

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЛАТЕНТНОГО ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА И АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ НЕКОТОРЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: ВЗГЛЯД ТЕРАПЕВТА

Демьяненко Н.Ю.*¹, Богданов А.Н.¹, Качнов В.А.¹, Максим О.В.¹,
Королева М.И.², Шаповалов Д.С.¹, Игнатенко Н.М.¹

DOI: 10.25881/20728255_2025_20_1_103

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»,
Санкт-Петербург

² СПб ГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр №1»,
Санкт-Петербург

Резюме. Дефицит железа является одной из наиболее вероятных причин анемического синдрома – частой коморбидной возраст-ассоциированной патологии в клинической практике. Даже при отсутствии анемии латентный дефицит железа может негативно сказаться на клинической картине, утяжеляя проявления основного заболевания. Несомненно негативная роль тканевого дефицита железа на метаболизм кардиомиоцитов. В зависимости от механизма патологических изменений на тканевом и клеточном уровне выделены три различных варианта железodefицитной сердечной недостаточности. Необходимость коррекции дефицита железа уже отмечена в клинических рекомендациях по лечению хронической сердечной недостаточности, что свидетельствует о клинической значимости данной проблемы для кардиологических пациентов. Однако исследования, касающиеся влияния дефицита железа на другую сердечно-сосудистую патологию, немногочисленны. Изучение патогенетических механизмов взаимосвязи железodefицитных состояний и такой распространенной патологии, как аритмии, может способствовать изменению тактики ведения кардиологических пациентов с целью улучшения клинических исходов.

Ключевые слова: анемический синдром, дефицит железа, аритмии, хроническая сердечная недостаточность.

Актуальность

Известно, что дефицит железа (ДЖ) является наиболее распространённой (более чем в 30% случаев) причиной анемического синдрома [1]. Как и латентный ДЖ, анемический синдром значительно ухудшает течение и прогноз многих соматических заболеваний [1]. В настоящее время интерес исследователей сосредоточен на изучении влияния ДЖ на течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сохраняющих лидирующие позиции по заболеваемости и смертности [2]. В связи с широкой распространённостью как ДЖ, так и ССЗ у пожилых пациентов предлагается рассматривать эти состояния в контексте возраст-ассоциированной патологии [1; 2].

В популяции возрастных пациентов частой причиной анемии может являться хроническое низкоинтенсивное воспаление, приводящее к развитию анемии хронических заболеваний (АХЗ), которая как самостоятельная причина ДЖ, так и в сочетании с железodefицитной анемией (ЖДА), приводит к клинически значимой картине анемического синдрома [1].

До настоящего времени патогенетические механизмы взаимосвязи ДЖ и ключевых ССЗ на тканевом и си-

THE LINKAGE BETWEEN LATENT FERRUM DEFICIENCY AND ANEMIA SYNDROME IN SOME CARDIOVASCULAR DISEASES: A THERAPIST'S VIEW

Demyanenko N.Yu.*¹, Bogdanov A.N.¹, Kachnov V.A.¹, Maxim O.V.¹, Koroleva M.I.²,
Shapovalov D.S.¹, Ignatenko N.M.¹

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

² Consultation-diagnostics center №1, St. Petersburg

Abstract. Ferrum deficiency is one of the most common causes of anemia syndrome, it is a common comorbid age-associated pathology in clinical practice. Clinical manifestations of anemia are known, but latent ferrum deficiency can also negatively affect the clinical picture, aggravating the manifestations of the main pathological process. The negative role of tissue ferrum deficiency on cardiomyocyte metabolism is undeniable. Depending on the mechanism of pathological changes at the tissue and cellular level, there are three different variants of iron deficiency heart failure. The need to correct ferrum deficiency has already been noted in clinical guidelines for the treatment of chronic heart failure, which indicates the clinical significance of this problem for cardiac patients. However, there are few research on the effects of ferrum deficiency on other cardiovascular diseases. The study of the pathogenetic mechanisms of the linkage between ferrum deficiency conditions and such a common pathology as arrhythmias may contribute to changing the management tactics of cardiac patients in order to improve clinical outcomes.

Keywords: anemia syndrome, iron deficiency, arrhythmias, chronic heart failure.

стемном уровне изучены недостаточно. Понимание этих взаимоотношений является чрезвычайно важным для выбора лечебной тактики [3].

Необходимо учитывать взаимоотношения ДЖ, нарушений кинетики и метаболизма кардиомиоцитов, а также системных тканевых изменений. Так, фибрилляция предсердий (ФП) часто осложняется развитием тромбоэмболических событий и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [4], а наличие анемии ассоциировано с повышением риска кровотечений, ишемических осложнений и общей смертности у пациентов с ХСН или аритмиями (это касается как ФП, так и экстрасистолий, и пароксизмальных тахикардий), не только провоцируя их развитие, но и создавая условия для рецидивирования [5].

