

На правах рукописи

РАХМАТУЛЛОВ Руслан Фагимович

**ОПТИМИЗАЦИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ
У БОЛЬНЫХ С СУБКЛИНИЧЕСКИМ ТИРЕОТОКСИКОЗОМ**

14.01.04 – Внутренние болезни

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

ПЕНЗА– 2020

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пензенский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный руководитель:

Мельникова Людмила Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Официальные оппоненты:

Миллер Ольга Николаевна, доктор медицинских наук, профессор; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией;

Столярова Вера Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», профессор кафедры госпитальной терапии.

Ведущая организация:

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Защита состоится «25» февраля 2021г. в 10 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.071.02 на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/2 и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России <http://www.rmapo.ru>

Автореферат разослан «___» декабря 2020 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Мазанкова Людмила Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Субклинический тиреотоксикоз (СТ) характеризуется снижением уровня тиреотропного гормона (ТТГ) при нормальных показателях тиреоидных гормонов – тироксина (Т₄св) и трийодтиронина (Т₃св) (Ross D.S. et al., 2016). Распространенность этого заболевания, по данным разных исследователей, составляет от 0,6 до 12,4% в зависимости от йодного обеспечения региона (Krummen D.E. et al., 2015; Mazurek M. et al., 2019). Доказана ассоциация СТ с повышенным уровнем общей и сердечной смертности, сердечно-сосудистых заболеваний, включая фибрилляцию предсердий (ФП) (Collet T.H., 2013). Существует мнение, что риск развития ФП у больных с СТ в 2,5 раза выше, чем в общей популяции (Chen A.X., et al., 2019). Также установлено, что при сочетании субклинического тиреотоксикоза с ишемической болезнью сердца (ИБС) частота возникновения ФП увеличивается в 4–6 раз (Vano A. et al., 2019; Groeneweg B. et al., 2019).

Наличие у больного пароксизмальной ФП предрасполагает к развитию аритмогенного ремоделирования сердца. Особенно это касается бессимптомной ФП, которая вовремя не диагностируется, из-за чего имеет более частые и более длительные пароксизмы, которые приводят к закреплению аритмии и аритмогенной кардиомиопатии (Dilaveris P.E. et al., 2017). Бессимптомные пароксизмы ФП обнаруживаются у 23,7% больных, перенесших инсульт (Dalen J.E. et al., 2017).

Принципиальным является вопрос о лечении пароксизмальной ФП на фоне СТ. Согласно клиническим рекомендациям Американской Тиреоидной Ассоциации (АТА) при ТТГ менее 0,1 мМЕ/л коррекция тиреоидного статуса назначается всем больным старше 65 лет, женщинам в менопаузе и пациентам, имеющим факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, болезни сердца, остеопороз (Ross D.S. et al., 2016; Wejaphikul K. et al., 2019). Данные по терапии СТ, сопровождающегося пароксизмальной ФП, относительно других категорий пациентов отсутствуют. Также в современных клинических рекомендациях по лечению фибрилляции предсердий не представлены сведения по выбору длительной терапии ФП при СТ, особенно у бессимптомных больных (Ревишвили А.Ш. и др., 2017; Kirchhof P. et al., 2017). Это приводит к тому, что часть врачей не считают нужным лечить СТ и рекомендуют ограничиться наблюдением без лечения.

Таким образом, данных об антиаритмической и тиреостатической терапии у больных с СТ и пароксизмальной ФП недостаточно и они противоречивы, не изучено влияние тиреостатической терапии на липидный обмен у таких пациентов, в особенности при наличии ИБС. Перечисленные вопросы послужили основанием для проведения нашего исследования.

Степень разработанности проблемы. В настоящее время хорошо изучены механизмы антиаритмического действия наиболее часто применяемых препаратов для длительной терапии пароксизмальной ФП – бета-блокаторов селективного действия – и средств, замедляющих процесс реполяризации (Chua W. et al., 2019; Yamashita T. et al., 2019). Выбор стратегии контроля рит-

ма сердца у больных с ФП рассматривался в ряде рандомизированных исследований – AFFIRM, RACE (Whitbeck M.G. et al., 2013; Kotecha D. et al., 2014; Gheorghiadu M. et al., 2013). Накоплены данные о влиянии тиреоидных гормонов на электрокардиографические и электрофизиологические показатели сердца, пусковые и поддерживающие механизмы аритмии (Diener H.C., 2019). Вместе с тем как в зарубежных, так и в российских исследованиях недостаточно сведений о влиянии тиреостатической и антиаритмической терапии на электрофизиологические показатели сердца, тиреоидный профиль, липидный спектр у больных с пароксизмами ФП при субклиническом тиреотоксикозе.

Таким образом, анализ отечественной и зарубежной литературы последнего десятилетия свидетельствует о том, что в настоящее время существует проблема развития нарушений ритма сердца на фоне субклинического тиреотоксикоза и эффективности тиреостатической и антиаритмической терапии у данного контингента пациентов, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: улучшение результатов лечения пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных с субклиническим тиреотоксикозом.

Задачи исследования:

1. Оценить электрофизиологические показатели сердца больных с субклиническим тиреотоксикозом и пароксизмальной фибрилляцией предсердий в зависимости от сочетания коморбидных заболеваний.

