнтів з супутньою залізодефіцитною анемією.

Об'єкт дослідження. Ішемічна хвороба серця в поєднанні з анемією.

Предмет дослідження. Клінічний перебіг ішемічної хвороби серця на тлі залізодефіцитної анемії, госпіталізація з приводу прогресування ішемії міокарда і СН, виникнення тахіаритмій, вплив L–аргініну на перебіг ІХС на тлі залізодефіцитної анемії.

Методи дослідження

Аналіз медичної документації (історії хвороби, амбулаторні карти, виписки із стаціонару).

Загально–клінічне обстеження (збір скарг, анамнезу, об'єктивне обстеження (огляд, пальпація, перкусія, аускультация).

Навантажувальні проби (тест з 6–хвилинною ходьбою (Т6Х)).

Лабораторні методи дослідження (загальний аналіз крові з визначенням рівнів гемоглобіну, еритроцитарних індексів, лейкоцитів,

ретікулоцитів, ШОЕ; показники обміну заліза: феритин, трансферин, ЗЗЗС, сироваткове залізо; вч–СРБ; глюкоза крові; біохімічний аналіз крові з визначенням рівня білірубину, АЛТ, АСТ, сечовини, креатиніну з наступним розрахунком ШКФ за формулою Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; ліпідний комплекс (холестерин, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ТГ); загальний аналіз сечі, тест за Нечипоренком, аналіз калу на приховану кров.

Інструментальні методи дослідження (ЕхоКГ, ЕКГ, ХМ ЕКГ; ЕФГДС, колоноскопія (за потреби)).

Статистичні методи (описова статистика, міжгрупове порівняння (критерії Стюдента (t, T), Манна–Уїтні (U), Вілкоксона (W), χ^2 Пірсона), кореляційний аналіз (коефіцієнт Спірмена), ROC–аналіз, логістичний уніваріантний та множинний регресійний аналізи.

Наукова новизна отриманих результатів. Доведено, що супутня ЗДА легкого і середнього ступеню у хворих похилого віку з ішемічною хворобою серця погіршує клінічний перебіг основного захворювання і сприяє розвитку серцево-судинних подій (ГІМ і прогресування СН), підвищує частоту повторних госпіталізацій ($p < 0,001$) і призведе до збільшення їх тривалості на 28,1%.

Вперше визначено предиктори ризику розвитку гострого інфаркту міокарду у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутньою залізодефіцитною анемією: тривалість ГХ, рівень гемоглобіну загального холестерину, ЧСС, ПАТ. Отримано нові дані щодо факторів ризику прогресування хронічною серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та супутню залізодефіцитну анемію. Це вік, тривалість ФП, наявність ХХН, рівні ЧСС і гемоглобіну.

Вперше розроблені прогностичні моделі оцінки ризику розвитку гострого інфаркту міокарда та прогресування серцевої недостатності у хворих похилого віку з ішемічною хворобою серця та супутньою залізодефіцитною анемією.

Доповнені наукові дані щодо ефективності додаткового призначення L-аргініну в комплексному лікуванні ішемічної хвороби серця з супутньою ЗДА у хворих похилого віку.

Практичне значення отриманих результатів. Для стратифікації ризику розвитку гострого інфаркту міокарду у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутньою залізодефіцитною анемією рекомендовано визначати наступні прогностичні фактори: тривалість ГХ, рівень гемоглобіну загального холестерину, ЧСС, ПАТ. Для вивчення ризику прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та супутню залізодефіцитну анемію слід виявляти такі прогностичні фактори як вік, тривалість ФП, наявність ХХН, рівні ЧСС і гемоглобіну.

Для підвищення ефективності лікування хворих похилого віку з ішемічною хворобою серця та залізодефіцитною анемією, рекомендовано додавання L-аргініна до стандартної терапії ІХС і ЗДА за схемою: р-р д/инф. 42мг/мл 100 мл впродовж 7-10 днів; з наступним прийомом його пероральної форми – курсом 30 днів сироп 5 мл 3 рази на добу, повторні курси на 2 міс та 5 міс.

Результати дослідження впроваджено у навчально–педагогічний процес у Буковинському державному медичному університеті, Полтавському державному медичному університеті, Харківському національному медичному університеті, Запорізькому державному медичному університеті, Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова, Дніпровському державному медичному університеті, Європейському медичному університеті, та у лікувальний процес у ДУ «Національному інституті терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», КП «КРИВОРІЗЬКА МКЛ №2» КМР, ННМЦ «Університетська клініка Запорізького державного медико-фармацевтичного університету», центр кардіоваскулярної патології і тромболізу комунального підприємства "Луцька міська клінічна лікарня", комунальне некомерційне підприємство Івано-Франківський обласний

клінічний кардіологічний центр Івано-Франківської обласної ради (акти впровадження наведено у Додатку В).

Особистий внесок здобувача. Спільно з керівником д.мед.н., професором Ханюковим О.О. обрано тему, сформульовано мету і завдання дослідження. Самостійно проведено патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової літератури за темою. Здобувачем самостійно сформовано карту дослідження, проведено відбір хворих та їх курація, сформовані групи і підгрупи. Особисто на основі отриманих результатів створено базу даних, проведено статистичний аналіз та інтерпретацію отриманих результатів. Самостійно написано усі розділи дисертаційної роботи, а також статті та тези за її змістом. Автором сумісно з керівником написані висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні результати були представлені та обговорені на I Міжнародній науково-практичній конференції «MODERN RESEARCH IN WORLD SCIENCE», Lviv, Ukraine 17-19 April 2022. <https://sci-conf.com.ua/i-mezhdunarodnaya-nauchno-prakticheskaya-konferentsiya-modern-research-in-world-science-17-19-aprelya-2022-goda-lvov-ukraina-arhiv/>; О.О. Ханюков, І.О. Заяць, О.В. Бучарський. Ефективність L-аргініну в комплексному лікуванні пацієнтів з ішемічною хворобою серця та хронічною серцевою недостатністю у поєднанні з анемією. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 20-23 вересня 2022 р.) – 2022. Том 29, додаток 1. – С.107 – 108. https://cardiocongress.org.ua/wp-content/uploads/2022/09/Додаток_1_2022-Конгрес-сжятий.pdf

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 7 наукових праць, з яких 5 статей у фахових журналах, що входять до Переліку, рекомендованого наказом МОН від 12.03.2020, та 2 публікації у збірнику матеріалів науково-практичної конференції.

Структура та обсяг дисертації. Дисертацію викладено на 183 сторінках друкованого тексту (з них 141 сторінки основної частини). Вона складається з

анотацій українською та англійською мовами, списку публікацій здобувача, вступу, огляду літератури, характеристики хворих та методів дослідження, 3 розділів за результатами власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Список літератури містить 195 джерело, з яких 12 – кирилицею, 183 – латиницею. Робота включає 24 таблиць та ілюстрована 16 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ НА ТЛІ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ. МОЖЛИВОСТІ УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКУВАННЯ

1.1 Ішемічна хвороба серця на тлі супутньої анемії. Поширеність анемії та її вплив на ризик госпіталізацій у хворих з серцево-судинними захворюваннями.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є найпоширенішою причиною захворюваності серед усіх ССЗ та смертності в усьому світі та займає лідируючу позицію серед причин DALY протягом 1990–2019 років у віці 50–74 років, 75 років та старше. 85% всіх смертей від ССЗ припадає на ускладнення ішемічної хвороби серця та інсульти [25-28].

За статистикою в Україні протягом 2021 року зафіксовано 649 999 летальних випадків. Більша кількість смертей була спричинена хворобами серцево–судинної системи (429 291 випадків), зокрема ішемічною хворобою серця – 300 406 випадків [29].

Очікувана поширеність ІХС на 2030 р. складає 1917 випадків на 100 тис. населення. Це зростання частково обумовлено зростанням чисельності населення та його старінням (захворюваність і поширеність ІХС збільшуються з віком), що відображає роль віку як фактору ризику [1]. За оцінками ВООЗ, частка населення старше 60 років у період з 2015 по 2050 рік зросте з 12% до 22%. У міру старіння населення неминуче збільшується кількість людей із коморбідною патологією. Очікується, що кількість людей віком 80 років і старших потроїться в період з 2020 по 2050 рік і досягне 426 мільйонів людей [13]. Оскільки очікувана тривалість життя у світі перевищує 65 років, передбачається, що наступні роки життя таких людей будуть прожиті з трьома та більше хворобами. У світовому масштабі, незважаючи на покращення соціальних умов життя та надання медичних послуг, збереження тенденції до збільшення тривалості життя, згідно з дослідженнями LANCET (2017 р.),

збільшення HALE (роки, прожиті в хорошому стані здоров'я) у більшості країн було меншим, ніж збільшення загальної тривалості життя. Це означає, що тривалість життя збільшується за рахунок років, прожитих із поганим здоров'ям (DALY) [30]. У глобальному масштабі у 2017 році ІХС була однією з п'яти основних причин DALY [31].

Як і у випадку ІХС, поширеність анемії підвищується з віком, асоціюється з більш тяжким станом [32] і є причиною підвищеного ризику госпіталізації та смерті [14]. Поширеність анемії у світі варіює залежно від статі, віку, географічної популяції, супутніх захворювань та інших факторів. За даними великих проспективних досліджень, анемію мають біля 10-24% хворих старшого віку. При цьому у госпіталізованих пацієнтів ці значення досягають 40%, а у осіб, які проживають у будинках для людей похилого віку, зростають до 47% [33]. Проведені дослідження підтверджують високу поширеність анемії (згідно з критеріями ВООЗ) саме у людей похилого віку, який зачіпає 1 з 7–8 осіб, старше 65 років. Аналіз досліджень в MEDLINE та EMBASE (1980–2007pp.) за участю 85409 осіб з використанням критеріїв ВООЗ показали, що середньозважена розповсюдженість анемії становила 17% (діапазон від 3% до 50%) на той період [34-35]. Інші автори, які провели ретроспективне дослідження за період 1993–2005 pp, повідомляють про 25% населення світу, що мали анемію, з них половина викликана дефіцитом заліза [36]. Простежуючи динаміку поширеності анемії у різних країнах з 2001р. і донині, можна точно сказати, що літній вік (66 років і більше) належить до чинників ризику розвитку анемії. Аналізуючи відсоток її поширеності у спільноті, анемічний синдром є проблемою для громадського здоров'я в більшості країн. Старіння населення і є найважливішою медичною та соціально-демографічною проблемою у всьому світі. Величезне зростання частки людей похилого віку ставить ряд завдань перед системою охорони здоров'я, оскільки збільшення тривалості життя не пов'язане зі здоровим старінням.

Проведені дослідження в європейських країнах показали високий відсоток повторних госпіталізацій у літніх пацієнтів із серцево–судинними захворюваннями та супутньою СН, особливо із зниженою фракцією викиду, та асоціюються з важким перебігом захворювання, високими витратами на лікування [37]. 80% суми для терапії СН припадає саме на госпіталізацію [38].

Дослідження (Chun S, Tu JV, et al.) показали достатньо високий % випадків повторної госпіталізації протягом 6 місяців з приводу СН та до 61,3% у зв'язку з рецидивною СН і 66,5% з приводу серцево-судинних подій, впродовж першого року. Причому, пацієнти з ішемічною СН значно частіше зазнавали повторних госпіталізацій щодо серцево-судинних захворювань усіх підтипів [39] після виписки із стаціонару. Витрати на повторні госпіталізації протягом 30 днів після виписки в європейських країнах, які представлені Сполученим Королівством, нараховують 2,4 мільярда доларів на рік (станом на 2011 рік) [40], тоді як за програмою Medicare (США) становлять від 12 до 17,4 мільярдів доларів на рік [41-42].

Результатом повторних госпіталізацій є зростання смертності. Протягом 10 років смертність досягає 99%, при медіані виживання 1,8 року [43]. За даними Сопера М. et al., 8 і більше госпіталізацій з приводу прогресії СН протягом 5 років збільшують смертність у 3 рази [78]. Ризик смертності визначається кількістю рецидивів СН [43], а тяжкість стану – супутніми захворюваннями, включаючи ХХН [38] і ЦД [44], супутню анемію [45], яка значно збільшує тривалість стаціонарного лікування (Tanimura M. et al.)

Розвиток і накопичення хронічних захворювань підвищує ризик виникнення анемії. За даними літератури, її розповсюдженість підвищується з появою ХХН і збільшується із стадією: з 8,4% на 1 стадії до 53,4% на 5 стадії, що підтверджується дослідженнями (NHANES) у 2007–2008 та 2009–2010 рр. [46]. Причому поширеність анемії легкого ступеня вища, ніж анемії середнього ступеня тяжкості. Поширеність анемії легкого ступеня у пацієнтів з хронічною хворобою нирок I та II стадії становить лише 1-10% та прогресує у міру зниження швидкості клубочкової фільтрації. Так, у 20–40% випадків при III

стадії ХХН, 50–60% при IV стадії, і понад 70–90% випадків у термінальній стадії ХХН за різними оцінками [46-50]. Як видно, результати різних досліджень відрізняються, проте всі вони показують досить високу поширеність анемії у пацієнтів у разі порушення функції нирок. Поширеність анемії при ХОЗЛ коливається у діапазоні 7,5–33% [51].

Висока поширеність анемії і дефіцит заліза та їх негативний вплив на перебіг серцево-судинних захворювань у літніх пацієнтів з супутньою патологією, є досі не вирішеними проблемами суспільної охорони здоров'я. Це пов'язано з розширенням умов, необхідних для підтримки життя коморбідних пацієнтів: потребою в госпіталізації важкохворих, розширенням терміну їх госпіталізації, задіянням більшої кількості медичного персоналу з постійним мультидисциплінарним спостереженням в умовах стаціонару та при диспансерному спостереженні, збільшенням кошторису на утримання кожного такого пацієнта в умовах стаціонару, що зростає з кожним додатковим захворюванням і ускладненням.

Значимість анемії для громадського здоров'я, ВООЗ розподілила в залежності від поширеності: поширеність анемії $\leq 4,9\%$ – у межах норми, 5,0–19,9% – невелика, 20,0–39,9% – помірна, $\geq 40\%$ – виражена [45]. Систематичний аналіз глобального тягаря анемії з 1990 по 2010 рік показав, що витрати на охорону здоров'я у зв'язку з анемією підвищуються на 7 000 - 30 000 доларів США порівняно з тим самим захворюванням, але без анемії [52]. Тобто, анемія визнана причиною додаткових витрат на лікування.

Питома вага В12–дефіцитної анемії (перніціозної анемії) та анемії на тлі дефіциту фолатів за даними літератури не перевищує 8% від усіх анемій. Вони частіше виникають після резекції шлунку або тонкої кишки та при зловживанні алкоголем.

Серед різних причин, найпоширеніша анемія у зв'язку з дефіцитом заліза, проте анемія запалення займає друге місце у структурі всіх анемій. Вона вважається найбільш поширеною у хронічних пацієнтів, що потребують

госпіталізації і відповідає майже 40% всіх анемії у світі [39]. До того ж анемія хронічного запалення досить часто протікає на тлі залізодефіциту.

Щодо захворювань системи кровообігу, то численні дослідження показали, що залізодефіцит та залізодефіцитна анемія часто зустрічаються у пацієнтів із серцево–судинними захворюваннями, в тому числі з ІХС, ХСН, ГХ, ФП. По деяким даним, майже 60% пацієнтів із ІХС та ще більша частка пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) або легеневою гіпертензією мають дефіцит заліза (ДЗ) [53].

За даними Tang YD, Katz SD., зростання випадків анемії асоціюється з віком і прогресією СН із зниженою фракцією виброса, цифри коливаються від 4% до 61% [54], та можуть досягати набагато більших значень в осіб із IV класом (NYHA – (New York Heart Association Functional Classification)). Дефіцит заліза мають до 60% пацієнтів з ХСН і збереженою ФВ [55].

Причому, превалює анемія легкого та середнього ступеня тяжкості. Дефіцит заліза у хворих на ХСН може бути в межах 20–68%, за різними оцінками [56-57].

За різними дослідженнями спостерігається різне співвідношення нормоцитарної анемії до залізодефіцитної. Наприклад, в дослідженні Tang YD із співавторами повідомляється, що у 70% серед усіх пацієнтів з ХСН спостерігалася нормоцитарна анемія, а у 30% – був присутній дефіцит заліза [54]. Інші автори (Klip IT et al.) повідомляють, у досліджених хворих на ХСН, поширеність ДЗ склала 50%, у 73% запаси заліза були виснажені, також спостерігалася значна різниця у поширеності ДЗ між пацієнтами з анемією і без анемії: 61,2% та 45,6% відповідно $p < 0,001$ [58].

Достовірність великомасштабних досліджень щодо поширення тієї чи іншої анемії, залишається під сумнівом у зв'язку з можливим узагальненням причин анемії, без градації. Така класифікація анемії пояснюється відмінностями у дизайні різних досліджень. Результатом може бути неправильне трактування поширеності різних за етіологією анемії. Так, у великомасштабному епідеміологічному дослідженні NHANES III

(Національне обстеження стану здоров'я та харчування III) всі залізодефіцитні анемії класифікували спільно з іншими анеміями харчування. Тобто анемії, пов'язані з гострою або хронічною крововтратою, були віднесені не до відповідної групи, і в такому випадку їх поширеність неможливо простежити. До того ж, у багатьох дослідженнях немає чіткого визначення основної причини анемії. У ретроспективних дослідженнях за наявності ХХН, причина анемії розглядалася як анемія запалення, коли диференціювати постфактум було неможливо [35].

Існує думка, що мета-аналіз та систематичний огляд це найбільш достовірні джерела інформації. Однак вони також мають недоліки. Об'єднуючи результати кількох досліджень, частина яких заснована на збиранні інформації шляхом телефонних опитувань пацієнтів і які не дозволяють диференціювати випадки анемії, одержують спотворені дані для статистичного аналізу. Таким чином, збираючи інформацію про поширеність тієї чи іншої анемії, ми маємо дуже приблизні дані. Незважаючи на це, загалом, огляд літератури показав підвищений інтерес до проблеми залізодефіциту та анемії у багатьох країнах світу.

Анемія супроводжує чимало захворювань, які часто поєднуються з ІХС, та стає однією з ланок коморбідних станів; асоціюється із підвищеним ризиком смерті при серцевій недостатності (СН) як при зниженій, так і збереженій фракції викиду (ФВ), погіршуючи порушення гемодинаміки та толерантність до фізичного навантаження і якість життя. Низкою досліджень підтверджено негативний спільний вплив ІХС та анемії на ризик ускладнень, у тому числі і раптової серцевої смертності (РСС) [15,16, 59-64].

У пацієнтів із залізодефіцитом при госпіталізації тяжкість СН більша, їм частіше призначають діуретики, порівняно з пацієнтами без залізодефіциту. Серед причин госпіталізації на тлі залізодефіциту – інсульти, аритмії, але найчастіше госпіталізація пов'язана з прогресуванням СН [65].

Отже, анемію слід розглядати як важливий прогностичний фактор [10, 66-68]. За даними великомасштабних досліджень і літератури, найчастішими

причинами анемії у людей похилого віку є хронічні захворювання та дефіцит заліза [52,69-70]. Більш того, за літературними даними залізодефіцит без анемії також є предиктором несприятливого наслідку.

1.2 Причини і механізми розвитку анемії у пацієнтів похилого віку. Проблеми діагностики в умовах коморбідності

Серцево–судинні захворювання широко поширені серед людей загальної популяції. Їх зустрічальність зростає з віком, як і кількість супутньої патології у цієї категорії пацієнтів. Серед загального числа фонових захворювань у літніх пацієнтів з ІХС найчастіше зустрічаються артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), серцева недостатність (СН), хронічна хвороба нирок (ХХН), захворювання шлунково–кишкового тракту (ШКТ) та сечовидільної системи, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), рідше – ревматичні, інфекційні хвороби, онкологічні захворювання. Кожне є чинником ризику розвитку анемії. Одні захворювання стають причиною явної чи прихованої крововтрати, інші – анемії запалення. Проте, у пацієнтів похилого віку, враховуючи коморбідність, у 30–46% випадків конкретну причину анемії визначити не вдається [53].

За даними досліджень, у хворих на ІХС та ХСН переважає анемія легкого та середнього ступеня тяжкості, що часто сприймається за незначну проблему, особливо, у пацієнтів із численними супутніми захворюваннями. Основною причиною залізодефіциту є кровотеча. У похилому віці сукупність причин, що викликають хронічну кровотечу (захворювання шлунково–кишкового тракту, гломерулярні і негломерулярні захворювання нирок, ХСН тощо, включаючи екзогенні, такі як гемороїдальні, маткові і носові кровотечі) підвищує ризик розвитку залізодефіциту або анемії. З одного боку, анемія може бути випадковою знахідкою або бути індикатором різних захворювань, в інших випадках може стати причиною госпіталізації чи фатального наслідку.

Масивні кровотечі небезпечні втратою об'єму циркулюючої крові (ОЦК) і плазмових елементів, розвитком гострої анемії; малі – втратою заліза і виснаженням його «депо», що призводить до хронічної анемії. До найбільш

діагностованих крововтрат відносять кровотечі із шлунково–кишкового тракту (ШКТ), асоціюються з різними захворюваннями і несприятливими подіями. Їх своєчасна діагностика має прогностичну цінність. Проведене в Кореї ендоскопічне дослідження верхнього та нижнього відділів ШКТ у пацієнтів з дефіцитом заліза продемонструвало, що приблизно половина з них мала анемію, друга половина – ні. До 25% у кожній групі ($p > 0,05$) були виявлені клінічно значущі ураження ШКТ. Але частота злоякісних уражень ШКТ була вищою у групі з анемією. Крім того, пацієнти без анемії значно частіше мали ранню стадію неоплазії шлунку та кишечника, ніж пацієнти без анемії [71]. Це дослідження підтверджує важливість дослідження обміну заліза у пацієнтів, які перебувають у групі ризику. По–перше, для ранньої діагностики захворювань та великим часовим та терапевтичним резервом для корекції. По–друге, для своєчасного лікування ДЗ (чи ЗДА) з метою профілактики ускладнень супутньої патології, у тому числі і серцево–судинних захворювань (ССЗ). А по–третє, демонструє можливість прихованої та непередбачуваної за часом кровотечі і хронічного залізодефіциту, на прикладі онкології. Можливо, аналогічна модель має право на існування у пацієнтів з ерозивним гастритом на фоні прийому антикоагулянтів/ дезагрегантів, або у пацієнтів із супутнім уролітіазом, сечовим синдромом тощо, у хворих з ССЗ, у тому числі і з ІХС, та відкриває нові перспективи для подальших досліджень. Низка досліджень підтверджують велику частоту розвитку кровотечі з верхніх (стравохід, шлунок, дванадцятипала кишка) та нижніх (тонка кишка, товста кишка або аноректальна ділянка) відділів ШКТ, у тому числі на тлі прийому пероральних антикоагулянтів. Частота розвитку кровотечі варіює від 3% до 61%, частіше – у пацієнтів віком від 65 років і здебільшого припадає на верхній відділ, у тому числі з летальним наслідком [72–78]. Ретроспективний огляд (El–Halabi MM. et al.) стаціонарних карток показав, що кровотечі із ШКТ, приблизно в 50% випадків закінчуються залізодефіцитною анемією [79].

Захворювання сечовивідних шляхів також є досить поширеною причиною розвитку анемії та залізодефіциту, їхня зустрічальність зростає з

роками. За оцінками, цими захворюваннями страждало 2,3 мільярда осіб, або 45,8% населення світу у 2018 р., що на 18,4% більше, ніж у 2008 р. [80]. Гематурія є одним із найчастіших проявів в амбулаторних умовах та відділеннях невідкладної допомоги. Вважається, що безсимптомна гематурія в популяції трапляється набагато частіше, ніж симптоматична гематурія. Показники поширеності мікрогематурії від 13 до 20% [81], однак її реальна частота невідома [82-83]. У пацієнтів з ХХН поширеність гематурії становить понад 30%, причому зв'язок із злоякісними новоутвореннями сечовивідних шляхів не перевищує 5% [84-85]. У літературі описано кілька станів, асоційованих з гематурією, крім ХХН та негломерулярними хворобами. Це стосується застосування різних лікарських засобів, які можуть викликати кровотечу. Наприклад, варфаринова коагулопатія (ВК) при міжнародному нормалізованому відношенні (МНО) $> 3,0$ і викликана внутрішньо каналіцевою обструкцією еритроцитарними циліндрами гостра ниркова недостатність [86], причому без клінічно значущої кровотечі [87]. Оскільки наявність структурно аномальної базальної мембрани нефронів підвищує ризик гломерулярного крововиливу, пацієнти, які приймають варфарин із супутню ХХН, більш схильні до гематурії та мають гірший прогноз [88]. Частота ВК становить 16% у пацієнтів без ХХН та 37% у пацієнтів з ХХН [87]. При варфарин-індукованій макрогематурії у 66% пацієнтів виявляється порушення функції нирок. У коморбідних пацієнтів ВК асоціюється з прогресуванням ХХН та високою смертністю [89]. У літературі описані й інші медикаментозні фактори ризику розвитку гематурії, такі як терапія ацетилсаліциловою кислотою [90] та дигідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів (за рахунок підвищення гідростатичного тиску в клубочках) [87].

Портальна гіпертензія, яка виникає внаслідок захворювання печінки чи кардіального цирозу, або має змішану етіологію, діагностується до 73–90% пацієнтів з цирозом печінки. До ризику кровотечі з варикозно–розширених вен

схильні всі пацієнти з декомпенсованим цирозом печінки, смертність досягає 7–15% [91].

Жінки мають додатковий фактор ризику розвитку анемії. У всьому світі третина жінок репродуктивного віку щомісячно мають рясні менструальні кровотечі, що призводять до дефіциту заліза, а у важких випадках до залізодефіцитної анемії. За оцінками, важкі менструальні кровотечі мають 18–38% жінок репродуктивного віку, а їх поширеність зростає у жінок, що наближаються до менопаузи [92-98]. З настанням менопаузи, менструальна кровотеча поступається місцем метрорагіям.

Носова кровотеча – найменш зустрічальна причина залізодефіцитної анемії у пацієнтів з ССЗ. Але і вона має місце. До того ж гіпертонічні кризи сприяють виникненню епістаксису [99-101]. В даний час середня поширеність носової кровотечі в усьому світі становить 21,7%, причому 17–21% з них припадає на вік старше 60 років. Середня частота госпіталізацій щодо носової кровотечі в усьому світі близько 12%. Приклади системних причин носової кровотечі у вікових пацієнтів, що включає васкулопатію, артеріальну гіпертензію, вживання алкоголю та лікарських засобів (НПЗП, варфарин, клопідогрел) [102]. Носова кровотеча припадає на 33% усіх невідкладних госпіталізацій з приводу патології вуха, носа та горла, а середній вік госпіталізації становить 70 років [103].

Анемія запалення супроводжує багато хронічних захворювань. Серед них хвороби системи кровообігу, органів дихання, сечостатевої системи, ендокринні захворювання тощо. ССЗ протікають на тлі поширеного атеросклерозу судин [104] і нерідко при супутньому ожирінні [105], що супроводжується хронічним запаленням. Дослідження показали, що невелике мляве запалення теж негативно впливає на еритропоетичну активність [106], призводячи до анемії. Серцева недостатність, що виникає на тлі ССЗ, а згодом і ХХН підтримують анемію хронічних захворювань і вносять додаткові патогенетичні механізми розвитку анемії [107]. Супутнє захворюванню органів кровообігу захворювання нирок, маючи кілька патогенетичних шляхів,

призводять до анемії запалення, залізодефіцитної анемії за рахунок гематурії, та неефективного еритропоезу у разі зниження еритропоетичної функції нирок [108].

Анемія у зв'язку з ССЗ та ХОЗЛ асоціюється з погіршенням якості життя, працездатності, більшою ймовірністю госпіталізацій, зниженням виживання та великою витратою ресурсів охорони здоров'я. Хронічне запалення лежить в основі багатьох захворювань органів дихання, включаючи ХОЗЛ та бронхіальну астму. Виникаюча анемія хронічного запалення на тлі ХОЗЛ посилює гіпоксію та легеневу недостатність, підвищуючи звертання пацієнтів за медичною допомогою, витрати на лікування та смертність [37,109]. Найбільш складні клінічні випадки виникають при поєднанні цих захворювань, що підвищує ризик розвитку гострих та хронічних кровотеч на тлі анемії запалення, ускладнює діагностику, обмежує терапевтичні можливості, погіршує прогноз, лягає тягарем на систему охорони здоров'я [110].

Анемія легкого та середнього ступеня тяжкості, як монозахворювання, не становить прямої загрози для життя і не призводить до серйозних ускладнень. Але є проблема коморбідності, що підвищує ризик виникнення анемії і ускладнень і зв'язку з нею. Наприклад, біля двох третин американців у віці ≥ 65 років і страждають на два або більше захворювання; кожен сьомий страждає на шість або більше захворювань [111]. Тобто у таких пацієнтів вірогідність розвитку анемії і несприятливих подій буде зростати.

1.3 Фактори, що визначають перебіг ішемічної хвороби серця та розвиток серцево-судинних подій у пацієнтів похилого віку.

Гемодинамічні розлади, пов'язані з анемією

Серцева недостатність, що завершує розвиток серцево–судинних захворювань, у тому числі ІХС, є основною причиною госпіталізації людей похилого віку [112-113].

Анемія, що зустрічається у пацієнтів з ХСН, є результатом сукупності факторів: ХХН, функціонального дефіциту заліза через підвищену продукцію цитокінів та абсолютного дефіциту заліза внаслідок недостатності поживних речовин на тлі набряку ШКТ, уремічного гастриту та ін.) та хронічної крововтрати [114-118]. За результатами дослідження, анемія, що супроводжувалася ДЗ, проявила себе як надійний предиктор серцевої смертності: 33% у осіб із ЗДА проти 1% у осіб хворих без супутньої анемії, у той час як анемія, асоційована зі злякисними новоутвореннями, була пов'язана з високою позасерцевою смертністю: 57% у осіб з анемією і 4% у пацієнтів без ознак анемії.

Анемія додатково змінює ремоделювання серця, сприяє прогресуванню ХСН, як із систолічною дисфункцією ЛШ, так і зі збереженою ФВ ЛШ, підвищуючи ризик повторних госпіталізацій майже удвічі та продовжуючи термін перебування у стаціонарі. 80% випадків раптової смерті у популяції пов'язані з ІХС, а основною її причиною вважаються шлуночкові аритмії [119]. Зв'язок між ЗДА та ремоделюванням серця і збільшенням ризику серцево-судинних ускладнень підтверджено кількома дослідженнями [116-126].

За даними авторів Martens P et al. та Murkamilov I.T. et al., анемія посилює гіпоксію, індукує окислювальний стрес, підвищує швидкість артеріального кровотоку, призводить до потовщення стінок великих артерій і зниження їх еластичності, підвищує САТ, ударний об'єм серця, і в кінцевому підсумку – до розвитку ГЛШ (переважно ексцентричного МШП, а згодом, виникнення та прогресії СН [201,202].

Однак, ДЗ та ЗДА не завжди призводять до зміни геометрії серця. Результати експериментального дослідження [127] на мишах показали, що невелике зниження рівня гемоглобіну на тлі ДЗ не призводить до значної дилатації або дисфункції шлуночків, на відміну від ремоделювання серцевого м'яза, описаного в інших дослідженнях як у тварин [120-121] так і у пацієнтів [122-126] van Veldhuisen DJ. et al. при тривало існуючій ЗДА.

Патофізіологія СН на фоні залізодефіциту визначається дисфункцією міокарда. Рівень гемоглобіну та заліза в організмі є взаємопов'язаними факторами, що визначають фізичну активність [128]. Експериментальні дослідження показали, що дефіцит заліза асоціюється зі зниженням пікового споживання кисню, високою дихальною реакцією на фізичну активність, а його корекція покращує переносимість фізичного навантаження у пацієнтів із СН [129]. Раннє виявлення факторів ризику, що призводять до розвитку та прогресування СН та ХХН, дозволить знизити частоту розвитку серцево-судинних подій, у тому числі повторні госпіталізації та смертність у пацієнтів з ІХС.

Отже, ключовим «гравцем» у розвитку та прогресії ІХС, СН та ХХН є анемія чи ДЗ. Ці фактори значно ускладнюють перебіг ІХС, призводячи до прогресії ішемії міокарда, серцевої і ниркової недостатності, зниження толерантності до фізичного навантаження, підвищують ризик повторних госпіталізацій і смертності [116,130-132]. Усі четверо, існуючи одночасно, патогенетично пов'язані між собою, посилюють перебіг один одного та формують порочне коло. Залежно від сценарію, за яким розвиваються захворювання, з одного боку вони можуть бути причиною, з іншого – фактором, з третього – наслідком. Ішемія міокарда, згодом, призводить до серцевої та ниркової недостатності. Більшість пацієнтів з ІХС і застійною СН мають ШКФ менше за 60 мл/хв. За оцінками, від 35 до 70% пацієнтів з СН мають ХХН [133]. Супутні захворювання та додаткові фактори ризику, такі як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, дисліпідемія, паління сприяють прогресу атеросклерозу дрібних (нефросклероз) та великих судин нирок (стеноз ниркових артерій) та ниркової недостатності [134-135]. Дослідження показали, що анемія погіршує функцію нирок у пацієнтів з ІХС в поєднанні з ХСН [45]. Анемія, що виникла як наслідок ХХН або СН, обтяжує перебіг одного та іншого стану у пацієнтів з ІХС, призводить до прогресії ішемії міокарда та нирок, сприяє прогресії СН та анемії. Коло замкнулося. Тому, своєчасне виявлення та усунення всіх факторів, що впливають на формування

порочного кола і веде до ряду кардіо–васкулярних подій, має бути основною метою для зниження ризику цих подій.

В даний час ХХН досягла рівня глобальної проблеми охорони здоров'я, її поширеність у світовій популяції оцінюється в 13,4%. Ця патологія не обмежується функціональною неспроможністю нирок і досить сильно впливає на роботу серцево–судинної системи [136-138], сприяє розвитку кардіо–васкулярних подій (прогресування ІХС, ХСН, розвиток аритмій), а також смертність від них [139]. Водночас, комбінація ЦД з ХХН додатково збільшує ризик [142]. ХХН вважається вагомим фактором ризику хвороб системи кровообігу. Швидкість клубочкової фільтрації, стать, вік, раса, супутні захворювання вважаються предикторами анемії при ХХН [140-141].

Отже, наявність хронічної серцевої недостатності, ХХН та анемії з супутнім дефіцитом заліза слід розглядати як фактори, що здатні вплинути на перебіг хронічної ІХС і розвиток фатальних і нефатальних серцево-судинних подій.

У пошуках додаткових факторів, що підвищують ризик несприятливих серцево-судинних подій, було проаналізовано результати попередніх досліджень, присвячених аналізу кореляцій між показниками циркадного індексу (ЦІ), пульсового артеріального тиску (ПАТ), «загального тягаря ішемії» з анемією, статусом заліза та кардіо-васкулярним ризиком. Результати досліджень показали, що зниження ЦІ ЧСС (співвідношення середньої ЧСС в активний та пасивний період доби), підвищення ПАТ, безбольова ішемія міокарда, а з недавніх пір і зниження рівня гемоглобіну з дефіцитом заліза (ЗДА) розглядаються як фактори ризику серцево–судинних ускладнень та впливають на клінічний результат [143]

1) Циркадний індекс (ЦІ).

Ретроспективний аналіз (Zhang J. et al.) медичної документації 4760 пацієнтів [144], які проходили лікування у відділеннях інтенсивної терапії, показав зв'язок між зниженням варіабельності серцевого ритму підвищеною смертністю у відділеннях інтенсивної терапії (9,6% проти 6,6%, $p < 0,001$),

госпітальною смертністю (12,3% проти 8,7%; $p < 0,001$), 30-денною смертністю (13,9% проти 10,3%; $p < 0,001$) та 1-річною смертністю (21,2% проти 17,3%, $p = 0,001$), порівняно з пацієнтами без зниження Ці ЧСС. Серед ретроспективно досліджуваних були хворі на супутню залізодефіцитну анемію, однак параметри Ці зі зв'язком їх зі смертністю або поліорганною недостатністю не було прицільно проаналізовано у цієї категорії пацієнтів. Дослідники підкреслюють, що ЧСС уві сні була кращим прогностичним фактором смертності, ніж ЧСС у неспанні або клінічна ЧСС [145]. Тобто Ці ЧСС розглядається як несприятливий прогностичний фактор, що підвищує ризик смертності, незалежно від показників поліорганної недостатності. Однак необхідні додаткові дослідження, які допоможуть простежити кореляцію між ЗДА та настанням несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів з ІХС [144-145]

2) «Загальний тягар ішемії» [146].

Поява класичного ангінозного болю зазвичай не викликає діагностичних труднощів. Однак поширеність її атипових форм (зокрема безбольової ішемії міокарда (БІМ)), що ускладнюють своєчасну діагностику, лікування та профілактику рецидивів, є достатньо високою, і нарівні з маніфестними формами ішемії міокарда сприяють несприятливому прогнозу. За результатами попередніх досліджень, до 70–80% епізодів транзиторної ішемії не супроводжуються ангінальним болем або іншими симптомами, характерними для ІХС. За даними Фремінгемського ретроспективного дослідження за 30-річний період, кожен четвертий інфаркт міокарда (25%) протікав безсимптомно, і кожен із цих випадків був діагностований постфактум, завдяки рутинним ЕКГ-дослідженням, які проводилися двічі на рік [147-148].

Давно відомо про «тиху ішемію» у пацієнтів, які страждають на ЦД. Вони не відчують типову ангінальну біль. Найчастіше в ролі її аналога виступає задишка [149]. Але поруч із ЦД і анемія, зокрема, залізодефіцитна, також може супроводжуватися «silent ischemia» [150]. Відтак, не можна нехтувати епізодами «німої ішемії» як ознаки гіпоксії міокарда, нарівні з

больовою ішемією. Потрібно розглядати їх разом, як «загальний тягар ішемії», що підвищує ризик виникнення серцево–судинних ускладнень, в тому числі гострого коронарного синдрому (ГКС), ГІМ, аритмій та смерті. Потрібні дослідження, які б дали розуміння щодо впливу ЗДА на показник «загального тягара ішемії», виявлення кореляції між ними та розвитком коронарних подій і аритмій серця.

3) Пульсовий артеріальний тиск (ПАТ) і вік.

Підвищений діапазон між систолічним та діастолічним артеріальним тиском, званий пульсовим артеріальним тиском (ПАТ), за даними літератури, пов'язаний зі структурним ушкодженням органів–мішеней та підвищеним серцево–судинним ризиком [151-153]. Фремінгемське дослідження, що передбачало тривале спостереження пацієнтів віком > 50 років, показало зв'язок між підвищеним ПАТ та збільшенням серцево–судинної смертності, особливо коронарної. *Franklin SS. Mancusi C. et al.* [151,152] розглядають збільшення ПАТ як функціональну ознаку ураження органів–мішеней у літніх пацієнтів, пов'язану зі збільшенням серцево–судинних подій (прояв серцевої недостатності, що вимагає госпіталізації; випадки коронарної ревазуляризації; стенокардії; транзиторної ішемічної атаки; стентування; фібриляції передсердь). У своїх дослідженнях автори показали, що високий ПАТ (≥ 60 мм рт. ст.) асоційований з віком, ЦД, ГЛШ та бляшками в сонних артеріях, призначенням більшої кількості антигіпертензивних препаратів усіх класів (анти–РАС, ББ, блокатори кальцієвих каналів, діуретики) та підвищує ризик серйозних серцево–судинних подій на 57% порівняно з пацієнтами, які мають ПАТ < 60 мм рт. ст. При цьому додатково скоригована модель з урахуванням розрахункової ШКФ, рівня гемоглобіну, геометричних параметрів серця продемонструвала збережений високий прогностичний вплив ПАТ [226].

Масштабне когортне (досліджувані були поділені на 4 групи, залежно від рівня ПАТ: < 45 мм рт. ст., 45–54,9 мм рт. ст., 55–64,9 мм рт. ст. та ≥ 65 мм рт. ст. ст.; середній вік – 64,7 \pm 9,4 року) дослідження (*Glasser SP. et al.*),

присвячене оцінці впливу рівня ПАТ на виникнення ІХС (першого гострого випадку ІХС) продемонструвало позитивну і незалежну (від рівня САТ) кореляцію ПАТ (≥ 65 мм рт. ст.) та виникнення ІХС, при цьому зазначений показник збільшувався з віком. Все частіше стверджується, що ПАТ має прогностичну перевагу перед САТ та ДАТ як предиктор гострої ІХС [153]. Автори деяких досліджень [152,154] підкреслюють граничне значення ПАТ (> 60 мм рт. ст.) та його вплив на прогноз серцево–судинних захворювань у пацієнтів віком від 60 років [152,154]. Проведене дослідження Yoon H. et al., метою якого була оцінка взаємозв'язку між анемією та пульсовим тиском, показало позитивний кореляційний зв'язок між високим ПАТ та низьким рівнем гемоглобіну. Хронічна анемія збільшує переднавантаження, знижує постнавантаження та призводить до збільшення серцевого викиду [155].

1.4 Роль замісної терапії у профілактиці серцево-судинних подій. Шляхи корекції залізодефіцитної анемії легкого та середнього ступеня тяжкості

Численні дослідження підтвердили сприятливий вплив замісної терапії препаратами заліза у пацієнтів із серцево–судинними захворюваннями, асоційованими з анемією та підтвердженим ДЗ. Навіть відновлення дефіциту заліза без наявної анемії здатне покращити самопочуття і підвищити фізичну витривалість як у хворих із ССЗ, так і у здорових осіб [156-158].

