

Ассоциация дефицита железа с развитием рецидивов фибрилляции предсердий после фармакологической кардиоверсии

Валеев М.Х.¹, Хасанов Н.Р.²

Цель. Оценить ассоциацию дефицита железа (ДЖ) с развитием рецидивов фибрилляции предсердий (ФП) в течение 12 мес. у пациентов после фармакологической кардиоверсии амиодароном.

Материал и методы. В открытое проспективное одноцентровое исследование было включено 198 пациентов с неклапанной пароксизмальной ФП после успешной фармакологической кардиоверсии амиодароном. В 1 группу вошли 116 пациентов с ДЖ, во 2 группу — 82 пациента с нормальным статусом железа. Первичной конечной точкой исследования было развитие симптомных рецидивов ФП в течение 12 мес. после кардиоверсии, которую оценивали методом Каплана-Мейера. Различия показателей считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты. В 1 группе у всех пациентов определялся абсолютный ДЖ, у 85,3% пациентов была установлена анемия. Группы не различались по основным клинико-демографическим показателям, сопутствующим заболеваниям и медикаментозной терапии. Вместе с тем пациенты 1 группы были старше (медиана 73 (64,8-79) года и 69 (63-75) лет, соответственно, $p = 0,008$), имели большую массу миокарда левого желудочка (медиана 145 (115-176) г и 132,5 (118,2-145) г, соответственно, $p = 0,004$). Для восстановления синусового ритма в 1 группе потребовалась меньшая доза амиодарона (медиана 450 (300-600) мг и 1000 (600-1200) мг, соответственно, $p < 0,001$) и меньше времени от начала введения препарата до восстановления ритма (медиана 7 (3-10) и 12 (9-18) ч, соответственно, $p < 0,001$). За 12 мес. наблюдения рецидивы ФП развились у 49 (42,2%) пациентов в 1 группе и у 16 (19,5%) пациентов во 2 группе ($p = 0,0008$), отношение рисков 2,64 (95% доверительный интервал: 1,5-4,65) ($p = 0,0003$).

Заключение. ДЖ ассоциирован с увеличением числа симптомных рецидивов ФП у пациентов в течение 12 мес. после фармакологической кардиоверсии амиодароном.

Ключевые слова: дефицит железа, пароксизмальная фибрилляция предсердий, фармакологическая кардиоверсия, амиодарон.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГАУЗ ЦРБ Пестречинского района Минздрава Республики Татарстан, Казань;

²ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия.

Валеев М.Х. — диссертант кафедры пропедевтики внутренних болезней им. профессора С.С. Зимницкого, ORCID: 0000-0002-0570-0220, Хасанов Н.Р.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней им. профессора С.С. Зимницкого, ORCID: 0000-0002-7760-0763.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

ybpz@mail.ru

ДЖ — дефицит железа, ИМ — инфаркт миокарда, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 16.02.2023

Рецензия получена 05.04.2023

Принята к публикации 16.05.2023



Для цитирования: Валеев М.Х., Хасанов Н.Р. Ассоциация дефицита железа с развитием рецидивов фибрилляции предсердий после фармакологической кардиоверсии. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2S):5369. doi:10.15829/1560-4071-2023-5369. EDN BZYODC

Association of iron deficiency with atrial fibrillation recurrence after pharmacological cardioversion

Valeev M. Kh.¹, Khasanov N. R.²

Aim. This study aims to assess the association between iron deficiency (ID) and recurrences of atrial fibrillation (AF) in patients after pharmacological cardioversion with amiodarone within 12 months.

Material and methods. The open-label, prospective, single-center study included 198 patients with non-valvular paroxysmal AF after successful pharmacological cardioversion with amiodarone. Group I included 116 patients with ID, and group II — 82 patients with normal iron status. The primary end-point of the study was the development of symptomatic AF recurrences within 12 months after the cardioversion which was estimated by the Kaplan-Meier method. The differences were considered statistically significant if p -value was $< 0,05$.