2. Изучить влияние тиреостатической монотерапии на электрофизиологические показатели сердца и частоту возникновения аритмии у больных с субклиническим тиреотоксикозом и пароксизмальной фибрилляцией предсердий.

3. Исследовать антиаритмическую эффективность монотерапии бисопрололом и соталолом, а также ее влияние на электрофизиологические показатели сердца, пусковые факторы возникновения пароксизмов ФП у больных с субклиническим тиреотоксикозом и пароксизмальной фибрилляцией предсердий.

4. Провести сравнительную оценку антиаритмической эффективности, электрофизиологических и функциональных показателей при комбинированной терапии бисопрололом и тиамазолом, соталолом и тиамазолом у больных с субклиническим тиреотоксикозом и пароксизмальной фибрилляцией предсердий в зависимости от сочетания коморбидных заболеваний.

5. Провести анализ липидного профиля больных с субклиническим тиреотоксикозом и пароксизмальной фибрилляцией предсердий на фоне антиаритмической и тиреостатической терапии.

Научная новизна полученных результатов. Полученные автором данные сопоставимы с научными работами, опубликованными ранее (Драпкина О.М., Николаева М.В., 2016; Wijnsman L.W. et al., 2017), однако в настоящем исследовании содержатся следующие отличительные особенности:

– изучены характерные электрофизиологические и функциональные особенности больных пароксизмальной фибрилляцией предсердий в зависи-

мости от состава коморбидной патологии (субклинический тиреотоксикоз, ИБС) и выраженности специфической симптоматики аритмии;

- установлено, что бессимптомное течение пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных с ИБС и субклиническим тиреотоксикозом сопровождается более низкой скоростью атриовентрикулярного проведения возбуждения и большей возбудимостью левого предсердия по сравнению с пациентами, характеризующимися симптомным течением аритмии, и лицами без ИБС;

- определено время достижения эутиреоидного статуса у больных пароксизмами фибрилляции предсердий при субклиническом тиреотоксикозе в зависимости от клинического статуса;

- доказано, что терапия тиамазолом, бисопрололом и соталолом у больных с субклиническим тиреотоксикозом не приводит к дислипидемии при условии назначения больным ИБС липостатической терапии согласно клиническим рекомендациям;

- выявлено, что комбинированная терапия соталола с тиамазолом и бисопролола с тиамазолом способствует увеличению антиаритмической эффективности.

Теоретическая и практическая значимость работы. Выявлено, что бессимптомная пароксизмальная ФП на фоне ИБС и субклинического тиреотоксикоза сопровождается наиболее выраженными электрофизиологическими изменениями миокарда, что способствует меньшей антиаритмической эффективности монотерапии бисопрололом.

Установлено, что смещение уровня ТЗсв и Т4св к нижнему диапазону референсных значений на фоне лечения тиамазолом в составе антиаритмической терапии не приводит к дислипидемии у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и субклиническим тиреотоксикозом.

Доказан положительный антиаритмический эффект комбинированной терапии бисопрололом и тиамазолом, соталолом и тиамазолом у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и субклиническим тиреотоксикозом, заключающийся в уменьшении количества и продолжительности пароксизмов аритмии.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Установлено, что электрофизиологические особенности сердца у больных с ИБС и бессимптомными пароксизмами ФП по сравнению с пациентами без ИБС и больными с симптомными пароксизмами заключаются в уменьшении скорости атриовентрикулярного проведения и увеличении возбудимости левого предсердия, определяемыми составом коморбидной патологии и создающими предпосылки к учащению и удлинению эпизодов аритмии.

2. Выявлена низкая антиаритмическая эффективность монотерапии бисопрололом или соталолом у пациентов с ИБС и бессимптомной фибрилляцией предсердий по сравнению с симптомными больными и пациентами без ИБС, что связано с выраженным электрофизиологическим ремоделирова-

нием сердца в результате большой продолжительности и частоты пароксизмов аритмии.

3. Доказана высокая эффективность комбинированной терапии биспрололом и тиамазолом, соталолом и тиамазолом у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и субклиническим тиреотоксикозом без ИБС, обусловленная удлинением эффективного рефрактерного периода левого предсердия (ЭРП ЛП) и проявляющаяся снижением количества суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол, уменьшением частоты и продолжительности пароксизмов ФП в результате потенцированного влияния данных препаратов на патофизиологические механизмы фибрилляции предсердий.

Апробация работы. Проведение диссертационного исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 30 марта 2018 г., протокол № 6. Тема диссертации утверждена Ученым советом ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации 21 ноября 2017 г., протокол № 3. Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры «Внутренние болезни» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации 29 июня 2020 г., протокол № 17.

Основные положения диссертации и результаты исследования доложены и обсуждены на V Международной научной конференции «Актуальные проблемы медицинской науки и образования» (Пенза, 2015); XIII Международной научной школе-конференции (Казань, 2016); XII и XIII Международных конгрессах по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим-2016» и «Кардиостим-2018» (Санкт-Петербург, 2016, 2018); XIX юбилейной межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 40-летию ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных» (Пенза, 2017); VI Международной научной конференции «Актуальные проблемы медицинской науки и образования» (Пенза, 2017); XIX конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ) и на XI Всероссийском Конгрессе «Клиническая электрокардиология» (Ростов-на-Дону, 2018); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Самара, 2018); 21st International conference of young specialist sonmicro/nanotechnologies and electronic devices (EDM) (Novosibirsk, 2020).