Мета–аналіз, що поєднує результати кількох клінічних досліджень, демонструє позитивний ефект терапії препаратами заліза пацієнтів із СН та анемією: покращення клінічного стану, включаючи толерантність до фізичного навантаження та якість життя; зниження частоти госпіталізацій та покращення функціонального класу (NYHA); має антиремоделюючу дію на міокард та підвищення ФВ ЛШ; зниження рівня NT–pro–BNP та СРБ у сироватці крові; збільшення коефіцієнта насичення трансферину (TSAT) та пов'язаного з ним збільшення пікового споживання кисню. Довгострокова терапія препаратами заліза та еритропоетину у літніх пацієнтів із ЗСН, порушенням функції нирок

та анемією коригувала рівні гемоглобіну та креатиніну, покращувала клінічну картину та зменшувала NT-pro-BNP у сироватці крові [159,160].

Ще сотню років тому, існуючі на той час препарати заліза для внутрішньовенного введення мали токсичність, призводили до непритомності або навіть шоку, в результаті швидкого надходження Fe в кров. Довгий час для корекції ЗДА легкого та середнього ступеня тяжкості використовувалися тільки препарати для прийому внутрішньо. Однак їх застосування було обмежене синдромом мальабсорбції, побічними ефектами з боку ШКТ, не завжди призводило до приросту гемоглобіну і часто причину відсутності бажаного ефекту встановити не вдавалося. Згодом створювалися різні модифікації їх форм випуску (розчини, краплі, суспензії, жувальні та пролонговані таблетовані препарати, капсули, комплекси та комбінації, тривалентні та двовалентні), які тепер дозволяють краще засвоюватися залізу організмом, мінімізувати або усунути побічні ефекти, що посилило комплаєнс між лікарем та пацієнтом. Комплексні пролонговані препарати заліза сприяють поступовому та безперервному вивільненню заліза у тонкому кишечнику, що дозволяє адсорбуватися більшій кількості Fe та звести до мінімуму побічні ефекти. Дотримання інтервалу в 2 години між прийомом залізовмісних та інших лікарських препаратів, а також з прийомом їжі також підвищує адсорбційну здатність препаратів заліза, які приймаються внутрішньо.

Однак у лікувальній практиці були і є випадки, коли пероральні форми заліза не можуть бути призначені. Пошуки можливості створення препаратів, що можуть вводитися минаючи травний тракт, тривали. Внутрішньом'язові форми підвищували біодоступність заліза, покращували гематологічні показники, проте мали ряд недоліків (больові відчуття, пігментацію шкіри в місці ін'єкції, відмова пацієнтів від процедури) і не знайшли широкого застосування. Останнім часом, поряд з пероральними, пропонуються нові безпечні залізовмісні препарати для внутрішньовенного введення з повільним темпом вивільнення із зв'язаної форми, зниженою ймовірністю побічних ефектів та кращою переносимістю у пацієнтів. Однак, зберігаються питання -

коли використовувати ті чи інші форми препаратів заліза. У кожному окремому випадку при виборі способу лікування спираються на фактори, що визначають безпеку, ефективність, доступність, зручність застосування.

На сьогоднішній день, для лікування ЗДА рекомендовані такі внутрішньовенні препарати заліза, як деризомальтоза заліза та карбоксимальтоза заліза, що добре переносяться і не викликають побічних ефектів з боку ШКТ, дозволяють за одну інфузію вводити велику кількість заліза, що призводить до швидкої корекції анемії. Однак ці препарати можуть призвести до гіпофосфатемії, спричинюючи значне збільшення гормону FGF-23 (активного фактора росту фібробластів-23), що стимулює екскрецію фосфатів нирками. Гіпофосфатемія та остеомалія призводять до порушення мікроархітектури кісткової тканини, появи «пористих зон» у кістках та високого ризику переломів, що особливо актуально для осіб похилого віку [161].

Керуючись досвідом попередніх досліджень, можна зробити висновок, що і пероральні, і парентеральні способи введення препаратів заліза (ПЗ) можуть завдати шкоди замість очікуваної користі при порушенні принципів діагностики та диференціальної діагностики, нехтуючи відомими методами визначення статусу заліза у досліджуваного пацієнта, або безконтрольному прийому залізовмістних препаратів у процесі тривалої терапії, що призводить до перевантаження залізом, підтримці запального процесу або провокуючи розвиток серцево-судинних ускладнень, що погіршують клінічний стан. Вторинне перевантаження залізом внаслідок некоректного або безконтрольного прийому препаратів заліза, як і у випадках спадкового гемохроматозу (первинне навантаження залізом, обумовленого генетичним дефектом білків, що беруть участь у метаболізмі заліза) обумовлене підвищеним транспортом заліза, надмірним його відкладенням у паренхіматозній тканині та її пошкодженням, призводить до цирозу печінки або цукрового діабету [162-164]. Lands R, Isang E. et al. [162] Blanck HM, Cogswell ME. Van Buren P. et al. [163] застерігають від можливих побічних

ефектів у пацієнтів з ХХН і рекомендують бути обережними при внутрішньовенному введенні препаратів заліза у цієї категорії пацієнтів, зважаючи на можливе перевантаження залізом та активацію у зв'язку з цим окислювального стресу, розвитку/прогресування ендотеліальної дисфункції, порушення імунітету та пошкодження [163].

Є випадки, коли питання корекції ЗДА потрібно відкласти у часі, до стабілізації стану. До таких випадків належать: дестабілізація ІХС; міокардити та ревмокардити, а також позасерцеві захворювання (захворювання органів дихання, хвороби органів травлення, сечостатевої, ендокринної, кістково-м'язової систем та ін.), викликані вірусним, бактеріальним або алергічним компонентом і супроводжуються системними запальними проявами. І якщо є потреба у відновленні рівня гемоглобіну на тлі ЗДА, і є сумніви щодо безпеки чи ефективності ПЗ, можна спробувати пероральні форми, які в будь-якому випадку не спричинять негативного впливу через роботу природних захисних механізмів. Пробну терапію дефіциту заліза можна використовувати у випадку змішаної етіології анемії, коли анемія хронічного запалення існує з залізодефіцитом, для підвищення толерантності до фізичного навантаження. Наприклад, у пацієнтів з СН, ЦД, ожирінням та іншими захворюваннями чи патологічними станами, які супроводжуються хронічним захворюванням, або перебувають у фазі нестійкої ремісії, під контролем параметрів обміну заліза.

Проте внутрішньовенно введений препарат заліза позбавлений первинної ланки захисного механізму регуляційного обміну, спрямованого на обмеження всмоктування в кишечнику та запобігання перевантаженню заліза, а також у разі активного запального процесу, може призвести до непередбачених наслідків [20, 160, 165-166].

Однозначно, сучасні препарати для внутрішньовенного введення ефективні у разі підтвердженого дефіциту заліза, проте вимагають залучення медичного персоналу, що спричиняє додаткове трудове навантаження для працівників відділення, економічне навантаження для системи охорони здоров'я та додатковий стрес для пацієнтів. Вони добре зарекомендували себе

як ефективний засіб в умовах стаціонару, але не можуть застосовуватися пацієнтами самостійно для завершення курсу заповнення депо заліза. Що ж до безпеки, то у кожному разі потрібна переоцінка доцільності того чи іншого шляху запровадження ПЗ, що залежить від ступеня тяжкості ЗДА, рівня феритину, що відбиває запаси заліза в організмі, віку та статі пацієнта, наявності супутніх захворювань, які можуть вплинути на надходження та всмоктування заліза у ШКТ, або на остеомаляцію, що призводить до остеопорозу; наявності загострення хронічних захворювань та запального процесу в організмі, рівня СРБ тощо. Побічні ефекти від введеного в організм препарату не повинні перевищувати його потенційної користі. І, звичайно, питання прихильності пацієнта до терапії завжди зберігає свою актуальність.

Узагальнюючи досвід попередніх досліджень, серед факторів, що здатні негативно впливати на розвиток серцево–судинних ускладнень, можна виділити сім: вік (> 50 – 60 років), наявність хронічної серцевої недостатності, ХХН, показники варіабельності серцевого ритму (ЦІ ЧСС), пульсового артеріального тиску (>60 мм рт. ст.), «загального тягара ішемії», рівень загального холестерину (ХС), гемоглобіну і наявний дефіцит заліза (тобто ЗДА). Оскільки є вказівки впливу ЦД на розвиток «німої ішемії» та існування безперечних доказів його кореляції з атеросклерозом, що поширюється на судини серця та нирок, у тому числі, його наявність або відсутність у пацієнтів з ІХС також має бути розглянуто. Враховуючи можливі гендерні відмінності, стать також має бути розглянутою в якості чинника ризику серцево-судинних подій.

Незважаючи на існуючі форми випуску та способи введення препаратів заліза, продовжується пошук нових методів лікування пацієнтів з комбінацією препаратів, що відповідають вимогам ефективності, безпеки, доступності та зручності застосування, що особливо важливо для коморбідних пацієнтів похилого віку. Комбінована терапія літніх пацієнтів з ІХС і супутньою заізодефіцитною анемією, що потребує комплексного підходу в лікуванні, з

урахуванням множинної поєднаної супутньої патології, повинна бути спрямована на лікування активного процесу та підтримання стабільного стану.

1.5. Стандартна терапія хронічної ішемічної хвороби серця із супутньою залізодефіцитною анемією. Складнощі і терапевтичні перспективи

Існують стандартні схеми лікування ІХС і ЗДА, що прописані у відповідних стандартах лікування і клінічних протоколах. Проте, лікування ІХС із супутньої анемією у хворих похилого віку є клінічною проблемою, особливо коли етіологія залишається невизначеною або присутні множинні супутні захворювання. Складна диференційна діагностика захворювань, що маскують прояв анемії, посилюють дію один одного, потребує додаткового часу, фінансових затрат як для системи охорони здоров'я, так і для пацієнта, та супроводжується низкою питань під час планування терапевтичної тактики. Так чи інакше, коморбідні пацієнти потребують комплексного підходу до лікування основного захворювання, з урахуванням фонової патології.

Лікування коморбідного пацієнта з одночасним існуванням ІХС, ГХ, анемії та інших захворювань, включаючи ХХН, ХОЗЛ, ЦД, із СН, дисліпідемією та порушенням ритму, повинно відповідати критеріям ефективності, безпеки, зручності, доступності лікування, і звичайно ж узгодженій дії лікаря та пацієнтів, заснованому на комплаєнсі.

Окислювальний стрес є тригером і сприяє ендотеліальній дисфункції, атеросклерозу, прогресуванню серцево-судинних захворювань, отже, опосередковано, розвитку серцево-судинних ускладнень [167]. NO завдяки своїй нестабільності та інертності, є універсальним регулятором фізіологічних функцій. Тому, поряд зі стандартною терапією, що ґрунтується на доказах, необхідною умовою терапевтичної тактики ведення коморбідних пацієнтів, має бути зупинка безперервного перекисно-окислювального процесу,

налагодження антиоксидантного захисту та відновлення метаболізму клітин. У фізіологічних умовах процес самоокиснення ненасичених жирів загальмовано дією природних антиоксидантів – аскорбінової кислоти, вітаміну Е, каталітичними ферментами, які сприяють синтезу оксиду азоту.

Екзогеним джерелом L-аргініну вважаються насіння різних рослин, горіхи (волоські, кокосові, фундук, фісташки, арахіс), пшеничні зародки, бобові (соя, горох, квасоля), овес, м'ясні (м'ясо кита, качки, гусака, барана), рибні та молочні продукти, желатин. Однак у патологічних умовах надходження природного L-аргініну може бути недостатнім. Дозування і контроль прийому пацієнтами природних антиоксидантів також викликає певні труднощі.

Численні модельні системи продемонстрували кардіопротекторний, гепатопротекторний, нефропротекторний, нейропротекторний ефект його синтетичного аналогу – L-аргініна [167-168]. Синтетичні донатори оксиду азоту мають антигіпоксичну, цитопротекторну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну, мембраностабілізуючу дію. Інгібують агрегацію та адгезію тромбоцитів, запобігають більш пізній стадії атерогенезу – утворенню фіброзних бляшок.

Комплексна терапевтична тактика ведення пацієнтів на ІХС у поєднанні з супутніми захворюваннями, у тому числі і ЗДА, повинна включати дії, спрямовані на покращення ендотеліальної функції, зменшувати потребу міокарду в кисні, нормалізації систолічного і діастолічного артеріального тиску, збільшувати постачання кисню до міокарду, а також сприяти підвищенню антиоксидантного захисту і відновленню окисно-відновного балансу.

Незважаючи на дослідження, які свідчать про плейотропні ефекти традиційних серцево-судинних препаратів – ангіотензин перетворюючих ферментів, блокаторів рецепторів ангіотензину та статинів, здатних також запобігати ендотеліальній дисфункції та роз'єднанню eNOS, їх комбінована дія

не зменшує захворюваності на ІХС та смертності від серцево-судинних ускладнень впродовж десятиліть [169].

Відповідно до цього, було прийнято рішення про додаткове включення L-аргініну до стандартної терапії ІХС і ЗДА та оцінку його внеску у модифікацію факторів ризику серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з ІХС і супутньою анемією.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Дизайн і матеріали досліджень

Роботу виконано на базі кафедри внутрішньої медицини З Дніпровського державного медичного університету (завідувач – д.мед.н., професор, Ханюков О.О.). Клініко-анамнестичне і проспективне клінічне дослідження проводилися на базі клінік: Дніпровська клінічна лікарня на залізничному транспорті філії «Центр охорони здоров'я» АТ «Українська залізниця» (кардіологічне відділення), Комунальне некомерційне підприємство «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» Дніпровської міської ради (терапевтичне відділення), Державна установа «Український державний науково–дослідний інститут медико–соціальних проблем інвалідності МОЗ України» (кардіологічне, терапевтичне та реабілітаційне відділення) у період з 2019 по 2022 рік.

При проведенні досліджень чітко дотримані основні положення «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі особи, які входили до складу основних та контрольної груп, були ознайомлені з метою, організаційними питаннями даного дослідження та власноруч підписали інформовану згоду. Повна анонімність була забезпечена кожному пацієнту.

Було проведено три етапи дослідження 95 хворих на ІХС, з наступним аналізом отриманих результатів.

I етап: клініко-анамнестичне дослідження за архівними матеріалами попередніх госпіталізацій хворих впродовж 8 років (тривалість ІХС у досліджуваних пацієнтів була 8 років і більше) було спрямоване на пошук

причин госпіталізацій і виявлення факторів, які б могли вплинути на розвиток серцево-судинних подій (розвиток ГІМ і траєкторію погіршення СН).

Статистичне дослідження з виявленням кореляційних зв'язків між подіями (розвиток ГІМ, прогресування СН) і факторами ризику, що призвели до серцево-судинних подій, визначення предикторів та розробка прогностичних моделей для оцінки ризику розвитку зазначених нефатальних подій, відповідало II-му етапу.

На III етапі було проведено проспективне клінічне дослідження, з розподілом хворих по групах, в залежності від наявності чи відсутності анемії, та рандомізованим розподілом пацієнтів основної групи у підгрупи, в залежності від метода фармакологічної терапії. Дизайн дослідження представлено на рис. 2.1.

У дослідження було залучено 95 хворих на ІХС, 34 (35,8%) чоловіки і 61 (64,2%) жінка, віком від 60 до 85 років (середній вік $73,0 \pm 0,9$ (8,3) років).

Впродовж 6-місячного клінічного дослідження усім пацієнтам (n=95) виконано 3 серії обстежень:

- 1) на початку (під час госпіталізації): загально-клінічне, лабораторні та інструментальні дослідження;
- 2) контрольне (через 3 місяці): загально-клінічне, лабораторні;
- 3) завершальне (через 6 місяців): загально-клінічне, лабораторні та інструментальні.

Пацієнтам основної групи, відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу «Залізодефіцитна анемія» (наказ МОЗ України від 02.11.2015 №709), оцінка приросту гемоглобіну проводилася на 21-й день лікування препаратами заліза за результатами загального аналізу крові.

Динамічне спостереження пацієнтів під час терапії було спрямовано на усунення факторів ризику (в тому числі анемії в основній групі, як додаткового фактору ризику) і зниження ризику серцево-судинних ускладнень, а також порівняння ефективності лікування з додаванням чи без додавання L-аргініну, в двох підгрупах пацієнтів із анемією.

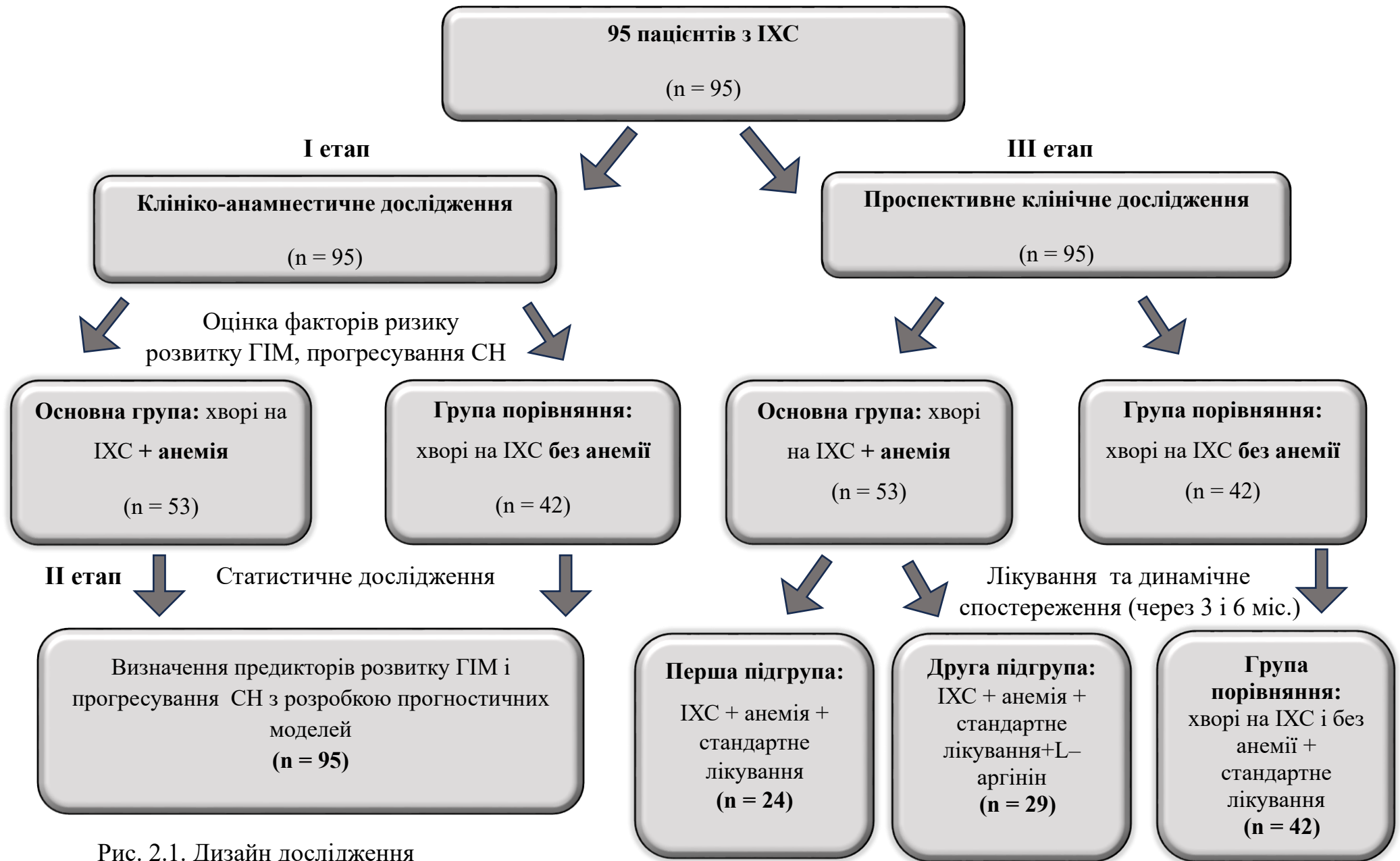


Рис. 2.1. Дизайн дослідження

Стандартну терапію ІХС у досліджуваних пацієнтів (n=95) проводили згідно з Уніфікованим клінічним протоколом «Стабільна ішемічна хвороба серця» (наказ МОЗ України від 02.03.2016 №152); Серцево-судинні захворювання. Стандарти Всеукраїнської асоціації кардіологів, за ред. акад. В.М. Коваленка, проф. М.І. Лутая, проф. Ю.М. Сіренка, проф. О.С. Сичова, 2019, яка включала: інгібітори АПФ або сартани, бета-адреноблокатори, антиагреганти/непрямі антикоагулянти, статини; за потребою діуретики, антиаритміки, блокатори кальцієвих каналів. Терапію ГХ і ХСН проводили відповідно до 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension; 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.

Замісна терапія препаратами заліза (сульфат двовалентного заліза, 80 мг 1 таб. 2 рази на добу 3 міс., з наступним контролем показників обміну заліза) у хворих основної групи (n=53) проводилася на підставі Уніфікованого клінічного протоколу «Залізодефіцитна анемія» (наказ МОЗ України від 02.11.2015 №709).

Рандомізований розподіл пацієнтів основної групи за підгрупами передбачав різний підхід до фармакотерапії. З метою оцінки ефективності застосування L-аргініну в комплексному лікуванні пацієнтів з ІХС та залізодефіцитної анемії, пацієнти першої підгрупи (n=24) отримували стандартну терапію ІХС та ЗДА. Пацієнти другої (n=29) підгрупи на додаток до стандартної терапії ІХС та ЗДА отримували L-аргінін (р-р д/инф.42мг/мл 100 мл впродовж 7-10 днів; з наступним прийомом його пероральної форми – курсом 30 днів сироп 5 мл 3 рази на добу, повторні курси на 2 міс та 5 міс.).

2.1.1 Загальна характеристика пацієнтів на початку клініко-анамнестичного дослідження

Аналіз медичної документації впродовж 8 років залучених у дослідження пацієнтів, було спрямовано на визначення факторів, які призвели

до розвитку серцево-судинних подій (ГІМ, прогресування серцевої недостатності) і госпіталізації у зв'язку з подією; а також, виникнення пароксизмальної/ персистоючої та формування постійної ФП під впливом анемії (n=53) і без неї (n=42) у пацієнтів з ІХС.

На початку клініко-анамнестичного дослідження групи були статистично зіставними ($p > 0,05$) за основними демографічними (стать, вік) і клінічними показниками (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Загальна характеристика пацієнтів (n=95) на початку клініко-анамнестичного дослідження

Показник	Основна група (n = 53)	Група порівняння (n = 42)	Відмінності між групами (p)
<i>Стать:</i> чоловіча	18/ 34,0%	16/ 38,1%	0,68
жіноча	35/ 66,0%	26/ 61,9%	
Вік, роки, М (SD)	65,1 (8,6)	64,8 (8,0)	0,86 *
Післяінфарктний кардіосклероз (ПКС)	20/ 37,7%	21/ 50,0%	0,23
Тривалість ІХС, роки, М (SD)	13,8 (5,2)	13,7 (5,0)	0,94 *
Тривалість ГХ, роки, М (SD)	16,2 (7,1)	16,5 (5,6)	0,78 *
<i>Клінічна стадія серцевої недостатності (СН):</i>			
СН І	48/ 90,6%	38/ 90,5%	0,99
СН ІА	5/ 9,4%	4/ 9,5%	
ФП, постійна форма	2/ 3,8%	4/ 9,5%	0,25
ФП, пароксизмальна/ персистоюча форма	3/ 5,7%	3/ 7,1%	0,77

Примітка. p – рівень статистичної значущості відмінностей між підгрупами за t-критерієм Стьюдента для незв'язаних вибірок (*) або за критерієм χ^2

2.1.2 Загальна характеристика хворих з ішемічною хворобою серця та анемією на початку клінічного дослідження

У проспективному клінічному контрольованому 6-ти місячному дослідженні 95 пацієнтів були поділені та віднесені до групи, в залежності від рівня гемоглобіну. Диференційований підхід до діагностики дозволив відокремити випадки ЗДА від анемії іншої етіології, у тому числі АХЗ і анемію

розведення. Першу (основну) групу склали 53 пацієнти, що хворіли на ІХС і мали знижений рівень гемоглобіну легкого і середнього ступеня тяжкості (середній рівень – 114 (109; 118) г/л; співвідношення хворих легкого і середнього ступеня тяжкості - 71,7% до 28,3%) та ознаки залізодефіциту (знижений рівень сироваткового заліза та феритину, підвищений рівень загальної залізовв'язуючої здатності сироватки (ЗЗЗС) і трансферину); маркери запалення не перевищували 5,12 мг/л (рівень вч-СРБ, феритину) - тобто активний запальний процес було виключено. Другу групу - групу порівняння (n=42) склали пацієнти, які мали ІХС без анемії та були відсутні ознаки залізодефіциту (рівень сироваткового заліза, ЗЗЗС, феритину, трансферину в межах норми) і мали нормальні показники маркерів запалення - рівень високочутливого СРБ < 6 мг/л [170]). Під час відбору пацієнтів, принциповим моментом було залучення хворих із встановленою ЗДА і виключення (табл. 2.2) з дослідження хворих з АХЗ, анемією розведення і кровотечею. Відповідно, були проведені дослідження обміну заліза, вч-СРБ, загальний аналіз сечі і тест за Нечипоренком (для виключення гематурії), аналіз на приховану кров у калі, за необхідністю ФГДС і колоноскопія.

Таблиця 2.2

Критерії включення / виключення пацієнтів у дослідження

Основна група – хворі на ІХС з анемією	Група порівняння – хворі на ІХС без анемії
Критерії включення	
1. Хронічна ішемічна хвороба серця (стенокардія напруги I–III функціонального класу, у тому числі хворі, які мали інфаркт міокарда в анамнезі та/або при КГ виявлено стеноз коронарних артерій не менше 70% або багатосудинне ураження)	
2. Наявність ознак залізодефіцитної анемії легкої та середньої тяжкості (рівень гемоглобіну 129–80 г/л у чоловіків та 119–80 г/л у жінок)	2. Відсутність ознак анемії (рівень гемоглобіну 130 г/л та вище у чоловіків та 120 г/л і вище у жінок)
3. Зниження рівнів: - сироваткового заліза - феритину Підвищення рівнів:	3. Нормальний рівень: - сироваткового заліза - феритину - ЗЗЗС

Основна група – хворі на ІХС з анемією	Група порівняння – хворі на ІХС без анемії
- 333С - трансферину	- трансферину
4. Вік старше 18 років	
5. Підписана інформована згода пацієнта	
Критерії виключення	
1. Стабільна стенокардія ІV функціонального класу	
2. Нестабільна стенокардія	
3. Гострий інфаркт міокарда	
4. ПІКС менше 12 місяців	
5. ТЕЛА, тромби в порожнинах серця	
6. Порушення ритму, що загрожують життю пацієнта (шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків, АВ блокада ІІІ ст.)	
7. Імплантований кардіовертер – дефібрилятор	
8. Операції реваскуляризації коронарних судин в анамнезі	
9. Гостра аневризма серця	
10. Тяжкий ступінь анемії (рівень гемоглобіну 79 г/л і менше)	
11. Кровотеча	
12. Мегалобластні анемії, анемія хронічних захворювань, анемія розведення	
13. Підвищення рівня сироваткового заліза, феритину	
14. ХХН із СКФ менше 60 мл/хв/1,73 м ² (за формулою СКД–ЕРІ)	
15. Гіпербілірубінемія	
16. Онкологічні захворювання	
17. Аутоімунні захворювання (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, васкуліти, саркоїдоз, запальні захворювання кишечника – неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, та ін.)	
18. Інфекції (вірусні, бактеріальні, паразитарні, грибкові) із рівнем вч–СРБ понад 8 мг/л	

Серед 53 хворих із стабільною ІХС та супутньою ЗДА, що склали основну групу, було 35 (66,0%) жінок і 18 (34,0%) чоловіків (середній вік – 73,1±1,2 (8,6) роки); серед 42 пацієнтів з ІХС без анемії, в контрольній групі, співвідношення чоловіків і жінок було 16 (38,1%) та 26 (61,9%) відповідно (середній вік – 72,8±1,3 (8,0) роки). Всі пацієнти мали тривалий термін ІХС (в середньому – 20,5 (5,1) років) і ГХ (в середньому – 23,5 (6,4) років) і певну стадію серцевої недостатності (СН І – СНІІБ). 32 з 53-х пацієнтів основної групи мали післяінфарктний кардіосклероз (ПІКС), а в контрольній групі – 26 пацієнтів з 42-х, що склало 60,4% та 61,9% відповідно і не мало статистично

значущої відмінності ($p > 0,05$). Тобто, обидві групи були статистично зіставними ($p > 0,05$) за основними демографічними (стать, вік) і клініко-анамнестичними показниками (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Клініко–анамнестична характеристика пацієнтів (n=95) на початку клінічного дослідження

Показник		Основна група (n = 53)	Група порівняння (n = 42)	Відмінності між групами (p)
<i>Стать:</i> чоловіча		18/ 34,0%	16/ 38,1%	0,68
жіноча		35/ 66,0%	26/ 61,9%	
Вік, роки, $M \pm m$ (SD)	всього	73,1 \pm 1,2 (8,6)	72,8 \pm 1,3 (8,0)	0,86 *
	чоловіки	71,8 \pm 1,9 (8,0)	71,6 \pm 2,4 (9,4)	0,93 *
	жінки	73,8 \pm 1,5 (9,0)	73,6 \pm 1,4 (7,1)	0,92 *
Гемоглобін, г/л, Me (LQ; HQ)	всього	114 (109; 118)	138 (132; 154)	<0,001 **
	чоловіки	122 (109; 126)	143 (139; 158,5)	<0,001 **
	жінки	112 (108; 116)	134 (129; 146)	<0,001 **
Тривалість ІХС, роки, $M \pm m$ (SD)		21,0 \pm 0,9 (6,3)	19,9 \pm 0,9 (5,8)	0,39 *
Тривалість ГХ, роки, $M \pm m$ (SD)		23,7 \pm 1,0 (7,4)	23,3 \pm 1,2 (7,8)	0,81 *
Післяінфарктний кардіосклероз (ПКС)		32/ 60,4%	27/ 64,3%	0,70
ФП, абс. /%		27/ 50,9%	14/ 33,3%	0,09
<i>Клінічна стадія серцевої недостатності (СН):</i>				
СН I		23/ 43,4%	26/ 61,9%	0,07
СН 2А		21/ 39,6%	11/ 26,2%	0,17
СН 2Б		9/ 17,0%	5/ 11,9%	0,49
<i>ФК за NYHA:</i>				
ФК II		24/ 45,3%	26/ 61,9%	0,11
ФК III		29/ 54,7%	16/ 38,1%	0,11

Примітка: p – рівень значущості відмінностей між групами за критерієм χ^2 або за t-критерієм Стьюдента (*) або за критерієм Манна-Уїтні (**)

У частини хворих в обох групах зареєстрована ФП (пароксизмальна, персистуюча, постійна ФП з переходом на тахітемп), але в основній групі кількість хворих з порушенням ритму серця виявилася більшою, ніж у групі порівняння – 50,9% проти 33,3% ($p < 0,1$).

Розподіл пацієнтів між групами за стадією серцевої недостатності показав переважну кількість хворих з більшою стадією СН в основній групі: СН ІА 39,6% проти 26,2%; СН ІБ 17,0% проти 11,9%, хоча статистично значимої різниці не виявилось ($p > 0,05$). Водночас, у групі з ІХС і супутньою анемією відсоток хворих з початковою стадією СН був нижчим, ніж у групі з ІХС без анемії (при $p < 0,1$). Співвідношення хворих у групах за критеріями компенсованої СН (СН І стадія) / декомпенсованої СН (СН ІА і СН ІБ), відповідає 43,4%/ 56,6% в основній групі і 61,9%/ 38,1% у групі порівняння. Тобто, хворі на ІХС у поєднанні з анемією мають більшу стадію СН. Більший ФК за Нью-Йоркською класифікацією також виявився в основній групі, але без статистично достовірної різниці ($p > 0,05$), ймовірно за рахунок терапевтичного ефекта стандартної терапії (у тому числі бета-адреноблокаторів, і-АПФ/сартанів, діуретиків тощо), корекції дозування ліків відповідно стану пацієнтів (за суб'єктивними і об'єктивними критеріями) і «прихованого» впливу анемії на перебіг ІХС і ХСН.

Серед супутніх захворювань у досліджуваних хворих на ІХС були ЦД, ХОЗЛ, хронічний бронхіт, вузловий зуб, ожиріння; та ЗДА (в основній групі). При порівнянні захворюваності на ХОЗЛ і хронічний бронхіт, а також тривалості паління в анамнезі, між групами статистичної різниці не було виявлено ($p > 0,05$) (табл. 2.4). Для зрівняння впливу додаткових факторів, з більшим акцентом на з'ясування впливу анемії на перебіг ІХС, свідомо дотримувалися статистичної зіставності у групах ($p > 0,05$) щодо наявності вузлового зубу (та виключення додаткового впливу на рівень ЧСС, а значить на дестабілізацію стенокардії і декомпенсацію ХСН, підвищення ризику виникнення тахіаритмій) і стажу ЦД 2 типу (який є додатковим фактором прогресування атеросклерозу та ІХС відповідно).

Частота наявності супутніх захворювань та шкідливих звичок у пацієнтів з ІХС (n=95), абс./%

Показник	Основна група (n = 53)	Група порівняння (n = 42)	Відмінності між групами (p)
ЗДА	53/ 100%	0/ 0	<0,001 *
ЦД	7/ 13,2%	9/ 21,4%	0,29
ХХН	27/ 50,9%	26/ 61,9%	0,28
ХОЗЛ	16/ 30,2%	14/ 33,3%	0,74
Хронічний бронхіт	8/ 15,1%	7/ 16,7%	0,83
Вузловий зоб	14/ 26,4%	11/ 26,2%	0,98
Ожиріння, в тому числі	9/ 17,0%	20/ 47,6%	0,001
- 1 ступеня	8/ 15,1%	17/ 40,5%	0,005
- 2 ступеня	1/ 1,9%	2/ 4,8%	0,43
- 3 ступеня	0	1/ 2,4%	0,44 *
Курці	14/ 26,4%	14/ 33,3%	0,46

Примітка: p – рівень значущості відмінностей між групами за критерієм χ^2 або за точним критерієм Фішера (*)

Обидві групи статистично не відрізнялися за наявністю ЦД, ХХН, вузлового зобу, ХОЗЛ, хронічного бронхіту, паління в анамнезі ($p>0,05$), що лягло в основу їх статистичної однорідності. Групи були статистично різними за наявності таких супутніх захворювань, як ЗДА (100% проти 0%) і ожиріння (17,0% проти 47,6%) в основній групі і групі порівняння відповідно, $p\leq 0,001$. Тобто, у хворих групи порівняння ІМТ виявився більшим, ніж в основній групі.

На початку дослідження обидві підгрупи основної групи з різними схемами фармакологічної терапії (1-ша підгрупа – без додавання L- аргініну (n=24) і 2-га підгрупа – з додаванням L- аргініну (n=29)) були статистично зіставними ($p>0,05$) за демографічними і основними клінічними показниками (табл. 2.5).

**Загальна характеристика пацієнтів із супутньою анемією (n=53)
у підгрупах на початку клінічного дослідження**

Показник		Перша підгрупа – без додавання L- аргініну (n=24)	Друга підгрупа – з додаванням L- аргініну (n=29)	Відмінності між підгрупами (p)
Стать, абс. /%	чоловіча	9/ 37,5	9/ 31,0	0,62
	жіноча	15/ 62,5	20/ 69,0	
Вік, роки, M±m (SD)		74,0±1,6 (8,1)	72,4±1,7 (9,2)	0,53 *
СН, стадія, абс. /%	1	12/ 50,0	11/ 37,9	0,64
	ПА	8/ 33,3	13/ 44,8	
	ПБ	4/ 16,7	5/17,3	
ФК, клас, абс. /%	II	13/ 54,2	11/ 37,9	0,24
	III	11/ 45,8	18/ 62,1	
ПКС, абс./ %		15/ 62,5	17/ 58,6	0,77
ФП, абс./ %		13/ 54,2	14/ 48,3	0,67
Цукровий діабет, абс./ %		3/ 12,5	4/ 13,8	0,89
ІМТ, кг/м ² , M±m (SD)		28,7±0,6 (2,9)	28,3±0,6 (3,2)	0,64 *

Примітка. p – рівень статистичної значущості відмінностей між підгрупами за критерієм χ^2 або t-критерієм Стьюдента для незв'язаних вибірок (*).

У всіх пацієнтів основної групи (n = 53) спостерігалася анемія легкого і середнього ступеня тяжкості (середній рівень гемоглобіну – 114 (109; 118) г/л, у тому числі 122 (109; 126) у чоловіків і 112 (108; 116) у жінок). Рівень показників обміну заліза відповідав критеріям залізодефіцитної анемії, на підставі Уніфікованого клінічного протоколу «Залізодефіцитна анемія» (наказ МОЗ України від 02.11.2015 №709), відмінності між підгрупами не мали статистичної різниці. Відповідні дані наведені у таблиці 2.6.

**Показники обміну заліза у пацієнтів із супутньою анемією (n=53)
у підгрупах на початку клінічного дослідження**

Показник		Перша підгрупа – без додавання L- аргініну (n=24)	Друга підгрупа – з додаванням L- аргініну (n=29)	Відмінності між підгрупами (p)
		M±m (SD)	M±m (SD)	
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$		3,75±0,05 (0,24)	3,76±0,05 (0,28)	0,91
Гемоглобін, г/л, Me (LQ; HQ)	всього	114 (109; 118,5)	114 (109; 118)	0,82 *
	чоловіки	122 (109; 126)	122 (119; 125)	1,0 *
	жінки	114 (109; 117)	112 (105,5; 116)	0,58 *
MCV, фл		76,3±0,7 (3,3)	77,1±0,4 (2,3)	0,31
MCH, пг		23,9±0,4 (1,7)	23,8±0,3 (1,4)	0,81
MCHC, г/л		293,2±2,4 (11,9)	300,0±2,4 (12,8)	0,08
Сироваткове залізо, мкмоль/л		7,78±0,61 (3,0)	7,65±0,65 (3,52)	0,89
ЗЗЗС, мкмоль/л		85,5±2,4 (11,7)	87,0±2,4 (13,2)	0,67
Феритин, нг/мл		10,4±0,52 (2,53)	10,9±0,37 (1,98)	0,42
Трансферин, мкмоль/л		57,7±1,1 (5,5)	57,4±1,1 (6,2)	0,86
Коефіцієнт насичення трансферину, %		9,29±0,78 (3,81)	8,97±0,78 (4,19)	0,77

Примітка: p – рівень значущості відмінностей між групами за t-критерієм Стьюдента або за критерієм Манна-Уїтні (*)

Співвідношення хворих на ІХС з анемією легкого і середнього ступеня тяжкості в основній групі склало 71,7% і 28,3% (2,5 : 1), в тому числі серед пацієнтів чоловічої статі – 72,2% і 27,8% відповідно (2,6 : 1), серед жінок – 71,4% і 28,6% (2,5 : 1) при $p < 0,001$. У підгрупах пацієнтів основної групи з різними схемами фармакологічної терапії відповідне співвідношення анемії легкого і середнього ступеня тяжкості становило: в першій підгрупі – 70,8% і

29,2% (2,4 : 1), в другій підгрупі – 72,4% і 27,6% (2,6 : 1) відповідно при $p < 0,001$ між ступенями тяжкості анемії.

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Аналіз медичної документації включав амбулаторні картки, попередні виписки із стаціонару з моменту діагностованої ІХС, історії хвороби. Виявлялися супутні захворювання та їх тривалість, ретельний пошук критеріїв включення та виключення на початку проспективного клінічного дослідження. За архівними матеріалами попередніх госпіталізацій хворих впродовж 8 років, а саме, під час госпіталізацій на момент серцево-судинної подій (ГІМ, прогресування стенокардії, декомпенсація ХСН, виникнення тахіаритмій, включаючи пароксизмальну ФП/ персистуючу ФП і постійну форму ФП з переходом на тахітемп) виявлялися і оцінювалися основні фактори (вік, стать, тривалість ІХС, наявність і кількість ШКС, наявність, форму і тривалість ФП, тривалість ГХ, наявність ХСН і стадія СН, ХХН, ЦД, ХОЗЛ, анемії), які б могли вплинути на розвиток серцево–судинних ускладнень, а також додаткових факторів ризику – ожиріння, паління в анамнезі та клінічні показники (ЧСС, ПАТ, Ці, ШКФ, дисліпідемія, рівень глюкози крові та гемоглобіну).

2.2.2. Загально–клінічне дослідження

На момент включення у дослідження у всіх пацієнтів було зібрано скарги, анамнез, проведено об'єктивне дослідження (огляд, пальпацію, перкусію та аускультацию). Додатково вимірювали зріст та вагу тіла для розрахунку ШКФ та ІМТ.

2.2.3. Лабораторні методи дослідження включали:

- загальний аналіз крові з визначенням гемоглобіну, еритроцитів, еритроцитарних індексів, гематокриту, лейкоцитів, тромбоцитів, швидкості осідання еритроцитів;
- загальний аналіз сечі, аналіз сечі за Нечипоренком;
- глюкоза крові;

- ліпідний профіль (холестерин, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ТГ);
- біохімічний аналіз крові (загальний білірубін, АЛТ, АСТ, креатинін, сечовина, азот сечовини);
- коагулограма;
- дослідження обміну заліза (сироваткове залізо, феритин, ЗЗЗС, трансферин);
- високочутливий СРБ.