Понимание взаимосвязи железodefицитных состояний и развития ССЗ позволит разработать комплексный подход к тактике ведения коморбидных пациентов с целью улучшения клинических исходов. Наименее изученным вопросом до настоящего времени остаётся влияние железа на возникновение и поддержание аритмий.

* e-mail: demnic2702@rambler.ru

Клинические особенности ДЖ

ЖДА имеет многоликую клиническую картину и часто маскируется под клинические признаки разнообразных ССЗ вследствие похожих неспецифичных симптомов, в конечном итоге усугубляя их течение.

Выделяют две стадии развития ЖДА: латентный ДЖ, характеризующийся снижением концентрации ферритина и сывороточного железа без анемии и собственно ЖДА, при которой снижение запасов железа сочетается с анемией. Решающее значение в диагностике ЖДА имеют лабораторные исследования.

Даже в отсутствие анемии длительный ДЖ может приводить к ухудшению самочувствия, снижению толерантности к физическим нагрузкам и общей слабости. Типичными клиническими синдромами при классической ЖДА являются анемический и сидеропенический.

Кроме слабости, головной боли, головокружения основными проявлениями неспецифического анемического синдрома, обусловленными гемической гипоксией органов и тканей, будут также сниженная толерантность к физическим нагрузкам, одышка и сердцебиение [6; 7]. У пожилых пациентов синдром манифестирует приступами стенокардии, аритмией, нарастанием клиники ХСН и/или недостаточности мозгового кровообращения (в виде когнитивных нарушений, снижения памяти).

Проявлениями сидеропенического синдрома, обусловленного тканевым ДЖ, являются изменения кожи, слизистых оболочек, ногтей и волос, гипотония (мышечная, артериальная), изменения обоняния и вкуса. У пожилых пациентов этот синдром обычно дебютирует признаками ХСН либо симптомы отсутствуют полностью [2].

При объективном исследовании клинические симптомы ДЖ, обусловлены дисфункцией железосодержащих и железозависимых ферментов. С увеличением тяжести анемического синдрома нарастают изменения метаболических процессов в миокарде, усугубляются нарушения периферического кровообращения и микроциркуляции, развивается компенсаторный гиперкинетический синдром в виде тахикардии, одышки, колебаний артериального давления, кардиалгий, нарушений сердечного ритма и проводимости [7].

Необходимо помнить, что при хронических инфекционных, воспалительных, аутоиммунных заболеваниях и различных опухолевых процессах формируются признаки анемического синдрома, обусловленного АХЗ, однако у 1/3 таких пациентов выявляют микроцитоз, гипохромиию и снижение уровня сывороточного железа, что требует дифференциальной диагностики с ЖДА, так как клиническая симптоматика имеет одинаковые симптомы.

Таким образом, клиническая картина ССЗ может ухудшаться на фоне ДЖ (как абсолютного, так и латентного), который сопровождается тканевыми и системными изменениями.

Особенности патогенеза дефицита железа при ХСН

ХСН – одно из самых распространенных осложнений ССЗ. Зачастую сопутствующим ХСН состоянием является анемия или латентный ДЖ.

Анемию выявляют у 55–70% пациентов с ХСН [8], что, несомненно, определяет важность её активного выявления и коррекции среди пациентов данной группы. До настоящего времени влияние ДЖ на течение ИБС (в частности инфаркта миокарда и аритмий) изучено недостаточно, однако уверенно можно предположить ухудшение течения и прогноза [9–11].

Распространенность ХСН увеличивается с возрастом, достигая 10% у пациентов старше 80 лет, часто сопровождается клинически выраженным ДЖ, а у пациентов с ЖДА нередко сочетается с почечной недостаточностью, что расценивают как проявление некардиальной коморбидности [1; 12].

Для раннего выявления почечной дисфункции, сопровождающей ССЗ, были введены термины «кардиоренальный синдром», а с 2011 г. «кардиоренальная анемия с ДЖ», и доказано, что изолированно анемия, сердечная или почечная недостаточность увеличивают риск фатального исхода на 100%, а их сочетание, соответственно, повышает риски до 300% [12; 13].

Исследования метаболизма миоцитов скелетных мышц и кардиомиоцитов привели к появлению новой концептуальной модели путей развития ДЖ при ХСН, где механизмы этих путей проявляются или одновременно, или последовательно у одного и того же пациента. При условии абсолютного ДЖ подавление синтеза гепсидина усиливает желудочно-кишечное всасывание и высвобождение макрофагами ионов железа, увеличивает экспорт железа из эритробластов приводя к снижению синтеза гемоглобина, но увеличивая доступность железа для миокарда и скелетных мышц. В условиях выраженного системного ДЖ недостаточная доступность железа в крови обуславливает тяжесть истощения запасов железа в миокарде и его функциональные нарушения, формируется так называемая железodefицитная сердечная недостаточность 1-го типа [3].