Results. Absolute ID was found in patients of group I; anemia was revealed in 85,3% of the patients. The groups did not differ in basic clinical and demographical parameters, concomitant diseases and drug therapy. Along with that, the I group patients were older (the median was 73 (64,8-79) years old and 69 (63-75) years old, respectively, $p = 0,008$), and their left ventricular mass was larger (the median was 145 (115-176) g and 132,5 (118,2-145) g, respectively, $p = 0,004$). The sinus rhythm restoration in group I required less dose of amiodarone (the median was 450 (300-600) mg and 1000 (600-1200) mg, respectively, $p < 0,001$) and less time from the start of the drug administration to the rhythm restoration (the median was 7 (3-10) and 12 (9-18) hours, respectively, $p < 0,001$). During the 12-month follow-up period, 49 (42,2%) patients in group I and 16 (19,5%) patients in group II developed AF recurrences ($p = 0,0008$), hazard ratio 2,64 (95% confidence interval: 1,5-4,65) ($p = 0,0003$).

Conclusion. ID is associated with the increase of the number of symptomatic AF recurrences in patients after pharmacological cardioversion with amiodarone within 12 months.

Keywords: iron deficiency, paroxysmal atrial fibrillation, pharmacological cardioversion, amiodarone.

Relationships and Activities: none.

¹Central District Hospital of Pestrechinsky district of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan; ²Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

Valeev M. Kh. ORCID: 0000-0002-0570-0220, Khasanov N. R.* ORCID: 0000-0002-7760-0763.

*Corresponding author: ybpz@mail.ru

Received: 16.02.2023 **Revision Received:** 05.04.2023 **Accepted:** 16.05.2023

For citation: Valeev M. Kh., Khasanov N. R. Association of iron deficiency with atrial fibrillation recurrence after pharmacological cardioversion. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2S):5369. doi:10.15829/1560-4071-2023-5369. EDN BZYODC

Ключевые моменты

- Дефицит железа (ДЖ) ассоциирован с повышением риска развития рецидивов фибрилляции предсердий (ФП) в течение 12 мес. после фармакологической кардиоверсии амиодароном.
- Восстановление синусового ритма при фармакологической кардиоверсии амиодароном происходит быстрее у пациентов с пароксизмом ФП и ДЖ.
- Восстановление синусового ритма у пациентов с пароксизмом ФП и ДЖ требует меньшей дозы амиодарона.

Key messages

- Iron deficiency (ID) is associated with increased risk of atrial fibrillation (AF) recurrences within 12 months after pharmacological cardioversion with amiodarone.
- In pharmacological cardioversion with amiodarone, the sinus rhythm restores faster in patients with paroxysmal AF and ID.
- The sinus rhythm restoration in patients with paroxysmal AF and ID requires less dose of amiodarone.

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к числу наиболее распространенных форм нарушения ритма сердца, достигая 2% в популяции [1, 2]. К прогностически неблагоприятным последствиям ФП относятся кардиоэмболические осложнения, нередко связанные с пароксизмами ФП [2, 3]. На сегодняшний день определены основные факторы риска развития ФП, в т.ч. артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, клапанные пороки сердца, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), нарушения функции щитовидной железы, возраст и другие факторы [2]. Важную роль играют апоптоз кардиомиоцитов и фиброз миокарда, нарушение в кардиомиоцитах регуляции ионов Na^+ и Ca^{2+} , электрическое ремоделирование миокарда, дисбаланс вегетативной регуляции сердца и воспаление [4, 5]. В последние годы обсуждается возможная роль дефицита железа (ДЖ) в развитии ФП, однако чаще всего этот вопрос рассматривается в контексте анемии и ХСН [6]. В настоящее время хорошо известно об ухудшении прогноза пациентов с ХСН при наличии у них ДЖ [7-9]. 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 [6, 10]. Непосредственная роль ДЖ в развитии и течении ФП, во влиянии на восстановление и удержание синусового ритма остается неясной. Учитывая широкую распространенность ДЖ в популяции и тяжесть осложнений ФП, изучение особенностей результатов фармакологической кардиоверсии и частоты развития повторных пароксизмов ФП у пациентов с ДЖ представляет существенный интерес.

Цель исследования: оценить ассоциацию ДЖ с развитием рецидивов ФП в течение 12 мес. у пациентов после фармакологической кардиоверсии амиодароном.

