

DOI: 10.21802/artm.2023.3.27.121
УДК: 616.155.194:616.12-005.4-06-037

РОЛЬ АНЕМІЇ У РОЗВИТКУ НЕФАТАЛЬНИХ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПОДІЙ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ ЇХ ВИНИКНЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

О.О. Ханюков¹, І.О. Заяць²¹Дніпровський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини 3, м. Дніпро, Україна²Європейський медичний університет, кафедра внутрішньої медицини, м. Дніпро, Україна,¹ORCID: 0000-0003-4146-0110, e-mail: khanyukov.al@gmail.com;²ORCID: 0000-0001-8225-5901, e-mail: irinazayats8gb@gmail.com

Резюме. Метою дослідження було аналіз впливу залізодефіцитної анемії на ризик розвитку нефатальних серцево-судинних подій (прогресії стенокардії напруги та хронічної серцевої недостатності (ХСН), виникнення тахіаритмій) у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС); розробка математичної моделі оцінки ризику розвитку нефатальних ускладнень у хворих на ІХС залежно від рівня гемоглобіну.

У дослідженні брали участь 95 хворих на ІХС (чоловічої і жіночої статі – 34/ 61 пацієнти відповідно; середній вік – 64,9 років), які перебували на стаціонарному лікуванні у терапевтичних та кардіологічних відділеннях лікувально-профілактичних установ міста Дніпро. Для оцінки впливу анемії (як самостійного фактора ризику) на розвиток серцево-судинних ускладнень хворі були поділені на дві групи: основну – 53 пацієнти із супутньою анемією, контрольну – 42 пацієнти без супутньої анемії. З метою виявлення нефатальних ускладнень ІХС і з'ясування причин їх виникнення у пацієнтів обох груп проведено ретроспективний аналіз медичної документації за останні 8 років.

За результатами дослідження з'ясовано несприятливий вплив анемії на показник госпіталізацій з приводу прогресії ішемії міокарда, серцевої недостатності і розвитку тахіаритмій; визначено п'ять предикторів виникнення ймовірного інфаркту міокарда (стаж гіпертонічної хвороби, рівень гемоглобіну і загального холестерину у сироватці крові, частота серцевих скорочень, пульсовий артеріальний тиск) та шість предикторів прогресування ХСН (вік, стаж фібриляції передсердь, наявність хронічної хвороби нирок, клінічна стадія серцевої недостатності, рівень гемоглобіну, частота серцевих скорочень) у пацієнтів з ІХС; розроблені математичні моделі ризику розвитку гострого інфаркту міокарда (ГІМ) і прогресування ХСН. Ймовірність (Р) настання ГІМ виникає при значенні $P > 0,47$ (Se = 87,9%, Sp = 96,8%, De = 93,7%), а вірогідність прогресії ХСН – при $P > 0,43$ (Se = 87,8%, Sp = 87,0%, De = 87,4%).

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, серцево-судинні ускладнення, хронічна серцева недостатність, анемія, прогнозування.

Вступ. 3-поміж усіх серцево-судинних захворювань найбільш розповсюдженою вважається ішемічна хвороба серця (ІХС), яка частіше виникає у пацієнтів середнього та літнього віку [1]. Нефатальні серцево-судинні ускладнення ІХС погіршують якість життя, знижують працездатність, змушують до більш часті та тривалої госпіталізації, сприяють підвищенню витрат на лікування та росту фатального ризику [2]. Водночас з віком зростає і частота супутньої патології, в тому числі анемічного синдрому [2,3]. Як відомо, анемія супроводжує чимало захворювань, в тому числі ішемічну хворобу серця [4], та є однією з патогенетичних ланок виникнення коморбідних станів [5]. До таких патологічних станів, які супроводжуються анемічними станами та виснажують депо заліза, зокрема, відносять: хвороби травної системи, ускладнені гострою та хронічною кровотечею (ерозивний гастрит, виразкова хвороба шлунку або дванадцятипалої кишки, геморой [6]; нефролітіаз, хронічна хвороба нирок із ознаками мікро-/макрогематурії [7], менорагії [8], носова кровотеча (наприклад, під час гіпертонічної кризи тощо) [9]. До них відносяться й захворювання, які супроводжуються хронічним запаленням (онкологічні захворювання; неспецифічні виразкові хвороби кишечника; хвороби органів дихання, такі як ХОЗЛ, бронхіальна астма; захворювання ендокринної

та сечостатевої системи; ревматичні хвороби) [10,11,12] або гострі вірусні та бактеріальні інфекції, на тлі яких виникає зниження гемоглобіну. І чим більша кількість поєднаних патологічних факторів, тим сильнішим є їхній сумарний патологічний вплив на організм та більшим є ризик виникнення ускладнень. Серед найбільш значимих нефатальних кардіоваскулярних подій у хворих на ішемічну хворобу серця – ГІМ, прогресія ХСН та виникнення аритмій.