Внедрение результатов исследования в практику и учебный процесс. Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-профилактическую работу ГБУЗ «Клиническая больница №6 имени Г.А. Захарьина» Министерства здравоохранения Пензенской области (Акт внедрения в практику от 11.06.2020), в учебный процесс кафедры «Внутренние болезни» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» Министерства

науки и высшего образования Российской Федерации (Акт внедрения от 10.06.2020).

Научные публикации по теме диссертации. Материалы диссертации отражены в 31 научной публикации, из которых 4 – в изданиях, включенных ВАК РФ в список изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук, 1 – в научном издании, входящем в международные реферативные базы данных (Scopus); 1 патент на изобретение РФ.

Личный вклад автора. Диссертационное исследование является результатом самостоятельной работы автора от постановки цели и задач до оценки и анализа полученных результатов, выводов и рекомендаций. Автором самостоятельно проведен подробный обзор отечественных и зарубежных источников литературы, сформулирована проблема, требующая разрешения, и обоснована степень ее разработанности, в соответствии с чем определен и выполнен план исследования, произведен набор исследовательского материала и его статистическая обработка, проведен анализ полученных результатов и подготовка материалов к публикациям и апробации результатов исследования. Автором лично осуществлялось внедрение полученных результатов в процесс обучения, а также лечебно-профилактическую работу.

Соответствие диссертации Паспорту специальности. Диссертационное исследование «Оптимизация антиаритмической терапии пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных с субклиническим тиреотоксикозом» соответствует формуле специальности 14.01.04 «Внутренние болезни» и областям исследования п. 2 «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических, лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований» и п. 3 «Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов».

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 145 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике материалов и методов исследования, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический список включает 165 источников (31 отечественных, 134 иностранных авторов). Работа иллюстрирована 30 таблицами и 21 рисунком.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика больных и методы исследования. Выполнен проспективный анализ результатов клинико-инструментального обследования и лечения 126 пациентов (54 мужчины, 72 женщины, средний возраст $64,7 \pm 2,8$ года) с электрокардиографически документированной пароксиз-

мальной фибрилляцией предсердий и субклиническим тиреотоксикозом (уровень ТТГ менее 0,1 мМЕ/л при концентрации Т3св и Т4св в пределах референсных значений, определяемый дважды в течение последних 3 месяцев (на основании данных амбулаторной карты)).

В зависимости от клинического статуса было выделено 3 группы: первая – больные с ФП и СТ (38 человек; 17 мужчин, 21 женщина, ср. возраст $65,6 \pm 3,9$ лет, индекс EHRA 1-3); вторая – пациенты с симптомной ФП, ИБС и СТ (42 человека; 19 мужчин, 23 женщины, ср. возраст $66,7 \pm 3,7$ лет, индекс EHRA 2b-3); третья – лица с бессимптомной ФП, ИБС и СТ (46 человек; 22 мужчины, 24 женщины, ср. возраст $65,2 \pm 3,5$ года, индекс EHRA1-2a).

Критерии включения:

- субклинический тиреотоксикоз;
- возраст от 58 до 72 лет;
- пароксизмальная фибрилляция предсердий;
- ИБС, стенокардия, напряжения недостаточность кровообращения 0–IIА стадии;
- письменное согласие больного на исследование;
- комплаентность больного.

Критериями исключения являлись: клапанные пороки сердца приобретенной и/или врожденной этиологии; стабильная стенокардия напряжения III–IV функционального класса (ФК), постинфарктный кардиосклероз; сложные нарушения ритма и проводимости; имплантированный электрокардиостимулятор; лекарственный тиреотоксикоз; гипоталамо-гипофизарная патология; манифестные формы дисфункции щитовидной железы; психические болезни; синдром эутиреоидной патологии; тяжелые коморбидные состояния; непереносимость тиамазола, бисопролола, соталола и их комбинаций.

Всем больным, включенным в исследование, последовательно проводилось лечение бисопрололом $2,5\text{--}5$ мг ($3,8 \pm 1,4$ мг) в течение $6,4 \pm 0,38$ дня, соталолом $40\text{--}80$ мг ($75,6 \pm 4,2$ мг) в течение $5,9 \pm 0,32$ дня, тиамазолом $10\text{--}15$ мг ($12,6 \pm 1,4$ мг) до достижения эутиреоидного состояния, комбинацией бисопролола и тиамазола в течение $72,4 \pm 3,6$ дня, комбинацией соталола и тиамазола в течение $75,8 \pm 3,2$ дня. Продолжительность «отмывочного» периода после каждого антиаритмического препарата составляла 6 периодов полувыведения принимаемого ранее лекарства.

Критериями эффективности антиаритмической терапии (по данным Холтеровского мониторирования ЭКГ) считали: 1) полное исчезновение эпизодов ФП; 2) уменьшение их количества более, чем на 75% от исходного числа (Сулимов В.А., 2013; Ревитшвили А.Ш., 2017).

Для купирования спонтанных приступов ФП осуществлялись парентеральное введение прокаинамида, электрическая кардиоверсия или медикаментозная терапия пропанормом. Антикоагулянтная терапия проводилась варфарином с учетом баллов по шкале CHA2DS2-VASc (МНО = 2,0–3,0). Пациенты из второй и третьей группы получали гиполипидемическую терапию –

симвастатин 20–40 мг/сут ($23,8 \pm 6,4$ мг) под контролем лабораторных показателей (липидный профиль, трансаминазы).

