

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КАЗАНСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Валеев Марат Хазибович

**Течение неклапанной фибрилляции предсердий после кардиоверсии
амиодароном у пациентов с дефицитом железа**

3.1.20. Кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
профессор, доктор медицинских наук
Н.Р. Хасанов

Казань – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Распространенность ФП, этиология и патогенез пароксизмальной формы неклапанной фибрилляции предсердий.....	13
1.2 Механизмы развития фибрилляции предсердий	19
1.3 Лечение пароксизмальной или персистирующей формы неклапанной фибрилляции предсердий.....	26
1.4 Влияние уровня железа на развитие пароксизмов фибрилляции предсердий	36
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	48
2.1 Дизайн исследования	48
2.2 Методы исследования.....	52
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	55
3.1 Характеристика групп исследования	55
3.2 Время до восстановления синусового ритма в группах исследования	62
3.3 Дозы амиодарона, потребовавшиеся для восстановления синусового ритма в группах исследования.....	63
3.4 Длительность индексной госпитализации в группах исследования	65
3.5 Развитие повторных пароксизмов ФП в течение 12 месяцев наблюдения после восстановления у пациентов синусового ритма.....	67
3.6 Развитие повторных пароксизмов ФП у пациентов с железодефицитной анемией.....	70
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	79
ВЫВОДЫ	87
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	88
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	89
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	90
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	92
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	112

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Фибрилляция предсердий – самая распространенная разновидность наджелудочковой тахикардии. За последние два десятилетия были достигнуты огромные успехи в лечении фибрилляции предсердий (ФП), начиная с доказанной эффективности пероральных антикоагулянтов в профилактике инсульта и снижении смертности и заканчивая успешным использованием изоляции легочных вен у отдельных пациентов с ФП. При стандартизированном лечении вероятность достижения долгосрочной цели излечения ФП составляет от 65% до 78% [142]. Для достижения показателей успеха требуется лучшее понимание патофизиологических механизмов ФП.

Недавние исследования показали, что нарушения обмена железа оказывают влияние на 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 [123, 154, 173].

Растущее число исследований показало, что пациенты с ФП, осложненной анемией, с большей вероятностью подвергаются риску кровотечений, сердечных осложнений и смерти от всех причин [1, 2, 97]. Недавние когортные исследования также предполагают, что низкий уровень гемоглобина и анемия могут быть связаны с развитием впервые возникшей ФП [98]. Однако причины этих ассоциаций неясны, и количество исследований, оценивающих распространенность анемии у пациентов с ФП, ограничено. Возможные причины включают пожилой возраст пациента, субклиническую кровопотерю из-за хронического применения антикоагулянта, субклиническую перегрузку печени или желудочно-кишечного тракта [108]. Кроме того, распространенность анемии, по-видимому, выше у пациентов с постоянной формой ФП по сравнению с пароксизмальной или персистирующей формой

ФП, что может свидетельствовать о том, что дефицит железа (ДЖ) также способствует развитию ФП [108]. Несмотря на четкую взаимосвязь между анемией и неблагоприятными явлениями при ФП, существующие исследования в достаточной мере не определили взаимодействие ДЖ и ФП. Поскольку наиболее частой причиной анемии является ДЖ, можно предположить, что это наиболее частый тип анемии у пациентов с ФП. Необходимы дальнейшие исследования в различных группах населения, чтобы лучше охарактеризовать распространенность дефицита железа и железodefицитной анемии, а также оценить потенциальную значимость этих состояний для симптомов и осложнений ФП.

В настоящее время исследования сосредоточены на роли железа и дефицита железа у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Ранее были опубликованы результаты первого исследования, направленного на лечение анемии у пациентов с сердечной недостаточностью (СН), которые показали, что подкожное введение эритропоэтина в сочетании с внутривенным введением сахарозы железа улучшало уровень гемоглобина и фракцию выброса левого желудочка [163]. Результаты последующих исследований показали, что восполнение запасов железа само по себе может быть полезным у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ДЖ, независимо от анемии [59]. Действительно, опубликованная в 1981 году гипотеза, предполагающая, что железо обладает «кардиотоксическим» действием, с тех пор была поставлена под сомнение, и исследования показали, что дефицит железа является терапевтической мишенью не только у пациентов с СН, но и у пациентов с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как ишемическая болезнь сердца (ИБС) или легочная гипертензия, и, возможно, у тех, кто переносит кардиохирургические операции.

В последние годы обсуждается возможная роль дефицита железа в развитии ФП, однако данных пока недостаточно [1, 2]. Непосредственная роль ДЖ в развитии и течении ФП, во влиянии на восстановление и удержание синусового ритма остается неясной. Учитывая широкую распространенность

ДЖ в популяции тяжесть осложнений ФП, изучение особенностей результатов фармакологической кардиоверсии и частоты развития повторных пароксизмов ФП у пациентов с ДЖ представляет существенный интерес.

Степень разработанности темы исследования

Проблему влияния различных факторов на возникновение, развитие и лечение ФП исследователи рассматривают длительное время. Так, большое число работ посвящено когортным исследованиям распространенности ФП в популяциях, обращая внимание на такие показатели, как пол и возраст. Большое внимание уделяется связи ФП с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В научной литературе значительное внимание уделяется анализу воздействия ДЖ на формирование и прогрессирование ССЗ. Было выявлено, что проявления дефицита железа, включающие как его скрытую недостаточность, так и железодефицитную анемию, способствуют осложнённому течению сердечно-сосудистых заболеваний и становятся всё более распространёнными по мере старения популяции. Железодефицитная анемия (ЖДА), независимо от других факторов, определяется как автономный прогностический маркер неблагоприятных событий и развития кардиоваскулярной патологии [9]. Исследования свидетельствуют о том, что даже при отсутствии диагностированной анемии нехватка железа способна инициировать сердечно-сосудистые осложнения, приводить к сокращению продолжительности жизни и ухудшению самочувствия пациентов с данной категорией заболеваний, а фатальные исходы при этом становятся более вероятными [46]. Кроме того, железодефицитные состояния имеют высокую распространённость среди лиц с СН, причем их наличие отрицательно влияет на прогнозирование течения как хронической (ХСН), так и острой формы СН [43, 59].

Тем не менее, в научной литературе крайне мало исследований потенциального воздействия этих состояний на пациентов с ФП, несмотря на то

что ФП и СН обычно сосуществуют, имеют общие ключевые факторы риска, имеют схожие патофизиологические механизмы и предрасполагают друг к другу [108, 126, 153]. 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 [35]. Согласно информации, предоставленной японским регистром ФП, у лиц, страдающих одновременно анемией и ФП, отмечалась значительно большая частота сопутствующей патологии по сравнению с теми, у кого диагностирована только ФП [90]. Примечательно, что анемия в популяции пациентов с ФП встречается довольно часто [53]. Современные исследования с нарастающей степенью убедительности указывают на то, что анемия ассоциируется с увеличением вероятности возникновения геморрагических событий, прогрессированием сердечных осложнений и возрастанием общего риска летального исхода среди пациентов, страдающих ФП [47, 48, 138].

Однако причины ассоциаций дефицита железа и ФП остаются неясными и недостаточно изученными. Сегодня, несмотря на растущую распространенность как ФП, так и анемии с возрастом населения, информация о распространенности и влиянии дефицита железа на пациентов с ФП остается ограниченной.

Данные о ДЖ при ФП ограничены, но предварительные результаты указывают на то, что распространенность ДЖ может быть значительной и может коррелировать с тяжестью ФП и клиническими исходами. Хотя проведено ограниченное количество исследований на тему взаимосвязи ФП и ДЖ, однако и они могут повышать вероятность того, что анемия и дефицит железа могут быть терапевтическими мишенями у пациентов с ФП. Кроме того, этот потенциал подкрепляется тесной взаимосвязью между ФП и сердечной недостаточностью, где в настоящее время установлены роль и преимущества коррекции ДЖ.

Таким образом, сегодня существует потребность в исследованиях, оценивающих связь ДЖ и анемии с клиническими исходами и охарактеризовать

любое влияние ДЖ и анемии на течение и исходы ФП. Учитывая рост распространенности ФП во всем мире, ДЖ и анемия могут стать областью новой терапевтической стратегии, которую должны оценить будущие исследования.

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 амиодорана, 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 ассоциированных с железодефицитной анемией.

Научная новизна

Впервые определено время до восстановления синусового ритма у пациентов с пароксизмальной ФП и дефицитом железа в сравнении с

пациентами без дефицита железа при кардиоверсии амиодароном. Впервые оценены дозы амиодорана, потребовавшиеся для восстановления синусового ритма у пациентов с пароксизмальной ФП и различным статусом железа при кардиоверсии амиодароном. Впервые проведена оценка частоты и риска развития пароксизмов ФП у пациентов с неклапанной ФП с 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. Риск развития повторных пароксизмов ФП у пациентов с ДЖ, выше, чем у пациентов с анемией.

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 амиодорана 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

В исследование было включено 198 пациентов. По результатам определения наличия ДЖ пациенты были распределены на 2 группы. В 1 группу вошли 116 пациентов с ДЖ, в т.ч. 41 (35,3%) мужчина и 75 (64,7%) женщин, 2 группу составили 82 пациента с нормальным статусом железа, в т.ч. 37 (45,1%) мужчин и 45 (54,9%) женщин. Пациентов госпитализировали в приемный покой в отделение кардиологии медико-санитарной части федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) Федеральный Университет»(г. Казань) в связи с развитием пароксизма неклапанной ФП.

Фибрилляция предсердий была диагностирована по результатам электрокардиографического исследования (ЭКГ) согласно рекомендациям Минздрава России (2020 г.) [7]. У всех пациентов были собраны данные анамнеза, в том числе наличие симптомов ФП на момент госпитализации и их длительность, перенесенные и сопутствующие заболевания, прием лекарственных препаратов. Было проведено физикальное исследование, ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), осуществлялся забор крови на клинический и биохимический анализ крови. Анемия устанавливалась при снижении уровня гемоглобина <130 г/л у мужчин и <120 г/л у женщин, что рассматривалось по критериям Всемирной организации здравоохранения в качестве диагностического признака анемии. В соответствии с уровнем гемоглобина пациенты распределялись в группу пациентов с анемией или в группу с нормальным уровнем гемоглобина.

Восстановление синусового ритма проводили путем внутривенного введения амиодарона в дозе 5 мкг/кг, при необходимости суточная доза составляла до 1200 мкг. В ходе исследования фиксировалась вводимое количество амиодарона, время от начала медикаментозного лечения до восстановления синусового ритма.

Длительность наблюдения составила 12 месяцев. Пациенты посещали клинику каждый месяц в течении года. Все пациенты завершили исследование. В течение всего периода наблюдения фиксировались случаи развития симптомных пароксизмов ФП и неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений. Конечной точкой исследования было развитие у пациента пароксизма ФП.

Анализ статистических данных осуществлялся посредством программного обеспечения Statistica 13.3 (StatSoft. Inc). Проверка распределения количественных переменных на соответствие нормальному закону выполнялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. В ситуациях, когда распределение оказывалось нормальным, характеристики выражались как средние значения вместе с соответствующими стандартными отклонениями ($M \pm \sigma$). Если же данные не

подчинялись нормальному распределению, применялись показатели медианы со значениями 25-го и 75-го процентилей (Me (Q1; Q3)).

Для определения различий между средними при нормальности распределения применялся t-критерий Стьюдента, а в случаях выявления значимых отклонений от нормальности использовался U-критерий Манна–Уитни. В контексте анализа различий количественных данных без нормального распределения привлекался критерий Краскела–Уоллиса. Корреляционные связи между переменными, обладающими нормальным распределением, оценивались через коэффициент корреляции Пирсона; если распределение от нормы отклонялось, вычисления производились посредством коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Для сопоставления категориальных данных применяли χ^2 -критерий Пирсона с поправкой Йетса либо в случае необходимости — точный критерий Фишера. Оценка частотности развития пароксизмов фибрилляции предсердий в клинических группах на протяжении 12 месяцев наблюдения осуществлялась с помощью метода Каплана–Мейера. Значимость отличий между сравниваемыми показателями рассматривалась как достигшая статистического уровня при p-значении менее 0,05.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Положения выносимые на защиту

1. Требуется меньшее время и меньшие дозы амиодарона для 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 железодефицитной 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.

Личный вклад соискателя

Автором был осуществлён тщательный анализ существующих научных публикаций, что позволило выявить спектр факторов, оказывающих влияние на динамику развития ФП. В рамках формирования когорты исследуемых пациентов фиксировались разнообразные клинико-демографические показатели наряду с данными лабораторно-инструментального обследования. Непосредственное проведение статистических расчётов, детализированное рассмотрение полученных результатов и их системная интерпретация также входили в круг задач, выполненных диссертантом самостоятельно.

Апробация работы

Данные исследования были представлены на ряде мероприятий: доклады по теме прозвучали в ходе III Всероссийского Конгресса клинической медицины с международным участием им. С.С. Зимницкого, который прошёл в Казани в 2022 году, а также стали частью повестки конференции «Кардиология на марше!». Кроме того, материалы докладов были рассмотрены на 63-й сессии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова», проходившей в Москве в 2023 году.

В рамках XV-ой Всероссийской научно-практической конференции «Здоровье человека в XXI веке. Качество жизни», состоявшейся в Казани в 2023 году, обсуждения также были посвящены результатам работы. Тематические выступления были включены в программу VI Международного конгресса «Фундаментальная и клиническая электрофизиология. Актуальные вопросы современной медицины», приуроченного к памяти А.Ф. Самойлова (Казань, 2023). Результаты исследования стали предметом научного диалога на American Heart Association Scientific Sessions, завершившихся в Филадельфии в

2023 году, а также нашли отражение в программе Российского национального конгресса кардиологов (Москва, 2023).

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.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, среди которых 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 3 тезиса конференции.

Объем и структура диссертации

Рукопись диссертационного исследования, подготовленная на русском языке, насчитывает 113 страниц и включает такие структурные части, как обзор литературы, материалы с используемыми методами, аналитическая часть с результатами, оценку полученных данных, выводы, а также раздел с практическими рекомендациями. Количество литературных источников достигает 176; среди них 35 наименования составляют вклад отечественных специалистов, тогда как 141 публикация принадлежит зарубежным исследователям. Наглядность и структурированность документа обеспечиваются посредством 17 таблиц и 11 графических иллюстраций.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Распространенность ФП, этиология и патогенез пароксизмальной формы неклапанной фибрилляции предсердий

Фибрилляция предсердий – наиболее часто встречающееся нарушение ритма сердца. Ее распространенность в популяции составляет 5% у больных моложе 65 лет, увеличиваясь до 10% у тех, кто старше 80 лет [145].

Два наиболее крупных исследования, посвященных изучению частоты встречаемости ФП – Rotterdam Study (у мужчин и женщин старше 60 лет – 2,2 и 1,6/1000, соответственно) [143] и Renfrew/Paisley Study (1,9/1000 человек) [166], продемонстрировали значительную величину этих показателей в Европе, причем последнее исследование показало высокую частоту заболевания и у лиц среднего возраста.

В работе Сердечной Е.В. с соавторами [22] было проведено когортное ретроспективное исследование, в котором были проанализированы 2 778 случаев ФП за период с 1980 по 2004 гг. Пароксизмальную форму ФП имели 1 548 (53,7%) больных, персистирующую – 408 (14,1%), постоянную – 922 (32,0%). Было показано, что средняя распространенность ФП в общей популяции за 1980 – 2004 гг. составила 3,2 на 1000 человек. За 25 лет она увеличилась в 6 раз. Рассчитанный с учетом возрастнo-половой структуры исследуемой популяции показатель встречаемости ФП в России составил 1,1, что оказалось ощутимо ниже значений, зафиксированных в исследованиях Olmstaed Country (3,68) и Renfrew/Paisley Study (1,9); однако при этом в последнем случае авторы не осуществляли корректировку данных по возрасту и полу. При анализе данных относительно распространенности ФП в сопоставимых популяциях установлено, что частота данного состояния соответствовала данным Olmstaed Country [152], но была меньше, чем в рамках Framingham Heart Study [117].

Отмечается, что проблемы, связанные с выявлением ФП, в первую очередь могут быть причиной разницы в показателях. Возможно, на показатели частоты

ФП [150] повлияли расовая принадлежность обследованных и сопутствующие заболевания.

Рост доли населения старших возрастных категорий, в частности среди лиц от 70 до 79 лет, а также среди тех, кто перешагнул восьмидесятилетний рубеж, способствует глобальному увеличению частоты ФП. С учетом тенденции к увеличению средней продолжительности жизни прогнозируется масштабное распространение ФП, что описывается как формирующаяся «эпидемия». Особого внимания заслуживает анализ, осуществленный Мареевым Ю.В. совместно с соавторами [33], ими исследовалась распространённость ФП среди жителей европейских регионов страны, позволяя получить репрезентативные сведения о структуре данного состояния в российской популяции.

Всего были собраны данные о более чем 11000 пациентов. Согласно проведенным расчетам среди обследованных лиц в центральной части России у 2,04 % пациентов была выявлена ФП. То есть распространенность ФП достигает 2040 пациентов на 100 тысяч населения. Была отмечена разница по возрастам. Так, наименьшая встречаемость ФП составляла у лиц в возрасте до 40 лет (100 человек на 100000 населения), наибольшая – у лиц от 80 до 89 лет (9600 человек на 100000 населения).

Исследования демонстрируют, что распространённость ФП среди женской популяции превышает аналогичный показатель у мужчин примерно наполовину. Вместе с тем, необходимо принимать во внимание демографические изменения, при которых доля женщин увеличивается по мере старения населения, постепенно превосходя численность мужчин в соответствующих возрастных группах.

Это фактор, который влияет на встречаемость ФП среди старшего населения. Стандартизация данных среди возрастных групп позволила оценить встречаемость ФП как 18,95 и 21,33 на 1000 человек среди мужского и женского пола, соответственно [33]. При этом заболеваемость ФП часто встречается в совокупности с другими нарушениями сердечно-сосудистой системы и

увеличивается с возрастом [33]. В два раза возрастают риски заболеваемости ФП, если отмечается повышение артериального давления, то есть наличие артериальной гипертензии (АГ) [33]. Не было значимых различий в выявляемости ФП среди лиц с сахарным диабетом (СД), инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе или со стабильной стенокардии. Встречаемость ФП была примерно равной (8,24; 9,15 и 9,39% соответственно) [33]. При периферическом атеросклерозе и перемежающейся хромоте встречаемость ФП увеличивалась до 12,1%, но в целом у пациентов с атеросклерозом это значение составило 9,28%, что в 4,5 раза больше, чем в среднем в популяции [33]. Чаще всего ФП ассоциировалась с перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) и ХСН. Наибольшая встречаемость ФП (220 человек на 1000 населения) отмечалась у лиц с пороками сердца, но общее число таких пациентов было невысоким [33].

В иностранных работах отмечается широкий диапазон распространенности ФП среди стран, не относящихся к Европе и Северной Америке среди различных популяций (например, от 0,1% в Индии до 4% в Австралии) [50]. Это может объясняться возрастной динамикой населения, наличием факторов риска возникновения ФП, а также уровнем медицины и методами выявления ФП в разных странах. С другой стороны, в европейских и американских исследованиях встречаемость ФП схожа с данными отечественной науки. Например, в американской популяции среди взрослого населения выявляемость ФП составляет 2200 человек на 100000 населения [153]. Роттердамское исследование оценивало встречаемость ФП среди лиц от 55 лет и старше. Выявляемость ФП составила 5500 человек на 100000 населения среди лиц от 55 до 59 лет, а у лиц старше 85 лет этот показатель составил 17800 человек на 100000 населения [83, 143]. В исследовании ATRIA выявляемость ФП у взрослых составила 0,95 %, в то время как отмечалась дифференциация по возрасту. Если до 55 лет ФП встречалось у 100 человек на 100000 населения, то у лиц в возрасте 80 лет и старше показатель составил 9000 человек на 100000 населения [145].

С каждым годом в мире встречаемость ФП повышается, что может быть объяснено повышением доли пожилого населения, а также повышением встречаемости факторов риска развития ФП. Немаловажно и то, что совершенствуются алгоритмы и методы выявления ФП [36, 124, 160].

В отечественной работе по изучению популяции за более, чем 10-летний период наблюдений, было отмечено повышение случаев ФП. Так, изначальный уровень выявляемости у лиц от 45 до 69 лет составлял 1,6 %, при этом среди мужского пола данный показатель составлял 1,1%, а среди женского – 1,1 %.

Согласно данным, полученным в ходе однократной регистрации ЭКГ покоя, у представителей возрастной категории 55–84 года распространённость ФП достигала 4,2%, причём среди мужской части населения данный показатель был выше (6,1%), по сравнению с женской (3,0%). При анализе заболеваемости за тринадцатилетний период наблюдения за группой лиц 45–69 лет, у которых не выявлялось сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и не фиксировалось ранее диагностированной ФП, выявили ежегодное появление новых случаев данного состояния в расчёте 5600 на 100000 жителей.

Наиболее часто выявлялась пароксизмальная форма трепетаний предсердия (40%).

В общей популяции средний возраст обнаружения ВП был зафиксирован на уровне 69 лет с разбросом $\pm 6,93$ года, причем среди мужчин патология проявлялась примерно на два года раньше (в среднем $68 \pm 6,93$ лет), чем среди женщин, для которых этот показатель достигал $70,0 \pm 6,83$ лет. Анализируя временной промежуток до дебюта ФП среди лиц без ранее выявленных ССЗ и ФП, попавших в возрастную категорию 45–69 лет, были зафиксированы различия между полами: у мужчин средний срок составил $7,5 \pm 3,83$ года, среди женской совокупности данный интервал достигал $8,1 \pm 4,02$ года.

Итоговая распространенность ФП в исследуемой выборке, полученной интеграцией данных последовательных диспансерных наблюдений и идентификации новых случаев, составила 8,3%. Максимальная констатируемая

частота заболевания приходилась у мужчин на возраст 65–69 лет (11,4%), а для женщин через пять лет, то есть в 70–74-градусной возрастной прослойке, выросла до 12,0% (значимая разница, $p < 0,001$). Среди лиц старше 80 лет отмечалось уменьшение распространенности: среди мужчин – до 4,1%, у женщин – до 5,7%.

Если рассматривать динамику с учетом длительного – 13-летнего – периода наблюдения за популяцией Новосибирска в возрастной группе 45–69 лет, то выявлено увеличение встречаемости ФП с 1,6% до 8,3%. За этот временной отрезок было определено 473 впервые зарегистрированных случая ФП, при этом приблизительно 40% из них приходились на пароксизмальный вариант течения. Оценка возрастной специфики свидетельствует: в сибирской популяционной когорте значения распространенности ФП среди лиц 45–60 лет сопоставимы с результатами, полученными в рамках крупных национальных российских проектов и исследований, охватывающих североамериканское население. Существенное превышение уровня встречаемости наблюдается среди населения 60–74 лет относительно опубликованных эпидемиологических данных, а среди старшей возрастной категории отмечается тенденция к снижению показателя, вне зависимости от половой принадлежности [5].

В течение тринадцати лет наблюдения за популяцией, стартовый возраст которой варьировал от 45 до 69 лет, были зарегистрированы 473 случая впервые диагностированной фибрилляции предсердий (ФП), что составило 5,6% от общего числа участников, определённых посредством скринингов сердечно-сосудистых эпизодов и результатов двух последовательных циклов клинических обследований. Анализ распределения новых случаев ФП, стратифицированный по формам этого нарушения сердечного ритма, показал следующие пропорции: пароксизмальная форма регистрировалась в 38% случаев, на долю персистирующей приходилось 22%, а постоянная разновидность наблюдалась в 40% новых диагнозов. Инцидентность ФП демонстрировала тенденцию к нарастанию с увеличением возраста, достигая пикового уровня в когортной группе 70–74 года, после чего частота вновь

выявленных случаев начинала убывать. Гендерные различия также оказались значимыми — среди мужчин уровень регистраций новых случаев достигал 6,2%, превысив аналогичный показатель у представительниц женского пола, равный 5,2%, за исключением самой пожилой подгруппы старше 80 лет ($p < 0,001$). Характерно, что среди лиц младшего возраста преимущественно выявлялись пароксизмальные формы ФП, составлявшие половину всех зарегистрированных случаев в этом интервале ($p < 0,001$) [5].