Снижение переносимости физической нагрузки и одышка при ХСН, связанные с изменениями сердечной деятельности могут быть обусловлены и нарушениями функции скелетных мышц. ДЖ вызывает метаболические нарушения в скелетных мышцах (снижение окислительного метаболизма, снижение синтеза миоглобина, нарушение регенеративной способности), атрофию и слабость дыхательных мышц, снижение физической выносливости, как прямой эффект на мышечные ткани при отсутствии анемического синдрома. Истощение запасов железа в скелетных мышцах, связанное с хроническим воспалением и прогрессированием ХСН приводит к усилению одышки при физической нагрузке, независимо от изменений в гомеостазе железа в эритроцитах или кардиомиоцитах. Любая, даже легкая, степень гипoferремии вследствие абсолютного или функционального ДЖ изменяет уровень

цитозольного железа в скелетных миоцитах, что приводит к ухудшению симптомов и снижению переносимости физических нагрузок и является особенностью железодефицитной сердечной недостаточности 2-го типа [3].

Сниженная продукция АТФ в кардиомиоците с ДЖ может быть не связана с наличием или отсутствием анемического синдрома. Прогрессирование ХСН само по себе может вызывать дефицит внутриклеточного гомеостаза железа в кардиомиоцитах, приводя к митохондриальной дисфункции, что наиболее выражено при ХСН высокого функционального класса. Гипоферринемии умеренной степени может быть достаточно, чтобы вызвать непропорциональное истощение внутриклеточного железа в кардиомиоцитах, приводя к железодефицитной сердечной недостаточности 3-го типа [3].

В объединенной международной когорте пациентов с ХСН продемонстрировано, что ДЖ, а не анемия, являлся сильным независимым предиктором смертности, что подчеркивает важность выявления ДЖ в сравнении с анемией в прогнозировании исходов ХСН [14].

Известными причинами ДЖ при ХСН могут явиться: нарушения всасывания железа в результате изменения гемодинамики и возрастных атрофических изменений слизистой желудочно-кишечного тракта, кровотечение, депонирование железа в макрофагах вследствие системного воспаления и избытка гепсидина [15; 16].

Известны исследования ассоциации ДЖ с тяжестью ХСН, где в качестве причин указываются нарушения нутритивного статуса, отек слизистой оболочки кишечника, синдром мальабсорбции, сопутствующая почечная недостаточность, способствующая задержке гепсидина и развитию функционального ДЖ [17–23].

Достаточно частой причиной функционального ДЖ является ассоциация сахарного диабета 2 типа (СД2) с ХСН, при которой хроническое системное воспаление (на него указывает повышение типичных маркеров воспаления СРБ и интерлейкина-6), приводит к депонированию железа в структурах ретикуло-эндотелиальной системы. Данные, приведенные Kfir IT. et al. (2013) свидетельствуют, что СД2 встречается чаще у больных с ХСН и ДЖ, в сравнении с пациентами без ДЖ [16; 17; 24].

Необходимо также указать на влияние длительной лекарственной терапии на ДЖ (использование прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) как причину микрокровоотечений, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) как фактор риска развития анемии в результате снижения синтеза эритропоэтина). На фоне длительного приёма иАПФ может повышаться уровень интерлейкина-12, и, как следствие, увеличивается продукция интерферона- γ (ИНФ- γ) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α). Сам ИНФ- γ снижает экспрессию ферропортина и ингибирует экспорт железа из макрофагов, а ФНО- α способствует накоплению железа в макрофагах [16; 22; 25–27].

Современные исследования продемонстрировали эффективность коррекции ДЖ для улучшения прогноза и качества жизни даже при отсутствии анемического синдро-

ма [28–32]. Известно, что у пациентов с ХСН анемия и ДЖ ассоциированы со снижением толерантности к физическим нагрузкам, повторным госпитализациям по поводу декомпенсации ХСН, высокой сердечно-сосудистой смертностью и смертностью от любых причин [8]. Подобная зависимость встречается при всех фенотипах ХСН, независимо от фракции выброса (ФВ) левого желудочка [14].

Актуальные рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК, 2021) по коррекции ДЖ при ХСН предлагают проводить скрининг на анемию (определение ферритина и коэффициента насыщения трансферрина), а внутривенное введение железа карбоксимальтозата рекомендуют рассмотреть у пациентов с ДЖ при низкой ФВ (<45%) для облегчения симптомов ХСН и улучшения качества жизни, а также при госпитализации по поводу ХСН с умеренно сниженной ФВ (<50%) для снижения риска повторных госпитализаций [8].