После каждого этапа лечения проводилось электрофизиологическое исследование сердца, регистрация ЭКГ, Холтеровское мониторирование ЭКГ, ультразвуковое исследование щитовидной железы, оценка уровня тиреоидных гормонов (ТТГ, Т3св, Т4св). Продолжительность динамического наблюдения за больными составила 0,5–2 года.

Статистические методы обработки полученных данных. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета прикладных программ Statistica 13.3. и Excel (Microsoft Office 2013). Для описания количественных переменных при нормальном распределении применяли среднее выборочное значение $\pm$ стандартное отклонение [$M \pm SD$]. Категориальные и номинальные переменные сравнивали с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона, при малом числе наблюдений для таблиц 2×2 применялся точный критерий Фишера. Для сравнения полученных количественных результатов применен Т-критерий Стьюдента. Для оценки тесноты связи между количественными признаками применялись: параметрический метод корреляционного анализа Pearson и непараметрический метод Spearman. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Клинико-функциональные и электрофизиологические характеристики больных пароксизмальной фибрилляцией предсердий и субклиническим тиреотоксикозом в зависимости от сочетания коморбидных заболеваний

Анализ полученных данных свидетельствовал о том, что выделенные группы не различались между собой по демографическим характеристикам – возрасту и полу (табл. 1). Выраженность коронарной недостаточности в группах с ИБС была равнозначной – количество больных со стенокардией I и II ФК в группе 2 (СТ-СФП-ИБС) и группе 3 (СТ-БФП-ИБС) достоверно не отличалось.

У больных с бессимптомными пароксизмами ФП приступы аритмии характеризовались большей частотой и длительностью, продолжительность аритмологического анамнеза в этой группе была больше, чем в двух других.

Проведенное электрофизиологическое исследование выявило отличительные особенности пациентов с бессимптомной ФП – уменьшение эффективного рефрактерного периода (ЭРП) и меньшую критическую частоту предсердной стимуляции для достижения атриовентрикулярной блокады (точка Венкебаха – Самойлова).

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика и электрофизиологические показатели сердца больных, включенных в исследование ($M \pm SD$)

Параметры	Группа 1 $n=38$	Группа 2 $n=42$	Группа 3 $n=46$	p (1-2)	p (1-3)	p (2-3)
Пол: мужской/женский	17/21	19/23	22/24	нд	нд	нд
Возраст (годы)	65,6 $\pm$ 3,9	66,7 $\pm$ 3,7	65,2 $\pm$ 3,5	нд	нд	нд
Стенокардия напряжения I ФК ($n/\%$)	–	14/33,3	12/26,1	нд	нд	нд
Стенокардия напряжения II ФК ($n/\%$)	–	28/66,7	34/73,9	нд	нд	нд
Аритмологический анамнез (годы)	3,4 $\pm$ 0,2	6,8 $\pm$ 0,3	7,6 $\pm$ 0,3	<0,0008	<0,0012	0,0096
Частота приступов ФП, (в год)	8,1 $\pm$ 0,4	15,6 $\pm$ 0,7	20,3 $\pm$ 1,2	0,0001	0,0001	0,0001
Средняя продолжитель- ность пароксизма ФП, (мин)	2,8 $\pm$ 0,2	19,5 $\pm$ 1,2	26,8 $\pm$ 1,8	0,0001	0,0001	0,0001
Точка Венкебаха – Самойлова (имп/мин)	168,5 $\pm$ 13,5	172,3 $\pm$ 14,2	158,6 $\pm$ 12,7	нд	0,0004	0,0001
ЭРП левого предсердия (мс)	212,6 $\pm$ 15,8	206,3 $\pm$ 18,6	202,8 $\pm$ 16,4	нд	0,0035	нд

Примечание. нд – $p \geq 0,05$

Электрофизиологические показатели сердца и частота возникновения аритмии на фоне монотерапии тиамазолом у больных с субклиническим тиреотоксикозом и пароксизмальной фибрилляцией предсердий

Консервативное лечение тиамазолом больных, включенных в исследование, проводилось в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению тиреотоксикоза (Трошина Е.А. и соавт., 2014). До достижения эутиреоидного состояния (нормализация уровня ТТГ) тиамазол назначался в дозе 30–40 мг/сут, после этого пациенты принимали препарат в поддерживающей дозе 10 мг/сут. Время достижения эутиреоидного состояния было наибольшим у больных группы 3, наименьшим – у группы 1 (рисунок 1).

Уровень свободного тироксина и трийодтиронина у всех обследованных пациентов определялся в пределах референсных значений – Т4св от 10,8 до 22,0 моль/л, Т3св от 3,1 до 6,8 пмоль/л. Диапазон референсных значений был разделен на нижние (для Т4св от 10,8 до 16,4 пмоль/л, для Т3св от 3,1 до 4,9 пмоль/л) и верхние значения (для Т4св от 16,5 до 22,0 пмоль/л, для Т3св от 5,0 до 6,8 пмоль/л).

Анализ полученных результатов показал, что количество больных с исходным уровнем тиреоидных гормонов в верхних значениях референсного диапазона преобладало у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и субклиническим тиреотоксикозом первой и второй исследуемых групп по сравнению с третьей ($p < 0,0001$). На фоне лечения тиамазолом уровень тироксина и трийодтиронина уменьшался, и количество больных со значениями в нижнем диапазоне референсных значений достоверно увеличивалось (рисунок 2).