Обмін заліза оцінювали за рівнем параметрів еритроцитів, гемоглобіну, залізо–зв’язувальної здатності крові (ЗЗЗС), сироваткового заліза, еритроцитарних індексів – середнього об’єму еритроцитів (MCV), середнього вмісту гемоглобіну в еритроцитах (MCH) і середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті (MCHC), а також рівнем феритину і трансферину, розраховувався коефіцієнт насичення трансферину.

В нашому дослідженні еритроцитарні індекси, що включають показники MCV, MCH, MCHC, розраховувалися гематологічним аналізатором автоматично.

MCV (mean corpuscular volume) – показник, що відображає середній об’єм еритроцита. Для вичислення потрібні значення показників гематокриту і кількості еритроцитів.

MCH (mean corpuscular haemoglobin) – середній вміст гемоглобіну в еритроциті, який обчислюється із показників вмісту гемоглобіну і кількості еритроцитів.

MCHC (mean corpuscular haemoglobin concentration) характеризує середню концентрацію гемоглобіну в одному еритроциті, цей показник можна вичислити із показників гемоглобіну і гематокриту. На відміну від гемоглобіну (Hb), який відображає його вміст у цільній крові, показник MCHC показує концентрацію Hb в еритроцитарній масі, що дозволяє диференціювати справжню гіпохромну анемію і відносну анемію під час гемоделюції у пацієнтів з набряковим синдромом за рахунок збільшення загального обсягу плазми.

Розрахунок показника коефіцієнту насичення трансферину проводився за формулою:

$$\text{КНТ (\%)} = (\text{Fe} / 333\text{C}) * 100\%, \quad (2.1)$$

де КНТ (%) – коефіцієнт насичення трансферину,

Fe – залізо сироватки

333С – загальна залізов'язуюча здібність сироватки.

При КНТ менше 20% – вважалось ознакою зниження доставки заліза для гемопоезу.

Індекс атерогенності (ІА) визначався за формулою:
(<https://www.iasj.net/iasj/download/73a022b806da3acd>)

$$\text{ІА} = (\text{загальний ХС} - \text{ЛПВЩ}) / \text{ЛПВЩ}, \quad (2.2)$$

який характеризує співвідношення атерогенних фракцій ліпопротеїдів до неатерогенних.

2.2.4. Інструментальні методи дослідження:

- вимірювання АТ
- ЕКГ
- добове моніторування ЕКГ
- ЕХО–КГ
- тест з 6–хвилинною ходьбою
- ФГДС (за потреби)
- колоноскопія (за потреби).

Вимірювання АТ проводилося механічним тонометром ANTEROID BLOOD PRESSUREKIT PROFESSIONAL model A–10 (Dr.Frei, Китай).

Також розраховувався пульсовий артеріальний тиск (ПАТ), як різниця між систолічним артеріальним тиском (САТ) і діастолічним артеріальним тиском (ДАТ):

$$\text{ПАТ} = \text{САТ} - \text{ДАТ} \quad (2.3)$$

ПАТ відображає баланс/дисбаланс між ударним об'ємом серця та еластичністю судинної стінки.

Електрокардіографія (ЕКГ) проводилася електрокардіографом ECG 100G (Неасо, Китай). Оцінювалися наявність ішемічних змін (патологічний зубець Q – амплітудою ≥ 1 мм та тривалістю $\geq 0,02-0,03$ с, елевація або депресія сегменту ST $\geq 1-2$ мм, глибоко негативні зубці T, раптово виникла блокада лівої ніжки пучка Гіса), порушення серцевого ритму і провідності (тахіаритмії, у тому числі фібриляції/тріпотінь передсердь, шлуночкових тахіаритмій, атріо–вертрикулярні блокади (АВ–блокади)).

Добове моніторування ЕКГ проводилося з використанням «Ритм 2000» (НТО «БЕТА» Україна). Оцінювалися ішемічні зміни міокарда, порушення серцевого ритму і провідності, циркадний індекс (ЦІ), який розраховується як співвідношення середньої ЧСС за активний і пасивний періоди доби за даними добового моніторування ЕКГ.

Під час дослідження ЕХО–КГ визначали основні структурно–геометричні та функціональні показники лівого шлуночка (ЛШ): кінцевий діастолічний розмір (КДР), кінцевий систолічний розмір (КСР), кінцево–діастолічний об'єм (КДО), кінцево–систолічний об'єм (КСО), фракцію викиду (ФВ), товщину задньої стінки ЛШ у діастолу (ЗСЛШ), товщину міжшлуночкової перегородки у діастолу (МШП), масу міокарда ЛШ (ММ ЛШ), індекс маси міокарда ЛШ (ІММ ЛШ). Ехокардіографію проводили під час першого огляду до лікування та через 6 місяців після лікування на ультразвуковому сканері VIVID S5 (GE Med.syster).

Тест з 6–хвилинною ходьбою (Т6Х) дозволяє об'єктивно оцінити субмаксимальну толерантність до фізичного навантаження, що імітує можливість виконання щоденних функцій пацієнтом. Тест Т6Х проводився за стандартним протоколом [Сапо RO,] на початку і наприкінці проспективного дослідження.

Встановлення діагнозу ІХС, ГХ і супутньої патології було верифіковано під час попередніх досліджень, або під час спостереження.

Стадія СН визначалася згідно з рекомендаціями Всеукраїнської асоціації кардіологів (2023), заснованої на уніфікованій міжнародній класифікації (2021).

Функціональний стан пацієнтів оцінювали за клінічними критеріями Нью-Йоркської класифікації СН (NYHA) на підставі скарг та даних об'єктивного огляду.

Функцію нирок оцінювали за допомогою ШКФ з використанням рівняння Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), з урахуванням коморбідної патології, яка може привезти до ХХН (цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, ХСН). Хронічна хвороба нирок (ХХН) визначалась, якщо ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² протягом 3 місяців і більше, без урахування причини.

ІМТ розраховували за формулою Кетле:

$$\text{ІМТ} = \text{Вага (кг)} / \text{Зріст (м}^2\text{)}. \quad (2.4)$$

Нормальною маса тіла вважалась при ІМТ від 18 до 24,9 кг/м², надлишкова маса тіла реєструвалася при ІМТ ≥ 25 .

2.2.5. Статистичні методи обробки матеріалів дослідження

Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням методів описової і аналітичної статистики, реалізованих у пакетах програм STATISTICA v. 6.1 (StatsoftInc., США) (серійний № AGAR909E415822FA) та MedCalc Software trial v. 22.003 (<https://www.medcalc.org>; 2023) [171]. Для характеристики і порівняння кількісних даних, розподілених за нормальним законом (критерії Шапіро–Уїлка і Лілієфорса), використовували середню арифметичну (M), її стандартну похибку (m), стандартне відхилення (SD), 95% довірчий інтервал (95% CI), критерій Стьюдента для незалежних (t) вибірок з урахуванням рівності дисперсій за критерієм Фішера (F); при анормальному розподілі – медіану (Me), кватилі (LQ; HQ) та критерій Манна–Уїтні (U). Для оцінки вірогідності відмінностей між залежними групами (порівняння у динаміці)

використовували відповідний критерій Стюдента (T) або Вілкоксона (W). Порівняння відносних показників проводили за критерієм χ^2 -квадрат Пірсона (χ^2) або за двостороннім точним критерієм Фішера (ТКФ).

Взаємозв'язок між чинниками досліджували за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (r).

Для визначення потенційних предикторів розвитку нефатальних серцево-судинних ускладнень у тематичних хворих, оцінки їх прогностичної цінності і ступеня ризику проводився ROC-аналіз з визначенням точки відсікання за індексом Йодена (J), розрахунком площі під ROC-кривою (AUC з 95% довірчим інтервалом – 95% CI) та операційних характеристик (чутливість – Se, специфічність – Sp), а також уніваріантний і множинний логістичний регресійний аналіз з розрахунком показників відношення шансів (oddsratio – OR) з 95% CI. Оцінку діагностичної (прогностичної) точності логістичних регресій проводили за величиною площі під ROC-кривою (AUC): 0,9–1,0 – відмінна, 0,8–0,9 – дуже добра, 0,7–0,8 – добра, 0,6–0,7 – середня, 0,5–0,6 – незадовільна [172]. Для прогнозування індивідуального ризику розвитку нефатальних серцево-судинних ускладнень у хворих на ІХС було побудовано множинні логістичні регресії методом покрокового включення в модель потенційних предикторів з рівнем значимості $p < 0,1$ та перевіркою їх на мультиколінеарність. Якість побудованих прогностичних моделей (адекватність, узгодженість теоретичних і фактичних даних, прогностична цінність) оцінювали за критерієм χ^2 -квадрат, тестом згоди Хосмера-Лемешова, площі під ROC- кривою з визначенням показників чутливості, специфічності і діагностичної ефективності (точності).

Результати перевірки статистичних гіпотез вважали статистично значимими при $p < 0,05$, тенденцію визначали при $p < 0,1$.

РОЗДІЛ 3

ВИЯВЛЕННЯ ФАКТОРІВ І ВИЗНАЧЕННЯ ПРЕДИКТОРІВ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ І ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЮ АНЕМІЄЮ. РОЗРОБКА ПРОГНОСТИЧНИХ МОДЕЛЕЙ

3.1. Виявлення факторів ризику розвитку серцево-судинних ускладнень на основі клініко-лабораторних даних

Літературний пошук (див. розділ 1 «Огляд літератури») дозволив ознайомитися з досвідом попередніх досліджень, виділити фактори, що впливали на перебіг ІХС та виникнення серцево-судинних подій у пацієнтів на ішемічну хворобу серця, зробити прицільний пошук відповідних параметрів з оцінкою якісних і кількісних характеристик та їх динаміки у досліджуваних пацієнтів з ІХС (у тому числі у хворих на ІХС з супутньою анемією).

Основними факторами ризику, що впливають на появу серцево-судинних подій вважаються: вік, стать, тривалість ІХС, ГХ, рівні ПАТ, холестерину, вч-СРБ, наявність ЦД, ХХН, ХСН, ожиріння. За останнє десятиліття до зазначених факторів долучили ще рівень гемоглобіну.

Як було зазначено у розділі 2, основна група і група порівняння статистично не відрізнялися за віком пацієнтів, тривалістю ІХС і ГХ, наявністю ЦД, ХХН, ХСН ($p > 0,05$) (табл. 2.3, 2.4).

Обтяжену спадковість за ІХС мали 33 (34,7%) хворих, у тому числі 14 (26,4%) пацієнтів основної групи і 19 (45,2%) пацієнтів групи порівняння ($p < 0,1$) (табл. 3.1).

Під час дослідження було виявлено зворотній кореляційний зв'язок між ІМТ/вагою у пацієнтів з ІХС та ІХС з супутньою анемією ($r = -0,34$, $p = 0,002$). У пацієнтів з ІХС без анемії простежувалася тенденція до збільшення ваги і показника ІМТ, на відміну від пацієнтів з супутньою анемією ($p = 0,005$).

Аналіз ліпідного профілю не показав статистично значущих відмінностей між групами за показниками ЛПНЩ, ЛПВЩ, загального холестерину, однак відрізнявся за рівнем ТГ ($p=0,01$) та індексу атерогенності ($p=0,001$) з гіршими показниками в основній групі (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Порівняльна характеристика факторів ризику у хворих на ІХС і ІХС на тлі ЗДА (n=95)

Показник	Пацієнти з ІХС та ЗДА (n = 53)	Пацієнти з ІХС (n = 42)	Відмінності між групами (p)
Обтяжена спадковість за ІХС	14/ 26,4%	19/ 45,2%	0,06 *
Обтяжена спадковість за метаболічними розладами (ожиріння)	11/ 20,8%	15/ 35,7%	0,10 *
ІМТ, кг/м ² , M±m (SD)	26,8±0,5 (3,4)	29,0±0,6 (3,9)	0,004
ІМТ: до 25 (норма)	27/ 50,9%	9/ 21,4%	0,005 *
- 25-29,9 (зайва вага)	17/ 32,1%	13/ 30,9%	
- 30-34,9 (ожиріння I ст)	8/ 15,1%	17/ 40,5%	
- 35-39,9 (ожиріння II ст)	1/ 1,9%	2/ 4,8%	
- > 40 (ожиріння III ст)	0	1/ 2,4%	
Загальний холестерин, ммоль/л, M±m (SD)	5,02±0,13 (0,97)	4,72±0,11 (0,72)	0,09
ЛПНЩ, ммоль/л, M±m (SD)	3,10±0,12 (0,84)	2,88±0,15 (0,98)	0,25
ЛПВЩ, ммоль/л, M±m (SD)	0,89±0,04 (0,32)	0,94±0,02 (0,15)	0,38
ТГ, ммоль/л, M±m (SD)	2,15±0,08 (0,58)	1,81±0,10 (0,67)	0,01
Індекс атерогенності, ум. од.	4,92±0,18 (1,34)	4,04±0,18 (1,20)	0,001
ПАТ, M±m (SD)	52,1±0,9 (6,6)	56,6±1,6 (10,4)	0,017
Порушення ритму серця	27/ 50,9%	14/ 33,3%	0,09 *
ЧСС, уд./хв., M±m (SD)	82,2±1,6 (11,5)	78,5±1,6 (10,7)	0,10
Наявність ХСН, в т.ч.	53/ 100%	42/ 100%	—
- СН I	23/ 43,4%	26/ 61,9%	0,07 *
- СН ІА	21/ 39,6%	11/ 26,2%	0,17 *
- СН ІБ	9/ 17,0%	5/ 11,9%	0,49 *
ЦД	7/ 13,2%	9/ 21,4%	0,29 *
ХХН	27/ 50,9%	26/ 61,9%	0,28 *

Показник	Пацієнти з ІХС та ЗДА (n = 53)	Пацієнти з ІХС (n = 42)	Відмінності між групами (p)
вч–СРБ, мг/л, M±m (SD)	4,19±0,21 (1,55)	3,84±0,17 (1,08)	0,19
Креатинін, мкмоль/л, M±m (SD)	95,1±2,9 (21,0)	95,4±1,8 (11,9)	0,94
ШКФ, мл/хв./1,73м ² , M±m (SD)	61,3±1,8 (13,4)	63,2±1,5 (9,5)	0,43
Гемоглобін, г/л, Me (LQ; HQ)	114 (109; 118)	138 (132; 154)	<0,001 **

Примітка. p – рівень статистичної значущості відмінностей між групами за t-критерієм Стьюдента або за критерієм χ^2 (*), або за критерієм Манна-Уїтні (**)

За даними досліджень V. A. Chernyshov, A. A. Nesen [173], у хворих з серцево-судинними захворюваннями, порушення ліпідного обміну асоціюється з обтяженою спадковістю за метаболічними розладами (надмірна маса тіла, ожиріння, цукровий діабет). В нашому дослідженні обтяжена спадковість за метаболічними розладами частіше зустрічалася в групі порівняння, ніж в основній групі (35,7% проти 20,8%, p=0,10) і корелювала з метаболічними порушеннями у досліджених хворих (r=0,30, p=0,003), але поряд з цим не було простежено вірогідного зв'язку з показниками ліпідного профілю (p>0,05). При порівняльному аналізі лікарських препаратів, що призначалися, в період госпіталізації і були рекомендовані після виписки зі стаціонару за 8-річний період, виявилось, що середні дози лікарських препаратів (В-адреноблокатори, статини, діуретики) були різні в основній групі та групі порівняння: дози В-адреноблокаторів та діуретиків були вищими у пацієнтів в основній групі, а статинів – вищими у групі порівняння. Тобто, хворим у групі порівняння з урахуванням показників ліпідного профілю та наявних факторів ризику призначалися більші дози статинів для досягнення цільового рівня показників ліпідного обміну, ніж в основній групі. Навпаки, з урахуванням тенденції підвищеного показника ЧСС, тахіаритмій, та більш вираженої СН в основній групі, дози В-

адреноблокаторів, антиаритмічних препаратів та діуретиків були вищими в основній групі.

Рівень ПАТ був достовірно меншим у хворих з ІХС і супутньою ЗДА (52,1 (6,6) мм рт. ст.) відносно хворих з ІХС без ЗДА (56,6 (10,4) мм рт. ст., $p < 0,05$), що може свідчити про більшу ригідність судинної стінки за рахунок її атеросклеротичного ураження у групі порівняння.

Рівні вч-СРБ були підвищені в обох групах – 4,19 (1,55) мг/л і 3,84 (1,08) мг/л в основній і групі порівняння відповідно, що свідчить про високий ризик розвитку атеросклерозу і підвищений кардіо-васкулярний ризик, однак без достовірних розбіжностей між групами ($p > 0,05$).

Незважаючи на статистично схожі параметри віку, тривалості ІХС і ГХ, наявності післяінфарктного кардіосклерозу (табл. 2.3) на початку проспективного дослідження, привернуло увагу більша кількість пацієнтів з порушенням серцевого ритму та середніх рівнів ЧСС під час госпіталізації в основній групі відносно групи порівняння – 50,9% проти 33,3% ($p < 0,1$) та 82,2 (11,5) уд./хв. проти 78,5 (10,7) уд./хв. ($p = 0,10$) (табл. 3.1).

Частота госпіталізацій через дестабілізацію ХСН достовірно була більшою в групі з анемією ($p < 0,05$) за рахунок виникнення крепітації у легенях – 11,3% проти 0% ($p < 0,05$) та набряків нижніх кінцівок – 56,6% проти 35,7% ($p < 0,05$) в основній і групі порівняння відповідно.

Зазначені фактори ризику лягли в основу I етапу дослідження.

3.2. Визначення факторів, які вплинули на розвиток серцево-судинних ускладнень (ГІМ і прогресування СН) на основі архівних даних

Клініко-анамнестичне дослідження пацієнтів, було засновано на аналізі медичної документації (виписки із стаціонару, історії хвороби, амбулаторні карти), з моменту зареєстрованої ІХС до початку проспективного клінічного дослідження (середній термін 13,7 років) і спрямовано на виявлення нефатальних ускладнень за 8 років та з'ясування причин їх виникнення.

Аналіз медичної документації дав змогу зафіксувати усі випадки госпіталізацій з приводу серцево-судинних подій впродовж останніх 8 років та відокремити випадки стаціонарного лікування з прогресії ішемії міокарду (ГІМ та дестабілізація стабільної стенокардії напруги), порушення ритму серця, що супроводжувалися тахікардією (пароксизмальна, персистуюча, постійна ФП, ШТ, суправентрикулярні тахікардії), випадки прогресування серцевої недостатності (СН), що супроводжувалися появою крепітації в легенях, гідротораксу, набряків нижніх кінцівок, і призвели до госпіталізації. Для розуміння впливу анемії на розвиток серцево-судинних ускладнень і відокремлення її від дії інших факторів, наступним етапом було порівняння загальної кількості госпіталізацій між групами, абсолютного числа і відсотка госпіталізованих пацієнтів, середньої кількості госпіталізацій на одного пацієнта з приводу визначеної серцево-судинної події (прогресування ішемії міокарду, СН, виникнення тахіаритмій) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Характеристика випадків госпіталізації пацієнтів з ІХС та ІХС з супутньою анемією (8- річний аналіз)

Показник приводу для госпіталізації	Пацієнти з ІХС та анемією (n = 53)			Пацієнти з ІХС (n = 42)			Відмінності між групами (p)
	Кількість госпіталізацій	Кількість пацієнтів	В середньому на 1 пац.	Кількість госпіталізацій	Кількість пацієнтів	В середньому на 1 пац.	
Серцево-судинні захворювання (в цілому)	422	53/100%	7 (6; 9)	232	42/100%	5 (5; 6)	p ₁ = 1,0 p ₂ < 0,001*
Прогресування ішемії міокарду:	134	42/79,2%	2 (1; 4)	46	28/66,7%	1 (0; 2)	p ₁ = 0,17 p ₂ < 0,001*
- ГІМ	28	20/37,7%	0 (0; 1)	17	13/31,0%	0 (0; 1)	p ₁ = 0,49
- прогресування стенокардії	106	39/73,6%	2 (0; 3)	29	20/47,6%	0 (0; 1)	p ₁ = 0,01* p ₂ < 0,001*
Тахіаритмії (пароксизмальна, персистуюча, постійна ФП, ШТ,	115	34/64,2%	2 (0; 4)	49	29/69,0%	1 (0; 2)	p ₁ = 0,62 p ₂ = 0,048*

Показник приводу для госпіталізації	Пацієнти з ІХС та анемією (n = 53)			Пацієнти з ІХС (n = 42)			Відмінності між групами (p)
	Кількість госпіталізацій	Кількість пацієнтів	В середньому на 1 пац.	Кількість госпіталізацій	Кількість пацієнтів	В середньому на 1 пац.	
суправентрикулярні тахікардії):							
- з них з приводу ФП	68	27/ 50,9%	1 (0; 3)	26	14/ 33,3%	0 (0; 1)	p ₁ = 0,09** p ₂ = 0,04*
Прогресування СН, що супроводжувалося декомпенсацією СН (крепітація в легенях, гідроторакс, асцит, набряки н/к)	182	35/ 66,0%	3 (0; 5)	76	26/ 61,9%	2 (0; 3)	p ₁ = 0,68 p ₂ = 0,03*
Гостра серцева недостатність	1	1/1,9%	0 (0; 0)	0	0/0	0 (0; 0)	p ₁ = 1,0 p ₂ = 1,0

Примітки: Середні дані представлені як Ме (LQ; HQ); p₁ – значущість відмінностей між групами показників кількості госпіталізованих пацієнтів; p₂ – значущість відмінностей між групами середніх показників госпіталізації на 1 пацієнта; * – p<0,05; ** – p<0,1 (тенденція)

На початку ретроспективного аналізу клініко-анамнестичних даних досліджуваних пацієнтів тривалість ІХС і ГХ в основній і групі порівняння статистично були схожими (табл. 2.1) – 13,8 (5,2)/ 16,2 (7,1) років та 13,7 (5,0)/ 16,5 (5,6) років відповідно (p>0,05). Причому, тривалість ГХ у більшості випадків була більшою за термін існування ІХС. У всіх досліджуваних пацієнтів на початок дослідження була певна стадія серцевої недостатності, і більшість пацієнтів мала початкову стадію СН в обох групах (48/ 90,6% – в основній і 38/ 90,5% – в групі порівняння). СН ІА стадію мали до 10% пацієнтів в обох групах: 5/ 9,4% та 4/ 9,5%. І не було жодного випадку СН ІБ стадії ані в основній групі, ані в групі порівняння. Стадії СН не мали статистичної різниці між групами (p>0,05).

Незважаючи на практично однаковий (статистично зіставний) термін ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби в основній групі і групі порівняння, середній показник госпіталізації з приводу серцево-судинних

захворювань виявився різним: 7 (6; 9) госпіталізацій проти 5 (5; 6) на одного пацієнта відповідно ($p < 0,001$). Прогресування ішемії стала причиною госпіталізації у 42 пацієнтів з анемією (79,2%) та у 28 – без анемії (66,7%) без достовірних відмінностей між групами за кількістю госпіталізованих пацієнтів ($p > 0,05$), але середня кількість випадків дестабілізації ішемічної хвороби серця на одного пацієнта в групі з анемією була вдвічі більшою, ніж в групі без супутньої анемії – співвідношення медіан 2:1 ($p < 0,001$).

Післяінфарктний кардіосклероз (ПКС) був в обох групах і за кількістю пацієнтів був статистично порівняним (20/ 37,7% і 21/ 50,0%, $p > 0,05$) на початку 8-річного (ретроспективного) дослідження.

Частота госпіталізацій за 8 років з приводу ГІМ достовірно не відрізнялася між групами: ані за кількістю пацієнтів, ані за середньою частотою виникнення ГІМ на одного пацієнта ($p > 0,05$). За період спостереження випадки прогресування стенокардії мали місце у 39 пацієнтів (73,6%) з ІХС і анемією, в середньому 2 (0; 3) випадки на пацієнта. Проте у пацієнтів з ІХС без анемії нестабільна стенокардія спостерігалася достовірно рідше – у 20 (47,6%) пацієнтів ($p < 0,01$) з медіаною 0 (0; 1) випадків при $p < 0,001$ між групами.

Порушення ритму серця, зокрема фібриляції передсердь, з початком ретроспективного дослідження були зареєстровані і в основній групі, і в групі порівняння. Число випадків ФП було невеликим і достовірно не відрізнялося між групами, в тому числі ФП пароксизмальної і персистуючої форм (3/ 5,7% та 3/ 7,1%, $p > 0,05$); постійної форми ФП (2/ 3,8% і 4/ 9,5%, $p > 0,05$).

Тахіаритмії (включаючи ФП, пробіжки шлуночкових та суправентрикулярних тахікардій), що вимагали госпіталізації, впродовж 8-ми років ретроспективного дослідження виникали у пацієнтів обох груп і статистично не відрізнялися за кількістю госпіталізованих пацієнтів – 34 (64,2%) пацієнти в групі з ІХС та анемією, проти 29 (69,0%) у групі порівняння ($p > 0,05$). Водночас середня кількість випадків тахіаритмій на одного пацієнта

була більшою в групі з ІХС в поєднанні з анемією, ніж без неї – 2 (0; 4) випадки проти 1 (0; 2) при $p < 0,05$.

Госпіталізації з приводу фібриляції передсердь (включаючи пароксизмальну, персистуючу ФП та перехід на тахітемп постійної форми ФП) були частіше у пацієнтів з ІХС і анемією, ніж без неї – 50,9% проти 33,3% госпіталізованих пацієнтів ($p = 0,09$) з середньою частотою госпіталізації з приводу ФП – 1 (0; 3) проти 0 (0; 1) випадків відповідно по групах ($p < 0,05$).

Ознаки декомпенсації СН (крепітація в легенях, гідроторакс, набряки нижніх кінцівок) спостерігалися в статистично однакових співвідношеннях між пацієнтами обох груп, але середня кількість госпіталізацій з цього приводу була достовірно більшою в групі з анемією – 3 (0; 5) проти 2 (0; 3) випадків ($p < 0,05$).

Тривалість анемії (продовж 8-річного аналізу) у пацієнтів була різною і складала від 2 до 8 років. Аналіз медичної документації показав, що пацієнти з анемією, які були госпіталізовані з причини ІХС, впродовж 8 років мали різний рівень гемоглобіну, в тому числі нормальний рівень, або рівень гемоглобіну, що відповідав анемії легкого та середнього ступеня. У випадках, коли за клінічним аналізом крові реєструвалося зниження рівня гемоглобіну, спостерігався також анізоцитоз, пойкилоцитоз; рівень ШОЕ був в межах норми, або незначно підвищувався. При дослідженні обміну заліза у таких пацієнтів, рівень сироваткового заліза знижувався, рівень ЗЗЗС підвищувався. Лікування препаратами заліза супроводжувалося адекватним приростом гемоглобіну на 4–7 добу контрольного аналізу крові. У таких пацієнтів серед супутніх захворювань були: виразкова хвороба шлунку, дванадцятипалої кишки, ерозивний гастрит, геморой, захворювання нирок, в тому числі нефролітіаз, з мікрогематурією (за даними загального аналізу сечі та аналізом за Нечипоренко), які нерідко були в стану загострення або нестійкої ремісії. Були випадки реконвалесцентів після загострення ХОЗЛ, хронічного бронхіту, або ГРВІ. Реєструвалися також випадки кровотеч з гемороїдальних вузлів,

збільшені менструальні кровотечі та носові кровотечі під час гіпертонічної кризи.

Більшість хворих на ІХС з групи порівняння також мали супутні захворювання, проте у пацієнтів основної групи з ІХС і проявами анемії достовірно частіше ($p < 0,01$) реєструвалися хронічні захворювання ШКТ (64,2% проти 35,7%) та нирок (оксалатурія, мікрогематурія) (54,7% проти 19,0%).

Мінімальний рівень гемоглобіну в крові пацієнтів основної групи коливався від 76 г/л до 119 г/л, в середньому – 112 (105; 117) г/л, у пацієнтів групи порівняння показник варіював від 122 г/л до 160 г/л з середнім значенням 132 (130; 142) г/л ($p < 0,001$).

За даними кореляційного аналізу встановлено, що кількість випадків госпіталізацій хворих на ІХС, в тому числі на тлі анемії, з приводу різних ускладнень серцево-судинних захворювань достовірно ($p < 0,05$ vs $p < 0,001$) асоціювалась з низкою анамнестичних, клінічних та лабораторних показників. Зокрема, кількість госпіталізацій хворих на ІХС з приводу прогресування ішемії з розвитком ГІМ зростала з віком пацієнтів ($r = 0,28$), збільшенням тривалості ІХС ($r = 0,20$) та ГХ ($r = 0,21$), зниженням рівню гемоглобіну ($r = -0,25$), підвищенням рівнів загального холестерину ($r = 0,24$), ЧСС ($r = 0,57$) та ПАТ ($r = 0,67$). Серед факторів, асоційованих з прогресуванням СН у часто госпіталізованих пацієнтів, крім вищезазначених, виділено давність (з початком перших епізодів) пароксизмальної/персистуючої ФП ($r = 0,48$), наявність та тяжкість супутніх захворювань, зокрема ХОЗЛ ($r = 0,35$) та ХХН ($r = 0,43$). Частота госпіталізацій з приводу тахіаритмій, в тому числі ФП, також була достовірно вище у хворих на ІХС з підвищеними рівнями ЧСС ($r = 0,71$ і $r = 0,55$) і ПАТ ($r = 0,36$ і $r = 0,27$), тривалим існуванням ФП ($r = 0,40$ і $r = 0,54$) та анемії ($r = 0,20$ і $r = 0,25$), появою застійної ХСН ($r = 0,24$ і $r = 0,21$).

Спостереження динаміки перебігу ІХС від початку клініко-анамнестичного дослідження до його кінця (з початком клінічного дослідження) дало можливість зафіксувати нові випадки ГІМ (у тому числі

первинні, повторні, а також первинні і повторні в обох групах), простежити динаміку ХСН з СН I стадії до СН ІА-ІБ стадії, та виявити кількість пацієнтів з фібриляцією передсердь (з пароксизмальною і постійною формами ФП) на кінець ретроспективного і початок проспективного дослідження. З наступним порівняльним аналізом розвитку нефатальних серцево-судинних подій між групами.

Динаміка розвитку нефатальних ускладнень хронічної ІХС на тлі анемії і без неї за 8-річний період спостереження представлена у табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Характеристика змін у клінічній картині ІХС на тлі анемії і без неї за 8-річний період спостереження (кількість пацієнтів)

Показник	Пацієнти з ІХС та анемією (n = 53)	Пацієнти з ІХС (n = 42)	Відмінності між групами (p)
Нові випадки ГІМ:	20/ 37,7%	13/ 31,0%	0,49
- первинні	6/ 11,3%	2/ 4,8%	0,25
- повторні	8/ 15,1%	7/ 16,7%	0,83
- первинні і повторні	6/ 11,3%	4/ 9,5%	0,78
Динаміка клінічної стадії ХСН за 8 років:	28/ 52,8%	13/ 31,0%	0,03
- СН I ---» СН ІА	19/ 35,8%	8/ 19,0%	0,07
- СН ІА ---» СН ІБ	3/ 5,7%	2/ 4,8%	0,85
- СН I --- » СН ІБ	6/ 11,3%	3/ 7,1%	0,49
ФП (постійна форма)	11/ 20,8%	7/ 16,7%	0,61
ФП (пароксизмальна форма)	16/ 30,2%	7/ 16,7%	0,13

Примітка. p – рівень статистичної значущості відмінностей між групами за критерієм χ^2

Кінцевою точкою дослідження було виникнення нових випадків ГІМ впродовж останніх 8 років, в залежності від наявності чи відсутності анемії.

За час ретроспективного аналізу, нові випадки ГІМ спостерігалися в обох групах і статистично не відрізнялися за кількістю пацієнтів – 37,7% в

групі з анемією проти 31,0% - без неї ($p>0,05$). Слід зауважити, що, незважаючи на 8-річний період спостереження, усі нові випадки ГІМ (33 випадки – 100%) відбулися протягом перших 5 років, з них 19 (57,6%) в перший рік від початку спостереження, 6 (18,2%) – на другий рік, 2 (6,1%) – на третій рік, 1 (3,0%) – на четвертий і 5 (15,1%) випадків ГІМ – на п'ятий рік спостереження. За 5 років 6 (11,3%) пацієнтів основної групи і 2 – у групі порівняння перенесли один ГІМ; 8 (15,1%) хворих з основної групи і 7 (16,7%) з групи порівняння мали один ГІМ, раніше, ніж на початок ретроспективного етапу дослідження і перенесли повторний ГІМ впродовж цього етапу дослідження; у 6 (11,3%) пацієнтів в основній групі та 4 (9,5%) хворих у групі порівняння усі епізоди ГІМ (первинний і повторні) були зареєстровані впродовж останніх 5 років. Статистично значимої різниці між групами не було знайдено ($p>0,05$), але відсоток хворих, у яких було зареєстровані нові випадки ГІМ впродовж 5 років, виявився дещо більшим в основній групі (37,7% проти 31,0%, $p>0,05$).

Динаміка клінічної стадії СН ($p=0,03$) і частота виникнення ФП були більшими у пацієнтів з ІХС на тлі анемії. За 8 років спостерігається суттєве збільшення частоти прогресування СН з клінічної стадії СН I до СН ІА або до СН ІБ в групі з супутньою анемією – із 48 хворих з початкової стадії (СН I) 25 хворих (52,1%, $p<0,001$) перешли у СН ІА стадію (19 – 39,6%) або у СН ІБ стадію (6 – 12,5%). Подібна негативна динаміка прогресування СН відзначена і в групі без супутньої анемії – з 38 хворих із СН I стадії, 11 хворих (28,9%, $p<0,001$) перешли у СН ІА стадію (8 – 21,0%) або у СН ІБ стадію (3 – 7,9%). Проте, при сполученні ІХС з анемією частота прогресування СН з стадії СН I або СН ІА до СН ІА або СН ІБ в 1,7 рази перевищує таку у пацієнтів з ІХС без анемії – 52,8% проти 31,0% ($p=0,03$) (див. табл. 2.1. і 3.3). Також слід зауважити, що більшість випадків прогресування СН (37 випадків з 41 – 90,2%) відбулися протягом перших 5 років спостереження, з них 2 (4,9%) в перший рік від початку спостереження, 7 (17,1%) – на другий рік, 16 (39,0%) – на третій рік, 6 (14,6%) – на четвертий і 6 (14,6%) випадків прогресування СН – на п'ятий рік від початку спостереження.

За 8 років значно збільшилася кількість пацієнтів з постійною формою ФП в обох групах, але ця динаміка була достовірною тільки в групі з ІХС та анемією: збільшення з 3,8% до 20,8% (на 17%; $p=0,008$) в групі з супутньою анемією і з 9,5% до 16,7% (на 7,2%; $p=0,33$) - без неї (див. табл. 2.1. і 3.3).

Частота виникнення нових випадків пароксизмальної і персистоючої форми ФП також була достовірно вищою у пацієнтів з ІХС та анемією – збільшення кількості пацієнтів у цій групі з 3 (5,7%) до 16 (30,2%); $p=0,001$ проти 3 (7,1%) до 7 (16,7%) випадків у групі порівняння ($p=0,18$) (див. табл. 2.1. і 3.3).

Співвідношення госпіталізацій з приводу декомпенсації СН і загальної кількості госпіталізацій з приводу серцево-судинних захворювань склало в основній групі 1 : 2,3, в групі порівняння – 1 : 3,1 (див. табл. 3.2).

Отримані результати ретроспективного аналізу клініко-анамнестичних даних щодо динаміки розвитку нефатальних ускладнень хронічної ІХС на тлі анемії і без неї за 8-річний період спостереження стали підставою для розробки математичних моделей індивідуального прогнозування ймовірного розвитку ГІМ, порушення ритму серця та прогресування СН у пацієнтів з ІХС, в тому числі на тлі анемії, протягом 5 років. Останній термін обраний виходячи з того, що понад 90% випадків основних подій сталися протягом саме 5 років. Алгоритм побудови математичних моделей базувався на визначенні статистично значущих показників пацієнта, які корелюють з розвитком відповідного ускладнення, оцінки їх прогностичного потенціалу та критичних рівнів, що підвищують ризик, за допомогою ROC-аналізу з розрахунком площі під ROC-кривою (AUC з 95% довірчим інтервалом CI) та операційних характеристик (чутливість - Se, специфічність - Sp) та уніваріантної логістичної регресії (з розрахунком показників відношення шансів (oddsratio – OR) з 95% CI) з подальшим включенням виділених предикторних змінних у рівняння множинної логістичної регресії за формулою 3.1.

$$P = \frac{\exp(z)}{1 + \exp(z)}; \quad \text{де} \quad z = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots b_mx_m \quad (3.1)$$

де P – ймовірність настання події (розвитку ГІМ, прогресування СН), приймає значення в діапазоні від 0 (ускладнення відсутнє) до 1 (максимальна ймовірність розвитку ускладнення); $\exp(z)$ – експоненціальна функція; $b_0, b_1 \dots b_m$ – розраховані за методом максимальної правдоподібності коефіцієнти регресії; b_0 – константа, що відповідає ймовірності якщо всі предиктори дорівнюють 0; $x_1, x_2 \dots x_m$ – фактичні значення предикторів у хворого.

Причому ризик (ймовірність) настання події вважається високим при $P > 0,5$.

3.3 Виявлення прогностичних факторів і побудова прогностичної моделі ймовірного розвитку гострого інфаркту міокарда у хворих з ішемічною хворобою серця

Визначення прогностичних факторів і створення моделі прогнозування ймовірного розвитку ГІМ у пацієнта з ІХС проведено на двох вибірках: група хворих на ІХС, в яких зареєстровано нові випадки ГІМ (як первинні, так й повторні) – 33 пацієнти, і група хворих з хронічною ІХС, у котрих таких ускладнень не зафіксовано – 62 пацієнти. Статистичні характеристики прогностичних факторів, які сприяють розвитку ГІМ у пацієнтів з ІХС, в тому числі на тлі анемії, наведено у табл. 3.4.

Як представлено у табл. 3.4, ймовірність розвитку нових випадків ГІМ у пацієнтів з ІХС достовірно корелює з 7 факторами, проте найбільшу прогностичну цінність за даними ROC-аналізу мають показники ПАТ (AUC=0,904; 95% СІ (0,822-0,986), $p < 0,001$) та ЧСС (AUC=0,848; 95% СІ (0,771-0,924), $p < 0,001$) (рис. 3.1, 3.2). При критичних рівнях ПАТ > 69 мм рт. ст. і ЧСС > 87 уд./хв. чутливість цих критеріїв (Se) складає 90,9% і 81,8% відповідно, а специфічність (Sp) – 87,1% і 74,2%. За таких рівнів ПАТ ризик (шанси) розвитку ГІМ зростає у 67,5 рази, а ЧСС – у 12,9 разів порівняно з хворими на ІХС з показниками ПАТ ≤ 69 мм рт. ст. і ЧСС ≤ 87 уд./хв.

Статистичні характеристики предикторів ймовірного розвитку ГІМ у пацієнтів з ІХС, в тому числі на тлі анемії, протягом 5 років

Показник	Кореляційний аналіз		ROC-аналіз				Логістична регресія	
	r	p ₁	Точка відсікання	AUC (95% CI)	Se/ Sp (%)	p ₂	OR (95% CI)	p ₃
Вік, роки	0,21	0,037	> 61	0,630 (0,512-0,747)	87,9/ 35,5	0,030	4,0 (1,2-12,8)	0,020
Тривалість ІХС *	0,23	0,028	Інтервал > 2 (≥ 10 років)	0,630 (0,515-0,746)	84,8/ 38,7	0,027	3,5 (1,2-10,4)	0,022
Тривалість ГХ **	0,22	0,034	Інтервал > 4 (≥ 15 років)	0,629 (0,511-0,746)	69,7/ 59,7	0,032	3,4 (1,4-8,4)	0,008
Гемоглобін, г/л (незалежно від статі)	-0,25	0,015	≤ 124	0,651 (0,525-0,777)	54,5/ 80,6	0,019	5,0 (2,0-12,7)	<0,001
Гемоглобін, г/л (жінки)	-0,34	0,008	≤ 121	0,714 (0,559-0,870)	61,1/ 81,4	0,007	6,9 (2,0-23,3)	0,002
Гемоглобін, г/л (чоловіки)	-0,28	0,115	≤ 132	0,66 (0,445-0,874)	53,3/ 100	0,044	44,2 (2,3-864,9)	0,013
Загальний холестерин, ммоль/л	0,26	0,011	> 5,9	0,658 (0,521-0,795)	48,5/ 93,5	0,024	13,6 (4,0-46,3)	<0,001
ЧСС, уд./хвил.	0,57	<0,001	> 87	0,848 (0,771-0,924)	81,8/ 74,2	<0,001	12,9 (4,5-37,0)	<0,001
ПАТ, мм рт. ст.	0,67	<0,001	> 69	0,904 (0,822-0,986)	90,9/ 87,1	<0,001	67,5 (16,6-273,7)	<0,001

Примітки: * – стаж ІХС кодується як 1 – до 5 років, 2 – 5-10 років, 3 – 10-15 років, 4 – 15-20 років, 5 – 20-25 років, 6 – 25 і більше років;

** - тривалість ГХ кодується як 1- вперше виявлено, 2 – до 5 років, 3 – 5-10 років, 4 – 10-15 років, 5 – 15-20 років, 6 – 20-25 років, 7 – 25 і більше років;

p₁ / p₂ / p₃ - рівень статистичної значимості r / AUC / OR.