Материал и методы

В открытое наблюдательное проспективное одноцентровое исследование было включено 198 пациентов (медиана возраста 71 (63,2-77) год), в т.ч. 120 (60,6%) мужчин и 78 (39,4%) женщин, с пароксизмальной формой ФП, последовательно госпитализированных в отделение кардиологии МСЧ ПФУ (г. Казань) в период с 2019 по 2021гг в связи с развитием пароксизма. ФП была установлена по результатам электрокардиографического исследования (ЭКГ) согласно действующим рекомендациям Минздрава России (2020г) [2]. Критерии включения в исследование: возраст >18 лет, наличие пароксизмальной формы неклапанной ФП, длительность пароксизма ФП на момент госпитализации не более 48 ч, проведение успешной фармакологической кардиоверсии амиодароном, подписанное информированное согласие. В исследование не включались пациенты с уровнем гемоглобина <90 г/л, клапанной болезнью сердца, с гипертрофической и дилатационной кардиомиопатиями, перенесшие в течение 1 мес. острый коронарный синдром, клинически значимые кровотечения, сопровождавшиеся снижением уровня гемоглобина, в течение последних 6 мес. инсульт, пациенты с активным онкологическим заболеванием, B_{12} -дефицитной и другими анемиями, кроме железодефицитной, пациенты не имеющие возможность наблюдаться в исследовании в течение 12 мес. Критерии исключения: развитие у пациента серьезного сердечно-сосудистого события (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), нефатальный инсульт), отзыв пациентом информированного согласия.

У всех пациентов были собраны данные анамнеза, включая наличие симптомов ФП на момент осмотра и их длительность, перенесенные и сопутствующие

заболевания, прием лекарственных препаратов, проведено физикальное исследование, зарегистрирована ЭКГ, проведена трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), клинический и биохимический анализ крови. ДЖ устанавливался при снижении уровня ферритина плазмы <100 мкг/л (абсолютный ДЖ) или 100-299 мкг/л при коэффициенте насыщения трансферрина железом <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.

Восстановление синусового ритма осуществлялось внутривенным введением амиодарона из расчёта 5 мкг/кг, при необходимости суточная доза могла составлять до 15 мкг/кг. Регистрировались доза амиодарона и время от начала его введения до восстановления синусового ритма. Согласно показаниям и действующим рекомендациям, пациентам давались рекомендации по модификации образа жизни и назначалась необходимая медикаментозная терапия. Пациентам с выявленным ДЖ назначались препараты сульфата железа.

Длительность наблюдения составила 12 мес. Плановые визиты пациентов после кардиоверсии происходили ежемесячно. На всех визитах регистрировалась ЭКГ, контролировалась и, в случае необходимости, проводилась коррекция лекарственной терапии. В течение всего периода наблюдения регистрировались случаи развития симптомных рецидивов ФП и неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, госпитализация по поводу декомпенсации ХСН). Развившиеся в период наблюдения рецидивы ФП купировались амиодароном. Все пациенты завершили исследование. Первичной конечной точкой исследования было развитие рецидива ФП в течение 12 мес.

Статистический анализ проведён с использованием программы Statistica 13.3 (StatSoft, Inc). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с применением критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении полученные данные представлены в виде средних арифметических величин и их стандартных отклонений ($M \pm \sigma$). При распределении, отличавшимся от нормального, результаты описывали при помощи значений медианы, 25% и 75% квартилей ($Me [Q1; Q3]$). Сравнение средних величин при нормальном распределении проводили с помощью t-критерия Стьюдента, в случаях отсутствия нормального распределения — использовали U-критерий Манна-Уитни. Статистическую значимость различий количественных показателей

при ненормальном распределении оценивали с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Связь между количественными показателями, имеющими нормальное распределение, определяли с помощью коэффициента корреляции Пирсона, при отсутствии нормального распределения — ранговой корреляции Спирмена. Сравнение номинальных данных проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса либо точного критерия Фишера. Развитие рецидивов ФП в группах исследования оценивали методом Каплана-Мейера и модели пропорциональных рисков Кокса, для сравнения использовали тест отношения правдоподобий. Различия показателей считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета.

Результаты

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. По клинико-демографическим характеристикам обе группы были в целом сопоставимы между собой, вместе с тем пациенты с ДЖ были старше (медиана возраста 73 (64,8-79) года и 69 (63-75) лет, соответственно, $p=0,008$). Не было различий по половому составу, частоте впервые выявленной и различной давности выявления ФП, индексу массы тела, уровню артериального давления и частоте большинства сопутствующих заболеваний. Оценивалась распространенность в группах артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, перенесенного ИМ и инсульта, ХСН, сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких. В 1 группе 8 (6,9%) пациентов ранее перенесли инсульт, во 2 группе не было пациентов с перенесенным инсультом в анамнезе ($p=0,022$). В 1 группе 12 (10,3%) пациентов и 9 (11%, $p=0,927$) пациентов во 2 группе страдали гипотиреозом (табл. 1).

