

Дефицит железа, анемия и фибрилляция предсердий

В.А. Качнов✉, <https://orcid.org/0000-0002-6601-5366>, kvasa@mail.ru

В.В. Тыренко, <https://orcid.org/0000-0002-0470-1109>, vadim_tyrenko@mail.ru

Е.С. Братилова, <https://orcid.org/0000-0003-2153-2121>, guanilatciclaza@mail.ru

А.В. Кольцов, <https://orcid.org/0000-0001-9881-4587>, andrewkoltsov83@gmail.com

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Анемия и дефицит железа часто встречаются при сердечно-сосудистых заболеваниях. Наиболее изученным вопросом является дефицит железа и анемия у пациентов с сердечной недостаточностью, для которых разработаны четкие клинические рекомендации. Фибрилляция предсердий является самой распространенной наджелудочковой тахикардией и характеризуется растущей распространенностью во всем мире. В то же время железодефицитная анемия является одним из самых распространенных заболеваний в мире, а дефицит железа – причиной до 80% анемий у взрослого населения. Взаимовлияние этих двух нозологических единиц в настоящее время изучено недостаточно. В связи с этим изучение взаимного влияния дефицита железа, железодефицитной анемии и фибрилляции предсердий и обоснование необходимости медикаментозной коррекции дефицита железа у пациентов с фибрилляцией предсердий являются чрезвычайно актуальной проблемой. Патфизиологические механизмы влияния дефицита железа на возможность развития фибрилляции предсердий достаточно многогранны. Среди них можно выделить влияние дефицита железа на митохондриальный уровень, кардиомиоцит, функцию сердца и организменный уровень. В то же время фибрилляция предсердий может способствовать развитию дефицита железа. Коморбидное течение дефицита железа и фибрилляции предсердий потенцирует клинические проявления друг друга и снижает качество жизни. Влияние коррекции анемии и дефицита железа у пациентов с фибрилляцией предсердий в настоящее время изучено недостаточно для формулирования практических рекомендаций. Однако можно полагать, что устранение дефицита железа при фибрилляции предсердий приведет к уменьшению ее симптомов, улучшению качества жизни и снижению частоты госпитализаций.

Ключевые слова: дефицит железа, мерцательная аритмия, железодефицитная анемия, миокард, сердечно-сосудистая система, препараты железа, патогенез, клиническая симптоматика

Для цитирования: Качнов ВА, Тыренко ВВ, Братилова ЕС, Кольцов АВ. Дефицит железа, анемия и фибрилляция предсердий. *Медицинский совет*. 2024;18(6):260–266. <https://doi.org/10.21518/ms2024-001>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Iron deficiency, anemia and atrial fibrillation

Vasilii A. Kachnov✉, <https://orcid.org/0000-0002-6601-5366>, kvasa@mail.ru

Vadim V. Tyrenko, <https://orcid.org/0000-0002-0470-1109>, vadim_tyrenko@mail.ru

Ekaterina S. Bratilova, <https://orcid.org/0000-0003-2153-2121>, guanilatciclaza@mail.ru

Andrew V. Koltsov, <https://orcid.org/0000-0001-9881-4587>, andrewkoltsov83@gmail.com

Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Anemia and iron deficiency are common in cardiovascular diseases. The most studied issue is iron deficiency and anemia in patients with heart failure, for whom clear clinical guidelines have been developed. Atrial fibrillation is the most common supraventricular tachyarrhythmia and is characterized by a growing prevalence worldwide. At the same time, iron deficiency anemia is one of the most common diseases in the world, and iron deficiency is the cause of up to 80% of anemia in the adult population. The mutual influence of these two nosological units is currently insufficiently studied. In this regard, the study of the mutual effects of iron deficiency, iron deficiency anemia and atrial fibrillation and the justification of the need for drug correction of iron deficiency in patients with atrial fibrillation is an extremely actual problem. The pathophysiological mechanisms of the effect of iron deficiency on the possibility of atrial fibrillation are quite multifaceted. Among these mechanisms can be distinguished: the effect of iron deficiency on the mitochondrial level, on the cardiomyocyte, on heart function and on the organismal level. At the same time, atrial fibrillation can contribute to the development of iron deficiency. The comorbid course of iron deficiency and atrial fibrillation potentiates the clinical manifestations of each other and reduces the quality of life. The effect of correction of anemia and iron deficiency in patients with atrial fibrillation is currently insufficiently studied to formulate practical recommendations. However, it can be assumed that the treatment of iron deficiency in atrial fibrillation will lead to a reduction in symptoms, an improvement in the quality of life and a decrease in the frequency of hospitalizations.