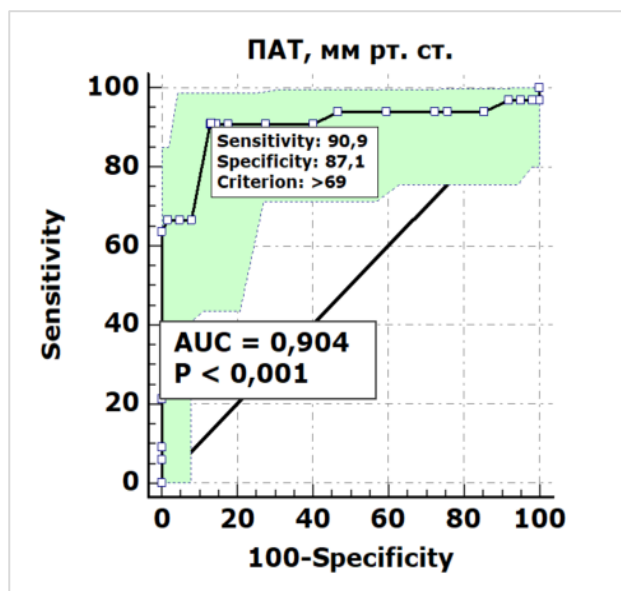


Рис. 3.1. ROC-крива передбачення ймовірного розвитку ГІМ у хворих на ІХС за рівнем ПАТ

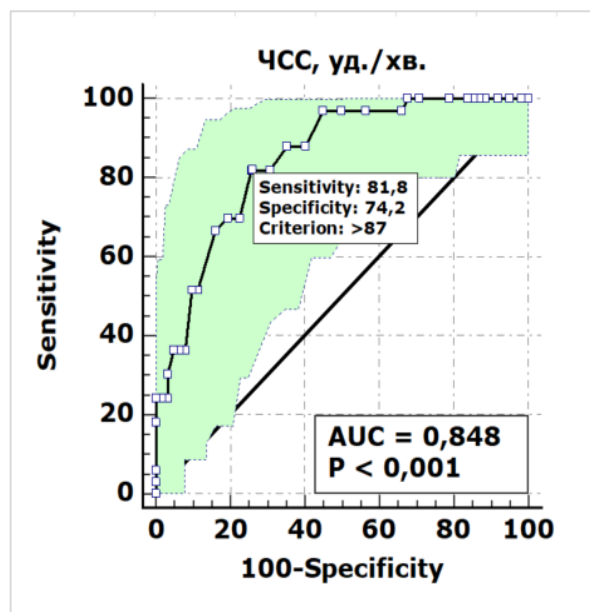


Рис. 3.2. ROC-крива передбачення ймовірного розвитку ГІМ у хворих на ІХС за рівнем ЧСС

Лабораторні показники крові (гемоглобін, загальний холестерин) мають середні оцінки прогностичної цінності (AUC в межах 0,6-0,7) з високими показниками специфічності (80,6% і 93,5%) та середніми показниками чутливості (54,5% і 48,5%) критеріїв (рис. 3.3, 3.4). При цьому оптимальною (за індексом Йодена) критичною точкою (точка відсікання) рівня гемоглобіну у крові хворого на ІХС (незалежно від статі), за якою підвищується ризик розвитку ГІМ, є значення $Hb \leq 124$ г/л. За таких умов, шанси розвитку ГІМ підвищуються у 5 разів (2,0-12,7) порівняно з хворими на ІХС з показниками $Hb > 124$ г/л ($p < 0,001$). Окремо для пацієнтів чоловічої статі критичним рівнем гемоглобіну є значення $Hb \leq 132$ г/л, для пацієток – $Hb \leq 121$ г/л. Проте, нами не виявлено достовірного зв'язку між розвитком нових випадків ГІМ у досліджених хворих на ІХС та їхньою статтю ($r=0,15$, $p=0,16$), і тому у загальній математичній моделі прогнозування ймовірного розвитку ГІМ у пацієнтів з ІХС цей показник не враховується.

Критичним значенням рівня загального холестерину як предиктора розвитку ГІМ у хворих на ІХС, в тому числі на тлі ЗДА, визначено $ХС > 5,9$

ммоль/л ($p < 0,05$). За таких рівнів ХС ризик (шанси) розвитку ГІМ зростає у 13,6 рази (4,0-46,3) при $p < 0,001$.

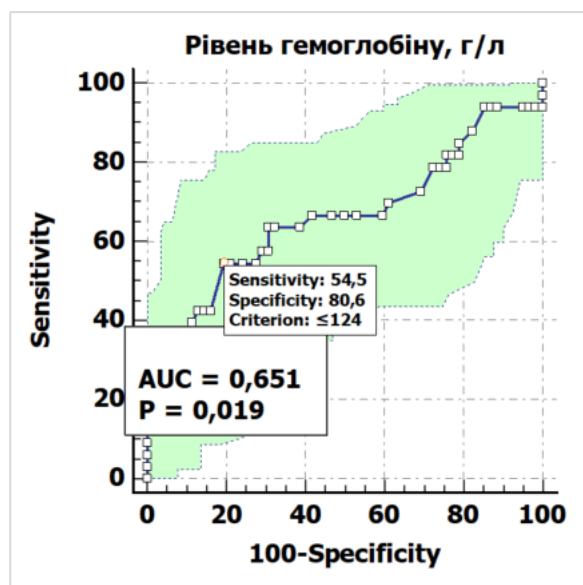


Рис. 3.3. ROC-крива передбачення ймовірного розвитку ГІМ у хворих на ІХС за рівнем гемоглобіну

Рис. 3.4. ROC-крива передбачення ймовірного розвитку ГІМ у хворих на ІХС за рівнем загального холестерину

Щодо віку пацієнтів та тривалості ІХС, то показники мають високу чутливість (87,9% і 84,8% відповідно), але низьку специфічність (35,5% і 38,7%), що здебільшого пов'язано зі старшим віком і тривалістю основного захворювання дослідженого контингенту, тому і не були включені в загальну модель.

Для прогнозування індивідуального ризику розвитку ГІМ у хворих на ІХС було побудовано множинну логістичну регресію за ф. 3.1 методом покрокового включення в модель потенційних предикторів з $p < 0,10$. У підсумку до математичної моделі прогнозування ймовірності розвитку ГІМ у хворого на ІХС протягом найближчих 5 років увійшли тільки 5 показників (представлені в табл. 3.5) із вищезазначених, а саме: тривалість ГХ, фактичні рівні гемоглобіну і загального холестерину у сироватці крові, а також ЧСС і ПАТ у конкретного пацієнта (ф. 3.2).

Вибрані параметри для моделі є логічними і закономірними, оскільки напряду пов'язані з розвитком ГІМ: гіпертонічна хвороба і підвищений рівень холестерину – це встановлені фактори ризику розвитку атеросклерозу, ІХС та інфаркту міокарду; підвищення ПАТ є проявом артеріальної ригідності, що розвивається у пацієнтів з ГХ і атеросклерозом [174]; підвищення ЧСС сприяє росту потреби міокарду до кисню [175]; зниження рівня гемоглобіну посилює гіпоксію міокарду і розглядається як додатковий прогностичний фактор [10].

Результат прогнозування Р змінюється у діапазоні від 0 (ускладнення відсутнє) до 1 (максимальна ймовірність розвитку ГІМ).

Таблиця 3.5

Параметри множинної логістичної регресії для прогнозування ймовірності розвитку ГІМ у пацієнтів з ІХС, в тому числі на тлі анемії, протягом 5 років

Предиктор	Коефіцієнт регресії (b)		Значимість коефіцієнта регресії за критерієм Вальда		Відношення шансів
	позначка	значення	χ^2	p	OR (95% CI)
Константа	b_0	-37,138	16,21	<0,001	-
Тривалість ГХ * (x_1)	b_1	1,044	8,01	0,005	2,84 (1,38-5,85)
Гемоглобін, г/л (x_2)	b_2	-0,029	2,77	0,096	0,97 (0,90-1,04)
Загальний холестерин, ммоль/л (x_3)	b_3	2,356	11,77	<0,001	10,55 (2,75-40,5)
ЧСС, уд./хв. (x_4)	b_4	0,121	6,24	0,013	1,13 (1,03-1,24)
ПАТ, мм рт. ст. (x_5)	b_5	0,172	7,09	0,008	1,19 (1,05-1,35)

Примітка. * - тривалість ГХ кодується як 1- вперше виявлено, 2 – до 5 років, 3 – 5-10 років, 4 – 10-15 років, 5 – 15-20 років, 6– 20-25 років, 7 – 25 і більше років

Отже, математична модель прогнозування ймовірності розвитку ГІМ у хворого на ІХС протягом найближчих 5 років має вигляд:

$$P = \frac{\exp(-37,138 + 1,044 * x_1 - 0,029 * x_2 + 2,356 * x_3 + 0,121 * x_4 + 0,172 * x_5)}{1 + \exp(-37,138 + 1,044 * x_1 - 0,029 * x_2 + 2,356 * x_3 + 0,121 * x_4 + 0,172 * x_5)}; \quad (3.2)$$

де P – ймовірність розвитку ГІМ зі значенням у діапазоні від 0 до 1, x_1 – код тривалості ГХ (див. примітку до табл. 3.5), x_2 – рівень гемоглобіну (г/л), x_3 – рівень загального холестерину (ммоль/л), x_4 – значення ЧСС (уд./хв.), x_5 – значення ПАТ (мм рт. ст.).

Якість побудованої моделі прогнозування ймовірності розвитку ГІМ у хворих на ІХС, оцінена за кількома критеріями, відповідала відмінним результатам: адекватність моделі за критерієм Хі-квадрат – $\chi^2 = 77,57$, $p < 0,001$, узгодженість теоретичних і фактичних даних за тестом Хосмера-Лемешова – $\chi^2 = 7,31$, $p = 0,497$, площа під ROC- кривою – AUC (95% CI) = 0,951 (0,886-0,985); $p < 0,001$ (рис. 3.5).

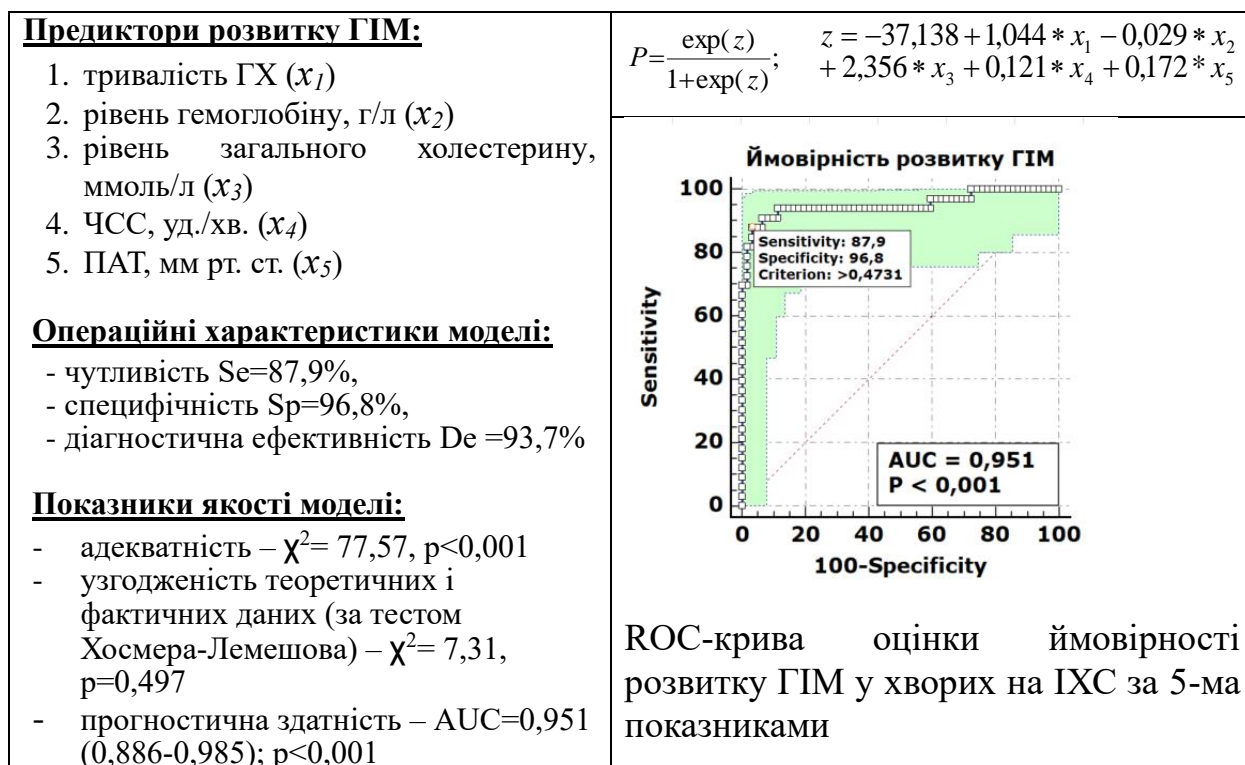


Рис. 3.5. Характеристики математичної моделі множинної логістичної регресії для передбачення ймовірного розвитку ГІМ у хворих на ІХС протягом 5 років.

За даними ROC-аналізу, критичною точкою, яка свідчить про високий ризик розвитку ГІМ у хворих на ІХС, в тому числі на тлі анемії, є значення $P >$

0,47 з показниками чутливості $Se = 87,9\%$, специфічності $Sp = 96,8\%$, діагностичної ефективності (точності) $De = 93,7\%$.

Для ілюстрації практичного застосування розробленої моделі для передбачення ймовірного розвитку ГІМ у хворих на ІХС протягом 5 років наводимо клінічні приклади.

Приклад 1. Хворий І., 63 рік, ІХ № 896, перебував у Дніпровській клінічній лікарні на залізничному транспорті філії „Центр охорони здоров'я” м. Дніпро з діагнозом: ІХС: стабільна стенокардія напруги, ФК II. Гіпертонічна хвороба, II ст., 2 ступ. Недостатність МК I ст., МК I ст. СН I ст. Під час госпіталізації пред'являв скарги на напади стискаючого болю в лівій половині грудної клітки під час ходьби до 300-400 м, що супроводжуються задишкою; загальну слабкість. Тривалість ГХ – 5 років (код ГХ – 3). Фізичне обстеження: ритм серця синусовий, везикулярне дихання, набряків нижніх кінцівок немає. ЧСС – 96 уд./хв., ПАТ – 75 мм рт. ст. За результатами лабораторних досліджень крові: гемоглобін – 120 г/л, загальний холестерин – 6,1 ммоль/л.

За рівнянням регресії (ф. 3.1, 3.2) можна розрахувати індивідуальну величину ймовірності розвитку ГІМ:

$$z = -37,138 + 1,044 * 3 - 0,029 * 120 + 2,356 * 6,1 + 0,121 * 96 + 0,172 * 75 = 1,402;$$
$$P = \exp(z) / (1 + \exp(z)) = \exp(1,392) / (1 + \exp(1,392)) = 0,80$$

Тобто ймовірність розвитку ГІМ у хворого за рівнянням становить 0,80, що відповідає критеріям високого ризику ($P > 0,47$).

Приклад 2. Хворий К., 65 років, ІХ № 4127, перебував у Дніпровській клінічній лікарні на залізничному транспорті філії „Центр охорони здоров'я” м. Дніпро з діагнозом: ІХС: стабільна стенокардія напруги, ФК II. Післяінфарктний кардіосклероз (2013 р.) кардіосклероз. Гіпертонічна хвороба, III ст., 2 ступ. Недостатність МК II ст., ТК I ст. СН I ст. Під час госпіталізації пред'являв скарги на напади стискаючого болю в лівій половині грудної клітки під час ходьби до 300-400 м, що супроводжуються задишкою. Тривалість ГХ – 12 років (код ГХ – 4). Фізичне обстеження: ритм серця синусовий, везикулярне дихання, набряків

нижніх кінцівок немає. ЧСС – 64 уд./хв., ПАТ – 60 мм рт. ст. За результатами лабораторних досліджень крові: гемоглобін – 164 г/л, загальний холестерин – 6,41 ммоль/л.

За рівнянням регресії (ф. 3.1, 3.2) можна розрахувати індивідуальну величину ймовірності розвитку ГІМ:

$$z = -37,138 + 1,044 \cdot 4 - 0,029 \cdot 160 + 2,356 \cdot 6,41 + 0,121 \cdot 64 + 0,172 \cdot 60 = -4,436$$

$$P = \exp(z) / (1 + \exp(z)) = \exp(-3,508) / (1 + \exp(-3,508)) = 0,012$$

Тобто ймовірність розвитку ГІМ у хворого за рівнянням становить 0,012 що відповідає критеріям дуже низького ризику ($P < 0,05$).

Приклад 3. Хвора Ч., 66 років, ІХ № 2316, перебувала у Дніпровській клінічній лікарні на залізничному транспорті філії „Центр охорони здоров'я” м. Дніпро з діагнозом: ІХС: стабільна стенокардія напруги, ФК ІІ. Гіпертонічна хвороба ІІ ст., 2 ступ. Недостатність МК І ст., ТК І ст. СН І ст. Під час госпіталізації пред'являла скарги на напади стискаючого болю в лівій половині грудної клітки під час ходьби до 300-400 м, що супроводжуються задишкою; загальну слабкість. Тривалість ГХ – 10 років (код ГХ – 4). Фізичне обстеження: ритм серця синусовий, крепітації в легенях немає, набряків нижніх кінцівок немає. ЧСС – 98 уд./хв., ПАТ – 80 мм. рт. ст. За результатами лабораторних досліджень крові: гемоглобін – 108 г/л, загальний холестерин – 5,5 ммоль/л.

За рівнянням регресії (ф. 4.1, 4.2) можна розрахувати індивідуальну величину ймовірності розвитку ГІМ:

$$z = -37,138 + 1,044 \cdot 4 - 0,029 \cdot 108 + 2,356 \cdot 5,5 + 0,121 \cdot 98 + 0,172 \cdot 80 = 2,482$$

$$P = \exp(z) / (1 + \exp(z)) = \exp(3,116) / (1 + \exp(3,116)) = 0,923$$

Тобто ймовірність розвитку ГІМ у хворої за рівнянням становить 0,923 що відповідає критеріям дуже високого ризику ($P \geq 0,90$).

Приклад 4. Хвора А., 73 рік, ІХ № 1154, перебувала у Дніпровській клінічній лікарні на залізничному транспорті філії „Центр охорони здоров'я” м. Дніпро з діагнозом: ІХС: стабільна стенокардія напруги, ФК ІІ. Післяінфарктний

кардіосклероз (2002 р.) кардіосклероз. Гіпертонічна хвороба III ст., 1 ступ. Недостатність МК I ст., ТК II ст. СН I ст. Під час госпіталізації пред'являла скарги на напади стискаючого болю за грудиною під час ходьби до 400 м, що супроводжуються задишкою. Тривалість ГХ – 9 років (код ГХ – 3). Фізичне обстеження: ритм серця синусовий, везикулярне дихання, набряків нижніх кінцівок немає. ЧСС – 72 уд./хв., ПАТ – 60 мм рт. ст. За результатами лабораторних досліджень крові: гемоглобін – 134 г/л, загальний холестерин – 5,8 ммоль/л.

За рівнянням регресії (ф. 3.1, 3.2) можна розрахувати індивідуальну величину ймовірності розвитку ГІМ:

$$z = -37,138 + 1,044 * 3 - 0,029 * 134 + 2,356 * 5,8 + 0,121 * 72 + 0,172 * 60 = -5,195$$

$$P = \exp(z) / (1 + \exp(z)) = \exp(-3,667) / (1 + \exp(-3,667)) = 0,006$$

Тобто ймовірність розвитку ГІМ у хворої за рівнянням становить 0,006 що відповідає критеріям дуже низького ризику ($P < 0,05$).

3.4 Прогностичні фактори і математична модель оцінки ризику прогресування серцевої недостатності у пацієнтів на ішемічну хворобу серця

Визначення прогностичних факторів і створення моделі оцінки ризику ймовірного прогресування ХСН у пацієнта з ІХС проведено на двох вибірках: група хворих на ІХС, в яких зареєстровано випадки прогресивного перебігу СН – 41 пацієнт, і група хворих з хронічною ІХС, у котрих таких ускладнень не зафіксовано – 54 пацієнти. Статистичні характеристики предикторів ймовірної прогресування СН у пацієнтів з ІХС, в тому числі на тлі анемії, наведено у табл. 3.6.

**Статистичні характеристики предикторів ймовірного прогресування СН
у пацієнтів з ІХС, в тому числі на тлі анемії, протягом 5 років**

Показник	Кореляційний аналіз		ROC-аналіз				Логістична регресія	
	r	p ₁	Точка відсікання	AUC (95% CI)	Se/ Sp (%)	p ₂	OR (95% CI)	p ₃
Вік, роки	0,38	<0,001	> 70	0,721 (0,618-0,824)	68,3/ 68,5	<0,001	4,7 (1,96-11,2)	<0,001
Тривалість ФП, роки	0,34	<0,001	> 4	0,689 (0,579-0,798)	58,5/ 79,6	0,001	5,5 (2,2-13,7)	<0,001
Наявність ХХН	0,36	<0,001	є	0,674 (0,581-0,768)	75,6/ 59,3	<0,001	4,5 (1,8-11,0)	0,001
Гемоглобін, г/л (незалежно від статі)	-0,38	<0,001	≤ 122	0,724 (0,615-0,834)	53,7/ 92,6	<0,001	14,5 (4,4-47,5)	<0,001
Гемоглобін, г/л (жінки)	-0,37	0,003	≤ 121	0,717 (0,578-0,856)	60,7/ 87,9	0,002	11,2 (3,1-40,8)	0,001
Гемоглобін, г/л (чоловіки)	-0,42	0,013	≤ 132	0,749 (0,562-0,936)	61,5/ 85,7	0,009	9,6 (1,8-50,3)	0,007
ЧСС, уд./хв.	0,56	<0,001	> 87	0,825 (0,737-0,914)	85,4/ 79,6	<0,001	20,4 (6,9-60,0)	<0,001
Циркадний індекс	-0,21	0,037	≤ 1,17	0,624 (0,513-0,736)	70,7/ 55,6	0,029	3,0 (1,3-7,1)	0,012
ПАТ, мм рт. ст.	0,57	<0,001	> 69	0,830 (0,739-0,921)	80,5/ 85,2	<0,001	23,7 (8,1-69,6)	<0,001

Примітки: p₁/ p₂/ p₃ - рівень статистичної значимості r/ AUC/ OR.

Як бачимо з наведених вище даних, до уніваріантних моделей ймовірного прогресування СН увійшли 7 факторів-предикторів, які продемонстрували достовірні кореляційні зв'язки і додатково підтвердили

результати попередніх досліджень про їх негативний вплив на перебіг хронічної серцевої недостатності: вік [10], тривалість ФП, наявність ХХН [176], рівень гемоглобіну [3,10,19,179], ЧСС [3], циркадний індекс [177], ПАТ [174, 178].

За даними ROC-аналізу підтверджено високу прогностичну цінність показників ЧСС (AUC=0,825; 95% CI (0,737-0,914), $p < 0,001$) і ПАТ (AUC=0,830; 95% CI (0,739-0,921), $p < 0,001$) для оцінки ризику прогресування (декомпенсації) СН (рис. 3.6, 3.7). При критичних рівнях ПАТ >69 мм рт. ст. і ЧСС >87 уд./хв. чутливість цих критеріїв (Se) складає 80,5% і 85,4% відповідно, специфічність (Sp) – 85,2% і 79,6%, а шанси прогресування СН зростають у 23,7 і 20,4 рази порівняно з хворими на ІХС з показниками ПАТ ≤ 69 мм рт. ст. і ЧСС ≤ 87 уд./хв.

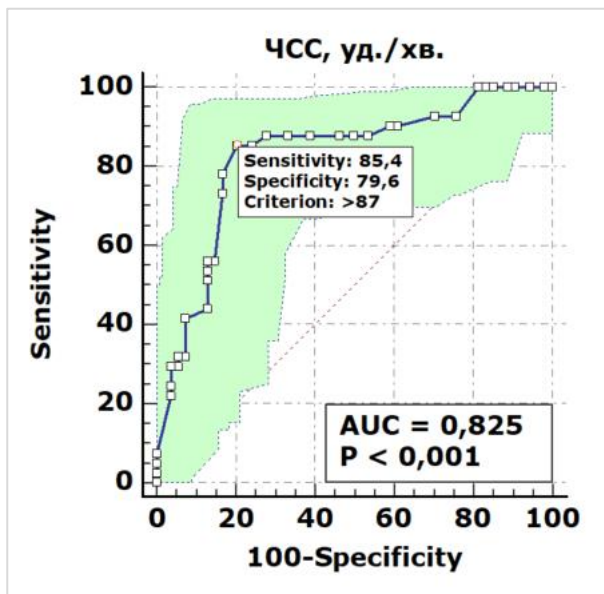


Рис. 3.6. ROC-крива оцінки ймовірності прогресування СН у хворих на ІХС за рівнем ЧСС

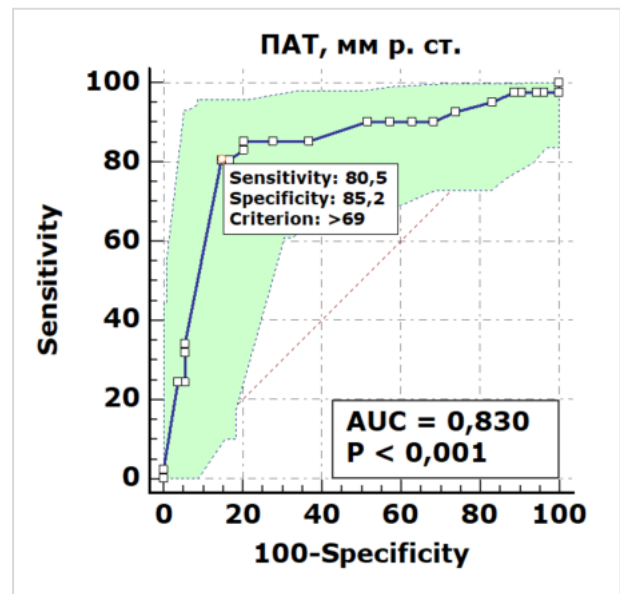


Рис. 3.7. ROC-крива оцінки ймовірності прогресування СН у хворих на ІХС за рівнем ПАТ

Добрі операційні характеристики для прогнозування прогресування СН мають такі показники як вік хворого на ІХС (AUC=0,721; 95% CI (0,618-0,824), $p < 0,001$) і рівень сироваткового гемоглобіну (AUC=0,724; 95% CI (0,615-

0,834), $p < 0,001$) (рис. 3.8, 3.9.). Ризик (шанси) прогресування СН зростає в 4,7 рази у хворих на ІХС старше 70 років ($OR=4,7$) та в 14,5 рази – при рівні гемоглобіну у крові ≤ 122 г/л (незалежно від статі), а показники чутливості/специфічності прогнозування за такими критеріями становлять 68,3%/ 68,5% і 53,7%/ 92,6% відповідно (табл. 3.6). Окремо для пацієнтів чоловічої статі критичним рівнем гемоглобіну є значення $Hb \leq 132$ г/л, для пацієток – $Hb \leq 121$ г/л. Проте, нами не виявлено достовірного зв'язку між прогресуванням СН у досліджених хворих на ІХС та їхньою статтю ($r=-0,07$, $p=0,48$), і тому у загальній математичній моделі оцінки ймовірності прогресування СН стать пацієнтів не враховується.

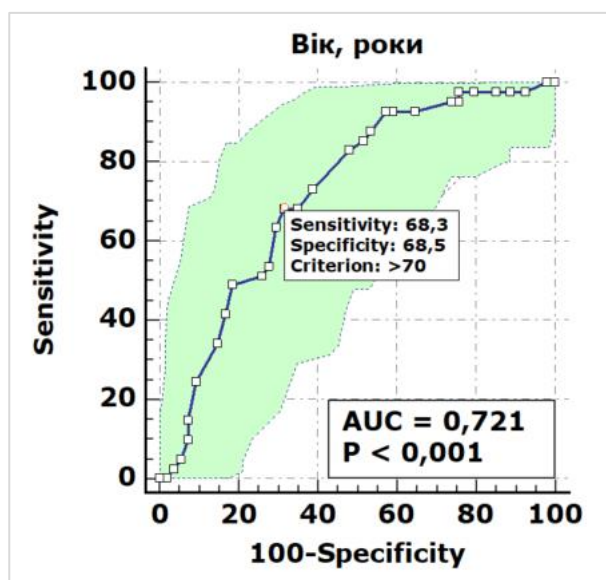


Рис. 3.8. ROC-крива оцінки ймовірності прогресування СН у хворих на ІХС за віком пацієнта

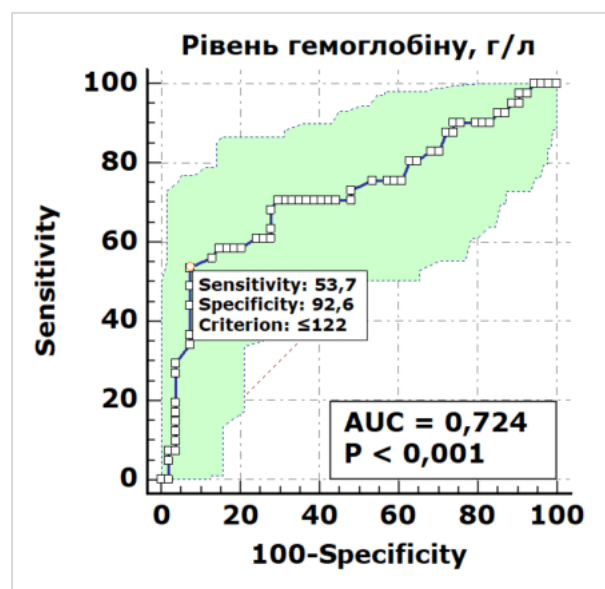


Рис. 3.9. ROC-крива оцінки ймовірності прогресування СН у хворих на ІХС за рівнем сироваткового гемоглобіну

Прогностична здатність показників наявності ХХН та тривалості ФП у хворих на ІХС для передбачення ймовірного прогресування СН відповідає середнім оцінкам (AUC у межах від 0,6 до 0,7): для ХХН – $AUC=0,674$; 95% CI (0,0,581-0,768), $p < 0,001$, для тривалості ФП – $AUC=0,689$; 95% CI (0,579-

0,798), $p=0,001$ (рис. 3.10, 3.11). При цьому високий ризик прогресування ХСН є у хворих на ІХС, які мали прояви ФП понад 4 роки.

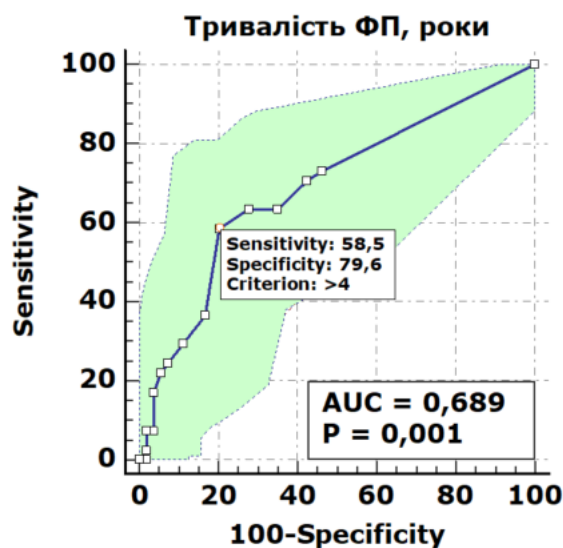
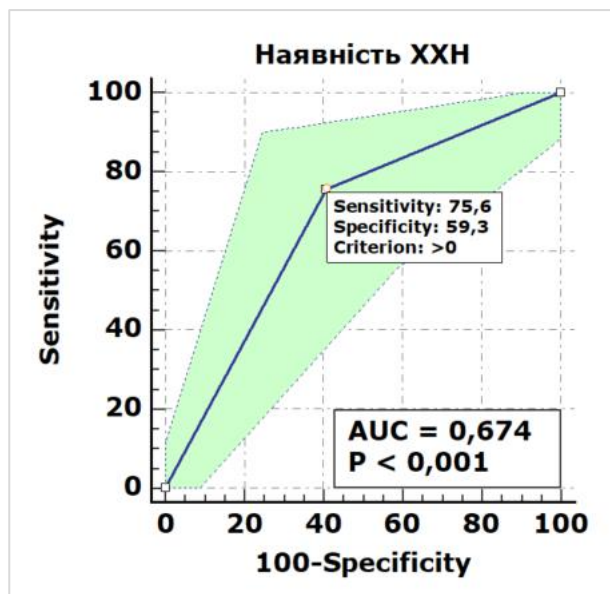


Рис. 3.10. ROC-крива оцінки ймовірності прогресування СН у хворих на ІХС за наявністю ХХН
 Рис. 3.11. ROC-крива оцінки ймовірності прогресування СН у хворих на ІХС за стажем ФП

Для прогнозування індивідуального ризику прогресування серцевої недостатності до СН ІА чи СН ІБ стадії у хворих на ІХС було побудовано множинну логістичну регресію за ф. 3.1 методом покрокового включення в модель потенційних предикторів з $p < 0,10$. У ході математичних розрахунків було з'ясовано, що ЦІ показав менший кореляційний зв'язок з прогресуванням СН ($r = -0,21$, $p < 0,05$), а рівень ПАТ достовірно корелював з 3-мя із 5-ти показників, що увійшли до моделі, зокрема з рівнем гемоглобіну ($r = -0,58$, $p < 0,001$), рівнем ЧСС ($r = 0,70$, $p < 0,001$), тривалістю ФП ($r = 0,26$, $p < 0,05$). Тож, до підсумкової математичної моделі прогнозування ймовірності прогресування серцевої недостатності до СН ІА чи СН ІБ стадії у хворих на ІХС протягом найближчих 5 років увійшли 5 показників: вік, тривалість ФП, наявність ХХН, рівень гемоглобіну та ЧСС (ф. 3.3, табл. 3.7).

$$P = \frac{\exp(-7,231 + 0,126 * x_1 + 1,696 * x_2 + 1,851 * x_3 - 0,08 * x_4 + 0,076 * x_5)}{1 + \exp(-7,231 + 0,126 * x_1 + 1,696 * x_2 + 1,851 * x_3 - 0,08 * x_4 + 0,076 * x_5)}; \quad (3.3)$$

де P – ймовірність прогресування СН зі значенням у діапазоні від 0 до 1, x_1 – вік пацієнта (роки), x_2 – тривалість ФП > 4 років - 1, інакше 0, x_3 – є ХХН - 1, інакше 0, x_4 – рівень гемоглобіну (г/л), x_5 – значення ЧСС (уд./хв.)

Таблиця 3.7

Параметри множинної логістичної регресії для прогнозування ймовірності прогресування СН у пацієнтів з ІХС, в тому числі на тлі анемії, протягом 5 років

Предиктор	Коефіцієнт регресії (b)		Значимість коефіцієнта регресії за критерієм Вальда		Відношення шансів
	позначка	значення	χ^2	p	OR (95% CI)
Константа	b_0	-7,231	1,29	0,257	-
Вік, роки (x_1)	b_1	0,126	8,44	0,004	1,13 (1,04-1,23)
Тривалість ФП >4 років * (x_2)	b_2	1,696	5,76	0,016	5,45 (1,36-21,8)
Наявність ХХН ** (x_3)	b_3	1,851	6,05	0,014	6,37 (1,46-27,85)
Гемоглобін, г/л (x_4)	b_4	-0,08	6,22	0,013	0,92 (0,87-0,98)
ЧСС, уд./хв. (x_5)	b_5	0,076	6,29	0,012	1,08 (1,02-1,15)

Примітки: * – тривалість ФП >4 років кодується як 1, інакше 0; ** – ХХН кодується як 0 – немає, 1 – є

Побудована модель ймовірності прогресування СН у хворих на ІХС також продемонструвала відмінні результати за трьома критеріями: адекватність моделі за критерієм Хі-квадрат – $\chi^2 = 65,67$, $p < 0,001$, узгодженість теоретичних і фактичних даних за тестом Хосмера-Лемешова – $\chi^2 = 5,03$, $p = 0,754$, площа під ROC- кривою – AUC (95% CI) = 0,924 (0,851-0,968); $p < 0,001$ (рис. 3.12). Критичною точкою, яка свідчить про високий ризик прогресування СН у хворих на ІХС, в тому числі на тлі анемії, є значення $P \geq$

0,50 (рис. 3.12) з показниками чутливості $Se = 80,5\%$, специфічності $Sp = 90,7\%$, діагностичної ефективності (точності) $De = 86,3\%$.

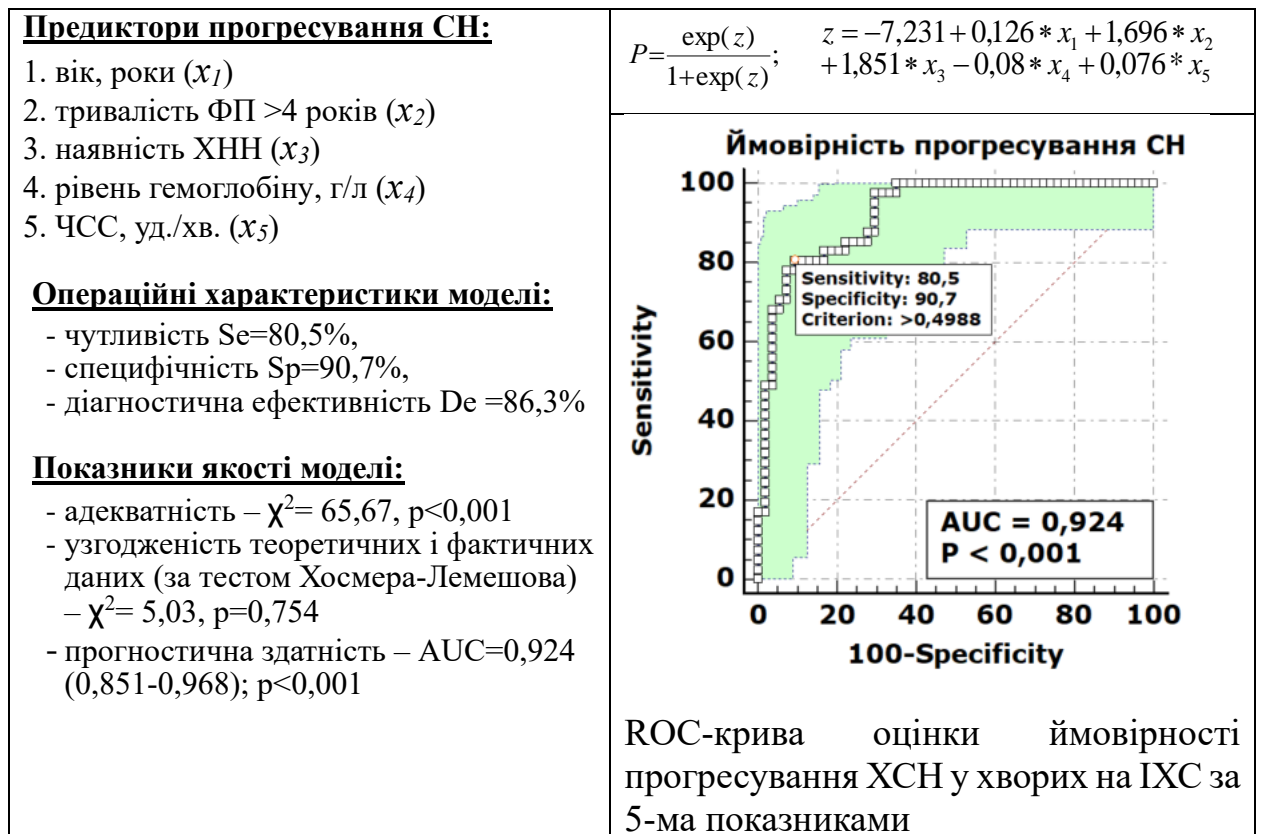


Рис. 3.12. Характеристики математичної моделі множинної логістичної регресії для передбачення ймовірного прогресування СН у хворих на ІХС протягом 5 років.

Для ілюстрації практичного застосування розробленої моделі для прогнозування прогресування СН у хворих на ІХС протягом 5 років наводимо клінічні приклади.

Приклад 1. Хвора Д., 75 років, ІХ № 3542, перебувала у Дніпровській клінічній лікарні на залізничному транспорті філії „Центр охорони здоров'я” м. Дніпро з діагнозом: ІХС: Післяінфарктний кардіосклероз (2013 р.). Постійна форма ФП. Гіпертонічна хвороба, III ст., 1 ступ. Недостатність МК III ст., МК III ст. СН I ст. ХНН немає. Під час госпіталізації пред'являла скарги на задишку,

загальну слабкість, прискорене серцебиття, перебої у роботі серця. Тривалість ФП – 5 років (Код ФП -1). Код ХХН – 0. Фізичне обстеження: аритмія, в легенях крепітація і хрипи не вислуховуються, набряків нижніх кінцівок немає. ЧСС – 100 уд./хв. За результатами лабораторних досліджень крові: гемоглобін – 111 г/л.

За рівнянням регресії (ф. 3.1, 3.3) можна розрахувати індивідуальну величину ймовірності прогресування СН:

$$z = -7,231 + 0,126*75 + 1,696*1 + 1,851*0 - 0,08*111 + 0,076*100 = 2,639$$

$$P = \exp(z) / (1 + \exp(z)) = \exp(2,639) / (1 + \exp(2,639)) = 0,933$$

Тобто ймовірність прогресування СН у хворої за рівнянням становить 0,933 що відповідає критеріям високого ризику ($P \geq 0,50$).

Приклад 2. Хвора О., 72 років, ІХ № 2148, перебувала у Дніпровській клінічній лікарні на залізничному транспорті філії „Центр охорони здоров'я” м. Дніпро з діагнозом: ІХС: Післяінфарктний кардіосклероз (2006 р.). Гіпертонічна хвороба, III ст., 2 ступ. Недостатність МК II ст., МК II ст. СН I ст. Під час госпіталізації пред'являла скарги на задишку, прискорене серцебиття, перебої у роботі серця. Тривалість ФП – 0 роки (код ФП – 0). Код ХХН - 0. Фізичне обстеження: аритмія, крепітація у легенях не вислуховується, набряків нижніх кінцівок немає. ЧСС – 68 уд./хв. За результатами лабораторних досліджень крові: гемоглобін – 128 г/л.

