

Валеев Марат Хазибович

**ТЕЧЕНИЕ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ  
ПОСЛЕ КАРДИОВЕРСИИ АМИОДАРОНОМ У ПАЦИЕНТОВ  
С ДЕФИЦИТОМ ЖЕЛЕЗА**

3.1.20. – Кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Хасанов Нияз Рустемович**

**Официальные оппоненты:**

**Тарасов Алексей Владимирович** – доктор медицинских наук, заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, г. Москва.

**Загидуллин Науфаль Шамилович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России, г. Уфа.

Ведущая организация: Федеральное бюджетное государственное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «19» сентября 2025 г. в 9:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.012.01 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49 и на сайте организации <https://kazangmu.ru>.

Автореферат разослан «    »                      2025г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор  
**Хасанова Гульшат Рашатовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

За последние два десятилетия были достигнуты большие успехи в лечении фибрилляции предсердий (ФП), однако более устойчивый долгосрочный эффект (строго определяемый как отсутствие ФП) при различных схемах лечения пока не преодолел верхний предел. При стандартизированном лечении вероятность достижения долгосрочной цели удержания синусового ритма составляет от 65% до 78% (A.C. Perino et al., 2019). Для достижения более высоких показателей успеха требуется лучшее понимание патофизиологических механизмов ФП. Недавние исследования показали, что нарушения обмена железа могут быть вовлечены в прогрессирование ФП. Аномальный метаболизм железа в кардиомиоцитах обеспечивает аритмогенные субстраты посредством различных механизмов, включая нарушение усвоения кальция, ремоделирование ионных каналов и чрезмерное воздействие окислительного стресса (M.K. Chung et al, 2020; Y. Fangetal et al.,2021).

Известно, что пациенты с ФП, осложненной анемией, с большей вероятностью подвергаются риску кровотечений, сердечно-сосудистых осложнений и смерти от всех причин (R. Krittayaphong et al., 2021). Когортные исследования предполагают, что анемия может быть связана с развитием впервые возникшей ФП (W.H. Limetal et al., 2020). Однако причины этих ассоциаций неясны, и исследований проведено мало. Распространенность анемии выше у пациентов с постоянной формой ФП по сравнению с пароксизмальной или персистирующей формами, что может быть свидетельством того, что дефицит железа (ДЖ) также способствует развитию ФП (M. Keskin et al., 2018). Поскольку ДЖ является наиболее частой причиной анемии, разумно предположить, что наиболее частым типом анемии у пациентов с ФП является железодефицитная анемия (ЖДА). Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше охарактеризовать распространенность ДЖ и ЖДА, а также оценить потенциальную значимость этих состояний для симптомов и осложнений ФП.

### Степень разработанности темы исследования

Проблему влияния различных факторов на возникновение, развитие и лечение ФП исследователи рассматривают длительное время. Установлено, что независимо от наличия или отсутствия анемии, ДЖ приводит к развитию сердечно-сосудистых осложнений, снижению качества жизни и повышению смертности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (A.J. Schwartz et al., 2019).

В научной литературе не так много исследований потенциального воздействия этих состояний на пациентов с ФП. Известно, что анемия и ДЖ могут приводить к значительной гипертрофии миокарда и расширению камер, что может предрасполагать как к сердечной недостаточности, так и к ФП (L.V. Voersmaetal et al., 2012).

В настоящее время исследования сосредоточены на роли железа и ДЖ у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ранее были опубликованы результаты исследования, направленного на лечение анемии у пациентов с сердечной недостаточностью, показавшие повышение уровня гемоглобина и фракции выброса левого желудочка при введении эритропоэтина и сахарозы железа (D.S. Silverberg et al., 2000). Известно также, что восполнение запасов железа само по себе может быть полезным у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ДЖ, независимо от анемии (P. Ponikowski et al., 2015).

Таким образом, связь между статусом железа и риском фибрилляции предсердий требует большего внимания. В этой связи, изучение особенностей медикаментозного восстановления и удержания синусового ритма у пациентов с пароксизмальной или персистирующей формой неклапанной фибрилляции предсердий в сочетании с железodefицитной анемией и дефицитом железа является актуальным.

Непосредственная роль ДЖ в развитии и течении ФП во влиянии на восстановление и удержание синусового ритма, остается неясной. Учитывая широкую распространенность ДЖ в популяции и тяжесть осложнений ФП, изучение особенностей результатов фармакологической кардиоверсии и

частоты развития повторных пароксизмов ФП у пациентов с ДЖ представляет существенный интерес.

### **Цель исследования**

Оптимизация прогноза развития повторных пароксизмов фибрилляции предсердий после медикаментозной кардиоверсии амиодароном у пациентов с дефицитом железа.

### **Задачи исследования**

1) Определить время до восстановления синусового ритма у пациентов с пароксизмальной формой неклапанной ФП и ДЖ в сравнении с пациентами с нормальным уровнем железа при кардиоверсии амиодароном.

2) Оценить дозы амиодарона, потребовавшиеся для восстановления синусового ритма у пациентов с пароксизмальной ФП и различным статусом железа при кардиоверсии амиодароном.

3) Изучить частоту и риск развития пароксизмов ФП у пациентов с ДЖ в сравнении с пациентами без дефицита железа в течение 12 месяцев после медикаментозной кардиоверсии амиодароном.

4) Определить частоту и риск развития повторных пароксизмов ФП после фармакологической кардиоверсии амиодароном у пациентов с ФП и ЖДА и у пациентов без анемии в течение 12 месяцев после медикаментозной кардиоверсии.

5) Сопоставить риски развития повторных пароксизмов ФП, ассоциированных с ДЖ и с железодефицитной анемией.

### **Научная новизна**

Впервые определено время до восстановления синусового ритма у пациентов с пароксизмальной ФП и ДЖ в сравнении с пациентами без ДЖ при кардиоверсии амиодароном. Впервые оценены дозы амиодарона, потребовавшиеся для восстановления синусового ритма у пациентов с пароксизмальной ФП и различным статусом железа при кардиоверсии амиодароном. Впервые оценена частота и риск развития пароксизмов ФП у пациентов с неклапанной ФП и ДЖ в сравнении с пациентами без ДЖ в течение 12 месяцев после

медикаментозной кардиоверсии. Впервые показано различие рисков развития повторных пароксизмов ФП в течение 12 месяцев после фармакологической кардиоверсии амиодароном, обусловленных наличием ДЖ и наличием ЖДА. Продемонстрирован большой риск развития повторных пароксизмов ФП у пациентов с ДЖ выше, чем у пациентов с ЖДА.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты научной работы могут быть использованы для уточнения прогноза развития повторных пароксизмов ФП после фармакологической кардиоверсии амиодароном, а также позволит использовать меньшую потребность в применяемой дозе амиодарона при купировании пароксизма ФП у пациентов с ДЖ и ЖДА. Доказано, что ДЖ оказывает большее влияние, чем ЖДА на риск развития рецидивов симптомных пароксизмов ФП.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа основана на использовании общенаучных и специализированных подходов, соответствующих требованиям надлежащей клинической практики. Методологическую основу исследования составляет последовательное применение методов научного анализа с учетом системного многоуровневого подхода к стратификации пациентов с ФП, включающего клинические, инструментальные, лабораторно-диагностические и статистические методы.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Требуется меньшее время и меньшие дозы амиодарона до восстановления синусового ритма у пациентов с пароксизмальной ФП и дефицитом железа в сравнении с пациентами без дефицита железа.