Сравнительный анализ с данными Rotterdam Study — масштабного когортного исследования, сопоставимого по дизайну с российскими наблюдениями ($n=6808$, средний возраст $69,3 \pm 9,1$ года), отражает за семилетний срок 437 новых диагнозов ФП, что составляет 6,4% обследованных. Популяционная средняя величина частоты фибрилляции предсердий обнаружилась превышающей результаты исследований ATRIA и Framingham, однако оказалась ниже, чем в NAHIEE, и определялась на уровне 5,5%. Это значение варьировало от 0,7% у лиц 55–59 лет, через 5,2% среди мужчин и 2,9% у женщин в возрастной группе 60–69 лет, до максимальной доли 17,8% в категории старше 85 лет [143].

Было подсчитано, что к 2050 году от ФП в США будет страдать 6–12 миллионов человек, а к 2060 году в Европе – 17,9 миллиона человек. Фибрилляция предсердий является основным фактором риска ишемического инсульта и вызывает серьезное экономическое бремя наряду со значительной заболеваемостью и смертностью [64].

Lipri G. с соавторами провели анализ эпидемиологической информации из базы данных Global Health Data Exchange. По данным на 2017 г. было зарегистрировано 3,046 млн новых случаев ФП во всем мире. Расчетный уровень заболеваемости в 2017 г. (403 случая на миллион жителей) был на 31% выше, чем соответствующий показатель в 1997 г. Количество случаев ФП в мире составляет 37 574 случая (0,51% населения мира), распространенность увеличилась также на 33% за последние 20 лет. Наибольшее бремя наблюдается в странах с высоким социально-демографическим индексом, хотя наибольший

рост за последнее время произошел в странах со средним социально-демографическим индексом [124].

Таким образом, можно говорить о том, что частота и распространенность ФП будут продолжать расти в течение следующих 30 лет, особенно в странах со средним социально-демографическим индексом, становясь одной из крупнейших эпидемий и проблем общественного здравоохранения [69].

В соответствии с методологиями, использованными в исследовании Global Burden of Disease Study 2017, распространенность, заболеваемость и смертность от ФП были проанализированы по возрасту, полу, году, социально-демографическому индексу (SDI) и местоположению [91]. Процентный вклад основных факторов риска в стандартизированную по возрасту смертность от ФП измеряли по популяционным атрибутивным фракциям. В 2017 г. во всем мире было зарегистрировано 40,62 случаев ФП, что обусловило 287 241 смертей. Высокое систолическое артериальное давление было ведущим фактором риска стандартизированной по возрасту смертности от ФП (34,3% (95% доверительный интервал (ДИ) 27,4 – 41,5)) в 2017 г., за ним следовали высокий индекс массы тела (20,7% (95% ДИ 11,5 – 32,2)) и алкоголь (9,4% (95% ИН 7,0 – 12,2)).

Таким образом, ФП является серьезной проблемой современной медицины [57, 82].

1.2 Механизмы развития фибрилляции предсердий

Для того, чтобы трепетание предсердий развилось и сохранялось, как и для любой другой аритмии, необходимо присутствие фактора, который приводит к возникновению аритмии. Обязательным условием является наличие субстрата, поддерживающего аритмию [2, 64]. Чаще всего трепетание возникает при наличии структурного ремоделирования миокарда предсердий [72, 156]. Ремоделирование предсердий характеризуется пролиферацией и дифференцировкой фибробластов в миофибробласты с формированием фиброза [120]. Структурное ремоделирование приводит к электрической диссоциации между мышечными волокнами и локальной неоднородностью

проведения возбуждения. Этот электроанатомический субстрат вызывает появление множественных небольших очагов циркуляции возбуждения (re-entry), которые могут поддерживать аритмию [58, 168, 171]. В соответствии с теорией множества волн возбуждения ФП поддерживается в результате хаотичного проведения независимых мелких кругов возбуждения по сократительной мускулатуре предсердий. Если число волновых фронтов не снижается до критического уровня, множественные мелкие волны активации обеспечивают сохранение аритмии; при этом развивается феномен, когда «фибрилляция предсердий поддерживает фибрилляцию предсердий» [16, 30, 89].

Наиболее важную роль в возникновении и поддержании пароксизмальной ФП играет структура легочных вен, ткань которых характеризуется более коротким рефрактерным периодом [147]. Абляция участков с преобладанием высокой частоты импульсации, которые чаще всего локализуются в области соединения легочных вен с левым предсердием, приводит к нарастающему удлинению длительности цикла ФП и восстановлению синусового ритма у больных с пароксизмальной ФП [2, 7].

Часто невозможно определить точный фактор, который способствовал возникновению ФП. Однако, исследователи выделяют ряд патологий, сопряженных с высоким риском возникновения аритмий.

Среди них выделяют:

1) Врожденные или приобретенные пороки сердечно-сосудистой системы [28].

2) Высокое артериальное давление приводит к увеличению вероятности возникновения ФП, а также провоцирует появление тромбов [6, 24].

3) У пятой части всех пациентов с ФП выявляется ишемическая болезнь сердца (ИБС). В этом случае патогенез обусловлен в том числе из-за недостаточного снабжения кровью ткани предсердий [10].

4) Клинически выраженная сердечная недостаточность II – IV функционального класса по NYHA. ФП встречается у 30 – 40% пациентов с

сердечной недостаточностью III – IV ФК. При этом возможно как развитие ФП на фоне уже существующей сердечной недостаточности (из-за увеличения давления в предсердиях и перегрузки объемом, вторичной дисфункции клапанов сердца и хронической активации нейрогуморальных систем), так и обратный механизм (тахикардическая кардиомиопатия или декомпенсация сердечной недостаточности вследствие ФП) [29, 119].

5) Заболевания щитовидной железы. В когортных исследованиях выявляемость дисфункции щитовидной железы не является высокой, однако даже субклиническая дисфункция данного органа может приводить к сбоям в сердечном ритме [31, 164].

6) Возраст. Популяционные исследования показали, что при достижении 40 лет увеличивается выявляемость ФП [75, 175].

7) Высокий индекс массы тела встречается у четверти пациентов с ФП. Выявлено, что имеется прямая зависимость между количеством жировой ткани в теле и риском возникновения ФП. Предполагается, что воспалительные процессы в жировой ткани оказывают влияние на мышечную ткань сердца [135, 169].

8) У каждого пятого пациента с ФП отмечается сахарный диабет (СД), который влияет на сердечную ткань, вызывая её повреждения [54, 139].

9) Патология, при которой возникают периодические остановки дыхания во сне также считаются одним из триггеров развития ФП. Это связано с тем, что во время кратковременной остановки дыхания повышается давление в предсердиях. Кроме того, обструктивное апноэ во сне зачастую сопровождается наличием сопутствующих патологий, таких как АГ, СД и пороков сердца [67, 136].

К числу условий, оказывающих значительное влияние на возникновение ФП, относят: наличие межпредсердного дефекта, принадлежность к мужскому полу, нарушения вегетативной регуляции, поражение сердечной мышцы, перенесённый инфаркт миокарда, воспалительные процессы миокарда, ревматическое поражение клапанного аппарата, проявления синдрома

дисфункции синусового узла, затяжные заболевания респираторной системы, развитие пневмонии, применение некоторых медикаментозных средств — с преобладанием симпатомиметиков, возникновение эмболии в легочных сосудах, выраженные психоэмоциональные перегрузки, избыточное употребление напитков с кофеином, пристрастие к курению, наличие гипоксических состояний, а также частое использование алкоголя и кокаина [49, 94, 131, 167].

В формировании и стабилизации фибрилляции предсердий ключевым элементом выступает присутствие электрической неоднородности, то есть анизотропии, в возбуждающихся слоях миокарда предсердий, наряду с диссоциацией электрофизиологических свойств между эпикардальными и эндокардальными клетками сердечной ткани [1, 32]. Указанные первичные функциональные перестройки со временем становятся катализаторами развития морфологических преобразований.

Для реализации персистирующего варианта фибрилляции предсердий требуются два взаимосвязанных компонента: наличие иницирующих (или триггерных) стимулов аритмогенного характера [77, 84] и сформированный аритмогенный субстрат, способный автономно поддерживать патологическую электрическую активность [26, 68].

Практически в 95% зарегистрированных эпизодов запуск фибрилляции связывают с аномально частыми электрическими импульсами в области впадения легочных вен; такие эпизоды обычно проявляются на ЭКГ множественной ранней предсердной экстрасистолей (характеризующейся феноменом «R на T») и/или короткими сериями предсердной тахикардии, как с единственным фокусом, так и с полифокальными хаотичными выбросами. Гораздо реже в роли пускового стимула фибрилляции предсердий выступают экстрасистолические импульсы, исходящие из устьев полых вен, или единичные предсердные экстрасистолы.

С электрофизиологической позиции источниками очаговой активности, обнаруживаемой в легочных и полых венах, служит как триггерная

импульсация, так и повторяющийся повторный вход, или re-entry, развивающийся непосредственно в мышечных волокнах, формирующих стенки мест впадения венозных сосудов в предсердные отделы [26, 137].

В научном сообществе активно обсуждаются две конкурирующие электрофизиологические теории относительно механизмов автономного существования фибрилляции предсердий. Согласно первой из них, ключевую роль играют один или несколько роторных источников с высокой частотой, локализованные либо в предсердиях, либо в области легочных вен, причем инициация и распространение электрических сигналов в окружающий миокард осуществляется по неизменно изменяющимся траекториям. Другая гипотеза предполагает хаотичную циркуляцию множества микро-re-entry волн, следование которых по непредсказуемым маршрутам в пределах предсердий связано с их неупорядоченным движением [81].

Структурно-функциональные трансформации миокарда предсердий формируют устойчивый аритмогенный субстрат, необходимый для длительного существования и самоподдержания фибрилляции предсердий [18]. К числу ключевых морфологических изменений, протекающих в предсердном миокарде и способствующих формированию условий для возникновения ФП, относятся пролиферация фиброзной ткани, усиление процессов воспаления, запрограммированная гибель клеточных элементов (апоптоз), а также гипертрофические перестройки кардиомиоцитов [15].

Наиболее значимым фактором, способным активировать латентный субстрат фибрилляции предсердий под воздействием определённых инициаторов, выявлен дисбаланс вегетативной регуляции, оказывающий влияние на электрофизиологические свойства предсердного миокарда [11, 174].

В большинстве клинических сценариев процессы ремоделирования, затрагивающие правое предсердие, обнаруживаются синхронно с аналогичными изменениями левого предсердия. Это возможно как в силу

особенностей кровотока при различных заболеваниях, так и вследствие сопутствующих патологических состояний [8, 121].

В процессе формирования эмбриона в определённых зонах предсердий закладывается врождённая неоднородность тканевых структур, состоящих из кардиомиоцитов и клеток соединительной ткани. Специфическая тканевая гетерогенность появляется преимущественно в области межвенозного перешейка, что обусловлено унифицированным происхождением полых вен из первоначального сосудистого эмбрионального комплекса. Аналогичные процессы развиваются на гребне межпредсердной перегородки и в местах вхождения легочных вен, внедрение которых осуществляется в сформированную стенку левого предсердия.

При структурных трансформациях анатомии левого предсердия именно устья легочных вен становятся первичной зоной образования микропетель re-entry, создавая основу для аритмогенного субстрата [87]. Распространение микропетель re-entry по всей площади предсердной ткани становится заметным лишь при затяжном течении аритмии и значительных морфологических изменениях стенки предсердия [96].

Исследования показывают, что около трети случаев аритмии обусловлены наследственной предрасположенностью [52]. Наличие фибрилляции предсердий у ближайших членов семьи удваивает вероятность её развития, включая молодых людей. В 1997 году обнаружение аутосомно-доминантного наследуемого локуса впервые позволило связать генетический фон с формированием семейной формы пароксизмальной фибрилляции предсердий [51]. Недавние генетические находки расширили перечень соответствующих локусов до трёх (4q25, 16q22, 1q21), каждый из которых ассоциируется с риском возникновения данной патологии [51]. Было идентифицировано несколько моногенных наследственных вариантов, взаимосвязанных с мутациями в участках генома, кодирующих белки калиевых

(KCNQ1, KCNE2, KCNJ2, KCNA5) и натриевых (SCN5A, K(ATP), ABCC9, а также connexin 40 (GJA5)) ионных каналов [118].

Продолжающиеся исследования генома при ФП раскрывают сложную и многоуровневую архитектуру наследования заболевания. Полногеномные ассоциативные анализы (GWAS) обнаружили распространённые аллели в девяти регионах генома, которые, несмотря на определённую связь с ФП (KCNN3, PRRX1, PITX2 – наиболее прочная ассоциация –, WNT8A, CAV1, C9orf3, SYNE2, HCN4, ZFHX3), не отражают всю совокупную генетическую уязвимость к болезни. В то же время редкие аллели, которые традиционные GWAS не выявляют, по всей видимости, также играют заметную роль в наследственном факторе риска развития фибрилляции предсердий [133].

Фибрилляция предсердий, в отсутствие поражения клапанного аппарата, чаще всего инициируется такими факторами, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, патологии миокарда неишемического генеза, гиперфункция щитовидной железы, наличие феохромоцитомы, нарушения углеводного обмена по типу сахарного диабета, пристрастие к алкоголю, избыточный вес, эпизоды ночного апноэ, снижение концентрации калия в сыворотке крови, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, равно как и разнообразные формы наджелудочковых тахикардий с механизмом реципрокности. Помимо этого, в ряде исследований была обнаружена связь между наследственными особенностями и риском развития ФП.

При ФП в большинстве случаев развивается процесс структурного и электрического ремоделирования предсердий. Для того, чтобы ФП возникла и поддерживалась, необходимо сочетание трех компонентов: триггеров, приводящих к нарушению нормального ритма сердца; аритмогенный субстрат, который самостоятельно поддерживал бы аритмию; факторы риска, индивидуальные для каждого отдельного пациента, влияющие на возникновение и прогрессирование ФП.

1.3 Лечение пароксизмальной или персистирующей формы неклапанной фибрилляции предсердий

Несмотря на значимый прогресс в лечении пациентов с ФП, данная патология продолжает быть одной из частых причин острого нарушения мозгового кровообращения, сердечной недостаточности и внезапной смертности. Чтобы увеличить выживаемость пациентов с ФП и поддерживать высокое качество жизни, в научном сообществе постоянно генерируется и публикуется новая информация, отражающая значимые достижения в этом вопросе [39, 86, 102].

Лечение ФП включают в себя контроль частоты сердечных сокращений при помощи лекарственных препаратов или контроль ритма при помощи фармакологической или электрической кардиоверсии, либо абляции субстрата фибрилляции предсердий.

У пациентов с ФП любой длительности для контроля симптомов и предотвращения тахикардия-индуцируемой кардиомиопатии требуется контроль частоты сердечных сокращений (обычно < 100 ударов в минуту в покое).

Для острых пароксизмов с быстрым ритмом (140 – 160 ударов в минуту) применяют препараты, блокирующие АВ-узел или замедляющие/блокирующие поступление ионов Na^+ через мембранные каналы кардиомиоцитов [12].

Пациентам с сердечной недостаточностью или другими нарушениями гемодинамики показано восстановление синусового ритма с целью улучшения сердечного выброса. В других случаях восстановление синусового ритма оптимально, однако антиаритмические препараты, используемые для купирования (классов Ia, Ic и III), имеют риск побочных эффектов и могут повышать смертность [12].

Препараты для восстановления синусового ритма у пациентов с ФП включают Ia-класс (прокаинамид, хинидин, дизопирамид), Ic (флекаинид,

пропафенон) и III класс (амиодарон, дофетилид, дронедазон, ибутилид, соталол, вернакалант) антиаритмиков.

В целом, для лечения пациентов с ФП и трепетанием предсердий (ТП) рекомендованы две альтернативные терапевтические стратегии:

1) снижение частоты сокращений желудочков на фоне сохраняющейся ФП/ТП, т.н. «контроль частоты», предполагающий применение ритм-урежающих лекарственных средств и воздержание от собственно противоаритмического лечения;

2) восстановление (при необходимости) и как можно более длительное сохранение синусового ритма средствами лекарственного противоаритмического лечения, т.н. «контроль ритма сердца» [3].

Лечение пациентов с ФП проводится с целью уменьшения выраженности симптомов ФП, улучшения гемодинамических показателей, профилактики возможных осложнений. Равнозначность стратегий «контроля частоты» и «контроля ритма» в лечении пациентов с ФП определяется отсутствием различий в частоте развития исходов заболевания:

- прогрессирования сердечной недостаточности;
- повторных госпитализаций;
- случаев смерти от сердечно-сосудистых и иных причин [20].

В связи с высокой распространенностью, лечение ФП имеет исключительную актуальность [88]. Поскольку за последние десятилетия варианты ведения пациентов с ФП изменились, выбор персонализированной терапии, варьирующийся от более или менее «выжидательной» стратегии в лечении ФП до различных интервенционных, более агрессивных методов, вызвал дебаты о смене парадигмы ведения пациентов с ФП [68].

По данной проблеме сегодня наметилась тенденция признания превосходства контроля ритма над контролем ЧСС [76]. Происходит смещение вектора использования терапии контроля ритма с терапии, управляемой симптомами, согласно текущим руководствам, на стратегию снижения риска, направленную на восстановление и поддержание синусового ритма. У

пациентов с контролем ритма ремоделирование предсердий может быть меньше, чем у пациентов с контролем ЧСС. Снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в результате тщательного контроля ритма, вероятно, обусловлено одновременно эффективностью методов ритм-управления и уменьшением выраженности фибрилляции предсердий. EAST-AFNET 4 был сконструирован для проверки предположения о том, что раннее вмешательство посредством ритм-контроля, инициализированное вскоре после выявления фибрилляции предсердий, способно уменьшить вероятность тяжелых осложнений в сравнении со стандартной тактикой позднего перехода к ритм-контролю.

Это многоцентровое исследование включало 2 789 лиц с впервые выявленной ФП (диагноз установлен менее чем за год до инклюзии), имеющих сопутствующие сердечно-сосудистые патологии: пожилой возраст (более 75 лет), перенесённые транзиторные ишемические атаки или инсульт, а также, при отсутствии указанных состояний — соответствие по крайней мере двум дополнительным критериям, включающим: возраст свыше 65 лет, женский пол, наличие хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, сахарного диабета, выраженного атеросклероза коронарных артерий, хронической почечной дисфункции стадий 3–4 или гипертрофии миокарда левого желудочка.

Среди включённых в исследование медианный промежуток от момента подтверждения ФП до момента рандомизации составлял 36 суток. Участники, получившие назначение ранней стратегии ритм-контроля (РКР), преимущественно проходили лечение антиаритмическими медикаментами в 87% случаев; катетерная абляция рекомендовалась изначально 9% пациентам и проводилась у 19% в течение двухлетнего периода наблюдения. По итогам 5,1 года, медианное время наблюдения, наблюдалось статистически значимое сокращение встречаемости агрегированной первичной конечной точки - объёмной совокупности, включающей сердечно-сосудистую летальность,

ишемический инсульт, неотложную госпитализацию по причине декомпенсации сердечной недостаточности или острого коронарного синдрома.

Суммарное уменьшение риска составило 21%: рассчитанный относительный риск 0,79 (95% ДИ: 0,66–0,94; $p = 0,005$). Примечательно, что преимущество раннего контроля ритма проявилось в достоверном снижении частоты смерти от сердечно-сосудистых патологий (ОР 0,72; 95% ДИ: 0,52–0,98), равно как и уменьшении вероятности инсульта (ОР 0,65; 95% ДИ: 0,44–0,97), по сравнению с консервативными подходами [34]. При этом исследовательская группа подчёркивает: несмотря на убедительные данные, пока не следует рекомендовать немедленный ритм-контроль абсолютно всем пациентам с установленной фибрилляцией предсердий.

Контроль ритма может вызвать опасения по поводу возможности подтверждения результатов исследований в рутинной практике, включая важные вопросы определения «раннего» и «успешного» восстановления синусового ритма, а также вопроса о противопоставлении антиаритмических препаратов катетерной аблации [53].

У пациентов старше 65 лет в знаковом исследовании AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Sinus Rhythm Management) сообщалось о несущественной разнице между стратегиями контроля ритма и частоты сердечных сокращений в отношении смертности от всех причин, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых осложнений [149, 158].

Таким образом, в повседневной клинической практике и в текущих руководствах по ФП, опубликованных Европейским Кардиологическим Обществом (ESC) и Американской кардиологической ассоциацией (АНА)/Американским колледжем кардиологов (ACC)/Обществом сердечного ритма (HRS), контроль ритма добавляется к контролю ЧСС в первую очередь для улучшения симптомов или в подгруппах, которые, как ожидается, получают пользу от стратегии контроля ритма [34]. Это согласуется с данными регистров,

в которых сообщается, что 75 – 85% пациентов с ФП не получают терапии для контроля ритма [91, 97].

Ряд новейших клинических испытаний, в частности исследования ATHENA, направленное на оценку эффективности дронедарона в минимизации случаев госпитализации по сердечно-сосудистым причинам либо летальных исходов у больных с ФП [91], а также проект EAST-AFNET 4, сфокусированный на профилактике инсульта при выборе стратегии терапии фибрилляции предсердий, выявил преимущество ритм-контроля по сравнению с подходами, ориентированными на контроль других параметров [160].

В отечественной медицинской практике активно ведутся дискуссии относительно целесообразности использования двух терапевтических стратегий в управлении больными ФП: поддержания синусового ритма и снижения частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) [15].

Контроль ЧЖС ассоциируется с удовлетворительной переносимостью медикаментозных средств и минимальными нежелательными явлениями, однако данный путь не способствует уменьшению проявлений аритмии. В противоположность такому подходу, восстановление нормального ритма сердца способно существенно снизить выраженность клинической симптоматики. Тем не менее, большинство антиаритмических средств обладают ограниченной результативностью, сопряжённой с высоким риском возникновения неблагоприятных реакций при их применении.

Тарзиманова А.И. [25] считает, что при определении стратегии достижения контроля и удержания синусового ритма сердца, стоит ответить на два вопроса: какую тактику выбрать для купирования пароксизма ФП и какой препарат выбрать для фармакологической поддержки для сохранения требуемой частоты сердечных сокращений. Чаще всего, в нашей стране, для поддержания синусового ритма используют пропafenон и амиодарон. Согласно актуальным рекомендациям, если у пациента нет тяжелой патологии сердца, препаратом выбора является пропafenон [12].

Так как ФП часто сопровождается патологиями сердечной мышцы, то в этом случае рекомендуется назначение амиодарона. Его причисляют к III классу

антиаритмических препаратов [8]. При пароксизмах ФП для восстановления синусового ритма его вводят внутривенно, доза может составлять до 1,2 г. При этом эффект после введения препарата достигается постепенно, до 24 ч, поэтому применение амиодарона оправдано только в условиях стационара.

Сейчас в отечественной фармакологии стал доступен еще один антиаритмический препарат III класса – рефралон. На данный момент число клинических исследований недостаточно, однако препарат имеют высокую эффективность. Ограничением его применения является введение его только в условиях круглосуточного стационара под постоянным контролем ЭКГ не менее суток. Это обусловлено фармакологическим действием данного препарата [3]. Ограничением к применению рефралона является отсутствие его испытаний у больных с выраженными органическими поражениями сердца.

Опираясь на результаты метаанализа, охватившего свыше ста научных статей, в исследовании Sullivan S.D. систематически проанализировано, насколько безопасно и результативно применение различных антиаритмических средств для коррекции и стабилизации синусового ритма. Было выделено, что фармакологические агенты, относящиеся к классам IC и III, демонстрируют наибольшую действенность как в достижении, так и в поддержании нормального синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий. Тем не менее, зафиксированы случаи проявления проаритмии, обусловленной использованием тех же препаратов, что негативно отражается на клиническом ходе заболевания и затрудняет восстановление ритма [149, 157].

В другом мета анализе с участием более 10 тыс. человек, имеющих диагноз ФП, было показано, что препараты классов I и III способствовали удержанию ритма от 30 до 80 % пациентов. При этом наиболее безопасными в аспекте проаритмического действия были признаны препараты пропafenон и амиодарон [125, 145].

Среди врачей-кардиологов наиболее обсуждаемым является вопрос о выборе препаратов при наличии у пациентов с ФП сопутствующих заболеваний. Пропафенон (класс препарата – IC) будет препаратом выбора,

если у пациента обнаружено высокое артериальное давление и толщина миокарда левого желудочка превышает 14 мм. Назначение пропafenона оправдано для больных, не обнаруживающих структурной перестройки миокарда и обладающих сохранённой фракцией выброса левого желудочка, включая лиц, страдающих ишемической болезнью сердца.

В четырехлетнем исследовании под названием «ПРОСТОР» изучалось применение пропafenона для купирования аритмий у пациентов с высоким артериальным давлением, ишемией сердечной мышцы и наличием хронической сердечной недостаточности. Препарат показал безопасность и эффективность при использовании у указанной группы пациентов. Удержание синусового ритма у препарата было лучше, чем у препарата сравнения – амиодарона. Пропафенон не влиял на фракцию выброса левого желудочка. При этом удержание синусового ритма в течении года после кардиоверсии носило кардиопротективное действие [12].