Keywords: iron deficiency, atrial fibrillation, iron deficiency anemia, myocardium, cardiovascular system, iron supplementation, pathogenesis, clinical symptoms

For citation: Kachnov VA, Tyrenko VV, Bratilova ES, Koltsov AV. Iron deficiency, anemia and atrial fibrillation. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(6):260–266. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-001>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной наджелудочковой тахикардией и характеризуется растущей распространенностью во всем мире. Среди наиболее грозных осложнений ФП традиционно выделяют развитие тромбоэмболических событий и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. Риск развития ФП повышается у лиц старше 40 лет, ее распространенность с возрастом увеличивается, а у людей старше 80 лет достигает 5–15% [1]. Учитывая растущее бремя симптомов и осложнений, связанных с ФП, в настоящее время целесообразно изучение и поиск новых подходов к ведению таких пациентов для улучшения клинических исходов.

В то же время железодефицитная анемия (ЖДА) является одним из самых распространенных заболеваний в мире, а дефицит железа – причиной до 80% анемий у взрослого населения [2]. Анемия является частым коморбидным заболеванием у пациентов с ФП. Показано, что наличие анемии ассоциировано с повышением риска кровотечений, сердечных осложнений и общей смертности у пациентов с ФП [3–6]. Помимо этого, существуют данные, что анемия может являться провоцирующим фактором развития впервые возникшей ФП [7], а у пациентов с анемией ее рецидивы развиваются чаще [8].

Цель обзора – изучить взаимное влияние дефицита железа, ЖДА и ФП и обосновать необходимость медикаментозной коррекции дефицита железа у пациентов с ФП.

СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НЕОБХОДИМОСТИ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Анемия является достаточно часто встречающимся коморбидным состоянием при сердечно-сосудистых заболеваниях. В настоящее время наиболее изученным вопросом является дефицит железа и анемия у пациентов с сердечной недостаточностью (СН). Доказано, что у этих лиц анемия и дефицит железа независимо связаны со сниженной переносимостью физических нагрузок, повторными госпитализациями по поводу СН и высокой сердечно-сосудистой смертностью и смертностью от всех причин [9]. В связи с этим в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) от 2021 г. говорится о том, что всем пациентам с СН рекомендуется:

- периодически проходить скрининг на анемию с выполнением общего анализа крови, определением концентрации ферритина в сыворотке и насыщения трансферрина (класс рекомендаций I, уровень доказательности C);
- внутривенное введение железа карбоксимальтозата следует рассматривать у симптоматических пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 45% и дефицитом железа для облегчения симптомов СН, улучшения работоспособности и качества жизни (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности A);
- внутривенное введение железа карбоксимальтозата следует рассматривать у пациентов с симптома-

ми СН, недавно госпитализированных по поводу СН, с ФВ ЛЖ < 50% и дефицитом железа, чтобы снизить риск госпитализации по поводу СН (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) [9].

Публикация результатов исследования IRONMAN позволила ЕОК повысить класс рекомендаций по лечению внутривенными препаратами железа пациентов с ХСН, что нашло отражение в обновлениях рекомендаций ЕОК в 2023 г. [10, 11]. В них говорится, что внутривенное введение препаратов железа рекомендуется пациентам с симптомной СН со сниженной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ и дефицитом железа для уменьшения симптомов СН и улучшения качества жизни (класс рекомендаций I, уровень доказательности A); внутривенное введение препаратов железа карбоксимальтозата железа или деризомальтозата следует рассматривать у пациентов с симптомами со сниженной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ и дефицитом железа для снижения риска госпитализации по поводу СН (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности A) [11]. Таким образом, результаты многочисленных исследований и разработанные на их основе клинические рекомендации подчеркивают важность коррекции анемии и дефицита железа у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Анемия и дефицит железа присутствуют у 55–70% пациентов с ХСН [9, 12], частота встречаемости анемии при ФП составляет по различным данным от 12 до 37% [3, 4, 6, 13], а частота наличия ФП у пациентов с ХСН достигает 30% (рис. 1) [14].

ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА И ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ НА РИСК РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Патофизиологические механизмы влияния дефицита железа на возможность развития ФП достаточно многогранны. Среди этих механизмов можно выделить несколько основных направлений: влияние дефицита

● **Рисунок 1.** Частота встречаемости анемии и дефицита железа при фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности

● **Figure 1.** Prevalence of anaemia and iron deficiency in atrial fibrillation and chronic heart failure



железа на митохондриальный уровень, кардиомиоцит, функцию сердца и организменный уровень. Дефицит железа на митохондриальном уровне вызывает нарушение митофагии, синтеза гема, снижение количества железосерных (Fe – S) металлопротеинов в митохондриях – активных центров ферментов, играющих важную роль в переносе электронов, что обуславливает снижение активности транспортировки электронов и истощение запасов аденозинтрифосфата (АТФ). В результате переключения клеточного дыхания с митохондриального окислительного фосфорилирования на анаэробный гликолиз происходит увеличение внутриклеточного лактата и снижение уровня pH. Как результат, происходит нарушение функции Na⁺/K⁺-АТФазы, натрий накапливается внутриклеточно и дестабилизирует функцию цитозольного кальция [15–17].