2. Частота и риск развития симптомных пароксизмов ФП у пациентов с дефицитом железа выше в сравнении с пациентами без дефицита железа в течение 12 месяцев после медикаментозной кардиоверсии.

3. Частота и риск развития симптомных пароксизмов ФП у пациентов с неклапанной ФП и железodefицитной анемией выше в сравнении с пациентами без анемии в течение 12 месяцев после медикаментозной кардиоверсии.

4. ДЖ оказывает большее влияние, чем анемия, на риск развития рецидивов симптомных пароксизмов ФП в течение 1 года после фармакологической кардиоверсии амиодароном.

### **Степень достоверности и апробация результатов работы**

Результаты работы докладывались на III Всероссийском Конгрессе клинической медицины с международным участием им. С.С. Зимницкого (Казань, 2022), конференции «Кардиология на марше!» и 63-й сессии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» (Москва, 2023), XV-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье человека в XXI веке. Качество жизни» (Казань, 2023), VI Международном конгрессе «Фундаментальная и клиническая электрофизиология. Актуальные вопросы современной медицины», посвященном А.Ф. Самойлову (Казань, 2023), научной сессии Американской ассоциации сердца (American Heart Association Scientific Sessions, Филадельфия, 2023), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2023).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, среди которых 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований.

### **Внедрение результатов работы**

Результаты научно-исследовательской работы внедрены в практику ведения пациентов в кардиологических отделениях ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7 имени М.Н. Садыкова» г. Казань, ГАУЗ «Пестречинская центральная районная больница» Республики Татарстан. Материалы диссертации используются в учебно-методическом процессе на кафедре пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

### **Личный вклад соискателя**

Диссертант провел обзор литературы по теме научной работы и определил факторы, влияющие на течение ФП. Автор производил набор изучаемой груп-

пы пациентов с фиксацией клинико-демографических, лабораторно инструментальных параметров. Статистический анализ и изложение результатов исследования также были выполнены непосредственно автором. Автором самостоятельно подготовлены к печати публикации по теме исследования.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 105 страниц, состоящую из следующих разделов: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы. В списке литературы представлено 176 источников, в том числе 35 работ отечественных и 141 – зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 11 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

В открытое наблюдательное проспективное одноцентровое исследование было включено 198 пациентов (медиана возраста 71 (63,2; 77) год), в т.ч. 120 (60,6%) мужчин и 78 (39,4%) женщин, с пароксизмальной формой ФП, последовательно госпитализированных в отделение кардиологии медико-санитарной части федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) Федеральный Университет» (МСЧ ПФУ) (г. Казань) в период с 2020 по 2021 гг. в связи с развитием пароксизма фибрилляции предсердий, развившийся до 48 часов от момента клинических проявлений, которым была проведена успешная фармакологическая кардиоверсия амиодароном. ФП была установлена по результатам электрокардиограмм (ЭКГ) согласно действующим рекомендациям Минздрава России (2020 г).

Критерии включения и критерии исключения в исследовательскую группу представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Критерии включения и критерии исключения

Критерии включения	Критерии исключения
<ul style="list-style-type: none"> <li>- возраст <math>\geq 18</math> лет;</li> <li>- наличие пароксизмальной формы неклапанной ФП;</li> <li>- длительность пароксизма ФП на момент госпитализации не более 48 часов;</li> <li>- проведение успешной фармакологической кардиоверсии амиодароном;</li> <li>- подписанное информированное согласие</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-уровень гемоглобина <math>&lt; 90</math> г/л;</li> <li>- клапанная болезнь сердца;</li> <li>-гипертрофическая кардиомиопатия;</li> <li>-дилатационная кардиомиопатия;</li> <li>-острый коронарный синдром в течение 1 месяца до пароксизма ФП;</li> <li>-клинически значимые кровотечения, сопровождавшиеся снижением уровня гемоглобина;</li> <li>-инсульт в течение последних 6 месяцев;</li> <li>-пациенты с активным онкологическим заболеванием, В<sub>12</sub>-дефицитной и другими анемиями, кроме железодефицитной;</li> <li>- пациенты без возможности наблюдения в исследовании в течение 12 месяцев;</li> <li>- развитие у пациента серьезного сердечно-сосудистого события (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт);</li> <li>- отзыв пациентом информированного согласия.</li> </ul>

На первые сутки госпитализации проводилась оценка пациентов на соответствие критериям включения/исключения и подписывалось информированное согласие. Пациенты, не восстановившие синусовый ритм, в исследование не включались. Проводилось клиническое обследование пациентов, включающее расспрос, осмотр, изучение лабораторных показателей крови на момент поступления. Всем пациентам при поступлении была зарегистрирована электрокардиограмма в 12 отведениях, эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась на первые сутки от момента поступления. В первый день госпитализации оценивалось количество лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов, проводилось определение количества гемоглобина, уровень гематокрита, ферритина, трансферрина, общая железосвязывающая способность (ОЖСС), коэффициент насыщения трансферина железом (КНТЖ), глюкозы, креатинина, мочевины, калия, тиреотропного гормона (ТТГ) и NT-pro BNP. Восстановление синусового ритма осуществлялось внутривенным введением амиодарона согласно действующей инструкции к препарату. Максимальная суточная доза

амиодарона составила 1200 мг. Регистрировалась доза амиодарона и время от начала его введения до восстановления синусового ритма.

ДЖ устанавливался при снижении уровня ферритина плазмы  $< 100$  мкг/л (абсолютный ДЖ) или  $100 - 299$  мкг/л при коэффициенте насыщения трансферрина железом (КНТЖ)  $< 20\%$  (относительный ДЖ). Снижение уровня гемоглобина  $< 130$  г/л у мужчин и  $< 120$  г/л у женщин рассматривалось по критериям Всемирной организации здравоохранения в качестве диагностического признака анемии. В соответствии со статусом железа пациенты распределялись в группу ДЖ или в группу с нормальным уровнем железа.

ДЖ устанавливался при снижении уровня ферритина плазмы  $< 100$  мкг/л (абсолютный ДЖ) или  $100 - 299$  мкг/л при коэффициенте насыщения трансферрина железом (КНТЖ)  $< 20\%$  (относительный ДЖ). Снижение уровня гемоглобина  $< 130$  г/л у мужчин и  $< 120$  г/л у женщин рассматривалось по критериям Всемирной организации здравоохранения в качестве диагностического признака анемии. В соответствии со статусом железа пациенты распределялись в группу ДЖ или в группу с нормальным уровнем железа.

### **Статистический анализ**

Статистическую обработку полученных данных выполняли при помощи пакета прикладных программ STATISTICA13.3 (StatSoft. Inc) с использованием критериев Шапиро–Уилка, t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса, коэффициента корреляции Пирсона, ранговой корреляции Спирмена,  $\chi^2$  Пирсона. Развитие рецидивов ФП в группах исследования оценивали методом Каплана-Мейера и модели пропорциональных рисков Кокса, для сравнения использовали тест отношения правдоподобий. Различия показателей считали статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ .

### **Дизайн исследования**

Длительность наблюдения – 12 месяцев, плановые визиты пациентов после кардиоверсии проводились ежемесячно. В течение всего периода наблюдения регистрировались случаи развития симптомных рецидивов ФП и неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений. Все пациенты завершили исследова-

ние. Первичной конечной точкой исследования было развитие рецидива ФП в течение 12 месяцев. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

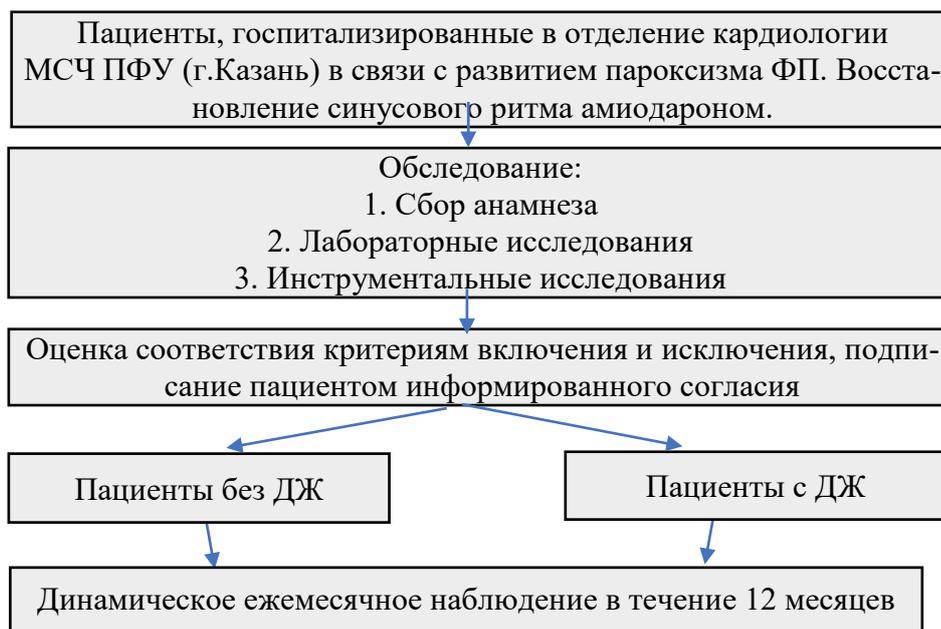


Рисунок 1 – Дизайн исследования

### Характеристика групп исследования

В исследование было включено 198 пациентов, которые были распределены на 2 группы. В 1 группу вошли 116 пациентов с ДЖ, 2 группу составили 82 пациента с нормальным статусом железа (таблица 2).

Таблица 2 – Клиническая характеристика изучаемой группы пациентов

Показатель	1 группа n = 116	2 группа n = 82	p
Возраст, лет Me (Q1; Q3)	73 (64,8; 79)	69 (63; 75)	0,008
Пол			0,185
ж, n (%)	75 (64,7)	45 (54,9)	–
м, n (%)	41 (35,3)	37 (45,1)	
ИМТ, кг/Ме (Q1; Q3)	26,0 (24,0; 27,9)	26,5 (24,5; 28,9)	0,318
САД, мм рт. ст. Me (Q1; Q3)	140 (130; 150)	138,5 (120; 145)	0,3051
ДАД, мм рт. ст. Me (Q1; Q3)	80 (80; 90)	80 (80; 90)	0,8438
АГ) n (%)	116 (100)	82 (100)	–
ИБС, n (%)	36 (43,9)	48 (41,4)	0,771
ИМ, n (%)	13 (11,2)	18 (21,9)	0,065
ХСН, n (%)	75 (64,7)	53 (64,6)	0,807
СД, n (%)	47 (40,5)	30 (36,6)	0,658
Инсульт, n (%)	8 (6,9)	0 (0)	0,022
ХОБЛ, n (%)	8 (6,9)	1 (1,2)	0,084
Гипотиреоз, n (%)	12 (10,3)	9 (11)	0,927

Примечание: ИМТ- индекс массы тела, САД- систолическое артериальное давление, ДАД- диастолическое артериальное давление (ДАД), АГ-

артериальная гипертензия, ИБС - ишемическая болезнь сердца, ИМ - инфаркт миокарда, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, СД - сахарный диабет, ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких.

По клиническим характеристикам обе группы были в целом сопоставимы между собой. Вместе с тем, в 1 группе 8 (6,9%) пациентов ранее перенесли инсульт, в то время как во 2 группе не было пациентов с перенесенным инсультом в анамнезе ( $p=0,022$ ).

### Результаты собственных исследований

Проведенные анализы крови продемонстрировали наличие у всех пациентов 1 группы абсолютного ДЖ и меньшие величины медианы числа эритроцитов, уровня гемоглобина, гематокрита, ферритина, КНТЖ и большие величины трансферрина плазмы и большую ОЖСС (Таблица 3).

Таблица 3 – Показатели лабораторных анализов групп пациентов

Показатель	1 группа n = 116 Me (Q1;Q3)	2 группа n = 82 Me (Q1; Q3)	p
Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	7 (5,8;8,3)	7 (6,1;8,3)	0,702
Тромбоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	270 (212,5;312)	267 (203,2;300,5)	0,404
Эритроциты ( $\times 10^{12}/\text{л}$ )	3,9 (3,6;4,3)	4,6 (4,3;5,2)	<0,0001
Гемоглобин, г/л	107 (99,8;115)	137 (130;143,8)	<0,0001
Гематокрит, %	33 (30,6;35,4)	42 (39,9;44)	<0,0001
ОЖСС, мкмоль/л	101 (100,2;101,8)	54,3 (48,7;57,9)	<0,0001
Ферритин, нг/мл	6,6 (5,8;7,3)	257,5 (246;274,3)	<0,0001
Трансферрин, г/л	8 (7,9;8,1)	3,3 (2,8;3,5)	<0,0001
КНТЖ, %	8,2 (7,6;8,9)	37,3 (31,7;41,6)	<0,0001
NT-proBNP, пг/мл	284,0 (145,0;497,5)	258,0 (136,0;507,5)	0,737
Глюкоза, ммоль/л	6,4 (5,3;7,9)	6,3 (5,3;7,7)	0,907
Креатинин, мкмоль/л	68,4 (61,0;79,8)	75,6 (61,2;84,1)	0,1574
Мочевина, ммоль/л	5,8 (4,8;7,0)	6,4 (5,2;7,4)	0,035
Калий, ммоль/л	4,1 (4,0;4,4)	4,2 (4,0;4,4)	0,397
ТТГ, мЕд/л	1,4 (0,8;3,0)	2,0 (0,9;3,1)	0,143

В 1 группе у 99 (85,3%) пациентов были выявлены признаки анемии. Во 2 группе наблюдалась более высокая медиана уровня мочевины плазмы крови по сравнению с 1 группой. За 12 месяцев наблюдения у пациентов 1 и 2

группы не наблюдалось статистически значимых изменений уровня гемоглобина в крови.

В обеих группах выявлено статистически значимое снижение уровня натрийуретического пептида (NT-pro BNP) через 1 месяц после кардиоверсии по сравнению с исходным. При этом статистически значимых различий в отношении данного показателя между группами выявлено не было.

Медиана массы миокарда левого желудочка в 1 группе составила 145 г, во 2 группе – 132,5 г ( $p=0,004$ ).

До госпитализации 38 (32,8%) пациентов в 1 группе и 37 (45,1%) пациентов во 2 группе ( $p = 0,106$ ) получали прямые оральные антикоагулянты. (Таблица 4).

