

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

БОЖКО

Яков Григорьевич

**ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ
С ДИСФУНКЦИЕЙ СИНУСОВОГО УЗЛА НЕИШЕМИЧЕСКОГО
ГЕНЕЗА: КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
И ТАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЕДЕНИЯ**

3.1.20. – кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
АРХИПОВ Михаил Викторович

Научный консультант:

доктор технических наук,
кандидат химических наук, доцент
БЕЛОКОНОВА Надежда Анатольевна

Екатеринбург – 2021

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1 Фибрилляция предсердий: клинико-патогенетические особенности развития аритмии, роль вегетативной нервной системы.....	14
1.2 Магний: участие в электрофизиологии сердца, особенности транспорта, взаимосвязь с нарушениями сердечного ритма и условия формирования дефицита.....	23
1.3 Фибрилляция предсердий на фоне дисфункции синусового узла: место и роль электрокардиостимуляции.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1 Общая характеристика работы.....	38
2.2 Характеристика пациентов, включенных в исследование.....	38
2.3 Методы исследования.....	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	59
3.1 Особенности клинического статуса пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ДСУ неишемического генеза.....	59
3.2 Электро- и эхокардиографические характеристики пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ДСУ неишемического генеза...	64
3.3 Лабораторный статус пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ДСУ неишемического генеза.....	70
3.4 Влияние ингибиторов протонной помпы на развитие гипомагниемии у подгруппы пациентов с эрозиями ДПК и наличием пароксизмальной формы ФП на фоне ДСУ неишемического генеза.....	76
3.5 Влияние имплантации двухкамерного ЭКС на наличие и длительность пароксизмов ФП у пациентов с синдромом тахи-брадикардии при отсутствии клинических проявлений ИБС.....	82
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	88

ВЫВОДЫ.....	91
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	95

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ артериальная гипертензия

АТФ аденозинтрифосфат

ВД вегетативная дисфункция

ВНОА Всероссийское научное общество аритмологов

ВРС вариабельность ритма сердца

ГМК гладкомышечная клетка

ГЭРБ гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДМ дефицит магния

ДПК двенадцатиперстная кишка

ДСУ дисфункция синусового узла

ЖКБ желчекаменная болезнь

ЖКТ желудочно-кишечный тракт

ИБС ишемическая болезнь сердца

ИМТ индекс массы тела

МС-ИСП масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой

ММЛЖ масса миокарда левого желудочка

КМИ кальциево-магниевый индекс

ЛЖ левый желудочек

ЛП левое предсердие

МЖП межжелудочковая перегородка

НРС нарушения ритма сердца

РКИ рандомизированное контролируемое исследование

СЖК свободные жирные кислоты

СКФ скорость клубочковой фильтрации

СОАГС синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна

СССУ синдром слабости синусового узла

СД сахарный диабет

ТИА транзиторная ишемическая атака

ФВ фракция выброса

ФП фибрилляция предсердий

ХМ холтеровское мониторирование

ЦИ циркадный индекс

ЭГДС эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ электрокардиография

ЭКС электрокардиостимулятор

ЭХО-КГ эхокардиография

As доля стимулированных ЭКС предсердных сокращений

Vs доля стимулированных ЭКС желудочковых сокращений

Vp доля спонтанных желудочковых сокращений

NYHA классификация сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации сердца

r MSSD – показатель variability сердечного ритма, рассчитываемый как среднеквадратичное отклонение между интервалами сцепления соседних интервалов R-R, отражает парасимпатические влияния в регуляции сердечного ритма

PNN 50% - показатель variability сердечного ритма, рассчитываемый как процент соседних интервалов R-R, различающихся более, чем на 50 мсек, отражает парасимпатические влияния в регуляции сердечного ритма

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным клинически значимым нарушением сердечного ритма [73] с риском возникновения заболевания в течение жизни от 22% до 26% [137]. Особое внимание клиницистов к вопросам возникновения и развития ФП обусловлено не только значительной распространенностью данной патологии в популяции [148], но и высокой частотой появления серьезных осложнений, приводящих к снижению качества жизни, инвалидизации и смертности лиц трудоспособного возраста [142]. Прогрессирование хронической сердечной недостаточности и когнитивных нарушений, значимое увеличение общей смертности, возникновение кардиоэмболических инсультов являются лишь некоторыми неблагоприятными клиническими исходами ФП, определяющими активную тактику ведения пациентов с момента выявления первых пароксизмов аритмии [109].

Известно, что ФП может развиваться как самостоятельное нарушение сердечного ритма (НСР), так и являться проявлением дисфункции синусового узла (ДСУ), что в прогностическом отношении представляет собой более неблагоприятное явление [99]. При анализе причин развития ДСУ в литературе первостепенно обсуждается ишемическая болезнь сердца (ИБС), что на сегодняшний день изучено в достаточной степени [21,77]. Однако у ряда пациентов ДСУ может развиваться при отсутствии клинически значимого поражения коронарных сосудов, например, когда изменяется вегетативная регуляция сердечного ритма [121]. Показано, что с возрастом симпатическая иннервация сердца значительно снижается, а усиление парасимпатического ответа приводит к возникновению парадоксальных хронотропных влияний в регуляции сердечного ритма,

проявляющихся, в частности, в виде феномена «поствагусной» тахикардии [62]. Обозначенные особенности присущи активации правого блуждающего нерва, воздействующего преимущественно на синусовый узел, и могут иметь место при развитии особой клинической формы ДСУ – синдрома тахибрадикардии [77]. В этом случае симптоматика пациентов в большей степени обусловлена пароксизмальными нарушениями сердечного ритма, например, ФП, возникающей в ответ на укорочение потенциала действия предсердной ткани [16, 118]. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что ведение бета-адреноблокаторов, резерпина или дегенерация симпатических нервных волокон не приводят к устранению эффектов «поствагусной» тахикардии, которая развивается при условии соответствия момента поступления парасимпатической импульсации к синусовому узлу с началом систолы предсердий [48, 102].

На сегодняшний день остаются нерешенными вопросы о тактических аспектах ведения данных пациентов, поскольку в условиях ваготонии применение антиаритмических препаратов существенно ограничено и может способствовать дальнейшему прогрессированию ДСУ [54]. Недостаточно изучены факторы, определяющие непрерывное рецидивирование пароксизмов ФП на фоне ДСУ неишемического генеза, остаются открытыми вопросы, касающиеся алгоритма диагностики данного патологического состояния в реальной клинической практике, а также коррекции сопутствующей патологии.

Все вышеперечисленное послужило основанием для выполнения настоящего диссертационного исследования.

Цель исследования

Установить клинико-функциональные особенности пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне дисфункции

синусового узла неишемического генеза, обосновать тактические аспекты ведения данных больных.

Задачи исследования

1. Выявить наиболее значимые клинические, электрофизиологические и эхокардиографические характеристики пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ДСУ неишемического генеза;

2. Провести комплексное лабораторное исследование электролитного статуса пациентов, сопоставив полученные данные с частотой возникновения пароксизмов ФП;

3. Оценить влияние ингибиторов протонной помпы на развитие гипомagneмии у подгруппы пациентов с эрозиями ДПК и наличием пароксизмальной формы ФП на фоне ДСУ неишемического генеза;

4. Определить влияние имплантации двухкамерного электрокардиостимулятора (ЭКС) на наличие и длительность пароксизмов ФП у пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ДСУ неишемического генеза;

5. Выявить наиболее значимые независимые факторы, влияющие на наличие и длительность пароксизмов ФП после имплантации ЭКС пациентам с пароксизмальной формой ФП на фоне ДСУ неишемического генеза.

Научная новизна

Новизна научных положений работы определяется тем, что показана совокупная роль вегетативных нарушений и изменений в кальциево-магниевого соотношениях в развитии пароксизмальной формы фибрилляции предсердий на фоне дисфункции синусового узла неишемического генеза, разработан подход к диагностике гипомagneмии у данной категории больных. Было установлено и обосновано влияние ингибиторов протонной

помпы на усугубление гипомагниемии, имеющей важное клиническое значение у обследованной когорты пациентов. В ходе проспективного исследования была продемонстрирована эффективность имплантации ЭКС-системы в профилактике рецидивирования пароксизмов фибрилляции предсердий. Научная новизна полученных результатов подтверждается двумя патентами на изобретение Российской Федерации: № 2703730 от 22.10.2019 «Способ диагностики дефицита магния у пациентов кардиологического профиля» и № 2712048 от 24.01.2020 «Способ оценки взаимодействия лекарственных препаратов с катионами магния».

Практическая значимость

На основании полученных данных определены диагностические и тактические аспекты ведения пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне дисфункции синусового узла неишемического генеза, включающие проведение обследования на наличие эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны и/или желчекаменной болезни, подтверждение усиления парасимпатических влияний в регуляции сердечного ритма по показателям r MSSD и PNN 50, выявление изолированных или сочетанных с гипертрофией левого желудочка признаков кардиомиопатии левого предсердия по данным ЭКГ и ЭХО-КГ, проведение оценки клинических проявлений вегетативной дисфункции и дефицита магния, а также определение изменений в электролитном статусе пациентов по показателям внутри- и внеклеточного кальциево-магниевого соотношения. Установлено, что оптимальной тактикой в профилактике повторных пароксизмов ФП в данной клинической ситуации является имплантация двухкамерного ЭКС с осуществлением последующего телеметрического мониторинга. Показано, что артериальной гипертензия ≥ 2 степени и снижение содержания внутриклеточного магния являются независимыми факторами, влияющими на наличие и длительность

пароксизмов ФП после имплантации ЭКС. Определено, что ингибиторы протонной помпы, используемые для лечения эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны, снижения ирритации блуждающего нерва, а также профилактики кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии, способны связывать магний в прочные комплексные соединения, тем самым усугубляя клинически значимую для пациентов из основной группы исследования гипомagneмию. В частности, данный эффект был продемонстрирован в исследовании при использовании пантопразола. Автором работы предложен удобный в использовании комплексный подход к диагностике гипомagneмии у пациентов пароксизмальной формой ФП на фоне ДСУ неишемического генеза, сформирован алгоритм ведения данных больных.

Положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с пароксизмальной формой ФП на фоне ДСУ неишемического генеза имеют клинико-функциональные особенности, проявляющиеся в виде высокой частоты рецидивирования пароксизмов ФП, значительной выявляемости ТИА в анамнезе, существенной распространенности ЖКБ и эрозий ДПК, увеличения индекса массы тела, выраженных клинических проявлений дефицита магния и вегетативной дисфункции, наличия кардиомиопатии левого предсердия, гипертрофии левого желудочка, увеличения толщины МЖП, а также усиления парасимпатических влияний в регуляции сердечного ритма.

2. У пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ДСУ неишемического генеза обнаруживаются изменения электролитного статуса, проявляющиеся в виде снижения кальциево-магниевого индекса в плазме крови и его увеличения внутри форменных элементов, снижения содержания магния в форменных элементах и в цельной крови, увеличения содержания внутриклеточного кальция. Показатель внутриклеточного содержания магния

имеет среднюю отрицательную корреляционную взаимосвязь с частотой возникновения пароксизмов ФП до имплантации ЭКС.

3. Применение пантопразола для лечения эрозий ДПК у пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ДСУ неишемического генеза приводит к дополнительному снижению магния в форменных элементах и цельной крови за счет связывания иона в виде прочных комплексных соединений. Рабепразол и пантопразол имеют наибольшие коэффициенты комплексообразующей активности по отношению к катионам магния.

4. У пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ДСУ неишемического генеза через 1 и 3 месяца после имплантации двухкамерного ЭКС статистически значимо снизились частота встречаемости и длительность пароксизмов ФП без назначения базисной антиаритмической терапии.

5. Наиболее значимыми независимыми факторами, влияющими на наличие и длительность пароксизмов ФП после имплантации ЭКС пациентам из основной группы исследования, являются степень артериальной гипертензии ≥ 2 и снижение показателя содержания магния в форменных элементах крови, продемонстрировавшего обратную взаимосвязь с изучаемыми характеристиками аритмии. Дополнительным независимым фактором, влияющим на наличие пароксизмов ФП после операции, стал факт выявления у пациентов ТИА в анамнезе.

Апробация работы

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на II Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2017), VI Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения» (Санкт-Петербург, 2017), XIII Международном славянском конгрессе по

электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим» (Санкт-Петербург, 2018), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2018), III Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2018), VIII Международном конгрессе по сердечно-сосудистым заболеваниям в холодной климатической зоне (Харбин, 2018), II Евразийском конгрессе с международным участием «Инновации в медицине: образование, наука, практика» (Екатеринбург, 2018), Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2019), VIII Всероссийском съезде аритмологов (Томск, 2019), IV Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2019), III Евразийском конгрессе с международным участием «Инновации в медицине: образование, наука, практика» (Екатеринбург, 2019), XIV Международном славянском конгрессе по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим» (Санкт-Петербург, 2020), II Уральской конференции Клуба аритмологов России (Екатеринбург, 2020).

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, из них 4 в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 3 - в журналах, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus.

Внедрение результатов исследования

Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования, внедрены в клиническую практику кардиологов и аритмологов ГАУЗ СО «СОКБ №1» г. Екатеринбурга. Основные положения, выносимые на защиту, включены в циклы повышения квалификации и

профессиональной переподготовки, проводимые на кафедре терапии ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России» для кардиологов, терапевтов, врачей функциональной диагностики, а также в тематический план занятий для ординаторов и аспирантов по направлению подготовки «Кардиология».

Личный вклад автора в проведение исследования

Личный вклад автора в проведение исследования состоит в формировании дизайна работы, обеспечении набора пациентов в исследование, непосредственном проведении клинического и лабораторного обследования пациентов, статистической обработке и интерпретации полученных результатов, подготовке материалов для публикаций и докладов, внедрении результатов в клиническую практику.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 111 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов с собственными исследованиями, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, содержащего 28 отечественных и 121 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 10 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Фибрилляция предсердий и вегетативная нервная система:

клинико-патогенетические взаимосвязи

Фибрилляция предсердий – основное нарушение сердечного ритма в структуре аритмологического «бремени» 21 века [73, 137]. В 2010 году в странах Европейского Союза было зарегистрировано более 8,8 млн человек старше 55 лет, страдающих ФП, и, по прогнозам исследователей, к 2060 году количество заболевших ожидаемо увеличится до 17,9 млн человек [109]. В общемировом масштабе заболеваемость ФП была оценена в пределах 33,5 млн человек (20,9 млн мужчин и 12,6 млн женщин). Несмотря на более высокую частоту встречаемости ФП среди мужчин, смертность, ассоциированная с патологией, остается выше среди женщин и показала свое двукратное увеличение за период с 1990 по 2010 годы [148].

На сегодняшний день ФП представляется полиэтиологическим заболеванием, в развитии которого имеют место функциональные и структурные факторы, способствующие инициации и поддержанию аритмии [137]. Безусловно, значительное увеличение заболеваемости ФП во многом обусловлено высокой распространенностью ассоциированных с ней коморбидных состояний, среди которых ведущая роль принадлежит артериальной гипертензии, сахарному диабету, ожирению, синдрому обструктивного апноэ-гипопноэ сна, нарушению функции щитовидной железы, заболеваниям желудочно-кишечного тракта, а также клапанным болезням сердца [89, 137]. Несмотря на все многообразие и сложность патогенетических механизмов, приводящих к развитию ФП, результаты фундаментальных физиологических исследований позволили к концу XX века сформировать представления о том, что имеется некая общность паттернов инициации аритмии, состоящая в изменении вегетативной регуляции сердечного ритма [53,54,62]. В частности, один из крупнейших

ученых-аритмологов Р. Curmel [53,54] впервые выделил 2 нейро-вегетативных подтипа ФП, обозначив их как зависимые от «вагуса» и «симпатикуса». В основных характеристических особенностях «симпатикус-зависимой» ФП автор отметил наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы, исключая тиреотоксикоз и феохромоцитому, дневное возникновение пароксизмов аритмии, возможность провокации стрессом и физической нагрузкой, предшествующее ФП нарастание синусовой тахикардии, а также высокую терапевтическую эффективность применения бета-адреноблокаторов, антиаритмиков I и III классов. Совершенно иным подтипом ФП является «вагус-зависимая» аритмия, возникающая при отсутствии структурной патологии сердца в состоянии покоя вечером, ночью, предутренние часы, провоцируемая вечерним перееданием, алкоголем, «вагусными» рефлекторными пробами. Перед пароксизмом аритмии в случае усиления тонуса блуждающего нерва первоначально преобладает брадикардия, существенно ограничивающая применение антиаритмических препаратов.

Дальнейшая попытка углубления клинических представлений о «вагус-зависимых» нарушениях сердечного ритма принадлежит ученикам школы профессора В.Ф. Антюфьева. В частности, была всесторонне изучена роль заболеваний гастро-дуоденальной зоны в развитии ФП [3,25,28]. По данным Чертополоховой С.Б., патология двенадцатиперстной кишки в большей степени оказывает влияние на возникновение пароксизмальных тахиаритмий, а в структуре патологии желудка наибольшее значение в данном контексте приобретает эрозивный гастрит. Было показано, что даже при умеренном воспалительном процессе гастро-дуоденальной зоны, найденные изменения необходимо интерпретировать как довольно опасные в плане возможного развития пароксизмов ФП и других нарушений сердечного ритма [25]. Более чем у половины пациентов с демпинг-синдромом при проведении электрофизиологического исследования были выявлены различные дисритмии, включая частые экстрасистолы и пароксизмальные

тахикардии, причем пароксизмальная форма ФП у пациентов с пострезекционным демпинг-синдромом выявлялась в 2 раза чаще, чем у больных, перенесших ваготомию [28].

Из относительно недавних исследований, продолживших данную тематику, представляют интерес те, которые позволили установить взаимосвязи ФП с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) [2, 42]. Авторы работы [84] указывают на то, что наличие у пациента ГЭРБ увеличивает риск возникновения ФП на 39%. В тайваньском популяционном когортном исследовании ГЭРБ был независимо связан с повышенным риском возникновения ФП в течение 3 лет [50]. При одновременном проведении рН-метрии и мониторинга ЭКГ по Холтеру было установлено совпадение кислотных рефлюксов с началом пароксизмов ФП [71].

В достаточной степени изучена связь между употреблением алкоголя и развитием ФП [33], реализуемая через усиление парасимпатических влияний в регуляции сердечного ритма, что приводит к формированию триггерной предсердной эктопии [35]. В исследовании [87] употребление пациентами более 14 алкогольных юнитов в неделю сопровождалось увеличением риска развития ФП на 39%, в то время как мета-анализ [47] установил увеличение относительного риска ФП на 10% в ответ на употребление каждого алкогольного юнита в течение дня.

Дополнительно стоит отметить, что через изменение вегетативной регуляции сердечного ритма во многом реализуется свое начало ФП, вторичная к ожирению и СОАГС [90,107].

Итогом проведенных клинических и физиологических исследований стало то, что в 2014 году Linz соавт. сформулировали современную концепцию патофизиологии ФП, в которой активация вегетативной нервной системы представлена как важнейший компонент, необходимый для инициации и поддержания механизмов развития аритмии (рис. 1) [41].



Рис. 1 Современная концепция патофизиологии ФП

Убедительно показано, что парасимпатические и симпатические влияния имеют существенные электрофизиологические различия в формировании триггерной предсердной эктопии, способной проявляться, в том числе, в области впадения легочных вен в левое предсердие (рис.2) [118, 121, 127]. Дальнейшее созависимое прогрессирование автономного, электрического и структурного ремоделирования миокарда предсердий тесно взаимосвязано с обозначенной выше коморбидной патологией и составляет основу для образования фокусного эктопического очага и последующего функционирования петли риентри [137].

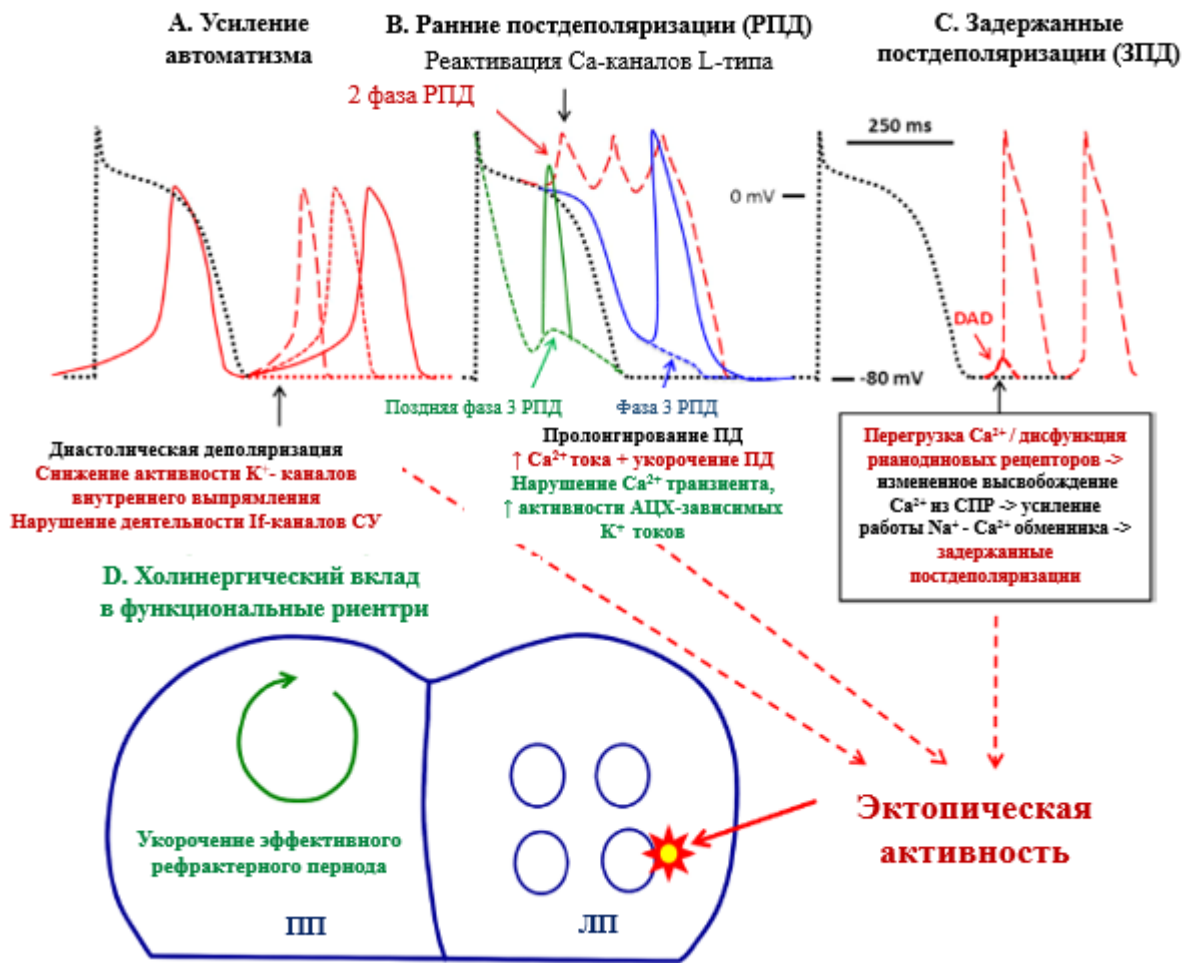


Рис. 2 Механизмы формирования предсердной эктопической активности при ФП: 2А – усиление автоматизма, 2В – ранние постдеполяризации, 2С – задержанные постдеполяризации, 2D – функциональные риентри

Несмотря на то, что у пациентов без органической патологии сердца, как правило, наблюдается парасимпатический паттерн начала, а при наличии структурного поражения сердца чаще встречается симпатический паттерн [50, 54], ряд экспериментальных исследований по изучению развития ФП на моделях сердечной недостаточности продемонстрировал более значимую роль комбинированной симпато-вагаусной активации, по сравнению с изолированными симпатическими или парасимпатическими влияниями [108]. В частности, для подтверждения данного факта авторы [102] использовали

прямую регистрацию электрической активности звездчатых ганглиев и блуждающих нервов.