До госпитализации 38 (32,8%) пациентов в 1 группе и 37 (45,1%) пациентов во 2 группе ($p=0,106$) получали прямые оральные антикоагулянты. Варфарин не получал ни один из включенных в исследование пациентов. Не было различий по частоте применения большинства других классов лекарственных препаратов, кроме блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и бета-блокаторов. В 1 группе пациенты реже получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II — 71 (61,2%) и 72 (87,8%) пациента, соответственно ($p < 0,001$). Бета-блокаторы также реже получали пациенты в 1 группе — 21 (18,1%) пациент vs 29 (35,4%) пациентов во 2 группе ($p=0,030$).

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики пациентов

Показатель	1 группа, n=116	2 группа, n=82	p
Возраст, лет (Ме [Q1; Q3])	73 (64,8-79)	69 (63-75)	0,008
Пол			0,185
Ж, n (%)	75 (64,7)	45 (54,9)	
М, n (%)	41 (35,3)	37 (45,1)	
Впервые выявленная ФП, n (%)	58 (50)	36 (43,9)	0,118
Анамнез ФП <1 года, n (%)	15 (12,9)	14 (17,1)	0,450
Анамнез ФП >1 года, n (%)	43 (37,1)	33 (40,2)	0,762
ИМТ, кг/м ² (Ме [Q1; Q3])	26,0 (24,0-27,9)	26,5 (24,5-28,9)	0,318
САД, мм рт.ст. (Ме [Q1; Q3])	140 (130-150)	138,5 (120-145)	0,305
ДАД, мм рт.ст. (Ме [Q1; Q3])	80 (80-90)	80 (80-90)	0,844
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
ФК I, n (%)	9 (12,0)	8 (15,1)	0,808
ФК II, n (%)	64 (85,3)	42 (79,2)	0,509
ФК III, n (%)	2 (2,7)	3 (5,7)	0,691
ФК IV, n (%)	0	0	–
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

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Результаты анализа крови пациентов

Показатель	1 группа, n=116 (Ме [Q1; Q3])	2 группа, n=82 (Ме [Q1; Q3])	p
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	7 (5,8-8,3)	7 (6,1-8,3)	0,702
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	270 (212,5-312)	267 (203,2-300,5)	0,404
Эритроциты ($\times 10^{12}/\text{л}$)	3,9 (3,6-4,3)	4,6 (4,3-5,2)	<0,0001
Гемоглобин, г/л	107 (99,8-115)	137 (130-143,8)	<0,0001
Гематокрит, %	33 (30,6-35,4)	42 (39,9-44)	<0,0001
ОЖСС, мкмоль/л	101 (100,2-101,8)	54,3 (48,7-57,9)	<0,0001
Ферритин, нг/мл	6,6 (5,8-7,3)	57,5 (46-74,3)	<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

Сокращения: КНТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом, ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки, ТТГ — тиреотропный гормон, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Проведенные анализы крови продемонстрировали наличие у всех пациентов 1 группы абсолютного ДЖ и меньшие величины медианы числа эритроцитов, уровня гемоглобина, гематокрита, ферритина и трансферрина плазмы, коэффициента насыще-

ния трансферрина железом и большую общую железосвязывающую способность сыворотки (табл. 2). В этой группе у 99 (85,3%) пациентов были выявлены признаки анемии легкой степени. Во 2 группе анемии не было ни у одного из пациентов. Однако во

Таблица 3

Данные ЭхоКГ

Показатель	1 группа, n=116	2 группа, n=82	p
ММЛЖ, 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±σ)	5,0±0,5	5,0±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

Сокращения: КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, ЛП — левое предсердие, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса.

Таблица 4

Медикаментозная терапия в группах пациентов

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

Сокращения: АК — антагонисты кальция, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты.

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, $p=0,035$). Число лейкоцитов и тромбоцитов, уровни N-концевого промозгового натрийуретического пептида, глюкозы, креатинина, калия и тиреотропного гормона не различались между группами.

Проведенная при госпитализации ЭхоКГ позволила выявить большую массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) у пациентов 1 группы. Медиана ММЛЖ 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, конечно-диастолического и конечно-систолического размеров левого желудочка, фракции выброса левого желудочка, систолического давления в легочной артерии и по частоте встречаемости диастолической дисфункции левого желудочка (табл. 3).