Таблица 4 – Медикаментозная терапия в группах пациентов

Препараты	1 группа n = 116	2 группа n = 82	p
Пероральные антикоагулянты (ПОАК), n (%)	116 (100)	82 (100)	-
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА), n (%)	116 (100)	82 (100)	-
Бета-блокаторы, n (%)	88 (75,9)	67 (81,7)	0,420
Антагонисты кальция (АК), n (%)	12 (10,3)	10 (12,2)	0,859
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), n (%)	1 (0,9)	0 (0)	0,862
Статины, n (%)	42 (36,2)	35 (42,7)	0,440
Нитраты, n (%)	21 (18,1)	13 (15,9)	0,707
L-тироксин, n (%)	12 (10,3)	9 (11)	0,927
Сахароснижающие препараты, n (%)	50 (43,1)	29 (35,4)	0,344
Бронхолитики, n (%)	7 (6,1)	1 (1,2)	0,185

В 1 группе пациенты статистически значимо реже получали Бета-блокаторы до развития индексного пароксизма ФП. После проведенной кардиоверсии все пациенты получали прямые оральные антикоагулянты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов

ангиотензина II. Антиаритмические препараты не применялись, за исключением амиодарона для купирования рецидивов ФП.

Статистически значимых различий между группами в отношении характеристик фибрилляции предсердий и длительности заболевания выявлено не было.

Таким образом, согласно результатам общеклинического сравнения групп, было показано, что у всех пациентов 1 группы наблюдали абсолютный ДЖ и меньшие величины медианы числа эритроцитов, уровня гемоглобина, гематокрита, ферритина и трансферрина плазмы, КНТЖ и большую ОЖСС, по сравнению со 2 группой, а также в этой группе у 99 (85,3%) пациентов были выявлены признаки анемии. Во 2 группе анемии не было ни у одного из пациентов. У пациентов 1 группы наблюдалась большая масса миокарда левого желудочка, по сравнению со 2 группой. Только в 1 группе были пациенты, ранее перенесшие инсульт ( $p = 0,022$ , по сравнению со 2 группой).

#### **Время до восстановления синусового ритма в группах исследования**

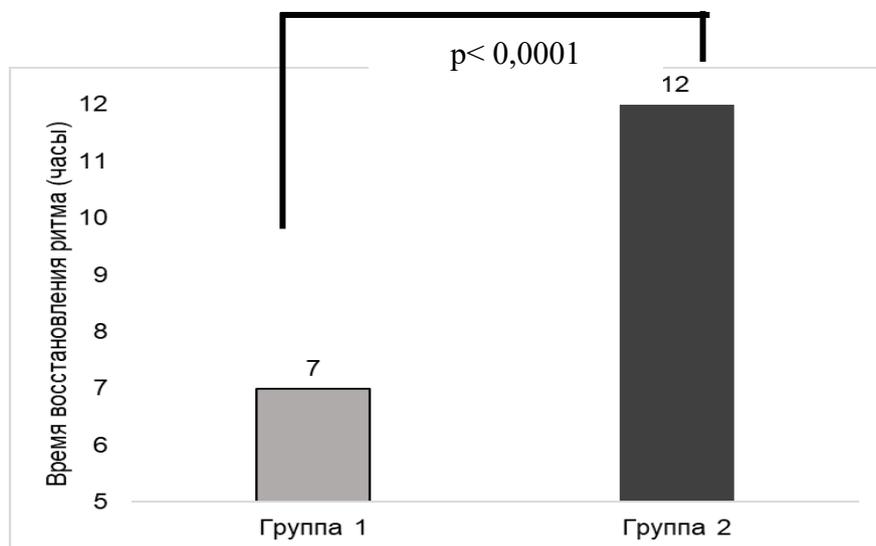


Рисунок 2 – Время до восстановления синусового ритма в 1 и 2 группах

Для восстановления синусового ритма в 1 группе потребовалась меньше времени от начала введения амиодарона до купирования пароксизма ФП по сравнению со 2 группой (медианы времени 7 (3–10) и 12 (9–18) часов соответственно,  $p < 0,001$ ) (см. рисунок 2).

### Дозы амиодарона, потребовавшиеся

#### для восстановления синусового ритма в группах исследования

Для восстановления синусового ритма в 1 группе пациентов потребовалась существенно меньшая доза амиодарона (рисунок 3).

Медианы доз амиодарона в 1 группе составили 450 (300; 600) мг и во 2 группе – 1000 (600;1200) мг ( $p < 0,001$ ).

При этом наблюдались определенные особенности в различии потребовавшихся для восстановления синусового ритма доз амиодарона у пациентов в группах с крупноволновой и мелковолновой формами ФП. Так, в 1 группе Ме дозы амиодарона, потребовавшаяся для восстановления синусового ритма, не отличалась у пациентов с крупноволновой и мелковолновой формами ФП 450 (350; 550) мг, то во 2 группе различия оказались значимыми. Во 2 группе у пациентов с крупноволновой формой ЭКГ Ме доз амиодарона составляла 600 (400; 800) мг, в то время как у пациентов с мелковолновой ЭКГ – 1000 (800;1150) мг ( $p < 0,001$ ).

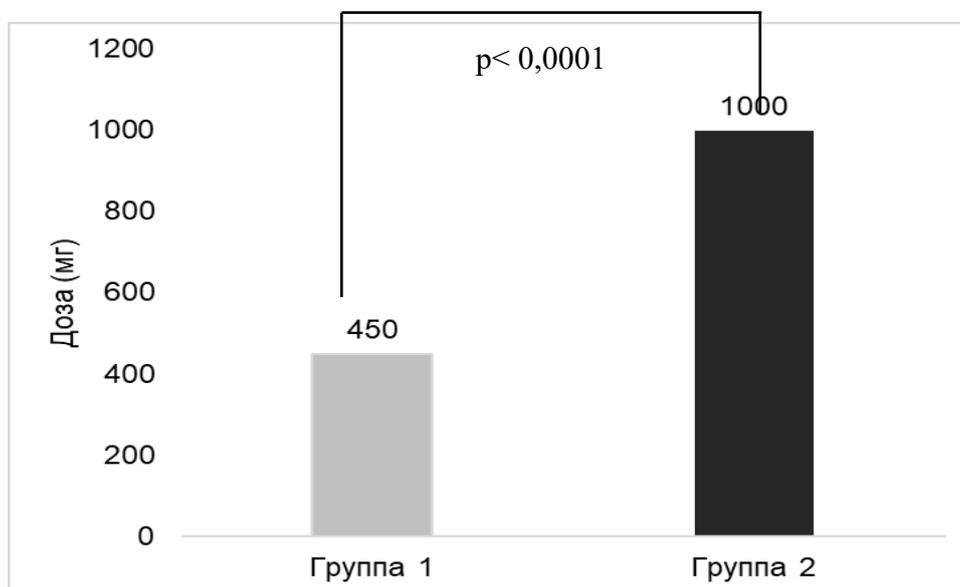


Рисунок 3 – Дозы амиодарона, потребовавшиеся для восстановления синусового ритма в 1 и 2 группах

Медианы доз амиодарона в 1 группе составили 450 (300; 600) мг и во 2 группе – 1000 (600;1200) мг ( $p < 0,001$ ).

Вместе с тем сохранялась общая закономерность: в 1 группе потребовалась меньшая доза амиодарона для купирования и крупноволновой и мелковолновой форм ФП по сравнению с пациентами во 2 группе ( $p < 0,001$ ) для любой из форм ФП). Таким образом, крупноволновая форма ФП была ассоциирована с меньшей потребовавшейся дозой амиодарона для восстановления ритма, чем при мелковолновой формой, только в группе пациентов с нормальным статусом железа.