На уровне кардиомиоцитов происходит уменьшение количества нормально функционирующих митохондрий, активация апоптоза, развитие фиброза, усиление гликолиза и гипертрофия кардиомиоцитов [17–20]. Перечисленные процессы способствуют развитию структурной и электрической гетерогенности кардиомиоцитов, что в свою очередь может приводить к развитию различных нарушений сердечного ритма, которые наиболее часто проявляются в виде развития ФП. Нарушение функции кардиомиоцитов, обусловленные дефицитом железа, со временем приводят к развитию структурных изменений со стороны сердца – систолической и диастолической

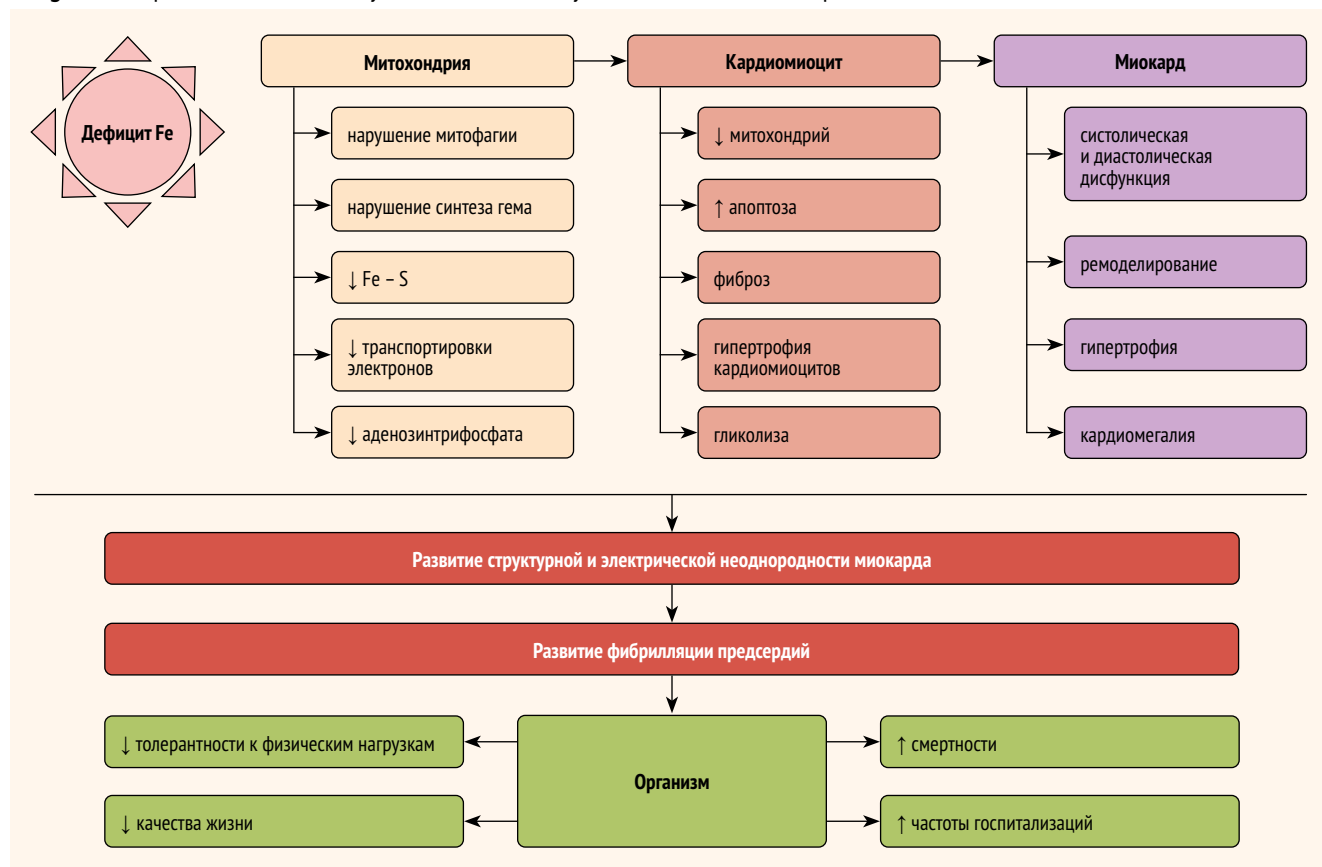
дисфункции миокарда, ремоделированию камер сердца, гипертрофии миокарда с последующей кардиомегалией [17]. На организменном уровне постепенно развивается снижение переносимости физических нагрузок, качества жизни, повышение смертности и частоты госпитализаций [17, 21]. Патогенез развития ФП на фоне дефицита железа представлен на *рис. 2*.

ВЛИЯНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НА РИСК РАЗВИТИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА И АНЕМИИ

Дефицит железа может быть как абсолютным, так и относительным. Абсолютный дефицит железа развивается за счет истощения общего запаса микроэлемента в организме из-за его недостаточного потребления с пищей, нарушения всасывания или хронической кровопотери. Относительный же дефицит железа связан с персистирующим воспалительным процессом, который достаточно часто встречается при сердечно-сосудистых заболеваниях [22]. Низкоинтенсивный воспалительный процесс, наблюдаемый при сердечно-сосудистых заболеваниях, приводит к повышению высвобождения гепсидина – белка острой фазы, экспрессируемого печенью [23]. Гепсидин регулирует расщепление ферропортина – трансмембранного белка, который транспортирует железо, всасываемое в слизистой оболочке тонкого кишечника, в кровоток, а также опосредует высвобождение переработанного железа из макрофагов в селезенке и печени [24].

● **Рисунок 2.** Влияние дефицита железа и железodefицитной анемии на развитие фибрилляции предсердий

● **Figure 2.** Impact of iron deficiency and iron-deficiency anaemia on the development of atrial fibrillation



Роль низкоинтенсивного воспалительного процесса при ФП в настоящее время доказано многочисленными исследованиями [25–27]. Таким образом, хроническое низкоинтенсивное воспаление, наблюдаемое при сердечно-сосудистых заболеваниях в общем и при ФП в частности, приводит к повышению уровня гепсидина, который снижает всасывание железа в кишечнике и его мобилизацию из ретикулоэндотелиальной системы, что в конечном счете приводит к развитию функционального дефицита железа. В то же время при тяжелой ХСН, помимо вышеописанной роли воспалительного процесса, сопутствующей причиной дефицита железа является снижение всасывания микроэлемента в кишечнике из-за развития мальабсорбции вследствие отека его стенки при ХСН.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ ПРИ ДЕФИЦИТЕ ЖЕЛЕЗА, АНЕМИИ И ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

ФП и СН зачастую связаны между собой едиными патогенетическими механизмами и могут провоцировать развитие, прогрессирование и усугубление течения друг друга. Это взаимоотягощающее течение происходит за счет таких механизмов, как структурное ремоделирование миокарда, активация нейрогуморальных систем и нарушение функции левого желудочка, связанное с частотой сердечных сокращений.

Зачастую клинические проявления при симптомной ФП и анемии сходны. Так, наиболее типичными проявлениями ФП являются сердцебиение, одышка, утомляемость, стеснение/боль в груди, плохая переносимость

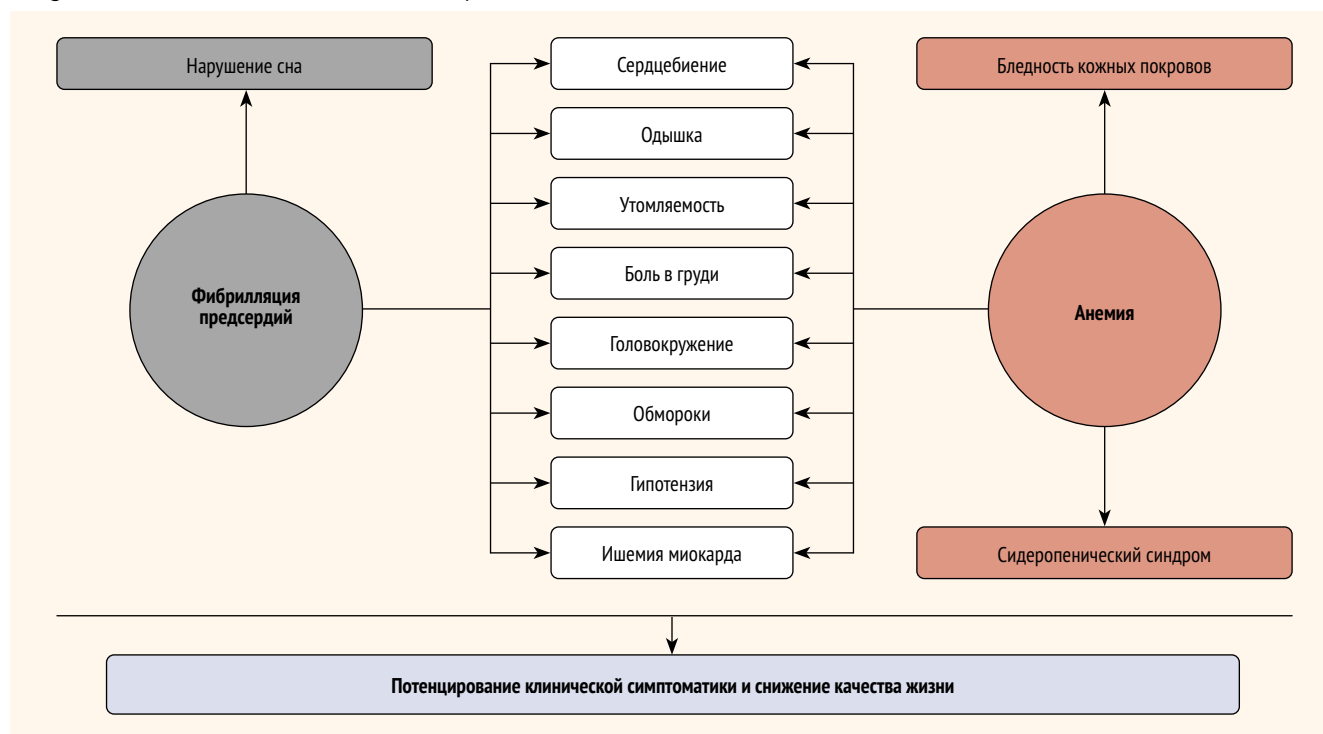
физических нагрузок, головокружение, обмороки, нарушение сна, гипотензия и ишемия миокарда. Основными проявлениями ЖДА являются сидеропенический и анемический синдром. Для сидеропенического синдрома характерны изменения кожи (пигментации цвета кофе с молоком) и слизистых оболочек (заеды в углу рта), изменения ногтей (ломкость, мягкость, поперечная исчерченность, волнчатость), изменения волос (ломкость, тусклость, раздвигание кончиков, алопеция), гипотония (мышечная, артериальная), изменения обоняния (пристрастие к запахам лака, красок, ацетона, выхлопных газов автомобиля), изменения вкуса (пристрастие к мелу, глине, сырым продуктам). Основными же проявлениями анемического синдрома являются слабость, головная боль, головокружение, плохая переносимость физических нагрузок, снижение аппетита, снижение работоспособности, внимания, обучаемости, бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, сердцебиение (рис. 3) [1, 2].