Результаты исследования IRONMAN в 2022 г. подтвердили эффективность инфузий препаратов железа пациентам с симптомной ХСН и ДЖ при низкой и умеренно сниженной ФВ для уменьшения клинических проявлений, улучшения качества жизни и снижения риска госпитализации по поводу ХСН, в отличие от общепринятого приёма пероральной формы железа с низкой биодоступностью [8; 14].

Проблема большинства работ по исследованию ДЖ заключается в оценке и интерпретации анемического синдрома, а не латентного ДЖ. Литературные данные представлены скудно и противоречиво, а низкая выявляемость обусловлена неспецифичностью клинической картины и недостаточным использованием исследования сывороточного ферритина и других биохимических показателей обмена железа [33].

Особенности патогенеза дефицита железа при ФП

ФП – наиболее распространенная наджелудочковая аритмия, осложняющаяся тромбоэмболическими эпизодами и приводящая к развитию ХСН. Риск развития осложнений ФП увеличивается с возрастом [6]. Известно, что и анемия, и ФП чаще встречаются у пожилых, а их распространённость максимальна среди пациентов старше 80 лет. Распространённость анемии в группе пациентов с ФП достигает 12–37% [34–37]. Основными факторами риска развития ФП принято считать артериальную гипертензию, ИБС, ХСН, СД, тиреотоксикоз и пороки сердца.

Ассоциация ДЖ и/или ЖДА и ФП значительно увеличивает бремя коморбидности [38]. Анемия является предиктором госпитализаций у пожилых пациентов с ФП независимо от демографических факторов, сопутствующих заболеваний или лекарственной терапии [39]. Доказано, что пациенты с ФП имеют вдвое больший риск смерти в сравнении с пациентами с синусовым ритмом, что, вероятно, связано с наличием сопутствующей патологии, включая анемию [40].

Необходимо учитывать, что ФП и ХСН зачастую связаны между собой едиными патогенетическими механиз-

мами и могут провоцировать развитие, прогрессирование и усугубление течения друг друга. Подобное взаимоотношение возможно за счет таких механизмов, как ремоделирование миокарда, активация нейрогуморальных систем и нарушение сократительной функции миокарда [4].

Взаимное отягощающее влияние ХСН и/или ФП при ДЖ связывают с воспалением, сопровождающим обе эти нозологии, избытком гепсидина, снижением уровня ферропортина, ухудшением всасывания ионов Fe²⁺ в желудочно-кишечном тракте, нарушением эритропоэза, развитием функционального или абсолютного ДЖ, приводящего к анемии, которая, в свою очередь, ухудшает течение и ХСН, и ФП. Непосредственная роль ДЖ в развитии и течении ФП, во влиянии на восстановление и удержание синусового ритма остаётся не вполне ясной [5].

Помимо пожилого и старческого возраста, роль в патогенезе ДЖ при ФП играют также лекарственная терапия (антикоагулянты, ингибиторы протонной помпы) и вариант ФП (пароксизмальная или постоянная форма), требующие различных подходов к терапии. Имеются данные, что анемия может являться фактором риска впервые возникшей ФП [41], а также может провоцировать рецидивирование ФП [42].

Было продемонстрировано (Валеева М.Х., Хасанова Н.Р., 2021), что ДЖ ассоциирован с учащением рецидивов ФП, более чем в 2,6 раза повышая риск рецидива в течение первого года после медикаментозной кардиоверсии [5]. Однако механизм взаимосвязи ДЖ с лечением амиодароном при ФП не изучен. Предполагается, что метаболические изменения при ДЖ включают снижение выработки АТФ, нарушение метаболизма внутриклеточного Ca²⁺, развитие митохондриальной дисфункции и повреждения митохондриальной ДНК, способствуют развитию окислительного и нитрозативного стресса, хронического воспаления, вегетативной дисфункции, ускорению процессов апоптоза кардиомиоцитов и ремоделирования миокарда, что может влиять как на результаты лечения ФП [5].

Таким образом, можно предполагать, что своевременная коррекция ДЖ у пациентов с ФП может снизить риск развития осложнений и рецидивирования аритмии, а на фоне ХСН – снизить риски декомпенсации и улучшить прогнозы.