В тоже время, несмотря на возможность выбора препаратов, одним из эффективных антиаритмических препаратов, доступных в России, является амиодарон [8] – йодированное производное бензофурана. Амиодарон используется в медицине уже давно, однако данных о механизме его действия на восстановление синусового ритма на данный момент недостаточно. Принято считать, что амиодарон обладает высоким сродством к липидам, а также имеет высокий объём распределения [48]. После применения *per os* биодоступность препарата достигает 80%. Скорость накопления препарата, в целом, невысока, но может значительно варьировать у больных [42].

Период полувыведения из организма у амиодарона достаточно вариативен. Это зависит, в том числе, от методики измерения данного показателя. Отмечается, что концентрация амиодарана в венозной крови быстро снижается после введения внутривенно, но данный показатель не информативен, так как препарат накапливается в тканях организма. Если амиодарон принимается в таблетированной лекарственной форме, то период выведения его из тканей, где он преимущественно и накапливается, составляет

примерно от месяца до трех месяцев [28, 103]. Поскольку процесс аккумуляции амиодарона в тканях происходит постепенно, поддержание эффективного уровня вещества требует продолжительного курсового применения, продолжающегося на протяжении как минимум нескольких месяцев. Для ускорения насыщения тканей данным препаратом практикуется назначение стартовых суточных количеств, достигающих 800–1200 мг, разделённых на 2–3 приёма, что способствует более интенсивному накоплению амиодарона в организме.

Это помогает ускорить достижение контроля за синусовым ритмом как можно быстрее. Однако даже такие высокие дозировки амиодарона не исключают возникновения срывов сердечного ритма в начальный период лечения, однако, лечение стоит продолжать для достижения контроля над синусовым ритмом в более поздние сроки [103].

Сегодня имеется достаточное число работ, которые посвящены применению амиодарона и его действия на купирование симптоматики ФП, а также как препарата для контроля над синусовым ритмом в долгосрочной перспективе. Однако, эти исследования трудно сравнивать и анализировать, так как дизайн экспериментов не совпадает, а изученная форма ФП разнится (пароксизмальная, персистирующая, совокупность указанных форм).

В условиях отделения интенсивной терапии у больных в тяжелом состоянии нерандомизированные клинические наблюдения показали, что потенциальная эффективность применения амиодарона для купирования фибрилляции предсердий (ФП) достигает 80% в течение 24-часового интервала; однако продолжительность до наступления синусового ритма варьировала в широких пределах – от 27 до 171 минуты (данные о времени восстановительного периода приводятся не во всех публикациях) [117].

Ряд рандомизированных испытаний был посвящён анализу восстановления синусового ритма при ФП с использованием амиодарона, внутривенно вводимого, по сравнению как с плацебо, так и с дигоксином и верапамилом в аналогичной форме. Поскольку, согласно заключению авторов,

антиаритмические свойства дигоксина и верапамила не превосходят действие плацебо [103], эти работы допустимо рассматривать как однородный массив данных.

Среди пациентов, получавших амиодарон, частота достижения синусового ритма за 24 часа оказывалась статистически выше, чем в контрольных группах (где отмечалось от 5 до 34% успешного восстановления). В то же время, если рассматривать промежуток в первые три часа после введения амиодарона, его действенность оказывается минимальной; при персистирующей форме ФП она практически коррелирует с таковой у плацебо.

Сравнительный анализ антиаритмиков показывает, что амиодарон уступает по эффективности восстановления синусового ритма средствам I класса: к примеру, у больных с послеоперационной ФП хинидин способствовал возвращению синусового ритма у 64% пациентов, тогда как амиодарон – лишь у 41% ($p = 0,04$) [20]. При этом другое исследование на репрезентативной выборке из 75 человек обнаружило схожесть эффективности между амиодароном и хинидином (результаты составили 92 и 100% соответственно). Однако у пациентов, у которых продолжительность ФП превышала три недели, оба препарата проявляли низкую результативность [20].

При купировании пароксизма ФП очень важно не только восстановить синусовый ритм, но и добиться его удержания продолжительное время. Наиболее эффективным в этом отношении является амиодарон. Ряд работ показал, что препаратом выбора для предупреждения рисков развития повторных пароксизмов ФП является амиодарон. Его эффективность выше, чем соталол [42] и пропafenон [32]. По данным мета-анализа, отношение шансов для удержания синусового ритма на фоне приема амиодарона по сравнению с любым контрольным препаратом составило 6,8 (95% ДИ 4,0 – 11,4) при $p < 0,01$ [158].

В отличие от большинства других противоаритмических препаратов, амиодарон может использоваться при наличии у пациента ХСН или тяжелых поражений сердечной мышечной ткани.

Продолжительное использование рассматриваемого медикаментозного средства сопровождается риском развития внесердечных побочных реакций, что отмечается преимущественно при длительных курсах терапии. Препарат амиодарон, как правило, рекомендуют в качестве опции второй линии выбора, если прочие антиаритмические средства оказываются неэффективными [160].

Современные молекулярно-генетические изыскания выявили обусловленность терапевтического ответа на антиаритмические препараты при терапии пациентов с фибрилляцией предсердий индивидуальными генетическими особенностями. В наблюдательном исследовании, включившем свыше 500 случаев ФП различных патогенетических вариантов, была установлена связь между разновидностями полиморфизма в регионе 4q25 (rs2200733, rs10033464) и степенью успешности длительной антиаритмической терапии.

Анализируя аллельное распределение, обнаружено, что лица с генотипом rs10033464 демонстрировали более высокие показатели стабилизации синусового ритма, по сравнению с обладателями rs2200733. Подобная корреляция выявлена также и по отношению к эффективности медикаментов I и III классов—выраженная специфичность лечебного ответа определяется присутствием определённых аллелей.

В частности, пациенты, у которых зафиксирован дикий вариант аллеля rs10033464, демонстрировали наилучший ответ на терапию препаратами III класса, что статистически подтверждается значимым различием ($p = 0,02$) в сравнении с препаратами I класса. Формирование новых мутаций в соответствующих генах способно модифицировать проводимость ионных каналов, что приводит к снижению результативности антиаритмически направленных вмешательств. Этот феномен подтверждает важность персонализированного подбора терапии на основании индивидуального генетического профиля пациента [132].

Сегодня купирование пароксизмов ФП, преимущественно, осуществляется путем фармакологической кардиоверсии, хотя достигнут

большой прогресс и в оперативных вмешательствах. Медикаментозная терапия для удержания ритма и предотвращения появления повторных пароксизмов ФП необходима после хирургического вмешательства в течении 2-3 месяцев. Антиаритмические препараты позволяют добиться стабильного синусового ритма после оперативного вмешательства, так после аблации до 80 % пациентам назначается препарат для контроля синусового ритма.

Сегодня исследователи считают, что ведение больных с ФП должно быть направлено на улучшение уже имеющихся методов оперативного вмешательства с подбором наиболее эффективных антиаритмических препаратов и антикоагулянтов.

Выбор стратегии лечения ФП определяется индивидуально – в зависимости от характера течения аритмии, степени выраженности клинических проявлений, наличия сопутствующих заболеваний, переносимости различных групп препаратов и при обязательном учете мнения лечащего врача и предпочтения пациента. Проведение противоаритмического лечения по «контролю ритма сердца» не избавляет от необходимости параллельного «контроля частоты», так как всегда существует вероятность рецидива ФП, которая не должна протекать с избыточно высоким ритмом желудочков [3].

1.4 Влияние уровня железа на развитие пароксизмов фибрилляции предсердий

Среди населения планеты железодефицитные состояния встречаются с поразительной регулярностью, что подтверждается многочисленными эпидемиологическими исследованиями [63]. Согласно информации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), данная патология лидирует в перечне тридцати восьми наиболее часто диагностируемых заболеваний человека. Особенно уязвимыми к формированию ДЖ признаны женщины детородного возраста, а также дети, преимущественно в первые два года после рождения.

В обобщённых статистических данных [128] подчеркивается, что анемия отмечается примерно у половины беременных и детей дошкольного возраста по всему миру. Если частотность анемии достигает 20%, то железодефицитные нарушения идентифицируются у приблизительно половины популяции; при распространении анемического синдрома на отметке превышающей 40%, практически у каждого члена общества фиксируются различные проявления ДЖ.

Однако, поскольку данные ограничены, возможно, что истинное бремя дефицита железа, особенно дефицита железа без анемии, может быть значительно выше. Распространенность анемии во всем мире составляет 30% у небеременных женщин, 12% у всех мужчин и 24% у пожилых людей [172]. Распространенность анемии также экспоненциально увеличивается с возрастом.

В Австралии и США распространенность анемии составляет приблизительно 10% среди молодых небеременных женщин, 11% среди мужчин в возрасте ≥ 65 лет и 20% среди лиц в возрасте 85 лет и старше [93].

Причинами возникновения железодефицита внутри организма выступают несбалансированное поступление элемента, проблемы с его всасыванием, а также увеличенные потери; данные процессы ведут к формированию гипохромной микроцитарной анемии [104]. Кроме того, исследователи различают латентную форму дефицита железа (ЛДЖ), проявляющуюся, с одной стороны, сокращением депо железа и недостатком его в тканевых структурах (гипосидероз, сидеропения), а с другой — отсутствием явных признаков анемии при уже имеющемся скрытом ДЖ.

Недостаточный уровень железа является наиболее частой причиной анемии, но особенно интересно, что у приблизительно 46% пациентов с ДЖ нет анемии [76].

Возрастной рост заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) отчетливо прослеживается: по данным, зарегистрированным на территории Российской Федерации, отмечается, что у индивидуумов старше 70

лет доля лиц с наличием ССЗ превышает половину популяции [9]. Усиление прогрессирования ССЗ связывают, помимо прочего, с железодефицитными состояниями – к ним относят как латентный дефицит железа (ДЖ), так и железодефицитную анемию (ЖДА), чья частота возрастает пропорционально старению населения. Следует подчеркнуть, что железодефицитная анемия рассматривается как самостоятельный фактор неблагоприятного прогноза при ССЗ [9].

В масштабном популяционном анализе Aricstudy (Atherosclerosis Risk in Communities), охватившем 13 883 человек без исходных проявлений ССЗ и продолжавшемся более шести лет, было засвидетельствовано, что у лиц со сниженными концентрациями гемоглобина риск дебюта ССЗ превышал аналогичный показатель у остальных обследуемых приблизительно на 50%, что не зависело от иных сердечно-сосудистых угроз [117]. Дополнительно, сведения ряда исследований фиксируют, что наличие дефицита железа, независимо от клинической картины анемии, ассоциируется с ухудшением прогноза, учащением осложнений, снижением жизненных стандартов и увеличением летальности у лиц с установленным ССЗ [46].

Особое значение придается нюансам коррекции дефицита железа и ЖДА в рамках терапии ССЗ: выработка тактики лечения требует учета специфических аспектов патогенеза этих нарушений в кардиологической популяции. Нередко железодефицитные состояния обнаруживаются при сердечной недостаточности, а их присутствие предопределяет усугубление клинического течения как в случаях хронической сердечной недостаточности (ХСН), так и при остром ее развитии [43].

В свою очередь, метаболизм железа еще больше ухудшается при наличии определенных состояний, таких как ХСН [141]. Была изучена распространенность ДЖ у пациентов с ХСН. По результатам мета-анализа исследований ДЖ, было выявлено, что ДЖ имеется от 4% до 30 – 70% случаев ХСН [33]. Роль анемии и дефицита железа у пациентов с СН хорошо известна. У пациентов с СН со сниженной фракцией выброса и одновременным ДЖ

рандомизированные контролируемые исследования внутривенного восполнения запасов железа показали значительное улучшение симптомов, переносимости физической нагрузки, качества жизни и уменьшение госпитализации по поводу сердечной недостаточности, независимо от наличия анемии [59].

Вместе с тем, было проведено значительно меньше исследований потенциального воздействия железодефицитных состояний на пациентов с ФП. И это несмотря на то, что ФП и сердечная недостаточность обычно сосуществуют, имеют общие ключевые факторы риска, имеют схожие патофизиологические механизмы и предрасполагают друг к другу. Оба состояния имеют сходные последствия снижения сердечного выброса, потребления кислорода и пиковой рабочей нагрузки [126]. Кроме того, новые данные свидетельствуют о значительной роли воспаления в патогенезе ФП. Например, исследования показали повышенную активность лимфоноуклеарных клеток, гибель миоцитов, повышенные маркеры воспаления и повышенное соотношение нейтрофилов/лимфоцитов у пациентов с изолированной ФП по сравнению с контрольными пациентами без ФП [39]. Сигнальные пути, существующие при воспалительных состояниях, также могут вызывать ремоделирование предсердий и ограничивать предсердную проводимость через посредничество матриксных металлопротеиназ (ММП) 2 и ММП-9 [39]. Наконец, анемия и ДЖ могут приводить к значительной гипертрофии миокарда и расширению камер, что может предрасполагать как к СН, так и к ФП [35]. Таким образом, взаимосвязь ФП, СН и воспаления повышает вероятность того, что ассоциации анемии и ДЖ при ФП могут быть аналогичны таковым, наблюдаемым при СН.

В ряде исследований, опирающихся на обширные американские электронные медицинские регистры, зафиксировано, что диагноз железодефицитной анемии установлен у 2,5% из почти шести миллионов госпитализированных лиц с фибрилляцией предсердий. Примечательно, что данная когорта демонстрировала склонность к более частому возникновению

инфаркта миокарда, острых нарушений функции почек, а также других клинических осложнений. При анализе прогностического значения ДЖ для пациентов с ФП выявлено его самостоятельное влияние на рост рисков неблагоприятного течения сопутствующих заболеваний: фиксировалось увеличение частоты повторных госпитализаций, смертельных исходов, эпизодов кровотечений, а также тромбоэмболических явлений вне зависимости от других факторов. Научные данные позволяют предположить, что проведение скрининговых мероприятий на предмет раннего обнаружения дефицита железа или анемического синдрома, а также последующая их коррекция у больных с фибрилляцией предсердий может способствовать снижению вероятности наступления осложнений.

Особенно перспективными эти меры являются в силу часто сопутствующей этим пациентам хронической сердечной недостаточности, при лечении которой эффективность терапии дефицита железа уже подтверждена клиническими исследованиями. Более того, устранение дефицита железа потенциально способно не только минимизировать угрозу негативных прогнозов, но также улучшить общее самочувствие и толерантность к физической нагрузке у данной категории лиц.

Анализ новых данных указывает на корреляцию между присутствием анемии у лиц с ФП и увеличением вероятности возникновения летального исхода, кровотечений, а также сердечно-сосудистых осложнений [47, 48, 138].

Однако причины этих ассоциаций остаются неясными и недостаточно изученными. Недавние когортные исследования также показали, что более низкие уровни гемоглобина и анемия могут быть связаны с развитием впервые возникшей ФП [38]. Кроме того, пациенты с анемией также могут быть более склонны к клиническим рецидивам ФП [70]. Анемия также распространена при других сердечно-сосудистых заболеваниях, где она была охарактеризована более полно, и часто вызывается ДЖ. Например, при ХСН было показано, что распространенность ДЖ составляет примерно 20 – 30% [46]. Кроме того, пациенты с СН и ДЖ имеют неблагоприятные симптомы и сердечно-

сосудистые исходы, независимо от статуса анемии [111]. Однако, несмотря на растущую распространенность как ФП, так и анемии с возрастом населения, информация о распространенности и влиянии ДЖ на пациентов с ФП остается ограниченной.

Во многих научных исследованиях отмечается, что с возрастом увеличивается вероятность одновременного развития анемии и фибрилляции предсердий (ФП), причем особенно высокая встречаемость этих состояний свойственна популяциям старше восьмидесяти лет. Сравнительный анализ показывает, что лица с ФП, по сравнению с больными, сохраняющими синусовый ритм, демонстрируют двукратное повышение смертности, что можно объяснить значительным влиянием сопутствующих патологий, таких как анемия. Среди пациентов с ФП выявляется высокая частота сочетания анемии с сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и хронической болезнью почек — совокупность этих диагнозов наблюдается приблизительно у 16% данной группы больных [47].

Материалы японского регистра ФП свидетельствуют о том, что лица с одновременным наличием анемии и ФП значительно чаще страдают многочисленными коморбидными состояниями по сравнению с лицами, у которых диагностирована только ФП [90]. В описываемой когорте нередко регистрировались случаи пожилого возраста, значительно более высокая распространенность ХСН, ишемической болезни сердца (ИБС), заболеваний артерий периферического русла, хронической почечной недостаточности и эпизодов инсульта в прошлом анамнезе. Кроме того, случаи значимых и массивных кровотечений чаще отмечались у анемичных пациентов: данный показатель составил 4,2% против 1,5% среди больных без анемии ($p < 0,001$). Характерно, что при одновременном наличии ФП и анемии использование пероральных антикоагулянтов отмечено реже (44,4% по сравнению с 52,4% у пациентов, не страдающих анемией; $p < 0,001$) [90].

Совместное присутствие железодефицита, железодефицитной анемии и фибрилляции предсердий существенно коррелирует с увеличением вероятности

негативных исходов у пациентов [53]. С другой стороны, у лиц с фибрилляцией предсердий отмечается возросшая предрасположенность к формированию дефицита железа. Эта закономерность объясняется тем, что большинство таких больных – пожилые индивиды, обладающие совокупностью типичных причин для снижения запасов железа, наряду с дополнительными, присущими только этой когортой, отягчающими факторами. Среди них ключевую роль играют схемы лечения препаратами, подавляющими коагуляцию, что усиливает вероятность латентных кровотечений, особенно при фоновой патологии органов пищеварения, а также одновременное использование ингибиторов протонной помпы, способствующих снижению абсорбции железа при сопутствующем приеме антикоагулянтов [53].

Результаты клинических исследований демонстрируют, что лица с постоянным вариантом фибрилляции предсердий сталкиваются с двукратно более частым развитием дефицита железа по сравнению с пациентами, страдающими пароксизмальной формой этой аритмии [108]. Вероятной причиной такого различия считают продолжительный курс антикоагулянтной терапии в группе с персистирующим нарушением ритма.

Дополнительно к указанным механизмам, существенное значение в патогенезе возникновения железодефицитной анемии при фибрилляции предсердий приобретает и продолжительный прием дигоксина — известно, что эта терапия приводит к возрастанию риска формирования анемического синдрома на 38% среди пациентов с фибрилляцией предсердий, а у больных с хронической сердечной недостаточностью данный показатель достигает 50% [47].

Сводные данные на уровне крупнейшего мета-анализа полногеномных исследований ассоциации ФП (трепетание предсердий, пароксизмальная ФП и персистирующая ФП, сгруппированные вместе) были получены из исследования консорциума AFGen (Atrial Fibrillation Genetics), проведенного Roselli С. с соавторами в 2018 г. [132]. Это исследование содержало

информацию из более чем 50 исследований, включая 65 446 случаев ФП, а также 522 744 здоровых человек. В результатах анализа, было показано, что сывороточное железо (ОШ:1,09 (95% ДИ 1,02 – 1,16); $p = 0,01$), ферритин (ОШ:1,16 (95% ДИ:1,02 – 1,33); $p = 0,020$ и насыщение трансферрина железом (ОШ:1,05 (95% ДИ: 1,01 – 1,11); $p = 0,01$) оказали значимое влияние на ФП. Более высокие уровни трансферрина (ОШ: 0,90 (95% ДИ: 0,86 – 0,97); $p = 0,006$) были связаны с меньшей вероятностью ФП, что в совокупности свидетельствует о влиянии ДЖ на развитие ФП у этих пациентов [132].

Ретроспективное исследование Sertcakacilar G. и Yildiz G. [153] показало, что впервые выявленная ФП чаще возникает на фоне анемии. При сочетании с имеющимися предрасполагающими факторами частота ФП увеличивалась. Примечательно, что частота развития впервые выявленной ФП составила 9,9% в группе пациентов без анемии и 13,6% среди 1931 пациентов с анемией. То есть ФП реже встречается у пациентов без анемии. Значимость ассоциации между ФП и анемическим синдромом сохранялась даже при учёте влияния многочисленных сопутствующих переменных в многофакторной модели обработки данных. Преобладающими этиологическими факторами анемии у группы пациентов, подвергавшихся анализу, являлись как присущие пожилому возрасту дефициты нутриентов, так и анемия хронического генеза, зачастую обусловленная длительно текущими соматическими патологиями.

Сопутствующие заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, цереброваскулярные заболевания, почечная недостаточность и рак, были статистически значимо выше у пациентов с анемией [153].

В исследовании, проведенном в отделении интенсивной терапии, было показано, что низкие концентрации гемоглобина, являются возможным маркером патофизиологических процессов, способствующих развитию ФП. Учитывая, что низкий уровень гемоглобина напрямую связан с гипоперфузией тканей, профилактика анемии может предотвратить развитие впервые выявленной ФП. Авторы определили, что существует отрицательная корреляция между

развитием ФП и значениями гемоглобина и что развитие впервые выявленной ФП встречается чаще при значениях гемоглобина ниже 9,64 мг/дл [153].

Имеются данные подчеркивающие такие факторы риска возникновения ФП, как возраст и синдром системного воспалительного ответа [134]. Было показано, что наличие системного воспаления может играть роль в запуске ФП. Присутствие иммунных клеток, опосредующих воспалительную реакцию в системном кровотоке и последующее воспаление, может стимулировать начало или рецидив фибрилляции предсердий. Кроме того, медиаторы воспалительного ответа могут изменять электрофизиологические и структурные субстраты предсердий, что приводит к повышенной восприимчивости к ФП [162]. Sertcakacilar G. и Yildiz G. отмечают, что независимо от анемии, показатели воспаления оказались статистически более высокими в группе пациентов с впервые выявленной ФП, при этом частота впервые выявленной ФП была статистически выше у пожилых пациентов с анемией [153]. Результаты предыдущих исследований и представленное исследование показывают, что особенно новообразованная анемия, в основе которой лежит воспаление (анемия воспаления) или существующая анемия, которая в дальнейшем углубляется, может ускорить развитие ФП у пациентов. Исходно анемия присутствовала у 13,8% населения. В течение периода наблюдения, составившего в среднем 4,01 года, частота смерти от всех причин (1,8, 4,9 и 8,9 на 100 человеко-лет), смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (1,0, 2,9 и 4,5 на 100 человеко-лет) и больших кровотечений (0,5, 0,6 и 0,7 на 100 человеко-лет) была различной и постепенно увеличивалась у пациентов без анемии, у пациентов с легкой анемией и анемией от умеренной до тяжелой степени соответственно. По сравнению с пациентами без анемии у пациентов с анемией был более высокий риск смерти от всех причин (легкая анемия; скорректированное ОШ: 1,22 (95% ДИ: 1,08 – 1,38); анемия от умеренной до тяжелой ОШ: 1,53 (95% ДИ: 1,31 – 1,77)); и сердечно-сосудистая смерть (легкая анемия (ОШ: 1,29 (95% ДИ: 1,10 – 1,52)); анемия от умеренной до тяжелой (ОШ: 1,27 (95% ДИ: 1,03 – 1,57))), но не для больших кровотечений.

Связь между анемией и смертью от всех причин была одинаковой среди подгрупп, стратифицированных по полу, функции почек, антикоагулянтной терапии или проведенной абляции.

Исследование с использованием регистра AFCAS показало, что 30% пациентов с ФП подвергающихся стентированию коронарных артерий, страдают анемией [108]. Этот уровень распространенности был аналогичен Датскому регистру, обнаружившему анемию у 34% в когорте из более чем 18 000 пациентов с ФП [108]. Напротив, в другой выборке было обнаружено, что распространенность анемии составляет 12%, что свидетельствует о некоторых различиях среди разных регистров фиксирующих ФП. В недавнем систематическом обзоре и метаанализе доступных данных 28 исследований обнаружено, что взвешенная доля пациентов с ФП с анемией составляет 16% [108].

Данные о ДЖ при ФП ограничены, но предварительные результаты указывают на то, что распространенность ДЖ может быть значительной и может коррелировать с тяжестью ФП и клиническими исходами. Хотя проведено ограниченное количество исследований взаимосвязи ФП и ДЖ, они могут свидетельствовать в пользу того, что анемия и дефицит железа могут быть терапевтическими мишенями у пациентов с ФП. Кроме того, этот потенциал подкрепляется тесной взаимосвязью между ФП и сердечной недостаточностью, где в настоящее время установлены роль и преимущества коррекции ДЖ.