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Данные о прогностической роли дефицита железа при ФП достаточно ограничены [28]. По результатам исследования А.М.К. Minhas et al., которые проанализировали выборки стационарных пациентов за период с 2004 по 2018 г., у 2,5% пациентов с первичной госпитализацией по поводу ФП отмечалось наличие дефицита железа и у этой же категории пациентов чаще отмечалось развитие острого инфаркта миокарда, острого почечного повреждения, необходимости использования вазопрессоров и искусственной вентиляции легких, также они характеризовались более длительным пребыванием в стационаре [29].

● **Рисунок 3.** Взаимосвязь клинических проявлений фибрилляции предсердий и анемии

● **Figure 3.** Association between the clinical presentations of atrial fibrillation and anaemia



По данным M. Keskin et al., из 127 пациентов с ФП и без ХСН у 47,6% имелся дефицит железа, тогда как его распространенность в контрольной популяции, сопоставимой по возрасту и полу, была 20%. Лабораторные признаки дефицита железа выявлялись у 50% пациентов с постоянной формой ФП, тогда как среди пациентов с персистирующей формой ФП изменения регистрировались у 30%. Также в отличие от пароксизмальной формы, наличие постоянной формы ФП ассоциировалось с дефицитом железа [30].

Крупные исследования по изучению влияния анемии и дефицита железа на течение ФП, в отличие от ХСН, в настоящее время единичны. Так, стоит отметить результаты анализа одного регистра пациентов с ФП – китайский регистр ФП Chinese Atrial Fibrillation Registry Study (CAFR). В него вошли 18 106 пациентов с ФП в период с 2011 по 2018 г. Все пациенты были разделены на три группы в соответствии с уровнем гемоглобина (Hb): 15 606 пациентов (86,2%) – в группу без анемии (Hb у мужчин ≥ 130 г/л; Hb у женщин ≥ 120 г/л), 1800 (9,9%) с легкой степенью анемии (у мужчин – $110 \leq \text{Hb} < 129$ г/л, у женщин – $110 \leq \text{Hb} < 119$ г/л) и 700 (3,9%) с анемией средней и тяжелой степени (Hb ≤ 109 г/л). Для проведения статистического анализа в данном регистре были использованы многофакторные регрессионные модели Кокса с корректировкой на сопутствующие факторы. По результатам анализа регистра было показано, что анемия встречалась у 13,8% исследуемых лиц. В течение периода наблюдения, который составил 4,01 года, в группах без анемии, с анемией легкой степени и анемией средней и тяжелой степени наблюдался рост смертности от всех причин (1,8; 4,9 и 8,9 на 100 человеко-лет), сердечно-сосудистой смертности (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 соответственно). Наличие анемии у пациентов с ФП повышало риск смерти от всех причин (анемия легкой степени: отношение шансов (ОШ) 1,22; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,08–1,38, $p = 0,002$; анемия от средней до тяжелой степени: ОШ 1,53; 95% ДИ 1,31–1,77, $p < 0,001$) и сердечно-сосудистой смертности (анемия легкой степени тяжести: ОШ 1,29; 95% ДИ 1,10–1,52, $p = 0,002$, анемия от средней до тяжелой степени: ОШ 1,27, 95% ДИ 1,03–1,57, $p = 0,025$). Ассоциация между анемией и смертью от всех причин была сходной в подгруппах, стратифицированных по полу, функции почек, и не зависела от выбора тактики лечения. На основании проведенного исследования авторами был сделан вывод, что анемия связана с повышенным риском смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти, но оценка влияния анемии для коррекции прогноза у пациентов с ФП требует дальнейшего изучения [31].