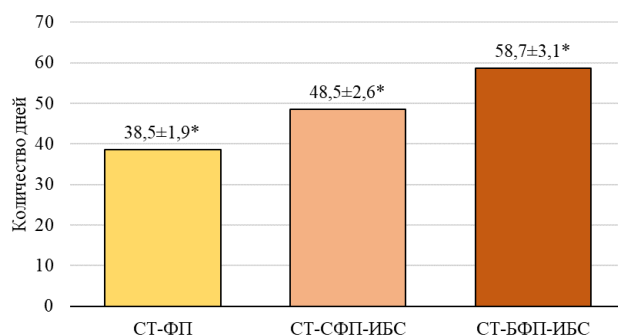
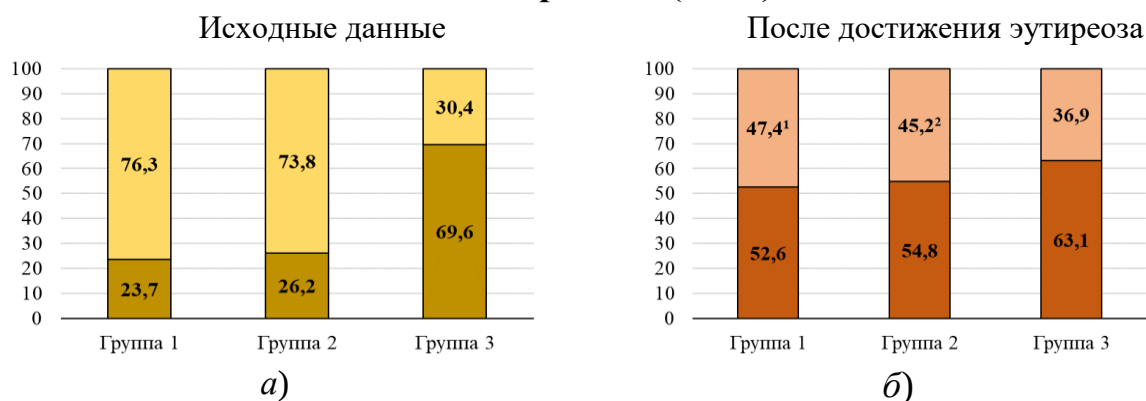


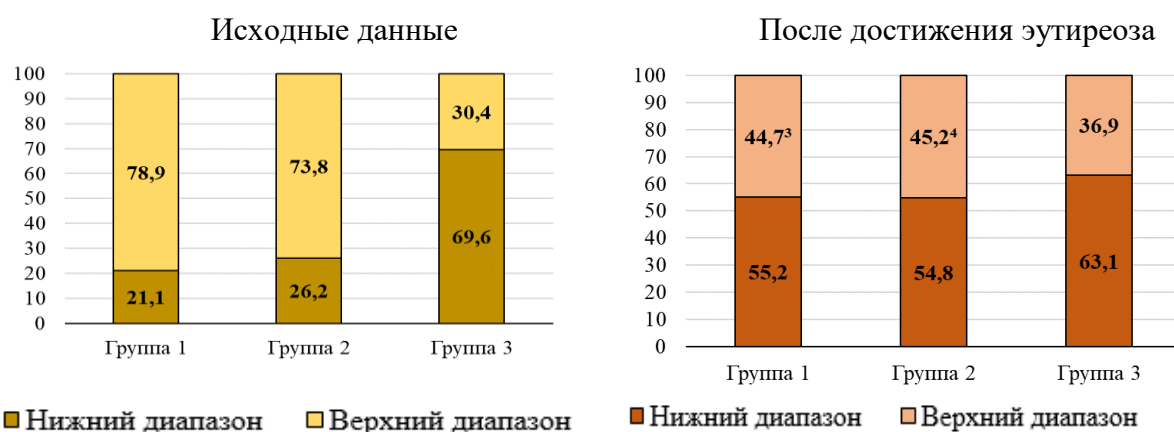
Рисунок 1 – Время достижения эутиреоидного статуса у больных пароксизмальной фибрилляцией предсердий и субклиническим тиреотоксикозом в зависимости от сочетания коморбидных заболеваний

Примечание. * $p < 0,0001$ при сравнении всех групп между собой.

Тироксин (Т4св)



Трийодтиронин (Т3св)



в)

г)

Рисунок 2 – Процентное распределение больных с уровнями тиреоидных гормонов в области верхнего и нижнего диапазона референсных значений на фоне лечения тиамазолом:

$a - \chi^2 = 5,58, p = 0,0182$; $б - \chi^2 = 5,98, p = 0,0145$; $в - \chi^2 = 8,03, p = 0,0046$; $г - \chi^2 = 5,98, p = 0,0145$ при сравнении с соответствующими исходными значениями

Проведенное исследование не обнаружило статистически значимого изменения электрофизиологических показателей, частоты и длительности пароксизмов фибрилляции предсердий на фоне монотерапии тиамазолом.

Влияние монотерапии бисопрололом и соталолом на электрофизиологические и функциональные показатели сердца у больных с субклиническим тиреотоксикозом и пароксизмальной фибрилляцией предсердий.