Как уже было упомянуто ранее, ФП имеет много общего с ХСН, включая патофизиологию хронического воспаления; однако распространенность ДЖ у пациентов с ФП в настоящее время не установлена.

Keskin M. с соавторами [108] показали, что анемия встречается у 26% пациентов с впервые выявленной ФП. Всего у 48 (47,6%) пациентов был ДЖ, у 10 (9,9%) – дефицит витамина В₁₂, у 13 (12,9%) – дефицит фолиевой кислоты. Распространенность ДЖ была одинаковой в контроле и у пациентов с пароксизмальной ФП, но постепенно возрастала при персистирующей и

постоянной ФП. Однофакторный логистический регрессионный анализ показал, что перманентная и пароксизмальная ФП (ОШ: 2,17 (95% ДИ 0,82 – 5,69); $p = 0,011$), уровень С-реактивного белка (ОШ: 1,47 (95% ДИ: 0,93 – 2,36); $p = 0,019$), N-концевого предшественника натрийуретического пептида (ОШ: 1,24 (95% ДИ: 0,96 – 1,71); $p = 0,034$) и количество лейкоцитов (ОШ: 1,21 (95% ДИ: 0,95 – 1,58); $p = 0,041$) были связаны с ДЖ. При многофакторном анализе постоянная ФП оставалась независимо ассоциированной с ДЖ (ОШ: 4,30 (95% ДИ: 0,83 – 12,07); $p = 0,039$).

Железо играет важную роль и необходимо для поглощения, транспорта, хранения и использования кислорода через гем, а также для различных железозависимых окислительных ферментов и процессов, таких как синтез нейротрансмиттеров, синтез белка и органогенез. Дефицит железа приводит к анемии, ухудшает физическую работоспособность наиболее очевидно из-за снижения транспорта кислорода. Однако ДЖ даже при отсутствии анемии может снижать физическую работоспособность из-за снижения активности железозависимых окислительных ферментов, которые особенно важны для способности поддерживать длительную субмаксимальную нагрузку [165, 176]. Было показано, что наличие анемии связано со сниженным пиковым значением объема потребляемого кислорода и высоким наклоном кривой минутной вентиляции/продукции углекислого газа [76]. Также было показано, что ДЖ является более сильным предиктором более низкого качества жизни у этих пациентов, чем наличие анемии [107].

Таким образом, ДЖ и анемия являются частыми состояниями пациентов с ФП. Новые данные свидетельствуют о том, что наличие анемии может быть связано с худшим прогнозом у этих пациентов [27]. Роль ДЖ и анемии широко изучалась при других сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как ХСН и ИБС. В частности, роль восполнения запасов железа у пациентов с СН в настоящее время является установленным методом лечения. Однако, несмотря на сильную двунаправленную взаимосвязь между ФП и сердечной недостаточностью, роль ДЖ и анемии в течении ФП практически не изучены.

Разрешение проблемы терапии ФП сопряжено с определёнными трудностями: восстановление функции посредством устранения причинного фактора не всегда оказывается удовлетворительным, исходя преимущественно из выраженности нарушений гемодинамики. Основные задачи лечебной стратегии при данной патологии включают стабилизацию синусового ритма и его последующее сохранение, что возможно осуществлять посредством фармакологической кардиоверсии, используя антиаритмические медикаменты.

Восстановление нормального ритма сердца необходимо для оптимизации насосной способности миокарда, что в свою очередь функционирует как профилактика формирования сердечной недостаточности и развития тромбоэмболических явлений. Определение оптимальной тактики коррекции ритма, а также предотвращения рецидива ФП требует индивидуализированного подхода, учитывающего происхождение заболевания, наличие сопутствующей патологии, тяжесть гемодинамических изменений и дополнительные клинические параметры, среди которых может фигурировать также ДЖ.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн 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 по линии скорой медицинской помощи в отделение кардиологии МСЧ ПФУ(г. Казань) в период с 2020 по 2021 гг. в связи с развитием пароксизма, развившимся до 48 часов, которым была проведена успешная фармакологическая кардиоверсия амиодароном. ФП была установлена по результатам ЭКГ согласно действующим рекомендациям Минздрава России (2020 г). В зависимости от величины волны f - устанавливали крупно- и мелковолновую формы фибрилляции предсердий. При крупноволновой форме амплитуда волн f превышала 1 мм, а их частота составляла не более 350-400 в 1 мин. При мелковолновой форме фибрилляции предсердий частота волн f достигала 600-700 в 1 мин, а их амплитуда - меньше 1 мм.

Локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета был предоставлен одобрительный вердикт относительно протокола данного исследования. На протяжении первого дня после госпитализации осуществлялась проверка пациента на предмет соответствия установленным критериям включения либо исключения, а также оформлялось информированное согласие в письменном виде. У каждого госпитализированного выполнялось расширенное клиническое обследование, охватывающее опрос, детальный физикальный осмотр, а также анализ лабораторных параметров крови, зафиксированных при первичном поступлении в стационар.

Регистрация электрокардиографической активности в стандартных 12-ти отведениях проводилась каждому участнику непосредственно при

поступлении, в то время как эхокардиографию осуществляли в течение первых суток госпитализации. Госпитализированные направлялись сначала в отделение реанимации, где находились до момента восстановления синусового сердечного ритма, после чего переводились в специализированное кардиологическое отделение для углублённого наблюдения и дальнейшей исследовательской работы.

На протяжении всего пребывания пациента в стационаре осуществлялось холтеровское мониторирование ЭКГ. Сведения, полученные как в результате опроса и оценки состояния, так и по итогам лабораторных исследований, систематически отражались в индивидуальной регистрационной карте (ИРК). План ведения и последующего наблюдения подробно обсуждался с пациентом дважды: в день поступления и повторно непосредственно перед выпиской из клиники, что обычно соответствовало периоду с шестых по девятые сутки стационарного лечения.

Восстановление синусового ритма осуществлялось внутривенным введением амиодарона из расчета 5 мкг/кг, при необходимости суточная доза могла составлять до 1200 мкг. Регистрировались доза амиодарона и время от начала его введения до восстановления синусового ритма. Согласно показаниями действующим рекомендациям, пациентам давались рекомендации по модификации образа жизни и назначалась необходимая медикаментозная терапия.

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.

Критерии включения в исследование:

- возраст ≥ 18 лет;
- наличие пароксизмальной формы неклапанной ФП;
- длительность пароксизма ФП на момент госпитализации не более 48 часов;
- проведение успешной фармакологической кардиоверсии амиодароном;
- подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

- уровень гемоглобина < 90 г/л;
- клапанная болезнь сердца;
- гипертрофическая кардиомиопатия;
- дилатационная кардиомиопатия;
- острый коронарный синдром;
- клинически значимые кровотечения, сопровождавшиеся снижением уровня гемоглобина;
- хронические заболевания в стадии декомпенсации;
- инсульт в течение последних 6 месяцев;
- пациенты с активным онкологическим заболеванием;
- В12-дефицитная и другие анемии, кроме железодефицитной;
- пациенты не имеющие возможность наблюдаться в исследовании в течение 12 месяцев.

Критерии исключения из исследования:

- развитие у пациента серьезного сердечно-сосудистого события (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт);
- отзыв пациентом информированного согласия.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

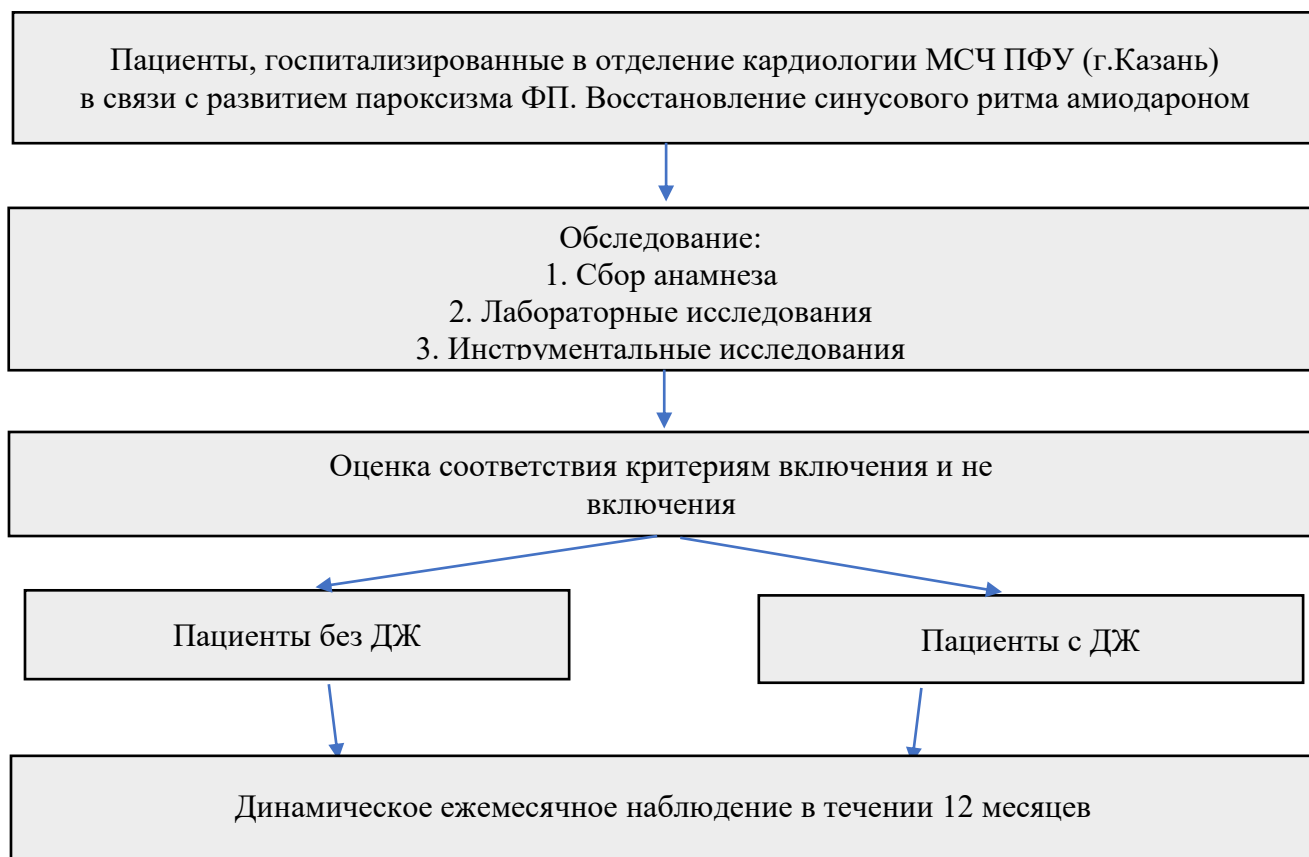


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Длительность наблюдения составила 12 месяцев. Плановые визиты пациентов после кардиоверсии происходили ежемесячно. На всех визитах регистрировалась ЭКГ, контролировалась и, в случае необходимости, проводилась коррекция лекарственной терапии в соответствии с существующими стандартами и клиническими рекомендациями. На протяжении периода мониторинга фиксировались как появление симптоматических возвратов ФП, так и серьезные сердечно-сосудистые события, включая летальный исход по причине сердечных причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, а также госпитализации, ассоциированные с ухудшением клинической картины ХСН. Эпизоды повторного возникновения фибрилляции предсердий, зарегистрированные в рамках наблюдения, устранялись посредством применения амиодарона вне условий стационара. Отметим, что каждый из

участвовавших в исследовании пациентов завершил протокол без выбытия. В качестве первичной точки оценки эффективности был определён факт появления симптомного рецидива ФП на интервале 12 месяцев.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Данные анамнеза и оценка симптомов ФП по шкале EHRA

Информация, характеризующая пациента, была собрана посредством опросных методов и тщательного анализа имеющихся медицинских записей, таких как истории болезни, амбулаторные карты и выписки. Зарегистрированные параметры включали в себя идентификационные сведения для связи, перечень предъявляемых симптомов, время дебюта и продолжительность проявлений фибрилляции предсердий. Особое внимание уделялось динамике артериального давления, причём учитывались показатели как систолического, так и диастолического давления, а также вычислялся индекс массы тела. Дополнительно фиксировался анамнез наличия следующих заболеваний: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета, перенесённого инсульта, хронической обструктивной болезни лёгких, гипотиреоза, а также наличие наследственной предрасположенности к патологии сердечно-сосудистой системы.

Симптомы оценивали по шкале «EHRA-score»:

- EHRA I – нет симптомов;
- EHRA II – легкие симптомы, обычная ежедневная активность пациента не нарушена;
- EHRA III – серьезные симптомы, обычная ежедневная активность пациента нарушена;
- EHRA IV – инвалидизирующие симптомы, обычная ежедневная активность пациента прекращена (The unissenetal, 2022).

2.2.2 Лабораторные методы исследования

В день поступления пациента в стационар осуществлялось лабораторное обследование, включавшее количественную оценку лейкоцитарной и тромбоцитарной популяции, а также подсчет эритроцитов. Наряду с этим, определялись параметры гемоглобина и гематокритного показателя, уровни ферритина, трансферрина и величина общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), также учитывалось содержание КНТЖ.

В дополнение анализировались показатели глюкозы, концентрация креатинина и мочевины, уровень сывороточного калия, тиреотропного гормона (ТТГ), а также NT-proBNP.

При реализации указанных анализов использовался комплекс автоматизированных систем: Sysmex XN-9000, Beckman Coulter AU 680 и Beckman Coulter ACCESS 2, позволяющих проводить высокоточные лабораторные измерения кровяных компонентов и биохимических маркеров.

2.2.3 Инструментальные методы исследования

Всем пациентам с ФП, принявшим участие в исследовании, проводилась регистрация ЭКГ в 12 общепринятых отведениях при помощи электрокардиографа Cardiovit AT-101. ФП диагностировалась на основании отсутствии дискретной записи Р волны или наличия волн f, длительности цикла предсердного сокращения менее 200 мс (более 300 в 1 минуту), нерегулярных интервалов RR. Трансторакальная эхокардиография проводилась с применением аппарата ультразвуковой диагностики SAMSUNG MEDISON.

2.2.4 Статистический анализ

Для выполнения статистических расчетов использовали программное обеспечение Statistica версии 13.3 (StatSoft. Inc). Исследование распределения

количественных переменных относительно нормальности осуществлялось с помощью критерия Шапиро–Уилка. В ситуации, когда данные отвечали критериям нормального распределения, итоги представлялись посредством средней арифметической и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Если обнаруживались отклонения от нормального закона распределения, результаты описывались в терминах медианы, а также межквартильного размаха: указывались значения медианы вместе с 25-м и 75-м процентиллями ($Me (Q1; Q3)$).

Для межгруппового сопоставления средних величин при условии нормальности применялся t-критерий Стьюдента, а при нарушении нормальных предпосылок использовался U-критерий Манна–Уитни. В случаях, когда рассматривались различия между группами с не нормированным распределением данных, использовался критерий Краскела–Уоллиса для оценки статистической значимости между ними.

Анализ взаимосвязей между параметрами, обладающими нормальным распределением, базировался на вычислении коэффициента корреляции Пирсона, а при отсутствии нормальности — определялась ранговая корреляция по Спирмену. Сравнение категориальных величин проводилось посредством критерия χ^2 Пирсона, при необходимости применялась коррекция Йетса или точный критерий Фишера.

Для оценки частоты возникновения рецидива ФП в ходе годового наблюдения по исследуемым когортам был выбран подход Каплана–Мейера в сочетании с моделью пропорциональных рисков Кокса; в качестве статистического инструмента для сравнения служил тест отношения правдоподобий. Значимость статистических различий интерпретировалась при уровне p , не превышающем 0,05.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Характеристика групп исследования

Всего наблюдению подверглись 198 человек. Пациенты были дифференцированы, исходя из показателей железодефицита, на две выборки: первую сформировали 116 субъектов, у которых выявлен ДЖ (из них 41 мужчина, что эквивалентно 35,3%, и 75 представительниц женского пола, то есть 64,7%); вторую группу составили 82 индивида с физиологическим содержанием железа в организме (включая 37 мужчин – 45,1% и 45 женщин – 54,9%).

Пациентов госпитализировали в кардиологическое отделение службы скорой медицинской помощи. На этапе приемного покоя проводился детальный сбор анамнеза. Основные жалобы при поступлении: ощущение перебоев в работе сердца, общая слабость, чувство учащенного сердцебиения. Клиническая характеристика изучаемой группы пациентов представлена в таблице 1.

Клинический профиль пациентов обеих исследуемых групп характеризовался эквивалентностью по основным параметрам. Значимых отличий по величине индекса массы тела, показателям артериального давления, а также по частоте встречаемости основных сопутствующих патологий не отмечено. Аналогичная распространенность артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда в анамнезе, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета и хронической обструктивной болезни легких была зафиксирована среди включённых лиц обеих категорий.

В 1 группе 12 (10,3%) пациентов и 9 (11%, $p = 0,927$) пациентов во 2 группе страдали гипотиреозом. Вместе с тем, пациенты в 1 группе были старше (Me 73 (64,8;79) года), чем во 2 группе (Me 69 (63;75) лет, $p=0,008$).

Кроме того, 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 ($p=0,022$).

По данным ЭКГ в 1 группе крупноволновая форма ФП была установлена у 72 (62,1%) и мелковолновая форма у 44 (37,9%) пациентов. Во 2 группе крупноволновая форма ФП наблюдалась у 36 (43,9%) и мелковолновая форма – у 46 (56,1%) пациентов. Таким образом, наблюдается тенденция к большей частоте крупноволновой формы ФП в группе пациентов с ДЖ, не достигшая статистической достоверности (точный критерий Фишера, $p > 0,05$).

Таблица 1 – Клиническая характеристика изучаемой группы пациентов

Показатель	1 группа n = 116 (ДЖ)	2 группа n = 82 (без ДЖ)	p
Возраст, лет Me (Q1; Q3)	73 (64,8; 79)	69 (63; 75)	0,008
Пол			0,185
ж,п (%)	75 (64,7)	45 (54,9)	–
м,п (%)	41 (35,3)	37 (45,1)	–
ИМТ, кг/м ² Me (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 (70; 90)	80 (70; 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

Проведенные анализы крови продемонстрировали наличие у всех пациентов 1 группы абсолютного ДЖ и меньшие величины медианы числа эритроцитов, уровня гемоглобина, гематокрита, ферритина и КНТЖ и большую ОЖСС, трансферрина плазмы (таблица 2).

В исследуемой когорте первая группа характеризовалась наличием анемического синдрома у 99 человек, что составило 85,3% её состава. Напротив, во второй группе ни у одного из обследованных пациентов не удалось зафиксировать клинических проявлений анемии (таблица 2). Показатели содержания лейкоцитов, тромбоцитов, концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-pro BNP), а также уровней глюкозы, креатинина, калия и тиреотропного гормона (ТТГ) не демонстрировали статистически значимых различий между рассматриваемыми группами. Однако, во 2 группе наблюдалась более высокая медиана уровня мочевины плазмы крови по сравнению с 1 группой (6,4 (5,2 – 7,4) и 5,8 (4,8–7,0) ммоль/л соответственно, $p=0,035$).

Таблица 2 – Показатели лабораторных анализов изучаемых 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, мкг/л	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

Повторная оценка Hb проводилась через 6 и 12 месяцев после включения пациента в исследование. За 12 месяцев наблюдения у пациентов 1 и 2 группы не наблюдалось статистически значимых изменений уровня гемоглобина в крови. При этом между группами сохранялись статистически значимые различия через 6 и 12 месяцев наблюдения после проведенной кардиоверсии ($p < 0,0001$) (таблица 3).

Таблица 3 – Уровень Hb крови через 6 и 12 месяцев в группах исследования

	1 группа n = 116 Me (Q1; Q3)	2 группа n = 82 Me (Q1; Q3)	p
Hb исходно	107 (99,8; 115)	137 (130; 143,8)	<0,0001
Hb через 6 месяцев	107 (99; 114)	138 (130; 145)	<0,0001
Hb через 12 месяцев	106 (99; 115)	136 (129,5; 144)	<0,0001
	p>0,05	p>0,05	

Уровень NT-pro BNP плазмы крови повторно определялся через 1 месяц наблюдения. В таблице 4 представлены результаты анализа концентрации NT-pro BNP плазмы крови при поступлении пациентов в стационар и через 1 месяц наблюдения.

Таблица 4 –Динамика концентрации NT-pro BNP плазмы крови в группах пациентов

NT-pro BNP	1 группа n = 116 Me (Q1; Q3)	2 группа n = 82 Me (Q1; Q3)	p
При поступлении	257 (136;500)	330 (145;500)	0,5783
Через 1 месяц	97 (73;140)	95 (75;147)	0,5913
Разница	148 (353;61)	144 (-364;70)	0,6561
p	<0,0001	<0,0001	

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

Проведенная при госпитализации ЭхоКГ позволила выявить большую массу миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ) у пациентов 1 группы (таблица 5). Медиана ММ ЛЖ в 1 группе составила 145 (115;176) г, во 2 группе – 132,5 (118,2;145) г ($p = 0,004$). Группы не различались по показателям объема левого предсердия (ЛП), конечно-диастолического (КДР) и конечно-систолического размеров (КСР) левого желудочка, фракции выброса левого желудочка (ФВ), систолического давления в легочной артерии (СДЛА) и по частоте встречаемости диастолической дисфункции левого желудочка.

Таблица 5 – Данные эхокардиографического исследования

Показатель	1 группа n = 116	2 группа n = 82	p
ММ ЛЖ, г Ме (Q1; Q3)	145 (115;176)	132,5 (118,2;145)	0,004
ЛП, мл Ме (Q1; Q3)	72,5 (65;89)	72 (62,2;77)	0,103
ФВ, % Ме (Q1; Q3)	58 (56;61)	58,5 (55;61)	0,999
КДР, см ($M \pm \sigma$)	(5,0 $\pm$ 0,5)	(5,0 $\pm$ 0,4)	0,878
КСР, см Ме (Q1; Q3)	3,3 (3,2;3,7)	3,3 (3,1;3,6)	0,475
СДЛА, мм рт.ст. Ме (Q1; Q3)	32,5 (28;40)	31,5 (28;37)	0,143
Диастолическая дисфункция, n (%)	79 (68,1)	48 (58,5)	0,179

До госпитализации 38 (32,8%) пациентов в 1 группе и 37 (45,1%) пациентов во 2 группе ($p = 0,106$) получали прямые оральные антикоагулянты (ПОАК). Варфарин не получал ни один из включенных в исследование пациентов. Не было различий по частоте догоспитального применения большинства других классов лекарственных препаратов, кроме блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и бета-блокаторов. В 1 группе

пациенты реже, чем во 2 группе получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) – 71 (61,2%) и 72 (87,8%) пациента, соответственно ($p < 0,001$). Бета-блокаторы до развития индексного пароксизма ФП также реже получали пациенты в 1 группе – 21 (18,1%) пациент против 29 (35,4%) пациентов во 2 группе ($p=0,03$).

После проведенной кардиоверсии все пациенты получали ПОАК, ИАПФ или БРА, 88 (75,9%) пациентов в 1 группе и 67 (81,7%) пациентов во 2 группе получали бета-блокаторы ($p=0,420$) (таблица 6).

Таблица 6 – Медикаментозная терапия в группах пациентов

Препараты	1 группа n = 116	2 группа n = 82	p
ПОАК, n (%)	116 (100)	82 (100)	-
ИАПФ/БРА, n (%)	116 (100)	82 (100)	-
Бета-блокаторы, n (%)	88 (75,9)	67 (81,7)	0,420
АК, n (%)	12 (10,3)	10 (12,2)	0,859
АМКР, n (%)	6 (0,9)	4 (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

Антиаритмические препараты I, III и IV классов не применялись, за исключением амиодарона для купирования рецидивов ФП. Кроме того, некоторые пациенты получали дигидропиридиновые антагонисты кальция (АК), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), статины, нитраты, бронхолитики, L-тироксин, сахароснижающие и другие препараты (основные классы лекарственных препаратов, назначавшихся пациентам в соответствии с индивидуальной клинической ситуацией, представлены в таблице 6).

Данные о продолжительности пароксизмальной ФП с момента регистрации первой ЭКГ, подтверждающей наличие данного нарушения ритма приведены в таблице 7. Различий между группами не наблюдалось.