#### **Длительность индексной госпитализации в группах исследования**

Длительность госпитализации среди пациентов 1 группы была значительно выше, чем во 2 группе (Ме продолжительности госпитализации составили 8 (7;8) суток и 7 (6;8) суток соответственно,  $p < 0,001$ ).

#### **Развитие повторных пароксизмов ФП в течение 12 месяцев наблюдения после восстановления у пациентов с синусовым ритмом**

За 12 месяцев наблюдения повторные пароксизмы ФП были зарегистрированы у 49 (42,2%) пациентов в 1 группе пациентов, в то время как во 2 группе – у 16 (19,5%) пациентов ( $p = 0,0008$ ), (Рисунок 4).

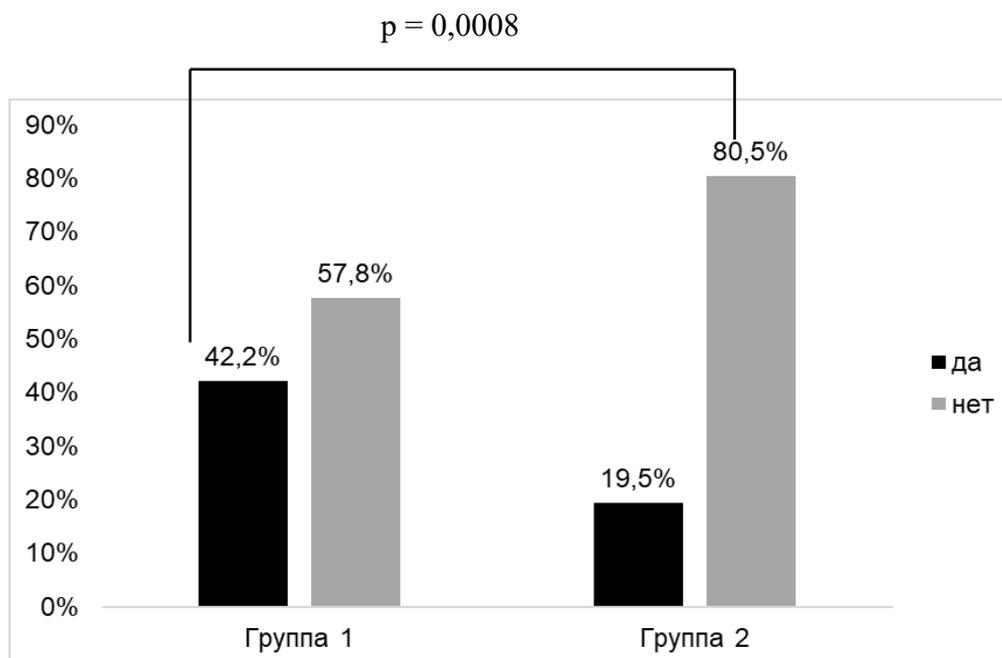


Рисунок 4 – Распределение случаев развития рецидивов в группах по месяцам

Отношение рисков развития пароксизмов ФП у пациентов с ДЖ составило 2,64 (95% ДИ: 1,5–4,65;  $p=0,0003$ ) (Рисунок 5)

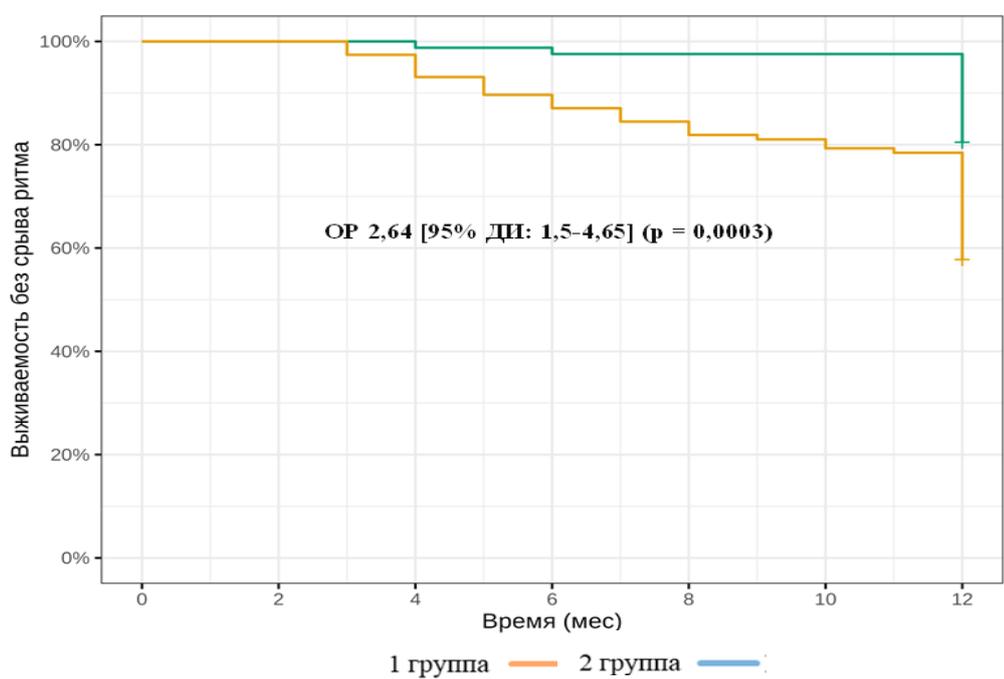


Рисунок 5 – Развитие рецидивов фибрилляции предсердий в 1 и 2 группах пациентов

### Развитие повторных пароксизмов ФП у пациентов с железодефицитной анемией

Для выявления роли анемии в развитии повторных пароксизмов ФП все пациенты были распределены на 2 группы. В группу А вошли 99 пациентов с нормальным уровнем гемоглобина, в том числе 59 (59,6%) женщин и 40 (40,4%) мужчин, группу Б составили 99 пациентов с анемией (уровень  $Hb < 130$  г/л у мужчин и  $< 120$  г/л у женщин в клиническом анализе крови), в том числе 61 (61,6%) женщин и 38 (38,4%) мужчин. У всех пациентов анемия была обусловлена дефицитом железа. Медиана возраста в группе А составила 66 (55,9;77,3) лет, в группе Б – 72 (61,3;83,5) года ( $p=0,003$ ), (Таблица 5). В группе было 8 (8,1%) пациентов, ранее перенесших инсульт, в группе А не было пациентов с инсультом в анамнезе ( $p = 0,018$ ). Гипотиреозом страдали в группе А 13 (13,1%) пациентов и в группе Б 8 (8,1%,  $p=0,046$ ) пациентов. В группе Б определялись меньшие величины медианы числа эритроцитов,

уровня гемоглобина, гематокрита, ферритина и трансферрина плазмы, КНТЖ и большая ОЖСС, по сравнению с группой А.