Обґрунтування дослідження. Однією з ланок коморбідних станів людей похилого віку є анемія, поєднана із серцево-судинними захворюваннями. Низкою досліджень підтверджено негативний вплив анемії на перебіг ІХС та підвищення ризику серцево-судинних ускладнень, у тому числі ГІМ [13], СН [14] та аритмій серця [15].

Окремі автори, зокрема, М.О. Коновалова, Н.С. Михайловська [16] вивчали вплив супутнього анемічного синдрому на перебіг ІХС упродовж 1 року та встановили зв'язок між наявністю анемії легкого та середнього ступенів тяжкості та підвищенням частоти і ризику госпіталізації через декомпенсацію СН, нестабільної стенокардії та аритмічних порушень

Широкомасштабне ретроспективне дослідження пацієнтів з ГКС (Gassan Moady, et al. [17]) продемонструвало зв'язок анемії зі збільшенням частоти

повторних інфарктів і смертності та поширення анемії з віком.

Усвідомлюючи значущий вплив анемічного синдрому на прогноз, продовжуються пошуки оптимізації методів корекції анемії та дефіциту заліза [2].

Але, попри наявність численних наукових праць на цю тематику, досі немає достатньо глибоких досліджень, які б дозволили визначити предиктори та розробити математичні моделі оцінки ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у зазначеній категорії пацієнтів.

Мета дослідження. Вивчити вплив залізодефіцитної анемії (ЗДА) на ризик розвитку нефатальних серцево-судинних подій (ГІМ, прогресії стенокардії напруги та хронічної серцевої недостатності, виникнення тахіаритмії) у пацієнтів з ІХС для визначення предикторів і розробки математичних моделей прогнозування цього ризику.

Матеріали і методи. У дослідженні брали участь 95 хворих на ІХС, які перебували на стаціонарному лікуванні у кардіологічному і терапевтичному відділеннях клінічних лікарень в м. Дніпро.

Для оцінки впливу анемії (як самостійного фактора ризику) на розвиток серцево-судинних ускладнень хворі були поділені на дві групи: основну – 53

пацієнти із супутньою анемією, контрольну – 42 пацієнти без супутньої анемії.

Пацієнти основної групи (n=53) мали анемію легкого і середнього ступеня тяжкості (середній рівень – 113,4 (9,5) г/л) та ознаки залізодефіциту (знижений рівень сироваткового заліза та феритину, підвищений рівень загальної залізо зв'язуючої здібності сироватки (ЗЗЗС) і трансферину); а також рівень високочутливого С-реактивного білка (СРБ) у межах норми, тобто активний запальний процес було виключено. Другу (контрольну) групу (n=42) склали пацієнти, які мали ІХС без анемії, й у них були відсутні ознаки залізодефіциту (рівень сироваткового заліза, ЗЗЗС, феритину, трансферину в межах норми; рівень високочутливого СРБ в нормі).

З метою виявлення нефатальних ускладнень і з'ясування причин їх виникнення у пацієнтів обох груп ретроспективно проведено аналіз медичної документації (виписки із стаціонару, амбулаторні карти). Період ретроспективного дослідження нефатальних подій («глибина» дослідження) склав 8 років.

На початку ретроспективного дослідження групи були статистично зіставними (p>0,05) за основними демографічними (стать, вік) і клінічними показниками (таблиця 1).

Таблиця 1

Загальна характеристика обстежених пацієнтів на початку ретроспективного дослідження

Показник	Пацієнти з ІХС та анемією (n = 53)	Пацієнти з ІХС (n = 42)	Відмінності між групами (p)
Стать: 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 (ПІКС)	20/ 37,7%	21/ 50,0%	0,23
Стаж ІХС, роки, М (SD)	13,8 (5,2)	13,7 (5,0)	0,94
Стаж 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 ІІА	5/ 9,4%	4/ 9,5%	
ФП, постійна форма	2/ 3,8%	4/ 9,5%	0,25
ФП, пароксизмальна/ персистуюча форма	3/ 5,7%	3/ 7,1%	0,77

Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням методів описової та аналітичної статистики, реалізованих у пакетах програм STATISTICA v. 6.1 (Statsoft Inc., США) (серійний № AGAR909E415822FA) та MedCalc Software trial v. 22.003 (<https://www.medcalc.org>; 2023) [18]. Для характеристики і порівняння кількісних даних, розподілених за нормальним законом, використовували середню арифметичну (М), стандартне відхилення (SD), критерій Стьюдента для незалежних (t) вибірок; при аномальному розподілі – медіану (Me), квартилі (25%; 75%) та критерій Манна-Уїтні (U). Порівняння відносних показників проводили за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2), оцінку взаємозв'язку між чинниками – за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (r).