Таблица 7 – Продолжительность заболевания ФП

Продолжительность	1 группа (n = 116)	2 группа (n = 82)	p
Впервые выявленное	58 (50%)	36 (43,9%)	0,1472
до 6 месяцев	9 (7,7%)	5 (6,1%)	0,9547
от 6 месяцев до года	6 (5,2%)	9 (10,9%)	0,5244
от года до 3 лет	11 (9,5%)	5 (6,1%)	0,3249
3 года и более	3 (2,6%)	17 (20,7%)	0,0956
5 лет и более	29 (25,0%)	10 (12,2%)	0,1283

Статистически значимых различий между группами в отношении характеристик фибрилляции предсердий также выявлено не было (таблица 8).

Таблица 8 – Результаты оценки риска развития инсульта и системных эмболий по шкале CHA₂DS₂-VASc и выраженности симптомов по шкале EHRA-score

Показатель	1 группа (n = 116)	2 группа (n = 82)	p
CHA ₂ DS ₂ -VASc (баллы)	3 (2–4)	3 (2–4)	0,9278
≥2 у мужчин и ≥3 у женщин	79 (65,3%)	51 (66,2%)	>0,9999
EHRA-score			0,2645
I	21 (17,4%)	6 (7,8%)	
II	70 (57,9%)	48 (62,3%)	
III	25 (20,7%)	19 (24,7%)	
IV	5 (4,1%)	4 (5,2%)	
Симптомность	109 (90,1%)	73 (94,8%)	0,292

Проведённый клинический анализ позволил установить, что характерной особенностью первой исследуемой когорты выступало наличие абсолютного ДЖ у каждого участника, наряду с более низкими медианными значениями

численности эритроцитов, показателей гемоглобина, гематокритного числа, уровня ферритина и КНТЖ, а также с наблюдаемым увеличением ОЖСС и концентрации плазменного трансферрина по отношению ко второй дизайн-группе. Примечательно, что в рамках этого сегмента у 99 обследованных (составляющих 85,3% совокупности) были верифицированы лабораторные и клинические критерии 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. Кроме того, только в 1 группе были пациенты, ранее перенесшие инсульт ($p=0,022$, по сравнению со 2 группой).

3.2 Время до восстановления синусового ритма в группах исследования

По результатам фармакологической кардиоверсии было установлено, что для восстановления синусового ритма в 1 группе пациентов с дефицитом железа потребовалась меньше времени от начала введения амиодарона до купирования пароксизма ФП по сравнению со 2 группой (Me 7 (3;10) и 12 (9;18) часов соответственно, $p<0,001$) (рисунок 2).

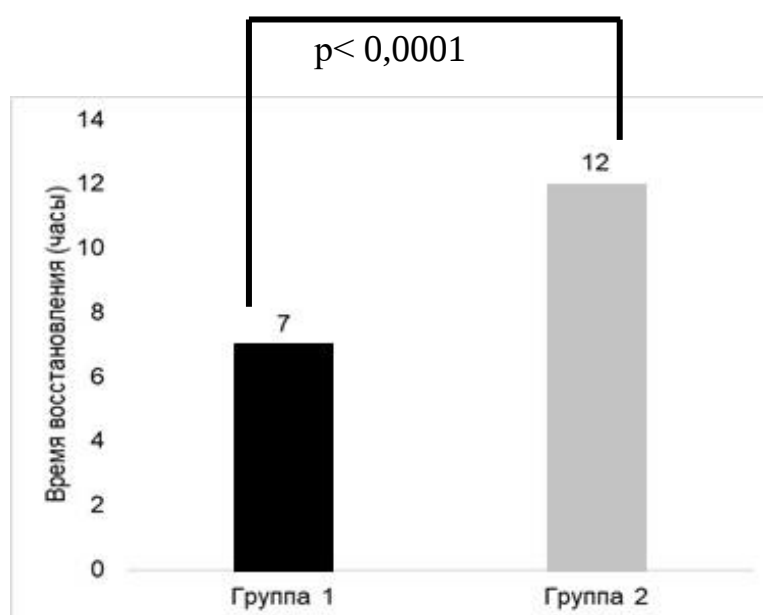


Рисунок 2 – Время до восстановления синусового ритма в 1 и 2 группах

В ходе корреляционного анализа среди всех включенных в исследование пациентов была выявлена статистически значимая положительная корреляция времени восстановления синусового ритма со следующими показателями крови:

- уровнем гемоглобина ($\rho = 0,47$ [95% ДИ: 0,34; 0,57], $p < 0,0001$);
- содержанием эритроцитов ($\rho = 0,23$ [95% ДИ: 0,09; 0,37], $p = 0,0017$);
- концентрацией ферритина сыворотки крови ($\rho = 0,47$ [95% ДИ: 0,34; 0,57], $p < 0,0001$);
- КНТЖ ($\rho = 0,46$ [95% ДИ: 0,34; 0,57], $p < 0,0001$).

В свою очередь, статистически значимая отрицательная корреляция времени восстановления ритма была выявлена:

- с ОЖСС ($\rho = -0,28$ [95% ДИ: -0,41; -0,14], $p = 0,0001$);
- с концентрацией трансферрина сыворотки ($\rho = -0,28$ [95% ДИ: -0,41; -0,13], $p = 0,0002$).

Таким образом, проведенный корреляционный анализ, показал связь времени, потребовавшейся на восстановление синусового ритма с наличием дефицита железа.

3.3 Дозы амиодарона, потребовавшиеся для восстановления синусового ритма в группах исследования

По результатам фармакологической кардиоверсии было установлено, что для восстановления синусового ритма в 1 группе пациентов потребовалась существенно меньшая доза амиодарона, чем во 2 группе пациентов: медианы доз амиодарона в группах составила 450 (300;600) мг и 1000 (600;1200) мг соответственно, $p < 0,001$ (рисунок 3).

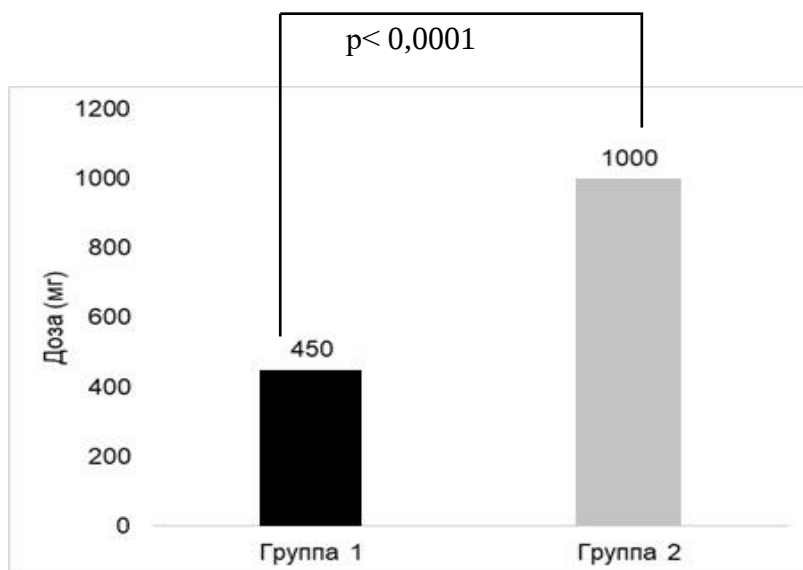


Рисунок 3 – Дозы амиодарона, потребовавшиеся для восстановления синусового ритма в 1 и 2 группах

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, если 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 Ме доз амиодарона составляла 600 (400;800) мг, в то время как у пациентов с мелковолновой ЭКГ – 1000 (800;1150) ($p < 0,001$) (таблица 9).

Таблица 9 – Доза амиодарона, необходимая для восстановления синусового ритма в 1 и 2 группах

Форма ФП	1 группа n (%)	1 группа Доза амиодарона Ме (Q1; Q3)	2 группа n (%)	2 группа Доза амиодарона Ме (Q1; Q3)	p
Крупноволновая форма ФП	72 (62,1%)	450 (350; 550)	36 (43,9%)	600 (400; 800)	$p < 0,001$
Мелковолновая форма ФП	44 (37,9%)	450 (350; 550)	46 (56,1%)	1000 (850; 1150)	$p < 0,001$

Вместе с тем, сохранялась общая закономерность, в 1 группе потребовалась меньшая доза амиодарона для купирования и крупноволновой и мелковолновой форм ФП, чем у пациентов 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.

При дальнейшем корреляционном анализе, проведенном среди всех включенных в исследование пациентов, была установлена статистически значимая положительная корреляция потребовавшейся дозы амиодарона:

- с уровнем гемоглобина ($\rho = 0,51$ [95% ДИ: 0,40; 0,60], $p < 0,0001$);
- с содержанием эритроцитов ($\rho = 0,31$ [95% ДИ: 0,18; 0,43], $p < 0,0001$);
- с концентрацией ферритина сыворотки крови ($\rho = 0,53$ [95% ДИ: 0,42; 0,62], $p < 0,0001$);
- с КНТЖ ($\rho = 0,50$ [95% ДИ: 0,38; 0,60], $p < 0,0001$).

Отрицательная корреляция дозы амиодарона была установлена среди всех пациентов:

- с ОЖСС ($\rho = -0,35$ [95% ДИ: -0,47; -0,22], $p < 0,0001$);
- с концентрацией трансферрина сыворотки ($\rho = -0,36$ [95% ДИ: -0,48; -0,24], $p < 0,0001$).

3.4 Длительность индексной госпитализации в группах исследования

Длительность госпитализации среди пациентов 1 группы оказалась статистически значимо большей, чем во 2 группе (Ме продолжительности госпитализации составили 8 (7;8) суток и 7 (6;8) суток соответственно, $p < 0,001$). Продолжительность индексной госпитализации в группах представлена на рисунке 4.

В ходе корреляционного анализа была выявлена статистически значимая положительная корреляция продолжительности госпитализации среди всех пациентов:

- с ОЖСС ($\rho = 0,38$ [95% ДИ: 0,25; 0,49], $p < 0,0001$);
- с концентрацией трансферрина сыворотки ($\rho = 0,38$ [95% ДИ: 0,25; 0,49], $p < 0,0001$).

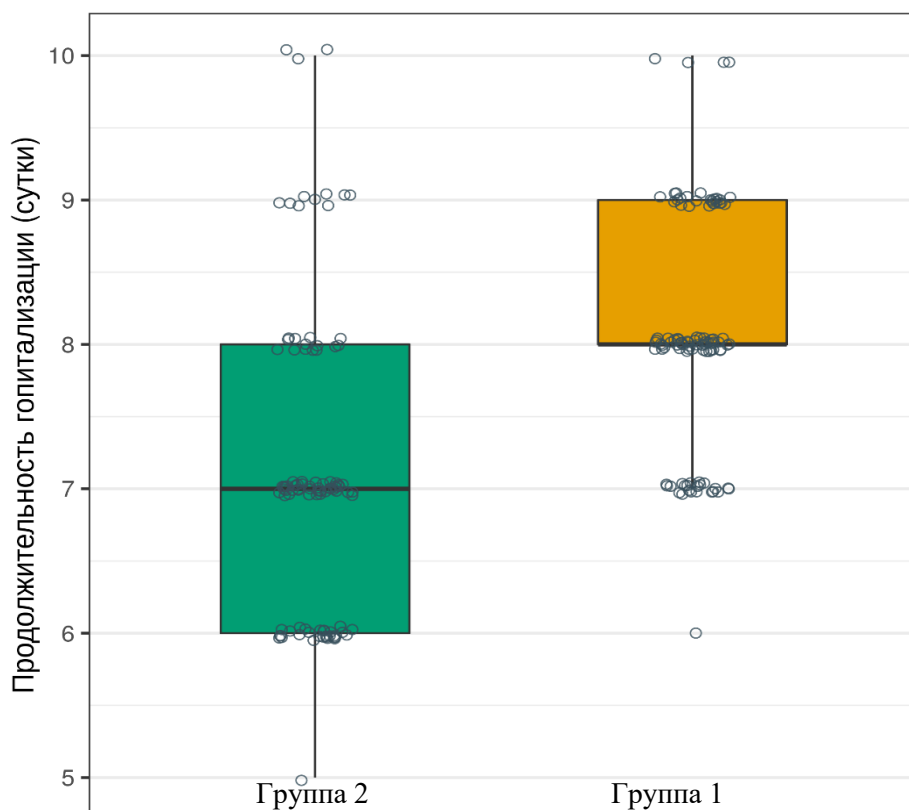


Рисунок 4 – Продолжительность госпитализации в 1 и 2 группах (сут.)

Отрицательная корреляция продолжительности госпитализации среди всех пациентов наблюдалась:

- с уровнем гемоглобина ($\rho = -0,48$ [95% ДИ: -0,58; -0,36], $p < 0,0001$);
- с содержанием эритроцитов ($\rho = -0,37$ [95% ДИ: -0,48; -0,24], $p < 0,0001$);
- с концентрацией ферритина сыворотки крови ($\rho = -0,47$ [95% ДИ: -0,57; -0,35], $p < 0,0001$);

– с КНТЖ ($p = -0,46$ [95% ДИ: $-0,56; -0,34$], $p < 0,0001$).

Таким образом, как доза амиодарона, необходимая для восстановления синусового ритма, так и время восстановления ритма и продолжительность госпитализации коррелировали с показателями крови, отображающими наличие у пациента дефицита железа и снижение уровня Нв и числа эритроцитов.

3.5 Развитие повторных пароксизмов ФП в течение 12 месяцев наблюдения после восстановления у пациентов синусового ритма

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 5, таблица 10).

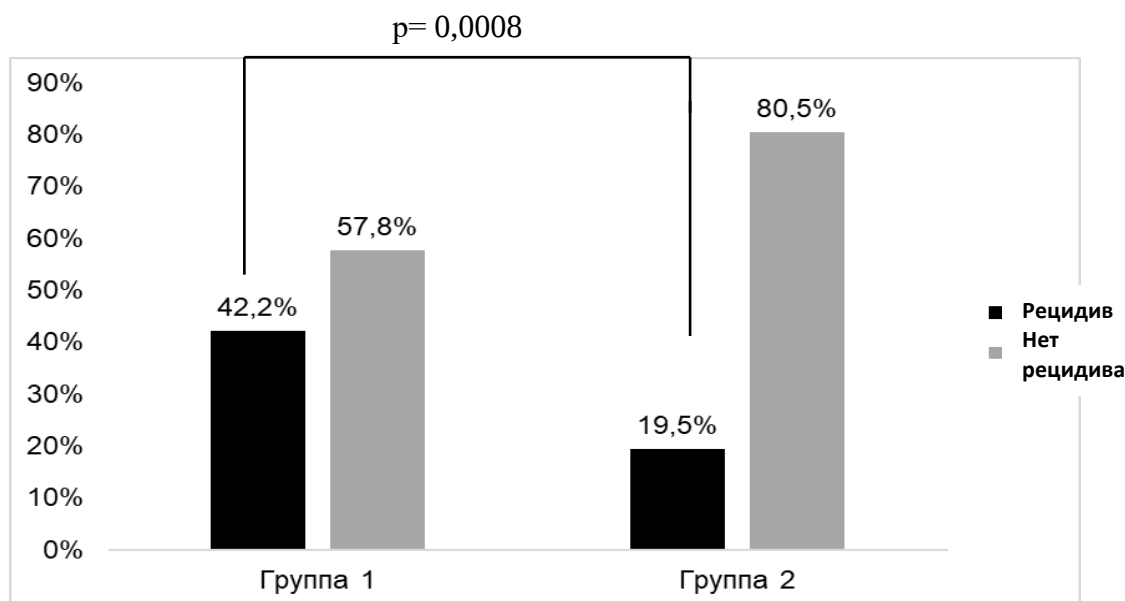


Рисунок 5 – Частота развития рецидивов ФП в группах исследования

Таблица 10 – Распределение случаев развития рецидивов в группах по месяцам

Сроки срыва ритма	1 группа n = 116	2 группа n = 82
Без срыва ритма	67 (57,7%)	66 (80,5%)
До 6 месяцев	12 (10,3%)	1 (1,2%)
Через 6 месяцев	3 (2,7%)	0
Через 7 месяцев	3 (2,7%)	0
Через 8 месяцев	3 (2,7%)	0
Через 9 месяцев	1 (0,8%)	0
Через 10 месяцев	1 (0,8%)	0
Через 11 месяцев	1 (0,8%)	0
Через 12 месяцев	25 (21,5%)	15 (18,3%)

В 1 группе наблюдалась большая ММЛЖ, однако статистически значимой связи массы миокарда левого желудочка с риском возврата ФП выявлено не было как в 1 группе (HR = 1,00 [95% ДИ 1,00; 0,99], $p=0,412$), так и во 2 группе пациентов (HR = 1,00 [95% ДИ 1,02; 0,98], $p=0,841$). В 1 группе пациентов была выявлена тенденция к некоторому увеличению риска развития рецидивов ФП в 1,07 раза при увеличении массы миокарда на каждые 10 грамм (HR = 1,07 [95%ДИ 1,00; 1,09]), однако не достигшая статистической достоверности ($p=0,059$).

Пациенты 1 группы были старше. Проведенный регрессионный анализ показал, что независимо от наличия дефицита железа, увеличение возраста на каждые 10 лет было статистически значимо ассоциировано с увеличением риска развития повторных пароксизмов ФП в 1,23 раза (HR = 1,23 [95% ДИ 1,00; 1,96], $p=0,041$).

За весь период исследования не наблюдалось случаев госпитализации по причине декомпенсации ХСН, нефатального ИМ или нефатального инсульта.

В ходе корреляционного анализа была выявлена статистически значимая положительная корреляция срока развития симптомных пароксизмов ФП среди всех пациентов:

- с уровнем гемоглобина ($\rho = 0,31$ [95% ДИ: 0,08; 0,52], $p = 0,0108$);
- с содержанием эритроцитов ($\rho = 0,28$ [95% ДИ: 0,04; 0,49]), $p = 0,0253$);
- с концентрацией ферритина сыворотки крови ($\rho = 0,21$ [95% ДИ: -0,03; 0,43],

$p = 0,0875$).

Также была выявлена статистически значимая отрицательная корреляция срока развития пароксизмов ФП:

- с ОЖСС ($\rho = -0,35$ [95% ДИ: -0,55; -0,11], $p = 0,0045$);
- с концентрацией трансферрина сыворотки ($\rho = -0,30$ [95% ДИ: -0,51; -0,06], $p = 0,0156$).

По данным проведенного анализа сроки развития симптомных рецидивов ФП у включенных пациентов коррелировали с показателями крови, демонстрирующими наличие дефицита железа и снижением количества эритроцитов и уровня Hb.

Отношение рисков развития пароксизмов ФП у пациентов с ДЖ составило 2,64 (95% ДИ: 1,5-4,65; $p=0,0007$). Результаты анализа Каплана-Мейера представлены на рисунке 6. Учитывая различия между группами пациентов по возрасту и перенесенному инсульту, был проведен регрессионный анализ Кокса с включением возраста и перенесенного инсульта в анамнезе в качестве поправочных ковариант. С учетом данных поправок, относительный риск развития рецидивов ФП у пациентов 1 группы, по сравнению с пациентами 2 группы, составил 3,08 (95% ДИ: 1,74-5,47; $p<0,0001$).

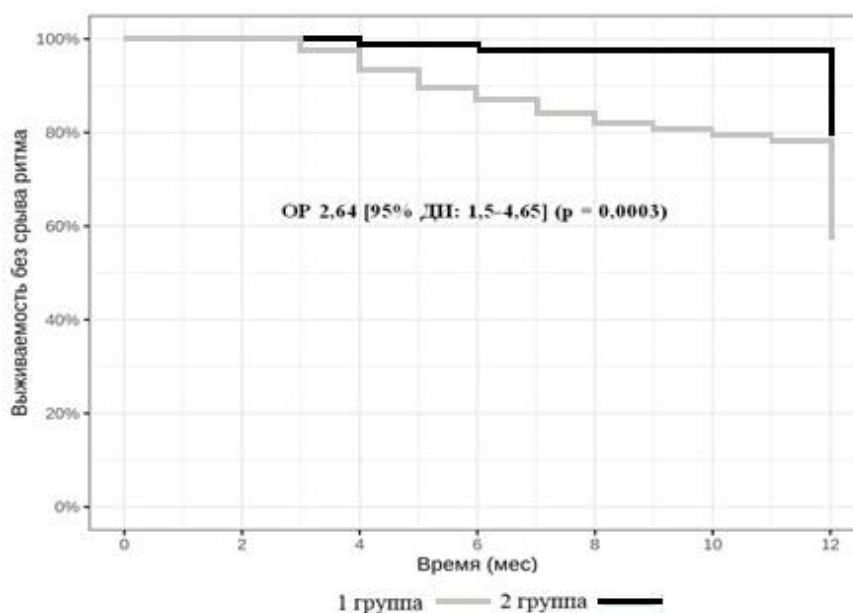


Рисунок 6 – Развитие рецидивов фибрилляции предсердий в 1 и 2 группах пациентов

3.6 Развитие повторных пароксизмов ФП у пациентов с железодефицитной анемией

При анализе групп исследования была установлена корреляция развития симптомных рецидивов ФП после фармакологической кардиоверсии с уровнем Hb и количеством эритроцитов в крови. Для выявления роли анемии в развитии повторных пароксизмов ФП все пациенты были распределены на группы А и В. В группу А вошли 99 пациентов с нормальным уровнем гемоглобина, в том числе 59 (59,6%) женщин и 40 (40,4%) мужчин, группу В 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%) женщина и 38 (38,4%) мужчин. У всех пациентов анемия была обусловлена дефицитом железа. По клинко-демографическим характеристикам обе группы были в целом сопоставимы между собой, вместе с тем пациенты с анемией были старше. Медиана возрастов группе А составила 66 (55,9; 77,3) лет, в группе В – 72 (61,3; 83,5) года ($p = 0,003$) (таблица 11).

Таблица 11 – Клинко-демографические характеристики пациентов

Показатель	Группа А n = 99	Группа В n = 99	p
Возраст, лет Me (Q1; Q3))	66,6 (55,9; 77,30)	72,4 (61,3; 83,5)	0,0003
Пол			0,663
ж, n (%)	59 (59,6%)	61 (61,6%)	
м, n (%)	40 (40,4%)	38 (38,4%)	
ИМТ, кг/м ² Me (Q1; Q3)	26,5 (24,6; 28,7)	25,9 (23,9; 27,9)	0,245
САД, мм рт. ст. Me (Q1; Q3)	137,0 (127,5; 150,0)	140,0 (120,0; 144,5)	0,378
ДАД, мм рт. ст. Me (Q1; Q3)	82,0 (80,0; 90,0)	80,0 (80,0; 90,0)	0,417
АГ, n (%)	99 (100%)	99 (100%)	–
ИБС, n (%)	38 (38,4%)	46 (46,5%)	0,291
ИМ, n (%)	3 (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
Инсульт, 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

В ходе исследования не было обнаружено статистически значимых отличий по гендерному составу, индексу массы тела, уровню артериального давления и частоте большинства сопутствующих заболеваний между группами пациентов. В ходе сбора анамнеза была проанализирована распространенность в группах АГ, ИБС, перенесенного ИМ и инсульта, ХСН, СД, ХОБЛ, гипотиреоза. В группе В 8 (8,1%) пациентов ранее перенесли инсульт, в группе А не было пациентов с перенесенным инсультом в анамнезе ($p=0,018$). В группе А 13 (13,1%) пациентов и 8 (8,1%, $p=0,046$) пациентов в группе В страдали гипотиреозом (таблица 11). В группе В у пациентов определялись и меньшие величины Me числа эритроцитов, уровня гемоглобина, гематокрита, ферритина, КНТЖ и большая ОЖСС, трансферрина по сравнению с группой А. При проведении биохимического анализа крови не было отмечено достоверных различий между группами пациентов по уровням глюкозы, креатинина, мочевины, калия и ТТГ (таблица 12).

Таблица 12 – Результаты анализа крови пациентов

Показатель	Группа А (n = 99) Me (Q1; Q3)	Группа В (n = 99) Me (Q1; Q3)	P
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	6,9 (5,7; 8,2)	7,1 (6,1; 8,7)	0,519
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	270,0 (207,5; 302,5)	269,0 (210,5; 312,0)	0,672
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, мкг/л	257,0 (245,0; 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)	0,365
Глюкоза, ммоль/л	6,4 (5,3; 7,7)	6,3 (5,3; 8,1)	0,769
Креатинин, мкмоль/л	74,1 (61,3; 83,8)	68,4 (61,0; 79,8)	0,189
Мочевина, ммоль/л	6,2 (5,1; 7,2)	6,0 (4,7; 7,2)	0,375
Калий, ммоль/л	4,2 (4,0; 4,4)	4,1 (4,0; 4,4)	0,426
ТТГ, мЕд/л	2,0 (0,9; 3,2)	1,4 (0,8; 2,9)	0,102

За 6 и 12 месяцев наблюдения после проведенной кардиоверсии у пациентов групп А и В изменение уровня гемоглобина в крови не обнаруживало статистически значимых различий с начальным периодом исследований, при этом у пациентов группы В уровень гемоглобина оставался ниже нормы (уровень Hb < 130 г/л у мужчин и < 120 г/л у женщин в клиническом анализе крови) (таблица 13). При этом уровень гемоглобина через 6 и 12 месяцев наблюдения сохранял достоверные различия между группами ($p < 0,0001$).