В результате анализа пусковых механизмов возникновения пароксизмов фибрилляции предсердий было выявлено, что у 83 человек (65,9%) таковым являлась экстрасистолия, а у 43 человек (34,1%) – пароксизмы реципрокной атриовентрикулярной тахикардии ($p < 0,0001$). При регистрации чреспищеводной ЭКГ на фоне пароксизма реципрокной тахикардии установлено, что электрофизиологическим субстратом возникновения у 21 человека (16,7%) являлся скрытый синдром WPW с пароксизмами реципрокной атриовентрикулярной ортодромной тахикардии, а у 22 человек (17,4%) – продолжная диссоциация атриовентрикулярного узла на два канала с пароксизмами реципрокной узловой тахикардии ($p \geq 0,05$).

При лечении пациентов как бисопрололом, так и соталолом наблюдалось урежение ЧСС, удлинение коррегированного времени восстановления функции синусового узла (КВВФСУ), ЭРП атриовентрикулярного соединения и левого предсердия. Кроме того, отмечалось значительное уменьшение количества экстрасистол (таблица 2).

Таблица 2 – Электрофизиологические и функциональные показатели сердца при монотерапии бисопрололом и соталолом ($M \pm SD$)

Показатель	Группа	Исход	Бисопролол		Соталол	
			значение	p при сравнении с исходным показателем	значение	p при сравнении с исходным показателем
ЧСС, уд/мин	1	84,0±4,9	64,3±3,8	<0,0001	63,2±3,7	<0,0001
	2	85,1±4,8	65,6±3,7	<0,0001	65,4±3,7	<0,0001
	3	66,1±3,6	53,1±2,8	<0,0001	51,4±2,8	<0,0001
КВВФСУ, мс	1	350,2±26,2	427,9±31,9	<0,0001	428,8±32,0	<0,0001
	2	354,8±26,5	428,8±31,9	<0,0001	430,3±32,16	<0,0001
	3	340,7±24,3	395,4±28,1	<0,0001	419,8±29,33	<0,0001
ЭРП АВ-соединения, мс	1	372,8±27,8	384,6±28,7	0,0364	386,4±28,9	0,0200
	2	360,4±26,9	376,2±28,1	0,0051	378,6±28,3	0,0017
	3	383,1±27,2	391,7±27,8	нд	394,6±28,1	0,0246
ЭРП левого предсердия, мс	1	224,7±16,8	277,7±20,7	<0,0001	279,3±20,8	<0,0001
	2	223,3±16,7	376,2±28,1	<0,0001	276,4±20,7	<0,0001
	3	221,3±15,7	247,2±17,6	<0,0001	275,6±19,6	<0,0001
Суммарное количество СВЭ и ЖЭ в сутки, ед	1	1195,0±70,5	860,5±49,2	<0,0001	843,5±47,89	<0,0001
	2	1960,5±111,3	1523,1±86,5	<0,0001	1502,9±85,3	<0,0001
	3	2489,5 ± 134,5	2152,3 ± 122,2	<0,0001	1976,3 ± 112,2	<0,0001

Примечание. нд – $p \geq 0,05$.

Как видно, при сравнении степени изменения количества экстрасистол, продолжительности эффективного рефрактерного периода левого предсердия, количества пароксизмов ФП при лечении бисопрололом и соталолом достоверных различий не обнаружено. Эффективность антиаритмической терапии бисопрололом была отмечена у 45,5% пациентов группы 1, 42,9% – группы 2 и 36,8% – группы 3, а соталолом – у 48,5% пациентов группы 1, 45,7% – группы 2 и 39,5% – группы 3 ($p \geq 0,05$ при сравнении всех групп).

Бисопролол в меньшей степени уменьшал продолжительность пароксизмов аритмии у больных с бессимптомной ФП и ИБС по сравнению с соталолом (рисунок 3).

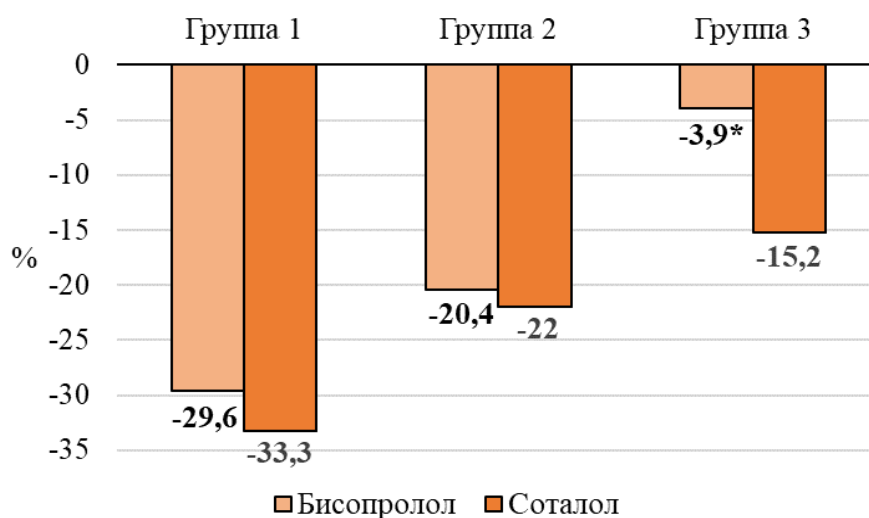


Рисунок 3 –Влияние монотерапии бисопрололом и соталолом на продолжительность пароксизмов фибрилляции предсердий

Примечание. * $p < 0,0001$ по сравнению с соталолом у больных группы 3 и бисопрололом групп 1 и 2.