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 із розрахунком площі під ROC-кривою (AUC з 95% довірчим інтервалом CI) та операційних характеристик (чутливість - Se, специфічність - Sp) й уніваріантної логістичної регресії (з розрахунком показників відношення шансів (odds ratio – OR) з 95% CI) з подальшим включенням виділених предикторних змінних у рівняння множинної логістичної регресії за формулою 1.

$$P = \frac{\exp(z)}{1 + \exp(z)}; \text{ де}$$

$$z = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_mx_m \quad (1)$$

де P – ймовірність настання події (розвитку ГІМ, прогресії 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.

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

Результати та їх обговорення. Аналіз медичної документації пацієнтів основної групи виявив персистуючу анемію легкого та середнього ступеня на тлі ішемічної хвороби серця. Морфологічне дослідження еритроцитів і показники обміну заліза свідчили про наявну гіпохромну анемію з ознаками дефіциту заліза: зниження рівня гемоглобіну супроводжувалося анізоцитозом, поїкілоцитозом; рівень сироваткового заліза знижувався, ЗЗЗС підвищувався. Рівень СРБ або ШОЕ були в межах норми, або незначно підвищувалися, що виключало системне запалення і функціональний дефіцит заліза. Адекватний приріст гемоглобіну на 4-7 добу контрольного аналізу крові на тлі лікування залізовмісними препаратами, дає підстави говорити про позитивний терапевтичний ефект та підтверджує наявну залізодефіцитну анемію. Виявлені супутні хронічні захворювання (виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, ерозивний гастрит, геморої, захворювання нирок, в тому числі нефролітаз), наявні під час госпіталізації відповідні скарги (диспепсичні розлади, свіжа кров наприкінці

дефекації, збільшені менструальні кровотечі та носові кровотечі під час гіпертонічної кризи), результати лабораторного (загальний аналіз сечі, аналіз сечі за Нечипоренко) та інструментального дослідження (ендоскопічне дослідження) давали змогу запідозрити причину кровотрати.

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

Мінімальний рівень гемоглобіну в крові пацієнтів основної групи коливався від 76 г/л до 119 г/л, в середньому – 108,7 (11,0) г/л, у пацієнтів контрольної групи показник варіював від 122 г/л до 160 г/л із середнім значенням 135,3 (8,8) г/л ($p < 0,001$).

Аналіз випадків госпіталізацій пацієнтів за 8-річний період дозволив встановити достовірні відмінності між групами за частотою стаціонарного лікування хворих з приводу кардіоваскулярних захворювань, зокрема прогресії ішемії міокарда, прогресії хронічної серцевої недостатності (ХСН), тахіаритмії (табл. 2).

Таблиця 2

Характеристика випадків госпіталізації пацієнтів з ІХС та ІХС із 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	У середньому на 1 пац.	Кількість госпіталізацій	Кількість пацієнтів	У середньому на 1 пац.	
Кардіоваскулярні захворювання (у цілому)	422	53/ 100%	7 (6; 9)	232	42/ 100%	5 (5; 6)	$p_1 = 1,0$ $p_2 < 0,001^*$
Прогресія ішемії міокарда:							
- ГИМ	134	42/ 79,2%	2 (1; 4)	46	28/ 66,7%	1 (0; 2)	$p_1 = 0,17$ $p_2 < 0,001^*$
- прогресія стенокардії	28	20/ 37,7%	0 (0; 1)	17	13/ 31,0%	0 (0; 1)	$p_1 = 0,49$
Тахіаритмії (пароксизмальна, персистуюча, постійна ФП, ШТ, суправентрикулярні тахікардії):	106	39/ 73,6%	2 (0; 3)	29	20/ 47,6%	0 (0; 1)	$p_1 = 0,01^*$ $p_2 < 0,001^*$
- з них з приводу ФП	115	34/ 64,2%	2 (0; 4)	49	29/ 69,0%	1 (0; 2)	$p_1 = 0,62$ $p_2 = 0,048^*$
Прогресія ХСН, що супроводжувалася застійними явищами (крепітація в легенях, гідроторакс, асцит, набряки н/к)	68	27/ 50,9%	1 (0; 3)	26	14/ 33,3%	0 (0; 1)	$p_1 = 0,09^{**}$ $p_2 = 0,04^*$
Гостра серцева недостатність	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 (25%; 75%); p_1 – значимість відмінностей між групами показників кількості госпіталізованих пацієнтів; p_2 – значимість відмінностей між групами середніх показників госпіталізації на 1 пацієнта; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,1$ (тенденція).