По результатам фармакологической кардиоверсии было установлено, что для восстановления синусового ритма в 1 группе потребовалась существенно меньшая доза амиодарона (медианы доз 450 (300-600) мг и 1000 (600-1200) мг, соответственно, $p<0,001$) и меньше времени от начала введения амиодарона до купирования пароксизма ФП по сравнению

с 2 группой (медианы времени 7 (3-10) и 12 (9-18) ч, соответственно, $p<0,001$). После проведенной кардиоверсии все пациенты получали прямые оральные антикоагулянты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, 88 (75,9%) пациентов в 1 группе и 67 (81,7%, $p=0,420$) пациентов во 2 группе получали бета-блокаторы. Антиаритмические препараты I, III и IV классов не применялись, за исключением амиодарона для купирования рецидивов ФП. Кроме того, некоторые пациенты получали антагонисты кальция, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, статины, нитраты, бронхолитики, L-тироксин, сахароснижающие и другие препараты (основные классы лекарственных препаратов, назначавшихся пациентам в соответствии с индивидуальной клинической ситуацией, представлены в таблице 4).

За 12 мес. наблюдения симптомные рецидивы ФП были зарегистрированы у 49 (42,2%) пациентов в 1 группе и у 16 (19,5%) пациентов во 2 группе ($p=0,0008$). Отношение рисков развития пароксизмов ФП у пациентов с ДЖ составило 2,64 (95% доверительный интервал: 1,5-4,65) ($p=0,0003$). Результаты анализа Каплана-Мейера представлены на рисунке 1. Учитывая различия между группами пациентов по возрасту и перенесен-