За рівнянням регресії (ф. 3.1, 3.3) можна розрахувати індивідуальну величину ймовірності прогресування СН:

$$z = -7,231 + 0,126*72 + 1,696*0 + 1,851*0 - 0,08*128 + 0,076*68 = -3,231$$

$$P = \exp(z) / (1 + \exp(z)) = \exp(-3,231) / (1 + \exp(-3,231)) = 0,038$$

Тобто ймовірність прогресування СН у хворого за рівнянням становить 0,038, що відповідає критеріям низького ризику ($P < 0,50$).

Приклад 3. Хворий Г. 70 років, ІХ № 4554, перебував у Дніпровській клінічній лікарні на залізничному транспорті філії „Центр охорони здоров'я” м. Дніпро з діагнозом: ІХС: стабільна стенокардія напруги, ФК II. Постійна форма ФП. Гіпертонічна хвороба, II ст., 2 ступ. Недостатність МК II ст., МК II ст. СН I

ст. ХХН. Під час госпіталізації пред'являв скарги напади стискаючого болю в лівій половині грудної клітки під час ходьби 200-250 м, що супроводжуються задишкою, прискорене серцебиття, перебої у роботі серця, загальна слабкість. Тривалість ФП – 2 років (код – 0). Код ХХН - 1. Фізичне обстеження: аритмія, в легенях крепітація не вислуховується, набряків нижніх кінцівок немає. ЧСС – 120 уд./хв. За результатами лабораторних досліджень крові: гемоглобін – 105 г/л.

За рівнянням регресії (ф. 3.1, 3.3) можна розрахувати індивідуальну величину ймовірності прогресування СН:

$$z = -7,231 + 0,126*70 + 1,696*0 + 1,851*1 - 0,08*105 + 0,076*120 = 4,16$$

$$P = \exp(z) / (1 + \exp(z)) = \exp(4,16) / (1 + \exp(4,16)) = 0,98$$

Тобто ймовірність прогресування СН у хворого за рівнянням становить 0,98, що відповідає критеріям дуже високого ризику ($P \geq 0,90$).

Приклад 4. Хворий Х. 76 роки, ІХ № 2715, перебував у Дніпровській клінічній лікарні на залізничному транспорті філії „Центр охорони здоров'я” м. Дніпро з діагнозом: ІХС: стабільна стенокардія напруги, ФК ІІ. Післяінфарктний кардіосклероз (2013 р.). Постійна форма ФП. Гіпертонічна хвороба, ІІІ ст., 1 ступ. Недостатність МК ІІ ст., МК ІІ ст. СН І ст. ХХН немає. Під час госпіталізації пред'являв скарги напади стискаючого болю в лівій половині грудної клітки під час ходьби до 400 м, що супроводжуються задишкою, перебої у роботі серця. Тривалість ФП – 3 роки (код – 0). Код ХХН – 0. Фізичне обстеження: аритмія, в легенях крепітація і хрипи не вислуховуються, набряків нижніх кінцівок немає. ЧСС – 72 уд./хв. За результатами лабораторних досліджень крові: гемоглобін – 165 г/л.

За рівнянням регресії (ф. 3.1, 3.3) можна розрахувати індивідуальну величину ймовірності прогресування СН:

$$z = -7,231 + 0,126*76 + 1,696*0 + 1,851*0 - 0,08*165 + 0,076*72 = -5,383$$

$$P = \exp(z) / (1 + \exp(z)) = \exp(-5,383) / (1 + \exp(-5,383)) = 0,005$$

Тобто ймовірність прогресування СН у хворого за рівнянням становить 0,005, що відповідає критеріям низького ризику ($P < 0,25$).

Висновки до розділу 3

8-річний клініко-анамнестичний аналіз перебігу ІХС зазначених хворих із супутньою анемією і без неї дозволив виявити 7 факторів (вік, тривалість ІХС і ГХ, рівень ЧСС, ПАТ, загального холестерину, а також рівень гемоглобіну), що сприяли розвитку інфаркту міокарду, а виявлення кореляційних зв'язків дозволили визначити 5 найбільш статистично значущих предикторів розвитку ГІМ (тривалість ГХ, рівні гемоглобіну і загального холестерину у сироватці крові, а також ЧСС і ПАТ), які дозволили розробити прогностичну модель прогнозування ризику розвитку інфаркту міокарда (утливість $Se=87,9\%$, специфічність $Sr=96,8\%$, діагностична ефективність $De=93,7\%$) у пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця, з урахуванням рівня гемоглобіну.

За результатами клініко-анамнестичного аналізу перебігу ІХС за 8 років визначено 7 факторів, що сприяли дестабілізації ХСН: вік, тривалість ФП, наявність ХХН, рівень ЧСС, ПАТ, Ці і гемоглобіну. Статистичне дослідження дозволило серед 7-ми факторів визначити 5 найбільш значущих (вік, тривалість ФП, наявність ХХН, рівень ЧСС і гемоглобіну) і розробити прогностичну модель прогресування СН (чутливість $Se=80,5\%$, специфічність $Sr=90,7\%$, діагностична ефективність $De=86,3\%$) у хворих похилого віку з ішемічною хворобою серця, з урахуванням рівня гемоглобіну.

Матеріали дослідження, відповідно до розділу 3, відображені у публікації [180].

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ НА ТЛІ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ

4.1. Вплив залізодефіцитної анемії на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця у хворих похилого віку

Збір анамнезу під час госпіталізації пацієнтів з ІХС/ ІХС із супутньою ЗДА показав, що більшість скарг стосувалися ознак загальної слабкості, задишки, болю в ділянці серця, запаморочення, серцебиття та набряків нижніх кінцівок (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Суб'єктивні і об'єктивні симптоми хворих на ІХС, в залежності від наявності/ відсутності ЗДА (n=95), абс./%

Показник	Основна група (n = 53)	Група порівняння (n = 42)	Відмінності між групами (p)
Скарги на:			
- появу набряків	23 (43,4%)	15 (35,7%)	0,45
- задишку	47 (88,7%)	30 (71,4%)	0,033
- запаморочення	16 (30,2%)	5 (11,9%)	0,033
- загальну слабкість	53 (100%)	33 (78,6%)	<0,001 *
- ангінальний біль	40 (75,5%)	26 (61,9%)	0,15
- прискорене серцебиття	23 (43,4%)	21 (50,0%)	0,52
Об'єктивні симптоми СН під час госпіталізації:	43/ 81,1%	18/ 42,9%	<0,001
- крепітація в легенях	6/ 11,3%	0/ 0%	0,033 *
- гідроторакс	7/ 13,2%	3/ 7,2%	0,34
- набряк нижніх кінцівок	30/ 56,6%	15/ 35,7%	0,043
- асцит	0/ 0%	0/ 0%	—

Примітка. p – рівень статистичної значущості відмінностей між групами за критерієм χ^2 або ТКФ (*)

Під час госпіталізації усі хворі, що мали ознаки декомпенсації СН, мали ознаки порушення за малим чи великим колом кровообігу, ФК II-III за NYHA.

Усі пацієнти, що хворіли на ІХС із супутньою ЗДА (n=53 – 100%), скаржилися на загальну слабкість. Натомість у групі хворих на ІХС без ознак ЗДА подібні скарги пред'являли 73,8% пацієнтів (n=31), (r= 0,41; p<0,001).

Задишка посіла друге місце за поширеністю, після загальної слабкості. Її зустрічальність серед усіх пацієнтів з ІХС і анемією склала 88,7%. Це одна з головних скарг, що турбувала пацієнтів, знижувала витривалість, незважаючи на підтримуючу стандартну терапію, час від часу вимушувала звертатися за медичною допомогою і часто ставала причиною повторних госпіталізацій. Наявна у досліджуваних пацієнтів ХСН, а також хронічні супутні захворювання, такі як анемія (100%), ХОЗЛ (30,2%) (див. табл. 2.4), сприяли виникненню і посиленню задишки. В групі порівняння (без анемії) скарги на задишку теж домінували, але у меншого відсотка хворих (71,4%, p<0,05).

Незважаючи на тривалість ІХС, наявність гемодинамічно значущого коронаростенозу, 24,5% (13 осіб) досліджуваних хворих на ІХС з анемією і 38,1% (16 осіб) пацієнтів групи порівняння не відчували ангінозний біль (p>0,05 між групами). Є декілька версій, які можуть пояснити це явище у досліджуваних пацієнтів:

- 1) По-перше, це може бути ознакою «комплаєнсу» між лікарем і пацієнтом та результатом позитивного антиангінального ефекту блокаторів бета-адренорецепторів (ББ) та/або блокаторів кальцієвих каналів (БКК), які є препаратами I лінії стандартної терапії хворих з ІХС.

- 2) По-друге, у хворих на ІХС із супутньою анемією і/чи цукровим діабетом можлива «німа ішемія» з епізодами депресії сегмента ST ішемічного типу. Зокрема, супутній цукровий діабет 2 типу мали 7 (13,2%) пацієнтів основної групи і 9 (21,4%) пацієнтів контрольної групи (табл. 2.4).

- 3) По-третє, за даними наукових літературних джерел [224, 225, 247], феномен безбольової ішемії міокарда – це частий прояв коронарної хвороби серця, який розрізняється за трьома типами, відповідно до класифікації Р.

Cohn (1993) і спостерігається у хворих на діагностовану чи не діагностовану ІХС.

4) По-четверте, поширеним щоденним прийомом дезагрегантів, що у своєму складі містять ацетилсаліцилову кислоту (АСК), і входять до схеми стандартної терапії хворих на ІХС. Окрім інгібування синтезу тромбоксанів і зниження агрегації тромбоцитів, АСК виявляє анальгетичні здібності. Додатковий знеболювальний ефект АСК є результатом незворотньої інактивації ферментів циклооксигенази, що відіграють важливу роль при синтезі простагландинів, пригнічує їх синтез, як медіаторів болю та запалення. Постійний прийом знеболюючих засобів приглушує ангінальний біль.

Попри тривалий прийом блокаторів бета-адренорецепторів/антиаритмічних засобів, 23 (43,4%) пацієнти з ІХС і анемією мали прискорене серцебиття під час госпіталізації на початку дослідження; 27 (50,9%) пацієнтів мали порушення серцевого ритму, з них 11 (20,7%) пацієнтів - постійну форму ФП і 16 (30,2%) хворих – пароксизмальну чи персистуючу форму ФП. Слід також зазначити, що у 5-ти пацієнтів з 16-ти з непостійною формою ФП, на тлі антиаритмічної терапії, проведеною на догоспітальному етапі, на момент госпіталізації синусовий ритм було відновлено.

Запаморочення - частий симптом для пацієнтів в похилому віці, особливо з такими захворюваннями, як ІХС з явищами ХСН, і тим більше з такими супутніми захворюваннями, як ХОЗЛ і анемія, ЦД, що супроводжуються ознаками хронічної гіпоксії. Скарги на запаморочення пред'являли 16 пацієнтів (30,2%) основної групи і 5 (11,9%) пацієнтів групи порівняння ($p < 0,05$). Враховуючи статистичну зіставність обох груп за наявністю у хворих на ІХС вищезазначених супутніх захворювань (ХОЗЛ – у 30,2% і 33,3% хворих; хронічного бронхіту – у 15,1% і 16,7%; ЦД 2 типу – у 13,2% і 21,4%, $p > 0,05$), а також за кількістю курців в анамнезі (26,4% і 33,3%,

$p > 0,05$), можна стверджувати про зв'язок цього симптому з проявами саме анемічного синдрому ($r = 0,22$, $p < 0,05$).

Поява набрякового синдрому є закономірним явищем у пацієнтів на ІХС з розвитком ХСН. Досліджувані пацієнти мали ознаки лівошлуночкової та правошлуночкової недостатності з відповідними скаргами на задишку, загальну слабкість, запаморочення, ангінальну біль, набряки нижніх кінцівок (табл. 4.1). Об'єктивні симптоми СН були більш виражені в основній групі, ніж у групі порівняння: 81,1% проти 42,9% ($p < 0,001$). Статистично значуща різниця спостерігалася за такими показниками, як: крепітація в легенях – 11,3% проти 0%; набряк нижніх кінцівок – 56,6% проти 35,7% в основній групі і групі порівняння відповідно, ($p < 0,05$).

Причинами госпіталізації на початку дослідження були тахіаритмії і прогресування СН.

Найчастіше госпіталізація хворих на ІХС в основній групі (з анемією) була пов'язана з прогресуванням серцевої недостатності, що супроводжувалася суттєвим зниженням толерантності до фізичного навантаження, яке суб'єктивно відчували пацієнти (загальна слабкість спостерігалася у 53 (100%) пацієнтів; задишка – у 88,7% хворих (див. табл. 4.1) та об'єктивно підтверджено під час тесту 6-ти хвилинної (табл. 4.2).

Результати анамнестичних (ФК за NYHA) і об'єктивних даних (ФК за Т6Х) дослідження хворих на ІХС продемонстрували несхожість у клінічному стані пацієнтів основної групи і групи порівняння. При порівнянні рівня ФК (NYHA), визначеного під час загально-клінічного обстеження пацієнтів і після отриманих результатів тесту 6-хвилинної ходьби, виявилися відмінності показників ФК в обох групах. Рівень толерантності до фізичного навантаження був значно нижчим за результатами Т6Х. Якщо за Нью-Йоркською класифікацією СН (NYHA) не було жодного пацієнта з ФК IV, то під час тесту 6-ти хвилин 5 пацієнтів з ІХС без анемії та 15 пацієнтів з ІХС і супутньою анемією не змогли пройти більш ніж 150 метрів впродовж 6 хвилин, що

відповідає ФК IV. Причому, в основній групі (з анемією) достовірно більша кількість хворих мала ФК IV (28,3% проти 11,9%, $p=0,05$).

Таблиця 4.2

Порівняльна характеристика функціонального класу серцевої недостатності за NYHA та тесту 6-хвилинної ходьби пацієнтів обох груп на початок клінічного дослідження (n=95), абс./ %

Показник	Основна група (n=53)	Група порівняння (n=42)	Відмінності між групами (p)
<i>Клінічна стадія серцевої недостатності (СН):</i>			
СН I	24/ 45,3%	26/ 61,9%	0,11
СН 2А	21/ 39,6%	11/ 26,2%	0,17
СН 2Б	8/ 15,1%	5/ 11,9%	0,65
<i>ФК за NYHA:</i>			
ФК II	24/ 45,3%	26/ 61,9%	0,11
ФК III	29/ 54,7%	16/ 38,1%	0,11
ФК IV	0	0	–
<i>ФК за Т6Х:</i>			
ФК II	22/ 41,5%	19/ 45,2%	0,72
ФК III	16/ 30,2%	18/ 42,8%	0,20
ФК IV	15/ 28,3%	5/ 11,9%	0,05

Примітка. p – рівень статистичної значущості відмінностей між групами за критерієм χ^2

Порушення ритму серця, як причини госпіталізацій, відзначалися в обох групах, проте відсоток хворих, що потребували стаціонарного лікування, був більшим в основній групі, ніж у групі порівняння (50,9% проти 33,3%, $p<0,1$), (див. табл. 3.1).

За даними клініко-анамнестичного дослідження, анемія достовірно впливала на показник госпіталізацій, $p < 0,001$. Середній показник госпіталізації з приводу серцево-судинних захворювань виявився різним для групи хворих з ІХС і супутньою ЗДА та групи хворих без супутньої ЗДА: 7 (6; 9) госпіталізацій проти 5 (5; 6) на одного пацієнта відповідно ($p < 0,001$). Тривалість госпіталізацій – $13,2 \pm 0,7$ (4,3) ліжко-днів в основній групі проти $10,3 \pm 0,2$ (1,8) ліжко-днів – в групі порівняння ($p < 0,001$; $r = 0,49$), що частіше

було пов'язано з прогресією ХСН (появою набряків нижніх кінцівок, крепітації в легенях, гідротораксу). Кількість ліжко-днів пацієнтів з ІХС і супутньою анемією на 28,1% була більшою, ніж у хворих на ІХС без супутньої анемії.

4.2. Вплив анемії на структурно-функціональні показники роботи серця

Аналіз середніх показників геометрії серця продемонстрував патологічні зміни таких параметрів, як КДР ЛШ, КДО ЛШ, КСО ЛШ, ТЗСЛШ, ТМШП, ММ ЛШ в обох групах (табл. 4.3).

Медіанні рівні лінійних розмірів товщини міжшлуночкової перегородки (ТМШП) і товщини задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ) виявилися практично однаковими у групах (1,3/1,3 см і 1,3/1,3 см відповідно, $p>0,05$). Внутрішні розміри ЛШ показали різні результати: при нормальних кінцево-систолических розмірах (КСР) ЛШ в обох групах – 3,9 (3,6; 4,4) см та 4,2 (3,8; 4,8) см, $p>0,05$, діастолічні виміри (КДР ЛШ) демонстрували порушення – 5,4 (5,1; 5,8) см в основній групі і 5,7 (5,3; 6,3) см у групі порівняння, з достовірними відмінностями між групами ($p<0,05$).

Розрахунки середніх показників ММ ЛШ виявили ознаки гіпертрофії міокарду в обох групах, з помітним перевищенням у групі порівняння – 342,0 (309,0; 389,0) г в основній групі та 405,0 (343,0; 458,0) г у групі порівняння ($p<0,01$).

Таблиця 4.3

Показники ехокардіографії на початку дослідження, Me (LQ; HQ)

Показник	Основна група (n=53)	Група порівняння (n=42)	Відмінності між групами (p)
КДР ЛШ, см	5,4 (5,1; 5,8)	5,7 (5,3; 6,3)	0,037
КСР ЛШ, см	3,9 (3,6; 4,4)	4,2 (3,8; 4,8)	0,07
КДО ЛШ, мл	142,0 (122,0; 168,0)	159,0 (136,0; 196,0)	0,032
КСО ЛШ, мл	66,0 (54,0; 88,0)	77,5 (59,0; 108,0)	0,08

Показник	Основна група (n=53)	Група порівняння (n=42)	Відмінності між групами (p)
ФВ, %	50,0 (49,0; 55,0)	51,5 (48,0; 55,0)	0,92
ТЗСЛШ, см	1,3 (1,2; 1,3)	1,3 (1,2; 1,3)	0,10
ТМШП, см	1,3 (1,3; 1,4)	1,3 (1,3; 1,5)	0,17
ММ ЛШ, г	342,0 (309,0; 389,0)	405,0 (343,0; 458,0)	0,01
ІММ ЛШ, г/м ²	171,0 (154,0; 196,0)	202,0 (170,0; 220,0)	0,04

Примітка. p – рівень статистичної значущості відмінностей між групами за U-критерієм Манна–Уїтні

Зміни у розмірах та геометрії ЛШ в обох групах є типовими для хворих з хронічною артеріальною гіпертензією, яка спостерігалась у кожного пацієнта в нашому дослідженні (середній термін ГХ – 23,7 (7,4) років в основній і 23,3 (7,8) років у групі порівняння, $p > 0,05$). З урахуванням однакової тривалості ГХ, більший ступінь ММ ЛШ та ІММ ЛШ виявився в групі з ІХС без анемії (табл. 4.3). Перевантаження тиском, яке відображене ехокардіографічними показниками, характерне для хворих з високим систолічним артеріальним тиском (рівень ЧСС впливає на рівень САТ) і високим периферійним опором судин (тобто, рівнем ДАТ, обумовлений судинною ригідністю у зв'язку з розвитком атеросклерозу, і рівнем ПАТ, як наслідку). Тобто, чим більший рівень ЧСС і ПАТ, тим більше перевантаження тиском на ЛШ, і тим більше вірогідність розвитку гіпертрофії ЛШ. Параметри ПАТ, які відображують ригідність судинної стінки, виявилися більшими в групі порівняння ($p < 0,05$), а порушення ритму серця (кількість пацієнтів з тахіаритміями) під час госпіталізації були більшими в основній групі ($p < 0,1$) (див. табл. 3.1).

Враховуючи, що частині пацієнтів, які були госпіталізовані з причини пароксизмальної ФП, синусовий ритм було відновлено на догоспітальному етапі, дійсний рівень ЧСС під час виникнення тахіаритмії був набагато вищий, ніж зареєстрований під час госпіталізації на початку дослідження.

Порівняльний аналіз результатів ЕХО-КГ хворих з ІХС та ІХС з анемією, не виявив очікуваних змін геометрії серця у хворих на ІХС з ЗДА легкого і середнього ступеню, що підтвердило результати дослідження Inserte J, Barrabés JA, et al. [20].

Для оцінки впливу анемічного синдрому на порушення ритму серця і виявлення «німої ішемії» міокарда, як складової частини "загального тягара ішемії", а також аналізу варіабельності серцевого ритму за добу, усім пацієнтам на ІХС, незалежно від рівня гемоглобіну, було проведено 24-моніторування ЕКГ. Результати порівняльного аналізу показників між групами дослідження наведено у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Показники ХМ-ЕКГ на початку дослідження

Показник	Основна група (n=53)	Група порівняння (n=42)	Відмінності між групами (p)
Фібриляція передсердь на початку дослідження, абс. /%	19/ 35,8%	7/ 16,7%	0,037
Середня кількість суправентрикулярних екстрасистол за добу, Me (LQ; HQ)	1721 (0; 4252)	79,5 (0; 315)	<0,001**
Середня кількість шлуночкових екстрасистол за добу, Me (LQ; HQ)	1478 (729; 3649)	434,5 (43; 1048)	<0,001**
Циркадний індекс, M±m	1,125±0,005	1,21±0,009	<0,001 °
* "загальний тягар ішемії" (хв.) за ХМ- ЕКГ, Me (LQ; HQ)	135 (108; 138)	103 (48; 127,5)	<0,001**
* "загальний тягар ішемії" за ХМ-ЕКГ, абс. /%:	53/ 100%	42/ 100%	-
ФК II	11/ 20,7%	18/ 42,9%	0,02
ФК III	38/ 71,7%	20/ 47,6%	0,017

Показник	Основна група (n=53)	Група порівняння (n=42)	Відмінності між групами (p)
ФК IV	4/ 7,6%	4/ 9,5%	0,73

Примітки: * – "загальний тягар ішемії" (тільки для пацієнтів із стенокардією) за ХМ–ЕКГ: ФК I – менше 1% (сумарна тривалість ішемії менше 14,5 хвилин); ФК II – 1–4% (15–59 хвилин); ФК III – 5–10% (60–142 хвилин); ФК IV – більше 10% (сумарна тривалість ішемії більше 143 хвилини); p – рівень статистичної значущості відмінностей між групами за критерієм χ^2 або за U–критерієм Манна–Уїтні(**) або за t-критерієм Стьюдента (°)

Результати добового моніторування ЕКГ показали відмінності між кількістю пацієнтів в основній (ІХС з супутньою анемією) і групі порівняння (ІХС без анемії), в яких було зареєстровано порушення серцевого ритму за типом ФП: 19 (35,8%) пацієнтів в основній групі і 7 (16,7%) в групі порівняння (p<0,05 між групами).

Порушення серцевого ритму за типом екстрасистоїї теж було не однаковим у групах. Більші функціональні порушення у роботі серця були помічені у хворих на ІХС на тлі анемії, ніж у пацієнтів без анемії. Так, середня кількість (Me (LQ; HQ)) суправентрикулярних екстрасистол за добу в основній групі була 1721 (0; 4252), що було значно більше, ніж у групі порівняння – 79,5 (0; 315), p<0,001. Середня кількість шлуночкових екстрасистол за добу також суттєво відрізнялася між групами: 1478 (729; 3649) в групі з ІХС та супутньою анемією і 434,5 (43; 1048) у групі порівняння, p<0,001.

Показник циркадного індексу був значно меншим в основній групі, ніж у групі порівняння: $1,125 \pm 0,005$ і $1,21 \pm 0,009$ відповідно, p<0,001. У пацієнтів з супутньою анемією частіше реєструвалася «німа ішемія», що вплинуло на медіанний показник «загального тягара ішемії» (r = 0,55, p<0,001): 135 епізодів (108; 138) проти 103 епізодів (48; 127,5) у групі порівняння, p<0,001. Що стосується показника «загального тягара ішемії» за розподілом в залежності від ФК, то толерантність до фізичного навантаження була більш знижена у пацієнтів основної групи відносно групи порівняння і достовірно (p<0,05) відрізнялася за ФК II і ФК III: за ФК II – 20,7% проти 42,9%; за ФК III – 71,7% проти 47,6%.

Висновки за розділом 4

Дослідження показали, у хворих похилого віку з ІХС, на тлі ЗДА частіше виникали суб'єктивні та об'єктивні ознаки прогресування СН, що призвело до госпіталізації, а саме: частіше виникали задишка (88,7% проти 71,4%, $p < 0,05$), загальна слабкість (100% проти 78,6%, $p < 0,05$), запаморочення (30,2% проти 11,9%, $p < 0,05$), крепітація в легенях (11,3% проти 0%, $p < 0,05$), набряки нижніх кінцівок (56,6% проти 35,7% $p < 0,05$). Анемія достовірно впливала на тривалість госпіталізацій – $13,2 \pm 0,7$ (4,3) ліжко-днів в основній групі проти $10,3 \pm 0,2$ (1,8) ліжко-днів – в групі порівняння ($p < 0,001$; $r = 0,49$). Кількість ліжко-днів пацієнтів з ІХС і супутньою анемією на 28,1% була більшою, ніж у хворих на ІХС без супутньої анемії.

З урахуванням участі у дослідженні в основному хворих із ЗДА легкого ступеня важкості ((співвідношення хворих легкого і середнього ступеня тяжкості - 71,7% : 28,3%), не було виявлено вплив ЗДА на ремоделювання серця.

У хворих основної групи були більш виражені зміни функціонального стану серця за даними ХМ-ЕКГ. В групі з супутньою анемією, порівняно з групою без анемії, у 35,8% проти 16,7%, $p < 0,05$ зареєстровано порушення серцевого ритму за типом ФП; суправентрикулярні екстрасистоли за добу - 1721 (0; 4252) проти 79,5 (0; 315), $p < 0,001$; шлуночкові екстрасистоли - 1478 (729; 3649) проти 434,5 (43; 1048), $p < 0,001$. Значення циркадного індексу (ЦІ): $1,125 \pm 0,005$ і $1,21 \pm 0,009$ відповідно, $p < 0,001$. Показник «загального тягара ішемії»: 135 епізодів (108; 138) проти 103 епізодів (48; 127,5) у групі порівняння, $p < 0,001$. Толерантність до фізичного навантаження була більш знижена у пацієнтів основної групи відносно групи порівняння і достовірно ($p < 0,05$) відрізнялася за ФК II і ФК III: за ФК II – 20,7% проти 42,9%; за ФК III – 71,7% проти 47,6%.

Матеріали дослідження, відповідно до розділу 4, відображені у публікації [181-182].

РОЗДІЛ 5

УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ І СУПУТНЬОЮ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЮ АНЕМІЄЮ

Завданням III етапу дослідження було вивчення терапевтичного ефекту L-аргініну на тлі стандартної терапії у хворих похилого віку з ІХС і супутньою залізодефіцитною анемією.

Під впливом стандартної терапії та підвищення рівня гемоглобіну до нормальних показників (з $114,8 \pm 1,4$ г/л до $131,9 \pm 1,1$ г/л (на 14,9%) в 1-ій підгрупі; з $112,3 \pm 2,1$ г/л до $140,0 \pm 1,3$ г/л (на 24,7%) в 2-ій підгрупі ($p < 0,001$ між підгрупами після лікування) зменшилися скарги на загальну слабкість, задишку, серцебиття (табл. 5.1) та покращився загальний стан пацієнтів (нормалізувалися параметри АТ, ЧСС, ЧД; відзначалося зменшення або усунення набряків) в обох клінічних підгрупах. Але у пацієнтів, які додатково отримували L-аргінін (2-га підгрупа), прояви загальної слабкості і серцебиття були достовірно меншими ($p < 0,001$ і $p < 0,05$ між підгрупами).

На тлі лікування L-аргініном пацієнти достовірно рідше скаржилися на прискорене серцебиття – 10,3% пацієнтів в 2-ій підгрупі проти 33,3% у 1-ій ($p < 0,05$) та загальну слабкість – 55,2% проти 95,8% відповідно ($p < 0,001$) порівняно з хворими, які отримували базову терапію для лікування ІХС та анемії (рис. 5.1).

Такі симптоми як задишка, набряки і біль в ділянці серця також зменшились в обох підгрупах, але вплив донаторів оксиду азоту на ці симптоми був більш помітним: скарги на задишку були у 55,2% пацієнтів 2-ої підгрупи і 79,2% - у 1-ій підгрупі ($p < 0,1$); ангінальний біль після лікування відчували 44,8% у підгрупі, що отримували додатково L-аргінін, і 66,7% - у підгрупі без додавання аргініну ($p = 0,11$); набряки нижніх кінцівок залишилися у 17,2% хворих в 2-ій підгрупі і у 25,0% у 1-ій ($p > 0,05$).

Динаміка частоти основних скарг хворих на ІХС та анемію у підгрупах дослідження на тлі лікування, абс. / %

Скарги	До лікування		Після лікування		
	1-ша підгрупа (n=24)	2-га підгрупа (n=29)	1-ша підгрупа (n=24)	2-га підгрупа (n=29)	різниця між підгрупами (p)
Загальна слабкість	24/ 100	29/ 100	23/ 95,8	16/ 55,2 ###	<0,001
Задишка	23/ 95,8	24/ 82,8	19/79,2	16/55,2#	0,07
Набряки нижніх кінцівок	9/ 37,5	14/ 48,3	6/ 25,0	5/ 17,2 #	0,49
Крепітація у легенях	3/ 12,5	3/ 10,3	0	0	-
Гідроторакс	3/ 12,5	4/ 13,8	0	0	-
Серцебиття	10/ 41,7	13/ 44,8	8/33,3	3/ 10,3 ##	0,04
Біль у ділянці серця	19/ 79,2	21/ 72,4	16/ 66,7	13/ 44,8 #	0,11
Запаморочення	6/ 25,0	10/ 34,5	3/ 12,5	2/ 6,9 ##	0,49
Гематологічні показники					
Гемоглобін, г/л, M±m	114,8±1,4	112,3±2,1	131,9±1,1	140,0±1,3	<0,001 *

Примітки: Достовірні розбіжності порівняно з показником до лікування у підгрупі: # - p <0,05; ## - p <0,01; ### - p <0,001; 2. p – рівень значущості відмінностей між підгрупами (критерій χ^2) або t-критерій Стьюдента (*)

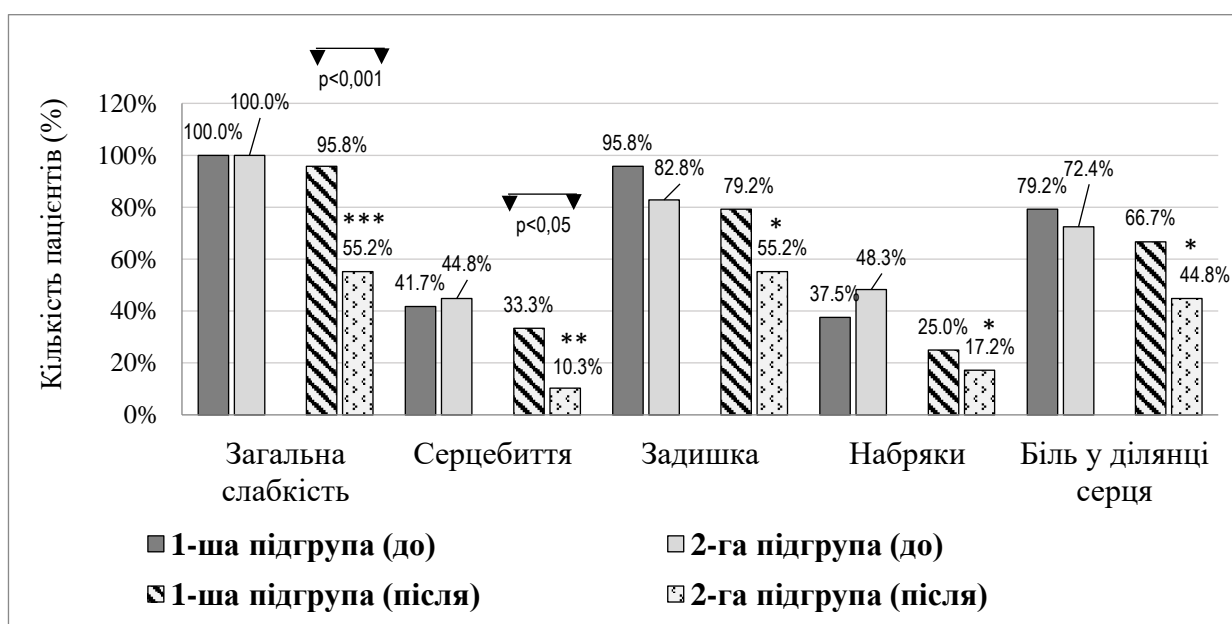


Рис. 5.1. Динаміка частоти основних скарг хворих на ІХС та анемію у підгрупах дослідження на тлі лікування: достовірні розбіжності порівняно з

показником до лікування у 2-ій підгрупі: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ (критерій χ^2)

За результатами лікування показники червоної крові та обміну заліза нормалізувалися в обох підгрупах (табл. 5.2). В обох підгрупах у всіх пацієнтів на тлі лікування відновлено рівень гемоглобіну, еритроцитів та їх співвідношень (МСН, МСНС). Середній показник ЗЗЗС достовірно ($p < 0,001$) зменшився на 39,9% і не виходив за межі норми у всіх (100%) пацієнтів 2-ої підгрупи, в той час як в 1-ій підгрупі підвищений рівень ЗЗЗС залишився у 3 (12,5%) пацієнтів ($p = 0,05$ за χ^2).

Таблиця 5.2

Динаміка показників обміну заліза у групах дослідження

Показник	1-ша підгрупа (n=24)		2-га підгрупа (n=29)	
	М±m	Δ, %*	М±m	Δ, %*
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,75±0,05 / 4,08±0,04	+8,8%	3,76±0,05 / 4,43±0,05	+17,8%
Гемоглобін, г/л	114,8±1,4 / 131,9±1,1	+14,9%	112,3±2,1 / 140,0±1,3	+24,7%
MCV, фл	76,3±0,7 / 84,2±0,4	+10,4%	77,1±0,4 / 88,3±0,6	+14,5%
МСН, пг	23,9±0,4 / 26,7±0,1	+11,7%	23,8±0,3 / 27,7±0,2	+16,4%
МСНС, г/л	293,2±2,4 / 319,5±1,3	+9,0%	300,0±2,4 / 329,6±1,4	+9,9%
Сироваткове залізо, мкмоль/л	7,78±0,61 / 18,62±0,64	+139,3%	7,65±0,65 / 22,27±0,55	+191,1%
ЗЗЗС, мкмоль/л	85,5±2,4 / 67,4±1,5	-21,2%	87,0±2,4 / 52,3±1,0	-39,9%
Феритин, нг/мл	10,4±0,52 / 26,92±1,20	+158,8%	10,9±0,37 / 42,19±1,43	+287,1%
Трансферин, мкмоль/л	57,7±1,1 / 46,8±1,1	-18,9%	57,4±1,1 / 37,2±0,7	-35,2%
Коефіцієнт насичення трансферину, %	9,3±0,8 / 28,2±1,4	+203,2%	9,0±0,8 / 42,8±1,2	+375,6%

Примітки: / – в чисельнику наведені вихідні дані, в знаменнику – дані після лікування; Δ – зміни (приріст) середнього значення показника після лікування у %; * – в усіх випадках різниця між середніми значеннями показника до і після лікування достовірна з $p < 0,001$ за Т-критерієм Стьюдента

На початку дослідження середній рівень еритроцитів в обох підгрупах статистично не відрізнявся і відповідав $3,76 \pm 0,05 \times 10^{12}/\text{л}$ в 2-ій і $3,75 \pm 0,05 \times 10^{12}/\text{л}$ у 1-ій підгрупах, при середньому рівні $3,88 \times 10^{12}/\text{л}$ у чоловіків і $3,69 \times 10^{12}/\text{л}$ у жінок. Наприкінці проспективного дослідження, на тлі лікування рівень еритроцитів зріс і склав $4,43 \pm 0,05 \times 10^{12}/\text{л}$ в 2-ій і $4,08 \pm 0,04 \times 10^{12}/\text{л}$ у 1-ій підгрупах з повним відновленням рівню у всіх пацієнтів за критеріями ВООЗ.

Повне відновлення рівню гемоглобіну зафіксовано у всіх пацієнтів обох підгруп, його середній рівень в підгрупі, яка отримувала лише препарати заліза, склав $131,9 \pm 1,1$ г/л, а у підгрупі з комбінованою терапією (феротерапія і донатори оксиду азоту) - $140,0 \pm 1,3$ г/л. Порівнюючи результати приросту гемоглобіну в обох підгрупах можна сказати, що цей показник 2-ій підгрупі у 1,66 разів більший, ніж у 1-ій.

Зрозуміло, що показник сироваткового заліза не може бути безперечним доказом статусу заліза в організмі, оскільки це динамічний показник, рівень якого залежить від багатьох факторів (споживання заліза, його всмоктування, циркадні ритми тощо) [183].

Але якщо порівнювати рівень заліза в крові до і після лікування, то однозначно можна казати про позитивний вплив препаратів заліза на його рівень, особливо у випадку його комплексного застосування з L-аргініном. Середній вміст сироваткового заліза на початку проспективного дослідження дорівнював $7,65 \pm 0,65$ / $7,78 \pm 0,61$ мкмоль/л, наприкінці – $22,27 \pm 0,55$ / $18,62 \pm 0,64$ мкмоль/л в 2-ій/ 1-ій підгрупах відповідно.

Показники еритроцитарних індексів (MCV, MCH, MCHC) на початку дослідження демонстрували гіпохромію за рахунок «мікроцитозу» - середній об'єм еритроциту (MCV) склав $77,1 \pm 0,4$ фл і $76,3 \pm 0,7$ фл у підгрупах ($p > 0,05$) та зниження показника середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті: MCH - $23,8 \pm 0,3$ пг і $23,9 \pm 0,4$ пг, $p > 0,05$. Незважаючи на достатньо великий відсоток пацієнтів з набряковим синдромом і наявною гемоделюцією,

показник середньої концентрації гемоглобіну в еритроцитарній масі був знижений в обох підгрупах (МСНС $-293,2 \pm 2,4$ г/л і $300,0 \pm 2,4$ г/л, $p > 0,05$) і свідчив про справжню гіпохромну анемію.

Під впливом терапії морфологічна картина крові відновилася до норми в обох підгрупах: за розміром еритроцитів (MCV) – $84,2 \pm 0,4$ фл і $88,3 \pm 0,6$ фл в 2-ій і 1-ій підгрупах (референтні значення – 80-100 фл); середнім вмістом гемоглобіну в еритроциті (MCH) – $27,7 \pm 0,2$ пг і $26,7 \pm 0,1$ пг (референтні значення – 25-33 пг); за середньою концентрацією гемоглобіну в еритроцитарній масі (МСНС) - $319,5 \pm 1,3$ г/л і $329,6 \pm 1,4$ г/л (референтні значення – 300-380 г/л).

Приріст рівня феритину в обох групах свідчить про насичення організму залізом, заповнення «депо заліза» достатньою його кількістю, але під додатковим впливом L-аргініну «засвоєння» і «складування» заліза було більш, ніж у 1,5 рази ефективнішим, ніж під час монотерапії препаратами заліза ($42,19 \pm 1,43$ нг/мл в 2-ій підгрупі та $26,92 \pm 1,20$ нг/мл у 1-ій підгрупі, $p < 0,001$).

На початку дослідження рівень трансферину в обох підгрупах був підвищений ($57,4 \pm 1,1$ мкмоль/л і $57,7 \pm 1,1$ мкмоль/л в 2-ій і 1-ій підгрупі відповідно) і не мав статистичної різниці між ними ($p > 0,05$). На тлі терапії, у пацієнтів, які отримували додатково L-аргінін, відновлення рівня трансферину до нормальних показників спостерігалось у 96,6% випадків порівняно з пацієнтами, які отримували тільки стандартну терапію з додаванням препаратів заліза – 58,3% ($p < 0,001$). Після лікування середній рівень трансферину в 2-ій підгрупі становив $37,2 \pm 0,7$ мкмоль/л, що відповідало нормальним референтним значенням (25-45 мкмоль/л), проте рівень відповідного показника у 1-ій підгрупі не досягнув нормальних значень – $46,8 \pm 1,1$ мкмоль/л. Оскільки усе залізо плазми зв'язується трансферином, то підвищена концентрація трансферину в 1-ій підгрупі свідчить про збережену необхідність у захваті вільного заліза, який продовжує надходити у кров після всмоктування. Той факт, що коефіцієнт насичення трансферину не у всіх

пацієнтів в цій підгрупі набув нормальних значень (тільки у 87,5% пацієнтів, порівняно із 100% в 2-ій підгрупі) підтверджує, що замісна терапія монотерапії препаратами заліза має гірший результат, ніж у поєднанні з донаторами оксиду азоту. В той же час, підвищення рівня феритину на тлі феротерапії і не повного заповнення «депо заліза» в 1-ій підгрупі до верхньої межі норми говорить про продовження його поповнення.

Тобто, вміст гемоглобіну в окремих еритроцитах та в загальній еритроцитарній масі став достатнім в обох підгрупах, але в підгрупі, яка додатково отримувала L-аргінін, щільність Нв виявилася більшою, ніж у підгрупі, яка не приймала донатори оксиду азоту. Зниження вмісту трансферину сильно корелювало з концентрацією рівня ЗЗЗС у підгрупах ($r = 0,98$, $p < 0,001$), але рівні обидвох показників відображають недостатню насиченість організму залізом в підгрупі, що отримувала лише препарати заліза без додавання L-аргініну, на відміну від підгрупи з комбінованою замісною терапією.