Як бачимо з даних, наведених у таблиці, незважаючи на практично однаковий (статистично зіставний) стаж ішемічної хвороби серця та гіпертонічної

хвороби в основній і контрольній групах, середній показник госпіталізації з приводу серцево-судинних захворювань виявився різним: 7 (6; 9) госпіталізацій

проти 5 (5; 6) на одного пацієнта відповідно ($p < 0,001$). Прогресія 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 ($p < 0,001$).

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 прогресії стенокардії спостерігалися у 39 пацієнтів (73,6%) з ІХС та анемією, у 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.

Тахіаритмії (пароксизмальна, персистуюча, постійна ФП, ШТ, суправентрикулярні тахікардії), що вимагали госпіталізації, упродовж 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 контрольній групі ($p > 0,05$). Водночас середня кількість випадків тахіаритмії 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 $p < 0,05$.

Пацієнти з ІХС на тлі анемії частіше підлягали госпіталізації з приводу фібриляції передсердь (включаючи пароксизмальну, персистуючу ФП та перехід на тахітемп постійної форми ФП), ніж пацієнти з ІХС без супутньої анемією – 50,9% проти 33,3% госпіталізованих пацієнтів ($p = 0,09$); середня частота

госпіталізації з приводу ФП – 1 (0; 3) проти 0 (0; 1) випадків відповідно по групах ($p < 0,05$).

Явища ХСН (крепітація в легенях, гідроторакс, асцит, набряки нижніх кінцівок) спостерігалися у 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 ($p < 0,05$).

На підставі кореляційного аналізу встановлено, що кількість випадків госпіталізацій хворих на ІХС, в тому числі на тлі анемії, з приводу різних ускладнень кардіоваскулярних захворювань достовірно ($p < 0,05$ vs $p < 0,001$) асоціювалася з низкою анамнестичних, клінічних та лабораторних показників. Зокрема, кількість госпіталізацій хворих на ІХС з приводу прогресії ішемії з розвитком ГІМ зростала з віком пацієнтів ($r = 0,28$), збільшенням стажу 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 PsAT ($r = 0,67$). Серед факторів, асоційованих з прогресуванням ХСН у частоті госпіталізованих пацієнтів, крім вищезазначених, виділено давність (з початком перших епізодів) пароксизмальної/персистуючої ФП ($r = 0,48$), стадію СН ($r = 0,73$), наявність та тяжкість супутніх захворювань, зокрема ХОЗЛ/ БА ($r = 0,35$) та ХХН 3 ст. ($r = 0,43$). Частота госпіталізацій з приводу тахіаритмії, у тому числі ФП, також була достовірно вищою у хворих на ІХС з підвищеними рівнями ЧСС ($r = 0,71$ і $r = 0,55$) і PsAT ($r = 0,36$ і $r = 0,27$), тривалим стажем ФП ($r = 0,40$ і $r = 0,54$) та анемії ($r = 0,20$ і $r = 0,25$), появою застійної ХСН ($r = 0,24$ і $r = 0,21$).

Динаміка розвитку нефатальних ускладнень хронічної ІХС на тлі анемії і без неї за 8-річний період спостереження представлена у табл. 3.

Таблиця 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

Примітки. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,1$ (тенденція).

За час ретроспективного дослідження, 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 ($p > 0,05$). Але динаміка клінічної стадії ХСН ($p = 0,03$) і частота виникнення ФП були більшими у пацієнтів з ІХС на тлі анемії. Спостерігається суттєве збільшення частоти прогресії ХСН з клінічної стадії СН I до СН ІА або СН ІБ

в групі з супутньою анемією – 25 випадків із 48 початкової стадії СН I (52,1%; $p < 0,001$). Подібна негативна динаміка прогресії ХСН відзначена і в групі без супутньої анемії – 11 випадків з 38 (28,9%; $p < 0,001$). Проте, при сполученні ІХС з анемією частота прогресії ХСН з стадії СН I до СН ІА або СН ІБ вдвічі перевищує таку у пацієнтів з ІХС без анемії ($p = 0,03$).