Влияние комбинированной терапии бисопрололом и тиамазолом, соталолом и тиамазолом на электрофизиологические и функциональные показатели сердца у больных с субклиническим тиреотоксикозом и пароксизмальной фибрилляцией предсердий.

Применение комбинированной терапии бисопрололом и тиамазолом, соталолом и тиамазолом у исследуемых больных, так же как и монотерапия бисопрололом и соталолом, сопровождалось достоверным урежением ЧСС, удлинением КВВФСУ, ЭРП атриовентрикулярного соединения и левого предсердия, уменьшением экстрасистолии (таблица 3).

При сравнении степени изменения количества экстрасистол, продолжительности эффективного рефрактерного периода левого предсердия, количества пароксизмов ФП при комбинированной терапии тиамазолом и бисопрололом, тиамазолом и соталолом достоверных различий между группами, а также между результатами монотерапии этими препаратами не обнаружено (таблица 4).

Таблица 3 – Электрофизиологические и функциональные показатели сердца при комбинированной терапии бисопрололом и тиамазолом, соталолом и тиамазолом ($M \pm SD$)

Показатель	Группа	Исход	Бисопролол + тиамазол		Соталол + тиамазол	
			значение	p при сравнении с исходным показателем	значение	p при сравнении с исходным показателем
ЧСС, уд/мин	1	84,0 $\pm$ 4,9	63,1 $\pm$ 3,7	<0,0001	62,4 $\pm$ 3,6	<0,0001
	2	85,1 $\pm$ 4,8	62,6 $\pm$ 3,5	<0,0001	61,6 $\pm$ 3,5	<0,0001
	3	66,1 $\pm$ 3,6	50,0 $\pm$ 2,7	<0,0001	49,2 $\pm$ 2,6	<0,0001
КВВФСУ, мс	1	350,2 $\pm$ 26,2	432,7 $\pm$ 32,3	<0,0001	434,6 $\pm$ 32,5	<0,0001
	2	354,8 $\pm$ 26,5	440,9 $\pm$ 32,9	<0,0001	444,1 $\pm$ 33,2	<0,0001
	3	340,7 $\pm$ 24,3	421,2 $\pm$ 30,0	<0,0001	426,5 $\pm$ 30,3	<0,0001
ЭРП АВ-соединения, мс	1	372,8 $\pm$ 27,8	387,2 $\pm$ 28,9	0,0150	388,1 $\pm$ 29,0	0,0108
	2	360,4 $\pm$ 26,9	382,3 $\pm$ 28,6	0,0003	385,7 $\pm$ 28,7	<0,0001
	3	383,1 $\pm$ 27,2	396,5 $\pm$ 28,2	0,0113	398,7 $\pm$ 28,3	0,0042
ЭРП левого предсердия, мс	1	224,7 $\pm$ 16,8	284,6 $\pm$ 21,3	<0,0001	286,8 $\pm$ 21,4	<0,0001
	2	223,3 $\pm$ 16,7	280,3 $\pm$ 20,9	<0,0001	282,6 $\pm$ 21,1	<0,0001
	3	221,3 $\pm$ 15,7	282,8 $\pm$ 20,1	<0,0001	284,3 $\pm$ 20,2	<0,0001
Суммарное количество СВЭ и ЖЭ в сутки, ед	1	1195,0 $\pm$ 70,5	821,9 $\pm$ 46,6	<0,0001	803,1 $\pm$ 45,6	<0,0001
	2	1960,5 $\pm$ 111,3	1478,3 $\pm$ 83,9	<0,0001	1455 $\pm$ 82,5	<0,0001
	3	2489,5 $\pm$ 134,5	1928,3 $\pm$ 109,5	<0,0001	1890,5 $\pm$ 101,9	<0,0001

Таблица 4 – Процентное изменение электрофизиологических и функциональных параметров аритмии при монотерапии бисопрололом, соталолом и комбинированной терапии этими препаратами с тиамазолом (%)

Показатель	Группа	Бисопролол	Соталол	Бисопролол + тиамазол	Соталол + тиамазол
Суммарное количество СВЭ и ЖЭ в сутки	1	-28,0	-29,4	-31,2*	-32,8*
	2	-22,3	-23,3	-24,6	-25,8
	3	-13,5	-20,6	-22,5	-24,1
ЭРП АВ-соединения	1	3,2	3,6	3,9	4,1
	2	4,4	5,0	6,1	7,0
	3	2,2	3,0	3,5	4,1
ЭРП левого предсердия	1	23,6	24,3	26,7*	27,6*
	2	22,6	23,8	25,5	26,6
	3	11,7	24,5	27,8	28,5
Количество пароксизмов ФП	1	-22,8	-25,3	-26,6*	-29,1*
	2	-22,8	-24,8	-27,5	-30,2
	3	-17,9	-24,5	-25,0	-26,0

Примечание. $p \geq 0,05$ при сравнении групп между собой;

* $p=0,0001$ при сравнении с исходными показателями.