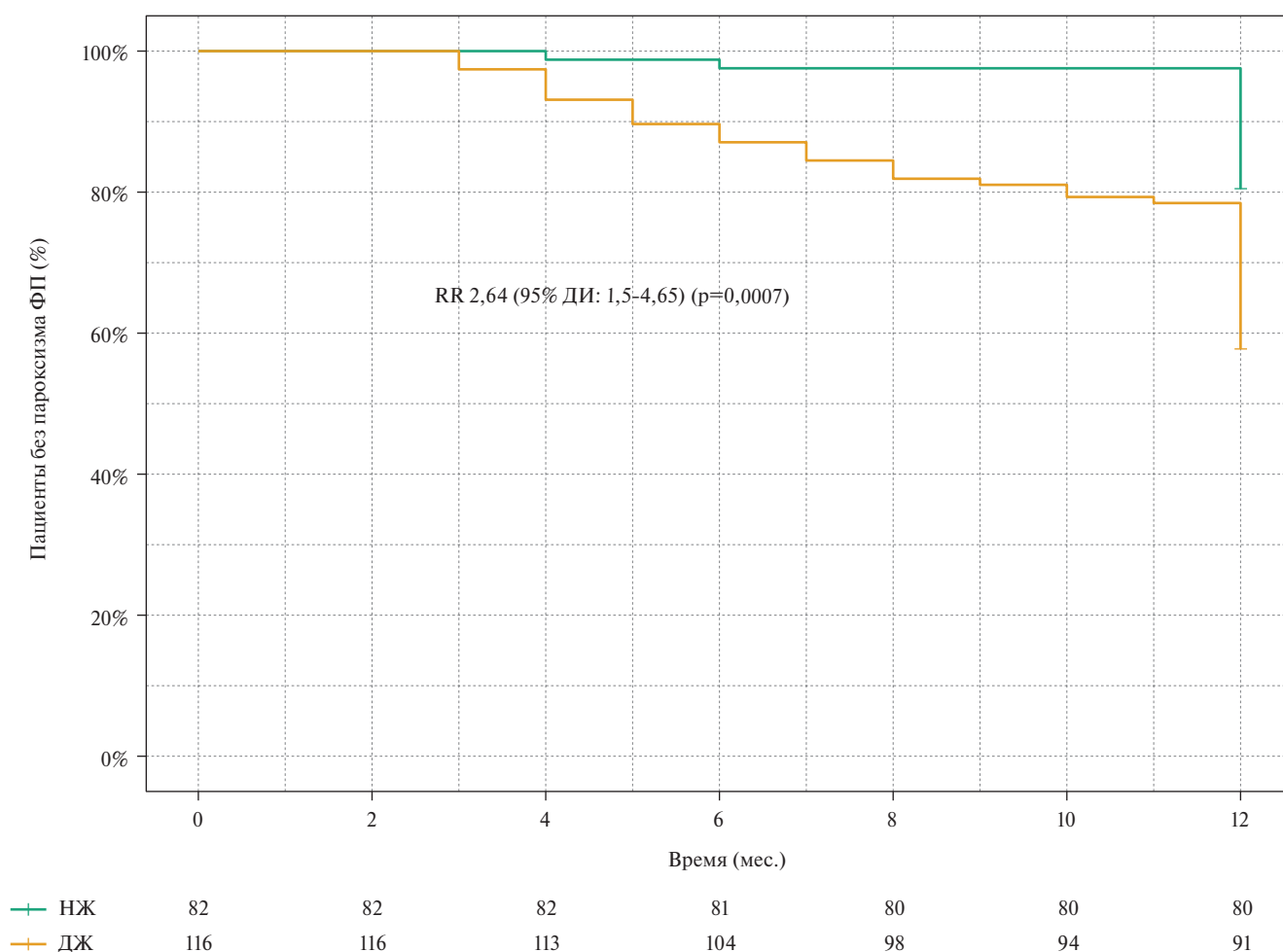


Рис. 1. Развитие рецидивов ФП в 1 и 2 группах пациентов.

Сокращения: ДЖ — дефицит железа (1 группа), ДИ — доверительный интервал, НЖ — нормальный уровень железа (2 группа), ОР — отношение рисков, ФП — фибрилляция предсердий.

ному инсульту, был проведен регрессионный анализ Кокса с включением возраста и инсульта в анамнезе в качестве поправочных ковариантов. С учетом данных поправок, относительный риск развития рецидивов ФП у пациентов с ДЖ по сравнению с пациентами без ДЖ составил 3,08 (95% доверительный интервал: 1,74–5,47) раз ($p < 0,0001$). За период наблюдения не наблюдалось случаев госпитализации по причине декомпенсации ХСН, сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ или нефатального инсульта.

Обсуждение

В настоящее время накоплен достаточно большой объем информации о взаимном негативном влиянии ФП и ХСН на развитие и течение друг друга, формируя своего рода порочный круг [6]. Можно было бы предположить влияние ХСН на развитие пароксизмов ФП после кардиоверсии у пациентов с ДЖ. В нашем исследовании ХСН была установлена почти у 65% пациентов, однако не было различий в частоте ее встречаемости в обеих группах. Обе группы

не различались между собой по основным характеристикам, за исключением тех параметров, которые обусловлены наличием ДЖ и его проявлений. В 1 группе у 85,3% пациентов была выявлена анемия, имеющая в своей основе ДЖ, что закономерно повлияло на снижение показателей количества эритроцитов, уровней гемоглобина и гематокрита в клиническом анализе крови. По имеющимся данным распространенность ДЖ увеличивается с возрастом [2], и в нашем исследовании в 1 группе пациенты были старше, чем во 2 группе. В обзоре Sutil-Vega M, et al. (2019) были представлены сведения о большей ММЛЖ у пациентов с ДЖ [11]. Аналогичные данные были получены при проведении ЭхоКГ у пациентов 1 группы. В свою очередь, выявленный нами меньший уровень мочевины у пациентов с ДЖ требует дальнейшего специального изучения функции почек у пациентов с различным статусом железа. Таким образом, можно говорить о достаточной сопоставимости между собой обеих групп нашего исследования по большинству параметров, не обусловленных

широкой распространенностью анемии в 1 группе. Ключевым отличительным фактором было наличие или отсутствие ДЖ. ДЖ 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. Лекарственная терапия, которую получали пациенты после кардиоверсии, не различалась в обеих группах исследования. Последующее наблюдение за пациентами в течение 12 мес. показало значительное различие в развитии рецидивов ФП. По результатам нашего исследования, ДЖ ассоциирован с учащением рецидивов ФП, более чем в 2,6 раза повышая риск их развития в течение 1 года после кардиоверсии. В настоящее время нет определенного объяснения установленной нами связи ДЖ с влиянием амиодарона на восстановление синусового ритма и с последующим развитием рецидивов ФП. В какой-то мере полученные результаты могут быть обусловлены влиянием ДЖ на снижение выработки аденозинтрифосфата, 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 [12, 13]. Считается, что дисперсия зубца Р электрокардиограммы может рассматриваться в качестве простого и надежного маркера развития пароксизмов ФП [14]. Simsek H, et al. (2010) показали связь ДЖ с увеличением дисперсии зубца Р и нарушением функции миокарда, что может способствовать развитию па-

роксизмов ФП [15]. Таким образом, целый ряд изменений в кардиомиоцах, обусловленных ДЖ, могут повлиять как на результаты кардиоверсии, так и на развитие повторных эпизодов ФП.