Адренергическая стимуляция способна приводить к фокусной эктопической активности посредством усиления автоматизма (рис. 2А), а также реализации ранних (рис. 2В) и задержанных (рис. 2С) постдеполяризаций [101, 121, 137]. Калиевые каналы внутреннего выпрямления обеспечивают поддержание диастолического наружного тока калия, который препятствует спонтанной деполяризации в 4й фазе потенциала действия до достижения порогового потенциала, формируемого деятельностью If-каналов синусового узла. Альфа-адренергическая стимуляция приводит к повышению сердечного автоматизма посредством блокирования калиевых каналов внутреннего выпрямления с перераспределением активности на калиевые каналы задержанного выпрямления, в то время как активация бета-адренорецепторов влечет за собой усиление функционирования If-каналов синусового узла. Кроме того, бета - адренергическая стимуляция увеличивает фазу плато, обусловленную деятельностью кальциевых каналов L-типа, что дополнительно повышает вероятность возникновения ранних постдеполяризаций, особенно при сопутствующем снижении активности калиевых каналов внутреннего выпрямления [61, 121].

Несмотря на то, что фаза 3 ранних постдеполяризаций ассоциирована с пролонгированием потенциала действия (рис. 2В, синяя линия), поздняя фаза 3 ранних постдеполяризаций связана с его укорочением (рис. 2В, зеленая линия). При одновременной активации симпатической нервной системы, приводящей к увеличению внутриклеточного кальциевого транзientа, и парасимпатической нервной системы, усиливающей ацетилхолин-зависимый калиевый ток, длительность потенциала действия значительно уменьшается. Укорочение потенциала действия и значительный кальциевый транзient создают условия для реализации поздней фазы 3 ранних постдеполяризаций, что в дальнейшем запускает триггерную

предсердную активность, приводящую к инициации ФП [47, 49, 143]. Поскольку в области легочных вен предсердная ткань имеет изначально более короткий потенциал действия, то именно в этой зоне обозначенный механизм формирования триггера играет важную роль [129].

Возникновение задержанных постдеполяризаций (рис. 2С) является результатом диастолической утечки кальция из саркоплазматического ретикулума при активации рианодиновых рецепторов 2 типа. Данному процессу также способствует бета-адренергическая стимуляция, приводящая к увеличению возможности открытия рианодин-чувствительных каналов посредством усиления фосфорилирующей активности протеинкиназы А и кальций/кальмодулин-зависимой киназы 2 типа [43, 121].

Важно отметить, что именно укорочение эффективного рефрактерного периода предсердных кардиомиоцитов является ключевым моментом, необходимым для поддержания функциональных риентри во всех концептуальных моделях развития ФП (рис. 2D) [105]. Активация блуждающего нерва непосредственно уменьшает эффективный рефрактерный период предсердий за счет увеличения активности ацетилхолин - зависимых калиевых токов, что в дальнейшем влечет за собой несоответствие между длительностью потенциала действия и ранее обозначенным внутриклеточным кальциевым транзиентом [44, 91]. Это приводит к усилению активности натрий-кальциевого обменника и возникновению триггерной предсердной активности посредством генерации ранних постдеполяризаций (рис 2В, красная линия) [129].

Авторы исследований [91,122,130] в выводах подчеркнули, что холинергическая стимуляция чаще становится ведущим фактором спонтанного возникновения аритмии, в то время как адренергическая стимуляция выступает лишь электрофизиологическим модулятором, поддерживающим развитие холинергически-опосредованной ФП. Анализ ВРС при ХМ-ЭКГ у пациентов с пароксизмальной формой ФП демонстрирует первоначальное преобладание симпатических влияний, а

затем резкое возрастание активности парасимпатической нервной системы перед началом очередного пароксизма аритмии, что также согласуется с представлениями о более весомом вкладе ваготонии в поддержание электрической гетерогенности предсердий [121]. Убедителен и тот факт, что со временем симпатическая иннервация сердца значительно снижается, а усиление парасимпатического ответа приводит к возникновению парадоксальных хронотропных влияний в регуляции сердечного ритма, в частности, обуславливающих явление поствагусной тахикардии [62]. Экспериментально показано, что введение симпатолитиков или дегенерация симпатических нервных волокон не приводит к устранению эффектов поствагусной тахикардии, которая развивается при совпадении начинающейся систолы предсердий с моментом поступления парасимпатической импульсации к синусовому узлу [48].

В дальнейшем важная роль в поддержании ФП отводится структурному ремоделированию предсердий [137]. Увеличение связывания кальция с кальмодулином, вызванное бета-адренергической стимуляцией, активирует кальцинейрин-протеинфосфатазу, дефосфорилирующую транскрипционный фактор, в результате чего у последнего изменяется пространственная конфигурация и проявляется сигнал ядерной локализации. Благодаря данным преобразованиям, транскрипционный фактор беспрепятственно проникает в ядро и изменяет транскрипцию генов, запуская гипертрофические и профибротические экспрессионные программы [94, 121]. Адренергическая стимуляция также опосредует структурное ремоделирование через активацию кальций/кальмодулин-зависимой киназы 2 типа, развитие оксидативного стресса, а также передачу клеточных сигналов посредством α -субъединицы G_S -протеина, что приводит к синтезу циклического аденозинмонофосфата, активации протеинкиназы А, фосфорилированию кальциевых каналов L-типа и других клеточных субстратов, приводящих к увеличению содержания свободного внутриклеточного кальция [94, 141].

В итоге, дисфункция ионных каналов, изменение содержания ионов кальция, включая его утечку из саркоплазматического ретикулума, а также развитие структурного ремоделирования предсердий (фиброз) представляются важными вторичными патофизиологическими изменениями при ФП, инициированными влияниями вегетативной нервной системы, что характеризует многоплановость эффектов, оказываемых адренергической и холинергической активацией на регуляцию сердечного ритма и процесс аритмогенеза.

1.2 Магний: участие в электрофизиологии сердца, особенности транспорта, взаимосвязь с нарушениями сердечного ритма и условия формирования дефицита

Магний - третий по распространенности после калия и кальция внутриклеточный ион, являющийся кофактором более, чем 300 ферментативных реакций [86]. Универсальность магния как участника биохимических процессов организма во многом обуславливается его способностью к образованию комплексов с молекулами АТФ, что обеспечивает высвобождение энергии через активацию магний - зависимых АТФ-аз [97]. Магний является одним из важнейших регуляторов внутриклеточного электролитного баланса за счет участия элемента в энергообеспечении ионных каналов мембран митохондрий и саркоплазматических ретикулов, а также наличия антагонистических взаимоотношений с кальцием [134].

С позиций электрофизиологии магний способствует уменьшению автоматизма сердца, удлинению предсердной, желудочковой и атриовентрикулярной проводимости, угнетению ранних и задержанных постдеполяризаций. Под контролем магния находятся 2, 3 и 4 фазы потенциала действия сократительных кардиомиоцитов и 0,3 фазы потенциала действия пейсмекерных клеток (рис. 3) [57].

В 0 фазе потенциала действия пейсмекерных клеток и во 2 фазе потенциала действия сократительных кардиомиоцитов внутриклеточные и внеклеточные концентрации магния регулируют кальциевый ток за счет ингибирования кальциевых каналов L-типа [119], предотвращая тем самым внутриклеточную перегрузку кальцием и возможную цитотоксичность [146]. Описанная модуляция работы кальциевых каналов L-типа зависит от концентраций ионов магния и состояния фосфорилирования, поскольку связывание магния ингибирует фосфорилированный канал от прохождения конформационных изменений, которые приводят к его более частому

открытию [116, 147]. К примеру, острый инфаркт миокарда и дигиталисная интоксикация – типичные ситуации, сопровождаемые увеличением цитозольного кальция, что в последующем приводит к увеличению риска возникновения аритмий путем задержки постдеполяризации.

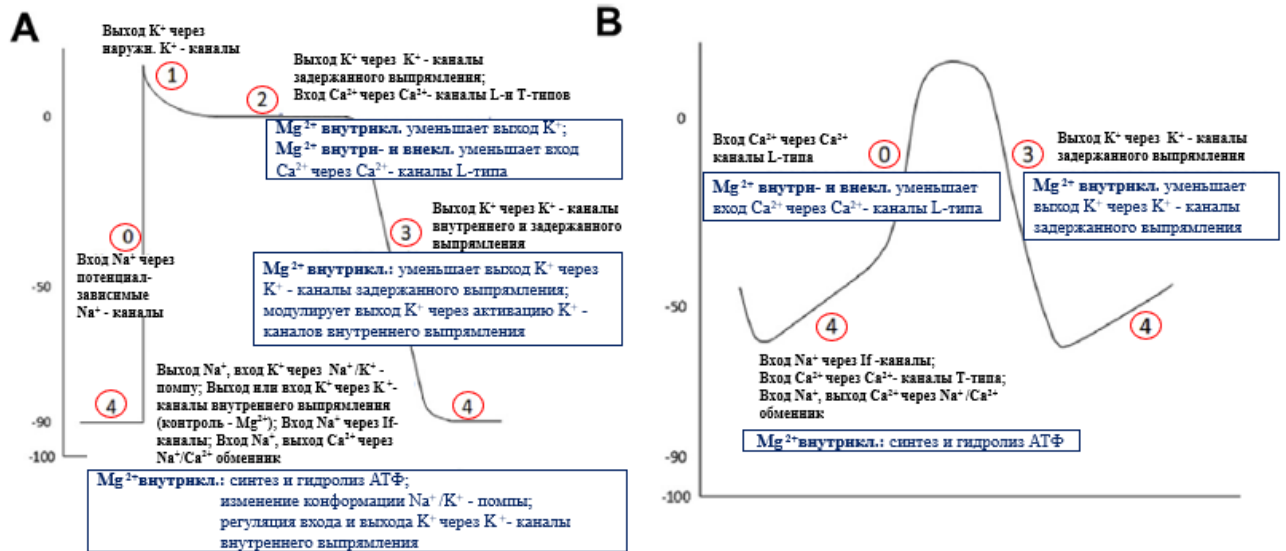


Рис. 3 Участие магния в регуляции фаз потенциала действия сократительных кардиомиоцитов (А) и пейсмейкерных клеток (В)

В 3 фазе потенциала действия концентрации внутриклеточного магния обеспечивают контроль выхода калия из клетки через калиевые каналы внутреннего и задержанного выпрямления. Эта регуляция имеет решающее значение для процессов реполяризации и приводит к продлению периода рефрактерности [64, 116, 120]. Удлинение интервала QT на ЭКГ – распространенный признак гипо- и гипермагниевых состояний, которые могут являться триггерами аритмий через механизм ранних постдеполяризаций.

Состояние покоя клеточной мембраны в фазе 4 поддерживается активностью Na^+-K^+ -АТФ-азного насоса и натрий-кальциевого обменника. Данные активные транспортеры требуют затрат энергии от гидролиза АТФ для противотокового перемещения ионов натрия и калия через цитоплазматическую мембрану, вопреки соответствующих им градиентам

концентрации, что способствует поддержанию трансмембранного потенциала и снижению цитоплазматических концентраций натрия. Магний при этом играет роль не только в образовании и гидролизе АТФ, но и непосредственно в обеспечении открытия и закрытия цитоплазматических доменов $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -помпы [40]. Кроме того, в эту фазу внутреннее выпрямление калия модулируется за счет блокирования калиевых каналов внутриклеточным магнием [120].

Существенна роль магния и в регуляции сократительного состояния кардиомиоцитов. Являясь антагонистом кальция, магний конкурирует с ним на каналах сарколеммы кардиомиоцитов путем сдерживания «триггерного» входа кальция внутрь клеток, а также его непосредственного вытеснения из связи с кальмодулином и тропонином С. Сокращение кардиомиоцита инициируется взаимодействием тропонина с ионами кальция, в результате которого молекула актина становится доступной для образования актино-миозиновой связи. Одновременно в присутствии ионов кальция и магния повышается АТФ-азная активность актино-миозинового комплекса, обеспечивающая энергетический потенциал систолы. Благодаря конформационным изменениям головной части миозина происходит последующее скольжение нитей актина вдоль нитей миозина. По мере потребления молекул макроэргов происходит высвобождение магния из комплекса с АТФ, что способствует выходу кальция из связи с тропонином С и разрыву актино - миозиновой связи. Данный процесс сопровождает начало диастолы. Избыток цитоплазматического кальция реабсорбируется в полость продольных канальцев саркоплазматического ретикулума с участием кальциевого насоса под влиянием магний-зависимой АТФ-азы, а далее – непосредственно в цистерны саркоплазматического ретикулума по градиенту концентрации [85]. Показано, что при увеличении внутриклеточного кальциево-магниевого соотношения, возникающего в случае преобладания кальция и снижения магния, происходит активация кальций-зависимых протеаз и липаз, что приводит к повреждению мембран кардиомиоцитов. В

этой связи, магний рассматривается как универсальный мембрано- и цитопротектор [134].

Представляется интересным влияние магния на передачу импульса в вегетативной нервной системе за регуляции высвобождения медиаторов из пресинаптической мембраны. В адренергических синапсах обратный захват норадреналина опосредуется магний-зависимой $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФ}$ -азой, причем под контролем магния находятся процессы инактивации и резервирования нейромедиатора путем связывания его в гранулах. В холинергических синапсах магний тормозит высвобождение ацетилхолина, сопряженное с поступлением ионов кальция [57, 119].

Изменение биодоступности магния во многом осуществляется с помощью генов, ответственных за сборку и функционирование ионных каналов TRPM-6 и TRPM-7 (transient receptor potential melastatin channels). TRPM-7 – повсеместно распространенный катионный канал, располагающийся на мембранах кардиомиоцитов и ГМК сосудов, регулирует внутриклеточный транспорт кальция и магния [64]. Показано, что некоторые вазоактивные вещества могут изменять экспрессию и активность TRPM-7, в частности, мощным ингибитором данного транспортера является альдостерон, обуславливающий прогрессирование миокардиального фиброза. Дополнительное введение магния в данном исследовании снижало альдостерон-индуцированное сердечно-сосудистое и почечное повреждение [63]. С другой стороны, в исследовании [117] брадикинин оказал положительное влияние на экспрессию TRPM-7 и вызывал увеличение внутриклеточного магния.

TRPM-6 – другой катионный транспортер, локализованный в ГМК сосудов, эпителии кишечника и дистальных извитых канальцах нефронов. Если TRPM-7 в большей степени регулирует внутриклеточный транспорт магния, то TRPM-6 отвечает за системный магниевый гомеостаз. Снижение поступления магния через ЖКТ приводит к увеличению активности TRPM-6, который, в свою очередь, повышает реабсорбцию магния в почках.

Мутации в гене TRPM-6 приводят к развитию выраженной гипомagneмией со вторичной гипокальциемией вследствие значимого дефекта реабсорбции [117]. С точки зрения влияния на сердечно-сосудистую систему TRPM-6 участвует в регуляции сосудистого тонуса и системного АД посредством увеличения поступления магния в ГМК сосудов [140].

SLC (solute carrier) транспортеры семейства 41 субтипов 1 и 2 (SLC41A1 и SLC41A1, соответственно) – недавно изученные магниевые транспортеры, активизирующиеся в сердце в условиях гипомagneмией. SLC41A1 представляет собой важный транспортер двухвалентных катионов с функцией натрий-магниевый обменника, который регулирует гомеостаз внутриклеточного магния [140]. В экспериментальном исследовании [128] было продемонстрировано, что снижение активности SLC41A1 было сопряжено с уменьшением миокардиального фиброза, индуцированного ангиотензином II, благодаря предотвращению утечки магния и снижению передачи кальциевых сигналов сердечным фибробластам. SLC41A2 первоначально был описан как белок плазматической мембраны, однако предполагается, что он способен экспрессироваться на мембранах органелл и участвовать в субклеточном транспорте магния [124].

В развитии представлений о регуляции содержания внутриклеточного магния первоначально теория натрий-магниевый обмена представляла наибольший исследовательский интерес [72]. В многочисленных экспериментах на клетках млекопитающих было показано, что блокирование натриевых каналов различными препаратами (амилорид, хинидин, имипрамин) приводило к снижению магниевый эффлюкса [123]. В последующем Ebel с соавт. [66] сообщили о натрий-независимом пути регуляции содержания внутриклеточного магния, связанном с наличием в эритроцитах холин-опосредованный магниевый транспортер. Экспериментальные данные подтвердили, что применение ингибиторов холинового обменника (гемихолин-3, додецилтриметиламмоний бромид, хинные алкалоиды) приводило к дозозависимому уменьшению утечки

внутриклеточного магния. Кроме того, исследование Amano с соавт. [79] продемонстрировало важную роль инсулина в регуляции магниевого обмена, за счет того, что инсулин предотвращал индуцируемое симпатoadреналовой системой снижение уровня свободного магния в сердце через активацию протеинкиназы.

Считается, что другие магниевые транспортеры (белок 2 сплайсинга митохондриальной РНК, магниевый транспортер-1, АСДР-2 и парацеллин-1) оказывают свое действие вне сердечно-сосудистой системы, однако их физиологическая роль требует дальнейшего уточнения [57].

Учитывая значимый вклад магния в обеспечение стабильности клеточных мембран и электрофизиологических процессов, происходящих в сердце, гипوماгнемия может иметь принципиальное значение в развитии нарушений сердечного ритма. Субанализ результатов исследования ARIC и Фрамингемской когорты продемонстрировал убедительную взаимосвязь между низким содержанием сывороточного магния и увеличением риска развития ФП [92, 126].

Гипомагниемия является независимым фактором риска возникновения ФП после кардиохирургических вмешательств [96, 139], а также важнейшей причиной снижения рефрактерности миокарда предсердий [95]. В исследовании [139] имеется указание на то, что внутриклеточная гипوماгнемия способна обуславливать развитие послеоперационных предсердных тахикардий даже при нормальном содержании магния в плазме крови. Дополнительно Непуан с соавт. установили, что для профилактики послеоперационной ФП наиболее эффективным оказались длительно вводимые низкие дозы магния (2-3 г), по сравнению с умеренно высокими [74], а в выводах мета-анализа [80], включавшего только двойные слепые, плацебо-контролируемые и рандомизированные клинические исследования, Gu с соавт. сообщили о снижении частоты возникновения послеоперационной ФП на 36% в результате целенаправленной коррекции гипوماгнемии.

Магний оказывает существенное влияние и на успешность восстановления синусового ритма. В многоцентровом исследовании [75], в котором изучалось влияние профилактического внутривенного введения магния на эффективность ибутилида при восстановлении синусового ритма у больных с ФП и ТП, было продемонстрировано увеличение успешности медикаментозной кардиоверсии на 19% ($p = 0,040$) в группе дополнительного введения магния, а также уменьшение времени восстановления синусового ритма на 34% ($p = 0.045$). Аналогичные данные были получены и для дофетилида, когда дополнительное внутривенное введение магния увеличило шанс на восстановление синусового ритма при медикаментозной кардиоверсии более, чем в 2 раза [81]. В исследовании [83] проводилась оценка эффективности инфузии низких доз сульфата магния в сравнении с введением дилтиазема для лечения длительных эпизодов пароксизмальной ФП у пациентов без структурного поражения сердца. Наблюдаемые эффекты заключались в снижении частоты желудочковых сокращений в первый час от начала введения, последующей закономерной динамике снижения ЧСС во 2-6 часы инфузии, а по завершении 6 часов от начала лечения – в восстановлении синусового ритма у 57% пациентов в группе введения магния, по сравнению с 22% пациентов с аналогичным результатом в группе введения дилтиазема ($p=0,03$).

Для понимания клинической значимости содержания магния в крови представляется важной работа, проведенная Markovits с соавт. [56] При анализе когорты, состоящей из 162162 пациентов, было установлено, что в долгосрочном периоде наблюдения (> 90 дней) риск ФП был значительно выше у пациентов с легкой, умеренной или тяжелой (≤ 1.9 мг/дл) гипوماгнемией, причем увеличение риска развития аритмии было обратно пропорционально содержанию магния в сыворотке крови. Однако в краткосрочном периоде (< 90 дней) аналогичной зависимости выявить не удалось, что во многом позволяет приблизиться к объяснению не всегда однозначных клинических данных относительно применения магния в

лечении ФП. По-видимому, длительный период формирования гипомагниемии, сложные механизмы транспорта иона во внутриклеточную среду, а также многоэтапность в реализации его электрофизиологических эффектов не всегда могут представлять оправданной тактику одномоментного создания высоких концентраций магния при ФП. Результаты исследования LOMAGNI еще раз подчеркнули, что низкие дозы вводимого магния сопоставимы по эффективности с высокими в раннем лечении ФП с быстрым желудочковым ответом, но в то же время продемонстрировали значительно лучший профиль безопасности [93].

Эффективность внутривенного введения высоких концентраций магния может быть обоснована с позиций необходимости экстренного восполнения критической гипомагниемии, которая имеет место в развитии желудочковых нарушений сердечного ритма. Так внутривенное струйное введение высоких доз сернокислой магнезии продемонстрировало клинически значимые эффекты в лечении двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии по типу «пируэт» [31, 132]. Проявляя антиаритмические свойства, магний демонстрирует эффекты, присущие антиаритмикам I и IV классов. По данным профессора М.В. Архипова, внутривенное введение 2,5 грамм сернокислой магнезии оказало полный антиаритмический эффект у 73% пациентов с желудочковыми экстрасистолическими аллоритмиями [3].

К настоящему времени возросло количество работ, сообщающих о положительном влиянии длительного перорального восполнения дефицита магния на профилактику предсердных [30, 59] и желудочковых [37] пароксизмальных тахиаритмий. В качестве важной основы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний обсуждается коррекция содержания магния в диете и питьевой воде [60], что дополнительно сопряжено с иными положительными эффектами, оказываемыми магнием на сердечно-сосудистую систему: снижение уровня артериального давления [138], улучшение эндотелиальной функции [68], нормализация липидного спектра

крови [39, 76, 114, 133], уменьшение инсулинорезистентности [125, 135] и др. Показательным примером эффективности алиментарного восполнения дефицита магния стало снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в муниципалитетах Швеции на 24% после увеличения содержания магния в водопроводной воде на 10 мг/л [52].

При анализе причин возникновения гипомagneиевых состояний стоит учитывать факторы, приводящие к формированию вторичного дефицита данного макроэлемента. Среди важнейших факторов выделяют нехватку магния в питьевой воде и продуктах питания, хронический стресс, злоупотребление алкоголем, дефицит при беременности и лактации, длительный диарейный синдром, нарушение абсорбции при заболеваниях ЖКТ, эндокринная патология (сахарный диабет, первичный гиперальдостеронизм, первичный гиперпаратиреоз), а также прием таких лекарственных препаратов, как петлевые диуретики, слабительные, метилксантины, сердечные гликозиды, антибиотики (фторхинолоны, аминогликозиды, тетрациклины), противогрибковые (амфотерицин Б), цитостатики (метотрексат, цисплатин, циклоспорин, такролимус), глюкокортикостероиды, оральные контрацептивы и др. [24, 26, 119]

В отношении изменения магниевого гомеостаза представляются интересными аспекты применения блокаторов РААС. В частности, результаты экспериментального исследования [103] свидетельствуют о наличии перераспределения магния из эритроцитов в плазму крови под влиянием каптоприла, а авторы публикации [136] находят обоснование эффектов ингибиторов АПФ на модуляцию чувствительности тканей к инсулину через изменение кальциево-магниевого соотношения.

Особое внимание при обсуждении аспектов развития гипомagneиемии стало уделяться терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) [29, 110, 111]. Несмотря на то, что публикации, сообщающие об отрицательном влиянии данных препаратов на магниевый обмен, построены преимущественно на наблюдательных исследованиях, их значение для

реальной клинической практики и дальнейшего изучения указанной проблемы трудно переоценить. Сегодня пациентам аритмологического профиля нередко осуществляется назначение ИПП в целях снижения риска возникновения желудочно-кишечных кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии, а также для лечения сопутствующих эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, способствующих, с одной стороны, снижению абсорбции магния, а с другой - прогрессированию нарушений сердечного ритма парасимпатического генеза. Выделение отдельных групп пациентов, для которых гипомагниемия имеет важное с позиции патогенеза основного заболевания значение, уточнение механизмов развития дефицита магния на фоне терапии ИПП, а также разработка критериев дифференцированного выбора ИПП у пациентов с нарушениями сердечного ритма требуют дополнительного проведения экспериментальных и проспективных когортных исследований.

Таким образом, на основании имеющихся в литературе данных можно заключить, что магний является важнейшим регулятором электрофизиологической активности кардиомиоцитов, а гипомагниемия – небезынтересным звеном в аритмогенезе ФП. Причины и условия формирования дефицита магния, а также особенности коррекции гипомагниевых состояний представляются перспективными исследовательскими направлениями в аритмологии.