Таблица 5 – Клинико-демографические характеристики пациентов

Показатель	Группа А n = 99	Группа Б n = 99	p
Возраст, лет Me (Q1; Q3)	66 (55,9; 77,3)	72(61,3; 83,5)	0,0003
Пол			0,6627
ж, n (%)	59 (59,6%)	61 (61,6%)	
м, n (%)	40 (40,4%)	38 (38,4%)	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> Me (Q1; Q3)	26,5 (24,6; 28,7)	25,9 (23,9; 27,9)	0,2447
САД, мм рт. ст. Me (Q1; Q3)	137,0 (127,5; 150,0)	140,0 (120,0; 144,5)	0,3778
ДАД, мм рт. ст. Me (Q1; Q3)	82,0 (80,0; 90,0)	80,0 (80,0; 90,0)	0,4169
АГ, n (%)	99 (100%)	99 (100%)	-
ИБС, n (%)	38 (38,4%)	46 (46,5%)	0,291
ИМ, n (%)	13 (13,1%)	18 (18,2%)	0,161
ХСН, n (%)	54 (54,5%)	74 (74,7%)	0,212
СД, n (%)	31 (31,3%)	46 (46,5%)	0,125
Инсульг, n (%)	0 (0%)	8 (8,1%)	0,018
ХОБЛ, n (%)	7 (6,9%)	2 (1,9%)	0,082
Гипотиреоз, n (%)	8 (8,1%)	13 (13,1%)	0,046

При проведении биохимического анализа крови не было отмечено достоверных различий между группами пациентов по уровням глюкозы, креатинина, мочевины, калия и ТТГ (Таблица 6).

Таблица 6 – Результаты анализа крови пациентов

Показатель	Группа А n = 99 Me (Q1; Q3)	Группа Б n = 99 Me (Q1; Q3)	p
Лейкоциты ( $\times 10^9$ /л)	6,9 (5,7; 8,2)	7,1 (6,1; 8,7)	0,5196
Тромбоциты ( $\times 10^9$ /л)	270,0 (207,5; 302,5)	269,0 (210,5; 312,0)	0,6723
Эритроциты ( $\times 10^{12}$ /л)	4,6 (4,3; 5,2)	3,8 (3,6; 4,1)	<0,0001
Гемоглобин, г/л	135,0 (129,0; 143,0)	105,0 (98,0; 109,0)	<0,0001
Гематокрит, %	41,4 (39,6; 43,8)	32,4 (30,2; 33,6)	<0,0001
ОЖСС, мкмоль/л	54,0 (48,8; 57,5)	101,2 (100,7; 102,0)	<0,0001
Ферритин, нг/мл	257 (245; 271,6)	6,6 (6,2; 7,4)	<0,0001
Трансферрин, г/л	3,2 (2,8; 3,5)	8,0 (8,0; 8,1)	<0,0001
КНТЖ, %	36,5 (31,4; 41,0)	7,9 (7,4; 8,7)	<0,0001
NT-proBNP, пг/мл	234,0 (134,5; 471,5)	330,0 (141,0; 548,0)	0,3652
Глюкоза, ммоль/л	6,4 (5,3; 7,7)	6,3 (5,3; 8,1)	0,7688
Креатинин, мкмоль/л	74,1 (61,3; 83,8)	68,4 (61,0; 79,8)	0,1886
Мочевина, ммоль/л	6,2 (5,1; 7,2)	6,0 (4,7; 7,2)	0,3752
Калий, ммоль/л	4,2 (4,0; 4,4)	4,1 (4,0; 4,4)	0,4258
ТТГ, мЕд/л	2,0 (0,9; 3,2)	1,4 (0,8; 2,9)	0,1015

Установлена статистически значимая величина медианы массы миокарда левого желудочка у пациентов 2 группы, чем у пациентов 1 группы ( $p < 0,0001$ ).

Частота встречаемости диастолической дисфункции левого желудочка была выше у пациентов с анемией 73,7% против 54,5% в группе без анемии ( $p = 0,0074$ ). При сопоставлении пациентов с наличием ДЖ и без ДЖ различий по частоте встречаемости диастолической дисфункции обнаружено не было.

Пациентам с анемией требовалась меньшая доза амиодарона (медианы доз 450 (300;600) мг и 600 (450;1100 мг соответственно,  $p < 0,0001$ ) (рисунок 6).

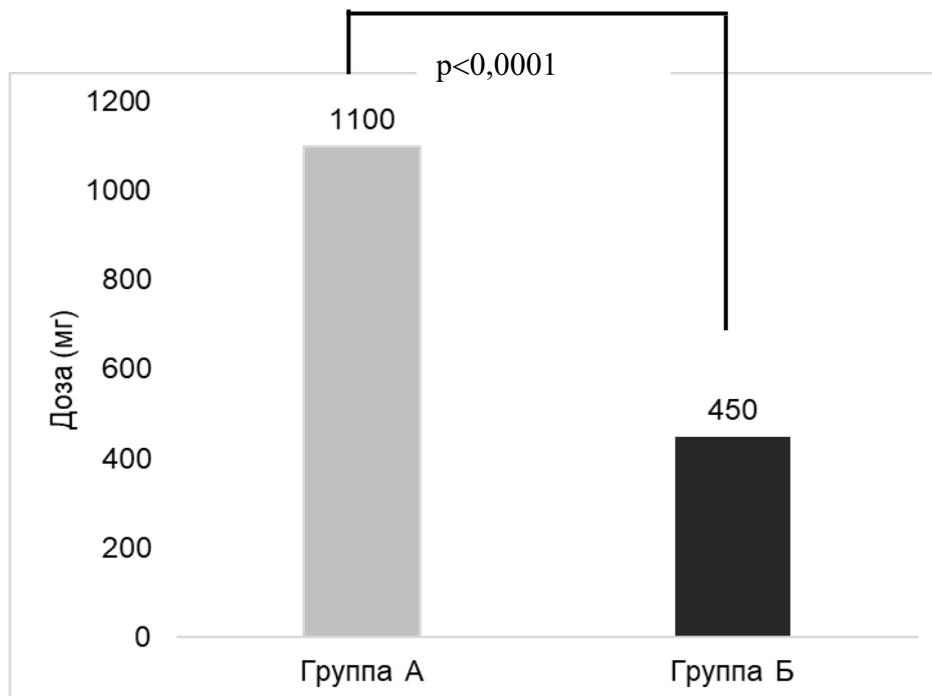


Рисунок 6 – Доза амиодарона, необходимая для восстановления синусового ритма

Для пациентов группы Б было характерно более быстрое восстановление синусового ритма, по сравнению с пациентами группы А (Ме времени 7 (2; 10) и 12 (7;17,2) часов соответственно,  $p < 0,0001$ ) (рисунок 7).

После проведенной кардиоверсии пациенты получали необходимое медикаментозное лечение в соответствии с индивидуальной клинической ситуацией.