Достаточно интересным по влиянию анемии на развитие ФП представляет собой исследование авторов G. Sertcakacilar и G.O. Yildiz, которые изучили влияние анемии на развитие впервые возникшей ФП среди пожилых пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии. В исследование был включен 1931 пациент. Авторами было показано, что частота развития впервые возникшей ФП у лиц с анемией составила 12,8%, а в группе

контроля (у пациентов без анемии) аналогичный показатель был 9,9%. При этом было определено пороговое значение уровня гемоглобина для развития впервые возникшей ФП – 96,4 г/л. Таким образом, была подтверждена гипотеза о том, что наличие анемии ассоциировано с повышенным риском развития ФП у пациентов, нуждающихся в лечении в отделении интенсивной терапии [32].

ДАННЫЕ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Большое количество крупных исследований по изучению дефицита железа у пациентов с ХСН позволили сформулировать и внедрить в клиническую практику рекомендации по ферротерапии у пациентов с ХСН. К таким наиболее значимым исследованиям относятся IRONOUT-HF, FAIR-HF, CONFIRM-HF, EFFECT-HF, AFFIRM-AHF, IRONMAN [10, 33–36]. Учитывая общность патогенетических и патофизиологических процессов при ФП и ХСН, тот факт, что в данные исследования, безусловно, входили пациенты с различными формами ФП, наводит на мысль о целесообразности коррекции дефицита железа и у пациентов с ФП, но без ХСН. Однако на сегодняшний день не существует достаточной доказательной базы для формулирования практических рекомендаций по лечению дефицита железа у пациентов с ФП, и, соответственно, в настоящее время нет показаний для лечения дефицита железа у пациентов с ФП независимо от анемии.

В настоящее время инициировано проведение двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования IRON-AF (Effect of Iron Repletion in Atrial Fibrillation – эффект восполнения запасов железа при ФП), целью которого является оценка эффективности восполнения запасов железа с помощью внутривенной формы у пациентов с ФП и дефицитом железа. В исследование планируется включить 84 пациента, которым будет внутривенно вводиться карбоксимальтозат железа или плацебо с оценкой в динамике показателей переносимости физической нагрузки, качества жизни, эхокардиографических показателей, данных 7-суточного холтеровского мониторингирования ЭКГ и смертности [37].

Таким образом, в настоящее время влияние коррекции анемии и дефицита железа у пациентов с ФП, в отличие от СН, в настоящее время изучено недостаточно для формулирования практических рекомендаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги, можно говорить о том, что дефицит железа и анемия являются частыми заболеваниями, которые разнонаправленно негативно влияют на состояние миокарда и сердечно-сосудистой системы. Дефицит железа, анемия и ФП являются взаимоотягощающими состояниями, которые при коморбидном течении значимо снижают качество жизни и ухудшают прогноз в разрезе как частоты осложнений, так и повышения смертности. Наличие дефицита железа и анемии при ФП повышает риск смерти от

всех причин и сердечно-сосудистой смерти. Учитывая тот факт, что в настоящее время лечение дефицита железа при ХСН показало уменьшение симптомов, улучшение качества жизни и снижение частоты госпитализаций, то с учетом общности патогенетических механизмов развития ХСН и ФП можно полагать, что лечение дефицита железа при

ФП приведет к аналогичным улучшениям. Однако для ответа на этот вопрос требуется проведение дальнейших крупных рандомизированных исследований.



Поступила / Received 25.10.2023
Поступила после рецензирования / Revised 20.11.2023
Принята в печать / Accepted 25.11.2023