1.3 Фибрилляция предсердий на фоне дисфункции синусового узла: место и роль электрокардиостимуляции

Дисфункция синусового узла (ДСУ) представляет собой сочетание клинических и электрокардиографических признаков, отражающих нарушение автоматизма синусового узла и/или сино-атриальной проводимости, при этом нередко сопряженное с несостоятельностью других, подчиненных синусовому узлу, центров автоматизма [14, 15]. По данным В.А. Шульмана с соавт. частота встречаемости различных форм ДСУ составляет 0,0296%, при этом большая часть из них вызвана органическими причинами [21]. Сходные данные обозначены и для США, где ДСУ страдает около 0,05% населения [36], а распространенность заболевания составляет 3 случая на 5000 пациентов старше 50 лет [15]. Относительно недавний субанализ крупных исследований ARIC и CHS, основанный на 17-летнем наблюдении за 20572 пациентами, представил данные по распространенности ДСУ, соответствующие 0,8 случаям на 1000 человеко-лет, причем было выявлено, что заболеваемость ДСУ увеличивается пропорционально возрасту (ОШ 1,73, 95%ДИ: 1,47-2,05 на каждые 5 лет) [77].

Наиболее частыми причинами развития органической формы ДСУ являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и возрастная дегенерация синусового узла, сопряженная формированием предсердного фиброза [15, 21]. Отдельно выделяют группы пациентов с заболеваниями сердечных клапанов, а также перенесших кардиохирургические вмешательства, включая трансплантацию сердца [23, 27]. В структуре причин формирования ДСУ неишемического генеза важное место отводится артериальной гипертензии, однако не стоит забывать и о более редких субстратах для развития данного патологического состояния - миокардитах, кардиомиопатиях, амилоидозе, гемохроматозе, системных васкулитах и пр. [6]. В достаточной степени

изучена роль наследственных факторов и генетических аномалий в развитии ДСУ [5, 11].

В ряде случаев, у пациентов имеет место индуцированная или спровоцированная лекарствами ДСУ [23]. Их различие заключается в том, что при индуцированной лекарствами ДСУ исходно функция автоматизма синусового узла не нарушена, а применение в терапевтических дозах препаратов, угнетающих функцию синусового узла (бета-адреноблокаторов, недигидропиридиновых антагонистов кальция, симпатолитиков - клонидина, метилдопы, моксонидина, антиаритмических средств с мембраностабилизирующим действием - амиодарона, соталола, прочих - фенитоина, препаратов лития, фенотиазина) приводит к формированию обратимой ДСУ. Важно, что снижение доз или отмена препаратов приводит к полному восстановлению функции синусового узла. При спровоцированной лекарствами ДСУ у пациента уже исходно имеется латентная форма ДСУ, а прием указанных препаратов даже в субтерапевтических дозировках оказывает мощный триггерный эффект, приводящий к развитию необратимой ДСУ.

Неорганическая форма ДСУ наиболее часто реализуется в виде т.н. вегетативной дисфункции синусового узла (ВДСУ), обусловленной активацией парасимпатической нервной системы, которая первоначально приводит к замедлению синусового ритма, а далее на фоне укорочения потенциала действия предсердной ткани, ранее обозначенного явления поствагусной тахикардии и некомпенсированности симпатического ответа – к пароксизмальным нарушениям сердечного ритма, в частности, ФП [11]. Данный феномен обозначается в литературе как синдром альтернирования брадикардии и тахикардии или синдром брадикардии-тахикардии [22, 23].

Стоит отдельно подчеркнуть, что в развитии ДСУ по мере прогрессирования автономного, электрофизиологического и структурного ремоделирования миокарда предсердий имеется условная стадийность, реализуемая от доклинической стадии через брадикардитическую и синдром

брадикардии-тахикардии к постоянной форме ФП. Стадии развития ДСУ непосредственно взаимосвязаны с прогнозом пациентов: манифестирующая синусовая брадикардия обуславливает значительно лучший прогноз, чем синдром брадикардии-тахикардии или постоянная форма ФП [99]. В первую очередь, это связано с увеличением риска кардиоэмболических осложнений с момента появления первых пароксизмов ФП, что требует активного выявления аритмических событий и проведения продленной тромбопрофилактики с использованием оральных антикоагулянтов [131].

Имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) является важнейшим мероприятием в лечении пациентов с ДСУ и взаимосвязанными с ней клиническими симптомами [12, 32]. Современные имплантируемые ЭКС способны осуществлять непрерывный мониторинг ЭКГ, что существенно улучшает контроль за клиническим течением ФП и других нарушений сердечного ритма. В данном аспекте интересны результаты исследования «ASSERT», которые продемонстрировали исключительную значимость данных, полученных с помощью телеметрии ЭКС: если в течение 3-х месяцев после имплантации устройства у пациентов были диагностированы даже бессимптомные пароксизмы ФП продолжительностью 6 минут и более, то риск возникновения инсульта увеличивался в 2,5 раза, по сравнению с пациентами без ФП [65].

Обсуждается роль имплантируемых устройств в профилактике пароксизмов тахиаритмий, их купировании и коррекции симптоматики. Результаты шестилетнего исследования пациентов с ДСУ (MOST) продемонстрировали преимущество имплантации двухкамерных ЭКС перед применением однокамерной желудочковой электрокардиостимуляции в отношении снижения возникновения пароксизмов ФП на 50% [145]. Изначально для предотвращения пароксизмов ФП на фоне ДСУ использовался метод постоянной учащающей предсердной стимуляции [10, 46]. Однако дальнейшие исследования показали, что длительное применение данного метода ассоциировалось с плохой переносимостью, а также

прогрессированием клиники коронарной недостаточности [9], что потребовало поиска других режимов стимуляционной терапии.

Современные ЭКС способны предотвращать рецидивирование пароксизмов ФП как за счет реализации алгоритмов подавляющей стимуляции (динамическая учащающая стимуляция предсердий), так и с помощью ответа на возникновение предсердной экстрасистолии. Несмотря на все многообразие предупреждающих алгоритмов, используемых в работе ЭКС, авторы обзора [100] указали на то, что эффективность учащающей стимуляции в предотвращении предсердных тахикардий, возникающих на фоне ДСУ, оценивается как не более, чем умеренная, причем чем чаще рецидивируют пароксизмы тахикардии до имплантации устройства, тем выше представляется эффективность стимуляционного лечения после. Дополнительно авторы обзора [51] отметили неэффективность профилактики пароксизмальной формы ФП, возникающей вне связи с ДСУ, с помощью имплантируемых устройств.

Интересные результаты были получены в исследованиях, посвященных индивидуализации подходов к программированию ЭКС на основе выделения отдельных групп пациентов. Авторы работ [178, 104] установили, что активация постоянной учащающей стимуляции приводила к увеличению продолжительности ФП на 14,9 % в случае, если более 70 % пароксизмов ФП запускались не более, чем с двух экстрасистол. Напротив, если менее 70% пароксизмов ФП начинались не более, чем с 2 экстрасистол, то данный вид стимуляции уменьшал количество пароксизмов ФП на 32,6%. Отмечено, что применение учащающей предсердной стимуляции имеет более высокую эффективность при распознавании устройством трепетания предсердий или предсердной тахикардии, чем при исходной детекции ФП [67]. В диссертационном исследовании Первой Е.В. [18] было продемонстрировано, что эффективность изолированного применения динамической учащающей стимуляции предсердий у пациентов с высоким и средним риском развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений

зависела от вида тахикардии: клинически значимое уменьшение длительности тахикардий наблюдалось у пациентов с макро-риентри тахикардиями, в то время как при наличии макро- и микро-риентри тахикардий было получено увеличение длительности пароксизмов в течение ближайших трех месяцев. Увеличение доли желудочковой стимуляции у больных с макро-риентри тахикардиями дополнительно способствовало увеличению длительности пароксизмов тахикардий в отдаленном послеоперационном периоде.

В продолжение исследований по анализу параметров работы ЭКС-системы Авдеева Е.А. [1] установила, что развитию и прогрессированию ФП у больных ИБС после имплантации двухкамерных ЭКС способствовали увеличение доли стимуляции правого желудочка более 60%, уменьшение доли предсердной стимуляции менее 35%, уменьшение длительности сенсорной (детектируемой) атриовентрикулярной задержки менее 180 мс. В то же время, наличие ЭКС алгоритмов, способствующих спонтанному атриовентрикулярному проведению, вызывало тенденцию к более редкому развитию ФП у больных с ДСУ. Кроме того, было показано, что независимыми предикторами первичного развития ФП у больных ИБС после имплантации ЭКС стали принадлежность к мужскому полу и длительность атриовентрикулярной задержки <180 мс.

При анализе литературных источников мы не встретили исследований, связанных с оценкой эффективности ЭКС в предотвращении пароксизмов ФП у пациентов с различными формами ДСУ неорганического генеза, в частности при отсутствии проявлений ишемической болезни сердца. Учитывая весомый вклад вегетативной нервной системы в формирование как ДСУ, так и ФП, потенциальную значимость гипомагниемии в патогенезе ФП, а также ограниченность возможностей применения антиаритмической терапии, данная когорта пациентов представляет значимый научно-практический интерес и требует изучения клинико-функциональных особенностей с обоснованием тактических аспектов ведения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

Данное проспективное когортное исследование выполнялось на кафедре терапии ФПК и ПП ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Архипов М.В.) в период с 2017 по 2020 г.г. Набор пациентов в исследование осуществлялся на клинической базе кафедры – в отделении кардиологии МО «Новая больница» при наличии разрешения Локального этического комитета лечебного учреждения. Работа проводилась в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации прав пациента.

2.2 Характеристика пациентов, включенных в исследование и дизайн работы

На первоначальном этапе было проведено обследование 170 пациентов с диагнозом «Дисфункция синусового узла», из которых 89 (52%) пациентов на фоне исходной брадикардии имели пароксизмальную форму ФП, а 81 (48%) пациентов не имели пароксизмальных нарушений сердечного ритма. Для достижения поставленной исследовательской цели отдельно были отобраны пациенты, у которых отсутствовали клинические проявления ИБС. В итоге, основную группу исследования составили 32 пациента с ДСУ и пароксизмальной формой ФП при отсутствии клинических проявлений ИБС, а группу сравнения – 26 пациентов с ДСУ, но без пароксизмальных нарушений сердечного ритма и при аналогичном отсутствии клинических проявлений ИБС.

Все пациенты соответствовали критериям включения в исследование и не имели критериев исключения.

Критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет;
- наличие верифицированного диагноза ДСУ, подтвержденного результатами записи одномоментной ЭКГ в 12 отведениях (зарегистрированная ЧСС днем менее 40 уд./мин в покое), суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (максимальная дневная ЧСС менее 100 уд./мин на синусовом ритме, отсутствие адекватного прироста ЧСС при физических нагрузках, снижение среднесуточной ЧСС менее 50 уд./мин на синусовом ритме, снижение средней ЧСС ночью менее 40 уд./мин., наличие большого количества пауз от 2,5 до 3 сек и более, эпизоды «синус-арест», наличие пароксизмов ФП на фоне ригидной синусовой брадикардии), а также явлениями хронотропной некомпетентности по данным нагрузочного тестирования со снижением значения хронотропного индекса менее 80 % (отношение разности между пиковой ЧСС на максимуме нагрузки и ЧСС покоя к разности между предсказанной по возрасту максимальной ЧСС, вычисляемой по формуле $220 - \text{возраст}$, и ЧСС покоя);
- отсутствие клинических проявлений ИБС, исходя из данных анамнеза, клинического осмотра, низкой претестовой вероятности наличия ИБС, результатов ЭКГ и ХМ-ЭКГ (отсутствие зарегистрированных ишемических и рубцовых изменений), данных ЭХО-КГ (отсутствие зон гипо- и акинезии), а также отсутствия клинических и электрокардиографических проявлений коронарной недостаточности при проведении нагрузочного тестирования;
- наличие письменного информированного добровольного согласия.

Критерии исключения:

- наличие клинических проявлений ишемической болезни сердца;
- прием препаратов из группы ИПП и/или препаратов магния в течение года до момента включения в исследование;
- наличие ХСН выше I функционального класса;
- наличие клапанных болезней сердца;
- наличие гиперфункции или гипофункции щитовидной железы;

- фракция выброса левого желудочка менее 50 %;
- наличие активного инфекционного процесса;
- наличие СКФ < 60 мл/мин/1,73м²;
- наличие печеночной недостаточности (общий билирубин выше 2-х норм или трансаминазы ≥ 3-х норм);
- наличие диффузных заболеваний соединительной ткани;
- наличие серьезного сопутствующего заболевания, не относящегося к патологии сердечно - сосудистой системы, которое может уменьшить ожидаемую продолжительность жизни менее 2-х лет.

Основные клиничко-демографические характеристики пациентов из основной группы и группы сравнения представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Клиничко-демографические характеристики пациентов
из основной группы и группы сравнения

Характеристики	Группы		P
	Основная	Сравнения	
Пол, ж/м, n/n (%/%)	24/8 (75/25)	15/11 (57/43)	0,09
Возраст, годы	61,4 (53,3÷67,2)	60,5 (54,2÷66,7)	0,47
Курение «+», n (%)	5 (15,6)	5 (20)	0,72
ГБ «+», n (%)	32 (100)	25 (100)	1
АГ 3 степени, n (%)	11 (34,4)	4 (15,4)	0,13
Сахарный диабет «+», n (%)	5 (15,6)	5 (19,2)	0,72
Алкоголь «+», n (%)	4 (12,5)	2 (7,6)	0,39
КК мл/мин	75,8 (67,2÷84,9)	74,3 (66,3÷84,3)	0,79
СКФ, мл/мин/1,73м ²	71,2 (62,4÷79,7)	70,8 (61,9÷80,3)	0,85

Пациенты, включенные в исследование, достоверно не различались между собой по основным клиничко-демографическим характеристикам. У пациентов с сахарным диабетом стаж данного заболевания в основной

группе составил 2,3 (0,9 ÷ 3,2) года у пациентов основной группы и 2,5 (1,1 ÷ 2,9) года у пациентов из группы контроля ($p=0,75$), при этом микро- и макрососудистые осложнения у пациентов на момент включения в исследование отсутствовали. Стаж гипертонической болезни составил 4,1 (2,1 ÷ 6,4) года, против 3,8 (1,9 ÷ 6,1) лет, $p=0,45$. Большинство пациентов принимали в качестве антигипертензивной терапии ингибиторы АПФ (62%, против 58%, $p=0,83$), менее часто в терапии встречались сартаны (24%, против 28%, $p=0,89$), диуретики (22%, против 19%, $p=0,87$) и дигидропиридиновые антагонисты кальция (18%, против 22%, $p=0,79$). 58 % пациентов из основной группы подтвердили в течение года, предшествующему включению в исследование, ситуационный прием бета-адреноблокаторов в минимальных дозировках (бисопролол 1,25-2,5 мг, метопролола сукцинат 12,5-25 мг) при возникновении пароксизмов ФП. При включении пациентов в исследование прием любых антиаритмических препаратов был отменен.

Всем пациентам из основной группы и группы сравнения на этапе первичного аритмологического приема были проведены клинический осмотр с подробным сбором анамнеза, тест оценки вегетативной дисфункции (ВД) и комплексное исследование тонуса вегетативной нервной системы по А.М. Вейну [6], тест оценки дефицита магния (ДМ) в модификации Е.А. Тарасова с соавт. [8], регистрация стандартной ЭКГ в 12 отведениях с оценкой маркеров кардиомиопатии левого предсердия, тест шестиминутной ходьбы, нагрузочный тест (тредмил), ХМ-ЭКГ с оценкой ВРС, ЭХО-КГ с оценкой структурных и функциональных показателей левого предсердия и левого желудочка. Дополнительно осуществлялось проведение ультразвукового исследования сосудов головы и шеи, а также органов брюшной полости. Из лабораторных исследований были проведены общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, включая определение содержания кальция, магния, фосфора в плазме крови и форменных элементах, свободных жирных кислот в плазме крови, магния в цельной

крови. Также была определена осмолярность плазмы крови. Далее был проведен поиск межгрупповых различий по изученным показателям.

Для верификации состояния гастро-дуоденальной зоны всем пациентам из основной группы исследования была проведена ЭГДС, после чего на основании полученных результатов больные были разделены на 2 подгруппы - с наличием эрозий ДПК (17 пациентов) и без эрозий ДПК (15 пациентов). Пациенты в сформированных подгруппах также изначально не различались между собой по основным клинико-демографическим характеристикам (таблица 2).

Таблица 2.

Клинико-демографические характеристики пациентов
в подгруппах основной группы после проведения ЭГДС

Характеристики	Подгруппы в основной группе		p
	С эрозиями ДПК	Без эрозий ДПК	
Пол, ж/м, n/n (%/%)	12/5 (70/30)	12/3 (80/20)	0,54
Возраст, годы	60,8 (54,2÷66,1)	61,3 (53,4÷66,5)	0,89
Курение «+», n (%)	3 (17)	2 (13)	0,74
Сахарный диабет «+», n (%)	3 (17)	2 (13)	0,74
Алкоголь «+», n (%)	3 (17)	1 (7)	0,35
ГБ, n, (%)	22 (100)	13 (100)	1
ИМТ, кг/м ²	29,7 (27,2÷31,4)	29,2 (27÷30,9)	0,83
СКФ, мл/мин/1,73м ²	72,5 (63,4÷77,9)	71,4 (62,4÷78,4)	0,75
CHA2DS2-VASc, балл	3,1 (1,9÷4,1)	3 (1,7÷4)	0,56
HAS-BLED, балл	1,7 (1÷2,3)	1,8 (1,1÷2,4)	0,84

Между подгруппами пациентов дополнительно был проведен поиск различий в частоте возникновения симптомов, связанных с пароксизмами ФП, показателях ВРС, а также в содержании магния в плазме крови, цельной крови и форменных элементах. В последующем подгруппа пациентов с

диагностированными НР-негативными эрозиями ДПК получала терапию пантопразолом в дозе 20 мг 2 раза в день в течение 6 недель, после чего в подгруппах было повторно проведено определение содержания магния в плазме крови, цельной крови и форменных элементах. Для объективизации оценки влияния приема ИПП на магниевый статус пациентов в процессе проспективного наблюдения исключалась любая направленная коррекция дисэлектролитных нарушений. Дополнительно была разработана методика, позволяющая *in vitro* оценить степень комплексообразующей активности растворов различных ИПП – омепразола, пантопразола, эзомепразола и рабепразола по отношению к катионам магния. Для последующего контроля за эффективностью лечения эрозий была проведена повторная ЭГДС.

С учетом того, что по результатам проведенного обследования у пациентов, включенных в исследование, была четко документирована взаимосвязь между электрофизиологическими проявлениями ДСУ и клиническими симптомами, обусловленными брадикардией, в соответствии с рекомендациями ВНОА от 2017 года [12] после получения информированного добровольного согласия всем пациентам из основной группы и группы сравнения был имплантирован двухкамерный ЭКС Altrua DR (Boston Scientific, США) в режиме DDDR. Телеметрия ЭКС проводилась через 1 и 3 месяца после имплантации. У пациентов основной группы оценивали частоту и длительность пароксизмов ФП. В качестве критерия дискриминации сердечного ритма при ФП учитывалось значительное преобладание A_s над V_s (V_p) при нерегулярной (если V_s) или регулярной (если V_p или сработал алгоритм SwitchMode) желудочковой активности. При необходимости проводилась коррекция антигипертензивной терапии, сопутствующей кардиальной и некардиальной патологии.

Таким образом, дизайн исследования отражает схема, представленная на рисунке 4.

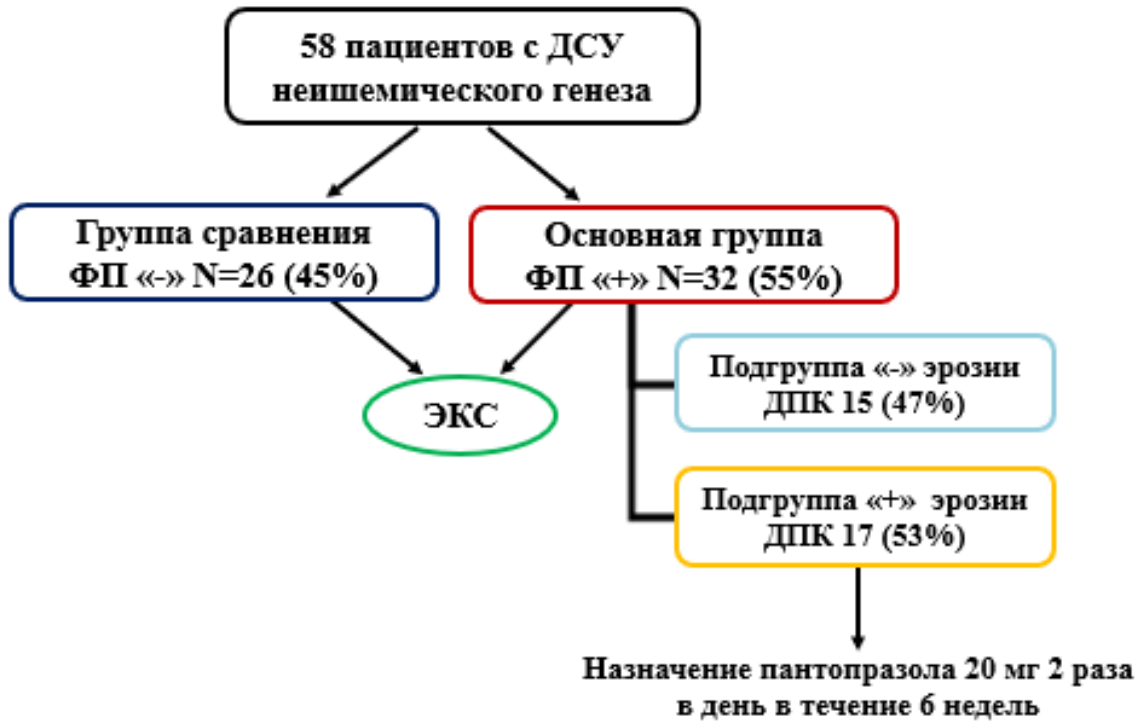


Рис. 4 Дизайн исследования

2.3 Методы исследования

2.3.1 Сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование

Сбор анамнеза включал подробный расспрос о дебюте аритмологической патологии, её клинических проявлениях, а также особенностях развития. Важная роль уделялась наличию или отсутствию коронарного анамнеза, отягощенной наследственности, сопутствующих заболеваний, указаний на занятия профессиональным спортом, употребление лекарственных препаратов, алкоголя, курение. Всем пациентам был проведен стандартный общеклинический осмотр с проведением аускультации сердца и двукратным измерением артериального давления.

Форма ФП определялась как пароксизмальная, если длительность пароксизма не превышала 7 суток (как правило, с самопроизвольным восстановлением синусового ритма в течение первых 48 часов). Риск инсульта/системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной ФП оценивали, используя шкалу CHA₂DS₂-VASc (табл. 3).

Таблица 3.

Шкала CHA₂DS₂-VASc

Факторы риска	Баллы
ХСН/дисфункция ЛЖ (C)	1
АГ (H)	1
Возраст ≥ 75 лет (A)	2
Диабет (D)	1
Инсульт/ТИА/системная тромбоэмболия (S)	2
Заболевание сосудов (инфаркт миокарда в анамнезе, заболевание периферических артерий, атеросклеротическая бляшка в аорте) (V)	1
Возраст 65-74 года (A)	1
Женский пол (S)	1

Для оценки риска развития кровотечения у пациентов с неклапанной ФП использовали шкалу HAS-BLED (табл. 4).

Шкала HAS-BLED

Факторы риска	Баллы
АГ (H)	1
Нарушение функции почек или печени (A)	1
Инсульт (S)	1
Кровотечение (B)	1
Нестабильное МНО (L)	1
Возраст ≥ 65 лет (E)	1
Прием лекарств или употребление алкоголя (D)	1

В ходе расспроса всем пациентам был проведен тест оценки дефицита магния в модификации Е.А. Тарасова с соавт. [8]. Использованный в исследовании опросник представлен в таблице 5.

Таблица 5.

Тест оценки ДМ в модификации Е.А. Тарасова с соавт.