Таблица 13 – Изменения в уровне Hb через 12 мес в группах А и В

	Группа А n = 99 Me (Q1; Q3)	Группа В n = 99 Me (Q1; Q3)	p
Hb	135,0 (129; 143)	105,0 (98; 109)	<0,0001
Hb через 6 месяцев	136 (129; 144)	105 (98; 110)	<0,0001
Hb через 12 месяцев	135 (128; 143)	104 (97; 110)	<0,0001
	$p > 0,05$	$p > 0,05$	

Наблюдалась тенденция к большей частоте встречаемости крупноволновой формы ФП в группе В, наблюдавшейся у 65 (65,6%) пациентов в этой группе. Мелковолновая форма ФП выявлена у 34 (34,4%) пациентов. В группе А крупноволновая форма ФП – у 43 (43,5%) пациентов и мелковолновая форма ФП у 56 (56,5%) пациентов (точный критерий Фишера, $p > 0,05$).

Трансторакальная эхокардиография позволила установить статистически значимые различия ММ ЛЖ у пациентов двух групп, которая была больше у пациентов группы В ($p < 0,0001$).

Не было обнаружено достоверных различий в объеме ЛП, КСР и КДР левого желудочка, ФВ ЛЖ и СДЛА (таблица 14). Частота встречаемости диастолической дисфункции левого желудочка была выше у пациентов с анемией ($p = 0,0074$). Обращает на себя внимание тот факт, что при разделении пациентов на группы с ДЖ и без ДЖ различий по частоте встречаемости диастолической дисфункции обнаружено не было.

Таблица 14 – Данные эхокардиографического исследования

Показатель	Группа А n = 99	Группа В n = 99	p
ММ ЛЖ, г Ме (Q1; Q3)	130,0 (112,5; 144,5)	153,0 (120,0; 180,0)	<0,0001
ЛП, мл Ме (Q1; Q3)	71,0 (64,5; 76,5)	73,0 (63,5; 89,0)	0,080
ФВ, % Ме (Q1; Q3)	59,0 (55,5; 61,0)	58,0(56,0; 61,0)	0,438
КДР, см (M±σ)	(5,0±0,4)	(5,0±0,5)	0,974
КСР, см Ме (Q1; Q3)	3,3 (3,1; 3,6)	3,4 (3,2; 3,7)	0,341
СДЛА, мм рт.ст. Ме (Q1; Q3)	31,0 (28,0; 37,5)	33,0 (29,0; 39,0)	0,169
Диастолическая дисфункция, n (%)	54 (54,5%)	73 (73,7%)	0,007

Пациентам с анемией требовалась меньшая доза амиодарона (Ме доз составили 450 (300;600) мг и 600 (400;1200) мг соответственно, $p<0,0001$) (рисунок 7).

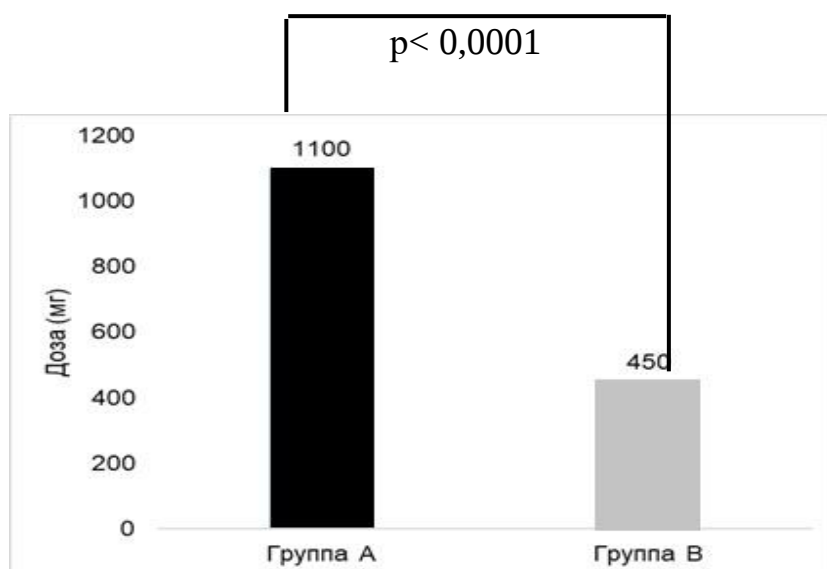


Рисунок 7 – Доза амиодарона, необходимая для восстановления синусового ритма в группах А и В

Для пациентов с анемией было характерно более быстрое восстановление синусового ритма, по сравнению с пациентами группы А (Ме времени составила 7 (2;10) и 12 (7;17,2) часов соответственно, $p<0,0001$) (рисунок 8).

Фармакологическая кардиоверсия у пациентов группы В потребовала меньших доз амиодарона и меньшего времени для восстановления синусового ритма.

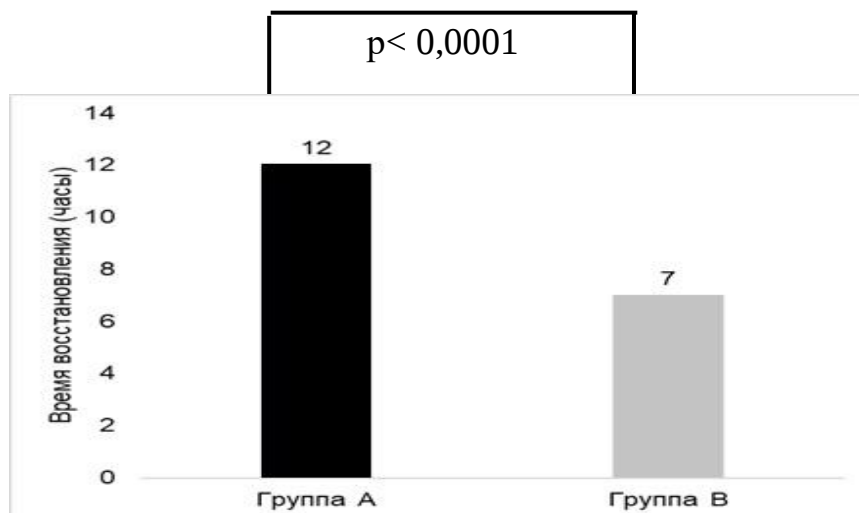


Рисунок 8 – Время до восстановления синусового ритма в группах А и В

Анализ распределения медианных доз амиодарона, использованных для купирования фибрилляции предсердий различных морфологических подтипов по ЭКГ в когорте А, показал схожие значения: 600 (450;800) мг для крупноволновой и 600 (450;750) мг для мелковолновой вариации (статистическая значимость отсутствует, $p > 0,05$).

В группе В, независимо от морфологии ФП по ЭКГ (крупноволновая либо мелковолновая форма), медианное значение необходимой дозы амиодарона оказалось одинаковым и составило 450 (300-600) мг ($p > 0,05$), что зафиксировано также в таблице 15. Следовательно, внутри рассматриваемых групп пациентов характер волновой активности фибрилляции на ЭКГ не оказывал влияния на величину дозировки амиодарона, применённого для восстановления синусового ритма.

Таблица 15 – Доза амиодарона, необходимая для восстановления синусового ритма

Форма ФП	Группа А n = 99 доза (мг)	Группа В n = 99 доза (мг)	Р
Крупноволновая	600 (400; 800)	450 (300; 600)	$p < 0,0001$
Мелковолновая	600 (450; 750)	450 (300; 600)	$p < 0,0001$
	$p > 0,05$	$p > 0,05$	

При этом имелись статистически значимые различия между группами А и В в дозах амиодарона, потребовавшихся у пациентов как с крупноволновой, так и с мелковолновой формами ФП для восстановления ритма ($p < 0,0001$).

После проведенной кардиоверсии пациенты получали необходимое медикаментозное лечение в соответствии с индивидуальной клинической ситуацией (таблица 16). В обеих группах все пациенты получали ПОАК и ИАПФ/БРА. Бета-блокаторы принимали 66,7 % в группе А и 89,9 % – в группе В ($p = 0,023$). Нитраты получали 12,1 % в группе А и 22,2 % пациентов в группе В ($p = 0,047$). Сахароснижающие средства получали 28,3 % пациентов группы А и 51,5 % – группы В ($p = 0,039$).

Таблица 16 – Медикаментозная терапия в группах пациентов А и В

Группа лекарств	Группа А n = 99	Группа В n = 99	p
ПОАК, n (%)	99 (100%)	99 (100 %)	–
ИАПФ/БРА, n (%)	99 (100 %)	99 (100 %)	–
Бета-блокаторы, n (%)	66 (66,7%)	89 (89,9%)	0,023
АК, n (%)	10 (10,1%)	12 (12,1%)	0,825
АМКР, n (%)	1 (0,9%)	0 (0%)	>0,999
Статины, n (%)	36 (36,4%)	41 (41,4%)	0,075
Нитраты, n (%)	12 (12,1%)	22 (22,2%)	0,047
L-тироксин, n (%)	8 (8,1%)	13 (13,1%)	0,068
Сахароснижающие средства, n (%)	28 (28,3%)	51 (51,5%)	0,039
Бронхолитики, n (%)	1 (0,9%)	7 (7,1%)	0,891

У пациентов с анемией наблюдалась статистически значимая более высокая частота развития симптомных рецидивов ФП в течение 12 месяцев наблюдения (таблица 17, рисунок 9). В группе А за период наблюдения повторные пароксизмы ФП развились у 25 (25,3%) пациентов, в то время как в группе В – у 40 (40,4%) пациентов ($p = 0,003$).

Таблица 17 – Распределение случаев развития рецидивов в группах А и В по месяцам

Период (мес)	Группа А Ме (Q1;Q3)	Группа В Ме (Q1;Q3)
3	98,9 (96,7; 100,0)	97,9 (94,8; 100,0)
4	98,9 (96,9; 100,0)	90,8 (87,5; 94,1)
5	96,9 (93,4; 99,8)	80,5(76,7; 85,4)
6	95,0 (91,7; 98,3)	68,9 (64,3; 72,4)
7	92,1 (88,8; 96,4)	56,8 (49,1; 62,3)
8	85,7 (82,1; 89,3)	45,7(41,4; 49,3)
9	82,3 (76,3; 87,0)	36,2 (31,5; 40,0)
10	78,1 (72,3; 82,9)	28,4 (32,4; 24,1)
11	73,3 (69,6; 76,4)	22,7 (18,0; 26,7)
12	54,8 (50,3; 57,8)	13,5 (9,6; 17,8)

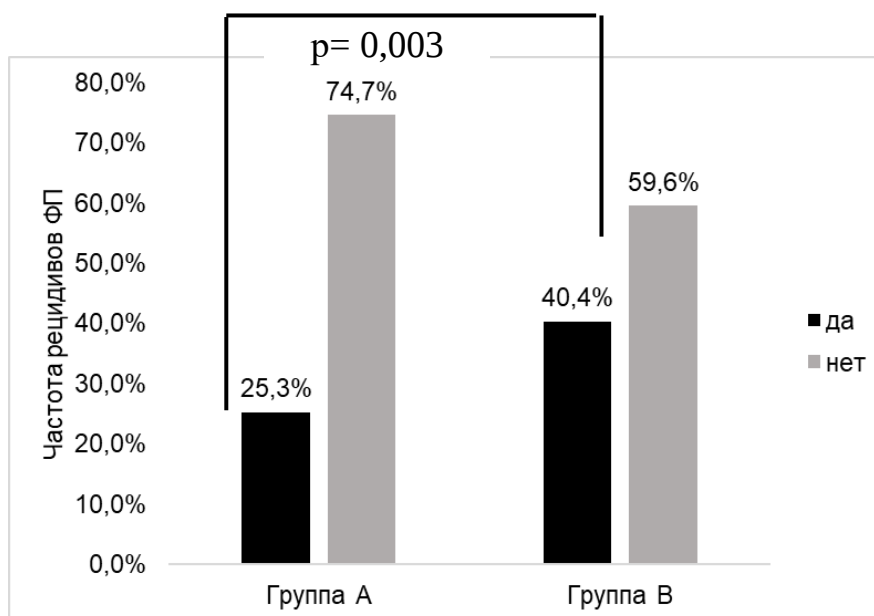


Рисунок 9 – Частота развития симптомных рецидивов ФП в группах А и В за 12 месяцев

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

Анемия ассоциирована с учащением пароксизмов ФП в течение 1 года после фармакологической кардиоверсии амиодароном, ОР 1,87 [95%

ДИ:1,13 – 3,08), $p=0,0143$. Результаты анализа Каплана-Мейера представлены на рисунке 10.

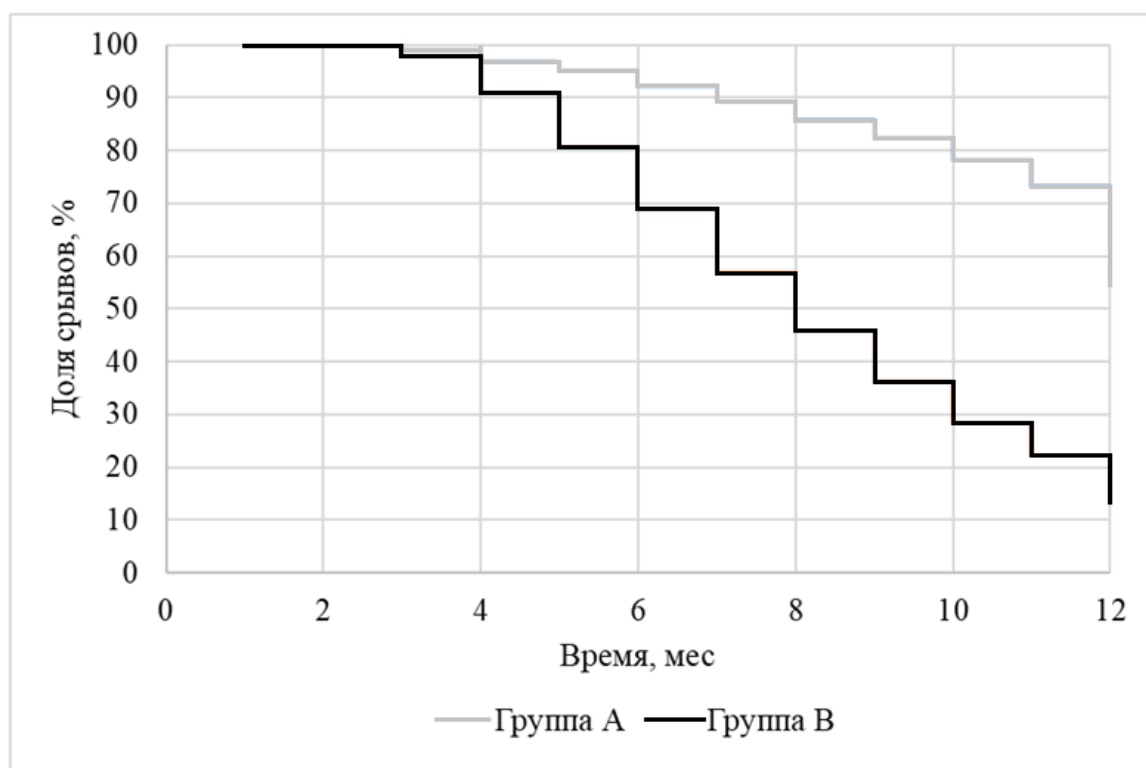


Рисунок 10– Развитие пароксизмов фибрилляции предсердий в группах пациентов А и В за 12 месяцев

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 (рисунок 11). Анализ показал неравнозначность рисков рецидивов ФП, связанных с ДЖ и с анемией ($p_{\text{для взаимодействия}}=0,014$).

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

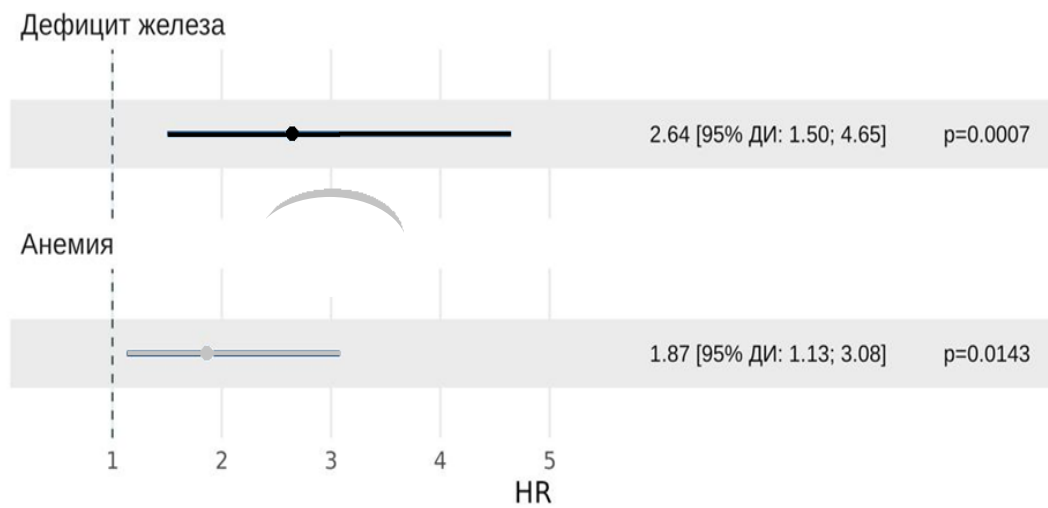


Рисунок 11 – Риски развития рецидивов симптомных пароксизмов ФП у пациентов с ДЖ и у пациентов с анемией

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время актуальным является изучение влияния дефицита железа в организме на развитие, течение и прогноз ФП.

Анализ характеристик обеих когорт пациентов с ФП продемонстрировал их сопоставимость по большинству исследованных параметров, за исключением признаков, прямо связанных с присутствием ДЖ и его клинических проявлений.

В частности, в первой подгруппе анемия, обусловленная ДЖ, была диагностирована у 85,3% включённых лиц, что последовательно отразилось на выраженном уменьшении количественного содержания эритроцитов, снижении концентрации гемоглобина, а также падении гематокритного уровня согласно данным лабораторного анализа крови.

По имеющимся данным распространённость дефицита железа увеличивается с возрастом [53]. В данном исследовании в 1 группе пациенты были старше, чем во 2 группе. Актуальность ДЖ может быть более выраженной в отношении наличия некоторых сопутствующих заболеваний, так, в группе с ДЖ, были пациенты, перенесшие инсульт, что статистически значимо отличало их от пациентов 2 группы. В обзоре Sutil-Vega M. с соавторами (2019) представлены сведения о большей ММ ЛЖ у пациентов с ДЖ [161]. Аналогичные данные были получены в данном исследовании при проведении ЭхоКГ у пациентов 1 группы. В свою очередь, выявленный меньший уровень мочевины у пациентов с ДЖ требует дальнейшего специального изучения функции почек у пациентов с различным статусом железа.

Таким образом, основные характеристики пациентов, включённых в настоящее исследование, соответствуют литературным данным. В то же время можно говорить о достаточной сопоставимости между собой обеих групп пациентов представленного исследования по большинству параметров, не обусловленных ДЖ в 1 группе. Ключевым отличительным фактором было наличие или отсутствие ДЖ. Дефицит железа оказался ассоциированным с потребностью в меньшей дозе амиодарона и меньшим временем, необходимым

для восстановления синусового ритма при проведении фармакологической кардиоверсии. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения влияния ДЖ на эффективность антиаритмической терапии. Наблюдение за пациентами в течение 12 месяцев после фармакологической кардиоверсии показало значительное различие в частоте развития повторных симптомных пароксизмов ФП. По результатам данного исследования, ДЖ ассоциирован с учащением пароксизмов ФП, более чем в 2,6 раза повышая риск их развития в течение 1 года после кардиоверсии. В настоящее время нет определенного объяснения установленной связи ДЖ с влиянием амиодарона на восстановление синусового ритма и с последующей большей частотой развития пароксизмов ФП.

При обследовании включенных пациентов у значительной их части в 1 группе были выявлены признаки железодефицитной анемии. Так же, как и распространенность ДЖ в данном исследовании, анемия встречалась чаще у пациентов в более пожилом возрасте, что согласуется с результатами, полученными Mancini D.M. с соавторами [79]. Полученные результаты, при разделении пациентов в настоящем исследовании по наличию или отсутствию анемии, схожи с таковыми, полученными при разделении пациентов по наличию или отсутствию дефицита железа. Настоящие результаты свидетельствуют о влиянии анемии на снижение способности удержания пациентами синусового ритма и увеличение числа рецидивов ФП в течение 12 месяцев после фармакологической кардиоверсии амиодароном.

Анемия ассоциирована с учащением пароксизмов ФП в 1,87 раза в течение 1 года после фармакологической кардиоверсии в сравнении с пациентами с нормальным уровнем гемоглобина ($p=0,0143$). Сопоставление с опубликованными исследованиями демонстрирует, что наличие анемического синдрома у больных сопряжено с возрастанием вероятности повторного развития фибрилляции предсердий [157]. Выявленный в ходе анализа дисбаланс в масштабах риска возвращения ФП между пациентами, имеющими нарушение

функции почек, и лицами с анемией, значимо различался (статистическая значимость взаимодействия $p = 0,014$).

Выявлено большее влияние ДЖ, чем анемии на развитие рецидивов симптомных пароксизмов ФП в течение 1 года после фармакологической кардиоверсии амиодароном.

В какой-то мере полученные результаты могут быть обусловлены влиянием ДЖ на снижение выработки АТФ, нарушение контроля клеточного Ca^{2+} , развитие митохондриальной дисфункции и повреждения митохондриальной ДНК, окислительного и нитрозативного стресса, воспаления, вегетативной дисфункции, ускорение апоптоза кардиомиоцитов и ремоделирования миокарда [101, 139]. Обсуждая полученные результаты, отметим, что развитие ФП связано с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Однако точная этиология возникновения фибрилляции предсердий остается недостаточно изученной. 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 нарушенный обмен кальция, ремоделирование ионных каналов и чрезмерное воздействие окислительного стресса [61].

Таким образом, целый ряд изменений в кардиомиоцитах, обусловленных ДЖ, могут повлиять как на результаты кардиоверсии, так и на развитие повторных пароксизмов ФП.

В данном исследовании у пациентов с ФП был выявлен разный уровень железа в крови, что может объяснить полученные отличия в группах. Проведенные анализы крови продемонстрировали наличие у всех пациентов 1 группы абсолютного ДЖ и меньшие величины Мс числа эритроцитов, уровня гемоглобина, гематокрита, ферритина и КНТЖ и большую ОЖСС, трансферрина. Это связано с тем, что физиологически, помимо эритропоэза, железо участвует во многих системах органов, играя важную роль в транспорте

кислорода, функции митохондрий, в метаболизме миокарда и скелетных мышц и функции щитовидной железы. Однако человеческий организм отдает приоритет метаболическому использованию железа и эритропоэз имеет приоритет над другими функциями. Таким образом, эритропоэз остается ненарушенным до конца процесса истощения запасов железа [45]. Потребность в эритропоэзе высока, учитывая, что одна красная кровяная клетка содержит порядка 1 миллиарда атомов железа, а при истощении запасов железа быстро развивается анемия [44].

В данном исследовании в 1 группе у 99 (85,3%) пациентов были выявлены признаки анемии. Во 2 группе анемии не было ни у одного из пациентов. Известно, что анемия сопутствует ряду заболеваний сердечно-сосудистой системы, где она часто вызывается дефицитом железа. Например, было показано, что при хронической сердечной недостаточности распространенность дефицита железа составляет примерно 20 – 30% [46]. Кроме того, у пациентов с сердечной недостаточностью с дефицитом железа наблюдаются неблагоприятные течение и исходы, независимо от статуса анемии [111].

Проведенная при госпитализации ЭхоКГ позволила выявить большую массу миокарда левого желудочка у пациентов 1 группы (с ФП и ДЖ). Медиана ММ ЛЖ в 1 группе составила 145 (115;176) г, во 2 группе – 132,5 (118,2;145) г ($p=0,004$). Взаимосвязь между ДЖ и развитием гипертрофии левого желудочка была подтверждена несколькими исследованиями [74, 129]. В научной литературе по данному наблюдению можно встретить сведения о том, что анемия приводит к тканевой гипоксии, которая активирует компенсаторные механизмы, такие как увеличение сердечного выброса (за счет увеличения ударного объема за счет увеличения сократительной способности сердца, а также снижения вязкости крови, что приводит к увеличению венозного возврата и, следовательно, к более высокой преднагрузке на сердце, а также к снижению периферического сопротивления сосудов и, следовательно, к снижению постнагрузки на сердце) [46, 113].