Влияние дефицита железа на экстрасистолию и наджелудочковые тахикардии

Наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭ), желудочковые экстрасистолия (ЖЭ) и «наджелудочковые тахикардии» (НЖТ) являются наиболее распространенными аритмиями в клинической практике и наблюдаются в любом возрасте. Однако механизм влияния ДЖ на их возникновение в существующих источниках не отражен. По результатам исследований Денисовой Т.П. и соавт. (2006) у гериатрических пациентов с анемией чаще (в отличие от аналогичной группы без анемии) встречались аритмии, в основном в виде различных экстрасистолий. Так, экстрасистолия регистрировалась у 32,4% пациентов с анемией в сравнении

с 19,0% пациентов без анемии [43; 44]. Несомненно, что на формирование аритмии оказывает влияние не только характерная для анемического синдрома тканевая гипоксия, но также метаболическая и электрофизиологическая гетерогенность миокарда при возрастных изменениях сердца (как следствие прогрессирующего склероза миокарда, очаговой атрофии мышечных волокон с явлениями белково-липоидной дистрофии, гнездовой гипертрофии кардиомиоцитов, дилатации полостей сердца) [43].

Возникновению экстрасистолии способствуют не только ССЗ, но и эндокринные заболевания, а также многочисленные болезни других органов и систем. В основе возникновения экстрасистолии лежат общие структурные и функциональные нарушения предсердного и желудочкового миокарда, полых или лёгочных вен, атрио-вентрикулярного соединения, сопровождающиеся изменением их потенциалов действия (ПД). В зависимости от характера электрофизиологических нарушений могут возникать НЖЭ по механизму триггерной активности, аномального автоматизма или повторного входа волны возбуждения (re-entry). В литературе исследования влияния анемии на данную группу аритмий не представлены скудно, поэтому определение корреляционных взаимосвязей с биоэлектрической активностью сердца является предметом дальнейших исследований [43].

Доказана роль холинэргического влияния на возникновение наджелудочковых аритмий, а также избыточной ваготонии на повышение вероятности возникновения аритмии по типу re-entry. Важным механизмом развития экстрасистолических нарушений ритма является вегетативный дисбаланс с преобладанием симпатикотонии: повышение вагусных влияний на синусовый узел на фоне относительного преобладания симпатической иннервации нижележащих участков проводящей системы сердца, в частности атрио-вентрикулярного узла, эктопических очагов и зон re-entry в миокарде предсердий [45]. Избыточная симпатикотония у пациентов с пароксизмальными НЖТ приводит к учащению приступов аритмии [45]. Имеются данные о различных вариантах изменения вегетативной реактивности у пациентов с ЖЭ в зависимости от обратимости поражения сердечной мышцы: при органических поражениях зафиксирован асимпатикотонический вариант, при функциональных нарушениях – гиперсимпатикотонический вариант реагирования при проведении клиноортостатической пробы [45].

Умеренная симпатикотония является адекватным компенсаторным механизмом, способствующим адаптации организма к анемии. Напротив, чрезмерная симпатикотония – неблагоприятный фактор, усугубляющий проявления анемии. В экспериментальных исследованиях при ЖДА выявлено снижение вариабельности сердечного ритма с избыточной симпатикотонией [46].

Исследование, проведённое Аксютиной Н.В. и соавт. (2022) по изучению ассоциации анемии с ССЗ при синдроме старческой астении, обнаружило, что имеются статистически значимые прямые корреляционные связи

анемии и ХСН с частотой выявления НЖЭ и ЖЭ, что позволяет сделать вывод о негативном влиянии анемии на их появление [47]. Анемический синдром и, вероятно, ДЖ у пожилых усиливают гипоксию миокарда (в дебюте гемодинамически незначимую), приводят к нарушению возбудимости кардиомиоцитов, вызывает декомпенсацию имеющихся хронических заболеваний и способствует возникновению аритмий [47].

Заключение

ДЖ и анемический синдром негативно влияют на функционирование как самих кардиомиоцитов, так и на состояние сердечно-сосудистой системы в целом.

ДЖ и анемический синдром являются провоцирующими факторами возникновения, рецидивирования и прогрессирования различных вариантов аритмий, а также прогрессирования и декомпенсации ХСН, приводя в конечном итоге к снижению качества жизни и неблагоприятным прогнозам у коморбидных пациентов.

В настоящее время коррекция ДЖ в клинической практике является обязательной лишь для пациентов с ХСН, что нашло отражение в соответствующих клинических рекомендациях. Однако результаты исследований патогенетических механизмов ДЖ на тканевом и клеточном уровне у пациентов с различными вариантами аритмий позволяют предположить, что его своевременная коррекция способна улучшить результаты лечения наиболее социально-значимых нарушений ритма, в частности, ФП, различных вариантов экстрасистолии и НЖТ.