Порівняльний аналіз показників обміну заліза на тлі лікування показав, що у пацієнтів, які отримували L-аргінін, відбувся більш активний обмін та накопичення заліза в організмі (рис. 5.2).

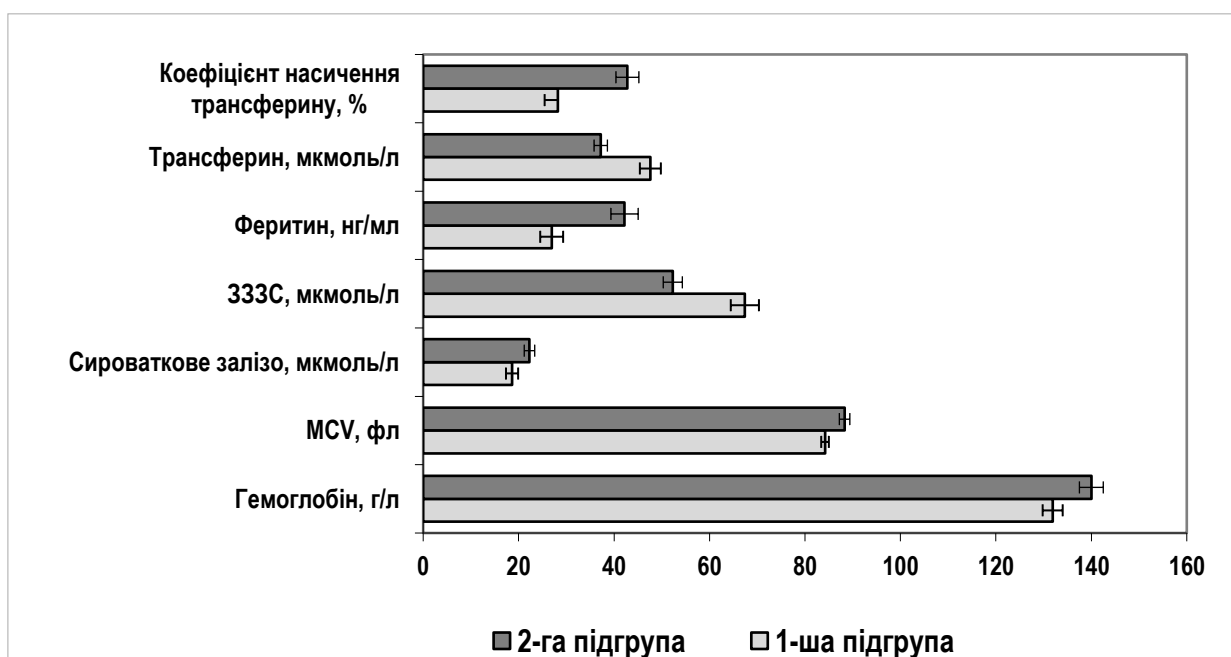


Рис. 5.2. Порівняння середніх показників (М, 95% ДІ) обміну заліза у 1-ій і 2-ій підгрупах після лікування: при усіх порівняннях показників між групами $p < 0,001$ (за t-критерієм Стьюдента)

Кращий результат відновлення статусу заліза в обох групах спостерігався на тлі комбінованої терапії препаратами заліза з L-аргініном ($p < 0,001$): підвищення рівню еритроцитів (+17,8% і +8,8%); гемоглобіну (+24,7% і +14,9%); еритроцитарних індексів: середній об'єм еритроцита — MCV (+14,5% і +10,4%); середній вміст гемоглобіну в окремому еритроциті MCH (+16,4% і +11,7%); збільшення вмісту сироваткового заліза (+191,1% і +139,3%); феритину (+287,1% і +158,8%); підвищення коефіцієнту насичення трансферину (+375,6% і +203,2%), в 2-ій і 1-ій підгрупах відповідно; а також зниження рівню трансферину (-35,2% і -18,9%); ЗЗЗС (-39,9% і -21,2%), відповідно.

Найбільші зміни в обох підгрупах відзначено за показниками сироваткового заліза (приріст середнього показника на 139,3% і 191,1%, відповідно в 1-ій і 2-ій підгрупах), феритину (приріст на 158,8% і 287,1%) та коефіцієнту насичення трансферіном (на 203,2% і 375,6%).

Зниження рівня загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності є одним із пріоритетних завдань у кардіології, оскільки дисліпідемія вважається модифікованим фактором ризику розвитку атеросклеротичних змін у судинах, підвищеної жорсткості судинної стінки та коронарної кальцифікації [184-185], зниження клубочкової фільтрації [186], підвищеним ризиком госпіталізації, статинотерапією, операціями реваскуляризації, кардіо-васкулярними ускладненнями та серцево-судинною смертністю. У той же час, низький індекс атерогенності плазми пов'язаний з поганим прогнозом у госпіталізованих хворих з гострим інфарктом міокарда [187].

Згідно з рекомендаціями European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS), Mach F. et al., 2019, основою лікування дисліпідемій вважається статинотерапія. Всі досліджувані пацієнти

потребували призначення препаратів із групи статинів, оскільки мали дуже високий 10-річний фатальний серцево-судинний ризик (з урахуванням віку, органічних змін серця та/або коронарних судин, рівня загального холестерину та ХС ЛПНЩ, рівня АТ, наявності ЦД з ураженням органів-мішеней), вони однозначно потребували призначення препаратів із групи статинів.

До того ж, пацієнти 1-ої підгрупи мали підвищений сумарний атеросклеротичний ризик (ІМТ, рівень ІА, ТГ, вч-СРБ, ПАТ) і кардіо-васкулярний ризик, що вимагало призначення статинів (розувастатин) у субмаксимальних дозах. Включення до стандартної терапії статинів призвело до зниження рівня загального холестерину, ЛПНЩ, ТГ та індексу атерогенності в обох підгрупах. Відповідні дані наведені у таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

Динаміка лабораторних показників ліпідного та вуглеводного обміну, вч-СРБ та функціонального стану нирок у пацієнтів в підгрупах на початку дослідження/ на тлі лікування, М±m

Показник	1-ша підгрупа (n=24)		2-га підгрупа (n=29)		Різниця між підгрупами (p)
	М±m	Δ, %	М±m	Δ, % *	
Загальний холестерин, ммоль/л	5,84±0,18/ 4,93±0,14	-15,6% **	5,78±0,15/ 4,30±0,10	-25,6% **	0,001
ЛПНЩ, ммоль/л	4,41±0,16/ 2,61±0,10	- 40,8% **	4,38±0,17/ 2,47±0,08	-43,6% **	0,26
ЛПВЩ, ммоль/л	0,84±0,02/ 1,03±0,05	+22,6% **	0,87±0,04/ 1,38±0,10	+58,6% **	0,004
ТГ, ммоль/л	2,54±0,10/ 2,26±0,12	-11,0% *	2,49±0,09/ 2,08±0,06	-16,5% **	0,16
Індекс атерогенності, ум. од.	6,05±0,28/ 4,02±0,27	-33,6% **	5,90±0,29/ 2,63±0,30	-55,4% **	0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,65±0,20/ 4,63±0,15	-0,43%	4,58±0,19/ 4,53±0,10	-1,1%	0,58
вч-СРБ, мг/л	5,09±0,15/ 4,51±0,20	-11,4% *	5,12±0,25/ 4,21±0,14	-17,8% **	0,20

Креатинін, мкмоль/л	98,4±4,3/ 97,9±4,3	-0,51%	96,1±2,5/ 87,3±2,3	-9,2% **	0,04
ШКФ, мл/хв./1,73м ²	57,0±2,9 / 57,2±2,8	+0,35%	56,7±1,9/ 63,8±1,9	+12,5% **	0,06

Примітки: / – в чисельнику наведені вихідні дані, в знаменнику – дані після лікування; Δ – зміни (приріст) середнього значення показника після лікування у %; Достовірні розбіжності порівняно з показником до лікування у підгрупі: * – p < 0,05; ** – p < 0,001 (Т–критерій Стьюдента); p – рівень значущості відмінностей між підгрупами після лікування (t–критерій Стьюдента)

Призначення статинів також сприяло зменшенню рівня вч-СРБ у хворих обох підгруп, що ще раз підтверджує результати попередніх досліджень про протизапальний ефект цієї групи лікарських засобів [186].

Однак, за результатами дослідження лабораторних показників у підгрупах на тлі лікування була виявлена різниця. Так, у пацієнтів, що додатково приймали L-аргінін, зміни показників ліпідного профілю (M±m) були більш вираженими: рівень загального холестерину знизився з 5,78±0,15 ммоль/л до 4,30±0,10 ммоль/л (на 25,6%), в той час як у підгрупі пацієнтів, що L-аргінін не приймали, показник знизився з 5,84±0,18 ммоль/л до 4,93±0,14 ммоль/л (на 15,6%) при p < 0,001 між показниками після лікування. Достовірні розбіжності в результатах лікування у підгрупах спостерігалися за рівнем ЛПВЩ (p=0,004): середній рівень ЛПВЩ в 2-ій підгрупі збільшився з 0,87±0,04 ммоль/л до 1,38±0,10 ммоль/л (на 58,6%), а в 1-ій підгрупі – з 0,84±0,02 ммоль/л до 1,03±0,05 ммоль/л після лікування (на 22,6%). Відповідно індекс атерогенності на тлі терапії з L-аргініном знизився на 55,4% (з 5,90±0,29 ум. од. до 2,63±0,30 ум. од., в той час як у 1-ій підгрупі показник знизився на 33,6% (з 6,05±0,28 ум. од. до 4,02±0,27 ум. од) при p=0,001 між показниками після лікування. Зменшення концентрацій ЛПНЩ і ТГ в обох підгрупах було значущим (p < 0,05), проте без достовірної різниці між підгрупами після лікування.

Зниження рівня вч-СРБ в 2-ій підгрупі склало 17,8% (p < 0,001), в 1-ій – 11,4% (p < 0,05), без достовірних розбіжностей між підгрупами дослідження (p > 0,05).

Тенденція до нормалізації функціонального стану нирок також відзначалася в 2-ій підгрупі на відміну від контрольної (табл. 5.2). Це свідчить про сприятливий вплив L-аргініну на функціональний стан нирок та ендотеліальну функцію судин, що неодноразово зазначалося в інших дослідженнях та літературі [11,17-18].

За результатами нашого дослідження не було зазначено достовірних відмінностей у динаміці рівня глюкози між підгрупами ($p > 0,05$).

Переносимість лікування була відмінна у всіх 29 хворих (100%) в 2-ій підгрупі і у 23 (95,8%) в 1-ій підгрупі ($p > 0,05$). У 1 хворого (4,2%) в 1-ій підгрупі спостерігався набряк кісточок (на фоні прийому антагоністів кальцію), що вимагало заміни препарату.

Оцінку показників ехокардіографічного дослідження серця і 24-добового моніторування ЕКГ проводили на початку дослідження і після терапії впродовж 6 місяців.

Геометричні показники міокарду теж зазнали певних змін в залежності від застосованого методу лікування (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Динаміка структурно-геометричних показників міокарду у групах дослідження, Me (LQ; HQ)

Показник	1-ша підгрупа (n=24)		2-га підгрупа (n=29)	
	до лікування	через 6 міс.	до лікування	через 6 міс.
КДР ЛШ, см	5,5 (5,1; 6,2)	5,3 (4,8; 6,0)*	5,4 (5,1; 5,8)	5,1 (4,7; 5,5)**
КСР ЛШ, см	4,0 (3,7; 4,6)	3,8 (3,5; 4,5)*	3,9 (3,6; 4,3)	3,6 (3,3; 4,0)**
КДО ЛШ, мл	143 (121; 195)	136 (110; 179)**	142 (122; 167)	130 (104; 146)**#
КСО ЛШ, мл	67 (56; 97)	62,5 (49; 86)**	66 (52; 83)	58 (44; 68)**#
ФВ, %	50,5 (48,5; 52,5)	55 (52; 58)**	50 (49; 58)	58 (54; 66)**#
ТЗСЛШ, см	1,2 (1,2; 1,3)	1,2 (1,2; 1,3)	1,3 (1,2; 1,3)	1,3 (1,2; 1,3)
ТМШП, см	1,3 (1,3; 1,4)	1,3 (1,3; 1,4)	1,3 (1,2; 1,4)	1,3 (1,2; 1,4)
ММ ЛШ, г	344 (316,5; 478)	320 (292; 452)**	333 (294; 377)	301 (264; 335)**#
ІММ ЛШ, г/м ²	172,5 (158,5; 239)	163 (146; 224,5)**	168 (149; 190)	150 (128; 169)**#

Примітки: * - $p < 0,01$, ** - $p < 0,001$ – порівняно з показником до лікування у відповідній підгрупі (за W критерієм Вілкоксона); # – $p < 0,05$ порівняно з показником після лікування у 1-ій підгрупі (за U-критерієм Манна-Уїтні)

Слід відзначити, що на тлі статистично подібних рівнів досліджуваних показників до початку лікування в 1-ій і 2-ій підгрупах ($p > 0,05$), після курсу терапії відзначалися достовірні відмінності середніх рівнів (Me) між кінцевими показниками КДО, КСО, ФВ, ММЛШ і ІММ ЛШ в залежності від схеми терапії ($p < 0,05$). В результаті лікування відзначається зменшення КДО та КСО та збільшення скорочувальної здатності міокарда (ФВ) в обох підгрупах, однак у підгрупі, пацієнти якої приймали L-аргінін додатково, динаміка, тобто темпи (% змін) відновлення показників, була більш вираженою (рис. 5.3).

Так, зменшення КДО ЛШ на тлі стандартної терапії в середньому склало 7,0 мл або 4,9%, в той час як при додаванні L-аргініну показники зменшились на 12,0 мл або на 8,5% ($p < 0,001$); зменшення КСО ЛШ на тлі стандартної терапії в середньому склало 4,5 мл або 6,7%, а при використанні L-аргініну показники зменшились на 8 мл або на 12,1% ($p < 0,001$).

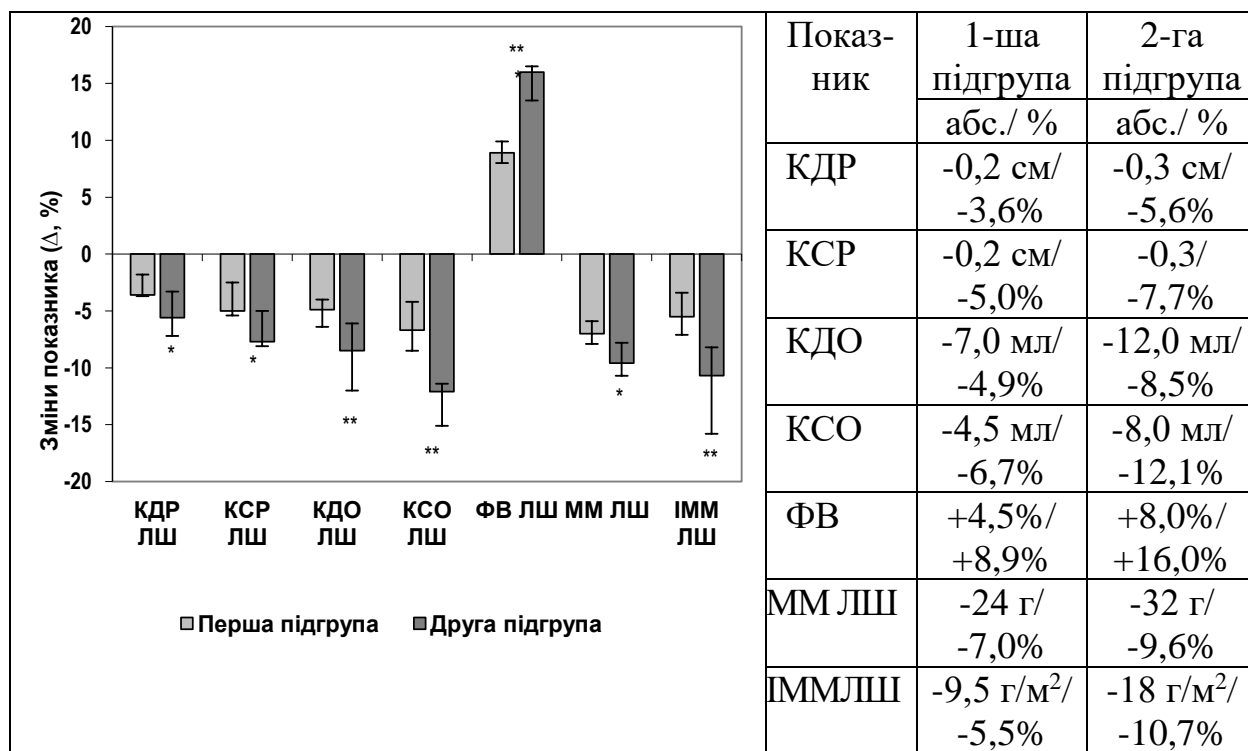


Рис. 5.3. Зміни середніх рівнів (Me) структурно-геометричних показників міокарду в підгрупах дослідження під впливом лікування: вказано зміни показників порівняно з вихідним рівнем (Δ) в абсолютних значеннях і % та рівень значущості відмінностей між підгрупами: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$ (за U-критерієм Манна-Уїтні)

Регресія ознак гіпертрофії ЛШ: зменшення ММ ЛШ / ІММ ЛШ на тлі стандартної терапії склало 24 г / 9,5 г або 7,0% / 5,5%, порівняно з підгрупою, яка приймала L-аргінін додатково – зменшення ММ ЛШ / ІММ ЛШ склало 32 г / 18 г або 9,6% / 10,7% відповідно ($p < 0,01$ / $p < 0,001$). Водночас, медіана ФВ у 1-ій підгрупі в середньому збільшилась на 4,5% (з 50,5% до 55%), а в 2-ій підгрупі – на 8% (з 50% до 58%), тобто темпи покращення ФВ на тлі додаткового призначення L-аргініну були в 1,8 разу вище (16,0% проти 8,9%; $p < 0,001$).

Таким чином, нормалізація показників гемоглобіну у хворих на ІХС та анемію на тлі додавання донатора оксиду азоту до базисної терапії сприяла не лише достовірному покращенню клінічного стану пацієнтів та зменшенню основних симптомів серцевої недостатності (загальна слабкість, серцебиття, задишка, набряки, біль у ділянці серця) [17], но й кращім темпам відновлення параметрів ЕХО-КГ за 6 місяців порівняно з пацієнтами підгрупи порівняння.

Зменшення ЧСС, набрякового синдрому, і відповідно навантаження на ЛШ, покращення метаболізму в міокарді на тлі стандартної терапії та додаткового застосування донатора оксиду азоту, призвело до зменшення порожнин серця, регресії гіпертрофії ЛШ та покращення його скоротливої функції.

Відновлення рівня гемоглобіну у пацієнтів, які страждали на ішемічну хворобу серця і анемію, сприяло поліпшенню загального стану та самопочуття. Проте, збереження скарг на задишку, біль у ділянці серця, загальну слабкість у хворих на ІХС з анемією обох груп, незважаючи на стандартну терапію, можна пояснити наявністю інших коморбідних захворювань (ЦД, ХОЗЛ, ХНН) та тяжкістю стану, включаючи недостатність

кровообігу (СН ІА, СН ІБ стадії). Як відомо, серцева недостатність (СН), ХХН та анемія можуть супроводжуватися набряковим синдромом. А поєднання цих патологічних станів посилюють його вираженість.

Таким чином, спостереження показали динаміку вч-СРБ, показників ліпідного обміну та функціонального стану нирок у підгрупах дослідження (табл. 5.3). Відзначено вірогідне зменшення показників ліпідограми після лікування як у хворих 1-ої, так і 2-ої підгрупи; але, завдяки додаванню аргініну зміни показників загального холестерину, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та індексу атерогенності в 2-ій підгрупі порівняно з 1-ою підгрупою були більш вираженими (від $p < 0,01$ до $p < 0,001$).

За результатами ХМ-ЕКГ, більш позитивна динаміка показників спостерігалася у хворих, які окрім стандартної терапії ІХС і ЗДА, додатково отримували L-аргінін.

При порівнянні динаміки циркадного індексу ЧСС у пацієнтів першої підгрупи (пацієнти, що отримували лише препарати заліза), другої підгрупи (пацієнти, що отримували препарати заліза і L-аргінін), і групи порівняння (ІХС без анемії), виявилось, що у пацієнтів групи порівняння на тлі стандартної терапії ІХС циркадний індекс достовірно підвищився і досягнув нормальних значень у 97,6% хворих (таб. 5.5). У пацієнтів першої підгрупи основної групи на тлі стандартної терапії ІХС та анемії, ЦІ ЧСС нормалізувався у половини (54,2%) хворих, в той час як у пацієнтів другої підгрупи (з додаванням L-аргініну) відновлення ЦІ ЧСС до показників норми відзначено у 93,1% хворих.

Таблиця 5.5

Динаміка показників циркадного індексу у пацієнтів груп дослідження

Показник	Група порівняння (n=42)	1-ша підгрупа (n=24)	2-га підгрупа (n=29)	Відмінності між групами (p)
<i>Середній рівень ЦІ, $M \pm m$:</i>				
- до лікування	1,210±0,009	1,138±0,008	1,115±0,007	$p_{к-1} < 0,001; p_{к-2} < 0,001;$

Показник	Група порівняння (n=42)	1-ша підгрупа (n=24)	2-га підгрупа (n=29)	Відмінності між групами (p)
				$p_{1-2} > 0,05$
- через 6 міс. *	1,277±0,007	1,231±0,010	1,282±0,010	$p_{к-1} < 0,01; p_{к-2} > 0,05;$ $p_{1-2} < 0,001$
<i>Кількість пацієнтів з відхиленнями показників від норми, абс./ %</i>				
- до лікування	24/ 57,1%	24/ 100%	29/ 100%	$p_{к-1} < 0,001; p_{к-2} < 0,001;$ $p_{1-2} > 0,05$
- через 6 міс. *	1/ 2,4%	11/ 45,8%	2/ 6,9%	$p_{к-1} < 0,001; p_{к-2} > 0,05;$ $p_{1-2} < 0,001$

*Примітки:** достовірні зміни порівняно з показником до лікування у відповідній групі ($p < 0,001$); $p_{к-1}$, $p_{к-2}$, p_{1-2} – рівень статистичної значущості відмінностей показників між відповідними групами.

Загальна кількість екстрасистол (суправентрикулярних ішлуночкових) була в 5 разів більше у пацієнтів з ІХС на тлі залізодефіцитної анемії, ніж без неї ($p < 0,001$). При порівнянні результатів лікування пацієнтів обох підгруп основної групи, з'ясувалося, що більший антиаритмічний ефект виявився в другій підгрупі (з додаванням L-аргініну), $p < 0,05$. Результати наведено у таблиці 5.6.

Таблиця 5.6

Динаміка показників параметрів аритмій у пацієнтів груп дослідження

Показник	Група порівняння (n=42)	1-ша підгрупа (n=24)	2-га підгрупа (n=29)	Відмінності між групами (p)
<i>Середня кількість екстрасистол за добу, Me(LQ; HQ):</i>				
- до лікування	880,5 (233; 1531)	4232,5 (2355; 7880)	4849 (2808; 7792)	$p_{к-1} < 0,001; p_{к-2} < 0,001;$ $p_{1-2} > 0,05$
- через 6 міс.	263,5 ^^ (87; 442)	2267,5 ^^ (1243; 5105)	1832 ^^ (821; 2924)	$p_{к-1} < 0,001; p_{к-2} < 0,001;$ $p_{1-2} < 0,05$
Відсоток змін показника у динаміці (Δ , %)	-70,9 (-78,9; -61,4)	-39,9 (-49,8; -29,5)	-65,6 (-70,7; -55,7)	$p_{к-1} < 0,001; p_{к-2} > 0,05;$ $p_{1-2} < 0,001$
<i>Середня кількість суправентрикулярних екстрасистол за добу, Me (LQ; HQ):</i>				
- до лікування	79,5 (0; 315)	1036,5 (0; 4061)	1760 (0; 4277)	$p_{к-1} < 0,01; p_{к-2} < 0,01;$ $p_{1-2} > 0,05$

Показник	Група порівняння (n=42)	1-ша підгрупа (n=24)	2-га підгрупа (n=29)	Відмінності між групами (p)
- через 6 міс.	21,5 (0; 87) ^^	828 (0; 3021) ^	789 (366; 1725)^^	$p_{к-1} < 0,001; p_{к-2} < 0,01;$ $p_{1-2} > 0,05$
<i>Середня кількість шлуночкових екстрасистол за добу, Me (LQ; HQ):</i>				
- до лікування	434,5 (43; 1048)	1603 (731; 3508,5)	1456 (728; 3892)	$p_{к-1} < 0,001; p_{к-2} < 0,001;$ $p_{1-2} > 0,05$
- через 6 міс.	156 (12; 434) ^^	654 (243; 1748) ^^	450 (16; 1227) ^^	$p_{к-1} < 0,001; p_{к-2} > 0,05;$ $p_{1-2} < 0,05$

*Примітки:** Ефективність антиаритмічної терапії – кількість випадків зі зменшенням у динаміці загального числа екстрасистол за добу на 50% і вище; достовірні зміни порівняно з показником до лікування у відповідній групі (^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,001$); $p_{к-1}$, $p_{к-2}$, p_{1-2} – рівень статистичної значущості відмінностей показників між відповідними групами.

Як видно із таблиці, відсоток змін середньої кількості екстрасистол (суправентрикулярних і шлуночкових) за добу у динаміці (Δ , %) склав: -70,9% у групі порівняння і -65,6% в 2-ій підгрупі, $p > 0,05$; в 1-ій підгрупі відсоток змін становив -39,9%, $p < 0,001$ порівняно з іншими групами. Тобто, динаміка показника (Δ , %) в підгрупі з ІХС і анемією, що отримувала L-аргінін, і в групі з ІХС без анемії була схожою, на відміну від підгрупи з анемією, яка не приймала донатори оксиду азоту.

Порівнюючи ефективність стандартної антиаритмічної і антиішемічної терапії у пацієнтів на ІХС і ЗДА, та з додатковим прийомом L-аргініну з'ясовано, що додавання донаторів оксиду азоту до стандартної терапії, у 1,4 рази ефективніше знижує загальну кількість екстрасистол за добу, ніж без них.

«Загальний тягар ішемії» (загальна тривалість епізодів симптомної та безсимптомної ішемії за добу) вважається об'єктивним критерієм тяжкості перебігу ІХС. Початкова тривалість всіх епізодів ішемії (симптомної та безсимптомної) була більшою в основній групі, ніж в групі порівняння ($p < 0,01$). На тлі терапії ІХС та анемії в основній групі динаміка антиішемічного ефекту (відсоток змін показника у динаміці (Δ , %)) була більш

виражена у другій підгрупі, ніж у першій підгрупі. Результати наведено у таблиці 5.7.

Таблиця 5.7

Динаміка показників проявів ішемії у пацієнтів груп дослідження

Показник	Група порівняння (n=42)	1-ша підгрупа (n=24)	2-га підгрупа (n=29)	Відмінності між групами (p)
<i>Середній рівень «загального тягара ішемії», хв., Me(LQ; HQ):</i>				
- до лікування	103,0 (48,0; 127,5)	127,0 (110,0; 138,5)	136,0 (106,0; 142,0)	$p_{к-1} < 0,01$; $p_{к-2} < 0,01$; $p_{1-2} > 0,05$
- через 6 міс.	46,5 ^{^^^} (36,0; 63,0)	76,0 ^{^^^} (58,5; 97,0)	60,0 ^{^^^} (43,0; 72,0)	$p_{к-1} < 0,01$; $p_{к-2} < 0,05$; $p_{1-2} < 0,05$
Відсоток змін показника у динаміці (Δ , %)	-54,8 (-63,8; -50,6)	-40,2 (-46,8; -29,1)	-55,9 (-59,4; -49,2)	$p_{к-1} < 0,001$; $p_{к-2} > 0,05$; $p_{1-2} < 0,001$

*Примітки:** Ефективність антиішемічної терапії – кількість випадків зі зменшенням у динаміці «загального тягара ішемії» на 50% і вище; достовірні зміни порівняно з показником до лікування у відповідній групі ([^] – $p < 0,05$; ^{^^} – $p < 0,01$; ^{^^^} – $p < 0,001$); $p_{к-1}$, $p_{к-2}$, p_{1-2} – рівень статистичної значущості відмінностей показників між відповідними групами.

З таблиці 5.7 видно, що відсоток змін показника «загального тягара ішемії» за добу у динаміці (Δ , %) був: - 54,8% у групі порівняння та -55,9% в 2-ій підгрупі основної групи, $p > 0,05$; і - 40,2% в 1-ій підгрупі, $p < 0,001$ порівняно з іншими групами. Тобто, ефективність антиішемічної терапії виявилася краще в групі пацієнтів з ІХС без анемії та в 2-ій підгрупі хворих з ІХС і анемією, що додатково приймали L-аргінін.

Висновки до розділу 5

Додатковий прийом L-аргініну на тлі стандартної терапії у хворих похилого віку з ІХС і супутньою залізодефіцитною анемією сприяє покращенню клінічного перебігу ІХС: загальна слабкість (55,2% проти 95,8%, $p < 0,001$) і серцебиття були (10,3% проти 33,3%, $p < 0,05$) достовірно меншими

між підгрупами, а прояви задишки (55,2% проти 79,2%) на рівні тенденції ($p < 0,1$) між підгрупами. Порівняльний аналіз показників обміну заліза на тлі лікування показав, що у пацієнтів, які отримували L-аргінін, відбувся більш активний обмін та накопичення заліза ($p < 0,001$): підвищення рівню еритроцитів (+17,8% і +8,8%); гемоглобіну (+24,7% і +14,9%); еритроцитарних індексів: середній об'єм еритроцита — MCV (+14,5% і +10,4%); середній вміст гемоглобіну в окремому еритроциті MCH (+16,4% і +11,7%); збільшення вмісту сироваткового заліза (+191,1% і +139,3%); феритину (+287,1% і +158,8%); підвищення коефіцієнту насичення трансферину (+375,6% і +203,2%), в 2-ій і 1-ій підгрупах відповідно; а також зниження рівню трансферину (-35,2% і -18,9%); ЗЗЗС (-39,9% і -21,2%), відповідно. Найбільші зміни в обох підгрупах відзначено за показниками сироваткового заліза (приріст середнього показника на 139,3% і 191,1%, відповідно в 1-ій і 2-ій підгрупах), феритину (приріст на 158,8% і 287,1%) та коефіцієнту насичення трансферином (на 203,2% і 375,6%). На тлі додаткового прийому L-аргініну, динаміка показників геометрії серця і скорочувальної здатності міокарда була більш вираженою, ніж у підгрупі без додаткового прийому донатора оксиду азота ($p < 0,05$). Зменшення кількості екстрасистол за даними ХМ-ЕКГ виявилось у другій підгрупі, $p < 0,05$. Покращення обміну ліпідів і вч-СРБ спостерігалось в обох підгрупах, але без достовірної різниці між підгрупами ($p > 0,05$).

Матеріали дослідження, відповідно до розділу 5, відображені у публікаціях [188-191].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Серед усіх серцево-судинних хвороб найбільш розповсюдженою вважається ішемічна хвороба серця (ІХС), яка частіше виникає у пацієнтів похилого віку [1]. Водночас з віком зростає і кількість супутньої патології, в тому числі і анемія [2,3]. Нестача заліза в їжі, зниження абсорбції заліза, підвищена крововтрата через антитромботичну терапію або захворювання шлунково-кишкового тракту чи нирок – може призводити до дефіциту заліза [4]. Поєднання ІХС та анемії, посилюючи патогенетичний вплив один одного, підвищує ризик серцево-судинних ускладнень [5]. Нефатальні серцево-судинні ускладнення ІХС погіршують якість життя, знижують працездатність, змушують до більш частої та тривалої госпіталізації, сприяють підвищенню витрат на лікування та росту фатального ризику [6].

Основними факторами ризику серцево-судинних подій вважаються: підвищений рівень артеріального тиску, надмірна вага і ожиріння, підвищений рівень глюкози у крові, дисліпідемія, паління, передчасна менопауза, екологічні та соціальні фактори [30]; додаткові фактори ризику - циркадний індекс (ЦІ), пульсовий артеріальний тиск (ПАТ), сукупність епізодів маніфестної та "німої" ішемії, ЦД, ХХН, хронічні запальні захворювання, підвищений рівень вч-СРБ, знижений рівень гемоглобіну [28,272-276].

Визначення несприятливих факторів на основі клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень дозволяють підвищити ефективність прогнозування ризику розвитку ГІМ і прогресування СН, а удосконалення лікування хворих похилого віку з ішемічною хворобою серця і супутньою залізодефіцитною анемією допоможуть своєчасно вплинути на модифікуючі фактори ризику і запобігти серцево-судинним ускладненням.

Для досягнення поставленої мети проведена оцінка основних і додаткових факторів ризику у 95 хворих похилого віку (42 пацієнти з ІХС та

53 - з ІХС і супутньою ЗДА) впродовж 8 років за архівними даними, які призвели до госпіталізацій у зв'язку з розвитком ГІМ і прогресуванням СН.

Статистичне дослідження дозволило встановити кореляційні зв'язки між виділеними 7 факторами і розвитком інфаркту міокарду. Ймовірність розвитку нових випадків ГІМ у пацієнтів з ІХС достовірно корелює із: віком, тривалістю ІХС і ГХ, рівнем ЧСС, ПАТ, загального холестерину, а також рівнем гемоглобіну). Проте найбільшу прогностичну цінність за даними ROC-аналізу мають показники ПАТ (AUC=0,904; 95% CI (0,822-0,986), $p<0,001$) та ЧСС (AUC=0,848; 95% CI (0,771-0,924), $p<0,001$) (рис. 3.1, 3.2). При критичних рівнях ПАТ >69 мм рт. ст. і ЧСС >87 уд./хв. чутливість цих критеріїв (Se) складає 90,9% і 81,8% відповідно, а специфічність (Sp) – 87,1% і 74,2%. За таких рівнів ПАТ ризик (шанси) розвитку ГІМ зростає у 67,5 рази, а ЧСС – у 12,9 разів порівняно з хворими на ІХС з показниками ПАТ ≤ 69 мм рт. ст. і ЧСС ≤ 87 уд./хв.

Лабораторні показники крові (гемоглобін, загальний холестерин) мають середні оцінки прогностичної цінності (AUC в межах 0,6-0,7) з високими показниками специфічності (80,6% і 93,5%) та середніми показниками чутливості (54,5% і 48,5%) критеріїв. При цьому оптимальною (за індексом Йодена) критичною точкою (точка відсікання) рівня гемоглобіну у крові хворого на ІХС (незалежно від статі), за якою підвищується ризик розвитку ГІМ, є значення $Hb \leq 124$ г/л. За таких умов, шанси розвитку ГІМ підвищуються у 5 разів (2,0-12,7) порівняно з хворими на ІХС з показниками $Hb > 124$ г/л ($p<0,001$). Окремо для пацієнтів чоловічої статі критичним рівнем гемоглобіну є значення $Hb \leq 132$ г/л, для пацієнок – $Hb \leq 121$ г/л. Проте, нами не виявлено достовірного зв'язку між розвитком нових випадків ГІМ у досліджених хворих на ІХС та їхньою статтю ($r=0,15$, $p=0,16$), і тому у загальній математичній моделі прогнозування ймовірного розвитку ГІМ у пацієнтів з ІХС цей показник не враховується.

Критичним значенням рівня загального холестерину як предиктора розвитку ГІМ у хворих на ІХС, в тому числі на тлі ЗДА, визначено $ХС > 5,9$

ммоль/л ($p < 0,05$). За таких рівнів ХС ризик (шанси) розвитку ГІМ зростає у 13,6 рази (4,0-46,3) при $p < 0,001$.

Щодо віку пацієнтів та тривалості ІХС, то показники мають високу чутливість (87,9% і 84,8% відповідно), але низьку специфічність (35,5% і 38,7%), що здебільшого пов'язано зі старшим віком і тривалістю основного захворювання дослідженого контингенту, тому і не були включені в загальну модель.

Вибрані параметри для моделі є логічними і закономірними, оскільки напряду пов'язані з розвитком ГІМ: гіпертонічна хвороба і підвищений рівень холестерину – це встановлені фактори ризику розвитку атеросклерозу, ІХС та інфаркту міокарду; підвищення ПАТ є проявом артеріальної ригідності, що розвивається у пацієнтів з ГХ і атеросклерозом [21]; підвищення ЧСС сприяє росту потреби міокарду до кисню [22]; зниження рівня гемоглобіну посилює гіпоксію міокарду і розглядається як додатковий прогностичний фактор [23].

Для прогнозування індивідуального ризику розвитку ГІМ у хворих на ІХС було побудовано множинну логістичну регресію за формулою методом покрокового включення в модель потенційних предикторів з $p < 0,10$.

$$P = \frac{\exp(z)}{1 + \exp(z)}; \quad \text{де} \quad z = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_mx_m$$

У підсумку до математичної моделі прогнозування ймовірності розвитку ГІМ у хворого на ІХС протягом найближчих 5 років увійшли тільки 5 показників із вищезазначених, а саме: тривалість ГХ, фактичні рівні гемоглобіну і загального холестерину у сироватці крові, а також ЧСС і ПАТ у конкретного пацієнта:

$$P = \frac{\exp(-37,138 + 1,044 * x_1 - 0,029 * x_2 + 2,356 * x_3 + 0,121 * x_4 + 0,172 * x_5)}{1 + \exp(-37,138 + 1,044 * x_1 - 0,029 * x_2 + 2,356 * x_3 + 0,121 * x_4 + 0,172 * x_5)};$$

де P – ймовірність розвитку ГІМ зі значенням у діапазоні від 0 до 1, x_1 – код тривалості ГХ, x_2 – рівень гемоглобіну (г/л), x_3 – рівень загального холестерину (ммоль/л), x_4 – значення ЧСС (уд./хв.), x_5 – значення ПАТ (мм рт. ст.).

Якість побудованої моделі прогнозування ймовірності розвитку ГІМ у хворих на ІХС, оцінена за кількома критеріями, відповідала відмінним результатам: адекватність моделі за критерієм Хі-квадрат – $\chi^2 = 77,57$, $p < 0,001$, узгодженість теоретичних і фактичних даних за тестом Хосмера-Лемешова – $\chi^2 = 7,31$, $p = 0,497$, площа під ROC- кривою – AUC (95% CI) = 0,951 (0,886-0,985); $p < 0,001$ та перевірена на практиці.

Також на момент кожної із госпіталізацій у зв'язку з прогресуванням СН був проведений аналіз факторів, що сприяли зазначеній події (вік, тривалість ФП, наявність ХХН, гемоглобін (з урахуванням гендерних відмінностей), ЧСС, Ці, ПАТ. Серед виділених факторів, з урахуванням наявних кореляційних зв'язків, до уніваріантних моделей ймовірного прогресування СН увійшли 7 факторів-предикторів, які продемонстрували достовірні кореляційні зв'язки і додатково підтвердили результати попередніх досліджень про їх негативний вплив на перебіг хронічної серцевої недостатності: вік [23], тривалість ФП, наявність ХХН [24], рівень гемоглобіну [6,15,17,23], ЧСС [6], циркадний індекс [25], ПАТ [21,26].

За даними ROC-аналізу підтверджено високу прогностичну цінність показників ЧСС (AUC=0,825; 95% CI (0,737-0,914), $p < 0,001$) і ПАТ (AUC=0,830; 95% CI (0,739-0,921), $p < 0,001$) для оцінки ризику прогресування СН. При критичних рівнях ПАТ > 69 мм рт. ст. і ЧСС > 87 уд./хв. чутливість цих критеріїв (Se) складає 80,5% і 85,4% відповідно, специфічність (Sp) – 85,2% і 79,6%, а шанси прогресування СН зростають у 23,7 і 20,4 рази порівняно з хворими на ІХС з показниками ПАТ ≤ 69 мм рт. ст. і ЧСС ≤ 87 уд./хв.

Добрі операційні характеристики для прогнозування прогресування СН мають такі показники як вік хворого на ІХС (AUC=0,721; 95% CI (0,618-0,824), $p < 0,001$) і рівень сироваткового гемоглобіну (AUC=0,724; 95% CI (0,615-0,834), $p < 0,001$). Ризик (шанси) прогресування СН зростає в 4,7 рази у хворих на ІХС старше 70 років (OR=4,7) та в 14,5 рази – при рівні гемоглобіну у крові ≤ 122 г/л (незалежно від статі), а показники чутливості/ специфічності

прогнозування за такими критеріями становлять 68,3%/ 68,5% і 53,7%/ 92,6% відповідно. Окремо для пацієнтів чоловічої статі критичним рівнем гемоглобіну є значення $Hb \leq 132$ г/л, для пацієток – $Hb \leq 121$ г/л. Проте, нами не виявлено достовірного зв'язку між прогресуванням СН у досліджених хворих на ІХС та їхньою статтю ($r=-0,07$, $p=0,48$), і тому у загальній математичній моделі оцінки ймовірності прогресування СН стать пацієнтів не враховується.

Прогностична здатність показників наявності ХХН та тривалості ФП у хворих на ІХС для передбачення ймовірного прогресування СН відповідає середнім оцінкам (AUC у межах від 0,6 до 0,7): для ХХН – $AUC=0,674$; 95% CI (0,0,581-0,768), $p<0,001$, для тривалості ФП – $AUC=0,689$; 95% CI (0,579-0,798), $p=0,001$ (рис. 3.10, 3.11). При цьому високий ризик прогресування ХСН є у хворих на ІХС, які мали прояви ФП понад 4 роки.