№	Вопрос	Варианты ответа	Баллы
1	У вас всегда сухие руки?	А. Чаще они бывают влажными	2
		Б. Да	0
		В. Когда как	1
2	Вы соблюдаете низкокалорийную диету?	А. Да, постоянно	2
		Б. Иногда	1
		В. Никогда	0
3	Вы употребляете спиртное?	А. Регулярно	2
		Б. Практически никогда	0
		В. Только по праздникам	1
4	Ночами у вас бывают судороги в мышцах ног?	А. Практически никогда	0
		Б. Очень часто	2
		В. Иногда	1
5	Вы едите зеленые овощи (шпинат, зеленая фасоль, листовая свекла) реже 3 раз в неделю даже летом?	А. Да	2
		Б. Нет	0
		В. Когда как	1
6	У вас бывают ощущения перебоев в работе сердца?	А. Никогда	0
		Б. Крайне редко	1
		В. Да, часто	2
7	Вы легко реагируете на любые стрессы?	А. Всегда	2
		Б. Иногда такое случается	1
		В. Меня невозможно вывести из себя	0
8	Вы едите бобовые и масляные продукты реже 1 раза в месяц?	А. Когда как	1
		Б. Да	2
		В. Нет, чаще	0
9	Вас мучают за поры или диарея (поносы)?	А. Да, очень часто	2
		Б. Случается время от времени	1
		В. Никогда	0
10	Вы всегда едите все с белым хлебом?	А. Не всегда	1
		Б. Только с ним	2
		В. Нет, только с черным	0
11	Бываете ли Вы раздражительны и плаксивы?	А. Да, достаточно часто, без повода	3
		Б. Только по серьезным поводам	2
		В. Нет, спокойствие сохраняется даже в трудных ситуациях	0
12	Выбирая продукты, вы обращаете внимание на содержание в них минеральных веществ?	А. Непременно	0
		Б. Не всегда	1
		В. Никогда	2

Если сумма баллов, набранная пациентом, укладывалась в диапазон от 0 до 9, то у пациента признавалось отсутствие проявлений ДМ. Сумма баллов от 10 до 15 интерпретировалась как наличие умеренных проявлений ДМ. При сумме баллов от 16 до 25 признавалось наличие выраженных проявлений ДМ.

Оценка клинических проявлений вегетативной дисфункции была проведена с использованием опросника А.М. Вейна (табл. 6) [6].

Таблица 6.

Опросник А.М. Вейна для оценки клинических проявлений
вегетативной дисфункции

	Да	Нет	Баллы
1. Отмечаете ли Вы (при любом волнении) склонность к: а) покраснению лица? б) побледнению лица?	Да Да	Нет Нет	3 3
2. Бывает ли у Вас онемение или похолодание: а) пальцев кистей, стоп? б) целиком кистей, стоп?	Да Да	Нет Нет	3 4
3. Бывает ли у Вас изменение окраски (побледнение, покраснение, синюшность): а) пальцев кистей, стоп? б) целиком кистей, стоп?	Да Да	Нет Нет	5 5
4. Отмечаете ли Вы повышенную потливость? В случае ответа «Да» подчеркните слово «постоянная» или «при волнении»	Да	Нет	4
5. Бывают ли у Вас часто ощущения сердцебиения, «замирания», «остановки сердца»?	Да	Нет	7
6. Бывают ли у Вас часто ощущения затруднения при дыхании: чувство нехватки воздуха, учащенное дыхание? В случае ответа «Да» уточните: при волнении, в душном помещении (подчеркните нужное слово)	Да	Нет	7
7. Характерно ли для Вас нарушение функции желудочно-кишечного тракта: склонность к запорам, поносам, «вздутиям» живота, боли?	Да	Нет	6
8. Бывают ли у Вас обмороки (потеря внезапно сознания или чувство, что можете его потерять?) Если «Да», то уточните условия: душное помещение, волнение, длительность пребывания в вертикальном положении (подчеркните нужное слово)	Да	Нет	7
9. Бывают ли у Вас приступообразные головные боли? Если «Да», уточните: диффузные или только половина головы, «вся голова», сжимающие или пульсирующие (нужное подчеркнуть)	Да	Нет	7
10. Отмечаете ли Вы в настоящее время снижение работоспособности, быструю утомляемость?	Да	Нет	5
11. Отмечаете ли Вы нарушения сна? В случае ответа «Да» уточните: а) трудность засыпания; б) поверхностный, неглубокий сон с частыми пробуждениями; в) чувство невыспанности, усталости при пробуждении утром	Да	Нет	5

Если общая сумма баллов, полученная при изучении признаков вегетативной дисфункции (ВД), превышала 15, то в таком случае у пациента признавалось наличие синдрома вегетативной дисфункции.

При комплексном исследовании вегетативного тонуса пациентов по А.М. Вейну [6] применяли оценку интегративных показателей деятельности различных функциональных систем (сердечно-сосудистой, дыхательной, ЖКТ и др.), при этом каждому показателю присваивался заранее известный балл в пользу симпатической или парасимпатической реакции (максимальная сумма баллов 233). В том случае, если сумма баллов, свидетельствующих о симпатической реакции, совпадала с суммой баллов, отражающих парасимпатическую реакцию, то признавался эйтонический статус пациентов. Значительное преобладание парасимпатических баллов над симпатическими позволяло сделать вывод о наличии у пациентов ваготонии, а симпатических на парасимпатическими – симпатикотонии.

Всем пациентам были определены рост и вес с последующим расчетом индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле:

$$ИМТ = вес (кг) / рост (м)^2 \quad (1)$$

Оценку функционального класса сердечной недостаточности проводили с использованием теста шестиминутной ходьбы. Тест выполнялся в коридоре длиной 70 метров в первой половине дня. Задача пациента состояла в прохождении максимально возможного расстояния за 6 минут в комфортном темпе. В случае появления одышки или слабости пациент мог снизить темп или остановиться для отдыха. По результатам теста оценивали пройденную дистанцию и степень выраженности одышки по модифицированной 10-балльной шкале Борга. Расстояние, пройденное пациентом, интерпретировали с учетом критериев классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA): НК 0 – пройдено > 551 м; I ф.к. – пройдено 426-550 м, ограничений в физической активности нет, обычная физическая нагрузка не сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением; II ф.к. – пройдено 301–425 м, незначительное

ограничение физической активности, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением; III ф.к. – пройдено 151–300 м, заметное ограничение физической активности, физическая активность меньшей интенсивности, чем привычная, сопровождается появлением симптомов; IV ф.к. – пройдено менее <150 м, невозможно выполнить какую-либо физическую нагрузку без появления дискомфорта, симптомы присутствуют в покое.

2.3.2 Методы лабораторного обследования

Стандартный спектр биохимических исследований, включая определение креатинина, общего холестерина и его фракций, был проведен с использованием аппаратного комплекса Интегра 400+ (Hoffmann–La Roche, Швейцария). Клиренс креатинина (мл/мин) рассчитывался по формуле Cockcroft-Gault:

$$\text{Клиренс креатинина (мл/мин)} = 88 \times (140 - \text{возраст}) \times \text{массу тела (кг)} / \text{креатинин сыворотки (мкмоль/л)} \times 72 \times [0,85 \text{ для женского пола}] \quad (2)$$

Для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) использовалась формула СКD-EPI (мл/мин/1,73 м²):

$$141 \times \text{мин}(\text{СКр/к}, 1)^\alpha \times \text{макс}(\text{СКр/к}, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Возраст}} [\times 1,018 \text{ для женщин}] \quad (3),$$

где СКр – концентрация креатинина в сыворотке крови (в мг/дл), к – коэффициент, равный 0,7 для женщин и 0,9 для мужчин, α – коэффициент, равный -0,329 для женщин и -0,411 для мужчин, мин – минимальное значение СКр/к или 1, макс – максимальное значение СКр/к или 1.

Стадия хронической болезни почек определялась по СКФ с использованием классификации KDIGO: С1 – СКФ > 90 мл/мин/1,73 м², С2 – СКФ = 60 – 89 мл/мин/1,73 м², С3А – СКФ = 45–59 мл/мин/1,73 м², С3Б – СКФ = 30–44 мл/мин/1,73 м², С4 – СКФ = 15–29 мл/мин/1,73 м², С5 – СКФ < 15 мл/мин/1,73 м².

Определение магния в цельной крови проводилось методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (МС-ИСП) на базе ЦКП УрО РАН «Геоаналитик». Для этого отбирали 1 мл цельной венозной крови и проводили ее разложение в закрывающихся тefлоновых бюксах объемом 20 мл. К навескам препаратов цельной крови приливали 1 мл 14М азотной кислоты и выдерживали на холоде в течение 30 минут. При этом наблюдалось образование темной пены на поверхности раствора. После окончания реакции проводили смыв с внутренних стенок бюксов и добавляли 0,1 мл 3% перекиси водорода. Через 15 минут белая пена и бурые хлопья, образовавшиеся в растворе, постепенно оседали на дно, после чего реакция считалась завершенной. Далее бюксы с образцами выдерживали на плитке при температуре 80°C до растворения хлопьев и, добавив 1 мл 14М азотной кислоты и 0,1 мл 3% перекиси водорода, повторно прогревали при этой же температуре в течение 15 минут для гомогенизации растворов. Остывшие растворы количественно переносили в полипропиленовые контейнеры объемом 50 мл и добавляли 10 мкг/л индия (элемента внутреннего стандарта), затем доводили до метки ультрачистой водой. Измерения микроэлементного состава были проведены на квадрупольном ИСП-масс-спектрометре NexION 300S (Perkin Elmer). Все измерения проводились в режиме количественного анализа с построением градуировочных кривых (мультиэлементные стандартные растворы PerkinElmer Instruments).

Для определения кальция, магния, фосфора в плазме крови 3,5 мл цельной венозной крови помещали в пробирки с крышкой и центрифугировали в течение 5 минут на скорости 3000 оборотов в минуту. Далее шприцом отбирали плазму крови для последующего проведения анализа на внеклеточное содержание кальция, магния, фосфора с использованием набора стандартизированных реактивов «Кальций-Ново», «Магний-Ново» и «Фосфор-Ново» (Вектор-Бест, Новосибирск) в соответствии с прилагаемой методикой. Спектрофотометрическое

определение проводили на ультрафиолетовом спектрофотометре фирмы «Lekі» (Финляндия).

Полученная в ходе центрифугирования плазма крови использовалась для измерения осмолярности и определения содержания свободных жирных кислот (СЖК). Измерение осмолярности плазмы крови проводилось при помощи криоскопического медицинского осмометра ОСКР-1М (Крисмас-центр, Москва). Для определения содержания СЖК в плазме крови применяли метод, основанный на взаимодействии жирных кислот с медь-триэтаноловым реактивом с образованием медных солей жирных кислот, которые дают окрашенное комплексное соединение с этилдитиокарбаматом. Для этого 0,5 мл сыворотки крови в разведении 1 к 5 помещали в пробирки объемом 10 мл, добавляли 5 мл хлороформа и 2,5 мл медного реактива, содержащего 1 М раствор уксусной кислоты, 6,45 % раствор нитрата меди (II) и 1 М раствор триэтанолamina в соотношении 1:10:9. Далее пробирки закрывали полиэтиленовыми пробками, встряхивали содержимое в течение 3 мин и проводили центрифугирование в течение 15 мин при скорости 3000 оборотов в минуту. Содержимое пробирки разделялось на 3 фазы: медный раствор (водная фаза), белковая фаза и нижняя - органическая фаза. 3 мл органической фазы отбирали в отдельную пробирку с помощью шприца с длинной иглой и добавляли 0,5 мл 0,1 % раствора диэтилдитиокарбамата натрия в н-бутаноле. Спектрофотометрию полученного раствора с окрашенным комплексным соединением проводили при длине волны 445 нм. Для построения градуировочных зависимостей использовали 0,5 мл стандартного раствора, содержащего 12,8 мг пальмитиновой кислоты в 50 мл хлороформа, который разбавляли в 12, 10, 8, 4 и 2 раза. Контрольный опыт осуществлялся по вышеуказанному алгоритму с использованием 0,5 мл стандартного раствора пальмитиновой кислоты [17].

Отделенные центрифугированием форменные элементы крови прокаливали в течение 2 часов в муфельной печи при температуре 800 °С. Прокаленный остаток растворяли при нагревании в концентрированной

соляной кислоте, затем полученный раствор использовался для определения внутриклеточного кальция, магния, фосфора с использованием выше указанных стандартных реактивов «Кальций-Ново», «Магний-Ново» и «Фосфор-Ново». После определения содержания элементов в плазме крови и внутриклеточно рассчитывался кальциево-магниевый индекс (КМИ) как частное от деления содержания внутри- или внеклеточного кальция на содержание внутри-или внеклеточного магния, соответственно.

Комплексообразующую активность растворов различных ИПП - эзомепразола, пантопразола, рабепразола и омепразола по отношению к катионам магния осуществляли авторским методом (патент на изобретение РФ № 2712048 от 24.01.2020) на ультрафиолетовом спектрофотометре фирмы «Lekі» (Финляндия). В основе метода лежит турбидиметрическое определение величины светопропускания в ходе гетерогенной реакции образования фосфатов магния в присутствии анализируемого лекарственного препарата или без него. Формирование гетерогенной фазы гидрофосфатов и фосфатов магния происходило при добавлении раствора сульфата магния в фосфатный буфер со значением рН в диапазоне 8,2-8,3 (контрольный опыт). Лекарственный препарат, добавленный в систему, затруднял образование гетерогенной фазы за счет комплексообразующего взаимодействия с катионами магния, что в сравнении с контрольным опытом влекло за собой изменение светопропускания на определенную величину (основной опыт). При снижении светопропускания в системе, содержащей анализируемый лекарственный препарат, на величину, превышающую значение в контрольном опыте, проводили разбавление раствора лекарственного препарата не менее, чем в 2 раза. В качестве стандарта для сравнения использовали известный в аналитической химии комплексообразователь - динатриевую соль этилендиаминтетраусусной кислоты (трилон Б).

После осуществления измерений величин светопропускания в контрольном, основном опытах и опыте со стандартом проводили расчет

коэффициента комплексообразующей активности ($K_{ка}$) по следующей формуле:

$$K_{ка} = \frac{C_{\text{станд.}} (\Delta T_{\text{контр.}} - \Delta T_{\text{осн.}})}{C_{\text{осн.}} (\Delta T_{\text{контр.}} - \Delta T_{\text{станд.}})} \quad (3), \text{ где}$$

$K_{ка}$ – коэффициент комплексообразующей активности,

$C_{\text{станд.}}$, мг/л (по ООУ) – концентрация лиганда в опыте со стандартом в перерасчете на ООУ, которая за счет комплексообразующего взаимодействия с магнием препятствует образованию гетерогенной фазы,

$C_{\text{осн.}}$, мг/л (по ООУ) – концентрация анализируемого лекарственного препарата в основном опыте в перерасчете на ООУ, которая за счет комплексообразующего взаимодействия с магнием затрудняет образование гетерогенной фазы,

$\Delta T_{\text{контр.}}$, % – изменение величины светопропускания в гетерогенной системе, не содержащей органических лигандов (контрольный опыт),

$\Delta T_{\text{осн.}}$, % – изменение величины светопропускания в гетерогенной системе, содержащей анализируемый лекарственный препарат (основной опыт),

$\Delta T_{\text{станд.}}$, % – изменение величины светопропускания в опыте со стандартом.

2.3.3 Методы инструментального обследования

Регистрация электрокардиограммы осуществлялась в 12 отведениях со скоростью записи 50 мм/сек в соответствии со стандартной клинической практикой. Для оценки наличия кардиомиопатии левого предсердия на ЭКГ оценивали интервал PR, максимальную длительность и дисперсию зубца P, а также отклонение терминального отрезка зубца [55, 112, 113]. Интервал PR определяли как расстояние от начала зубца P до начала зубца R во II стандартном отведении. Значение интервала PR, превышающее 200 мсек, рассматривалось как критерий наличия у пациента предсердной кардиомиопатии. Определение максимальной длительности зубца P проводили в отведениях II, III, aVF и V1 с последующим выбором

максимального значения. В качестве критерия наличия предсердной кардиомиопатии использовалось значение максимальной длительности зубца Р, превышающее 110 мсек. Дисперсию зубца Р рассчитывали как разность между максимальным и минимальным значениями длительности зубца Р, определенными в 12 отведениях. Значение дисперсии зубца Р более 40 мсек рассматривалось в качестве критерия предсердной кардиомиопатии. Отклонение терминального отрезка зубца Р определяли в отведении V1 как произведение длительности отрицательного колена зубца Р на глубину отрицательного колена зубца Р. Наличие предсердной кардиомиопатии признавалось при значении показателя отклонения терминального отрезка зубца Р, превышающего 40 единиц.

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате VIVID 3 (General Electric, США) с использованием датчика 3S по стандартной методике, рекомендованной АНА, ASE, ESC [20,115]. Изображения регистрировали в М- и В-режимах, а также в импульсно-волновом и тканевом доплеровском режиме с последующим сохранением в цифровом формате для покадрового анализа исследуемых параметров сердечной деятельности в режиме реального времени. Показатели, полученные при проведении эхокардиографии, были использованы для оценки массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), его систолической и диастолической функций, а также объема и функции левого предсердия (ЛП).

Для вычисления массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) руководствовались формулой, предложенной ASE:

$$ММЛЖ = 0,8 \times (1,04 \times [(КДР + ТЗСд + ТМЖПд)^3 - (КДР)^3]) + 0,6 \text{ грамм} \quad (4).$$

Полученное значение ММЛЖ индексировали к росту в степени 2,7 по формуле Simone:

$$ИММЛЖ = ММЛЖ / \text{рост}^{2,7} (\text{г}/\text{м}^{2,7}) \quad (5),$$

при этом значение, превосходящее 44 г/м^{2,7} у женщин и 48 г/м^{2,7} у мужчин, считали пороговым для определения гипертрофии миокарда ЛЖ.

Из показателей систолической функции ЛЖ определяли фракцию выброса (%), используя модифицированный двухплоскостной метод Симпсона. Для этого, используя апикальные 4- и 2-камерные сечения, очерчивали границу эндокарда ЛЖ в систолу и в диастолу в двух взаимно перпендикулярных плоскостях, а далее программное обеспечение аппарата подразделяло очерченную область на отдельные слои с расчетом объема каждого из них и последующим определением фракции выброса.

Для оценки диастолического наполнения ЛЖ использовали показатели импульсно-волновой и постоянной доплерографии, регистрируя трансмитральный и транстрикуспидальный потоки [115]. Для этого в апикальной четырехкамерной позиции определяли:

1. Пиковую скорость ранне-диастолического наполнения ЛЖ (E, м/с);
2. Пиковую скорость поздне-диастолического наполнения ЛЖ (A, м/с);
3. Отношение пиковой скорости ранне-диастолического наполнения ЛЖ к пиковой скорости поздне-диастолического наполнения ЛЖ (E/A, усл. ед.).

С помощью режима тканевой доплерографии регистрировали следующие параметры диастолической функции ЛЖ:

1. пиковую скорость раннего расслабления миокарда в области латеральной части фиброзного кольца митрального клапана (Ea, м/с);
2. отношение пиковой скорости ранне-диастолического наполнения ЛЖ к пиковой скорости расслабления миокарда в фазу раннего наполнения левого желудочка (E/Ea, усл. ед.). Также в апикальной четырехкамерной позиции определяли время замедления пиковой скорости ранне-диастолического наполнения ЛЖ - decelerationtime (DT) [19].

В качестве эхокардиографических критериев кардиомиопатии левого предсердия (ЛП) нами были определены размеры, минимальный, максимальный и пре-А объемы ЛП, а также индекс ЛП. Для измерения объемов применяли эллипсоидную модель, которая предполагает, что ЛП может быть представлено в виде вытянутого эллипса с объёмом, равным $4\pi/3 * (L/2) \times D(1/2) \times (D2/2)$, где L — длина длинной оси (эллипсоид); D1 и

D2 — ортогональные поперечные размеры ЛП. При этом объем ЛП рассчитывался по биплановой формуле «диаметр –длина», где передне-задний размер левого предсердия из парастернальной позиции по длинной оси соответствовал D1, медиально-латеральный размер по парастернальной короткой оси - D2, а верхне-нижний размер из четырёхкамерной апикальной позиции - L. Для определения объемов ЛП использовали запись, синхронизированную с ЭКГ. При этом минимальный объем ЛП оценивали по изображению, на котором четко визуализировались закрытые створки митрального клапана, что соответствовало промежутку от окончания зубца Р до начала комплекса QRS на ЭКГ. В качестве критерия предсердной кардиомиопатии считали значение минимального объема левого предсердия, превышающее 20 мл. Пре-А объем ЛП оценивали по кадру, предшествующему началу зубца Р на ЭКГ. Максимальный объем ЛП определяли в фазу максимального расслабления предсердий, что соответствовало окончанию зубца Т на ЭКГ. В последующем, значение максимального объема ЛП использовали для расчета индекса объема левого предсердия по следующей формуле:

$$\text{Индекс объема ЛП} = \text{макс. объем ЛП} / \text{площадь поверхности тела} \\ (\text{м}^2) \quad (6).$$

Исходя из результатов исследования ENGAGE AF-TIMI 48, значение индекса объема ЛП, превышающее 29 мл/м², считали критерием наличия у пациента кардиомиопатии ЛП.

В целях оценки функции ЛП определяли следующие показатели:

1. Общую фракцию изгнания ЛП (ОФИ ЛП)

$$\text{ОФИ ЛП} = (\text{Макс. объем ЛП} - \text{Мин. объем ЛП}) / \text{Макс. объем ЛП} \quad (7);$$

2. пассивную фракцию изгнания ЛП (ПФИ ЛП)

$$\text{ПФИ ЛП} = (\text{Макс. объем ЛП} - \text{Пре-А объем ЛП}) / \text{Макс. Объем ЛП} \quad (8);$$

3. активную фракцию изгнания ЛП (АФИ ЛП)

$$\text{АФИ ЛП} = (\text{Пре-А объем ЛП} - \text{Мин. объем ЛП}) / \text{Пре-А объем ЛП} \quad (9).$$

Критерием снижения сократительной функции ЛП считали показатель общей фракции изгнания менее 45% [8].

В качестве дополнительного показателя, характеризующего изменение функции ЛП, использовали индекс экспансии ЛП, определяемый по формуле:

$$ИЭ\ ЛП = (\text{Макс. объем ЛП} - \text{Мин. объем ЛП}) / \text{Мин. объем ЛП} (10).$$

Значение индекса, превышающее 90%, рассматривалось как нормативное [19].

Для снижения вероятности ошибки, вызванной погрешностью измерений, использовали значения, полученные при оценке параметров в трех последовательных сердечных циклах.

Ультразвуковое исследование сосудов головы и шеи, а также органов брюшной полости проводили по стандартному протоколу с использованием аппарата VIVID 3 (General Electric, США).

Исследование толерантности к физической нагрузке проводили на автоматизированном «тредмил-комплексе» Т-2000 (General Electric, США) по протоколу Ramp, используя постоянно возрастающую нагрузку до уровня субмаксимальной ЧСС (85% от максимальной возрастной нормы). Наличие ДСУ у исследуемых пациентов несколько изменяло стандартный протокол нагрузочного тестирования с учетом невозможности достижения субмаксимальной ЧСС. В данном случае, в ходе нагрузочного тестирования мы в первую очередь ориентировались на отсутствие клинических (болевого синдром, одышка) и электрокардиографических (смещение сегмента ST, отрицательные зубцы Т, индукция нарушений сердечного ритма) проявлений коронарной недостаточности. Недостижение субмаксимальной ЧСС расценивалось как дополнительный критерий, позволяющий верифицировать хронотропную недостаточность синусового узла.

Проведение ХМ ЭКГ осуществляли с помощью аппаратно-программного комплекса «Кардиотехника-07-3/12» (Инкарт, Санкт-Петербург). При анализе variability сердечного ритма использовали

генеральную выборку интервалов R-R вне пароксизма ФП с последующим определением следующих показателей: циркадного индекса (ЦИ), SDNN - стандартного отклонения всех нормальных синусовых интервалов R-R, PNN50% - процента соседних интервалов R-R, различающихся более, чем на 50 мсек и rMSSD - среднеквадратичного отклонения различий между интервалами сцепления соседних интервалов R-R.