Профилактика, своевременная диагностика и коррекция ДЖ у пациентов с ССЭ крайне актуальны для клинической практики. Скудность научных данных, касающихся результатов коррекции ДЖ у пациентов с нарушениями ритма, обусловленная, в том числе, полиэтиологичностью и полиморфностью аритмий, требует проведения дальнейших исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Павлович Д., Богданов А.Н., Щербак С.Г., Лапин С.В., Будкова А.И. Особенности анемии и феррокинетики у больных пожилого и старческого возраста в зависимости от выраженности сердечной недостаточности и нарушения функции почек // Университетский терапевтический вестник. – 2024. – №6(2). – С.140-149. [Pavlovich D, Bogdanov AN, Shcherbak SG, Lapin SV, Budkova AI. Osobennosti anemii i ferrokinetiki u bol'nykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta v zavisimosti ot vyrazhennosti serdechnoj nedostatochnosti i narusheniya funktsii pochek. Universitetskij terapevticheskij vestnik. 2024; 6(2): 140-149. (In Russ.)]. doi: 10.56871/UTJ.2024.41.60.015.
2. Богданов А.Н., Волошин С.В., Лапин С.В., Кустовский Н.В., Бедрина Н.В. Диагностика и лечение дефицита железа в пожилом возрасте // Университетский терапевтический вестник. – 2023. – №5(3). – С.50-58. [Bogdanov AN, Voloshin SV, Lapin SV, Kustovskij NV, Bedrina NV. Diagnostika i lechenie deficita zheleza v pozhilom vozraste. Universitetskij terapevticheskij vestnik. 2023; 5(3): 50-58. (In Russ.)]. doi: 10.56871/UTJ.2023.32.53.005.
3. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Identification of three mechanistic pathways for iron-deficient heart failure. *European Heart Journal*. 2024; 45(26): 2281-2293. doi: 10.1093/eurheartj/ehae284.
4. Качнов В.А., Тыренко В.В., Братилова Е.С., Кольцов А.В. Дефицит железа, анемия и фибрилляция предсердий // Медицинский совет. – 2024. – №18(6). – С.260-266. [Kachnov VA, Tyrenko VV, Bratilova ES, Koltsov AV. Iron deficiency, anemia and atrial fibrillation. *Meditsinskiy sovet*. 2024; 6: 260-266. (In Russ.)]. doi: 10.21518/ms2024-001.
5. Валеев М.Х., Хасанов Н.Р. Ассоциация дефицита железа с развитием рецидивов фибрилляции предсердий после фармакологической кардиоверсии // Российский кардиологический журнал. – 2023. – №28(2S). – С.53-69. [Valeev MKH, Khasanov NR. Association of iron deficiency with atrial fibrillation recurrence after pharmacological cardioversion. *Russian Journal of Cardiology*. 2023; 28(2S): 53-69. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5369.
6. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – №26(7). – С.4594. [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(7): 4594. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4594.
7. Железодефицитная анемия. Клинические рекомендации 2021. Доступен по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/669_1 (дата обращения 24.09.2024). [Zhelezodeficitnaya anemiya. *Klinicheskie rekomendacii* 2021. Available on: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/669_1 (Accessed 24.09.2024) (In Russ.)].
8. McDonagh T, Metra M. 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности // Российский кардиологический журнал. – 2023. – №28(1). – С.5168. [McDonagh T, Metra M. 2021 Rekomendacii ESC po diagnostike i lecheniyu ostroj i hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2023; 28(1): 5168. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5168.
9. Zeller T, Waldeyer C, Ojeda F, et al. Adverse outcome prediction of iron deficiency in patients with acute coronary syndrome. *Biomolecules*. 2018; 8(3): 60. doi: 10.3390/biom8030060.
10. Merono O, Cladellas M, Ribas-Barquet N, et al. Iron Deficiency Is a Determinant of Functional Capacity and Health-related Quality of Life 30 Days After an Acute Coronary Syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017; 70: 363-70. doi: 10.1016/j.rec.2016.10.004.
11. Cosentino N, Campodonico J, Pontone G, et al. Iron deficiency in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *International Journal of Cardiology*. 2020; 300: 14-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.07.083.
12. Богданов А.Н., Ломоносова Е.В., Павлович Д., Щербак С.Г. Обмен железа, железодефицитная анемия и кардиоренальный анемический синдром у больных пожилого и старческого возраста // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – №9(4). – С.46-52. [Bogdanov AN, Shcherbak SG, Pavlovich D, Lomonosova EV. Iron metabolism, iron deficiency anemia and cardiorenal anemia syndrome in elderly and old patients. *Herald of North-Western State medical University named after I.I. Mechnikov*. 2017; 9(4): 46-52 (In Russ.)]. doi: 10.17816/mechnikov20179446-52.
13. Богданов А.Н., Павлович Д., Щербак С.Г. Анемии в пожилом и старческом возрасте. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. – №10(2). – С.19-26. [Bogdanov AN, Shcherbak SG, Pavlovich D. Anemias in elderly and old. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2018; 10(2): 19-26. (In Russ.)]. doi: 10.17816/mechnikov201810219-26.
14. Тарасова Н.А., Хасанов Н.Р. Дефицит железа у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Практическая медицина. – 2023. – №21(2). – С.15-20. [Tarasova NA, Khasanov NR. Iron deficiency in patients with cardiovascular diseases. *Practical medicine*. 2023; 21(2): 15-20. (In Russ.)]. doi: 10.32000/2072-1757-2023-2-15-20.
15. Смирнова М.П., Чижов П.А. Факторы, ассоциированные с дефицитом железа у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – №22(2). – С.3367. [Smirnova MP, Chizhov PA. Factors associated with iron deficiency in heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023; 22(2): 3367. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3367.
16. Beattie JM, Khatib R, Phillips CJ, Williams SG. Iron deficiency in 78805 people admitted with heart failure across England: a retrospective cohort study. *Open Heart*. 2020; 7: 001153. doi: 10.1136/openhrt-2019-001153.
17. Мареев В.Ю., Беграмбекова Ю.Л., Мареев Ю.В. и др. Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недо-