Существуют исследования, которые показали, что основной причиной изменений условий нагрузки является анемия, а не дефицит железа, поскольку дефицит железа без анемии, по мнению авторов, не изменяет индексированный ударный объем или сердечный индекс [116]. Одним из механизмов гипертрофии миокарда сердца при ДЖ и ЖДА, также является то, что железо относится к важным элементам в синтезе коллагена. При ДЖ снижается содержание коллагена в ткани сердца, что приводит к снижению эластичности миокарда и сосудистой стенки, а также к изменению нормального соотношения давление-объем [41].

В ряде научных работ верификация морфофункциональных трансформаций миокарда осуществлялась с применением эхокардиографических методов. Эхокардиографические измерения зафиксировали выраженное расширение внутреннего пространства левого желудочка сердца, что проявлялось как в увеличенных конечно-диастолических, так и конечно-систолических размерах камеры, а также возрастании толщины ее задней стенки и повышении индекса массы левого желудочка у пациентов, страдающих анемией [78].

Подобные наблюдения обнаруживают корреляцию с текущими экспериментальными данными соответствующего клинического исследования. Наряду с этим, фракция выброса левого желудочка оставалась статистически неизменной между отдельно выделенными исследовательскими когортами, в то время как объемный индекс левого предсердия различался значительным увеличением среди лиц с диагностированной анемией [78].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что дефицит железа увеличивает риск смерти, особенно у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, например таких как пациентов с сахарным диабетом. Известно, что именно дефицит железа, но не анемия, был независимым предиктором неблагоприятного исхода при ряде заболеваний [111]. Анализ базы данных исследования NHANES (США) показал, что у 352 из 574 пациентов с СН был

дефицит железа [140]. При этом уровень гемоглобина был независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности, а дефицит железа – нет [140]. Это в определенной мере противоречит представленным данным, однако, может быть связано с организацией исследования и выборкой пациентов, их возрастом, наличием сопутствующих заболеваний и т.д.

Имеющиеся в научной литературе и данные о том, что ДЖ не связан с возникновением ФП, но может влиять на последствия ССЗ [71]. В то же время ряд исследователей выявил, что сниженная концентрация ферритина, свидетельствующая о ДЖ, связана с повышенным риском фибрилляции предсердий у населения в целом [130].

Полученные результаты у пациентов, имеющих ФП и ЖДА, могут объясняться тем, что анемия широко распространена при различных заболеваниях сердца, механизм которых в основном обусловлен дефицитом железа. Несмотря на четкую взаимосвязь между анемией и неблагоприятными явлениями при ФП, что было показано в представленном исследовании, механизмы такого взаимодействия требуют дальнейшего изучения. Поскольку ДЖ является наиболее распространенной причиной анемии, разумно предположить, что это наиболее частый тип анемии и у пациентов с ФП. Это справедливо и для настоящего исследования, в котором анемия была обусловлена ДЖ.

Анемия может приводить к ремоделированию миокарда с увеличением абсолютных или индексированных значений массы миокарда [37] и толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка [80].

Некоторые научные работы дают основание полагать, что среди лиц, страдающих хронической болезнью почек, встречаемость гипертрофии миокарда желудочков чаще ассоциируется с наличием анемического синдрома, причём этот факт не всегда связан с повышенными показателями артериального давления [170]. Вместе с тем, имеются публикации, в которых отмечается отсутствие влияния анемии [76], равно как и изолированного

железодефицитного состояния без клинически выраженной анемии [116], на процессы структурной перестройки сердечной мышцы. Среди нерешённых проблем по-прежнему остаётся определение вклада восполнения запасов железа в возможное снижение массы левого желудочка, поскольку определённая часть исследований не зафиксировала достоверных изменений этого показателя ММ ЛЖ [95].

Кроме того, по крайней мере, в одном исследовании также было высказано предположение, что анемия может быть связана с клиническим рецидивом ФП [157]. В исследовании пациенты с анемией имели большую частоту встречаемости ФП после абляции по сравнению с пациентами без анемии. Представляется вероятным, что это может быть обусловлено неблагоприятным влиянием анемии на ремоделирование предсердий. На основании обзора Sutil-Vega M. и коллег выявлено, что у лиц с СН наличие анемии ассоциируется с ухудшением физической активности, а также с увеличенными вероятностями смертности и повторных госпитализаций [161].

Исследователи полагают, что независимо от того, сопровождается ли это анемией, дефицит железа влияет на прогноз пациента, поскольку связан с неблагоприятными клиническими проявлениями, снижением потребления кислорода при нагрузочных тестах, ухудшением функционального класса, увеличением числа госпитализаций по поводу СН и увеличением смертности у пациентов с СН [99, 107, 163]. При этом в исследовании Martens P. и соавт., (2017) полагают, что ДЖ, по-видимому, может иметь более серьезные клинические последствия, чем анемия как таковая, и ассоциации с ухудшением физической работоспособности, потреблением кислорода, госпитализацией и смертностью сильнее у пациентов с СН с дефицитом железа, чем у пациентов с анемией без дефицита железа [99].

В последние годы обсуждается роль ДЖ в развитии ФП, однако данных пока недостаточно, а чаще всего этот вопрос рассматривается в контексте анемии и ХСН. В настоящее время хорошо известно об ухудшении прогноза

пациентов с ХСН при наличии у них ДЖ. Возможное взаимное влияние ХСН и ФП с участием ДЖ связывают с воспалением, сопровождающим как ХСН, так и ФП, повышением уровня гепсидина, снижением уровня ферропортина, ухудшением всасывания ионов Fe^{2+} в желудочно-кишечном тракте, нарушением эритропоэза, развитием функционального и абсолютного ДЖ, приводящего к анемии, которая, в свою очередь, ухудшает течение ХСН и ФП. Непосредственная роль ДЖ в механизмах развития 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. Данные выводы справедливы и для настоящего исследования, в котором было показано, что наличие дефицита железа является фактором риска срыва ритма в более короткий срок и чаще, чем у пациентов с нормальным статусом железа.

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 (25,3%) 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, не зависимо 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 пациентов с ДЖ или ЖДА и фибрилляцией предсердий.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ААП – антиаритмические препараты
- 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
- КДР –конечно-диастолический размер
- КНТЖ – коэффициенте насыщения трансферрина железом
- КСР –конечно-систолический размер
- КТ–компьютерная томография
- ЛДЖ –латентный дефицит железа
- ЛП – левое предсердие
- 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
- СДЛА –систолическое давление в легочной артерии
- СН – сердечная недостаточность

ССЗ—сердечно-сосудистые заболевания

ТТГ—тиреотропный гормон

ФВ —фракции выброса левого желудочка

ФП – фибрилляция предсердий

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧЖС –частота желудочковых сокращений

ЧСС—частота сердечных сокращений

ЭКГ –электрокардиограмма

ЭхоКГ – эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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.
2. Валеев, М.Х. Ассоциация железодефицитной анемии с развитием пароксизмов фибрилляции предсердий в течение года после фармакологической кардиоверсии амиодароном / М. Х. Валеев, Н. Р. Хасанов // Казанский медицинский журнал. – 2024. – Т. 105, №3. – С. 357-365.
3. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий / С. П. Голицын, Е. П. Панченко, Е. С. Кропачева [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. – № 4. – С. 4-85.
4. Диагностика нарушений проводимости сердца / А. А. Ялымов, Г. Г. Шехян, А. М. Щикота, В. С. Задионченко // Русский медицинский журнал. – 2013. – № 4. – С. 237-240.
5. Динамика частоты фибрилляции предсердий в российской популяционной выборке за 13 лет наблюдения / М. Ю. Шапкина, Е. В. Маздорова, Е. М. Авдеева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – № 8. – С. 23-33.
6. Ена, Л. М. Роль гемодинамических и гуморальных факторов в патогенезе миокардиального фиброза у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий (обзор литературы) / Л. М. Ена, Л. В. Бевзюк // Проблемы старения и долголетия. – 2013. – № 22. – С. 365-379.
7. Заславская, Е. Л. Электрофизиологические, эхокардиографические и молекулярные предикторы эффективности радиочастотной изоляции устьев легочных вен у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом : специальность 14.01.05 «Кардиология» : диссертация на соискание учёной степени кандидата

медицинских наук / Заславская Екатерина Леонидовна ; Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2020. – 134 с.

8. Значение вегетативной нервной системы в патогенезе фибрилляции предсердий / Е. П. Попова, О. Т. Богова, С. Н. Пузин, В. П. Фисенко // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 7. – С. 187-193.

9. Исаков, Е. Б. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний / Е. Б. Исаков // Медицина и экология. – 2017. – № 2. – С. 19-28.

10. Кенжаев, М. Л. Выявление предикторов фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца / М. Л. Кенжаев, М. Ж. Ризаева // Новый день в медицине. – 2020. – № 2. – С. 403-406.

11. Клиническая характеристика, анализ вегетативных влияний и прогноз у больных хронической ишемической болезнью сердца с пароксизмальной фибрилляцией предсердий / С. А. Масюков, И. А. Эльгардт, Д. В. Дедов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – С. 51-61.

12. Клинические рекомендации и мнение экспертов по применению антиаритмических препаратов в реальной практике / О. Н. Миллер, А. В. Сыров, В. Л. Дощицин [и др.] // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 5. – С. 43-50.

13. Клинические рекомендации. Фибрилляция и трепетание предсердий. // Scardio.ru : сайт. – URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP-unlocked.pdf (дата обращения: 29.01.2025).

14. Кушаковский, М. С. Аритмии сердца (Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение). Руководство для врачей / М. С. Кушаковский, Ю. Н. Гришкин. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2020. – 720 с.

15. Механизмы возникновения и поддержания фибрилляции предсердий : экспериментальное обоснование и клиническое значение для выбора метода лечения / Л. А. Бокерия, М. Л. Ермоленко, В. А. Базаев [и др.] // Анналы аритмологии. – 2005. – Т. 2, № 2. – С. 17-25.

16. Митрофанова, Л. Б. Морфология и патогенез фибрилляции предсердий : вопросы и гипотезы / Л. Б. Митрофанова // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 79-83.
17. Нарушения ритма у коморбидных пациентов. Эффективность и безопасность антиаритмической терапии / О. Н. Крючкова, Е. А. Ицкова, Э. Ю. Турна, Е. А. Костюкова // Крымский терапевтический журнал. – 2020. – № 2. – С. 32-36.
18. Павлов, А. В. Электроанатомическое биполярное картирование для выявления аритмогенного субстрата при катетерной абляции фибрилляции предсердий / А. В. Павлов, Т. П. Гизатулина, В. А. Кузнецов // Вестник аритмологии. – 2019. – Т. 26, № 4. – С. 32-38.
19. Радиочастотная катетерная абляция пациентов с длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий : клинические результаты 5-летнего наблюдения / А. В. Ардашев, Е. Г. Желяков, Д. В. Дупляков [и др.] // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 6. – С. 4-11.
20. Ревешвили, А. Ш. Фибрилляция и трепетание предсердий (практическое руководство) / А. Ш. Ревешвили, В. А. Сулимов // Кардиология : Новости. Мнения. Обучение. – 2022. – Т. 10, № 4. – С. 62-79.
21. Руководство по кардиологии. Т. 3 / под ред. Е. И. Чазова. – Москва : Практика, 2014. – 864 с.
22. Сердечная, Е. В. Частота и распространенность фибрилляции предсердий / Е. В. Сердечная, Б. А. Татарский, Е. В. Казакевич // Врач. – 2008. – № 7. – С. 78-79.
23. Синдром Фредерика (случай из практики) / Р. К. Альмухамбетова, Ш. Б. Жангелова, Д. А. Капсултанова [и др.] // Актуальные проблемы современной науки : сборник тезисов научных трудов XXVI Международной научно-практической конференции. – Санкт-Петербург – Астана – Киев – Вена : Центр учебной литературы, 2018. – С. 12-15.
24. Сzybчик, В. А. Артериальная гипертензия и фибрилляция предсердий : опасная «дружба», которую нельзя игнорировать! / В. А. Сzybчик,

С. Д. Бабляк, Ю. А. Матвиенко // Артериальная гипертензия. – 2019. – № 3-4. – С. 103-109.

25. Современные принципы терапии фибрилляции предсердий у больных с хронической сердечной недостаточностью / А. И. Тарзиманова, И. Г. Фомина, А. В. Ветлужский, М. В. Сырцова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 81-87.

26. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 / М. Г. Аракелян, Л. А. Бокерия, Е. Ю. Васильева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 7. – С. 190-260.

27. Фибрилляция предсердий и анемия: что нам известно и как подходить к терапии? / О. А. Полякова, А. В. Дубинина, С. С. Телкова [и др.] // Фарматека. – 2023. – Т. 30, № 1/2. – С. 84-93.

28. Фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия: современное представление о патогенезе, диагностике и лечении / М. А. Киргизова, Р. Е. Баталов, Б. А. Татарский, С. В. Попов // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2019. – Т. 34, № 3. – С. 13-20.

29. Фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность: современное состояние проблемы / А. С. Зотов, О. Ю. Пиданов, И. С. Османов [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2021. – Т. 16, № 4. – С. 93-98.

30. Фролова, Е. В. Ведение больных мерцательной аритмией в общей врачебной практике / Е. В. Фролова // Российский семейный врач. – 2017. – Т. 21, № 1. – С. 15-28.

31. Ходжиева, Д. Т. Заболевания щитовидной железы и цереброваскулярные заболевания / Д. Т. Ходжиева, Н. Р. Ахматова // Журнал неврологии и нейрохирургических исследований. – 2021. – № SI-1. – С. 41-43.

32. Электрофизиологические параметры сердца и результаты противоаритмического лечения у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, идиопатической и в сочетании с гипертонической

болезнью / Е. С. Миронова, Н. Ю. Миронов, Н. А. Миронова [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 8. – С. 39-46.

33. ЭПОХА : Эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке Европейской части Российской Федерации / Ю. В. Мареев, Д. С. Поляков, Н. Г. Виноградова [и др.] // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 4. – С. 12-19.

34. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker [et al.] // Kardiologia Polska (Polish Heart Journal). – 2016. – Vol. 74, № 10. – P. 1037-1147.

35. A genetic mouse model of severe iron deficiency anemia reveals tissue-specific transcriptional stress responses and cardiac remodeling / A. J. Schwartz, K. Converso-Baran, D. E. Michele [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2019. – Vol. 294, № 41. – P. 14991-15002.

36. A review of the burden of atrial fibrillation : understanding the impact of the new millennium epidemic across Europe / M. Velleca, G. Costa, L. Goldstein [et al.] // Cardiology. – 2019. – Vol. 7. – P. 110-118.

37. Absolute iron deficiency without anaemia in patients with chronic systolic heart failure is associated with poorer functional capacity / J. Pozzo, P. Fournier, C. Delmas [et al.] // Archives of Cardiovascular Diseases. – 2017. – Vol. 110, № 2. – P. 99-105.

38. Adaptive response of the heart to long-term anemia induced by iron deficiency / Y. Naito, T. Tsujino, M. Matsumoto [et al.] // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 2009. – Vol. 296, № 3. – P. H585-H593.

39. Advances in basic and translational research in atrial fibrillation / D. Hu, H. Barajas-Martinez, Z. H. Zhang [et al.] // Philosophical Transactions of the Royal Society B. – 2023. – Vol. 378, № 1879. – P. 20220174.

40. Age-dependency of EHRA improvement based on quality of life at diagnosis of atrial fibrillation / L. J. Theunissen, H. P. Cremers, D. van Veghel [et al.] // Journal of Arrhythmia. – 2022. – Vol. 38, № 1. – P. 50-57.

41. Amaral, N. Metabolic abnormalities of the heart in type II diabetes / N. Amaral, D. O. Okonko // *Diabetes and Vascular Disease Research*. – 2015. – Vol. 12, № 4. – P. 239-248.
42. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia / S. N. Singh, R. D. Fletcher, S. G. Fisher [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1995. – Vol. 333, № 2. – P. 77-82.
43. Anabolic deficiency in men with chronic heart failure : prevalence and detrimental impact on survival / E. A. Jankowska, B. Biel, J. Majda [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114, № 17. – P. 1829-1837.
44. Andrews, N. C. Iron and erythropoiesis : lessons from anemic mice / N. C. Andrews, M. D. Fleming // *Molecular Biology of Hematopoiesis* 6. – Boston, MA : Springer US, 1999. – P. 363-370.
45. Andrews, N. C. Iron homeostasis / N. C. Andrews, P. J. Schmidt // *Annual Review of Physiology*. – 2007. – Vol. 69. – P. 69-85.
46. Anemia in heart failure : an overview of current concepts / S. Von Haehling, E. A. Jankowska, P. Ponikowski, S. D. Anker // *Future Cardiology*. – 2011. – Vol. 7, № 1. – P. 119-129.
47. Anemia is associated with bleeding and mortality, but not stroke, in patients with atrial fibrillation : Insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial / B. D. Westenbrink, M. Alings, C. B. Granger [et al.] // *American heart journal*. – 2017. – Vol. 185. – P. 140-149.
48. Anemia predicts thromboembolic events, bleeding complications and mortality in patients with atrial fibrillation : insights from the RE-LY trial / B. D. Westenbrink, M. Alings, S. J. Connolly [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2015. – Vol. 13, № 5. – P. 699-707.
49. Aronow, W. S. Etiology, pathophysiology, and treatment of atrial fibrillation : part 1 / W. S. Aronow // *Cardiology in Review*. – 2008. – Vol. 16, № 4. – P. 181-188.
50. Assessing the risk of bleeding in patients with atrial fibrillation : the Loire Valley Atrial Fibrillation project / G. Y. Lip, A. Banerjee, I. Lagrenade [et al.]

// Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology. – 2012. – Vol. 5, № 5. – P. 941-948.

51. Association between variants on chromosome 4q25, 16q22 and 1q21 and atrial fibrillation in the Polish population / M. Kiliszek, M. Franaszczyk, E. Kozluk [et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, № 7. – P. e21790.

52. Association of a family history of atrial fibrillation with incidence and outcomes of atrial fibrillation : a population-based family cohort study / S. H. Chang, C. F. Kuo, I. J. Chou // JAMA cardiology. – 2017. – Vol. 2, № 8. – P. 863-870.

53. Associations of anemia with stroke, bleeding, and mortality in atrial fibrillation : a systematic review and meta-analysis / S. J. Tu, N. Hanna-Rivero, A. D. Elliott [et al.] // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. – 2021. – Vol. 32, № 3. – P. 686-694.

54. Atrial fibrillation and diabetes mellitus : JACC review topic of the week / A. Wang, J. B. Green, J. L. Halperin, J. P. Piccini // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – Vol. 74, № 8. – P. 1107-1115.

55. Atrial fibrillation catheter ablation versus surgical ablation treatment (FAST) a 2-center randomized clinical trial / L. V. Boersma, M. Castella, W. van Boven [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol. 125, № 1. – P. 23-30.

56. Atrial fibrillation is associated with cardiac hypoxia / F. Gramley, J. Lorenzen, B. Jedamzik [et al.] // Cardiovascular Pathology. – 2010. – Vol. 19, № 2. – P. 102-111.

57. Atrial fibrillation prevalence, awareness and management in a nationwide survey of adults in China / X. Du, L. Guo, S. Xia [et al.] // Heart. – 2021. – Vol. 107, № 7. – P. 535-541.

58. Atrial remodeling and atrial fibrillation in acquired forms of cardiovascular disease / H. J. Jansen, L. J. Bohné, A. M. Gillis, R. A. Rose // Heart Rhythm O2. – 2020. – Vol. 1, № 2. – P. 147-159.

59. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency

/ P. Ponikowski, D. J. Van Veldhuisen, J. Comin-Colet [et al.] // European heart journal. – 2015. – Vol. 36, № 11. – P. 657-668.

60. Biomarkers of myocardial injury and remodeling in heart failure / B. Ponikowska, G. Iwanek, A. Zdanowicz [et al.] // Journal of Personalized Medicine. – 2022. – Vol. 12, № 5. – P. 799.

61. Bosch, R. F. Cellular electrophysiology of atrial fibrillation / R. F. Bosch, S. Nattel // Cardiovascular research. – 2002. – Vol. 54, № 2. – P. 259-269.

62. Callander, E. J. Is there a mismatch between who gets iron supplementation and who needs it? A cross-sectional study of iron supplements, iron deficiency anaemia and socio-economic status in Australia / E. J. Callander, D. J. Schofield // British Journal of Nutrition. – 2016. – Vol. 115, № 4. – P. 703-708.

63. Camaschella, C. Iron deficiency / C. Camaschella // Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 2019. – Vol. 133, № 1. – P. 30-39.

64. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010 : etiology and initial investigations / J. S. Healey, R. Parkash, T. Pollak [et al.] // Canadian Journal of Cardiology. – 2011. – Vol. 27, № 1. – P. 31-37.

65. Cappellini, M. D. Iron deficiency anaemia revisited / M. D. Cappellini, K. M. Musallam, A. T. Taher // Journal of internal medicine. – 2020. – Vol. 287, № 2. – P. 153-170.

66. Catheter ablation of asymptomatic longstanding persistent atrial fibrillation : Impact on quality of life, exercise performance, arrhythmia perception, and arrhythmia-free survival / S. Mohanty, P. Santangeli, P. Mohanty [et al.] // Journal of cardiovascular electrophysiology. – 2014. – Vol. 25, № 10. – P. 1057-1064.

67. Cardiovascular autonomic control under obstructive sleep apnea combined with atrial fibrillation : Its role in pathogenesis and therapy / M. V. Agaltsov, N. T. Obukhova, A. R. Kiselev, O. M. Drapkina // Cor et Vasa. – 2022. – Vol. 64, № 6. – P. 622-627.

68. Characterizing the arrhythmogenic substrate in personalized models of atrial fibrillation : sensitivity to mesh resolution and pacing protocol in AF models / P. M. Boyle, A. R. Ochs, R. L. Ali [et al.] // EP Europace. – 2021. – Vol. 23, Suppl. 1. – P. i3-i11.
69. Clinical characteristics of heart failure patients undergoing atrial fibrillation ablation today in Europe. Data from the atrial fibrillation registries of the European Society of Cardiology and the European Heart Rhythm Association / P. L. Temporelli, R. R. Tilz, E. Arbelo [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2019. – Vol. 21. – P. 690-693.
70. Clinical relationship between anemia and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation without genetic background / M. Kim, M. Hong, J. Y. Kim [et al.] // IJC Heart & Vasculture. – 2020. – Vol. 27. – P. 100507.
71. Cook, J. D. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia / J. D. Cook // Best Practice & Research Clinical Haematology. – 2005. – Vol. 18, № 2. – P. 319-332.
72. Corradi, D. Atrial fibrillation from the pathologist's perspective / D. Corradi // Cardiovascular Pathology. – 2014. – Vol. 23, № 2. – P. 71-84.
73. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack : a systematic review and meta-analysis / L. A. Sposato, L. E. Cipriano, G. Saposnik [et al.] // The Lancet Neurology. – 2015. – Vol. 14, № 4. – P. 377-387.
74. Dietary iron deficiency induces ventricular dilation, mitochondrial ultrastructural aberrations and cytochrome c release : involvement of nitric oxide synthase and protein tyrosine nitration / F. Dong, X. Zhang, B. Culver [et al.] // Clinical science. – 2005. – Vol. 109, № 3. – P. 277-286.
75. Diez-Villanueva, P. Atrial fibrillation in the elderly / P. Diez-Villanueva, F. Alfonso // Journal of geriatric cardiology : JGC. – 2019. – Vol. 16, № 1. – P. 49.
76. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure : prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival /

D. O. Okonko, A. K. Mandal, C. G. Missouris, P. A. Poole-Wilson // Journal of the American College of Cardiology. – 2011. – Vol. 58, № 12. – P. 1241-1251.

77. ECG-based deep learning and clinical risk factors to predict atrial fibrillation / S. Khurshid, S. Friedman, C. Reeder [et al.] // Circulation. – 2022. – Vol. 145, № 2. – P. 122-133.

78. Effect of anemia correction on left ventricular structure and filling pressure in anemic patients without overt heart disease / I. J. Cho, Y. C. Mun, K. H. Kwon, G. J. Shin // The Korean Journal of Internal Medicine. – 2014. – Vol. 29, № 4. – P. 445.

79. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure / D. M. Mancini, S. D. Katz, C. C. Lang [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 107, № 2. – P. 294-299.

80. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients : an individual patient data meta-analysis / S. D. Anker, B. A. Kirwan, D. J. van Veldhuisen [et al.] // European journal of heart failure. – 2018. – Vol. 20, № 1. – P. 125-133.

81. Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation / M. A. Allesie, K. Konings, C. J. Kirchhof, M. Wijffels // The American journal of cardiology. – 1996. – Vol. 77, № 3. – P. 10A-23A.

82. Epidemiology of atrial fibrillation and heart failure : a growing and important problem / A. A. Karnik, D. M. Gopal, D. Ko [et al.] // Cardiology clinics. – 2019. – Vol. 37, № 2. – P. 119-129.

83. Epidemiology of atrial fibrillation in the 21st century : novel methods and new insights / J. Kornej, C. S. Börschel, E. J. Benjamin, R. B. Schnabel // Circulation research. – 2020. – Vol. 127, № 1. – P. 4-20.

84. Epidemiology of atrial fibrillation : geographic/ecological risk factors, age, sex, genetics / J. Zhang, S. P. Johnsen, Y. Guo, G. Y. Lip // Cardiac electrophysiology clinics. – 2021. – Vol. 13, № 1. – P. 1-23.

85. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure / J. N. Nanas, C. Matsouka, D. Karageorgopoulos [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2006. – Vol. 48, № 12. – P. 2485-2489.

86. Ezeani, M. PI3K (p110 α) as a determinant and gene therapy for atrial enlargement in atrial fibrillation / M. Ezeani, S. Prabhu // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 2023. – Vol. 478, № 3. – P. 471-490.
87. Functional and anatomic responses of the left atrium to change in estimated left ventricular filling pressure / Q. L. Huynh, K. Kalam, A. Iannaccone [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2015. – Vol. 28, № 12. – P. 1428-1433.
88. Gallagher, M. M. Classification of atrial fibrillation / M. M. Gallagher, A. J. Camm // *Pacing and clinical electrophysiology*. – 1997. – Vol. 20, № 6. – P. 1603-1605.
89. Ganesan, P. Re-evaluating the multiple wavelet hypothesis for atrial fibrillation / P. Ganesan, S. M. Narayan // *Heart rhythm*. – 2020. – Vol. 17, № 12. – P. 2219-2220.
90. Gender differences in the impact of anemia on subclinical myocardial damage and cardiovascular mortality in the general population : The Yamagata (Takahata) study / Y. Honda, T. Watanabe, Y. Otaki [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol. 252. – P. 207-212.
91. Global, regional, and national prevalence, incidence, mortality, and risk factors for atrial fibrillation, 1990-2017 : results from the Global Burden of Disease Study 2017 / H. Dai, Q. Zhang, A. A. Much [et al.] // *European Heart Journal-Quality of Care and Clinical Outcomes*. – 2021. – Vol. 7, № 6. – P. 574-582.
92. González-Costello, J. Iron deficiency and anaemia in heart failure : understanding the FAIR-HF trial / J. González-Costello, J. Comín-Colet // *European journal of heart failure*. – 2010. – Vol. 12, № 11. – P. 1159-1162.
93. Goodnough, L. T. Evaluation and management of anemia in the elderly / L. T. Goodnough, S. L. Schrier // *American journal of hematology*. – 2014. – Vol. 89, № 1. – P. 88-96.
94. Health-related quality of life and associated factors in patients with atrial fibrillation : an integrative literature review / Y. J. Son, K. H. Baek, S. J. Lee,

E. J. Seo // International journal of environmental research and public health. – 2019. – Vol. 16, № 17. – P. 3042.

95. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization / E. Nemeth, M. S. Tuttle, J. Powelson [et al.] // Science. – 2004. – Vol. 306, № 5704. – P. 2090-2093.

96. Ho, S. Y. The importance of atrial structure and fibers / S. Y. Ho, D. Sanchez-Quintana // Clinical Anatomy : The Official Journal of the American Association of Clinical Anatomists and the British Association of Clinical Anatomists. – 2009. – Vol. 22, № 1. – P. 52-63.

97. Impact of anemia on clinical outcomes of patients with atrial fibrillation : The COOL-AF registry / R. Krittayaphong, S. Pumprueg, T. Thongsri [et al.] // Clinical Cardiology. – 2021. – Vol. 44, № 3. – P. 415-423.

98. Impact of hemoglobin levels and their dynamic changes on the risk of atrial fibrillation : a nationwide population-based study / W. H. Lim, E. K. Choi, K. D. Han [et al.] // Scientific reports. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 6762.

99. Impact of iron deficiency on response to and remodeling after cardiac resynchronization therapy / P. Martens, F. Verbrugge, P. Nijst [et al.] // The American Journal of Cardiology. – 2017. – Vol. 119, № 1. – P. 65-70.

100. Implications of iron deficiency in STEMI patients and in a murine model of myocardial infarction / J. Inserte, J. A. Barrabés, D. Aluja [et al.] // Basic to Translational Science. – 2021. – Vol. 6, № 7. – P. 567-580.

101. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation / Y. F. Hu, Y. J. Chen, Y. J. Lin, S. A. Chen // Nature Reviews Cardiology. – 2015. – Vol. 12, № 4. – P. 230-243.

102. Inflammatory signalling in atrial cardiomyocytes : A novel unifying principle in atrial fibrillation pathophysiology / D. Dobrev, J. Heijman, R. Hiram [et al.] // Nature Reviews Cardiology. – 2023. – Vol. 20, № 3. – P. 145-167.

103. Intravenous amiodarone in treatment of recent-onset atrial fibrillation : results of a randomized, controlled study / E. Galve, T. Rius, R. Ballester [et al.]

// Journal of the American College of Cardiology. – 1996. – Vol. 27, № 5. – P. 1079-1082.

104. Iron deficiency / S. R. Pasricha, J. Tye-Din, M. U. Muckenthaler, D. W. Swinkels // The Lancet. – 2021. – Vol. 397, № 10270. – P. 233-248.

105. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions : International expert opinion on definition, diagnosis, and management / M. D. Cappellini, J. Comin-Colet, A. de Francisco [et al.] // American journal of hematology. – 2017. – Vol. 92, № 10. – P. 1068-1078.

106. Iron deficiency and anemia in heart failure / Y. Çavuşoğlu, H. Altay, M. Cetiner [et al.] // Turk Kardiyol Dern Ars. – 2017. – Vol. 45, Suppl. 2. – P. 1-38.

107. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure : results from a multicenter European study / C. Enjuanes, I. T. Klip, J. Bruguera [et al.] // International journal of cardiology. – 2014. – Vol. 174, № 2. – P. 268-275.

108. Iron deficiency and hematinic deficiencies in atrial fibrillation : A new insight into comorbidities / M. Keskin, D. Ural, S. Altay [et al.] // Turk Kardiyol Dern Ars. – 2018. – Vol. 46, № 2. – P. 103-110.

109. Iron Deficiency Anemia Is Associated With Worse Outcomes In Heart Failure With Preserved And Reduced Ejection Fraction Hospitalizations / Q. Jehangir, Y. Lee, T. Khan [et al.] // Journal of Cardiac Failure. – 2023. – Vol. 29, № 4. – P. 678.

110. Iron deficiency : a new target for patients with heart failure / C. Rizzo, R. Carbonara, R. Ruggieri [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2021. – Vol. 8. – P. 709872.

111. Iron deficiency : an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure / E. A. Jankowska, P. Rozentryt, A. Witkowska [et al.] // European heart journal. – 2010. – Vol. 31, № 15. – P. 1872-1880.

112. Iron deficiency : impact on functional capacity and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction / A. Alcaide-Aldeano, A. Garay, L. Alcoberro [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 1199.

113. Iron deficiency in acute decompensated heart failure / A. Beale, D. Carballo, J. Stirnemann [et al.] // Journal of clinical medicine. – 2019. – Vol. 8, № 10. – P. 1569.

114. Iron status among Australian adults : findings of a population based study in Queensland, Australia / F. Ahmed, T. Coyne, A. Dobson, C. McClintock // Asia Pacific journal of clinical nutrition. – 2008. – Vol. 17, № 1. – P. 40-47.

115. Jankowska, E. A. Molecular changes in myocardium in the course of anemia or iron deficiency / E. A. Jankowska, P. Ponikowski // Heart failure clinics. – 2010. – Vol. 6, № 3. – P. 295-304.

116. Jelkmann, W. Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production / W. Jelkmann // Journal of Interferon & Cytokine Research. – 1998. – Vol. 18, № 8. – P. 555-559.

117. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation : the Framingham study / W. B. Kannel, R. D. Abbott, D. D. Savage, P. M. McNamara // New England Journal of Medicine. – 1982. – Vol. 306, № 17. – P. 1018-1022.

118. KCNQ1 mutation Q147R is associated with atrial fibrillation and prolonged QT interval / A. Lundby, L. S. Ravn, J. H. Svendsen [et al.] // Heart rhythm. – 2007. – Vol. 4, № 12. – P. 1532-1541.

119. Kotecha, D. Atrial fibrillation in heart failure : what should we do? / D. Kotecha, J. P. Piccini // European heart journal. – 2015. – Vol. 36, № 46. – P. 3250-3257.

120. Left atrial remodeling mechanisms associated with atrial fibrillation / D. Qiu, L. Peng, D. N. Ghista, K. K. Wong // Cardiovascular Engineering and Technology. – 2021. – Vol. 12. – P. 361-372.

121. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction / V. Melenovsky, S. J. Hwang, M. M. Redfield [et al.] // Circulation : Heart Failure. – 2015. – Vol. 8, № 2. – P. 295-303.

122. Lévy, S. Epidemiology and classification of atrial fibrillation / S. Lévy // Journal of cardiovascular electrophysiology. – 1998. – Vol. 9, № 8. – P. 78-82.

123. Lifestyle and risk factor modification for reduction of atrial fibrillation : a scientific statement from the American Heart Association /

M. K. Chung, L. L. Eckhardt, L. Y. Chen [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141, № 16. – P. e750-e772.

124. Lippi, G. Global epidemiology of atrial fibrillation : an increasing epidemic and public health challenge / G. Lippi, F. Sanchis-Gomar, G. Cervellin // *International Journal of Stroke*. – 2021. – Vol. 16, № 2. – P. 217-221.

125. Maintenance of sinus rhythm with metoprolol CR initiated before cardioversion and repeated cardioversion of atrial fibrillation : a randomized double-blind placebo-controlled study / A. K. Nergårdh, M. Rosenqvist, R. Nordlander, M. Frick // *European heart journal*. – 2007. – Vol. 28, № 11. – P. 1351-1357.

126. Maisel, W. H. Atrial fibrillation in heart failure : epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy / W. H. Maisel, L. W. Stevenson // *The American journal of cardiology*. – 2003. – Vol. 91, № 6. – P. 2-8.

127. Management of anemia in patients with congestive heart failure / L. Tim Goodnough, J. Comin-Colet, S. Leal-Noval [et al.] // *American journal of hematology*. – 2017. – Vol. 92, № 1. – P. 88-93.

128. Means, R. T. Iron deficiency and iron deficiency anemia : implications and impact in pregnancy, fetal development, and early childhood parameters / R. T. Means // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 2. – P. 447.

129. Medeiros, D. M. Dietary iron deficiency results in cardiac eccentric hypertrophy in rats / D. M. Medeiros, J. L. Beard // *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. – 1998. – Vol. 218, № 4. – P. 370-375.

130. Increased ferritin concentration and risk of atrial fibrillation and heart failure in men and women : three studies of the Danish general population including 35799 individuals / L. F. Mikkelsen, B. G. Nordestgaard, P. Schnohr, C. Ellervik // *Clinical Chemistry*. – 2019. – Vol. 65, № 1. – P. 180-188.

131. Modifiable risk factors and atrial fibrillation / D. H. Lau, S. Nattel, J. M. Kalman, P. Sanders // *Circulation*. – 2017. – Vol. 136, № 6. – P. 583-596.

132. Multi-ethnic genome-wide association study for atrial fibrillation / C. Roselli, M. D. Chaffin, L. C. Weng [et al.] // *Nature genetics*. – 2018. – Vol. 50, № 9. – P. 1225-1233.

133. Next-generation sequencing of nine atrial fibrillation candidate genes identified novel de novo mutations in patients with extreme trait of atrial fibrillation / C. T. Tsai, C. S. Hsieh, S. N. Chang [et al.] // *Journal of medical genetics*. – 2015. – Vol. 52, № 1. – P. 28-36.

134. Novel loci affecting iron homeostasis and their effects in individuals at risk for hemochromatosis / B. Benyamin, T. Esko, J. S. Ried [et al.] // *Nature communications*. – 2014. – Vol. 5, № 1. – P. 4926.

135. Obesity and atrial fibrillation prevalence, pathogenesis, and prognosis : effects of weight loss and exercise / C. J. Lavie, A. Pandey, D. H. Lau [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 70, № 16. – P. 2022-2035.

136. Obstructive sleep apnea and atrial fibrillation / A. I. Moula, I. Parrini, C. Tetta [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2022. – Vol. 11, № 5. – P. 1242.

137. Optimizing indices of atrial fibrillation susceptibility and burden to evaluate atrial fibrillation severity, risk and outcomes / G. Boriani, M. Vitolo, I. Diemberger [et al.] // *Cardiovascular research*. – 2021. – Vol. 117, № 7. – P. 1-21.

138. Oral anticoagulation among atrial fibrillation patients with anaemia : an observational cohort study / A. N. Bonde, P. Blanche, L. Staerk [et al.] // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40, № 46. – P. 3782-3790.

139. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes / B. S. Karam, A. Chavez-Moreno, W. Koh [et al.] // *Cardiovascular diabetology*. – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 1-9.

140. Iron deficiency in community-dwelling US adults with self-reported heart failure in NHANES III : prevalence and associations with anemia and inflammation / A. Parikh, S. Natarajan, S. R. Lipsitz, S. D. Kat // *Circulation Heart failure*. – 2011. – Vol. 4, № 5. – P. 599.

141. Pathophysiology and Treatment Opportunities of Iron Deficiency in Heart Failure : Is There a Need for Further Trials? / M. Tkaczyszyn, M. Fudim, P. Ponikowski, J. Biegus // *Current Heart Failure Reports*. – 2023. – Vol. 20, № 4. – P. 300-307.

142. Practice variation in anticoagulation prescription and outcomes after device-detected atrial fibrillation : insights from the veterans health administration / A. C. Perino, J. Fan, M. Askari [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139, № 22. – P. 2502-2512.

143. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation : the Rotterdam study / J. Heeringa, D. A. van der Kuip, A. Hofman [et al.] // *European heart journal*. – 2006. – Vol. 27, № 8. – P. 949-953.

144. Prevalence of iron deficiency with and without concurrent anemia in population groups with high prevalences of malaria and other infections : a study in Cote d'Ivoire / F. S. Asobayire, P. Adou, L. Davidsson [et al.] // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2001. – Vol. 74, № 6. – P. 776-782.

145. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults : national implications for rhythm management and stroke prevention : the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study / A. S. Go, E. M. Hyle, K. A. Phillips [et al.] // *Jama*. – 2001. – Vol. 285, № 18. – P. 2370-2375.

146. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion : results of the PAFAC trial / T. Fetsch, P. Bauer, R. Engberding [et al.] // *European heart journal*. – 2004. – Vol. 25, № 16. – P. 1385-1394.

147. Pulmonary vein antral isolation for paroxysmal atrial fibrillation : results from long-term follow-up / C. Medi, P. B. Sparks, J. B. Morton [et al.] // *Journal of cardiovascular electrophysiology*. – 2011. – Vol. 22, № 2. – P. 137-141.

148. Rationale and design of a randomised trial of intravenous iron in patients with heart failure / P. R. Kalra, J. G. Cleland, M. C. Petrie [et al.] // *Heart*. – 2022. – Vol. 108, № 24. – P. 1979-1985.

149. Relation of gender-specific risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation to differences in warfarin anticoagulation control (from AFFIRM)

/ R. M. Sullivan, J. Zhang, G. Zamba [et al.] // The American journal of cardiology. – 2012. – Vol. 110, № 12. – P. 1799-1802.

150. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation / J. Friberg, P. Buch, H. Scharling [et al.] // Epidemiology. – 2003. – Vol. 14, № 6. – P. 666-672.

151. Screening to identify unknown atrial fibrillation / N. Lowres, L. Neubeck, J. Redfern, S. B. Freedman // Thrombosis and haemostasis. – 2013. – Vol. 110, № 2. – P. 213-222.

152. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence / Y. Miyasaka, M. E. Barnes, B. J. Gersh [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 114, № 2. – P. 119-125.

153. Sertcakacilar, G. Association between Anemia and New-Onset Atrial Fibrillation in Critically Ill Patients in the Intensive Care Unit : A Retrospective Cohort Analysis / G. Sertcakacilar, G. O. Yildiz // Clinics and Practice. – 2022. – Vol. 12, № 4. – P. 533-544.

154. Short-term exposure to ambient air pollution and atrial fibrillation hospitalization : a time-series study in Yancheng, China / Y. Fang, H. Cheng, X. Li [et al.] // Ecotoxicology and Environmental Safety. – 2021. – Vol. 228. – P. 112961.

155. Song, S. The Cardiomyopathy of Iron Deficiency Anaemia / S. Song, G. Li // Cardiology. – 2018. – № 6. – P. 92-98.

156. Structural remodeling in atrial fibrillation / D. Corradi, S. Callegari, R. Maestri [et al.] // Nature clinical practice Cardiovascular medicine. – 2008. – Vol. 5, № 12. – P. 782-796.

157. Sullivan, J. L. Iron and the sex difference in heart disease risk / J. L. Sullivan // The Lancet. – 1981. – Vol. 317, № 8233. – P. 1293-1294.

158. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study : approaches to control rate in atrial fibrillation / B. Olshansky, L. E. Rosenfeld, A. L. Warner [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2004. – Vol. 43, № 7. – P. 1201-1208.

159. The Australian intervention randomized control of rate in atrial fibrillation trial (AIRCRAFT) / R. Weerasooriya, M. Davis, A. Powell [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2003. – Vol. 41, № 10. – P. 1697-1702.

160. The Euro Heart Survey and EURObservational Research Programme(EORP) in atrial fibrillation registries : contribution to epidemiology, clinical management and therapy of atrial fibrillation patients over the last 20 years / M. Vitolo, M. Proietti, S. Harrison [et al.] // Internal and emergency medicine. – 2020. – Vol. 15. – P. 1183-1192.

161. The role of myocardial global longitudinal strain in etiological stratification of heart failure and left ventricular systolic dysfunction / M. Sutil-Vega, M. Rizzo, F. Taibi-Hajjami [et al.] // Medical Research Archives. – 2022. – Vol. 10, № 9. – P. 1-15.

162. The transplant iron score as a predictor of stem cell transplant survival / J. A. Storey, R. F. Connor, Z. T. Lewis [et al.] // Journal of hematology & oncology. – 2009. – Vol. 2. – P. 1-9.

163. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations / D. S. Silverberg, D. Wexler, M. Blum [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2000. – Vol. 35, № 7. – P. 1737-1744.

164. Thyroid function within the normal range, subclinical hypothyroidism, and the risk of atrial fibrillation / C. Baumgartner, B. R. Da Costa, T. H. Collet [et al.] // Circulation. – 2017. – Vol. 136, № 22. – P. 2100-2116.

165. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women / V. T. Brownlie, V. Utermohlen, P. S. Hinton, J. D. Haas // The American journal of clinical nutrition. – 2004. – Vol. 79, № 3. – P. 437-443.

166. Trends in atrial fibrillation incidence rates within an integrated health care delivery system, 2006 to 2018 / B. A. Williams, A. M. Chamberlain,

J. C. Blankenship [et al.] // JAMA network open. – 2020. – Vol. 3, № 8. – P. e2014874-e2014874.

167. Triggering of symptomatic atrial fibrillation by negative emotion / R. Lampert, L. Jamner, M. Burg [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – Vol. 64, № 14. – P. 1533-1534.

168. Triggers and anatomical substrates in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation / D. Sánchez-Quintana, J. Ramon Lopez-Minguez, G. Pizarro [et al.] // Current cardiology reviews. – 2012. – Vol. 8, № 4. – P. 310-326.

169. Upadhyay, K. An Exploration of the Relationship Between Atrial Fibrillation and Obesity / K. Upadhyay, W. H. Frishman // Cardiology in Review. – 2023. – Vol. 31, № 4. – P. 185-192.

170. Weiss, G. Anemia of chronic disease / G. Weiss, L. T. Goodnough // New England Journal of Medicine. – 2005. – Vol. 352, № 10. – P. 1011-1023.

171. Wijesurendra, R. S. Mechanisms of atrial fibrillation / R. S. Wijesurendra, B. Casadei // Heart. – 2019. – Vol. 105, № 24. – P. 1860-1867.

172. Worldwide prevalence of anaemia, WHO vitamin and mineral nutrition information system, 1993-2005 / E. McLean, M. Cogswell, I. Egli [et al.] // Public health nutrition. – 2009. – Vol. 12, № 4. – P. 444-454.

173. Prevalence, outcomes, and risk factors of new-onset atrial fibrillation in critically ill patients a systematic review / Z. Wu, J. Fang, Y. Wang, F. Chen // International heart journal. – 2020. – Vol. 61, № 3. – P. 476-485.

174. Xi, Y. Dysfunction of the autonomic nervous system in atrial fibrillation / Y. Xi, J. Cheng // Journal of thoracic disease. – 2015. – Vol. 7, № 2. – P. 193.

175. Zhang, L. A narrative review of non-coding RNAs in atrial fibrillation : Potential therapeutic targets and molecular mechanisms / L. Zhang, X. Wang, C. Huang // Annals of Translational Medicine. – 2021. – Vol. 9, № 18. – P. 1486.

176. Zhu, Y. I. Altered metabolic response of iron-depleted nonanemic women during a 15-km time trial / Y. I. Zhu, J. D. Haas // Journal of Applied Physiology. – 1998. – Vol. 84, № 5. – P. 1768-1775.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1 – Дизайн исследования.....	51
Таблица 1 – Клиническая характеристика изучаемой группы пациентов.....	56
Таблица 2 – Показатели лабораторных анализов изучаемых групп пациентов.....	57
Таблица 3 – Уровень Hb крови через 6 и 12 месяцев в группах исследования..	58
Таблица 4 – Динамика концентрации NT-pro BNP плазмы крови в группах пациентов.....	58
Таблица 5 – Данные эхокардиографического исследования.....	59
Таблица 6 – Медикаментозная терапия в группах пациентов.....	60
Таблица 7 – Продолжительность заболевания ФП.....	61
Таблица 8 – Результаты оценки CHA2DS2-VASc.....	61
Рисунок 2 – Время до восстановления синусового ритма в 1 и 2 группах.....	62
Рисунок 3 – Дозы амиодарона, потребовавшиеся для восстановления синусового ритма в 1 и 2 группах.....	64
Рисунок 4 – Продолжительность госпитализации (в сутках) в 1 и 2 группах...	66
Таблица 9 – Доза амиодарона, необходимая для восстановления синусового ритма в 1 и 2 группах.....	64
Таблица 10 – Распределение случаев развития рецидивов в группах по месяцам.....	68
Рисунок 5 – Частота развития рецидивов ФП в группах исследования.....	67
Рисунок 6 – Развитие рецидивов фибрилляции предсердий в 1 и 2 группах пациентов.....	69
Таблица 11 – Клинико-демографические характеристики пациентов.....	70
Таблица 12 – Результаты анализа крови пациентов.....	71
Таблица 13 – Изменения в уровне Hb через 12 мес в группах А и В.....	72
Таблица 14 – Данные эхокардиографического исследования.....	73
Рисунок 7 – Доза амиодарона, необходимая для восстановления синусового ритма в группах А и Б.....	73

Рисунок 8 – Время до восстановления синусового ритма.....	74
Таблица 15 – Доза амиодарона, необходимая для восстановления синусового ритма.....	74
Таблица 16 – Медикаментозная терапия в группах пациентов А и В.....	75
Таблица 17 – Распределение случаев развития рецидивов в группах А и В по месяцам.....	76
Рисунок 9 – Частота развития симптомных рецидивов ФП в группах А и В за 12 месяцев.....	76
Рисунок 10– Развитие пароксизмов фибрилляции предсердий в группах пациентов А и В за 12 месяцев.....	77
Рисунок 11 – Риски развития рецидивов симптомных пароксизмов ФП у пациентов с ДЖ и у пациентов с анемией.....	78