Статистическая обработка результатов проводилась в программном пакете SPSS 16.0. Проверка наличия нормального распределения осуществлялась с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Описательная статистика включала расчет долей от целого (%), медианы (Me), 25 и 75-го перцентилей (25% ÷ 75%). Для оценки достоверности межгрупповых различий в независимых выборках использовали U-критерий Манна-Уитни, для связанных выборок – критерий Уилкоксона. Корреляционные связи между парами количественных признаков оценивали с помощью коэффициента Спирмена. Определение независимых предикторов осуществлялось с помощью метода множественной линейной регрессии. Для сравнений ошибка первого рода признавалась статистически значимой при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Особенности клинического статуса пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ДСУ неишемического генеза

В таблице 7 представлены клинические характеристики пациентов из основной группы, продемонстрировавшие различия при изучении их в сопоставлении с пациентами из группы сравнения.

Таблица 7.

Клинические характеристики, различающиеся в группах

Характеристики	Группы		P
	Основная	Сравнения	
ТИА «+», n (%)	9 (28)	0 (0)	0,004
ЖКБ в анамнезе «+», n (%)	16 (50)	4 (15)	0,006
Эрозии ДПК, n (%)	17 (53)	5 (19)	0,009
ИМТ, кг/м ²	29,5 (27,1÷31,6)	27,6 (24,9÷29,1)	0,01
CHA2DS2-VASc, балл	3,2 (2,1÷4)	-	-
HAS-BLED, балл	1,9 (1÷2,6)	-	-

Из представленных результатов следует, что в группе пациентов с наличием ДСУ и пароксизмальной формой ФП анамнестически чаще выявлялось наличие транзиторной ишемической атаки (ТИА), причем различия с пациентами из группы сравнения оказались статистически достоверными ($p=0,004$).

С целью установления возможных причин возникновения ТИА у пациентов из основной группы нами было дополнительно проведено ультразвуковое исследование сосудов брахиоцефальной зоны (БЦА), а также определение липидного спектра. В основной группе толщина комплекса

интима-медиа у пациентов составила 0,81 (0,7÷0,91), в то время как в группе сравнения - 0,79 (0,69÷0,9), $p=0,42$. У 8 (25%) пациентов из основной группы были диагностированы начальные признаки атеросклероза БЦА, в группе сравнения данные изменения БЦА наблюдались у 7 (21%) пациентов ($p=0,85$). В нашем исследовании ни у одного пациента из исследуемых групп не было выявлено нарушений кровотока по БЦА, обусловленных гемодинамическими значимыми стенозами внутренних или наружных сонных артерий. По показателям липидного обмена содержание общего холестерина у пациентов из основной группы составило 4,3 (3÷5,1) ммоль/л, против 4,1 (3,1÷5) в группе сравнения ($p=0,52$). При этом содержание холестерина липопротеидов низкой плотности в основной группе определялось на уровне 1,98 (1,6÷2,4) ммоль/л, против значения 2,12 (1,67÷2,5) ммоль/л в группе сравнения. ($p=0,35$).

Данные о частоте встречаемости пароксизмов ФП у пациентов из основной группы представлены на рисунке 5.

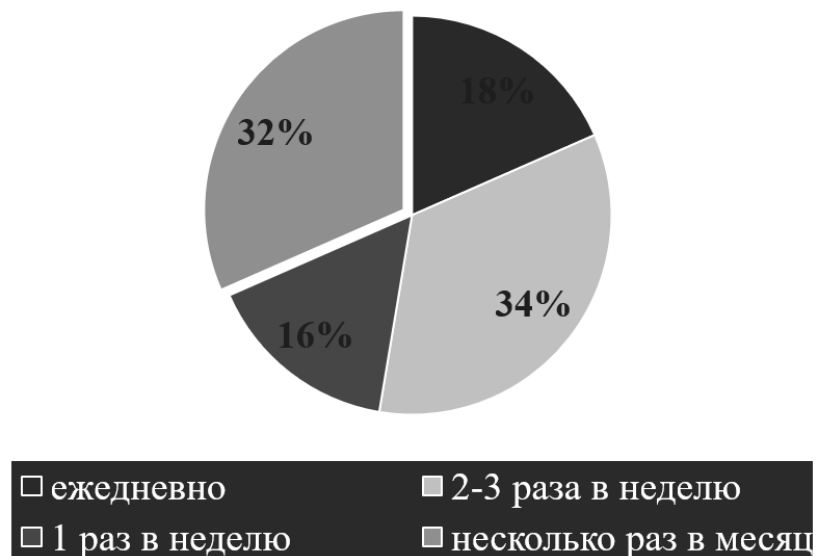


Рис. 5 Частота встречаемости пароксизмов ФП у пациентов основной группы

У 10 (32%) обследованных пациентов из основной группы частота возникновения симптомных пароксизмов ФП составила 1-2 раза в месяц, у 11 (34%) - 2-3 раза в неделю, у 5 (16%) - 1 раз в неделю. 6 (18%) пациентов

ощущали ежедневные симптомы, связанные с пароксизмальной формой ФП, что существенно снижало их качество жизни. Как правило, наблюдалось спонтанное купирование пароксизмов ФП.

В связи с тем, что у пациентов из основной группы имела место пароксизмальная форма ФП, мы полагаем, что кардиоэмболический генез ТИА у 9 (28%) пациентов в данной группе представляется наиболее вероятным. С учетом балла, определенного по шкале CHA₂DS₂-VASc, всем пациентам из основной группы в целях профилактики тромбоэмболических осложнений были назначены прямые оральные антикоагулянты.

У 16 из 32 (50%) пациентов из основной группы была выявлена ЖКБ, при этом у 7 (21%) пациентов ранее было проведено оперативное лечение ЖКБ в объеме холецистэктомии. У 9 (28%) пациентов в основной группе по данным УЗИ органов брюшной полости наблюдался хронический калькулезный холецистит. Стоит отметить, что частота встречаемости ЖКБ в группе сравнения статистически значимо оказалась ниже - 4 из 26 (15%), $p=0,006$.

По данным ФГДС исследования у 17 из 32 пациентов из основной группы (53%) диагностированы хеликобактер-негативные эрозии двенадцатиперстной кишки, потребовавшие в последующем назначения ингибиторов протонной помпы. В группе сравнения из 26 пациентов эрозии ДПК наблюдались лишь у 5 человек (19%), статистические различия между группами оказались достоверными ($p=0,009$).

Стоит отметить, что пациенты из основной группы имели также статистически значимое увеличение индекса массы тела при сопоставлении их с пациентами из группы сравнения: 29,5 (27,1÷31,6), против 27,6 (24,9÷29,1), $p=0,01$.

Найденные клинические особенности характеризует основную группу пациентов как имеющую очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений с одной стороны, а с другой - как представляющую интерес в

плане наличия вегетативных нарушений, сопряженных с установленной патологией гастро-дуоденальной зоны, ЖКБ, увеличением ИМТ.

Известно, что данные клинические состояния способны существенно увеличивать ирритацию блуждающего нерва [3,25,28], приводящую к возникновению парадоксальных хронотропных влияний в регуляции сердечного ритма, а также укорочению потенциала действия предсердной ткани [62,118]. Активация правого блуждающего нерва, воздействующего на синусовый узел, рассматривается как важное звено в патогенезе обсуждаемой в работе особой формы ДСУ – синдрома тахи-брадикардии [77]. В этой связи, в ходе первичного аритмологического приема, нами были проведены клиническая оценка выраженности вегетативной дисфункции (ВД), а также комплексное исследование тонуса вегетативной нервной системы по А.М. Вейну.

Общий балл ВД, рассчитанный у пациентов из основной группы, составил 34,5 (27,25÷40), против полученных 22,5 (19÷24,25) баллов у пациентов из группы сравнения ($p=0,002$). Согласно суммарному баллу, полученному при комплексном исследовании вегетативного тонуса пациентов, в основной группе чаще определялась ваготония. Балл, свидетельствующий о преобладании парасимпатических реакций в регуляции функциональных систем, у пациентов из основной группы составил 152 (141÷163), в то время как в группе сравнения - 120 (111÷132); последний больше свидетельствовал об эйтонии ($p<0,001$).

В структуре поиска дополнительных характеристик пациентов также была проведена оценка клинических проявлений дефицита магния (ДМ). В основной группе значение общего балла, полученного в ходе тестирования на наличие ДМ, составило 17,5 (14÷19,8), против 12 (10,75÷14) баллов в группе сравнения ($p<0,001$).

Рисунок 6 отражает найденные различия между группами по показателям ВД и ДМ.

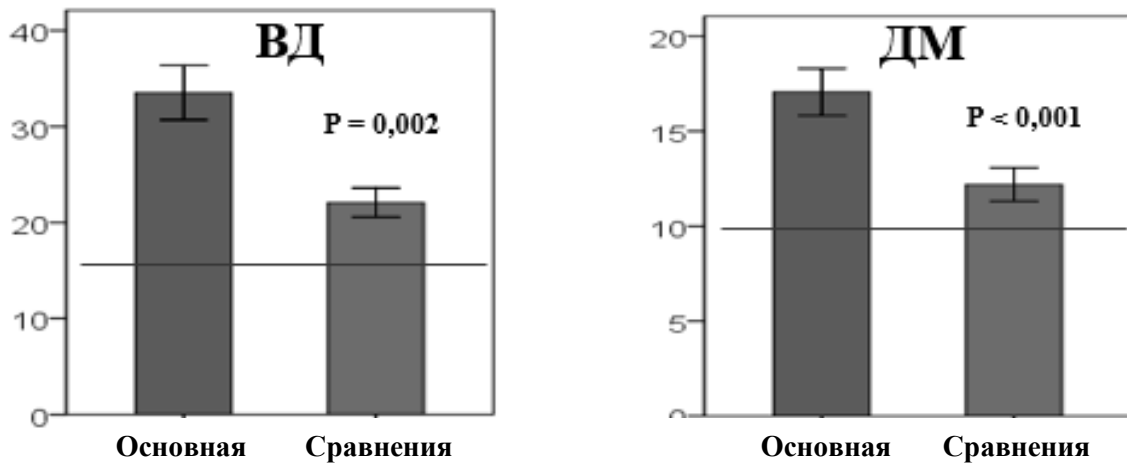


Рис. 6 Оценка клинических проявлений вегетативной дисфункции и дефицита магния

Из представленных данных следует, что пациенты с пароксизмальной формой ФП на фоне ДСУ, по сравнению с пациентами с ДСУ без пароксизмальных нарушений сердечного ритма, значительно чаще испытывали проявления вегетативной дисфункции, причем выраженность последней сильно коррелировала с уровнем клинических проявлений дефицита магния (коэффициент корреляции Спирмена 0,775, $p=0,001$).

Возможными патогенетическими взаимосвязями между ВД и ДМ стоит считать разнонаправленные влияния симпатической и вагусной активации на изменение амплитудных параметров потенциала действия кардиомиоцитов, сопряженных с изменением транзиентов внутриклеточного кальция и магния [57,130]. Кроме того, известно, что в противовес активации блуждающего нерва формируется усиление симпатoadреналового ответа, способствующего дополнительному выведению магния [8].

Подводя итог вышесказанному, стоит отметить, что найденные клинические особенности пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ДСУ неишемического генеза позволяют обратить особое внимание на проблему формирования ваготонии, способствующей развитию изучаемой аритмологической патологии.

3.2 Электро- и эхокардиографические характеристики пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ДСУ неишемического генеза

В ходе обследования пациентов из исследуемых групп после регистрации электрокардиограмм в 12 отведениях на синусовом ритме был проведен анализ ЭКГ-маркеров кардиомиопатии левого предсердия. Данные представлены в таблице 8.

Таблица 8.

Анализ ЭКГ-маркеров кардиомиопатии левого предсердия

Показатель	Группы		Р
	Основная	Сравнения	
Частота сердечных сокращений, уд./мин.	52,1 (46,5÷56,2)	49,8 (44,1÷54,1)	0,15
Длительность PR интервала на ЭКГ, мсек	178,2 (157,3÷195,4)	174,1 (154,8÷190,2)	0,57
Максимальная длительность зубца Р, мсек	128 (119,25÷135)	101 (97÷105,25)	0,002
Отклонение терминального отрезка зубца Р в отведении V1, мсек × мм	52 (49÷56,75)	30 (27,5÷35,25)	0,001
Дисперсия зубца Р, мсек	51 (47,25÷54,75)	31,5 (26,75÷36,25)	<0,001

Статистически значимыми оказались различия между группами по показателям максимальной длительности зубца Р, отклонения терминального отрезка зубца Р в отведении V1 и дисперсии зубца Р, что позволило выявить наличие ЭКГ признаков кардиомиопатии левого предсердия у пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ДСУ. Достоверных различий по показателям ЧСС и длительности PR интервала между группами выявить не удалось.

В дополнение к электрокардиографии в качестве подтверждающего метода, позволяющего более точно верифицировать наличие кардиомиопатии левого предсердия у обследованных пациентов, использовали эхокардиографию. Показатели, характеризующие структурно-геометрические и функциональные показатели левого предсердия у пациентов в исследуемых группах, представлены в таблице 9.

Таблица 9.

Особенности структурно-геометрических и функциональных показателей левого предсердия у пациентов из исследуемых групп по данным эхокардиографии

Признак	Группа		Р
	Основная	Сравнения	
Ширина ЛП, см	4,5 (4,1÷4,8)	3,7 (3,5÷4,0)	0,002
Длина ЛП, см	5,3 (5÷5,4)	4,5 (4,2÷5,1)	<0,001
Макс. объем ЛП, мл	78,4 (64,7÷92,5)	55,2 (47,3÷65,6)	0,012
Мин. объем ЛП, мл	52,1 (42,8÷63,2)	30,2 (22,1÷39,7)	0,001
Индекс ЛП, мл/м ²	42,5 (39,2÷45,6)	29,2 (25,3÷32,8)	<0,001
пре-А объем ЛП, мл	58,7 (50,1÷65,7)	36,3 (31,15÷42,5)	0,001
Общая фракция изгнания ЛП, %	32,3 (26,3÷39,1)	42 (38,2÷46,5)	0,01
Пассивная фракция изгнания ЛП, %	24,6 (19,4÷29,22)	33,2 (28,6÷39,1)	0,03
Активная фракция изгнания ЛП, %	14,50 (12,2÷16,1)	17,8 (15,4÷20,1)	0,045
Индекс экспансии ЛП, %	50,4 (42,3÷61,3)	65,2 (53÷78,3)	0,032

Из представленных результатов следует, что у пациентов из основной группы имело место статистически значимое увеличение ширины и длины левого предсердия, сопряженное с увеличением максимального, минимального и пре-А объемов, а также значения индекса левого предсердия. Наличие функциональных изменений левого предсердия у пациентов из основной группы подтверждено достоверным снижением общей, активной и пассивной фракций изгнания левого предсердия, а также индекса экспансии левого предсердия.

С учетом того, что у пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ДСУ нами были выявлены признаки наличия кардиомиопатии ЛП, полученные результаты согласуются с современными представлениями о её существенной роли в патогенетических механизмах развития ФП [4, 16, 38]. В настоящее время кардиомиопатия ЛП как патофизиологическое явление представляет собой не только комплекс структурно-архитектонических и электрофизиологических изменений данной камеры сердца, но и соответствующее нарушение его сократительной функции, способное манифестировать в виде нарушений сердечного ритма [16]. В структуре причин, приводящих к формированию кардиомиопатии ЛП, заслуживает особое внимание артериальная гипертензия, имеющая значительную распространенность в исследуемой когорте пациентов.

В таблице 10 представлены результаты исследования структурно-геометрических показателей, а также систолической и диастолической функции левого желудочка.

Таблица 10.

Особенности структурно-геометрических и функциональных показателей левого желудочка у пациентов из основной группы и группы сравнения по данным эхокардиографии

Признак	Группа		р
	Основная	Сравнения	

КДО, мл	98,7 (70,4÷116,7)	93,2 (64,8÷112,5)	0,23
КСО, мл	43,2 (32,3÷55,1)	41,3 (29,4÷52,7)	0,38
Масса миокарда ЛЖ, индексированная на рост в степени 2,7, г/м ^{2,7}	49,2 (46,4÷52,5)	44,1 (41,8÷46,1)	0,001
МЖП, см	1,2 (1÷1,3)	1 (1÷1,1)	0,01
Фракция выброса, %	61 (59÷63)	61 (59÷63)	0,95
Отношение пиковой скорости ранне-диастолического наполнения ЛЖ к пиковой скорости поздне-диастолического наполнения ЛЖ (Е/А, усл. Ед)	0,9 (0,66÷1,2)	1,1 (0,8÷1,4)	0,18
DT, мс	189 (173,2÷204,8)	174 (161,3÷192,5)	0,22
Отношение пиковой скорости ранне-диастолического наполнения ЛЖ к пиковой скорости расслабления миокарда в фазу раннего наполнения ЛЖ (Е/Еа, усл. ед)	8,1 (7,2÷9,3)	7,7 (6,5÷8,8)	0,11

Пациенты из основной группы, по сравнению пациентами из группы сравнения, имели статистически значимое увеличение массы миокарда левого желудочка, индексированной к росту в степени 2,7, а также различались по толщине межжелудочковой перегородки (МЖП). Достоверных различий по показателям систолической и диастолической функции левого желудочка в группах выявить не удалось.

Известно, что артериальная гипертензия вносит свой существенный вклад в изменение структурных, а далее и функциональных характеристик

левого желудочка. Более того, с 2018 г. в Европейских рекомендациях по артериальной гипертензии фибрилляция предсердий значится как ассоциированное с АГ клиническое состояние. Однако, анализируя взаимосвязи между левым предсердием и левым желудочком при ФП, нельзя не учитывать тот факт, что с увеличением частоты сердечных сокращений существенно снижается общая продолжительность диастолы. При этом существенно возрастает вклад систолы левого предсердия в наполнение левого желудочка. В ситуации, когда систола левого предсердия нарушена ввиду наличия предсердной кардиомиопатии, этот факт может обуславливать дальнейшие изменения в завершающей фазе диастолы левого желудочка, а, следовательно, и влиять на изменение его структурно-функциональных характеристик.

Результаты суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру позволили документировать наличие пароксизмальной формы ФП с продолжительностью пароксизмов от 5 минут до нескольких часов у всех пациентов основной группы.

Оценка вариабельности сердечного ритма вне эпизодов ФП (таблица 11) свидетельствует об усилении влияния парасимпатической нервной системы на регуляцию ритма сердца у изучаемой когорты больных.

Таблица 11.

Показатели вариабельности сердечного ритма
по данным ХМ-ЭКГ

Параметр	Группы		p
	Основная	Сравнения	
ЦИ	1 (0,92÷1,12)	1,08 (0,95÷1,15)	0,16
rMSSD, мс	30,5 (27÷34,75)	22 (19,5÷25)	0,001
PNN50, %	12 (10,25÷15)	9 (7÷11)	<0,001

SDNN, мс	155 (144,25÷163,75)	99,5 (92÷111,7)	0,003
----------	---------------------	-----------------	-------

Отличия в группах оказались статистически значимыми по показателям концентрации сердечного ритма (rMSSD) и выраженности парасимпатических влияний в регуляции сердечного ритма (PNN 50). Данные индексы являются линейными и в большей степени характеризуют ваготонический профиль ВРС.

Снижение общей variability сердечного ритма отражает показатель SDNN, при этом более ригидным оказался ритм у пациентов в группе контроля. Вероятно, что нескомпенсированность симпатического ответа в противовес активации блуждающего нерва у пациентов с синдромом тахи-брадикардии может обуславливать более высокие показатели общей variability, чем у пациентов с ДСУ без пароксизмальных нарушений сердечного ритма [130].

Значимое снижение циркадного индекса (ЦИ) в обеих группах косвенно свидетельствует снижении дневной ЧСС. В целом, профиль реализации ДСУ у пациентов основной группы был представлен в большей степени в виде нарушения функции восстановления синусового узла после пароксизмов тахиаритмий, а у пациентов в группе контроля в виде хронотропной некомпетентности.

Дополнительно стоит отметить, что между группами были получены статистически значимые различия по количеству пауз более 2500 мс (17,5 (9÷25,8), против 11 (4÷18,6), $p=0,02$).

Таким образом, у пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ДСУ неишемического генеза в ходе исследования было подтверждено наличие кардиомиопатии левого предсердия, установлено наличие признаков гипертрофии левого желудочка, увеличения толщины МЖП, а также определено усиление парасимпатических влияний в регуляции сердечного ритма.

3.3 Лабораторный статус пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ДСУ неишемического генеза

В таблице 12 представлены результаты определения осмолярности плазмы крови, плазменных концентраций СЖК, кальция, магния, фосфора (внеклеточно), содержания кальция и магния в форменных элементах (внутриклеточно), а также магния в цельной крови.

Таблица 12.

Лабораторные показатели крови пациентов из исследуемых групп

Признак	Группа		Р
	Основная	Сравнения	
Плазма крови (внеклеточно)			
Осмолярность, ммоль/кг	258 (238,2÷271,7)	284,5 (280÷289,2)	0,001
Фосфор, ммоль/л	1,25 (1,08÷1,43)	0,92 (0,87÷1,02)	<0,001
Свободные жирные кислоты, мкмоль/л	655 (580,5÷823)	416,5 (329,2÷522)	0,001
Магний, ммоль/л	0,83 (0,82÷0,84)	0,85 (0,83÷0,87)	0,124
Кальций, ммоль/л	2,18 (2,1÷2,43)	2,54 (2,39÷2,77)	0,001
КМИ	2,6 (2,5÷2,9)	3 (2,8÷3,1)	0,004
Цельная кровь			
Магний, ммоль/л	0,54 (0,46÷0,60)	0,61 (0,59÷0,64)	<0,001
Форменные элементы (внутриклеточно)			
Магний, ммоль/л	0,68 (0,53÷1,07)	1,31 (1,07÷1,44)	<0,001
Кальций, ммоль/л	3,9 (3,11÷4,87)	2,39 (2,12÷2,56)	<0,001
КМИ	4,85 (2,62÷9,3)	1,85 (1,57÷2,07)	<0,001

В плазме крови пациентов из основной группы и группы сравнения статистически значимых различий по показателю содержания внеклеточного магния выявить не удалось. Несмотря на это, параллельное определение плазменных концентраций кальция позволило установить существенное снижение содержания данного катиона в плазме крови, что в дальнейшем повлекло за собой уменьшение значения внеклеточного кальциево-магниевого индекса и осмолярности плазмы крови. Медианное значение соотношения кальция к магнию в плазме крови у пациентов основной группы составило 2,6 к 1, у пациентов из группы сравнения - 3 к 1 ($p=0,004$).

У пациентов из группы сравнения медианное значение внутриклеточного кальциево-магниевого соотношения составило 1,85 к 1, в то время как данный показатель был существенно выше у пациентов из основной группы за счет статистически значимого увеличения содержания кальция в форменных элементах и снижения внутриклеточного магния. С позиций патофизиологии данный факт можно объяснить тем, что у пациентов с ДСУ при наличии пароксизмальной формы ФП на фоне активации блуждающего нерва первоначально преобладает профиль брадикардии, созависимый со снижением внутриклеточного магния. Далее происходит активация парадоксальных хронотропных влияний на ритм сердца, реализуемых в виде развития феномена «поствагусной тахикардии», компенсаторного увеличения тонуса симпатической нервной системы, сопровождающегося увеличением содержания внутриклеточного кальция [62].

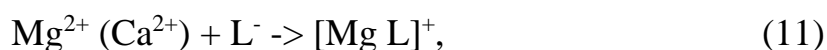
Общее содержание магния, определенное в цельной крови по результатам проведения МС-ИСП, также было достоверно ниже у пациентов из основной группы. Стоит обратить особое внимание на то, что традиционный метод определения плазменных концентраций магния не позволяет информативно оценить содержание катиона, в отличие от изучения содержания магния внутри форменных элементов и в цельной крови.

По данным корреляционного анализа, балл, полученный при использовании теста оценки дефицита магния, продемонстрировал среднюю отрицательную корреляционную взаимосвязь с содержанием магния в цельной крови (коэффициент корреляции Спирмена -0,65, $p < 0,001$), а также обнаружил умеренную отрицательную корреляцию с внутриклеточным содержанием магния (коэффициент корреляции Спирмена -0,44, $p = 0,007$). Кроме того, содержание магния в форменных элементах имеет среднюю отрицательную корреляционную взаимосвязь с частотой пароксизмов ФП до имплантации ЭКС (коэффициент корреляции Спирмена -0,51, $p < 0,001$), что важно учитывать при определении магниевых статуса пациентов. Умеренно с частотой пароксизмов ФП был связан внутриклеточный кальциево-магниевый индекс (коэффициент корреляции Спирмена 0,43, $p = 0,002$).