- статочностью в Российской Федерации. Данные наблюдательного одно-моментного исследования // Кардиология. – 2022. – №62(5). – С.4-8. [Mareev VYu, Begrambekova YuL, Mareev YuV, et al. Iron deficiency in Russian heart failure patients. Observational cross-sectional multicenter study. *Kardiologiya*. 2022; 62(5): 4-8. (In Russ.)] doi: 10.18087/cardio.2022.5.n2083.
18. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis. *Am Heart J*. 2013; 165: 575-582.e3. doi: 10.1016/j.ahj.2013.01.017.
 19. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*. 2018; 138(1): 80-98. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099.
 20. Silverberg DS, Wexler D, Schwartz D. Is Correction of Iron Deficiency a New Addition to the Treatment of the Heart Failure? *International Journal of Molecular Sciences*. 2015; 16(12): 1405674. doi: 10.3390/ijms160614056.
 21. Rizzo C, Carbonara R, Ruggieri R, et al. Iron Deficiency: A New Target for Patients with Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 1-10. doi: 10.3389/fcvm.2021.709872.
 22. Ватулин Н.Т., Тарадин Г.Г., Канишева И.В. и др. Анемия и железодефицит у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. – 2019. – №59(4S). – С.4-20. [Vatutin NT, Taradin GG, Kanisheva IV, et al. Anaemia and iron deficiency in chronic heart failure patients. *Kardiologiya*. 2019; 59(4S): 4-20. (In Russ.)] doi: 10.18087/cardio.2638.
 23. Мусина Н.Н., Саприна Т.В., Прохоренко Т.С., и др. Особенности параметров воспаления, феррокинетики и структуры анемического синдрома у пациентов с сахарным диабетом // Профилактическая медицина. – 2020. – №23(6). – С.7280. [Musina NN, Saprina TV, Prokhorenko TS, et al. Specifics of inflammation parameters, ferrokinetics and structure of anemic syndrome in patients with diabetes mellitus. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020; 23(6): 7280. (In Russ.)] doi: 10.17116/profmed20202306272.
 24. Стуклов Н.И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – №13(5). – С.651-60. [Stuklov NI. Iron Deficiency and Anemia in Patients with Chronic Heart Failure. 2017; 13(5): 651-60. (In Russ.)] doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-651660.
 25. Хадарцев А.А., Логаткина А.В., Терехов И.В. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента на концентрацию в плазме крови цитокинов и вазоактивных молекул у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией // Терапевтический архив. – 2017. – №89(12). – С.97-102. [Hadarcev AA, Logatkina AV, Terekhov IV. Vliyanie inhibitora angiotenzinprevrashchayushchego fermenta na koncentraciyu v plazme krovi citokinov i vazoaktivnykh molekul u bol'nykh ishemicheskoy boleznyu serdca i arterial'noj gipertoniei // *Tерапевтический архив*. 2017; 89(12): 97-102. (In Russ.)] doi: 10.17116/terarkh2017891297-102.
 26. Трошина Е.А. Роль цитокинов в процессах адаптивной интеграции иммунных и нейроэндокринных реакций организма // Проблемы эндокринологии. – 2021. – №67(2). – С.4-9. [Troshina EA. The role of cytokines in the processes of adaptive integration of immune and neuroendocrine reactions of the human body. *Problems of Endocrinology*. 2021; 67(2): 4-9. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl12744.
 27. Демихов В.Г., Зенина М.Н., Рукавицын О.А. Анемии. 2-е изд., переработанное и дополненное. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Demihov VG, Zenina MN, Rukavitsyn OA. Anemii. 2nd ed. M.: GEOTAR-Media, 2016. (In Russ.)]
 28. 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): 247-255. doi: 10.1016/j.rec.2015.08.018.
 29. Martens P, Nijst P, Verbrugge FH, 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): 115-123. doi: 10.1080/00015385.2017.1351239.
 30. Núñez J, Comín-Colet J, Miñana G, et al. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18(7): 798-802. doi: 10.1002/ehf.513.
 31. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, 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: 657-68. doi: 10.1093/eurheartj/ehu385.
 32. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation*. 2017; 136: 1374-83. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497.