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%; $p=0,008$) у групі з супутньою анемією і з 9,5% до 16,7% (на 7,2%; $p=0,33$) - без неї

Частота виникнення нових випадків пароксизмальної і персистуючої форми ФП також була достовірною 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 контрольній групі ($p=0,18$).

Співвідношення госпіталізацій з приводу ЗСН і загальної кількості госпіталізацій з приводу кардіоваскулярних захворювань відповідало в основній групі 1 : 2,3, у групі контролю – 1 : 3,1.

Отримані результати ретроспективного аналізу 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 та прогресії ХСН у пацієнтів з ІХС, в тому числі на тлі анемії, протягом 5-8 років.

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. 4.

Таблиця 4

Статистичні характеристики предикторів ймовірного розвитку ГІМ у пацієнтів з ІХС, в тому числі на тлі анемії, протягом 5-8 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
Стаж 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
Стаж 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	-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
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
PsAT, 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;

** - стаж 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.

Як представлено у табл. 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 PsAT (AUC=0,904; 95% CI (0,822-0,986), $p<0,001$) та ЧСС (AUC=0,848; 95% CI (0,771-0,924), $p<0,001$). При критичних рівнях PsAT > 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%. З урахуванням таких рівнів PsAT ризик (шанси) розвитку ГІМ зростає у 67,5 рази, а ЧСС – у 12,9 разів, проти хворими на ІХС з показниками PsAT ≤ 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. Щодо віку пацієнтів та стажу 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 модель.

Для прогнозування індивідуального ризику розвитку ГІМ у хворих на ІХС було побудовано множинну логістичну регресію за ф. 1 методом покрокового включення у модель потенційних предикторів з $p<0,10$. У підсумку до математичної моделі прогнозування ймовірності розвитку ГІМ у хворого на ІХС протягом найближчих 5-8 років увійшли тільки 5 показників із вищезазначених, а саме: стаж ГХ, фактичні рівні гемоглобіну і загального холестерину у сироватці

крові, а також ЧСС і PsAT у конкретного пацієнта (ф. 2).

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

(2)

де P – ймовірність розвитку ГІМ зі значенням у діапазоні від 0 до 1, x_1 – код стажу ГХ (див. примітку до табл. 4), x_2 – рівень гемоглобіну (г/л), x_3 – рівень загального холестерину (ммоль/л), x_4 – значення ЧСС (уд./хв.), x_5 – значення PsAT (мм рт. ст.).

Вибрані параметри для моделі є логічними і закономірними, оскільки безпосередньо пов'язані з розвитком ГІМ: гіпертонічна хвороба і підвищений рівень холестерину – це встановлені фактори ризику розвитку атеросклерозу, ІХС та інфаркту міокарда; підвищення PsAT є проявом артеріальної ригідності, що розвивається у пацієнтів з ГХ і атеросклерозом [19]; підвищення ЧСС сприяє росту потреби міокарда до кисню [20]; зниження рівня гемоглобіну посилює

гіпоксію міокарда і розглядається як додатковий прогностичний фактор [21].

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

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); $p < 0,001$. Критичною точкою, яка свідчить про високий ризик розвитку ГІМ у хворих на ІХС, в тому числі на тлі анемії, є значення $P > 0,47$ (рис. 1А) з показниками чутливості $Se = 87,9\%$, специфічності $Sp = 96,8\%$, діагностичної ефективності (точності) $De = 93,7\%$.