У пациентов из группы контроля выявлено статистически значимое снижение содержания свободных жирных кислот и фосфора (АТФ) в плазме крови, что, вероятно, является косвенным свидетельством энергодефицита, обсуждаемого при реализации ДСУ [15].

В проведенном исследовании нами было обнаружено, что на содержание магния внутри форменных элементов оказывает значимое влияние содержание свободных жирных кислот в плазме крови: чем выше плазменные концентрации СЖК, тем ниже внутриклеточное содержание магния (коэффициент корреляции Спирмена -0,57, $p < 0,001$). Тот же достоверный тренд обнаружен и для содержания магния в цельной крови, но в меньшей степени (коэффициент корреляции Спирмена -0,38, $p = 0,02$).

Выявленные зависимости позволили предположить, что на перераспределение внутрь клетки как СЖК, так и катионов кальция и магния могут оказывать влияние следующие взаимодействия:



где L – СЖК.

Если в ходе реакции происходит образование комплексных соединений преимущественно катионного (11) или анионного (13) типов, то их липофильные свойства будут менее выражены, по сравнению с комплексными соединениями, образованными по реакции (12).

Одним из методов оценки липофильности соединений является изучение их перераспределения в неполярный растворитель – хлороформ. Нами был проведен модельный эксперимент по изучению перераспределения жирных кислот (ЖК) в хлороформ при различных концентрациях СЖК, кальция и магния в исходной системе (рис. 7, рис. 8). Методологическую основу эксперимента составил способ определения СЖК [17]. В качестве контрольных растворов СЖК были использованы растворы стеариновой кислоты в этиловом спирте.

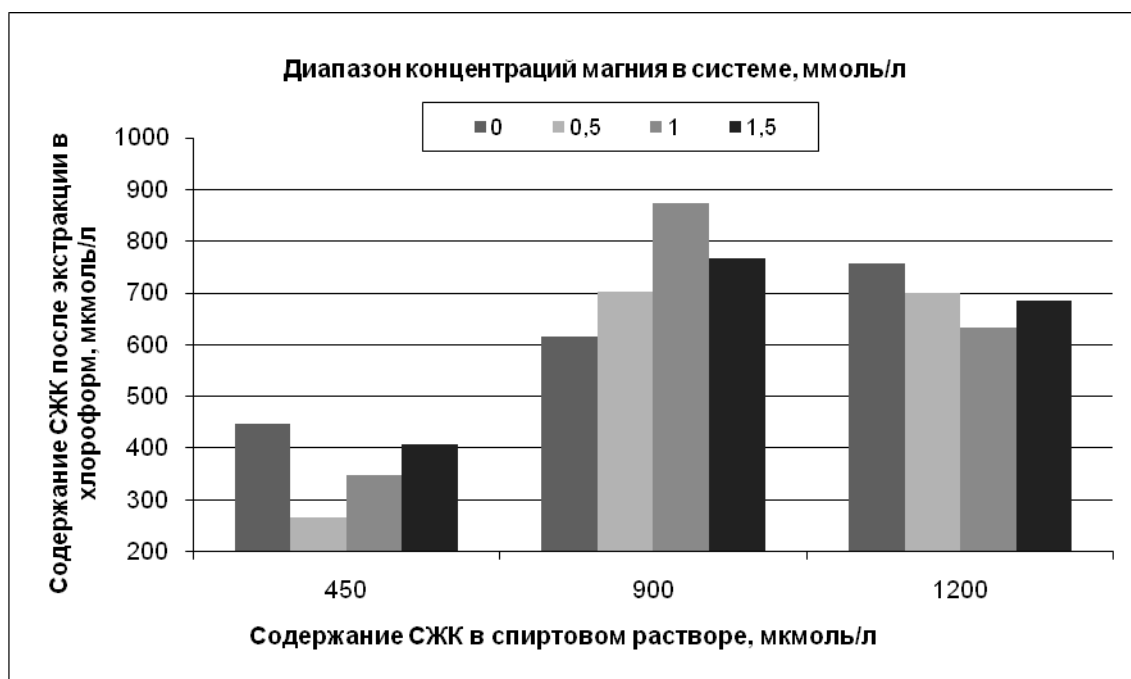


Рис. 7 Перераспределение СЖК при различном содержании магния в системе

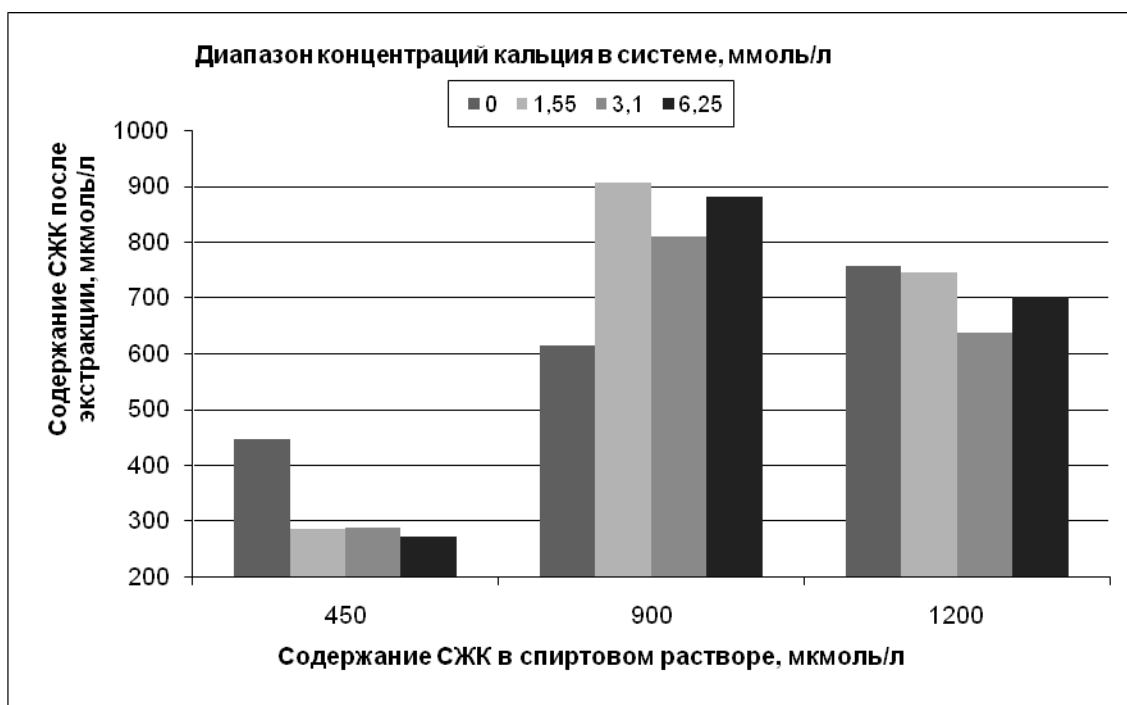


Рис. 8 Перераспределение СЖК при различном содержании кальция в системе

При содержании СЖК в количестве 900 мкмоль/л, добавление ионов магния в концентрации от 0,5 до 1,5 ммоль/л значительно увеличивало перераспределение жирных кислот (ЖК) в среду хлороформа. Увеличение содержания СЖК до 1200 мкмоль/л или снижение их концентрации до 450 мкмоль/л в исходной системе не приводило к увеличению перераспределения ЖК, несмотря на добавление различных концентраций магния. Аналогичная зависимость была получена и в экспериментах с кальцием - лишь при содержании СЖК в количестве 900 мкмоль/л, добавление ионов кальция в концентрации от 1,55 до 6,25 ммоль/л приводило к увеличению перераспределения ЖК в хлороформ. Следовательно, возможно заключить, что на перераспределение кальция и магния оказывает влияние не только исходная концентрация катионов, но и содержание СЖК. Выявленные взаимосвязи возможно использовать для дальнейшей разработки мер коррекции и профилактики дефицита магния у пациентов аритмологического профиля.

Таким образом, у пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ДСУ неишемического генеза обнаруживаются изменения в электролитном статусе, обусловленные выраженной внутриклеточной гипомагниемией, а также закономерным увеличением содержания внутриклеточного кальция. Показатель содержания магния в форменных элементах крови имеет среднюю отрицательную корреляционную взаимосвязь с частотой возникновения пароксизмов ФП.

3.4 Влияние ингибиторов протонной помпы на развитие гипомagneмии у подгруппы пациентов с эрозиями ДПК и наличием пароксизмальной формы ФП на фоне ДСУ неишемического генеза

В целях изучения дополнительных факторов, способных оказать влияние на усугубление гипомagneмии у пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ДСУ, всем пациентам основной группы была проведена ЭГДС, по результатам которой было выделено 2 подгруппы больных - с наличием эрозий ДПК (17 пациентов) и без эрозий ДПК (15 пациентов). Морфологически было установлено, что эрозии ДПК не имели хеликобактерной этиологии.

Частота возникновения симптомов, связанных с пароксизмами ФП, у пациентов из исследуемых подгрупп представлена на рис. 9.

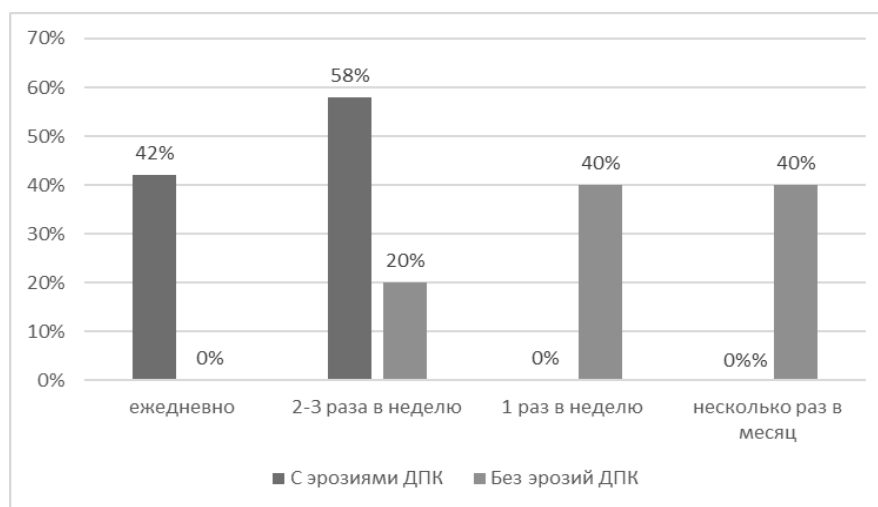


Рис. 9 Частота возникновения симптомов, связанных с пароксизмами ФП в подгруппах больных с эрозиями и без эрозий ДПК

Пациенты с эрозиями ДПК в течение месяца значительно чаще отмечали у себя симптомы пароксизмальной ФП, по сравнению с пациентами без эрозивного поражения ЖКТ. В частности, 7 пациентов (42%) из подгруппы с эрозиями ДПК испытывали ежедневные симптомы, связанные с возникновением пароксизмов ФП, а 10 (58%) отмечали пароксизмы ФП 2-3

раза в неделю. Как правило, пароксизмы ФП возникали в вечернее и ночное время, продолжались от нескольких часов до суток и купировались спонтанно.

Результаты оценки ВРС в подгруппах по данным ХМ-ЭКГ представлены в таблице 13.

Таблица 13.

Показатели ВРС по данным ХМ-ЭКГ в исследуемых подгруппах
основной группы

Параметр	Нормативное значение	Подгруппы основной группы		p
		С эрозиями ДПК	Без эрозий ДПК	
ЦИ	1,2-1,4	0,98 (0,90÷1,12)	1,1 (0,95÷1,12)	0,27
rMSSD, мс	24±7	34 (31,5÷35,5)	29 (26÷36)	0,032
PNN50, %	4±5	16 (13,5÷16)	9 (11÷14)	0,004
SDNN, мс	124±22	155 (145÷164)	154 (143÷163)	0,66

Данные ХМ-ЭКГ свидетельствуют об усилении парасимпатических влияний на регуляцию ритма сердца в обеих подгруппах, что отражает увеличение показателей концентрации сердечного ритма (rMSSD) и активности парасимпатической нервной системы (PNN 50). Достоверно большие значения по данным индексам были получены у пациентов из подгруппы с диагностированным эрозиями двенадцатиперстной кишки, что возможно объяснить с позиции усиления ваготонии при наличии эрозивного процесса.

Далее для лечения НР-негативных эрозий ДПК пациентам из подгруппы с эрозиями был назначен пантопразол в дозе 20 мг 2 раза в день в течение 6 недель, после чего в подгруппах было повторно проведено определение содержания магния в плазме крови, цельной крови и форменных элементах.

В таблице 14 представлены результаты определения магния в плазме крови, форменных элементах, а также в цельной крови до и после назначения пациентам с эрозиями ДПК пантопразола.

Таблица 14.

Определение магния у пациентов в подгруппах основной группы до и после назначения пантопразола пациентам с эрозиями ДПК

Показатель	Подгруппы основной группы		р
	С эрозиями ДПК	Без эрозий ДПК	
До назначения ИПП			
Магний в плазме, ммоль/л	0,84 (0,82÷0,85)	0,82 (0,81÷0,84)	0,07
Магний в форменных элементах, ммоль/л	0,6 (0,51÷1,0)	0,73 (0,62÷1,3)	0,11
Магний в цельной крови, ммоль/л	0,51 (0,45÷0,59)	0,56 (0,5÷0,61)	0,3
После назначения ИПП			
Магний в плазме, ммоль/л	0,83 (0,82÷0,84)	0,82 (0,81÷0,85)	0,24
Магний в форменных элементах, ммоль/л	0,52 (0,45÷0,67)	0,75 (0,65÷1,2)	0,009
Магний в цельной крови, ммоль/л	0,48 (0,44÷0,51)	0,55 (0,5÷0,61)	0,01

Изначально при определении содержания магния различными методами достоверных различий между подгруппами по исследуемым лабораторным показателям выявить не удалось. После окончания приема пантопразола в дозе 20 мг в течение 6 недель пациентами из подгруппы с эрозиями ДПК были обнаружены достоверные различия между подгруппами по показателям магния в цельной крови и его значениям в форменных

элементах. Содержание магния в плазме крови недостоверно различалось у пациентов из анализируемых подгрупп, что обусловлено существенно меньшей чувствительностью традиционного метода, основанного на определении плазменных концентраций элемента [7].

Анализ изменения содержания магния у пациентов, принимавших 6-недельный курс пантопразола, продемонстрировал статистически значимое снижение внутриклеточных концентраций магния (0,6 (0,51-1,0), против 0,52 (0,45-0,67), $p=0,002$), а также уменьшение общего содержания элемента в цельной крови (0,51 (0,45-0,59), против 0,48 (0,44-0,51), $p=0,04$). Важно, что определение магния в цельной крови было проведено как подтверждающее исследование, основанное на использовании сверхчувствительного метода с минимальной погрешностью измерений - масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. Однако и более простой в исполнении метод спектрофотометрического определения внутриклеточного содержания магния также позволил достоверно выявить электролитные изменения, произошедшие у пациентов после приема ИПП.

В патофизиологии развития ДСУ вегетативного генеза одним из важных аспектов является гипомагниемия, что объясняется влиянием магния на увеличение абсолютной и укорочение относительной рефрактерности кардиомиоцитов [85,86]. По данным нашего исследования содержание магния внутри форменных элементов должно не менее, чем в 2 раза превышать его содержание в плазме. Из полученных данных следует, что до назначения ИПП все пациенты с пароксизмальной формой ФП и ДСУ уже имели гипомагниевое состояние, достаточно точно верифицируемое по внутриклеточным концентрациям элемента. При том, что в тактических аспектах ведения пациентов с диагностированными эрозиями ДПК назначение ИПП не вызывает сомнений, факт дополнительного усугубления гипомагниемии после применения пантопразола первоначально поставил вопрос о целесообразности минимизации курса ИПП в данной клинической

ситуации, а затем о необходимости разработки подхода к выбору ИПП в случае их назначения пациентам аритмологического профиля.

Нами была сформулирована гипотеза, что наблюдаемое снижение магния у пациентов, которым был назначен пантопразол, можно объяснить с позиции образования прочных комплексных соединений между ионами магния и ИПП, которые, в свою очередь, затрудняют всасывание макроэлемента, замедляют его внутриклеточный транспорт и способствуют быстрому выведению из организма. Комплексообразование в данном случае представляется возможным за счет наличия в структуре молекул ИПП активных фторидных центров.

В ходе эксперимента «in vitro» было определено, что ИПП обладают разной комплексообразующей активностью по отношению к ионам магния (табл. 15): наибольшее взаимодействие с магнием проявили рабепразол и пантопразол, а наименьшее - эзомепразол и омепразол.

Таблица 15.

Определение комплексообразующей активности (Ка) различных ИПП по отношению к ионам магния

Вещество	Концентрация ООУ в растворе при определении Ка, г/л	Изменение светопропускания в системе (ΔT)	Ка	Ка в перерасчете на содержание ООУ
Контрольный опыт	0	28,7	-	-
Трилон Б	0,4	0	1	1
Эзомепразол	0,4	26,2	0,09	0,09
Пантопразол	0,3	13,5	0,54	0,72
Рабепразол	0,2	7,6	0,75	1,5
Омепразол	0,4	27,5	0,04	0,04

Известно, что среди представленных в таблице ИПП рабепразол является изначально активным метаболитом. По нашим данным коэффициент комплексообразующей активности рабепразола составил 1,5, что по степени проявления лигандных свойств сопоставимо с известным сильным комплексообразователем трилоном Б. Обнаруженная активность рабепразола согласуется данными систематического обзора Noorn с соавт. [29], где данный ИПП в большей степени потенцировал развитие дефицита магния.

Среди неактивных метаболитов наиболее выраженное комплексообразующее взаимодействие с ионами магния показал пантопразол, который был использован нами в исследовании. Вероятно, что в процессе фармакокинетических преобразований данного лекарственного препарата обнаруженный эффект способен значительно усиливаться, что в большей степени могло повлиять на снижение внутриклеточных концентраций магния и содержание элемента в цельной крови у пациентов основной группы.

Эзомепразол и омепразол, являясь структурными изомерами друг к другу, показали наименьшую способность к образованию прочных комплексов с ионами магния.

Таким образом, применение пантопразола для лечения эрозий ДПК у пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ДСУ неишемического генеза приводит к дополнительному снижению магния в форменных элементах и цельной крови за счет связывания иона в виде прочных комплексных соединений. Рабепразол и пантопразол имеют наибольшие коэффициенты комплексообразующей активности по отношению к ионам магния, сопоставимые с трилоном Б.

3.5 Влияние имплантации двухкамерного электрокардиостимулятора на наличие и длительность пароксизмов ФП у пациентов с синдромом тахи-брадикардии при отсутствии клинических проявлений ИБС

С учетом того, что по результатам проведенного обследования у пациентов, включенных в исследование, была четко документирована взаимосвязь между электрофизиологическими проявлениями ДСУ и клиническими симптомами, обусловленными брадикардией, в соответствии с рекомендациями ВНОА от 2017 года [12] после получения информированного добровольного согласия всем пациентам из основной группы и группы сравнения был имплантирован двухкамерный ЭКС Altrua DR (Boston Scientific, США) в режиме DDDR, после чего у пациентов с синдромом тахи-брадикардии при телеметрии устройства через 1 и 3 месяца были отслежены девайс-детектируемые проявления пароксизмальной формы ФП (рис. 10).

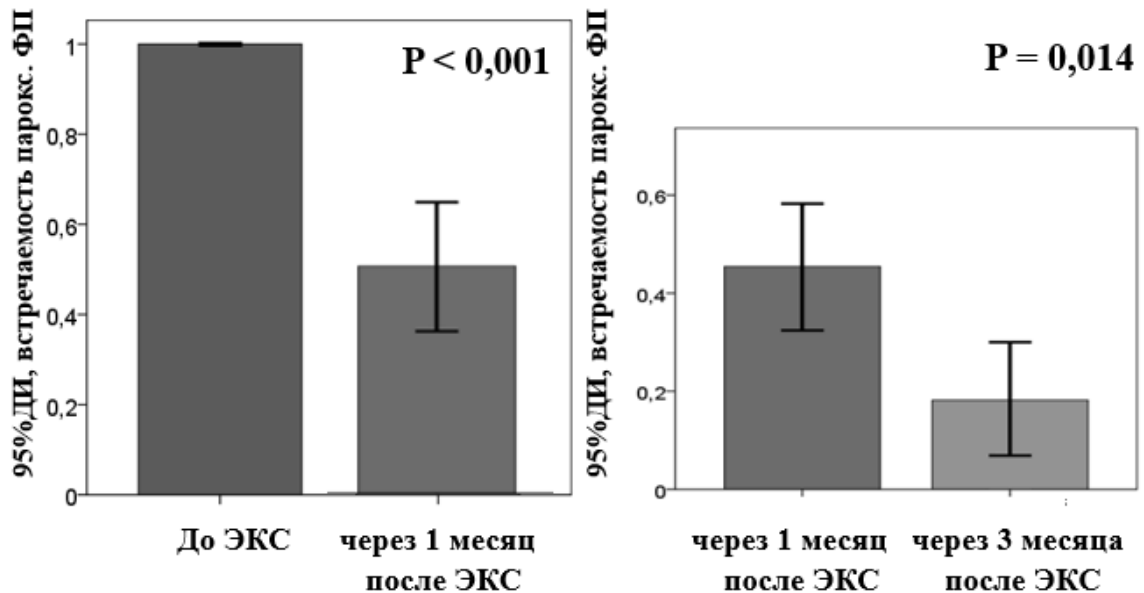


Рис. 10 Частота возникновения пароксизмов ФП у пациентов основной группы через 1 и 3 месяца после имплантации ЭКС

Изучение девайс-детектируемых проявлений пароксизмальной формы ФП осуществлялось исключительно у пациентов из основной группы, поскольку до имплантации ЭКС именно у данных больных наблюдалось изучаемое нарушение сердечного ритма. С учетом того, что все пациенты из основной группы имели показания к имплантации ЭКС, сравнение результатов данной части исследования производилось с тем, что происходило с пациентами до имплантации устройства, а также через 1 и 3 месяца после операции.

Через 1 месяц частота возникновения пароксизмов ФП без назначения базисной антиаритмической терапии в основной группе пациентов достоверно снизилась на 54,5 % от исходного уровня, а через 3 месяца дополнительное снижение составило еще 36,4 %. Средняя продолжительность определенных пароксизмов ФП через 1 месяц составила 9,3 (6,5÷12,8) мин, а через 3 месяца – 2,8 (1,7÷5,1) мин ($p=0,008$). Вероятно, что устранение фоновой брадикардии при работе ЭКС способствовало снижению симпатического ответа, инициируемого ею, а также уменьшению активации парасимпатической нервной системы, что послужило основанием для снижения частоты и длительности пароксизмов ФП после имплантации ЭКС.

Нами был проведен анализ факторов, влияющих на наличие и длительность пароксизмов ФП через 1 месяц после имплантации ЭКС (табл. 16). В исходный однофакторный анализ были включены все изученные в исследовании клинические, электрофизиологические, эхокардиографические и лабораторные характеристики пациентов, после чего с помощью методов машинного обучения были выделены предикторы, являющиеся зависимыми, но статистически значимыми. Далее уже в многофакторном анализе среди найденных предикторов были выделены те, которые являлись как значимыми, так и независимыми.

В нашем исследовании статистическую значимость и независимость в отношении количества и длительности пароксизмов ФП через 1 месяц после

имплантации ЭКС продемонстрировали такие факторы, как $AG \geq 2$ степени и снижение показателя содержания магния в форменных элементах крови, имеющего обратную взаимосвязь с изучаемыми характеристиками аритмии. Дополнительным независимым фактором, влияющим на наличие пароксизмов ФП после операции, стал факт выявления у пациентов ТИА в анамнезе.

Таблица 16.