Для прогнозування індивідуального ризику прогресування серцевої недостатності до СН ІА чи СН ІБ стадії у хворих на ІХС було побудовано множинну логістичну регресію за формулою методом покрокового включення в модель потенційних предикторів з $p<0,10$.

$$P = \frac{\exp(-7,231 + 0,126 * x_1 + 1,696 * x_2 + 1,851 * x_3 - 0,08 * x_4 + 0,076 * x_5)}{1 + \exp(-7,231 + 0,126 * x_1 + 1,696 * x_2 + 1,851 * x_3 - 0,08 * x_4 + 0,076 * x_5)}$$

де P – ймовірність прогресування СН зі значенням у діапазоні від 0 до 1, x_1 – вік пацієнта (роки), x_2 – тривалість ФП > 4 років - 1, інакше 0, x_3 – є ХХН - 1, інакше 0, x_4 – рівень гемоглобіну (г/л), x_5 – значення ЧСС (уд./хв.)

У ході математичних розрахунків було з'ясовано, що ЦІ показав менший кореляційний зв'язок з прогресуванням СН ($r = -0,21$, $p<0,05$), а рівень ПАТ достовірно корелював з 3-мя із 5-ти показників, що увійшли до моделі, зокрема з рівнем гемоглобіну ($r = -0,58$, $p<0,001$), рівнем ЧСС ($r = 0,70$, $p<0,001$), тривалістю ФП ($r = 0,26$, $p<0,05$). Тож, до підсумкової математичної моделі прогнозування ймовірності прогресування серцевої недостатності до СН ІА

чи СН ІІБ стадії у хворих на ІХС протягом найближчих 5 років увійшли 5 показників: вік, тривалість ФП, наявність ХХН, рівень гемоглобіну та ЧСС.

Побудована модель ймовірності прогресування СН у хворих на ІХС також продемонструвала відмінні результати за трьома критеріями: адекватність моделі за критерієм Хі-квадрат – $\chi^2 = 65,67$, $p < 0,001$, узгодженість теоретичних і фактичних даних за тестом Хосмера-Лемешова – $\chi^2 = 5,03$, $p = 0,754$, площа під ROC- кривою – AUC (95% CI) = 0,924 (0,851-0,968); $p < 0,001$ і перевірена на практиці. Критичною точкою, яка свідчить про високий ризик прогресування СН у хворих на ІХС, в тому числі на тлі анемії, є значення $P \geq 0,50$ (рис. 3.12) з показниками чутливості $Se = 80,5\%$, специфічності $Sp = 90,7\%$, діагностичної ефективності (точності) $De = 86,3\%$.

Лікування і динамічне спостереження хворих впродовж 6 місяців, з контролем клініко-лабораторних показників та даних інструментальних досліджень (через 3 місяців і через 6 місяців) дозволив вивчити вплив ЗДА на перебіг ішемічної хвороби серця у хворих похилого віку; порівняти результати лікування хворих ІХС на тлі ЗДА в першій підгрупі (терапія ІХС і ЗДА за стандартною схемою) та другій підгрупі (терапія ІХС і ЗДА за стандартною схемою і додаванням L-аргініна за схемою: р-р д/инф. 42мг/мл 100 мл впродовж 7-10 днів; з наступним прийомом його пероральної форми – курсом 30 днів сироп 5 мл 3 рази на добу, повторні курси на 2 міс та 5 міс.).

На початок клінічного дослідження пацієнти обох груп досягли похилого віку (середній вік – $73,0 \pm 0,9$ (8,3) років). Диференційований підхід до діагностики дозволив виключити із дослідження АХЗ і анемію розведення у хворих з ХСН.

В основну групу ($n=53$) увійшли хворі з анемією легкого і середнього ступеня важкості (середній рівень – 114 (109; 118) г/л; співвідношення хворих легкого і середнього ступеня тяжкості - 71,7% до 28,3%) та ознаками залізодефіциту (знижений рівень сироваткового заліза та феритину, підвищений рівень загальної залізов'язуючої здібності сироватки (ЗЗЗС) і

трансферину; рівень високочутливого С-реактивного білку (СРБ) не перевищував 5,12 мг/л, тобто активний запальний процес було виключено).

Групу порівняння (n=42) склали пацієнти, які мали ІХС без анемії (середній рівень гемоглобіну – 143 (136; 154) г/л) та були відсутні ознаки залізодефіциту (рівень сироваткового заліза, ЗЗЗС, феритину, трансферину в межах норми; рівень високочутливого СРБ < 6 мг/л).

Під час госпіталізації на момент включення у клінічне дослідження пацієнти мали скарги на загальну слабкість (90,5%), задишку (81,1%), біль в ділянці серця (69,5%), запаморочення (22,1%), серцебиття (46,3%) та набряки нижніх кінцівок (40,0%). У досліджуваних пацієнтів була виявлена СН (СНІ-СН2Б стадії, ФК II-III за NYHA), а також хронічні супутні захворювання, такі як ХОЗЛ (30,2%), ЦД (17,7%), вузловий зоб (26,3%), ожиріння (32,2%), ХХН із ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м². Порушення ритму серця за типом ФП, було зареєстровано у 27,3% осіб. При об'єктивному дослідженні ознаки прогресування СН були у 47,4% хворих. Основну групу склали 53 пацієнти, що хворіли на ІХС і мали знижений рівень гемоглобіну легкого і середнього ступеня тяжкості (середній рівень – 114 (109; 118) г/л; співвідношення хворих легкого і середнього ступеня тяжкості - 71,7% до 28,3%).

Клінічне дослідження показало, що у хворих похилого віку з ішемічною хворобою серця, наявність супутньої ЗДА погіршує клінічний перебіг ІХС (сукупність епізодів маніфестної та "німої" ішемії: 135 епізодів проти 103 епізодів у групі порівняння, p<0,001, зниження толерантності до фізичного навантаження, ФК II – 20,7% проти 42,9%; за ФК III – 71,7% проти 47,6%, p<0,05) і сприяє порушенню ритму серця (виникненню суправентрикулярних і шлуночкових екстрасистол та ФП, p<0,05) [що підтверджує дослідження Н.С.Михайловської та ін.[192]] про зв'язок залізодефіциту у хворих з ХСН із підвищенням частоти виникнення екстрасистолії і фібриляції передсердь], прогресуванню СН (наявність об'єктивних (набряки нижніх кінцівок, гідроторакс, крепітація у легенях) – СН 81,1% проти 42,9%, p<0,001 та суб'єктивних ознак – задишки, загальної слабкості, запаморочення, p<0,05),

частіше призводить до повторних госпіталізацій ($p < 0,001$) і збільшує їх термін на 28,1%, порівняно з групою без анемії, $p < 0,05$. Що підтверджує результати попередніх досліджень щодо впливу анемії на виникнення епізодів «німої» ішемії [150], а також на ризик повторних госпіталізацій [130-132].

Порівняльний аналіз результатів ЕХО-КГ хворих з ІХС та ІХС з анемією, не виявив очікуваних змін геометрії серця у хворих на ІХС з ЗДА легкого і середнього ступеню, та підтвердило результати дослідження Inserre J, Barrabés JA, et al. [20]. Що є логічним, враховуючи переважну кількість хворих з анемією легкого ступеню (співвідношення хворих легкого і середнього ступеня тяжкості - 71,7% : 28,3%), які прийняли участь у дослідженні, та персистуючий перебіг анемії впродовж всього терміну її існування. На відміну від ремоделювання серцевого м'яза на тлі анемії тяжкого ступеня і середнього ступеня, описаного в інших дослідженнях як у тварин [120-121], так і у пацієнтів [122-126] van Veldhuisen DJ. et al., у хворих з тривало існуючою ЗДА, анемія легкого ступеня тяжкості не завжди призводить до геометричних змін серця.

На тлі стандартної терапії у хворих похилого віку з ішемічною хворобою серця і супутньою залізодефіцитною анемією спостерігалось покращення самопочуття: зменшилися біль у ділянці серця і задишка під час фізичного навантаження, відчуття прискореного серцебиття, загальна слабкість і запаморочення. Під час об'єктивного обстеження в обох групах не відмічались крепітація у легенях і гідроторакс, зменшилися набряки нижніх кінцівок.

У хворих другої підгрупи (що додатково приймали L-аргінін) такі скарги, як загальна слабкість і «прискорене серцебиття» наприкінці 6-місячного лікування і спостереження, були менше виражені, ніж у хворих у першій підгрупі (які лікувалися за стандартною схемою), $p < 0,05$.

Замісна терапія препаратами заліза призвела до відновленню рівня гемоглобіну і поповненню «депо» заліза в обох підгрупах. Проте у хворих, що приймали додатково донатор оксиду азоту, порівняно з хворими, що лікувалися

за стандартною схемою, приріст гемоглобіну ($p < 0,05$) і феритину виявився кращим ($p < 0,05$).

З'ясовано, що додавання L-аргініну (за схемою: р-р д/инф.42мг/мл 100 мл впродовж 7-10 днів; з наступним прийомом його пероральної форми – курсом 30 днів сироп 5 мл 3 рази на добу, повторні курси на 2 міс та 5 міс.) до стандартної терапії ІХС і ЗДА, покращує загальний стан (зменшення загальної слабкості $p < 0,001$ і серцебиття, $p < 0,05$; задишки, $p < 0,1$); покращує обмін і накопичення заліза ($p < 0,001$) призводить до зменшення кількості екстрасистол та збільшення скорочувальної здатності міокарда, $p < 0,05$). В обох підгрупах відбулося покращення обміну ліпідів, із статистичною різницею між групами за рівнем загального холестерину, ЛПВЩ та індексом атерогеності, $p < 0,05$.

Загальна тривалість епізодів симптомної та безсимптомної ішемії набула регресії на тлі стандартної терапії ІХС і відновлення рівню гемоглобіну і заліза в першій і другій підгрупах, з більшою статистичною різницею у підгрупі хворих, що додатково отримували L-аргінін $p < 0,001$. Зменшення кількості екстрасистол та підвищення скоротливої функції ЛШ було більш значимою також у другій підгрупі, $p < 0,05$. Відновлення рівня гемоглобіну і поліпшення обміну заліза на тлі стандартної терапії ІХС, ГХ, ХСН сприяло зменшенню гіпоксії міокарду, усуненню набрякового синдрому, поліпшенню структурно-геометричних показників, підвищенню скоротливої функції ЛШ, з більш помітним ефектом при комбінованій терапії з донатором оксиду азоту. Наші дані відображають досвід вчених, дослідження яких показали, що анемія і дефіцит заліза асоціюється з посиленням окислювального стресу в міокарді, порушенням функціонування мітохондрій, зниженням пікового споживання кисню, збільшенням частоти серцевих скорочень і аритмічних порушень серця, зниженням скоротливої функції ЛШ та фізичної витривалості у хворих на ХСН, а корекція ДЗ і анемії підвищує фракцію викиду ЛШ, покращує толерантність до фізичного навантаження у пацієнтів з СН [129,192-195].

Таким чином, з'ясовано, що додавання L-аргініну (за схемою: р-р д/инф.42мг/мл 100 мл впродовж 7-10 днів; з наступним прийомом його

пероральної форми – курсом 30 днів сироп 5 мл 3 рази на добу, повторні курси на 2 міс та 5 міс.) до стандартної терапії ІХС і ЗДА, покращує загальний стан (зменшення загальної слабкості і серцебиття, $p < 0,05$; задишки, $p < 0,1$); покращує обмін і накопичення заліза ($p < 0,001$) призводить до зменшення кількості екстрасистол та збільшення скорочувальної здатності міокарда, $p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на підставі аналізу даних клініко-анамнестичного і проспективного клінічного досліджень представлено теоретичне обґрунтування і практичне вирішення актуального питання сучасної кардіології – підвищення ефективності прогнозування ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та удосконалення лікування хворих похилого віку з ішемічною хворобою серця та залізодефіцитною анемією.

1. Встановлено фактори, що впливають на розвиток ГІМ у хворих похилого віку з ІХС та супутньою залізодефіцитною анемією: вік, тривалість ІХС і ГХ, рівні ЧСС, ПАТ, загального холестерину та гемоглобіну. До факторів, які сприяють прогресуванню СН у хворих похилого віку з ІХС та залізодефіцитною анемією слід віднести вік, тривалість ФП, наявність ХХН, СН, рівні ЧСС, ПАТ, ЦІ та гемоглобіну.

2. Визначені прогностичні фактори (тривалість ГХ, рівень гемоглобіну загального холестерину, ЧСС, ПАТ) і побудована прогностична модель (чутливість $Se=87,9\%$, специфічність $Sp=96,8\%$, діагностична ефективність $De=93,7\%$) ризику розвитку гострого інфаркту міокарда у хворих похилого віку з ішемічною хворобою серця та супутньою залізодефіцитною анемією.

3. З'ясовано предиктори (вік, тривалість ФП, наявність ХХН, рівні ЧСС і гемоглобіну) і розроблена математична модель (чутливість $Se=80,5\%$, специфічність $Sp=90,7\%$, діагностична ефективність $De=86,3\%$) оцінки ризику прогресування хронічної серцевої недостатності у пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця та супутньою залізодефіцитною анемією.

4. Вивчено, що у хворих похилого віку з ішемічною хворобою серця, наявність супутньої ЗДА погіршує клінічний перебіг ІХС (сукупність епізодів маніфестної та "німої" ішемії, $p<0,001$, зниження толерантності до фізичного навантаження, $p<0,05$), і сприяє виникненню порушень ритму серця (суправентрикулярних і шлуночкових екстрасистол та ФП, $p<0,05$),

декомпенсації СН (наявність об'єктивних $p < 0,001$ та суб'єктивних ознак, $p < 0,05$).

5. Доведено, що додавання L-аргініну за запропонованою схемою до стандартної терапії ІХС і ЗДА, покращує клінічний перебіг захворювання (зменшення загальної слабкості і серцебиття, $p < 0,05$; задишки, $p < 0,1$; об'єктивних симптомів серцевої недостатності, $p < 0,05$); поліпшує обмін і накопичення заліза ($p < 0,001$) та функціональний стан серця (зменшення кількості епізодів ішемії, екстрасистол; збільшення скорочувальної здатності міокарда, $p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для стратифікації ризику розвитку гострого інфаркту міокарду у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутньою залізодефіцитною анемією рекомендовано визначати наступні прогностичні фактори: тривалість ГХ, рівні ЧСС, ПАТ, загального холестерину, гемоглобіну.
2. Для вивчення ризику прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та супутню залізодефіцитну анемію слід виявляти такі прогностичні фактори як вік, тривалість ФП, наявність ХХН, рівні ЧСС і гемоглобіну.
3. Для підвищення ефективності лікування хворих похилого віку з ішемічною хворобою серця та залізодефіцитною анемією, рекомендовано додавання L-аргініна (р-р д/инф.42мг/мл 100 мл впродовж 7-10 днів; з наступним прийомом його пероральної форми – курсом 30 днів сироп 5 мл 3 рази на добу, повторні курси на 2 міс та 5 міс.) до стандартної терапії ІХС і ЗДА.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, AlKatheeri R, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020;12(7):e9349. doi:10.7759/cureus.9349
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
3. Paolillo S, Scardovi AB, Campodonico J. Role of comorbidities in heart failure prognosis Part I: Anaemia, iron deficiency, diabetes, atrial fibrillation. *Eur J Prev Cardiol*. 2020 Dec;27(2_suppl):27-34. doi: 10.1177/2047487320960288
4. Tanaka S, Kamiya K, Saito H, Saito K, Ogasahara Y, Maekawa E, et al. Prevalence and prognostic value of the coexistence of anaemia and frailty in older patients with heart failure. *ESC Heart Fail*. 2021 Feb;8(1):625-633. doi: 10.1002/ehf2.13140
5. Pizzini A, Aichner M, Sonnweber T, Tancevski I, Weiss G, Löffler-Ragg J. The Significance of iron deficiency and anemia in a real-life COPD cohort. *Int J Med Sci*. 2020 Aug 19;17(14):2232-2239. doi: 10.7150/ijms.46163
6. Goh VJ, Tromp J, Teng TK, Tay WT, Van Der Meer P, Ling LH, et al; ASIAN-HF investigators. Prevalence, clinical correlates, and outcomes of anaemia in multi-ethnic Asian patients with heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2018 Aug;5(4):570-578. doi: 10.1002/ehf2.12279

7. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*. 2018 Jul 3;138(1):80-98. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099
8. Kiani FZ, Ahmadi A. Prevalence of different comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease among Shahrekord PERSIAN cohort study in southwest Iran. *Sci Rep*. 2021 Jan 15;11(1):1548. doi: 10.1038/s41598-020-79707-y
9. Nowakowska M, Zghebi SS, Ashcroft DM, Buchan I, Chew-Graham C, Holt T, et al. The comorbidity burden of type 2 diabetes mellitus: patterns, clusters and predictions from a large English primary care cohort. *BMC Med*. 2019 Jul 25;17(1):145. doi: 10.1186/s12916-019-1373-y
10. Hanyukov AA, Pesockaya LA, Sapozhnicenko LV, Pampuha AA. Rasprostranennost i patogenez anemii u pacientov s hronicheskoj serdechnoj nedostatochnostyu. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa*. 2021;7(2):219-228.
11. L. P. Martynyuk, L. Z. Vons, O. O. Ruzhytska. The effect of L- arginsne on oxidative stress and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. Vol. 3 No. 1 (2017): *International Journal of Medicine and Medical Research*. DOI: <https://doi.org/10.11603/ijmmr.2413-6077.2017.1.7867>
12. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec 22;76(25):2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010
13. World Health Organization Ageing and Health. [(accessed on 1 October 2022)]. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
14. Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Tonelli M, Klarenbach S, Hemmelgarn BR. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. *Blood*. 2006 May 15;107(10):3841-6. DOI: 10.1182/blood-2005-10-4308.

15. González-D'Gregorio J, Miñana G, Núñez J, Núñez E, Ruiz V, García-Blas S, et al. Iron deficiency and long-term mortality in elderly patients with acute coronary syndrome. *Biomark Med.* 2018 Sep;12(9):987-999. doi: 10.2217/bmm-2018-0021
16. Lanser L, Fuchs D, Scharnagl H, Grammer T, Kleber ME, März W, et al. Anemia of Chronic Disease in Patients With Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Aug 12;8:666638. doi: 10.3389/fcvm.2021.666638
17. Annavarajula SK, Dakshinamurthy KV, Naidu MU, Reddy CP. The effect of L-arginine on arterial stiffness and oxidative stress in chronic kidney disease. *Indian J Nephrol.* 2012 Sep;22(5):340-6. doi: 10.4103/0971-4065.103907.
18. Heffernan KS, Fahs CA, Ranadive SM, Patvardhan EA. L-arginine as a nutritional prophylaxis against vascular endothelial dysfunction with aging. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2010 Mar;15(1):17-23. doi: 10.1177/1074248409354599.
19. M. O. Konovalova, N. S. Mykhailovska. The impact of concomitant anemic syndrome on the clinical course of coronary artery disease. *Pathologia* 2021; 18 (3), 263-268. DOI: 10.14739/2310-1237.2021.3.237926
20. Inserte J, Barrabés JA, Aluja D, Otaegui I, Bañeras J, Castellote L, Sánchez A, Rodríguez-Palomares JF, Pineda V, Miró-Casas E, Milà L, Lidón RM, Sambola A, Valente F, Rafecas A, Ruiz-Meana M, Rodríguez-Sinovas A, Benito B, Buera I, Delgado-Tomás S, Beneítez D, Ferreira-González I. Implications of Iron Deficiency in STEMI Patients and in a Murine Model of Myocardial Infarction. *JACC Basic Transl Sci.* 2021 Jul 26;6(7):567-580. doi: 10.1016/j.jacbts.2021.05.004.
21. Gorbachova, V. V., Liashenko, A. V., Gavrilenko, T. I., Mkhitaryan, L. S., & Voronkov, L. G. (2018). Kliniko-instrumentalna kharakterystyka ta klinichniy prohnos u patsientiv z khronichnoiu sertsevoiu nedostatnistiu i znyzhenoiu fraktsiieiu vykydu livoho shlunochka zalezho vid naiavnosti ta kharakteru zalizodefitytnoho stanu [Clinical and instrumental characteristics, clinical prognosis in patients with chronic heart failure and

- reduced left ventricular ejection fraction, depending on the presence and nature of the iron deficiency state]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, (5), 29-38. [in Ukrainian]. <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2018.5.2938>
22. Dolynna, O. V. (2016). Patohenez ta shliakhy korektsii anemichnoho syndromu u patsientiv z khronichnoiu sertsevoiu nedostatnistiu [Pathogenesis and ways of correcting anemia syndrome in patients with chronic heart failure]. *Semeinaya meditsina*, (1), 58-62. [in Ukrainian].
23. Особливості гематологічних індексів у пацієнтів із серцевою недостатністю в сучасній клінічній практиці. В. К. Ташук, Р. А. Нестеровська, В. О. Калараш // Клінічна та експериментальна патологія. - 2020. - Т. 19, № 4. - С. 75-80.
24. Ghafourian K., Shapiro J.S., Goodman L., Ardehali H. "Iron and heart failure: diagnosis, therapies, and future directions". *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science* 2020;5:300-313.
25. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1204-1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9. Erratum in: *Lancet*. 2020 Nov 14;396(10262):1562. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30925-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30925-9/fulltext)
26. WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000-2019. Available from: <https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>
27. WHO. World health statistics 2021: a visual summary. Available from: <https://www.who.int/data/gho/publications/world-health-statistics>
28. WHO/Health topics/Cardiovascular diseases. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
29. Derzhstat Ukrayiny, 1998-2022. https://ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2021/ds/kpops/arh_kpops2021_u.html

30. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1859-1922. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32335-3.
31. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1859-1922. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32335-3.
32. Brożonowicz J, Ćwirlej-Sozańska A, Sozański B, Orzech-Janusz E, Garus A, Grzesik M, Wilmowska-Pietruszyńska A, Wiśniowska-Szurlej A. Relationship between Selected Functional Performance Parameters and the Occurrence of Anaemia in Hospitalized Females and Males Aged 80 and More. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Oct 13;19(20):13179. doi: 10.3390/ijerph192013179.
33. Stauder R, Thein SL. Anemia in the elderly: clinical implications and new therapeutic concepts. *Haematologica*. 2014;99(7):1127-1130.
34. Gaskell H, Derry S, Andrew Moore R, McQuay HJ. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review. *BMC Geriatr*. 2008 Jan 14;8:1. doi: 10.1186/1471-2318-8-1.
35. Stauder R, Valent P, Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. *Blood*. 2018 Feb 1;131(5):505-514. doi: 10.1182/blood-2017-07-746446.
36. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr*. 2009 Apr;12(4):444-54. doi: 10.1017/S1368980008002401.
37. Chen LM, Jha AK, Guterman S, Ridgway AB, Orav EJ, Epstein AM. Hospital cost of care, quality of care, and readmission rates: penny wise and pound foolish? *Arch Intern Med*. 2010; 170:340–346.

38. Shafie AA, Tan YP, Ng CH. Systematic review of economic burden of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2018 Jan;23(1):131-145. doi: 10.1007/s10741-017-9661-0.
39. Chun S, Tu JV, Wijeyesundera HC, Austin PC, Wang X, Levy D, Lee DS. Lifetime analysis of hospitalizations and survival of patients newly admitted with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2012 Jul 1;5(4):414-21. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.964791.
40. The Burrill Report. Hospital Readmissions in Europe. [Accessed July 14, 2014]. Available from: http://www.burrillreport.com/content/Hospital-Readmissions-Europe_HiRes.pdf.
41. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med.* 2009 Apr 2;360(14):1418-28. doi: 10.1056/NEJMsa0803563.
42. June 2008 Report to the Congress: Reforming the Delivery System Washington, DC: Medicare Payment Advisory Commission; 2008. [Accessed July 14, 2014]. Available from: https://www.medpac.gov/wpcontent/uploads/import_data/scrape_files/docs/default-source/reports/Jun08_EntireReport.pdf
43. Chun S, Tu JV, Wijeyesundera HC, Austin PC, Wang X, Levy D, Lee DS. Lifetime analysis of hospitalizations and survival of patients newly admitted with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2012 Jul 1;5(4):414-21. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.964791.
44. Hakopian NN, Gharibian D, Nashed MM. Prognostic Impact of Chronic Kidney Disease in Patients with Heart Failure. *Perm J.* 2019;23:18-273. doi: 10.7812/TPP/18.273.
45. World Health Organization. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control. A Guide for Programme Managers. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2001
46. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One.* 2014;9(1):e84943 10.1371/journal.pone.0084943.

47. Hsu C.Y., McCulloch C.E., Curhan G.C. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002;13:504–510.
48. Astor B.C., Muntner P., Levin A., Eustace J.A., Coresh J. Association of kidney function with anemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994) *Arch. Intern. Med.* 2002;162:1401–1408. doi: 10.1001/archinte.162.12.1401.
49. Yilmaz M.I., Solak Y., Covic A., Goldsmith D., Kanbay M. Renal Anemia of Inflammation: The Name Is Self-Explanatory. *Blood Purif.* 2011;32:220–225. doi: 10.1159/000328037.
50. Coyne D.W., Goldsmith D., Macdougall I.C. New options for the anemia of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2017;7:157–163. doi: 10.1016/j.kisu.2017.09.002.
51. Sarkar M, Rajta PN, Khatana J. Anemia in Chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, pathogenesis, and potential impact. *Lung India.* 2015 Mar-Apr;32(2):142-51. doi: 10.4103/0970-2113.152626.
52. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood.* 2014 Jan 30;123(5):615-24. DOI: 10.1182/blood-2013-06-508325.
53. von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2015 Nov;12(11):659-69. doi: 10.1038/nrcardio.2015.109.
54. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation.* 2006; **113**(20): 2454– 2461.
55. Beale AL, Warren JL, Roberts N, Meyer P, Townsend NP, Kaye D. Iron deficiency in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart.* 2019;6:e001012.

56. Masini G, Graham FJ, Pellicori P, Cleland JGF, Cuthbert JJ, Kazmi S, Inciardi RM, Clark AL. Criteria for Iron Deficiency in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Feb 1;79(4):341-351. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.039.
57. Beale AL, Warren JL, Roberts N, Meyer P, Townsend NP, Kaye D. Iron deficiency in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2019;6:e001012.
58. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, Lok DJ, Rosentryt P, Torrens A, Polonski L, van Veldhuisen DJ, van der Meer P, Jankowska EA. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J*. 2013 Apr;165(4):575-582.e3. doi: 10.1016/j.ahj.2013.01.017.
59. Stahl-Gugger A, de Godoi Rezende Costa Molino C, Wieczorek M, Chocano-Bedoya PO, Abderhalden LA, Schaer DJ, et al.; DO-HEALTH Research Group. Prevalence and incidence of iron deficiency in European community-dwelling older adults: an observational analysis of the DO-HEALTH trial. *Aging Clin Exp Res*. 2022 Mar 18. doi: 10.1007/s40520-022-02093-0
60. Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Dupont M, Mullens W. Limited contractile reserve contributes to poor peak exercise capacity in iron-deficient heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2018 Apr;20(4):806-808. doi: 10.1002/ejhf.938
61. Rymer JA, Rao SV. Anemia and coronary artery disease: pathophysiology, prognosis, and treatment. *Coron Artery Dis*. 2018 Mar;29(2):161-167. doi: 10.1097/MCA.0000000000000598
62. Colombo MG, Kirchberger I, Amann U, Heier M, Thilo C, Kuch B, et al. Association between admission anemia and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction: results from the MONICA/KORA myocardial infarction registry. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018 Mar 9;18(1):50. DOI: 10.1186/s12872-018-0785-5.
63. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, AlKatheeri R, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020;12(7):e9349. doi:10.7759/cureus.9349

64. Meng H, Wang Y, Ruan J, Chen Y, Wang X, Zhou F, et al. Decreased Iron Ion Concentrations in the Peripheral Blood Correlate with Coronary Atherosclerosis. *Nutrients*. 2022 Jan 13;14(2):319. doi: 10.3390/nu14020319
65. Rangel I, Gonçalves A, de Sousa C, Leite S, Campelo M, Martins E, et al. Iron deficiency status irrespective of anemia: a predictor of unfavorable outcome in chronic heart failure patients. *Cardiology*. 2014;128(4):320-6. DOI: 10.1159/000358377.
66. Sharma YP, Kaur N, Kasinadhuni G, Batta A, Chhabra P, Verma S, et al. Anemia in heart failure: still an unsolved enigma. *Egypt Heart J*. 2021 Aug 28;73(1):75. DOI: 10.1186/s43044-021-00200-6.
67. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail*. 2014;1(1):4-25. DOI: 10.1002/ehf2.12005.
68. van Veldhuisen DJ, Anker SD, Ponikowski P, Macdougall IC. Anemia and iron deficiency in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(9):485-493. DOI: 10.1038/nrcardio.2011.77.
69. De Benoist B, Cogswell M, Egli I, McLean E. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005 [Internet]. WHO Global Database of anaemia: World Health Organization, Dept. of Nutrition for Health and Development, Centers for Disease Control and Prevention; 2008. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/5351>.
70. Safiri S, Kolahi AA, Noori M, Nejadghaderi SA, Karamzad N, Bragazzi NL, et al. Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *J Hematol Oncol*. 2021 Nov 4;14(1):185. DOI: 10.1186/s13045-021-01202-2.
71. Park JS, Park DI, Park SK, Choi JS, Kim YH, Chang DK, Son HJ, Kim JE, Kim JO, Lee SH, Kim HS, Sin JE, Lee SG, Lee SY, Park SJ, Park CH, Baek IH, Jang BI, Jeon YT, Huh KC. Endoscopic evaluation of significant gastrointestinal lesions in patients with iron deficiency with and without anaemia: a Korean

- Association for the Study of Intestinal Disease study. *Intern Med J*. 2009 Jul;39(7):441-6. doi: 10.1111/j.1445-5994.2008.01785.x.
72. Jiang H, Jiang Y, Ma H, Zeng H, Lv J. Effects of rivaroxaban and warfarin on the risk of gastrointestinal bleeding and intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2021 Sep;44(9):1208-1215. doi: 10.1002/clc.23690.
73. Koziel D, Matykiewicz J, Głuszek S. Gastrointestinal bleeding in patients aged 85 years and older. *Pol Przegl Chir*. 2011 Nov;83(11):606-13. doi: 10.2478/v10035-011-0096-3.
74. Oakland K. Changing epidemiology and etiology of upper and lower gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2019 Oct-Dec;42-43:101610. doi: 10.1016/j.bpg.2019.04.003.
75. Amin SK, Antunes C. Lower Gastrointestinal Bleeding. 2022 Jul 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.
76. Alvarado-Tapias E, Ardevol A, Garcia-Guix M, Montañés R, Pavel O, Cuyas B, Graupera I, Brujats A, Vilades D, Colomo A, Poca M, Torras X, Guarner C, Concepción M, Aracil C, Torres F, Villanueva C. Short-term hemodynamic effects of β -blockers influence survival of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2020 Oct;73(4):829-841. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.048.
77. Cotter J, Baldaia C, Ferreira M, Macedo G, Pedroto I. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia in gastrointestinal bleeding: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2020 Dec 7;26(45):7242-7257. doi: 10.3748/wjg.v26.i45.7242.
78. Kurlander JE, Barnes GD, Fisher A, Gonzalez JJ, Helminski D, Saini SD, Sengupta N, Yang YX, Scheiman J, Laine L. Association of Antisecretory Drugs with Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients Using Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med*. 2022 Oct;135(10):1231-1243.e8. doi: 10.1016/j.amjmed.2022.05.031.
79. El-Halabi MM, Green MS, Jones C, Salyers WJ Jr. Under-diagnosing and under-treating iron deficiency in hospitalized patients with gastrointestinal

- bleeding. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016 Feb 6;7(1):139-44. doi: 10.4292/wjgpt.v7.i1.139.
80. Tract Symptoms in Men Aged 50 and Older: A Systematic Review of the Literature. *SAGE Open Nurs.* 2018 Dec 26;4:2377960818811773. doi: 10.1177/2377960818811773.
81. Sountoulides P, Mykoniatis I, Metaxa L. Non-visible asymptomatic haematuria: a review of the guidelines from the urologist's perspective. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017 Mar;17(3):203-216. doi: 10.1080/14737140.2017.1284589.
82. Kelly JD, Fawcett DP, Goldberg LC. Assessment and management of non-visible haematuria in primary care. *BMJ.* 2009;338:a3021.
83. Cohen RA, Brown RS. Clinical practice. Microscopic hematuria. *N Engl J Med.* 2003;348:2330–2338.
84. Schulman G, Berl T, Beck GJ, et al. Randomized placebo-controlled EPPIC trials of AST-120 in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(7):1732–1746. doi: 10.1681/ASN.2014010042.
85. Brown WW, Peters RM, Ohmit SE, et al. Early detection of kidney disease in community settings: the kidney early evaluation program (KEEP) *Am J Kidney Dis.* 2003;42(1):22–35. doi: 10.1016/S0272-6386(03)00405-0
86. Brodsky SV, Satoskar A, Chen J, Nadasdy G, Eagen JW, Hamirani M, Hebert L, Calomeni E, Nadasdy T. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:1121–1126.
87. An JN, Ahn SY, Yoon CH, Youn TJ, Han MK, Kim S, Chin HJ, Na KY, Chae DW. The occurrence of warfarin-related nephropathy and effects on renal and patient outcomes in Korean patients. *PLoS One.* 2013;8(4):e57661. doi: 10.1371/journal.pone.0057661.
88. Brodsky SV, Collins M, Park E, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy G, Wu H, Bhatt U, Nadasdy T, Hebert LA. Warfarin therapy that results in an International Normalization Ratio above the therapeutic range is associated with accelerated progression of chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2010;115:c142–c146

89. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy GM, Wu HM, Bhatt UY, Hebert LA. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int.* 2011;80:181–189.
90. Moudi E, Hosseini SR, Bijani A. Higher rate of microscopic hematuria in elderly patients who take regular doses of aspirin: Result from AHAP Study. *Caspian J Intern Med.* 2016 Fall;7(4):278-282.
91. Spicák J, Pulkertová A, Králová-Lesná I, Suchánek P, Vitásková M, Adámková V. Souběžný výskyt alkoholické jaterní cirhózy a chronické pankreatitidy [The coincidence of alcoholic liver cirrhosis and chronic pancreatitis]. *Vnitr Lek.* 2011 Dec;57(12):1045-52. Czech.
92. Karlsson TS, Marions LB, Edlund MG. Heavy menstrual bleeding significantly affects quality of life. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93:52–7.
93. Santos IS, Minten GC, Valle NC, et al. Menstrual bleeding patterns: a community-based cross-sectional study among women aged 18–45 years in Southern Brazil. *BMC Womens Health.* 2011;11:26.
94. Omani Samani R, Almasi Hashiani A, Razavi M, et al. The prevalence of menstrual disorders in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod Biomed (Yazd).* 2018;16:665–78.
95. Ding C, Wang J, Cao Y, et al. Heavy menstrual bleeding among women aged 18–50 years living in Beijing, China: prevalence, risk factors, and impact on daily life. *BMC Womens Health.* 2019;19:27.
96. Kocaoz S, Cirpan R, Degirmencioglu AZ. The prevalence and impacts heavy menstrual bleeding on anemia, fatigue and quality of life in women of reproductive age. *Pak J Med Sci.* 2019;35:365–70.
97. Napolitano M, Dolce A, Celenza G, et al. Iron-dependent erythropoiesis in women with excessive menstrual blood losses and women with normal menses. *Ann Hematol*

98. Fraser IS, Mansour D, Breyman C, Hoffman C, Mezzacasa A, Petraglia F. Prevalence of heavy menstrual bleeding and experiences of affected women in a European patient survey. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;128:196–200.
99. A cause and effect or coincidence? *J Saudi Heart Assoc.* 2015 Apr;27(2):79-84. doi: 10.1016/j.jsha.2014.09.002.
100. Bereda G. Hypertensive Urgency and Anterior Epistaxis Caused by Antihypertensive Medication Noncompliance: A Case Report. *Open Access Emerg Med.* 2023 Feb 3;15:47-51. doi: 10.2147/OAEM.S400167.
101. Byun H , Chung JH , Lee SH , Ryu J , Kim C , Shin J. Связь гипертонии с риском и тяжестью носового кровотечения. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;147(1):34–40. doi: 10.1001/jamaoto.2020.2906
102. Passali D, Damiani V, Passali FM, Tosca MA, Motta G, Ciprandi G. An International Survey on the pragmatic management of epistaxis. *Acta Biomed.* 2020 Feb 17;91(1-S):5-10. doi: 10.23750/abm.v91i1-S.9241.
103. Morgan DJ, Kellerman R. Epistaxis: evaluation and treatment. *Prim Care Clin Office Pract.* 2014;41:63–73.
104. Bäck M, Yurdagul A Jr, Tabas I, Öörni K, Kovanen PT. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol.* 2019 Jul;16(7):389-406. doi: 10.1038/s41569-019-0169-2.
105. M, Lendínez Molinos F, Bonillo Perales A. Relationship between Obesity and Iron Deficiency in Healthy Adolescents. *Child Obes.* 2020 Sep;16(6):440-447. doi: 10.1089/chi.2019.0276.
106. Pan X, Chen B, Liu W, Li Y, Hu Z, Lin X, Xu S, Peng XE. Circulating Iron Levels Interaction with Central Obesity on the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Case-Control Study in Southeast China. *Ann Nutr Metab.* 2019;74(3):207-214. doi: 10.1159/000497228.
107. KDOQI; National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2006 May;47(5 Suppl 3):S11-145. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.03.010

108. Bernhardt WM, Wiesener MS, Scigalla P, Chou J, Schmieder RE, Günzler V, Eckardt KU. Inhibition of prolyl hydroxylases increases erythropoietin production in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Dec;21(12):2151-6. doi: 10.1681/ASN.2010010116.
109. Halpern MT, Zilberberg MD, Schmier JK, Lau EC, Shorr AF. Anemia, costs and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Cost Eff Resour Alloc*. 2006 Oct 16;4:17. doi: 10.1186/1478-7547-4-17.
110. St Peter WL, Guo H, Kabadi S, Gilbertson DT, Peng Y, Pendergraft T, Li S. Prevalence, treatment patterns, and healthcare resource utilization in Medicare and commercially insured non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients with and without anemia in the United States. *BMC Nephrol*. 2018 Mar 15;19(1):67. doi: 10.1186/s12882-018-0861-1.
111. Chronic conditions among Medicare beneficiaries, chartbook. 2012. Baltimore, MD: Centers for Medicare and Medicaid Services; 2012:10.
112. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020 Aug;22(8):1342-1356. doi: 10.1002/ejhf.1858.
113. Shafie AA, Tan YP, Ng CH. Systematic review of economic burden of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2018 Jan;23(1):131-145. doi: 10.1007/s10741-017-9661-0.
114. Shah R, Agarwal AK. Anemia associated with chronic heart failure: current concepts. *Clin Interv Aging*. 2013;8:111-22. doi: 10.2147/CIA.S27105.
115. Basso C, Corrado D, Marcus FI, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet*. 2009; 373:1289–1300. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60256-7
116. Катеринчук О.І. Типові гематологічні синдроми в кардіології: Анемія у хворих з ішемічною серцевою недостатністю. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017;2(136):137-39.
117. Allen LA, Felker GM, Mehra MR, Chiong JR, Dunlap SH, Ghali JK, Lenihan DJ, Oren RM, Wagoner LE, Schwartz TA, Adams KF., Jr Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *J Card Fail*. 2010;16:230–238.

118. van Kimmenade RR, Mohammed AA, Uthamalingam S, van der Meer P, Felker GM, Januzzi JL., Jr Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:129–136
119. Basso C, Corrado D, Marcus FI, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet.* 2009; 373:1289–1300. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60256-7
120. Naito Y, Sawada H, Yasumura S, Horimatsu T, Okuno K, Tahara S, Nishimura K, Asakura M, Tsujino T, Masuyama T, Ishihara M. Iron Deficiency Induces Heart Failure With Ectopic Cardiac Calcification in Mice With Metabolic Syndrome. *Circ Heart Fail.* 2022 Jul;15(7):e009034. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009034.
121. Toblli JE, Cao G, Rivas C, Giani JF, Dominici FP (2016) Intravenous iron sucrose reverses anemia-induced cardiac remodeling, prevents myocardial fibrosis, and improves cardiac function by attenuating oxidative/nitrosative stress and inflammation. *Int J Cardiol* 212:84–91. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.039>
122. Maeder MT, Khammy O, dos Remedios C, Kaye DM (2011) Myocardial and systemic Iron depletion in heart failure: implications for Anemia accompanying heart failure. *J Am Coll Cardiol* 58:474–480. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2011.01.059>
123. Anand IS, Gupta P (2018) Anemia and Iron deficiency in heart failure. *Circulation* 138:80–98. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099>
124. Naito Y, Sawada H, Oboshi M, Iwasaku T, Okuhara Y, Morisawa D, Eguchi A, Hirotsu S, Mano T, Tsujino T, Masuyama T. Cardiac remodeling in response to chronic iron deficiency: role of the erythropoietin receptor. *J Hypertens.* 2015 Jun;33(6):1267-75. doi: 10.1097/HJH.0000000000000547.
125. Martens P, Verbrugge F, Nijst P, Dupont M, Tang WH, Mullens W. Impact of Iron Deficiency on Response to and Remodeling After Cardiac Resynchronization Therapy. *Am J Cardiol.* 2017 Jan 1;119(1):65-70. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.09.017.