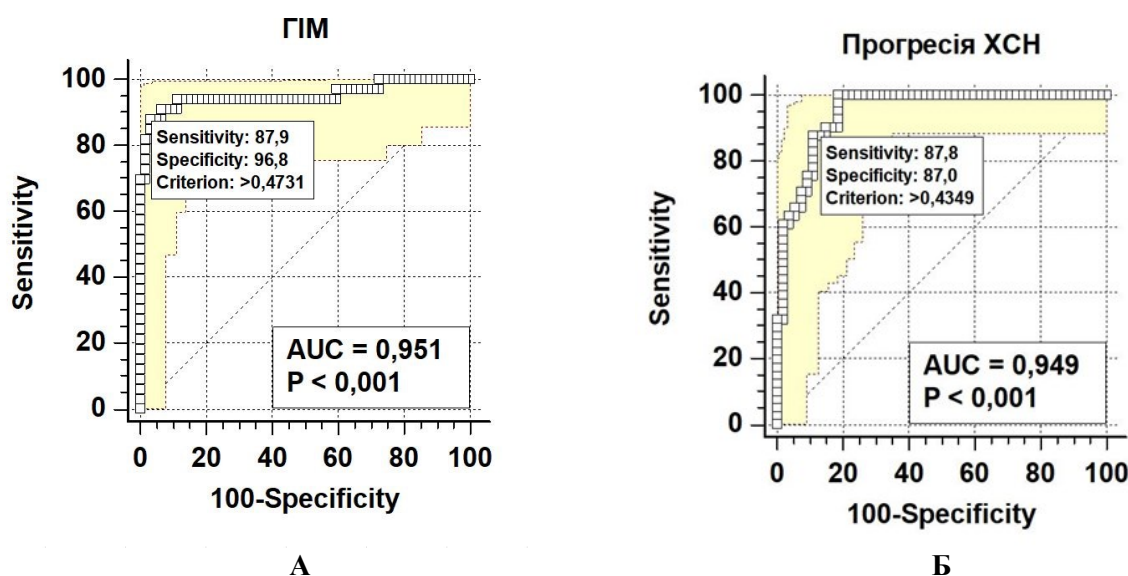


Рис. 1. ROC-криві множинних логістичних регресійних моделей для передбачення ймовірного розвитку ГІМ (А) та прогресії ХСН (Б) у хворих на ІХС протягом 5-8 років.

Визначення прогностичних факторів і створення моделі прогнозування ймовірного прогресування ХСН у пацієнта з ІХС проведено на двох вибірках: група хворих на ІХС, в яких зареєстровано випадки проградієнтного перебігу СН – 41 пацієнт, і група

хворих з хронічною ІХС, у котрих таких ускладнень не зафіксовано – 54 пацієнти. Статистичні характеристики предикторів ймовірної прогресії ХСН у пацієнтів з ІХС, в тому числі на тлі анемії, наведено у табл. 5.

Таблиця 5

Статистичні характеристики предикторів ймовірної прогресії ХСН у пацієнтів з ІХС, в тому числі на тлі анемії, протягом 5-8 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
Стаж 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 ХНН 3 ст.	0,35	<0,001	є	0,674 (0,565-0,784)	75,6/ 59,3	0,002	4,5 (1,8-11,0)	0,001
Стадія СН *	0,65	<0,001	2 (СНІА) або 3(СНІБ)	0,836 (0,752-0,920)	95,1/ 72,2	<0,001	50,7 (10,9-236,7)	<0,001

Гемоглобін, г/л	-0,34	0,001	≤ 122	0,699 (0,588-0,810)	46,3/ 92,6	<0,001	10,8 (3,3-35,5)	<0,001
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
PsAT, 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: * - стадія СН кодується як 1 – СН I, 2 – СН IIА, 3 – СН IIБ; $p_1 / p_2 / p_3$ - рівень статистичної значимості $t / AUC / OR$.

Як бачимо з наведених вище даних, до уніваріантних моделей ймовірної прогресії ХСН увійшли 8 факторів-предикторів, які продемонстрували достовірні кореляційні зв'язки і додатково підтвердили результати попередніх досліджень про їх негативний вплив на перебіг хронічної серцевої недостатності: вік [21], стаж ФП, наявність ХНН 3 ст. [22], клінічна стадія СН, рівень гемоглобіну [5,14,16,21], ЧСС [5], циркадний індекс [23], PsAT [19,24]. Проте, до підсумкової математичної моделі прогнозування ймовірності

прогресії серцевої недостатності до СН IIА чи СН IIБ стадії у хворих на ІХС протягом найближчих 5-8 років увійшли 6 з них: вік, стаж ФП, наявність ХНН 3 ст., стадія СН, рівень гемоглобіну та ЧСС (ф. 3). Як виключення ці моделі пов'язані зі слабкою кореляцією показника із прогресією СН ($r = -0,21, p < 0,05$), а PsAT - через взаємну кореляцію з 4-ма із 6-ти показників, що увійшли до моделі, зокрема з рівнем гемоглобіну ($r = -0,56, p < 0,001$), стадією СН ($r = 0,42, p < 0,001$), рівнем ЧСС ($r = 0,70, p < 0,001$), стажем ФП ($r = 0,26, p < 0,05$).

$$P = \frac{\exp(-14,877 + 0,151 * x_1 + 2,594 * x_2 + 1,526 * x_3 + 1,471 * x_4 - 0,068 * x_5 + 0,074 * x_6)}{1 + \exp(-14,877 + 0,151 * x_1 + 2,594 * x_2 + 1,526 * x_3 + 1,471 * x_4 - 0,068 * x_5 + 0,074 * x_6)} \quad (3)$$

де P – ймовірність прогресії СН зі значенням у діапазоні від 0 до 1, x_1 – вік пацієнта (роки), x_2 – код стадії СН (див. примітку до табл. 5), x_3 – стаж ФП > 4 років - 1, інакше 0, x_4 – є ХНН 3 ст. - 1, інакше 0, x_5 – рівень гемоглобіну (г/л), x_6 – значення ЧСС (уд./хв.).