 33. Драпкина О.М., Мартынов А.И., Байда А.П. и др. Резолюция экспертного совета «Актуальные вопросы железодефицита в Российской Федерации» // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – №19(5). – С.2700. [Drapkina OM, Martynov AI, Baida AP, et al. Resolution of the expert council "Relevant issues of iron deficiency in the Russian Federation". *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 19(5): 2700. (In Russ.)] doi: 10.15829/1728-8800-2020-2700.
 34. Westenbrink BD, Alings M, Granger CB, 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. doi: 10.1016/j.ahj.2016.12.008.
 35. Bonde AN, Blanche P, Staerk L, et al. Oral anticoagulation among atrial fibrillation patients with anaemia: an observational cohort study. *Eur Heart J*. 2019; 40(46): 3782-3790. doi: 10.1093/eurheartj/ehz155.
 36. An Y, Ogawa H, Esato M, 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. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.
 37. Tu SJ, Hanna-Rivero N, Elliott AD, 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. doi: 10.1111/jce.14898.
 38. 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.
 39. Lee WH, Hsu PC, Chu CY, et al. Anemia as an Independent Predictor of Adverse Cardiac Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation. *Int J Med Sci*. 2015; 12(8): 618-624. doi: 10.7150/ijms.11924.
 40. Minhas AMK, Sagheer S, Shekhar R, 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. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2021.101001.
 41. Lim WH, Choi EK, Han KD, et al. Impact of Hemoglobin Levels and Their Dynamic Changes on the Risk of Atrial Fibrillation: A Nationwide Population-Based Study. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 1-8. doi: 10.1038/s41598-020-63878-9.
 42. Kim M, Hong M, Kim JY, et al. Clinical relationship between anemia and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation without genetic background. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020; 27: 100507. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100507.
 43. Денисова Т.П., Череватова О.М. Влияние анемического синдрома на частоту аритмии у больных гериатрического профиля // Рос. кардиол. журн. – 2006. – №4. – С.20-23. [Denisova TP, Cherevatova OM. Anemic syndrome influence on arrhythmia incidence in geriatric patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2006; 4: 20-23. (In Russ.)]
 44. Шапошник И.И., Генкель В.В., Кузнецова А.С. и др. Нарушения ритма сердца при некоторых заболеваниях внутренних органов (обзор литературы) // Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. – №39(5). – С.29-40. [Shaposhnik II, Genkel VV, Kuznetsova AS, et al. Cardiac arrhythmias in certain internal diseases (review). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal*. 2019; 39(5): 29-40. (In Russ.)] doi: 10.15372/SSMJ20190504.
 45. Еремин С.А., Садриева Л.И., Салихов И.Г. Состояние вегетативной регуляции при нарушениях ритма сердца // Казанский медицинский журнал. – 2003. – №5. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-vegetativnoy-regulyatsii-pri-narusheniyah-ritma-serdtsa> (дата обращения: 24.09.2024). [Eremin SA, Sadrieva LI, Salihov IG. Sostoyanie vegetativnoy regulyatsii pri narusheniyah ritma serdca. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2003; 5. Available on: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-vegetativnoy-regulyatsii-pri-narusheniyah-ritma-serdtsa>. Accessed: 24.09.2024 (In Russ.)]
 46. Устин М.А., Зорькина А.В., Хоронко С.Е. Влияние железодефицитной анемии на вариабельность сердечного ритма // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №2. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-zhelezodefitsitnoy-anemii-na-variabelnost-serdechnogo-ritma> (дата обращения: 24.09.2024). [Ustin MA, Zor'kina AV, Horonoko SE. Vliyanie zhelezodefitsitnoy anemii na variabelnost' serdechnogo ritma. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2020; 2. Available on: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-zhelezodefitsitnoy-anemii-na-variabelnost-serdechnogo-ritma>. Accessed: 24.09.2024. (In Russ.)]
 47. Аксютина Н.В., Давыдов Е.Л., Кусаев В.В. и др. Ассоциация анемии с экстрасистолией у пациентов со старческой астенией // Пульс. – 2022. – №2-4(11). – С.80-86. [Aksyutina NV, Davydov EL, Kusaev VV, et al. Associatsiya anemii s ekstrasistoliej u pacientov so starcheskoj asteniej. *Pul's*. 2022; 24(11): 80-86. (In Russ.)] doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-11-80-86.