126. Murkamilov I.T., Ajypova D.A., Ibragimov A.A., Usupbaeva D.A., Kaliev R. Effekty renalnoj anemii na processy perestrojki serdca pri hronicheskom glomerulonefrite. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2016; 15(5)., Kyrgyzstan.
127. Коновалова М. О. Взаємозв'язок геометричних, електричних властивостей міокарда із показниками обміну заліза у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім анемічним синдромом / М. О. Коновалова ; [наук. кер. – д-р мед. наук, проф. Михайловська Н. С.] // Актуальні питання клінічної медицини : тези за матеріалами XVI Всеукр. наук.-практ. конференції молодих вчених, 24-25 листопада 2022 р. - Запоріжжя : ЗМАПО, 2022. - С. 97-98
128. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J*. 2013 Mar;34(11):816-29. doi: 10.1093/eurheartj/ehs224.
129. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, Borodulin-Nadzieja L, von Haehling S, Doehner W, Banasiak W, Polonski L, Filippatos G, Anker SD, Ponikowski P. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J Card Fail*. 2011;17:899–906.
130. Savarese G, von Haehling S, Butler J, Cleland JGF, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2023 Jan 1;44(1):14-27. doi: 10.1093/eurheartj/ehac569.
131. Migone de Amicis M, Chivite D, Corbella X, Cappellini MD, Formiga F. Anemia is a mortality prognostic factor in patients initially hospitalized for acute heart failure. *Intern Emerg Med*. 2017;12(6):749-56.
132. Covic A, Mircescu G. The safety and efficacy of intravenous ferric carboxymaltose in anaemic patients undergoing haemodialysis: a multi-centre, open-label, clinical study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(8):2722-30

133. US Renal Data System (USRDS) Chronic kidney disease in the adult NHANES population: USRDS Annual Report Data, 2014. Ann Arbor, MI: US Renal Data System; 2014.
134. Ortiz A, Covic A, Fliser D, Fouque D, Goldsmith D, Kanbay M, Mallamaci F, Massy ZA, Rossignol P, Vanholder R, Wiecek A, Zoccali C, London GM; Board of the EURECA-m Working Group of ERA-EDTA. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. *Lancet*. 2014 May 24;383(9931):1831-43. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60384-6.
135. Major RW, Cheng MRI, Grant RA, Shantikumar S, Xu G, Oozeerally I, Brunskill NJ, Gray LJ. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Mar 21;13(3):e0192895. doi: 10.1371/journal.pone.0192895.
136. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, James MT, Hemmelgarn BR; Alberta Kidney Disease Network. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet*. 2012 Sep 1;380(9844):807-14. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60572-8.
137. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. Global prevalence of chronic kidney disease - a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11:e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765
138. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration (BMI Mediated Effects); Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, Woodward M, Rimm EB, Danaei G. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1·8 million participants. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):970-83. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61836-X.
139. Shiba N, Shimokawa H. Chronic kidney disease and heart failure: Bidirectional close link and common therapeutic goal. *J Cardiol*. 2011 Jan;57(1):8-17. doi: 10.1016/j.jjcc.2010.09.004.

140. Gilbertson D., Peng Y., Bradbury B., Ebben J., Collins A. Hemoglobin level variability: Anemia management among variability groups. *Am. J. Nephrol.* 2009;30:491–498.
141. Shams N, Osmani MH. Newly diagnosed anemia in admitted diabetics, frequency, etiology and associated factors. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2015 Apr;25(4):242-6.
142. Erhabor, O., Shehu, A., Erhabor, T., Adias, T. C. & Iwueke, I. P. Some full blood count parameters among hypertensive patients attending specialist hospital, Sokoto Nigeria. *Open J. Blood Dis.* 09, 77–91 (2019).
143. Bobrov V.O., Zharinov O.Y., Kuts V.O., Sorokivskyy M.S., Chernyaga-Royko U.P., Tkhor N.V. et al. Ambulatorne monitoruvannya EKG. *Metodychnyy posibnyk. Vydavnytstvo «Medytsyna svitu»* 2004. S-67
144. Zhang J, Du L, Li J, Li R, Jin X, Ren J, Gao Y, Wang X. Association between circadian variation of heart rate and mortality among critically ill patients: a retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol.* 2022 Feb 12;22(1):45. doi: 10.1186/s12871-022-01586-9.
145. Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Blunted heart rate dip during sleep and all-cause mortality. *Arch Intern Med.* 2007 Oct 22;167(19):2116-21. doi: 10.1001/archinte.167.19.2116.
146. Cohn PF. Total ischemic burden: definition, mechanisms, and therapeutic implications. *Am J Med.* 1986 Oct 20;81(4A):2-6. doi: 10.1016/0002-9343(86)90971-x.
147. Kannel WB. Silent myocardial ischemia and infarction: insights from the Framingham Study. *Cardiol Clin.* 1986 Nov;4(4):583-91.
148. Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. *N Engl J Med.* 1984 Nov 1;311(18):1144-7. doi: 10.1056/NEJM198411013111802.
149. Scheen AJ. De l'athérosclérose à l'athérombose: D'une pathologie chronique silencieuse à un accident aigu critique [From atherosclerosis to

atherothrombosis : from a silent chronic pathology to an acute critical event]. Rev Med Liege. 2018 May;73(5-6):224-228. French.

150. Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, Е.В. Кетинг, Е.В. Склянная, О.К.

Кашанская, А.Н. Шевелек, В.В. Адаричев. Безболевая ишемия миокарда.

Практична ангіологія. 1 (30)' 2010

<https://angiology.com.ua/ru/archive/2010/1%2830%29/article-279/bezbolevaya-ishemiya-miokarda>

151. Mancusi C, Losi MA, Izzo R, Canciello G, Carlino MV, Albano G, De Luca N, Trimarco B, de Simone G. Higher pulse pressure and risk for cardiovascular events in patients with essential hypertension: The Campania Salute Network. Eur J Prev Cardiol. 2018 Feb;25(3):235-243. doi: 10.1177/2047487317747498.

152. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. Circulation. 1999 Jul 27;100(4):354-60. doi: 10.1161/01.cir.100.4.354.

153. Glasser SP, Halberg DL, Sands C, Gamboa CM, Muntner P, Safford M. Is pulse pressure an independent risk factor for incident acute coronary heart disease events? The REGARDS study. Am J Hypertens. 2014 Apr;27(4):555-63. doi: 10.1093/ajh/hpt168.

154. Anderson RJ, Bahn GD, Emanuele NV, Marks JB, Duckworth WC; VADT Study Group. Blood pressure and pulse pressure effects on renal outcomes in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). Diabetes Care. 2014 Oct;37(10):2782-8. doi: 10.2337/dc14-0284.

155. Yoon H, Lee JH, Kim GS, Kim YJ, Hwang EY, Park CE, Park J. The relationship between anemia and pulse pressure and hypertension: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2012. Clin Exp Hypertens. 2018;40(7):650-655. doi: 10.1080/10641963.2017.1416123.

156. Finch CA, Miller LR, Inamdar AR, Person R, Seiler K, Mackler B. Iron deficiency in the rat. Physiological and biochemical studies of muscle dysfunction. J Clin Invest. 1976;58:447-453.

157. Hinton PS, Sinclair LM. Iron supplementation maintains ventilatory threshold and improves energetic efficiency in iron-deficient nonanemic athletes. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61:30–39
158. Belmar Vega L, de Francisco A, Albines Fiestas Z, Serrano Soto M, Kislikova M, Seras Mozas M, Unzueta MG, Arias Rodríguez M. Investigation of iron deficiency in patients with congestive heart failure: A medical practice that requires greater attention. *Nefrologia.* 2016 May-Jun;36(3):249-54. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2016.03.001.
159. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J.* 2013 Mar;34(11):816-29. doi: 10.1093/eurheartj/ehs224.
160. Wischmann P, Chennupati R, Solga I, Funk F, Becher S, Gerdes N, Anker S, Kelm M, Jung C. Safety and efficacy of iron supplementation after myocardial infarction in mice with moderate blood loss anaemia. *ESC Heart Fail.* 2021 Dec;8(6):5445-5455. doi: 10.1002/ehf2.13639.
161. Boots JMM, Quax RAM. High-Dose Intravenous Iron with Either Ferric Carboxymaltose or Ferric Derisomaltose: A Benefit-Risk Assessment. *Drug Saf.* 2022 Oct;45(10):1019-1036. doi: 10.1007/s40264-022-01216-w.
162. Lands R, Isang E. Secondary Hemochromatosis due to Chronic Oral Iron Supplementation. *Case Rep Hematol.* 2017;2017:2494167. doi: 10.1155/2017/2494167.
163. Blanck HM, Cogswell ME, Gillespie C, Reyes M. Iron supplement use and iron status among US adults: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr.* 2005 Nov;82(5):1024-31. doi: 10.1093/ajcn/82.5.1024.
164. Van Buren P, Velez RL, Vaziri ND, Zhou XJ. Iron overdose: a contributor to adverse outcomes in randomized trials of anemia correction in CKD. *Int Urol Nephrol.* 2012 Apr;44(2):499-507. doi: 10.1007/s11255-011-0028-5.

165. Liu J, Wang H, Li J. Inflammation and Inflammatory Cells in Myocardial Infarction and Reperfusion Injury: A Double-Edged Sword. *Clin Med Insights Cardiol.* 2016 Jun 1;10:79-84. doi: 10.4137/CMC.S33164.
166. Neckář J., Boudíková A., Mandíková P., et al. "Protective effects of dexrazoxane against acute ischaemia/reperfusion injury of rat hearts". *Can J Physiol Pharmacol* 2012;90:1303-1310.
167. Daiber A, Xia N, Steven S, Oelze M, Hanf A, Kröllner-Schön S, Münzel T, Li H. New Therapeutic Implications of Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Function/Dysfunction in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2019 Jan 7;20(1):187. doi: 10.3390/ijms20010187.
168. О. О. Мардашко, Н. Є. Ясиненко. Біологічна та біоорганічна хімія. Одеський державний медичний університет. 2008. УДК 577.1(075-8)-20
169. Ulrich Förstermann, William C. Sessa, Nitric oxide synthases: regulation and function, *European Heart Journal*, Volume 33, Issue 7, April 2012, Pages 829–837, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr304>
170. Kooistra M.P., Niemantsverdriet E.C., van Es A., Mol-Beerman N.M., Struyvenberg A., Marx J.J. Iron absorption in erythropoietin-treated haemodialysis patients: Effects of iron availability, inflammation and aluminium. *Nephrol. Dial. Transpl.* 1998;13:82–88. doi: 10.1093/ndt/13.1.82.
171. Antomonov M. Yu. Matematicheskaya obrabotka i analiz mediko-biologicheskikh dannyh. 2-e izd. / M. Yu. Antomonov. – K.: MIC «Medinform», 2018. – 579s.
172. Šimundić AM. Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions. *EJIFCC.* 2009 Jan 20;19(4):203-11. PMID: 27683318; PMCID: PMC4975285.
173. А. О. Несен, В. А. Чернишов, В. Л. Шкапо, І. А. Валентинова. Хронічні неінфекційні захворювання: акцент на мультиморбідні патологічні стани та кардіоваскулярний ризик. *Український терапевтичний журнал.* № 1 (2019) DOI: <https://doi.org/10.30978/UTJ2019-1-25>
174. Wang M, Su W, Jiang CY, Li WP, Chen H, Li HW. Association Between Pulse Pressure With All-Cause and Cardiac Mortality in Acute Coronary Syndrome: An

Observational Cohort Study. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Jul 13;9:930755. doi: 10.3389/fcvm.2022.930755.

175. Brinza C, Floria M, Covic A, Burlacu A. Measuring Heart Rate Variability in Patients Admitted with ST-Elevation Myocardial Infarction for the Prediction of Subsequent Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas).* 2021 Sep 26;57(10):1021. doi: 10.3390/medicina57101021.

176. Hakopian NN, Gharibian D, Nashed MM. Prognostic Impact of Chronic Kidney Disease in Patients with Heart Failure. *Perm J.* 2019;23:18-273. doi: 10.7812/TPP/18.273

177. Schroder EA, Ono M, Johnson SR, Rozmus ER, Burgess DE, Esser KA, Delisle BP. The role of the cardiomyocyte circadian clocks in ion channel regulation and cardiac electrophysiology. *J Physiol.* 2022 May;600(9):2037-2048. doi: 10.1113/JP282402.

178. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation.* 2018 Jul 3;138(1):80-98. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099.

179. Drozd M, Relton SD, Walker AMN, Slater TA, Gierula J, Paton MF, Lowry J, Straw S, Koshy A, McGinlay M, Simms AD, Gatenby VK, Sapsford RJ, Witte KK, Kearney MT, Cubbon RM. Association of heart failure and its comorbidities with loss of life expectancy. *Heart.* 2021 Sep;107(17):1417-1421. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317833.

180. О.О. Ханюков, І.О. Заяць. Роль анемії в розвитку нефатальних серцево-судинних подій та прогнозування ризику їх виникнення у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. *Art of medicine.* DOI:10.21802/artm.2023.3.27.121. <https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/1021/874>

181. Ханюков О. О., Заяць І. О., Пісоцька Л. А., Деркач А. К., Башта І. Г. Вплив анемії на тяжкість перебігу ІХС. *Вісник проблем біології та медицини.* 2021.4 (162). DOI: 10.29254/2077-4214-2021-4-162-199-203. [https://vpbm.com.ua/en/vipusk-4-\(162\),-2021/15048](https://vpbm.com.ua/en/vipusk-4-(162),-2021/15048)

182. Ханюков О. О., Заяць І. О. Толерантність до фізичного навантаження у пацієнтів з ішемічною хворобою серця в залежності від рівня гемоглобіну. Modern research in world science. Lviv, Ukraine 17-19 April 2022. 236 page <https://sci-conf.com.ua/i-mezhdunarodnaya-nauchno-prakticheskaya-konferentsiya-modern-research-in-world-science-17-19-aprelya-2022-goda-lvov-ukraina-arhiv/>
183. Cao GY, Li Y, Jin PF, Hu X. Circadian rhythm in serum iron levels. Biol Trace Elem Res. 2012 Jun;147(1-3):63-6. doi: 10.1007/s12011-011-9304-6.
- 184./ 257. Miklós Z, Horváth I. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Cardiovascular Comorbidities in COPD. Antioxidants (Basel). 2023 May 31;12(6):1196. doi: 10.3390/antiox12061196.
185. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. Circ Res. 2010 Oct 29;107(9):1058-70. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545
186. Diamantis E, Kyriakos G, Quiles-Sanchez LV, Farmaki P, Troupis T. The Anti-Inflammatory Effects of Statins on Coronary Artery Disease: An Updated Review of the Literature. Curr Cardiol Rev. 2017;13(3):209-216. doi: 10.2174/1573403X13666170426104611.
186. Zhou Y, Shang X. Usefulness of atherogenic index of plasma for estimating reduced eGFR risk: insights from the national health and nutrition examination survey. Postgrad Med. 2021 Apr;133(3):278-285. doi: 10.1080/00325481.2020.1838138.
187. Choudhary MK, Eräranta A, Koskela J, Tikkakoski AJ, Nevalainen PI, Kähönen M, Mustonen J, Pörsti I. Atherogenic index of plasma is related to arterial stiffness but not to blood pressure in normotensive and never-treated hypertensive subjects. Blood Press. 2019 Jun;28(3):157-167. doi: 10.1080/08037051.2019
188. Ханюков О. О., Заяць І. О. Вплив донаторів оксиду азоту на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця з супутньою анемією. Український журнал медицини, біології та спорту – 2022 – Том 7, № 3 (37). DOI: 10.26693/jmbs07.03.192. <https://jmbs.com.ua/archive/7/3/192>

189. Ханюков О. О., Заяць І. О. Вплив L-аргініну на клінічний перебіг і параметри гемодінаміки у хворих на ішемічну хворобу серця на тлі анемічного синдрому у пацієнтів середнього і старшого віку. Український журнал медицини, біології та спорту – 2022 – Том 7, № 4 (38). DOI: 10.26693/jmbs07.04.076. <https://jmbs.com.ua/archive/7/4/76>
190. Khanyukov O. O., Zaiats I. O. Nitric oxide donators in complex treatment of patients with coronary heart disease and anemia: antiischemic and antiarrhythmic effects. «Bulletin of problems biology and medicine» Issue 3 (166), 2022 year, 277-282 pages. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-3-166-277-282. [https://vpbm.com.ua/en/vipusk-3-\(166\),-2022/2022/11/03/donatori-oksidu-azotu-v-komple/](https://vpbm.com.ua/en/vipusk-3-(166),-2022/2022/11/03/donatori-oksidu-azotu-v-komple/)
191. О.О. Ханюков, І.О. Заяць, О.В. Бучарський. Ефективність L-аргініну в комплексному лікуванні пацієнтів з ішемічною хворобою серця та хронічною серцевою недостатністю у поєднанні з анемією. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 20-23 вересня 2022 р.) – 2022. Том 29, додаток 1. – С.107 – 108. https://cardiocongress.org.ua/wp-content/uploads/2022/09/Додаток_1_2022-Конгрес-сжятий.pdf
192. Н.С. Михайловська, Maria Konovalova, Т.О. Кулинич, О.В. Шершньова. Особливості клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу на тлі супутнього анемічного синдрому за даними ретроспективного аналізу. Bukovinian Medical Herald. September 2019. DOI:10/24061/2413-073
193. Pereira GAR, Beck-da-Silva L. Iron Deficiency in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. Arq Bras Cardiol. 2022 Mar;118(3):646-654. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20201257.
194. Shamsi A, Cannata A, Piper S, Bromage DI, McDonagh TA. Treatment of Iron Deficiency in Heart Failure. Curr Cardiol Rep. 2023 Jul;25(7):649-661. doi: 10.1007/s11886-023-01889-4.

195. Ogugua F M, Aguilar F A, Gamam A, et al. (July 14, 2023) Treating Iron Deficiency (ID) Anemia in Heart Failure (HF) Patients with IV Iron: A Meta-Analysis. *Cureus* 15(7): e41895. doi:10.7759/cureus.41895

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Ханюков О. О., Заяць І. О., Пісоцька Л. А., Деркач А. К., Башта І. Г. Вплив анемії на тяжкість перебігу ІХС. Вісник проблем біології та медицини. 2021.4 (162). DOI: 10.29254/2077-4214-2021-4-162-199-203.
[https://vpbm.com.ua/en/vipusk-4-\(162\),-2021/15048](https://vpbm.com.ua/en/vipusk-4-(162),-2021/15048)
2. Ханюков О. О., Заяць І. О. Вплив донаторів оксиду азоту на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця з супутньою анемією. Український журнал медицини, біології та спорту – 2022 – Том 7, № 3 (37). DOI: 10.26693/jmbs07.03.192. <https://jmbs.com.ua/archive/7/3/192>
3. Ханюков О. О., Заяць І. О. Вплив L-аргініну на клінічний перебіг і параметри гемодінаміки у хворих на ішемічну хворобу серця на тлі анемічного синдрому у пацієнтів середнього і старшого віку. Український журнал медицини, біології та спорту – 2022 – Том 7, № 4 (38). DOI: 10.26693/jmbs07.04.076. <https://jmbs.com.ua/archive/7/4/76>
4. Khanyukov O. O., Zaiats I. O. Nitric oxide donators in complex treatment of patients with coronary heart disease and anemia: antiischemic and antiarrhythmic effects. «Bulletinofproblemsbiologyandmedicine» Issue 3 (166), 2022 year, 277-282 pages. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-3-166-277-282.
[https://vpbm.com.ua/en/vipusk-3-\(166\),-2022/2022/11/03/donatori-oksidu-azotu-v-komple/](https://vpbm.com.ua/en/vipusk-3-(166),-2022/2022/11/03/donatori-oksidu-azotu-v-komple/)
5. О.О. Ханюков, І.О. Заяць. Роль анемії в розвитку нефатальних серцево-судинних подій та прогнозування ризику їх виникнення у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Artofmedicine.DOI:10.21802/artm.2023.3.27.121.
<https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/1021/874>

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

- 1) Ханюков О. О., Заяць І. О. Толерантність до фізичного навантаження у пацієнтів з ішемічною хворобою серця в залежності від рівня гемоглобіну. Modern research in world science. Lviv, Ukraine 17-19 April 2022. 236 page <https://sci-conf.com.ua/i-mezhdunarodnaya-nauchno-prakticheskaya-konferentsiya-modern-research-in-world-science-17-19-aprelya-2022-goda-lvov-ukraina-arhiv/>
- 2) О.О. Ханюков, І.О. Заяць, О.В. Бучарський. Ефективність L-аргініну в комплексному лікуванні пацієнтів з ішемічною хворобою серця та хронічною серцевою недостатністю у поєднанні з анемією. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 20-23 вересня 2022 р.) – 2022. Том 29, додаток 1. – С.107 – 108. https://cardiocongress.org.ua/wp-content/uploads/2022/09/Додаток_1_2022-Конгрес-сжятий.pdf

ДОДАТОК В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з
науково-педагогічної роботи та
міжнародних зв'язків

професор

Мар'яна ГРИЦЮК

« 16 » 11 2023

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб прогнозування прогресування хронічної серцевої недостатності у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, в залежності від рівня гемоглобіну».
2. Державний заклад «Дніпропетровський державний медичний університет», кафедра внутрішньої медицини 3 (вул. В.Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044); О.О.Ханюков, І.О.Заяць.
3. Джерело інформації: О.О. Ханюков, І.О. Заяць. Роль анемії в розвитку нефатальних серцево-судинних подій та прогнозування ризику їх виникнення у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Art of medicine – № 3(27) липень - вересень 2023 р. С-121-129.
<https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/1021/874>
4. Де впроваджено: кафедра внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету.
5. Строки впровадження 23.10.2023 – 14.11.2023.
6. Форма впровадження: у навчально-педагогічний процес.
7. Ефективність впровадження: матеріали використовуються при проведенні практичних занять з внутрішньої медицини для студентів за спеціальністю 222 Медицина, що дозволило поглибити знання щодо прогнозування прогресування хронічної серцевої недостатності у пацієнтів з ішемічною хворобою серця.
8. Зауваження та пропозиції - немає.

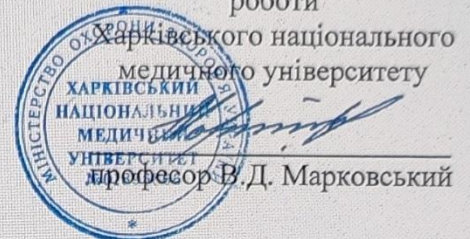
« 16 » 11 2023 р.

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини,
фізичної реабілітації та
спортивної медицини,
д.мед.н., професор

Віктор ТАЩУК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
роботи



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Роль анемії в розвитку нефатальних серцево-судинних подій у пацієнтів з ішемічною хворобою серця».
2. Державний заклад «Дніпропетровський державний медичний університет», кафедра внутрішньої медицини 3 (вул. В. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044)
3. Джерело інформації: О.О. Ханюков, І.О. Заяць. Роль анемії в розвитку нефатальних серцево-судинних подій та прогнозування ризику їх виникнення у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Art of medicine – № 3(27) липень - вересень 2023 р. С-121-129.
<https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/1021/874>
4. Де впроваджено: Харківський національний медичний університет, кафедра терапії №1 ННІ післядипломної освіти
5. Строки впровадження з 01.10.2023 – 01.11.2023.
6. Форма впровадження: у навчально-педагогічний процес.
7. Ефективність впровадження: матеріали використовуються при проведенні практичних занять з кардіології та терапії для лікарів-інтернів, кардіологів та терапевтів, що дозволило поглибити знання про вплив анемії на розвиток серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з ішемічною хворобою серця.
8. Зауваження та пропозиції - немає.

Відповідальний за впровадження в.о. завідувача кафедрою терапії №1 НН Інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету професор, д.м.н. О.В. Більченко.

«03» _____ // _____ 2023 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
КП «КРИВОРІЗЬКА МІСЬКА
КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ №2»
КРИВОРІЗЬКОЇ МІСЬКОЇ
РАДИ

Олена КЛИМОВИЧ



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Спосіб прогнозування розвитку гострого інфаркту міокарду у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, в залежності від рівня гемоглобіну».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини з Дніпровського державного медичного університету (49044, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, буд. 9); О.О. Ханюков, І.О. Зяць
3. О.О. Ханюков, І.О. Зяць. Роль анемії в розвитку нефатальних серцево-судинних подій та прогнозування ризику їх виникнення у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Art of medicine – № 3(27) липень - вересень 2023 р. С-121-129.
<https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/1021/874>
4. Де впроваджено: КП «КРИВОРІЗЬКА МКЛ №2» КМР
5. Термін впровадження: 20.10.23 – 10.11.23
6. Загальна кількість спостережень: 35
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації: 85%
8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Особа, відповідальна
за впровадження
Завідувачка кардіологічного
відділення



Анна СОЛОМКІНА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з наукової роботи
Дніпровського державного
медичного університету
д.мед.н., професор
Олександр ГУДАР'ЯН

11 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб прогнозування розвитку гострого інфаркту міокарду у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, в залежності від рівня гемоглобіну».
2. Державний заклад «Дніпропетровський державний медичний університет», кафедра внутрішньої медицини 3 (вул. В.Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044); О.О.Ханюков, І.О.Заяць
1. Джерело інформації: О.О. Ханюков, І.О. Заяць. Роль анемії в розвитку нефатальних серцево-судинних подій та прогнозування ризику їх виникнення у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Art of medicine – № 3(27) липень - вересень 2023 р. С-121-129.
<https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/1021/874>
2. Де впроваджено: кафедра внутрішньої медицини 2, фтизіатрії, професійних хвороб і клінічної імунології, ДДМУ
3. Строки впровадження з 20.10.2023 – 10.11.2023.
4. Форма впровадження: у навчально-педагогічний процес.
5. Ефективність впровадження: матеріали використовуються при проведенні практичних занять з внутрішньої медицини для студентів за спеціальністю 222 Медицина, що дозволило поглибити знання щодо прогнозування гострого інфаркту міокарду у пацієнтів з ІХС в залежності від рівня гемоглобіну.
6. Зауваження та пропозиції - немає.

«13» 11 2023 р.

Особа,
відповідальна за
впровадження:

завідувач кафедри
внутрішньої медицини 2,
фтизіатрії, професійних
хвороб і клінічної
імунології
професор, д.мед.н.
Курята О.В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Заступник проректора закладу вищої освіти
научно-педагогічної роботи
професор Валентин ДВОРНИК

**Акт впровадження
інновації в навчальний процес**

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Вплив L-аргініну на клінічний перебіг і параметри гемодинаміки у хворих на ішемічну хворобу серця на тлі анемічного синдрому у пацієнтів середнього і старшого віку».
2. Державний заклад «Дніпропетровський державний медичний університет», кафедра внутрішньої медицини 3 (вул. В.Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044); О.О. Ханюков, І.О.Заяць
3. Джерело інформації: О.О. Ханюков, І.О. Заяць. Вплив L-аргініну на клінічний перебіг і параметри гемодинаміки у хворих на ішемічну хворобу серця на тлі анемічного синдрому у пацієнтів середнього і старшого віку. Український журнал медицини, біології та спорту – 2022 – Том 7, № 4 (38). С-76-82 <https://jmbms.com.ua/archive/7/4/76>
4. Де впроваджено: кафедра внутрішньої медицини № 2 Полтавського державного медичного університету
5. Строки впровадження з 04.10.2023 – 01.11.23.
6. Форма впровадження: у навчально-педагогічний процес.
7. Ефективність впровадження: матеріали використовуються при проведенні практичних занять з внутрішньої медицини для студентів за спеціальністю 222 Медицина, що дозволило розширити уявлення про терапевтичні можливості донаторів оксиду азоту у пацієнтів з ішемічною хворобою серця з супутньою анемією.
8. Зауваження та пропозиції - немає.
9. Результати впровадження обговорені і затверджені на методичній нараді кафедри «07» листопада 2023 року (протокол № 6).

Особа,
відповідальна за
впровадження:
завідувач кафедри
внутрішньої медицини № 2
д.мед.н., професор

Іван КАТЕРЕНЧУК

«02» 11 2023 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор
комунального підприємства
"Медичне об'єднання Луцької
міської територіальної громади"



2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб прогнозування прогресування хронічної серцевої недостатності у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, в залежності від рівня гемоглобіну».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини 3 Дніпровського державного медичного університету (49044, м.Дніпро, вул. Володимира Вернадського, буд. 9); О.О. Ханюков, І.О.Заяць
3. Джерело інформації: О.О. Ханюков, І.О. Заяць. Роль анемії в розвитку нефатальних серцево-судинних подій та прогнозування ризику їх виникнення у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Art of medicine – № 3(27) липень - вересень 2023 р. С-121-129.
<https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/1021/874>
4. Де впроваджено: центр кардіоваскулярної патології і тромболізу комунального підприємства "Луцька міська клінічна лікарня".
5. Термін впровадження: 23.10.23 – 13.11.23
6. Загальна кількість спостережень: 30
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації: 86%.
8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач центру
кардіоваскулярної патології
д.мед.н., професор

Андрій ЯГЕНСЬКИЙ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

проректор з наукової роботи
доктор біологічних наук, професор



Світлана ОСТРОВСЬКА

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Особливості перебігу ішемічної хвороби серця на тлі анемічного синдрому».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Державний заклад «Дніпропетровський державний медичний університет», кафедра внутрішньої медицини 3 (вул. В.Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044); О.О. Ханюков, І.О.Заяць
3. Джерело інформації: Ханюков О. О., Заяць І. О., Пісоцька Л. А., Деркач А. К., Башта І. Г. Вплив анемії на тяжкість перебігу ІХС. Вісник проблем біології та медицини. 2021.4 (162). С – 199-203
[https://vpbm.com.ua/en/vipusk-4-\(162\),-2021/15048](https://vpbm.com.ua/en/vipusk-4-(162),-2021/15048)
4. Де впроваджено: кафедра внутрішньої медицини
5. Строки впровадження з 18.11.2022 – 23.12.2022.
6. Форма впровадження: у навчально-педагогічний процес.
7. Ефективність впровадження: матеріали використовуються при проведенні практичних занять з внутрішньої медицини для студентів за спеціальністю 222 Медицина, що дозволило поглибити знання про особливості перебігу ішемічної хвороби серця на тлі анемічного синдрому.
8. Зауваження та пропозиції - немає.

« 18 » травня 2022 р.

Особа,
відповідальна за
впровадження:

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини
д.мед.н.
Анатолій Дюдюк

«Затверджую»
Генеральний директор КНП
»Івано-Франківський обласний
клінічний кардіологічний центр»
ІФОР



2023 р

Акт впровадження

1. Пропозиція для впровадження: «Донатори оксиду азоту: сучасні перспективи лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця і супутньою анемією».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини 3 Дніпровського державного медичного університету (49044, м.Дніпро, вул. Володимира Вернадського, буд. 9); О.О. Ханюков, І.О.Заяць
3. Джерело інформації: Ханюков О. О., Заяць І. О. Вплив донаторів оксиду азоту на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця з супутньою анемією. Український журнал медицини, біології та спорту – 2022 – Том 7, № 3 (37). С – 192-199. <https://jmbms.com.ua/archive/7/3/192>
4. Де впроваджено: Комунальне некомерційне підприємство » Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр » Івано-Франківської обласної ради.
5. Термін впровадження: 14.08.23 – 06.11.23
6. Загальна кількість спостережень: 40
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації: 85%
8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Відповідальний за впровадження:

доктор медичних наук, професор,
заслужений лікар України

АНДРІЙ ВИТРИХОВСЬКИЙ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

проректор з наукової роботи
доктор біологічних наук, професор



Світлана ОСТРОВСЬКА

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Толерантність до фізичного навантаження у пацієнтів з ішемічною хворобою серця в залежності від рівня гемоглобіну».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Державний заклад «Дніпропетровський державний медичний університет», кафедра внутрішньої медицини 3 (вул. В.Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044); О.О. Ханюков, І.О.Заяць
3. Джерело інформації: Ханюков О. О., Заяць І. О. Толерантність до фізичного навантаження у пацієнтів з ішемічною хворобою серця в залежності від рівня гемоглобіну. MODERN RESEARCH IN WORLD SCIENCE Lviv, Ukraine 17-19 April 2022. 236 page. <https://sci-conf.com.ua/i-mezhdunarodnaya-nauchno-prakticheskaya-konferentsiya-modern-research-in-world-science-17-19-aprelya-2022-goda-lvov-ukraina-arhiv/>
4. Де впроваджено: кафедра внутрішньої медицини
5. Строки впровадження 18.11.2022 – 23.12.2022.
6. Форма впровадження: у навчально-педагогічний процес.
7. Ефективність впровадження: матеріали використовуються при проведенні практичних занять з внутрішньої медицини для студентів за спеціальністю 222 Медицина, що дозволило поглибити знання щодо фізичної витривалості у пацієнтів з ішемічною хворобою, в залежності від рівня гемоглобіну.
8. Зауваження та пропозиції - немає.

«14» червня 2022 р.

Особа,
відповідальна за
впровадження:

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини
д.мед.н.
Анатолій Дюдюк

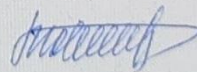
«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
ДУ «Національний інститут
терапії ім. Л.Т. Малої
НАМН України», канд. мед. наук
Олександр БЕРЕТИНОВ
2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Антиішемічні ефекти донаторів оксиду азоту у пацієнтів з ішемічною хворобою серця і супутньою залізодефіцитною анемією».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини 3 Дніпровського державного медичного університету (49044, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, буд. 9); О.О. Ханюков, І.О.Заяць
3. Джерело інформації: Khanyukov O. O., Zaiats I. O. Nitric oxide donators in complex treatment of patients with coronary heart disease and anemia: antiischemic and antiarrhythmic effects. «Bulletin of problems biology and medicine» Issue 3 (166), 2022 year, 277-282 pages.
[https://vpbm.com.ua/en/vipusk-3-\(166\),-2022/2022/11/03/donatori-oksidu-azotu-v-komple/](https://vpbm.com.ua/en/vipusk-3-(166),-2022/2022/11/03/donatori-oksidu-azotu-v-komple/)
4. Де впроваджено: відділ артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень.
5. Термін впровадження: 16.03.23 – 25.10.23
6. Загальна кількість спостережень: 40
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації: 84%
8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Відповідальний за впровадження:
Завідуюча відділенням ішемічної
хвороби серця ДУ «Національний
інститут терапії ім. Л.Т. Малої
НАМН України», канд. мед. наук



Тамара ОБРАХ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

Дніпровського національного
медичного університету

М. М. І. Пирогова

д. мед. н., проф. Олег ВЛАСЕНКО



» жовтня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Вплив анемії на тяжкість перебігу ішемічної хвороби серця».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: кафедра внутрішньої медицини 3 Дніпровського державного медичного університету (49044, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, буд. 9); О.О. Ханюков, І.О.Заяць
3. Джерело інформації: Ханюков О. О., Заяць І. О., Пісоцька Л. А., Деркач А. К., Башта І. Г. Вплив анемії на тяжкість перебігу ІХС. Вісник проблем біології та медицини. 2021,4 (162). С – 199-203.
[https://vpbm.com.ua/en/vipusk-4-\(162\),-2021/15048](https://vpbm.com.ua/en/vipusk-4-(162),-2021/15048)
4. Де впроваджено: кафедра внутрішньої медицини 3.
5. Термін впровадження: 25.09.2023 – 30.10.2023.
6. Форма впровадження: у навчально-педагогічний процес.
7. Ефективність впровадження: матеріали використовуються при проведенні практичних занять для студентів 6 курсу ОР «Магістр» за спеціальністю – 222 «Медицина», що дозволило поглибити знання щодо перебігу ішемічної хвороби серця на тлі анемії.
8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри
внутрішньої медицини 3
ВНМУ ім. М.І. Пирогова
д.мед.н., професор

Валерій ІВАНОВ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

професор з наукової роботи
доктор біологічних наук, професор



Світлана ОСТРОВСЬКА

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Сучасні перспективи лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця і супутньою анемією».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Державний заклад «Дніпропетровський державний медичний університет», кафедра внутрішньої медицини 3 (вул. В.Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044); О.О. Ханюков, І.О.Заяць
3. Джерело інформації: Khanyukov O. O., Zaiats I. O. Nitric oxide donators in complex treatment of patients with coronary heart disease and anemia: antiischemic and antiarrhythmic effects. «Bulletin of problems biology and medicine» Issue 3 (166), 2022 year, 277-282 pages.
[https://vpbm.com.ua/en/vipusk-3-\(166\).-2022/2022/11/03/donatori-oksidu-azotu-v-komple/](https://vpbm.com.ua/en/vipusk-3-(166).-2022/2022/11/03/donatori-oksidu-azotu-v-komple/)
Ханюков О. О., Заяць І. О. Вплив донаторів оксиду азоту на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця з супутньою анемією. Український журнал медицини, біології та спорту – 2022 – Том 7, № 3 (37). С – 192-199.
<https://jmbms.com.ua/archive/7/3/192>

Ханюков О. О., Заяць І. О. Вплив L-аргініну на клінічний перебіг і параметри гемодинаміки у хворих на ішемічну хворобу серця на тлі анемічного синдрому у пацієнтів середнього і старшого віку. Український журнал медицини, біології та спорту – 2022 – Том 7, № 4 (38). С-76-82
[https://vpbm.com.ua/en/vipusk-3-\(166\).-2022/2022/11/03/donatori-oksidu-azotu-v-komple/](https://vpbm.com.ua/en/vipusk-3-(166).-2022/2022/11/03/donatori-oksidu-azotu-v-komple/)
4. Де впроваджено: кафедра внутрішньої медицини
5. Строки впровадження з 09.01.23.-15.03.23.
6. Форма впровадження: у навчально-педагогічний процес.
7. Ефективність впровадження: матеріали використовуються при проведенні практичних занять з внутрішньої медицини для студентів за спеціальністю 222 Медицина, що дозволило поглибити знання щодо тактики ведення пацієнтів з ішемічною хворобою серця на тлі анемії.
8. Зауваження та пропозиції - немає.

«18» травня 2023 р.

Особа,
відповідальна за
впровадження:

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини
д.мед.н.
Анатолій Дюдюн



ЗАТВЕРДЖУЮ

Професор з наукової роботи ЗДМФУ
професор Валерій ГУМАНСЬКИЙ

08 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: "Портрет" пацієнтів з ішемічною хворобою серця і супутньою анемією.
2. Державний заклад «Дніпропетровський державний медичний університет», кафедра внутрішньої медицини 3 (вул. В. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044); О.О. Ханюков, І.О. Заяць
3. Джерело інформації: Ханюков О. О., Заяць І. О., Пісоцька Л. А., Деркач А. К., Башта І. Г. Вплив анемії на тяжкість перебігу ІХС. *Вісник проблем біології та медицини*. 2021. № 4 (162). С. 199–203. [https://vpbm.com.ua/en/vipusk-4-\(162\).-2021/15048](https://vpbm.com.ua/en/vipusk-4-(162).-2021/15048)
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. Вип. 3 (166). С. 277–282. [https://vpbm.com.ua/en/vipusk-3-\(166\).-2022/2022/11/03/donatori-oksidu-azotu-v-komple/](https://vpbm.com.ua/en/vipusk-3-(166).-2022/2022/11/03/donatori-oksidu-azotu-v-komple/)
Ханюков О. О., Заяць І. О. Вплив донаторів оксиду азоту на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця з супутньою анемією. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2022. Т. 7, № 3 (37). С. 192–199. <https://jmbs.com.ua/archive/7/3/192>
4. Де впроваджено: кафедра загальної практики - сімейної медицини та внутрішніх хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.
5. Строки впровадження: з 19.09.2023 – 25.10.2023.
6. Форма впровадження: у навчально-педагогічний процес.
7. Ефективність впровадження: матеріали використовуються при проведенні практичних занять для студентів за спеціальністю 222 «Медицина», що дозволяє поглибити уявлення щодо застосування комплексу лабораторних і функціональних діагностичних методів у пацієнтів з кардіоваскулярними захворюваннями і хворобами крові.
8. Зауваження та пропозиції - немає.

« 31 » 08 2023 р.

Особа, відповідальна за
впровадження:

Зав. кафедри загальної практики-
сімейної медицини та внутрішніх
хвороб, д.мед.н., проф.

Наталія МИХАЙЛОВСЬКА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

професор з навчальної роботи
доктор біологічних наук, професор

Світлана ОСТРОВСЬКА



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Антиішемічні та антиаритмічні ефекти донаторів оксиду азоту у пацієнтів з ішемічною хворобою серця і супутньою залізодефіцитною анемією».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Державний заклад «Дніпропетровський державний медичний університет», кафедра внутрішньої медицини 3 (вул. В.Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044); О.О. Ханюков, І.О.Заяць
3. Джерело інформації: Khanyukov O. O., Zaiats I. O. Nitric oxide donators in complex treatment of patients with coronary heart disease and anemia: antiischemic and antiarrhythmic effects. «Bulletin of problems biology and medicine» Issue 3 (166), 2022 year, 277-282 pages.
[https://vpbm.com.ua/en/vipusk-3-\(166\).-2022/2022/11/03/donatori-oksidu-azotu-v-komple/](https://vpbm.com.ua/en/vipusk-3-(166).-2022/2022/11/03/donatori-oksidu-azotu-v-komple/)
4. Де впроваджено: кафедра внутрішньої медицини
5. Строки впровадження з 09.01.23.-15.03.23.
6. Форма впровадження: у навчально-педагогічний процес.
7. Ефективність впровадження: матеріали використовуються при проведенні практичних занять з внутрішньої медицини для студентів за спеціальністю 222 Медицина, що дозволило поглибити знання щодо новітніх терапевтичних можливостей у пацієнтів з ішемічної хвороби серця із супутньою залізодефіцитною анемією.
8. Зауваження та пропозиції - немає.

«11» квітня 2023 р.

Особа,
відповідальна за
впровадження:

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини
д.мед.н.
Анатолій Дюдюк