Побудована модель ймовірності прогресії СН у хворих на ІХС також продемонструвала відмінні результати за трьома критеріями: адекватність моделі за критерієм Хі-квадрат – $\chi^2 = 78,78, p < 0,001$, узгодженість теоретичних і фактичних даних за тестом Хосмера-Лемешова – $\chi^2 = 7,55, p = 0,478$, площа під ROC-кривою – $AUC (95\% CI) = 0,949 (0,884-0,984); p < 0,001$. Критичною точкою, яка свідчить про високий ризик прогресії СН у хворих на ІХС, в тому числі на тлі анемії, є значення $P > 0,43$ (рис. 1Б) з показниками чутливості $Se = 87,8\%$ і специфічності $Sp = 87,0\%$, діагностичної ефективності (точності) $De = 87,4\%$.

Висновки:

1. Анемія сприяє зростанню загальної кількості госпіталізацій у зв'язку із серцево-судинними захворюваннями ($p < 0,001$) і є основною причиною більш частих госпіталізацій, пов'язаних з прогресією стенокардії ($p < 0,001$), тахіаритміями ($p < 0,05$) та де-стабілізацією ХСН ($p < 0,05$).

2. Визначені та стратифіковані прогностичні предиктори виникнення ГІМ (стаж гіпертонічної хвороби, рівень гемоглобіну і загального холестерину у сироватці крові, частота серцевих скорочень, пульсовий артеріальний тиск) і прогресії ХСН (вік, стаж фібриляції передсердь, наявність хронічної хвороби нирок, клінічна стадія СН, рівень гемоглобіну, частота серцевих скорочень)

3. Розроблені прогностичні моделі ризику розвитку ГІМ та прогресії ХСН. З урахуванням статистично значущих показників, високий ризик настання ГІМ виникає при значенні $P > 0,47$ ($Se = 87,9\%$, $Sp = 96,8\%$, $De = 93,7\%$), а вірогідність прогресії ХСН з появою креспітації в легенях/ гідротораксу/ асциту/

набряків нижніх кінцівок – при $P > 0,43$ ($Se = 87,8\%$, $Sp = 87,0\%$, $De = 87,4\%$)

References:

1. WHO. World health statistics 2021: a visual summary. Available from: <https://www.who.int/data/gho/publications/world-health-statistics>
2. 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. Erratum in: Eur Heart J. 2023 May 7;44(18):1607.
3. Stahl-Gugger A, de Godoi Rezende Costa Molino C, Wiczorek M, Chocano-Bedoya PO, Abderhalden LA, 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 Sep;34(9):2205-2215. doi: 10.1007/s40520-022-02093-0.
4. Padda J, Khalid K, Hitawala G, et al. (August 11, 2021) Acute Anemia and Myocardial Infarction. Cureus 13(8): e17096. doi:10.7759/cureus.17096
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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. doi: 10.1186/s12905-019-0726-1.
 9. Iyer VN, Apala DR, Pannu BS, Kotecha A, Brinjikji W, et al. Intravenous Bevacizumab for Refractory Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia-Related Epistaxis and Gastrointestinal Bleeding. *Mayo Clin Proc*. 2018 Feb;93(2):155-166. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.11.013.
 10. 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
 11. 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.
 12. Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, Kovesdy CP, Jalal DI. Iron Deficiency in Chronic Kidney Disease: Updates on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Mar;31(3):456-468. doi: 10.1681/ASN.2019020213.
 13. Stucchi M, Cantoni S, Piccinelli E, Savonitto S, Morici N. Anemia and acute coronary syndrome: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag*. 2018 May 30;14:109-118. doi: 10.2147/VHRM.S140951.
 14. 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.
 15. Kim M, Hong M, Kim JY, Kim IS, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Joong B, Lee MH, Pak HN. Clinical relationship between anemia and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation without genetic background. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020 Apr 2;27:100507. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100507.
 16. M. O. Konovalova, N. S. Mykhailovska. Vplyv suputnoho anemichnoho syndromu na klinichniy perebih ishemichnoi khvoroby sertsia. *Patolohiia*. Tom 18 № 3 (2021). DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.3.237926>
 17. Moady G, Iakobishvili Z, Beigel R, Shlomo N, Matetzky S, Zahger D, Atar S. The predictive value of low admission hemoglobin over the GRACE score in patients with acute coronary syndrome. *J Cardiol*. 2019 Apr;73(4):271-275. doi: 10.1016/j.jjcc.2018.10.006. Epub 2018 Dec 24.
 18. Antononov M. Yu. Matematicheskaya obrabotka i analiz mediko-biologicheskikh dannyh. 2-e izd. / M. Yu. Antononov. – K.: MIC «Medinform», 2018. – 579s.
 19. 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.
 20. 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.
 21. Hanyukov AA, Pesockaya LA, Sapozhnikhenko LV, Pampuha AA. Rasprostranennost i patogenez anemii u pacientov s hronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa*. 2021;7(2):219-228.
 22. 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
 23. 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.
 24. 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.
- UDC: 616.155.194:616.12-005.4-06-037
THE ROLE OF ANEMIA IN THE DEVELOPMENT OF NON-FATAL CARDIOVASCULAR EVENTS AND PREDICTION OF THEIR RISK IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE
- O.O. Khanyukov¹, I.O. Zaiats²
- ¹Dnipro, Dnipro State Medical University, Department of internal medicine 3, Dnipro, Ukraine
²European Medical University, Department of internal medicine, Dnipro, Ukraine
ORCID: 0000-0003-4146-0110,
e-mail: khanyukov.al@gmail.com;
ORCID: 0000-0001-8225-5901,
e-mail: irinazayats8gb@gmail.com
- Abstract. The purpose of the study:** to study the effect of iron deficiency anemia (IDA) on the risk of developing non-fatal cardiovascular events (acute myocardial infarction, progression of angina pectoris and chronic heart failure, tachyarrhythmias) in patients with coronary artery disease; to develop mathematical models for assessing the risk of developing non-fatal complications (acute myocardial infarction and progression of chronic heart failure) in patients with coronary artery disease, depending on the level of hemoglobin.
- Materials and methods.** The study involved 95 patients (men and women - 34/61 patients, respectively; average age - 64.9 years) with coronary artery disease who were hospitalized. In order to identify non-fatal complications of coronary artery disease and determine the causes of their occurrence, a retrospective analysis of the medical records of patients over the past 8 years was carried out.

To assess the effect of anemia (as an independent risk factor) on the development of cardiovascular complications, patients were divided into two groups: the main group consisted of 53 patients with concomitant anemia, and the control group consisted of 42 patients without concomitant anemia. Based on the analysis of medical documentation and subsequent statistical stratification, the main risk factors were identified, as well as their stratification influencing the development of complications, which formed the basis for the development of prognostic mathematical models. Statistical processing of the research materials was carried out using descriptive and analytical statistics methods.

Results. The results of a retrospective study showed an unfavorable effect of anemia on the rate of hospitalization for progression of myocardial ischemia, heart failure and the development of tachyarrhythmia; five predictors of the occurrence of probable myocardial infarction have been identified (experience of hypertension, hemoglobin level, total cholesterol level in blood serum, heart rate, pulse pressure) and six predictors of progression of chronic heart failure (age, duration of atrial fibrillation, presence of chronic kidney disease, clinical stage of heart failure, hemoglobin level, heart rate) in patients with coronary heart disease; these factors, as predictors of unfavorable prognosis, are included in a

mathematical model to assess the risk of acute myocardial infarction and progression of heart failure (crepitus in the lungs, hydrothorax, ascites, edema of the lower extremities).

Conclusions. Anemia contributes to an increase in the total number of hospitalizations due to cardiovascular diseases ($p < 0,001$) and is the main reason for more frequent hospitalizations associated with the progression of angina ($p < 0,001$), tachyarrhythmias ($p < 0,05$) and destabilization of chronic heart failure ($p < 0,05$). Five prognostic predictors of acute myocardial infarction and six predictors of probable progression of chronic heart failure were identified and stratified, which formed the basis of predictive models. The developed mathematical models of the probability of developing acute myocardial infarction and progression of chronic heart failure. Taking into account statistically significant indicators, a high risk of acute myocardial infarction occurs with a P value > 0.47 (Se = 87.9%, Sp = 96.8%, De = 93.7%), and the probability of progression of chronic heart failure - with a P > 0.43 (Se = 87.8%, Sp = 87.0%, De = 87.4%)

Keywords: ischemic heart disease, cardiovascular complications, chronic heart failure, anemia, prognosis.

Стаття надійшла в редакцію 21.08.2023 р.
Стаття прийнята до друку 26.09.2023 р.