Анализ факторов, влияющих на наличие и длительность пароксизмов ФП через 1 месяц после имплантации ЭКС

Фактор	Факторы, влияющие на наличие пароксизмов ФП через 1 месяц после имплантации ЭКС			
	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	Коэффициент корреляции	p	Коэффициент регрессии	p
Степень $AG \geq 2$	0,507	0,003	0,484	0,023
ТИА	0,553	0,001	0,721	0,027
Внутриклеточный магний	-0,389	0,028	-0,995	0,016
Балл по шкале CHA_2DS_2-VASc	0,459	0,008	-	0,739
Эрозии ДПК	0,228	0,209	-	0,213
	Факторы, влияющие на длительность пароксизмов ФП через 1 месяц после имплантации ЭКС			
Степень $AG \geq 2$	0,496	0,004	5,38	0,001
Внутриклеточный магний	-0,402	0,022	-9,292	0,008
Балл по шкале CHA_2DS_2-VASc	0,433	0,013	-	0,311
ТИА	0,447	0,01	-	0,178
Эрозии ДПК	0,174	0,34	-	0,420

Полученные результаты нашли отражение в тактике ведения пациентов в виде назначения им адекватной антигипертензивной терапии и эффективной дозы орального антикоагулянта, основываясь на критерии CHA2DS2-VASc. С учетом того, что лечение эрозий ДПК пациентам основной группы не показало статистически значимых корреляционных взаимосвязей в предотвращении пароксизмов ФП после имплантации ЭКС, а ИПП, используемые для лечения эрозий, по данным нашего исследования способны влиять на содержание внутриклеточного магния, то минимизация длительности приема ИПП и осуществление выбора препарата с учетом комплексообразующих свойств по отношению к магнию являются важными дополнениями к обеспечению рациональности фармакотерапии у изученных аритмологических больных.

На основании ряда положений, обозначенных в проведенном исследовании, представляется возможным сформировать следующий **алгоритм ведения пациентов с пароксизмальной формой ФП на дисфункции синусового узла неишемического генеза:**

1 этап. Верификация диагноза ДСУ на основании наличия клинической симптоматики пациентов, данных записей одномоментной ЭКГ в 12 отведениях (зарегистрированная ЧСС днем менее 40 уд./мин в покое), результатов суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (максимальная дневная ЧСС менее 100 уд./мин на синусовом ритме, отсутствие адекватного прироста ЧСС при физических нагрузках, снижение среднесуточной ЧСС менее 50 уд./мин на синусовом ритме, снижение средней ЧСС ночью менее 40 уд./ мин., наличие большого количества пауз от 2,5 до 3 сек и более, эпизоды «синус-арест», наличие пароксизмов ФП на фоне ригидной синусовой брадикардии), а также зарегистрированных явлений хронотропной некомпетентности по данным нагрузочного тестирования со снижением значения хронотропного индекса менее 80 %.

2 этап. Подтверждение неишемической природы ДСУ, опираясь на данные клинического осмотра, низкую претестовую вероятность наличия

ИБС, отсутствие клинических и электрокардиографических проявлений коронарной недостаточности при проведении нагрузочного тестирования, результаты ЭКГ и ХМ-ЭКГ (отсутствие зарегистрированных ишемических и рубцовых изменений), а также ЭХО-КГ (отсутствие зон гипо- и акинезии). По показаниям для уточнения состояния коронарного русла возможно проведение КТ-коронарографии или коронароангиографии.

3 этап. Определение клинического статуса пациентов, уделяя внимание особое внимание гипертоническому анамнезу, наличию перенесенных нарушений мозгового кровообращения, а также расчету индивидуального риска возникновения ишемического инсульта и системных тромбоэмболий по шкале CHA₂DS₂-VASc. Вне зависимости от длительности и формы ФП незамедлительно назначить оральные антикоагулянты, руководствуясь исключительно баллом, определенным по шкале CHA₂DS₂-VASc, согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ по ФП от 2020 г. При проведении инструментального исследования (ЭХО-КГ) уделить внимание состоянию левых камер сердца, включая наличие кардиомиопатии левого предсердия, гипертрофии миокарда левого желудочка. В случае необходимости провести коррекцию антигипертензивной терапии, воздержаться от применения антиаритмической терапии.

4 этап. Исследование вегетативного статуса пациентов, включая скрининговый тест на наличие вегетативной дисфункции, определение состояний, сопутствующих развитию парасимпатикотонии (желчекаменная болезнь, патология гастро-дуоденальной зоны). В случае наличия эрозивно-язвенного поражения гастро-дуоденальной зоны провести соответствующее лечение, применяя ИПП, минимально влияющие на магниевый гомеостаз (омепразол, эзомепразол). Подтвердить усиление парасимпатических влияний в регуляции сердечного ритма по данным суточного мониторирования ЭКГ, анализируя показатели BPC - PNN 50%, rMSSD.

5 этап. Определение электролитного статуса пациентов, включая анализ содержания кальция и магния в плазме крови, а также форменных элементах.

В случае наличия выраженной гипомагниемии, особенно в форменных элементах крови, провести направленную коррекцию электролитных нарушений. Ориентировочным нормальным отношением кальция к магнию в плазме крови считать 3 к 1, в форменных элементах – 2 к 1.

6 этап. Имплантация двухкамерного ЭКС при наличии установленной взаимосвязи между брадикардией и обусловленной ею симптомами, согласно клиническим рекомендациям ВНОА от 2017 г. и рекомендациям Минздрава России «Брадиаритмии и нарушения проводимости» от 2020 г. Последующее осуществление телеметрического мониторинга ЭКС, уделяя внимание возникновению пароксизмальных нарушений сердечного ритма. В качестве критерия дискриминации сердечного ритма при ФП учитывать значительное преобладание A_s над V_s (V_p) при нерегулярной (если V_s) или регулярной (если V_p или сработал алгоритм SwitchMode) желудочковой активности. Проведение индивидуальной коррекции параметров устройства сразу после имплантации, через 1, 3, 6, 12 месяцев, далее 1 раз в 6 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фибрилляция предсердий является одной из наиболее часто встречающихся аритмий в реальной клинической практике и может развиваться не только как самостоятельное нарушение сердечного ритма, но и становиться проявлением дисфункции синусового узла, что в прогностическом отношении является более неблагоприятным вариантом. В работе были проанализированы клиничко-функциональные особенности пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне дисфункции синусового узла неишемического генеза, в сравнении с пациентами, имеющими неишемическую ДСУ без пароксизмальных нарушений сердечного ритма.

Ввиду непрерывного рецидивирования пароксизмов ФП до имплантации ЭКС у пациентов из основной группы исследования наблюдалась высокая частота встречаемости ТИА в анамнезе (28,1%, против 0%, $p=0,004$). В клиническом статусе исследуемых пациентов отмечены значительная распространенность ЖКБ (50%, против 15%, $p=0,006$) и эрозий ДПК (53%, против 19%, $p=0,009$), а также увеличение ИМТ (29,5 (27,1÷31,6), против 27,6 (24,9÷29,1), $p=0,01$). Обнаруженные характеристики с позиций патогенеза были взаимосвязаны с усилением клинических проявлений вегетативной дисфункции (34,5 (27,25÷40), против 22,5 (19÷24,25), $p=0,002$) и дефицита магния (17,5 (14÷19,8), против 12 (10,75÷14), $p<0,001$), причем преобладание ваготонии было подтверждено как при комплексном исследовании тонуса вегетативной нервной системы (сумма парасимпатических баллов 152 (141÷163), против 120 (111÷132), $p<0,001$), так и по данным суточного мониторирования ЭКГ при анализе ВРС (rMSSD (30,5 (27÷34,5), против 22 (19,5÷25), $p=0,001$; PNN 50% (12 (10,25÷15), против 9 (7÷11), $p<0,001$).

В ходе углубленного инструментального исследования было установлено, что характерной особенностью пациентов из основной группы стало наличие кардиомиопатии левого предсердия, подтвержденное как

электрокардиографически, так и эхокардиографически. В настоящее время кардиомиопатию ЛП можно рассматривать как значимый субстрат, способствующий развитию и прогрессированию ФП, в том числе и на фоне ДСУ неишемического генеза. В нашей работе при анализе причин, приводящих к формированию кардиомиопатии ЛП, особое внимание заслуживает артериальная гипертензия, имеющая значительную распространенность у обследованных больных с ФП.

Пациенты с пароксизмальной формой ФП на фоне ДСУ неишемического генеза обнаруживают существенные изменения в электролитном статусе, выражающиеся в виде снижения кальциево-магниевый индекс в плазме крови (2,6 (2,5÷2,9), против 3 (2,8÷3,1), $p=0,004$) и его увеличения внутри форменных элементов (4,85 (2,62÷9,3), против 1,85 (1,57÷2,07), $p<0,001$), снижения содержания магния в форменных элементах (0,68 (0,53÷1,07), против 1,31 (1,07÷1,44), $p<0,001$) и в цельной крови (0,54 (0,46÷0,60), против 0,61 (0,59÷0,64), $p<0,001$), а также увеличения содержания внутриклеточного кальция (3,9 (3,11÷4,87), против 2,39 (2,12÷2,56), $p<0,001$). Данные изменения также могут быть объяснены с позиций наличия вегетативных нарушений и патологии гастро-дуоденальной зоны у пациентов основной группы. Содержание магния в форменных элементах продемонстрировало среднюю отрицательную корреляционную взаимосвязь с частотой пароксизмов ФП до имплантации ЭКС (коэффициент корреляции Спирмена -0,51, $p<0,001$), что важно учитывать при определении магниевый статус пациентов.

Субанализ обследования пациентов из основной группы позволил установить, что применение пантопразола в подгруппе пациентов с эрозиями ДПК приводил к дополнительному снижению магния в форменных элементах (0,6 (0,51÷1,0), против 0,52 (0,45÷0,67), $p=0,002$) и цельной крови (0,51 (0,45÷0,59), против 0,48 (0,44÷0,51), $p=0,04$) за счет активного комплексообразования с катионами магния. При этом в ходе экспериментального исследования было установлено, что ИПП обладают

разной комплексообразующей активностью по отношению к магнию, наибольшие коэффициенты комплексообразующей активности получены для рабепразола и пантопразола (1,5 и 0,72, соответственно), а наименьшие – для омепразола и эзомепразола (0,04 и 0,09, соответственно), что важно учитывать при осуществлении персонализированного выбора ИПП у пациентов аритмологического профиля.

Имплантация двухкамерного ЭКС пациентам с пароксизмальной формой ФП на фоне ДСУ неишемического генеза оправдала себя в отношении уменьшения частоты встречаемости и длительности пароксизмов ФП: через 1 месяц после имплантации частота возникновения пароксизмов ФП без назначения базисной антиаритмической терапии снизилась на 54,5 % от исходного уровня ($p < 0,001$), а через 3 месяца дополнительное снижение составило еще 36,4 % ($p = 0,014$). Средняя продолжительность определенных пароксизмов ФП через 1 месяц составила 9,3 (6,5÷12,8) мин, а через 3 месяца – 2,8 (1,7÷5,1) мин, $p = 0,008$. По данным нашего исследования наиболее значимыми независимыми факторами, влияющими на наличие и длительность пароксизмов ФП после имплантации ЭКС пациентам из основной группы, являются степень артериальной гипертензии ≥ 2 и снижение показателя содержания внутриклеточного магния, на что должно быть обращено внимание клиницистов. Дополнительным независимым фактором, связанным с наличием пароксизмов ФП после операции, стал факт выявления у пациентов ТИА в анамнезе.

Подводя итоги, стоит подчеркнуть, что проведенное исследование позволяет выделить когорту пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне дисфункции синусового узла неишемического генеза как имеющую выраженные клинико-функциональные особенности, которые в дальнейшем определяют индивидуализированные для данной группы больных тактические аспекты ведения, представленные в данной работе.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее важными клинико-функциональными характеристиками пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ДСУ неишемического генеза являются высокая распространенность ТИА в анамнезе (28,1%, против 0%, $p=0,004$), ЖКБ (50%, против 15%, $p=0,006$), эрозий ДПК (53%, против 19%, $p=0,009$), увеличение ИМТ (29,5 (27,1÷31,6), против 27,6 (24,9÷29,1), $p=0,01$), выраженные клинические проявления дефицита магния (17,5 (14÷19,8), против 12 (10,75÷14), $p<0,001$) и вегетативной дисфункции (34,5 (27,25÷40), против 22,5 (19÷24,25), $p=0,002$), преобладание парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы (сумма парасимпатических баллов 152 (141÷163), против 120 (111÷132), $p<0,001$), усиление парасимпатических влияний в регуляции сердечного ритма по показателям $rMSSD$ (30,5 (27÷34,5), против 22 (19,5÷25), $p=0,001$) и PNN 50% (12 (10,25÷15), против 9 (7÷11), $p<0,001$), наличие электрокардиографических (увеличение максимальной длительности зубца Р и отклонения терминального отрезка зубца Р в отведении V1, изменение дисперсии зубца Р) и эхокардиографических (увеличение размеров, объемов ЛП, сопровождающееся снижением его фракций изгнания и индекса экспансии) признаков кардиомиопатии левого предсердия, а также ГЛЖ с увеличением толщины МЖП.

2. Пациенты с пароксизмальной формой ФП на фоне ДСУ неишемического генеза обнаруживают изменения в электролитном статусе, заключающиеся в снижении кальциево-магниевый индекс в плазме крови (2,6 (2,5÷2,9), против 3 (2,8÷3,1), $p=0,004$) и его увеличении внутри форменных элементов (4,85 (2,62÷9,3), против 1,85 (1,57÷2,07), $p<0,001$), снижении содержания магния в форменных элементах (0,68 (0,53÷1,07), против 1,31 (1,07÷1,44), $p<0,001$) и в цельной крови (0,54 (0,46÷0,60), против 0,61 (0,59÷0,64), $p<0,001$), а также увеличении содержания внутриклеточного кальция (3,9 (3,11÷4,87), против 2,39 (2,12÷2,56), $p<0,001$). Показатель содержания магния в форменных элементах находится в средней

отрицательной корреляционной взаимосвязи с частотой возникновения пароксизмов ФП (коэффициент корреляции Спирмена $-0,51$, $p < 0,001$).

3. Применение пантопразола для лечения эрозий ДПК у пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ДСУ неишемического генеза приводит к дополнительному снижению магния в форменных элементах ($0,6$ ($0,51 \div 1,0$), против $0,52$ ($0,45 \div 0,67$), $p = 0,002$) и цельной крови ($0,51$ ($0,45 \div 0,59$), против $0,48$ ($0,44 \div 0,51$), $p = 0,04$) за счет активного комплексообразования. Рабепразол и пантопризол имеют наибольшие коэффициенты комплексообразующей активности по отношению к катионам магния.

4. У пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ДСУ неишемического генеза через 1 месяц после имплантации двухкамерного ЭКС частота возникновения пароксизмов ФП без базисной антиаритмической терапии достоверно снизилась на $54,5$ % от исходного уровня ($p < 0,001$), а через 3 месяца дополнительное снижение составило еще $36,4$ % ($p = 0,014$). Средняя продолжительность определенных пароксизмов ФП через 1 месяц составила $9,3$ ($6,5 \div 12,8$) мин, а через 3 месяца – $2,8$ ($1,7 \div 5,1$) мин, $p = 0,008$.

5. Наиболее значимыми независимыми факторами, влияющими на наличие и длительность пароксизмов ФП после имплантации ЭКС пациентам из основной группы исследования, являются степень артериальной гипертензии ≥ 2 (коэффициенты регрессии $0,484$, $p = 0,023$ и $5,38$, $p = 0,001$, соответственно) и снижение показателя содержания магния в форменных элементах крови (коэффициенты регрессии $-0,995$, $p = 0,016$ и $-9,292$, $p = 0,008$, соответственно), продемонстрировавшего обратную взаимосвязь с изучаемыми характеристиками аритмии. Дополнительным независимым фактором, влияющим на наличие пароксизмов ФП после операции, стал факт выявления у пациентов ТИА в анамнезе (коэффициент регрессии $0,721$, $p = 0,027$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ДСУ неишемического генеза целесообразно руководствоваться предложенным в работе алгоритмом, уделяя особое внимание аспектам ваготонии, включая определение наличия эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны и желчекаменной болезни, выявление усиления парасимпатических влияний в регуляции сердечного ритма по показателям rMSSD и PNN 50, проведение оценки клинических проявлений вегетативной дисфункции и дефицита магния, а также установление изменений в электролитном статусе пациентов по показателям внутри- и внеклеточного кальциево-магниевого соотношения с прицелом на снижение магния в форменных элементах крови. В рамках поиска структурных изменений сердца рекомендуется устанавливать изолированные или сочетанные с гипертрофией левого желудочка признаки кардиомиопатии левого предсердия по данным ЭКГ и ЭХО-КГ.

2. Увеличение соотношения кальция к магнию в форменных элементах крови в сторону, большую, чем 2 к 1, является важным критерием диагностики клинически значимых электролитных нарушений у обсуждаемых больных.

3. Для лечения эрозивно-язвенных поражений ЖКТ у пациентов аритмологического профиля целесообразно использовать эзомепразол или омепразол как ингибиторы протонной помпы, оказывающие минимальное влияние на комплексообразование с магнием.

4. Имплантация двухкамерного ЭКС с осуществлением последующего телеметрического мониторинга является важным аспектом ведения пациентов с пароксизмальной формой ФП на фоне ДСУ неишемического генеза, предотвращающим возникновение повторных пароксизмов ФП у данной когорты больных. Имплантация ЭКС показана только при наличии

установленной взаимосвязи между брадикардией и обусловленной ею симптомами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеева, Е.А. Факторы, способствующие развитию фибрилляции предсердий у больных ИБС после имплантации двухкамерных электрокардиостимуляторов / Е.А. Авдеева // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. - Тюмень, 2013. - 102 с.
2. Антропова, О.Н. Фибрилляция предсердий и гастроэзофагеальная болезнь: механизмы взаимосвязи, подходы к лечению / О. Н. Антропова, Н. В. Пырикова, И. В. Осипова // Российский кардиологический журнал. –2019. – Вып. 24, № 7. – С. 103–109.
3. Архипов, М.В. Желудочковая экстрасистолическая аллоритмия: механизмы возникновения и функционирования, дифференцированная терапия / М.В. Архипов // Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – Уральская гос. мед. академия, Екатеринбург. – 1999.
4. Бокерия, Л.А. Изменения в сердце при фибрилляции предсердий часть I. кардиопатия фибрилляции предсердий: новые дилеммы и старые проблемы. / Л.А. Бокерия, Л.Д. Шенгелия // Анналы аритмологии. – 2016. Т. 13, № 3 – С. 138-147.
5. Бурова, Н.Н. Популяционно-генетический анализ у больных с синдромом слабости синусового узла / Н.Н. Бурова, Л.В. Чирейкин, М.М. Медведев // Вестник аритмологии. - 1999. - № 11. - С. 14-19.
6. Вейн, А.М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / А.М. Вейн, Т.Г. Вознесенская // – М.: Мед. информ. агенство. - 2003. – 749 с.
7. Громова, О.А. О диагностике дефицита магния / О.А. Громова // Архив внутренней медицины. – 2014. – Вып. 2, №16. – С. 5-10.
8. Дефицит магния и стресс: вопросы взаимосвязи, тесты для диагностики и подходы к терапии. / Е.А. Тарасов, Д.В. Блинов, У.В. Зимовина [и др.] // Терапевтический архив. – 2015. – С. 114-122.

9. Егоров, Д.Ф. Диагностика и лечение пациентов с имплантированными антиаритмическими устройствами. / Д.Ф. Егоров, О.Л. Гордеев // СПб.: «Человек». - 2006. - 256 с.

10. Зенин, С.Л. Постоянная электрокардиостимуляция в предупреждении предсердных тахиаритмий / С.Л. Зенин, С.В. Попов, И.В. Антонченко // Вестник аритмологии. - 2004. - № 37. - С.62-68.

11. Клинико-генетические аспекты синдрома слабости синусового узла / С.Ю. Никулина, В.А. Шульман, А.А. Чернова [и др.] // Вестник аритмологии. – 2008.- №54. – С. 5-9.

12. Клинические рекомендации ВНОА по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств – М: ВНОА, 2017 - 702 с.

13. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни / Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В. [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2016. – Вып. 26, №6. – С. 40-54.

14. Кушаковский, М.С. Аритмии сердца (Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение): Руководство для врачей. – 4-е изд., испр. и доп. / М.С. Кушаковский, Ю.Н. Гришкин // СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2014. — 720 с.

15. Мандел, В.Дж. Аритмии сердца. Механизмы, диагностика, лечение. Пер. с англ. В 3-х томах. Том 1. / В.Дж. Мандел // М.: Медицина, 1996. - С. 328 с.

16. Механизмы аритмогенеза и факторы риска тромбоэмболических событий у больных с фибрилляцией предсердий без сопутствующей клапанной патологии и ИБС / Е.З. Голухова, О.И. Громова, Н.И. Булаева [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2020. - Т. 75. № 5. - С. 523-531.

17. Орел Н.М. Биохимия липидов: практикум для студентов биол. фак. спец. 1-31 01 01 «Биология», специализации 1-31 01 01 – 05 «Биохимия». / Н. М. Орел // Минск: БГУ, 2007. - 35 с.

18. Первова, Е.В. Динамическая учащающаяся стимуляция предсердий в качестве профилактики наджелудочковых тахикардий при синдроме слабости синусового узла после имплантации электрокардиостимулятора / Е.В. Первова // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. - Москва, 2007. - 149 с.

19. Райдинг, Э. Эхокардиография. Практическое руководство / Элисдэйр Райдинг; пер. с англ. – 4-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 280 с.

20. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / R.M. Lang, M. Bierig, R.V. Devereux et al. // Eur. J. Echocardiography. – 2006. – Vol. 7. – P. 79-108.

21. Синдром слабости синусового узла / В.А. Шульман, Д.Ф. Егоров, Г.В. Матюшин [и др.] // Спб., Красноярск. - 1995. - С. 141.

22. Сметнев, А.С. Диагностика и лечение нарушений ритма сердца / А.С. Сметнев, А.А. Гросу, Н.М. Шевченко // М.: Штиинца. - 1990. - 303 с.

23. Снежицкий, В.А. Дисфункция синусового узла: электрофизиологическая характеристика, классификация и диагностика // монография / В.А. Снежицкий // – Гродно: ГрГМУ, 2006. – 215 с.

24. Трисветова, Е.Л. Магний в клинической практике / Е.Л. Трисветова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – Вып. 8, №4. – С. 545-553.

25. Чертополохова, С.Б. Роль патологии гастро-дуоденальной зоны в развитии сердечных аритмий / С.Б. Чертополохова // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Уральская гос. мед. академия, Екатеринбург. – 1998. – 26 с.

26. Шилов, А.М. Дефицит магния и сердечно-сосудистые заболевания: патофизиология и лечение в условиях первичного звена

здравоохранения / А.М. Шилов, А.О. Осия // Российский медицинский журнал. - 2014.- №2. – С. 87– 93.

27. Шумаков, В.И. Дисфункция синусового узла после трансплантации сердца / В.И. Шумаков, Э.Н. Казаков, А.Я. Кормер // Кардиология. - 1993. - № 1. - С. 29- 32.

28. Янчук, Е.В. Клинико-функциональная характеристика кардиальных проявлений демпинг-синдрома / Е.В. Янчук // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Уральская гос. мед. академия, Екатеринбург. – 1998. – 21 с.

29. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia / E. J. Hoorn, J. van der Hoek, R. A. de Man [et al.] // Am J. Kidney Dis. 2010. – Vol. 56. – P. 112–116.

30. A Pilot Randomized Trial of Oral Magnesium Supplementation on Supraventricular Arrhythmias / P. L. Lutsey, L. Y. Chen, A. Eaton [et al.] // Nutrients. – 2018. Vol. 884. – P. 1–14.

31. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death / D. P. Zipes, A. J. Camm, M. Borggrefe [et al.] J. Am. Col. Card. – 2006. – Vol. 48, № 5. – P. 247-346.

32. ACC/AHA/HRS 2018 Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society / F.M. Kusumoto, M.H. Schoenfeld, C. Barrett [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2019. – Vol. 16, №9. - P.227-279.

33. Acute alcohol consumption is associated with increased interatrial electromechanical delay in healthy men / C. Sengul, C. Cevik, O. Ozveren [et al.] // Cardiol J. – 2011. – Vol. 18, №6. – P.682-686.