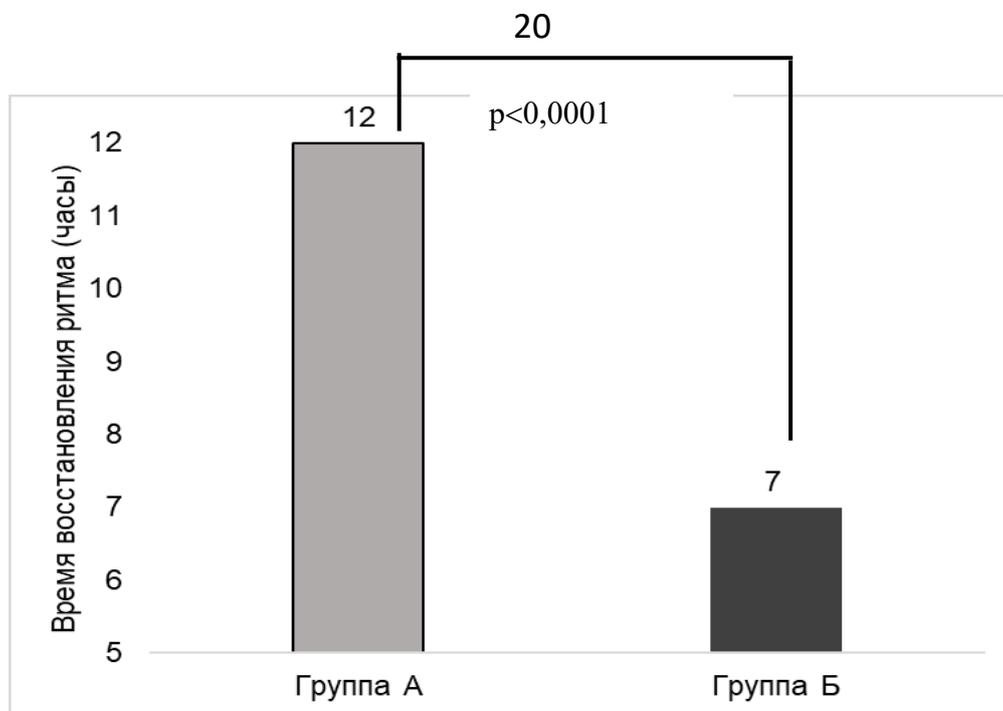


Рисунок 7 – Время до восстановления синусового ритма

Фармакологическая кардиоверсия у пациентов группы Б потребовала меньших доз амиодарона и меньшего времени для восстановления синусового ритма, чем в группе А. У пациентов с анемией наблюдалась статистически значимая более высокая частота симптомных рецидивов ФП в течение 12 месяцев наблюдения ( $p = 0,003$ ) (рисунок 8).

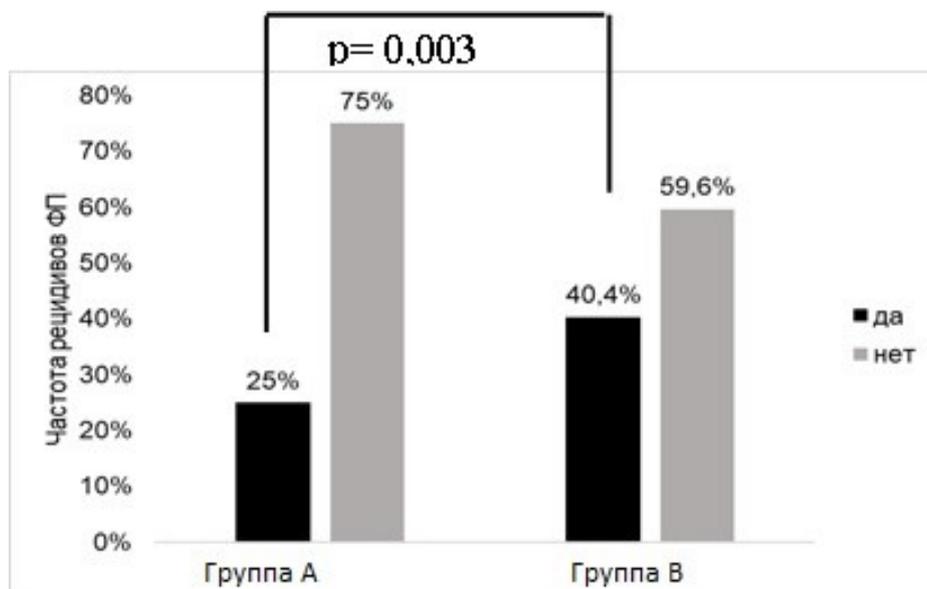


Рисунок 8 – Частота развития рецидивов ФП за 12 месяцев

В обеих группах все пациенты получали ПОАК и ИАПФ/БРА. Бета-блокаторы принимали 66,7% в группе А и 89,9%—в группе Б ( $p = 0,023$ ). Нит-

раты получали 12,1% и 22,2% пациентов в 1 и 2 группе, соответственно ( $p = 0,047$ ). Сахароснижающие препараты получали 28,3% пациентов группы А и 51,5% – в группе Б ( $p=0,039$ ).

Полученные результаты свидетельствуют о влиянии анемии на снижение способности удержания пациентами синусового ритма и увеличение числа рецидивов ФП у пациентов с анемией в течение 12 месяцев после фармакологической кардиоверсии амиодароном.

Анемия ассоциирована с учащением пароксизмов ФП (рисунок 9).

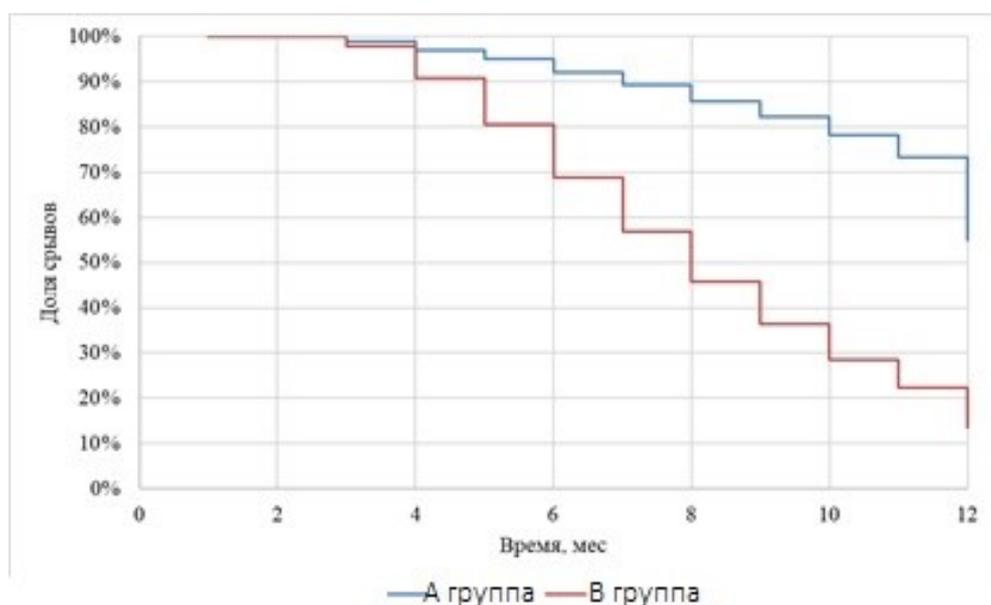


Рисунок 9 – Развитие пароксизмов фибрилляции предсердий в группах пациентов А и Б

Учитывая более высокий риск развития рецидивов ФП и у пациентов с ДЖ и у пациентов с анемией, было проведено сравнение рисков, обусловленных каждым из данных факторов. Анализ показал неравнозначность рисков рецидивов ФП, связанных с ДЖ и с анемией ( $p_{\text{для взаимодействия}} = 0,014$ ).

В течение 1 года после фармакологической кардиоверсии амиодароном ОР составил 1,87 [95% ДИ: 1,13–3,08],  $p=0,0143$  (рисунок 10).

Таким образом, можно говорить о большем влиянии ДЖ, на развитие рецидивов пароксизмов ФП в течение 1 года после фармакологической кардиоверсии амиодароном, чем анемии.