Определенным ограничением нашего исследования является небольшое количество включенных пациентов и оценка наличия ДЖ только при включении пациентов в исследование. Кроме того, в исследовании не применялись для длительной терапии антиаритмические препараты I, III и IV классов.

Заключение

Полученные нами результаты свидетельствуют об ассоциации ДЖ со снижением способности удержания синусового ритма и увеличением числа симптомных рецидивов ФП у пациентов в течение 12 мес. после фармакологической кардиоверсии амиодароном. Для определения роли ДЖ в качестве прогностического фактора эффективности кардиоверсии и развития пароксизмов ФП необходимы дальнейшие исследования на большей группе пациентов. Новые данные могут повлиять на существующие подходы к ведению пациентов с ФП.

По результатам открытого наблюдательного проспективного исследования, ДЖ ассоциирован с учащением рецидивов ФП в течение 1 года после фармакологической кардиоверсии амиодароном.

Фармакологическая кардиоверсия у пациентов с пароксизмом ФП и ДЖ требует меньших доз амиодарона и меньшего времени для восстановления синусового ритма.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
- Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
- Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2016;532:h7013. doi:10.1136/bmj.h7013.
- Bokeria LA, Shengelia LD. Mechanisms of atrial fibrillation: from ideas and hypotheses to an effective understanding of the problem. *Annals of Arrhythmology*. 2014;11(1):4-14. (In Russ.) Бокерия Л.А., Шенгелия Л.Д. Механизмы фибрилляции предсердий: от идей и гипотез к эффективному пониманию проблемы. *Анналы аритмологии*. 2014;11(1):4-14. doi:10.15275/annaritm.2014.11.
- Drapkina OM, Nikolaeva MV. Pathogenetic mechanisms of development of atrial fibrillation in obesity. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2016;12(5):582-9. (In Russ.) Драпкина О.М., Николаева М.В. Патогенетические механизмы развития фибрилляции предсердий при ожирении. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(5):582-9. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-5-582-589.
- Hanna-Rivero N, Tu SJ, Elliott AD, et al. Anemia and iron deficiency in patients with atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22(1):204. doi:10.1186/s12872-022-02633-6.
- Enjuanes C, Bruguera J, Grau M, et al. Iron status in chronic heart failure: impact on symptoms, functional class and submaximal exercise capacity. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(3):247-55. doi:10.1016/j.rec.2015.08.018.
- Martens P, Nijst P, Verbrugge F, et al. Impact of iron deficiency on exercise capacity and outcome in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Acta Cardiol*. 2018;73(2):115-23. doi:10.1080/00015385.2017.1351239.
- Núñez J, Comin-Colet J, Miñana G, et al. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure: Iron deficiency and rehospitalization. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(7):798-802. doi:10.1002/ehf.513.
- Rienstra M, Lubitz SA, Mahida S, et al. Symptoms and functional status of patients with atrial fibrillation state of the art and future research opportunities. *Circulation*. 2012;125:2933-43. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.069450.
- Sutil-Vega M, Rizzo M, Martínez-Rubio A. Anemia and iron deficiency in heart failure: a review of echocardiographic features. *Echocardiography*. 2019;36:585-94. doi:10.1111/echo.14271.
- Kaszura M, Dziugała M, Kobak K, et al. Both iron excess and iron depletion impair viability of rat H9C2 cardiomyocytes and L6G8C5 myocytes. *Kardiol Pol*. 2017;75:267-75. doi:10.5603/KP.a2016.0155.
- Alnuwaysir RIS, Hoes MF, van Veldhuisen DJ, et al. Iron Deficiency in Heart Failure: Mechanisms and Pathophysiology. *J Clin Med*. 2021;11(1):125. doi:10.3390/jcm11010125.
- Aytemir K, Ozer N, Atalar E, et al. P wave dispersion on 12 lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23:1109-12. doi:10.1111/j.1540-8159.2000.tb00910.x.
- Simsek H, Gunes Y, Demir C, et al. The effects of iron deficiency anemia on p wave duration and dispersion. *Clinics*. 2010;65(11):1067-71. doi:10.1590/S1807-59322010001100001.