34. Alcohol and cardiovascular health: the dose makes the poison or the remedy / J.H. O'Keefe, S.K. Bhatti, A. Bajwa [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 2014. – Vol. 89, №3. – P. 382-393.
35. Alcohol and vagal tone as triggers for paroxysmal atrial fibrillation / M.C. Mandyam, V. Vedantham, M.M. Scheinman [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2012. – Vol.110, №3. – P. 364-368.
36. Alpert, M.A. Arrhythmias associated with sinus node dysfunction. Pathogenesis, recognition, and management / M.A. Alpert, G.C. Flaker // JAMA. – 1983. - Vol. 28. – P. 2160-2166.
37. Antiarrhythmic effects of increasing the daily intake of magnesium and potassium in patients with frequent ventricular arrhythmias / M. Zehender, T. Meinertz, T. Faber [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 29. – P. 1028–1034.
38. Association of left atrial fibrosis extent with left ventricular geometric remodeling and diastolic dysfunction in patients with paroxysmal atrial fibrillation / T. Gizatulina, A.V. Pavlov, L.U. Martyanova [et al.] // European Heart Journal. – 2019. – Vol. 40, № S1. – P. 3522.
39. Atherogenesis inhibition induced by magnesium-chloride fortification of drinking water / H. Cohen, Y. Sherer, A. Shaish [et al.] // Biol. Trace Elem. Res. – 2002. – Vol. 90. – P. 251–259.
40. ATP and magnesium drive conformational changes of the Na⁺/K⁺-ATPase cytoplasmic headpiece / L. Grycova, P. Sklenovsky, Z. Lansky [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 2009. – Vol. 1788, № 5. – P. 1081–1091.
41. Atrial Autonomic Innervation: A Target for Interventional Antiarrhythmic Therapy? / D. Linz, C. Ukena, F. Mahfoud [et al.] // JACC. – 2014. – Vol. 63, № 3. – P. 215-224.
42. Atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: the cardiogastric interaction / D. Linz, V. Hohl, J. Vollmar [et al.] // Europace. – 2017. – Vol. 19. –P. 16-20.

43. Atrial fibrillation and obesity - results of a meta-analysis / N. Wanahita, F.N. Messerli, S. Bangalore [et al.] // *Am. Heart J.* – 2008. - Vol. 155. №2. – P. 310-315.
44. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. / M. C. Wijffels, C. J. Kirchhof, R. Dorland [et al.] // *Circulation.* – 1995. – Vol 92. – P. 1954–1968.
45. Bettoni, M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation / M. Bettoni, M. Zimmermann // *Circulation.* – 2002. –Vol. 105, № 23. – P. 2753-2759.
46. Brady-tachy syndrome: Rapid atrial pacing efficacy in preventing atrial fibrillation recurrence assessed by reliable electrograms: the prefib pilot study / D. Flammang, V. Loteanu, D. Hamani [et al.] // *Europace.* – 2005. – Vol. 7. №5. – P. 482 - 489.
47. Burashnikov, A. Reinduction of atrial fibrillation immediately after termination of the arrhythmia is mediated by late phase 3 early afterdepolarization-induced triggered activity / A. Burashnikov, C. Antzelevitch // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 2355–2360.
48. Burke, G.H. An experimental analysis of the tachycardia that follows vagal stimulation / G. H. Burke, F. R. Calaresu // *J. Physiol.* – 1972. – Vol. 226, № 2. – P. 491-510.
49. Calcium leak through ryanodine receptors leads to atrial fibrillation in 3 mouse models of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia / J. Shan, W. Xie, M. Betzenhauser [et al.] // *Circ. Res.* – 2012. – Vol. 111. – P. 708–717.
50. Changes of autonomic tone before the onset of paroxysmal atrial fibrillation / J. L. Huang, Z. C. Wen, W. L. Lee [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 66. – P. 275– 283.
51. Chutani, S.K. Pacing to prevent atrial fibrillation // S.K. Chutani, A.N. Shah, B.K. Kantharia // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2017. – Vol. 32. - P. 22–26.

52. Cotruvo, J. A. Calcium and magnesium in drinking water: public health significance / J. A. Cotruvo, J. K. Bartram J.K. // World Health Organization. – 2009. – P. 180.
53. Coumel, P. In atrial fibrillation: mechanisms and therapeutic strategies / P. Coumel // Futura Publ. – 1994. – Vol. 37. – P. 37–49.
54. Coumel, P. Paroxysmal atrial fibrillation: a disorder of autonomic tone? / P. Coumel // Eur. Heart J. – 1994. – Vol 15. – P. 9-16.
55. Cuspidi, C. ECG left atrial abnormality: a marker of stroke prediction in hypertension // C. Cuspidi, C. Sala, G. Grassi // Journal of Hypertension. – 2016. – Vol. 34. – P.1698–1700.
56. Database evaluation of the association between serum magnesium levels and the risk of atrial fibrillation in the community / N. Markovits, D. Kurnik, H. Halkin [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2015. – Vol. 205. – P. 142-146.
57. De Baaij, J. H. Magnesium in man: implications for health and disease / J. H. de Baaij, J. H. Hoenderop, R. J. Bindels // Physiol. Rev. – 2015. – Vol. 95, №1. –P. 1–46.
58. Determinants of atrial fibrillation in an animal model of obesity and acute obstructive sleep apnea / Y.K. Iwasaki, Y. Shi, B. Benito [et al.] // Heart Rhythm. – 2012. – Vol. 9. – P. 1409-1416.
59. Dietary magnesium deficiency induces heart rhythm changes, impairs glucose tolerance, and decreases serum cholesterol in postmenopausal women. / F. H. Nielsen, D.B. Milne, L. M. Klevay [et al.] // J. Am. Coll. Nutr. – 2007. – Vol. 26. – P. 121–132.
60. Dietary magnesium intake and the risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes, and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies / X. Fang, K.Wang, D. Han [et al.] // BMC Med. –2016. – Vol. 14, №1. – P. 210.
61. DiFrancesco, D. The role of the funny current in pacemaker activity / D. DiFrancesco // Circ. Res. – 2010. – Vol. 106. – P. 434–446.

62. Dokos, S. Simulations of postvagal tachycardia at the single cell pacemaker level: a new hypothesis / S. Dokos, B. G. Celler, N. H. Lovell / *Ann. Biomed. Eng.* – 1997. – Vol. 25, № 5. – P. 769-782.

63. Downregulation of renal TRPM7 and increased inflammation and fibrosis in aldosterone-infused mice: effects of magnesium / B. Sontia, A. C. Montezano, T. Paravicini [et al.] // *Hypertension.* –2008. – Vol. 51, № 4. – P. 915–921.

64. Duchatelle-Gourdon, I. Modulation of the delayed rectifier potassium current in frog cardiomyocytes by betaadrenergic agonists and magnesium / I. Duchatelle-Gourdon, H. C. Hartzell, A. A. Lagrutta // *J. Physiol.* – 1989. –Vol. 415. – P. 251–274.

65. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT / I.C. van Gelder, J.S. Healey, H.J.G.M. Crijns [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2017. – Vol.38, №17. – P. 1339-1344.

66. Ebel, H. Role of the choline exchanger in Na⁺ - independent Mg²⁺ efflux from rat erythrocytes / H. Ebel, M. Hollstein, T. Gunther // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2002. – Vol. 1559. – P. 135–144.

67. Efficacy of pacing therapies for treating atrial tachyarrhythmias in patients with ventricular arrhythmias receiving a dual-chamber implantable cardioverter defibrillator / S.W. Adler, C.Wolpert, E.N. Warman [et al.] // *Circulation.* – 2001 – Vol. 104. – P. 887-892.

68. Fuentes, J.C. Acute and chronic oral magnesium supplementation: effects on endothelial function, exercise capacity, and quality of life in patients with symptomatic heart failure / J. C. Fuentes, A. A. Salmon, M. A. Silver // *Congest. Heart Fail.* – 2006. – Vol. 12. – P. 9–13.

69. Gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation: a nationwide population-based study / C. C. Huang, W. L. Chan, J. C. Luo [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 10. – P. 1 – 5.

70. Genesis of phase 3 early afterdepolarizations and triggered activity in acquired long-QT syndrome / M. Maruyama, S. F. Lin, Y. Xie [et al.] // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2011. – Vol. 4. – P. 103–111.
71. Gerson, L. B. Potential relationship between gastroesophageal reflux disease and atrial arrhythmias / L. B. Gerson, K. Friday, G. Triadafilopoulos // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 40. – P. 828-832.
72. Guther, T. Regulation of intracellular magnesium by Mg²⁺ efflux / T. Guther, J. Vormann, R. Forster // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1984. – Vol. 119. – P. 124–131.
73. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association / A. S. Go, D. Mozaffarian, V. L. Roger [et al.] // *Circulation.* – 2014. – Vol. 129, № 3. – P. 28–292.
74. Impact of intravenous magnesium on post-cardiothoracic surgery atrial fibrillation and length of hospital stay: a meta-analysis / N. K. Henyan, E. L. Gillespie, C. M. White [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2005. – Vol. 80. – P. 2402–2406.
75. Impact of prophylactic i.v. magnesium on the efficacy of ibutilide for conversion of atrial fibrillation or flutter / J. S. Kalus, A. P. Spencer, J. P. Tsikouris [et al.] // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2003. – Vol. 60. – P. 2308–2312.
76. Inadequate dietary magnesium intake increases atherosclerotic plaque development in rabbits / J. K. King, R. J. Miller, J. P. Blue [et al.] // *Nutr. Res.* – 2009. – Vol. 29, №5. – P. 343-349.
77. Incidence of and risk factors for sick sinus syndrome in the general population / P. N. Jensen, N. N. Gronroos, L. Y. Chen [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64, №6. – P. 531–538.
78. Individualized Selection of Pacing Algorithms for the Prevention of Recurrent Atrial Fibrillation. Results from the VIP Registry / T. Lewalter, A.L. Yang, D. Pfeiffer [et al.] // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2006. – Vol. 29(2): 124-134.

79. Insulin modulation of intracellular free magnesium in heart: involvement of protein kinase C / T. Amano, T. Matsubara, J. Watanabe [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2000. Vol. 130. – P. 731–738.

80. Intravenous magnesium prevents atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: A meta-analysis of 7 double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials. / W. J. Gu, Z. J. Wu, P. F. Wang [et al.]. – *Trials.* – 2012. – Vol. 13. – P.41.

81. Intravenous magnesium sulfate enhances the ability of dofetilide to successfully cardiovert atrial fibrillation or flutter: Results of the Dofetilide and Intravenous Magnesium Evaluation / C. I. Coleman, N. Sood, D. Chawla [et al.] // *Europace.* – 2009. – Vol. 11. – P. 892–895.

82. Intravenous magnesium sulfate prophylaxis for atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery / M. Kaplan, M. S. Kut, U. A. Icer [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2003. – Vol. 125. – P. 344–352.

83. Intravenous magnesium sulfate versus diltiazem in paroxysmal atrial fibrillation / J. A. Chiladakis, C. Stathopoulos, P. Davlouros [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 79. – P. 287–291.

84. Is there a link between gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation? / J.S. Kunz, B. Hemann, J. Edwin Atwood [et al.] // *J. Clin. Cardiol.* – 2009. – Vol. 32. – P. 584 – 587.

85. Iseri, L. T. Magnesium: nature's physiologic calcium blocker / L.T. Iseri, J.H. French // *Am. Heart J.* – 1984. – Vol. 108, №1. – P. 188–193.

86. Jahnen-Dechent, W. Magnesium basics / W. Jahnen-Dechent, M. Ketteler // *Clin. Kidney J.* – 2012. – Vol. 5, № 2. – P. 3–14.

87. Larsson, S.C. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis / S.C. Larsson, N. Drca, A. Wolk // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64, №3. – P. 281-289.

88. Left atrial structure and function in atrial fibrillation: ENGAGE AF-TIMI 48 / D. K. Gupta, A. M. Shah, R. Giugliano [et al.] // *European Heart Journal.* – 2014. – Vol. 35. – № 22. – P.1457–1465.

89. Lifestyle modification in the prevention and treatment of atrial fibrillation / A. R. Menezes, C. J. Lavie, A. De Schutter [et al.] // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2015. – Vol. 58, № 2. – P. 117–125.
90. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity / Y.T. Zhou, P. Grayburn, A. Karim [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97, №4. – P.1784-1789.
91. Liu, L. Differing sympathetic and vagal effects on atrial fibrillation in dogs: role of refractoriness heterogeneity / L. Liu, S. Nattel // *Am. J. Physiol.* – 1997. – Vol. 273. – P. 805–816.
92. Low serum magnesium and the development of atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study / A.M. Khan, S.A. Lubitz, L.M. Sullivan [et al.] // *Circulation.* – 2013. – Vol. 127, №1. – P. 33–38.
93. Low-dose magnesium sulfate versus high dose in the early management of rapid atrial fibrillation: randomized controlled double-blind study (LOMAGHI Study) / W. Bouida, K. Beltaief, M. A. Msolli [et al.] // *Acad. Emerg. Med.* – 2019. – Vol. 26, № 2. – P. 183-191.
94. Lympelopoulos, A. Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy / A. Lympelopoulos, G. Rengo, W. G. Koch// *Circ. Res.* –2013. – Vol. 113. – P. 739–753.
95. Magnesium administration and dysrhythmias after cardiac surgery. A placebocontrolled, double-blind, randomized trial / M.R. England, G. Gordon, M. Salem [et al.] // *J. Am. Med. Assoc.* – 1992. – Vol. 268. – P. 2395–2402.
96. Magnesium infusion dramatically decreases the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting / F. Toraman, E. H. Karabulut, H. C. Alhan [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – Vol. 72. – P. 1256–1261.
97. Maguire, M. E. Magnesium chemistry and biochemistry / M. E. Maguire, J. A. Cowan // *Biometals.* – 2002. – Vol. 15. – P. 203–210.
98. Management and prognosis of atrial fibrillation in the diabetic patient. / J.L. Pallisgaard, T.B. Lindhardt, J.B. Olesen [et al.] // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2015. – Vol. 13, №6. – P. 643-651.

99. Mangrum J.M. The evaluation and management of bradycardia / J.M. Mangrum, J.P. DiMarco // *N. Engl. J. Med.* – 2000. - Vol. 342. – P.703-709.
100. Mitchell, R.J. How do atrial pacing algorithms prevent atrial arrhythmias? / R.J. Mitchell, N. Sulke // *Europace.* – 2004. – Vol. 6, №4. – P. 351-362.
101. Nattel, S. The multidimensional role of calcium in atrial fibrillation pathophysiology: mechanistic insights and therapeutic opportunities / S. Nattel, D. Dobrev // *Eur. Heart J.* –2012. – Vol. 33, № 15. – P. 1870–1877.
102. Neural mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal atrial tachycardia in ambulatory canines / T.Y. Tan, S. Zhou, M. Ogawa [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118. – P. 916-925.
103. Ozgo, M. Effect of captopril on potassium and magnesium concentration in blood plasma and erythrocytes of calves during the first week of life / M. Ozgo, W. F. Skrzypczak, M. Kozok // *Acta. Sci, Pol. Medicina Veterinaria.* – 2004. – Vol. 3, № 2. – P. 125–133.
104. Pacing for the prevention of recurrent atrial fibrillation: results from the VIP registry / T. Lewalter, A. Yang, F. Saborowski [et al.] // *Circulation.* - 2003. – Vol.108. - P. 704-709.
105. Pandit, S.V. Rotors and the dynamics of cardiac fibrillation / S. V. Pandit, J. Jalife // *Circ. Res.* – 2013. – Vol. 112. – P. 849–862.
106. Paravicini, T. M. TRPM7: a unique channel involved in magnesium homeostasis. / T. M. Paravicini, V. Chubanov, T. Gudermann // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2012. Vol. 44, № 8. – P. 1381–1384.
107. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the Framingham Heart Study / G. Thanassoulis, J.M. Massaro, C.J. O'Donnell [et al.] // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2010. – Vol. 3, №4. – P. 345-350.
108. Power spectral analysis of heart rate variability and autonomic nervous system activity measured directly in healthy dogs and dogs with tachycardia-induced heart failure / G. Piccirillo, M. Ogawa, J. Song // *Heart Rhythm.* – 2009. – Vol. 6. – P. 546– 552.

109. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060 / B. P. Krijthe, A. Kunst, E. J. Benjamin [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 2746–2751.

110. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the general population: a population-based cohort study / B. C. Kieboom, J. C. Kiefte-de Jong, M. Eijgelsheim [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2015. – Vol. 66, №5. – P. 775–782.

111. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies / W. Cheungpasitporn, C. Thongprayoon, W. Kittanamongkolchai [et al.] // *Ren. Fail.* – 2015. – Vol. 37, №7. – P. 1237–1241.

112. P wave dispersion in hypertensive patients with paroxysmal atrial fibrillation / N. Ozer, K. Aytemir, E. Atalar [et al.] // *Pacing and Clinical Electrophysiology.* – 2000. – Vol. 23, № 11. – P. 1859-62.

113. P wave duration and dispersion in obese subjects / F. Kosar, Y. Aksoy, F. Ari [et al.] // *Annals of Noninvasive Electrocardiology.* – 2008. – Vol. 13., № 1. – P. 3-7.

114. Ravn, H. B. Oral magnesium supplementation induces favorable antiatherogenic changes in ApoE-deficient mice / H. B. Ravn, T. L. Korsholm, E. Falk // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2001. – Vol. 21, №5. – P. 858-862.

115. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Radano, V. Mor-Avi [et al.] // *J Am Soc Echocardiography.* – 2015. – Vol. 28. – P. 1-39.

116. Regulation of cation channels in cardiac and smooth muscle cells by intracellular magnesium / K. Mubagwa, A. Gwanyanya, S. Zakharov [et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2007. – Vol. 458. – P. 73–89.

117. Regulation of the novel Mg (2+) transporter transient receptor potential melastatin 7 (TRPM7) cation channel by bradykinin in vascular smooth

muscle cells / G. E. Callera, Y. He, A. Yogi [et al.] // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27, №1. –P. 155–166.

118. Role of autonomic nervous system in atrial fibrillation / D. Linz, A. D. Elliott, M. Hohl [et al.] // *International Journal of Cardiology.* – 2019. – Vol. 287. –P. 181-188

119. Role of magnesium in cardiovascular diseases / D. Kolte, K. Vijayaraghavan, S. Khera [et al.] // *Cardiol. Rev.* – 2014. – Vol. 22, №4. – P. 182–192.

120. Role of Mg (2+) block of the inward rectifier K (+) current in cardiac repolarization reserve: a quantitative simulation / K. Ishihara, N. Sarai, K. Asakura [et al.] // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2009. – Vol. 47, № 1. – P. 76–84.

121. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy / P. S. Chen, L. S. Chen, M. C. Fishbein [et al.] // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 114, №9. – P. 1500-1515.

122. Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs / O. F. Sharifov, V. V. Fedorov, G. G. Beloshapko [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 483–490.

123. Romani, A. Regulation of magnesium homeostasis and transport in mammalian cells / A. Romani // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2007. – Vol. 458. – P. 90–102.

124. Sahni, J. SLC41A2 encodes a plasma-membrane Mg²⁺ transporter / J. Sahni, B. Nelson, A.M. Scharenberg // *Biochem. J.* – 2007. – Vol. 401. – P. 505–513.

125. Seelig, M. S. Metabolic Sindrom-X. A complex of common diseases - diabetes, hypertension, heart disease, dyslipidemia and obesity – marked by insulin resistance and low magnesium/high calcium / M.S. Seeling // *Mineral Res. Intern. Tech. Prod. Infor.* – 2003. – P. 1-11.

126. Serum and dietary magnesium and incidence of atrial fibrillation in whites and in African Americans–Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)

study / J. R. Misialek, F.L. Lopez, P. L. Lutsey [et al.] // *Circ. J.* – 2013. – Vol. 77, № 2. – P. 323–329.

127. Shen, M. J. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias / M. J. Shen, D. P. Zipes // *Circ. Res.* –2014. – Vol. 114. – P. 1004-1021.

128. SLC41A1 knockdown inhibits angiotensin II-induced cardiac fibrosis by preventing Mg (2+) efflux and Ca (2+) signaling in cardiac fibroblasts / N. Yu, J. Jiang, Y. Yu [et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2014. – Vol. 564. – P. 74–82.

129. Sodium-calcium exchange initiated by the Ca²⁺ transient: an arrhythmia trigger within pulmonary veins / E. Patterson, R. Lazzara, B. Szabo [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47, № 6. – P. 1196-1206.

130. Stuesse S.L. Autonomic control of left atrial contractile strength in the dog / S.L. Stuesse [et al.] // *Am. J. Physiol.* - 1979. - Vol. 236. – P. 860-865.

131. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke / J.S. Healey, S.J. Connolly, M.R. Gold [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366. – P. 120–129.

132. Successful uses of magnesium sulfate for torsades de pointes in children with long QT syndrome / K. Hoshino, K. Ogawa, T. Hishitani [et al.] // *Pediatr. Int.* – 2006. –Vol. 48. – P. 112–117.

133. Suppression of atherogenesis in female low-density lipoprotein receptor knockout mice following magnesium fortification of drinking water: the importance of diet / Y. Sherer, Y. Shoenfeld, A. Shaish [et al.] // *Pathobiology.* – 2000. –Vol. 69, №2. – P. 93-98.

134. Swaminathan, R. Magnesium metabolism and its disorders / R. Swaminathan // *Clin. Biochem. Rev.* – 2003. – Vol. 24, № 2. – P. 47–66.

135. Takaya, J. Intracellular magnesium and insulin resistance / J. Takaya, H. Higashino, Y. Kobayashi / *Magnes. Res.* – 2004. – Vol. 17, №2. – P. 126–36.

136. The alterations in insulin sensitivity during angiotensin converting enzyme inhibitor treatment are related to changes in the calcium/magnesium balance / A. Haenni, L. Berglund, R. Reneland [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 1997. – Vol. 10, №. 2. – P. 145–151.

137. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms / J. Andrade, P. Khairy, D. Dobrev [et al.] // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 114. – P. 1453–1468.

138. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: A meta-analysis of randomized clinical trials / S. H. Jee, E. R. Miller, E. Guallar [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2002. – Vol. 15. – P. 691–696.

139. The relation between blood and tissue magnesium levels and development of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery / V. Sahin, M. Kaplan, S. Bilsel [et al.] // *Anadolu Kardiyol. Derg.* – 2010. – Vol. 10. – P. 446–451.

140. Touyz, R.M. Transient receptor potential melastatin 6 and 7 channels, magnesium transport, and vascular biology: implications in hypertension / R. M. Touyz // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2008. – Vol. 294, № 3. – P. 1103–1118.

141. Transforming growth factor- β and oxidative stress mediate tachycardia-induced cellular remodelling in cultured atrial-derived myocytes / Y. H. Yeh, C. T. Kuo, T. H. Chan [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2011. – Vol. 91. – P. 62–70.

142. Trends in hospitalization for atrial fibrillation: epidemiology, cost, and implications for the future / A. Sheikh, N.J. Patel, N. Nalluri [et al.] // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2015. – Vol. 58, №2. – P. 105-116.

143. Triggered firing and atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis induced by overexpression of TGF- β 1 / E. K. Choi, P. C. Chang, Y. S. Lee [et al.] // *Circ. J.* – 2012. – Vol. 76. – P. 1354–1362.

144. Vascular biology of magnesium and its transporters in hypertension / A. Yogi, G. E. Callera, T. T. Antunes [et al.] // *Magnes. Res.* – 2010. – Vol. 23, № 4. – P. 207–215.

145. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. / G.A. Lamas, K.L. Lee, M.O. Sweeney // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P.1854–1862.

146. Wang, M. Regulation of L-type calcium current by intracellular magnesium in rat cardiac myocytes / M. Wang, M. Tashiro, J. R. Berlin // *J. Physiol.* – 2004. – Vol. 555, № 2. – P. 383–396.

147. White, R. E. Effects of intracellular free magnesium on calcium current in isolated cardiac myocytes / R. E. White, H.C. Hartzell // *Science.* – 1988. – Vol.239, № 4841. – P. 778–780.

148. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study / S.S. Chugh, R. Havmoeller, K. Narayanan [et al.] // *Circulation* – 2014. - Vol. 129, № 8. - P. 837-847.

149. Zhao, J. Relationship between two arrhythmias: sinus node dysfunction and atrial fibrillation / J. Zhao, T. Liu, G. Li // *Arch. Med. Res.* – 2014. – Vol. 45, №4. – P. 351-355.