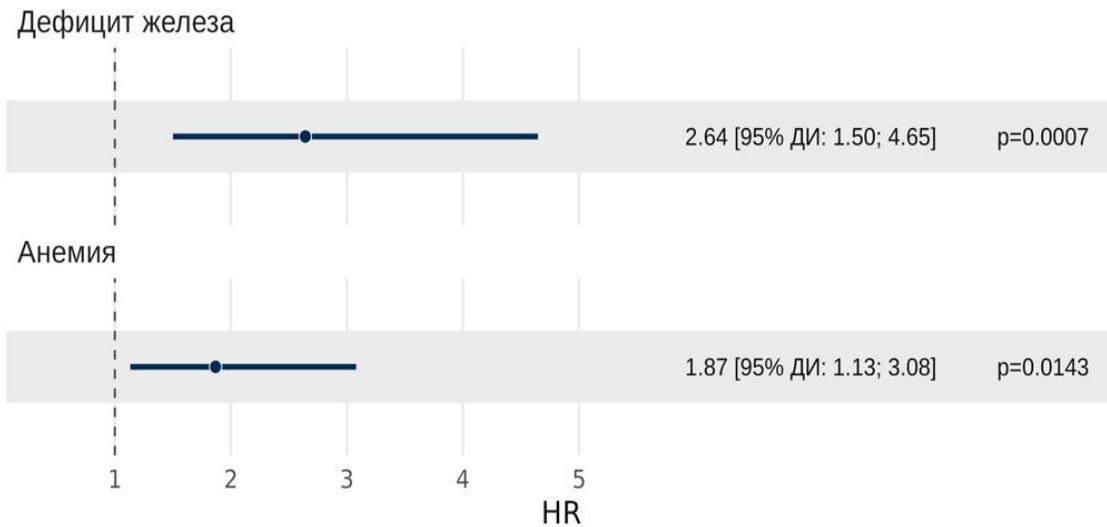


Рисунок 10 – Риски развития рецидивов пароксизмов ФП у пациентов с ДЖ и у пациентов с анемией

### Выводы

1. Для восстановления синусового ритма у пациентов с пароксизмальной ФП и дефицитом железа требовалось меньше времени от начала введения амиодарона до купирования пароксизма ФП по сравнению с пациентами с нормальным уровнем железа (медианы времени составили 7 (3; 10) и 12 (9; 18) часов, соответственно,  $p < 0,001$ ).

2. Для восстановления синусового ритма у пациентов с пароксизмальной ФП и дефицитом железа требовалась существенно меньшая доза амиодарона (медианы доз составили 450 (300; 600) мг и 1000 (600; 1200) мг соответственно,  $p < 0,001$ ), чем у пациентов с нормальным статусом железа.

3. ДЖ ассоциирован с учащением пароксизмов ФП в течение 1 года после фармакологической кардиоверсии амиодароном. За 12 месяцев наблюдения повторные пароксизмы ФП были зарегистрированы у 49 (42,2%) пациентов с ДЖ, в то время как в группе пациентов с нормальным уровнем железа – у 16 (19,5%) пациентов ( $p = 0,0008$ ); ОР 2,64 [95% ДИ: 1,5–4,65] ( $p = 0,0003$ ).

4. Железодефицитная анемия ассоциирована с учащением пароксизмов ФП в течение 1 года после фармакологической кардиоверсии амиодароном. За 12 месяцев наблюдения повторные пароксизмы ФП были зарегистрированы у 40 (40,4%) пациентов с ЖДА, в то время как в группе пациентов с нормальным уровнем гемоглобина – у 25 (25%) пациентов ( $p = 0,003$ );

ОР 1,87 [95% ДИ: 1,13–3,08], ( $p=0,0143$ ).

5. Сравнение рисков развития рецидивов ФП в течение 1 года после фармакологической кардиоверсии амиодароном, ассоциированных с ДЖ, независимо от наличия анемии, и с наличием ЖДА у пациентов с пароксизмальной ФП показал их неравнозначность ( $p_{\text{для взаимодействия}} = 0,014$ ). ДЖ оказывает большее влияние, чем ЖДА на риск развития рецидивов симптомных пароксизмов ФП.

### **Практические рекомендации**

1. С целью выявления пациентов более высокого риска развития рецидивов ФП в течение 1 года после фармакологической кардиоверсии амиодароном рекомендуется оценка статуса железа.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения влияния ДЖ на эффективность антиаритмической терапии. Для определения роли ДЖ и ЖДА в качестве прогностического фактора эффективности кардиоверсии и развития пароксизмов ФП необходимы дальнейшие исследования на большем объеме выборки и при более длительном периоде наблюдения. Новые данные могут повлиять на существующие подходы к ведению пациентов с ФП. Полученные результаты могут быть использованы для дальнейшего изучения эффективности лечения препаратами железа у пациентов с ДЖ или ЖДА и фибрилляцией предсердий.

**Список научных работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Валеев М. Х. Особенности восстановления синусового ритма у пациентов с неклапанной пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий и перенесенной инфекцией COVID-19 на фоне железодефицитной анемии / М. Х. Валеев, Н. Р. Хасанов // Казанский медицинский журнал. – 2022. – Т. 103, № 1. – С. 54 – 62.

2. Валеев М. Х. Удержание синусового ритма после фармакологической кардиоверсии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших COVID-пневмонию, может зависеть от объема поражения легких / М. Х. Валеев, Н. Р. Хасанов // Практическая медицина. – 2022. – Т. 20, № 1. – С. 89 – 92.

3. Валеев М. Х. Ассоциация дефицита железа с развитием рецидивов фибрилляции предсердий после фармакологической кардиоверсии / М. Х. Валеев, Н. Р. Хасанов // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № S2. – С. 31 – 37.

4. Валеев М. Х. Влияние дефицита железа на частоту развития пароксизмов фибрилляции предсердий в течение 12 месяцев у пациентов после фармакологической кардиоверсии / М. Х. Валеев, Д. Р. Хастиева, Н. Р. Хасанов // Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов. – Казань, 2023. С. - 55.

5. Валеев М. Х. Уровень NT-proBNP и некоторые параметры ЭХОКГ у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий с дефицитом железа / М. Х. Валеев, Д. Р. Хастиева, Н. Р. Хасанов // Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов. – Казань, 2023. – С. 102.

6. Association of Iron Deficiency With the Recurrence of Atrial Fibrillation After Pharmacological Cardioversion / M. Valeev, D. Khastieva, N. Tarasova, N. Khasanov // Circulation. – 2023. – Vol. 148. – P. 43.

7. Валеев М. Х. Ассоциация железодефицитной анемии с развитием пароксизмов фибрилляции предсердий в течение года после фармакологи-

**ческой кардиоверсии амиодароном / М. Х. Валеев, Н. Р. Хасанов // Казанский медицинский журнал. – 2024. – Т. 105, №3. – С. 357 – 365.**

## Список сокращений

- АГ – артериальная гипертония  
АД – артериальное давление  
АК –антагонисты кальция  
АМКР–антагонисты минералокортикоидных рецепторов  
ДАД– диастолическое артериальное давление  
ДЖ – дефицит железа  
ДИ – доверительный интервал  
ЖДА – железодефицитная анемия  
ИАПФ/БРА – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМ – инфаркт миокарда  
ИМТ –индекс массы тела  
КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом  
ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка  
ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки  
ОР – относительный риск  
ПОАК– прямые оральные антикоагулянты  
САД – систолическое артериальное давление  
СД – сахарный диабет  
ТТГ–тиреотропный гормон  
ФП – фибрилляция предсердий  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЧСС–частота сердечных сокращений  
ЭКГ –электрокардиограмма  
ЭхоКГ – эхокардиография