Список литературы / References

1. Аракелян МГ, Бокерия ЛА, Васильева ЕЮ, Голицын СП, Голухова ЕЗ, Горев МВ и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации. 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, Golitsyn SP, Golukhova EZ, Gorev MV et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>.
2. Лукина ЕА, Цветаева НВ, Двирный ВН, Румянцев АГ, Масчан АА, Чернов ВМ и др. Железодефицитная анемия: клинические рекомендации. М.; 2021. 43 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/669_1.
3. Tu SJ, Hanna-Rivero N, Elliott AD, Clarke N, Huang S, Pitman BM et al. Associations of anemia with stroke, bleeding, and mortality in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(3):686–694. <https://doi.org/10.1111/jce.14898>.
4. Bonde AN, Blanche P, Staerk L, Gerds TA, Gundlund A, Gislason G et al. Oral anticoagulation among atrial fibrillation patients with anaemia: an observational cohort study. *Eur Heart J*. 2019;40(46):3782–3790. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz155>.
5. Westenbrink BD, Alings M, Connolly SJ, Eikelboom J, Ezekowitz MD, Oldgren J et al. Anemia predicts thromboembolic events, bleeding complications and mortality in patients with atrial fibrillation: insights from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost*. 2015;13(5):699–707. <https://doi.org/10.1111/jth.12874>.
6. Westenbrink BD, Alings M, Granger CB, Alexander JH, Lopes RD, Hylek EM et al. 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. *Am Heart J*. 2017;185:140–149. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.12.008>.
7. Lim WH, Choi EK, Han KD, Lee SR, Cha MJ, Oh S. Impact of Hemoglobin Levels and Their Dynamic Changes on the Risk of Atrial Fibrillation: A Nationwide Population-Based Study. *Sci Rep*. 2020;10(1):6762. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63878-9>.
8. Kim M, Hong M, Kim JY, Kim IS, Yu HT, Kim TH et al. Clinical relationship between anemia and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation without genetic background. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;27:100507. <https://doi.org/10.1016/j.ijch.2020.100507>.
9. McDonagh T, Metra M. 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5168. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5168>. McDonagh T, Metra M. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5168. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5168>.
10. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, Thomson EA, Kalra PA, Squire IB et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet*. 2022;400(10369):2199–2209. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02083-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02083-9).
11. Adamo M, Gardner RS, McDonagh TA, Metra M. The 'Ten Commandments' of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2022;43(6):440–441. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab853>.
12. Graham FJ, Masini G, Pellicori P, Cleland JGF, Greenlaw N, Friday J et al. Natural history and prognostic significance of iron deficiency and anaemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(5):807–817. <https://doi.org/10.1002/ehf.2251>.
13. An Y, Ogawa H, Esato M, Ishii M, Iguchi M, Masunaga N et al. Cardiovascular Events and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation and Anemia (from the Fushimi AF Registry). *Am J Cardiol*. 2020;134:74–82. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.08.009>.
14. Wändell P, Carlsson AC, Li X, Holzmann MJ, Sundquist J, Sundquist K. Use of cardiovascular drugs and risk of incident heart failure in patients with atrial fibrillation. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(8):1396–1405. <https://doi.org/10.1111/jch.13931>.
15. Dong F, Zhang X, Culver B, Chew HG Jr, Kelley RO, Ren J. Dietary iron deficiency induces ventricular dilation, mitochondrial ultrastructural aberrations and cytochrome c release: involvement of nitric oxide synthase and protein tyrosine nitration. *Clin Sci (Lond)*. 2005;109(3):277–286. <https://doi.org/10.1042/CS20040278>.
16. Blainey L, Bailey-Wood R, Jacobs A, Henderson A, Muir J. The effects of iron deficiency on the respiratory function and cytochrome content of rat heart mitochondria. *Circ Res*. 1976;39(5):744–748. <https://doi.org/10.1161/01.res.39.5.744>.
17. Kobak KA, Radwańska M, Dziegala M, Kasztura M, Josiak K, Banasiak W et al. Structural and functional abnormalities in iron-depleted heart. *Heart Fail Rev*. 2019;24(2):269–277. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9738-4>.
18. Toblli JE, Cao G, Rivas C, Giani JF, Dominici FP. Intravenous iron sucrose reverses anemia-induced cardiac remodeling, prevents myocardial fibrosis, and improves cardiac function by attenuating oxidative/nitrosative stress and inflammation. *Int J Cardiol*. 2016;212:84–91. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.039>.
19. Medeiros DM, Beard JL. Dietary iron deficiency results in cardiac eccentric hypertrophy in rats. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1998;218(4):370–375. <https://doi.org/10.3181/00379727-218-44306>.
20. Petering DH, Stemmer KL, Lyman S, Krezoski S, Petering HG. Iron deficiency in growing male rats: a cause of development of cardiomyopathy. *Ann Nutr Metab*. 1990;34(4):232–243. <https://doi.org/10.1159/000177592>.
21. Melenovsky V, Petrak J, Mracek T, Benes J, Borlaug BA, Nuskova H et al. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(4):522–530. <https://doi.org/10.1002/ehf.640>.
22. Savarese G, von Haehling S, Butler J, Cleland JGF, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2023;44(1):14–27. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac569>.
23. Von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron Deficiency in Heart Failure: An Overview. *JACC Heart Fail*. 2019;7(1):36–46. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.07.015>.
24. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6493. <https://doi.org/10.3390/ijms22126493>.
25. Pauklin P, Zilmer M, Eha J, Tootsi K, Kals M, Kampus P. Markers of Inflammation, Oxidative Stress, and Fibrosis in Patients with Atrial Fibrillation. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;4556671. <https://doi.org/10.1155/2022/4556671>.
26. Ajoolabady A, Nattel S, Lip GH, Ren J. Inflammation Signaling in Atrial Fibrillation: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(23):2349–2366. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.379>.
27. Zhang YF, Meng LB, Hao ML, Li XY, Zou T. CXCR4 and TYROBP mediate the development of atrial fibrillation via inflammation. *J Cell Mol Med*. 2022;26(12):3557–3567. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17405>.
28. Hanna-Rivero N, Tu SJ, Elliott AD, Pitman BM, Gallagher C, Lau DH et al. Anemia and iron deficiency in patients with atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22(1):204. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02633-6>.
29. Minhas AMK, Sagheer S, Shekhar R, Sheikh AB, Nazir S, Ullah W et al. Trends and Inpatient Outcomes of Primary Atrial Fibrillation Hospitalizations with Underlying Iron Deficiency Anemia: An Analysis of The National Inpatient Sample Database from 2004–2018. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47(10):101001. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2021.101001>.
30. Keskin M, Ural D, Altay S, Argan O, Borklue EB, Kozan O. Iron deficiency and hematinic deficiencies in atrial fibrillation: A new insight into comorbidities. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2018;46(2):103–110. <https://doi.org/10.5543/tkda.2018.51001>.
31. Zhang Z, Jiang C, He L, Bai Y, Wu J, Hu R et al. Associations of anemia with death and major bleeding in patients with atrial fibrillation: A report from the Chinese Atrial Fibrillation Registry Study. *Clin Cardiol*. 2022;45(1):91–100. <https://doi.org/10.1002/clc.23764>.
32. Sertcakacilar G, Yildiz GO. Association between Anemia and New-Onset Atrial Fibrillation in Critically Ill Patients in the Intensive Care Unit: A Retrospective Cohort Analysis. *Clin Pract*. 2022;12(4):533–544. <https://doi.org/10.3390/clinpract12040057>.
33. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(19):1958–1966. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.5427>.

34. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361(25):2436–2448. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908355>.
35. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015;36(11):657–668. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu385>.
36. Van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, Metra M, Böhm M, Doletsky A et al. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation*. 2017;136(15):1374–1383. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497>.
37. Tu SJ, Elliott AD, Hanna-Rivero N, Gallagher C, Mishima RS, Lyrtzis E et al. Rationale and design of the IRON-AF study: a double-blind, randomised, placebo-controlled study to assess the effect of intravenous ferric carboxymaltose in patients with atrial fibrillation and iron deficiency. *BMJ Open*. 2021;11(8):e047642. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047642>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **В.А. Качнов**

Написание текста – **В.А. Качнов, В.В. Тыренко, Е.С. Братилова**

Обзор литературы – **В.А. Качнов, Е.С. Братилова, А.В. Кольцов**

Рисунки – **В.А. Качнов**

Редактирование – **В.В. Тыренко, В.А. Качнов, Е.С. Братилова**

Утверждение окончательного варианта статьи – **В.А. Качнов, Е.С. Братилова, А.В. Кольцов**.

Contribution of authors:

Concept of the article – **Vasilii A. Kachnov**

Text development – **Vasilii A. Kachnov, Vadim V. Tyrenko, Ekaterina S. Bratilova**

Literature review – **Vasilii A. Kachnov, Ekaterina S. Bratilova, Andrew V. Koltsov**

Pictures – **Vasilii A. Kachnov**

Editing – **Vadim V. Tyrenko, Vasilii A. Kachnov, Ekaterina S. Bratilova**

Approval of the final version of the article – **Vasilii A. Kachnov, Ekaterina S. Bratilova, Andrew V. Koltsov**

Информация об авторах:

Качнов Василий Александрович, д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. С.П. Боткина, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; kvasa@mail.ru

Тыренко Вадим Витальевич, д.м.н., профессор, начальник кафедры факультетской терапии им. С.П. Боткина, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; vadim_tyrenko@mail.ru

Братилова Екатерина Сергеевна, врач-кардиолог клиники факультетской терапии им. С.П. Боткина, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; guanilatciclaza@mail.ru

Кольцов Андрей Валентинович, к.м.н., преподаватель кафедры факультетской терапии им. С.П. Боткина, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; andrewkoltsov83@gmail.com

Information about the authors:

Vasilii A. Kachnov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Faculty Therapy Department named after S.P. Botkin, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; kvasa@mail.ru

Vadim V. Tyrenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Faculty Therapy Department named after S.P. Botkin, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; vadim_tyrenko@mail.ru

Ekaterina S. Bratilova, Cardiologist at the Faculty Therapy Clinic named after S.P. Botkin, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; guanilatciclaza@mail.ru

Andrew V. Koltsov, Cand. Sci. (Med.), Lecturer of the Faculty Therapy Department named after S.P. Botkin, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; andrewkoltsov83@gmail.com