Эффективность антиаритмической комбинированной терапии бисопрололом и тиамазолом была отмечена у 54,5 % пациентов группы 1,

48,6% – группы 2 и 42,1% – группы 3, а соталолом и тиамазолом – у 60,6% пациентов группы 1, 51,4 % – группы 2 и 44,7 % – группы 3 ($p \geq 0,05$ при сравнении всех групп) (рисунок 4).

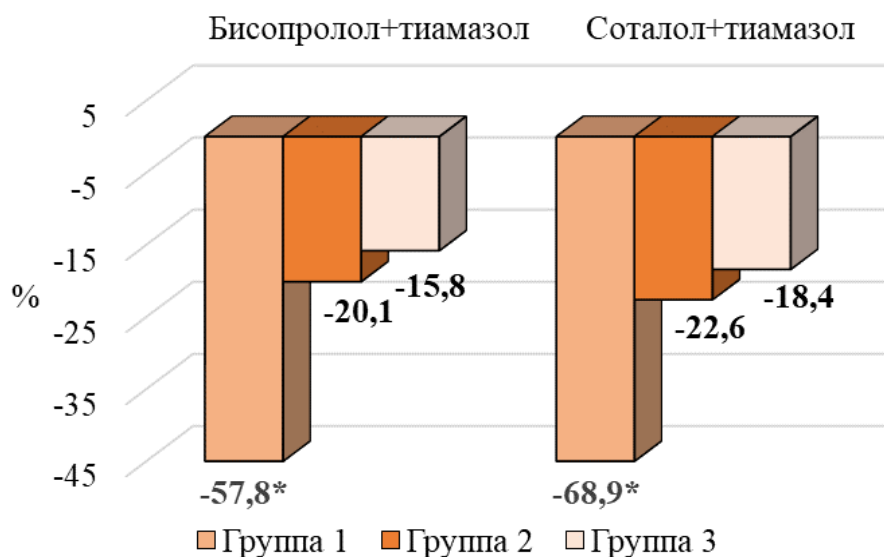


Рисунок 4 –Влияние комбинированной терапии бисопрололом и тиамазолом, соталолом и тиамазолом на продолжительность пароксизмов фибрилляции предсердий

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с группами 2 и 3

Проведенное исследование показало более выраженное влияние на продолжительность пароксизмов ФП комбинированной терапии бисопрололом и тиамазолом, соталолом и тиамазолом у больных группы 1 по сравнению с группами 2 и 3, имеющими в составе коморбидной патологии ишемическую болезнь сердца.

Анализ динамики липидного профиля больных субклиническим тиреотоксикозом и пароксизмальной фибрилляцией предсердий на фоне тиреостатической терапии.

Снижение уровня ТЗсв и Т4св потенциально может уменьшать печеночную экскрецию холестерина и повышать уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности в сыворотке крови (Будневский А.В., 2014). Изучение динамики липидного профиля у исследуемых больных проводилось для проверки гипотезы о том, что применение тиамазола у больных субклиническим тиреотоксикозом в комплексном лечении пароксизмальной фибрилляции предсердий не ухудшает липидный состав крови, что особенно важно для больных ИБС. Для вторичной профилактики сердечно-сосудистой смертности в группах больных с ИБС назначался симвастатин в дозе 20–40 мг/сут (Клинические рекомендации по дислипидемиям ESC/EAS, 2016).

В группе больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и субклиническим тиреотоксикозом без ИБС на фоне лечения тиамазолом и смещения уровня тироксина и трийодтиронина к нижним значениям референсного

диапазона наблюдалось снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на 26,2% ($p=0,0049$), увеличение триглицеридов (ТГ) на 28,8% ($p=0,0172$) в пределах референсных значений и коэффициента атерогенности на 31,2% ($p=0,0054$) до 2,91 (рисунок 5).

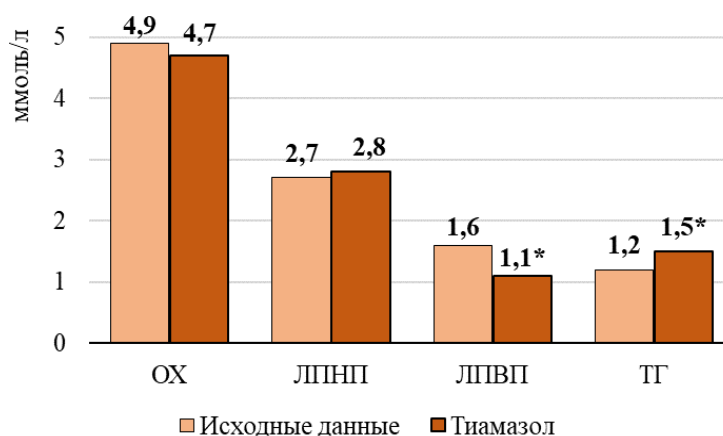


Рисунок 5 –Динамика липидного профиля на фоне лечения тиамазолом у больных пароксизмальной фибрилляцией предсердий и субклиническим тиреотоксикозом

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

При достижении эутиреоидного состояния и смещения уровня тиреоидных гормонов в нижний референсный диапазон у больных с симптомной пароксизмальной фибрилляцией предсердий, ИБС и субклиническим тиреотоксикозом на фоне применения статинов наблюдалось достоверное снижение общего холестерина на 28,3% ($p=0,0001$), ЛПНП на 25,7% ($p=0,0058$), триглицеридов на 25% ($p=0,009$) (рисунок 6).

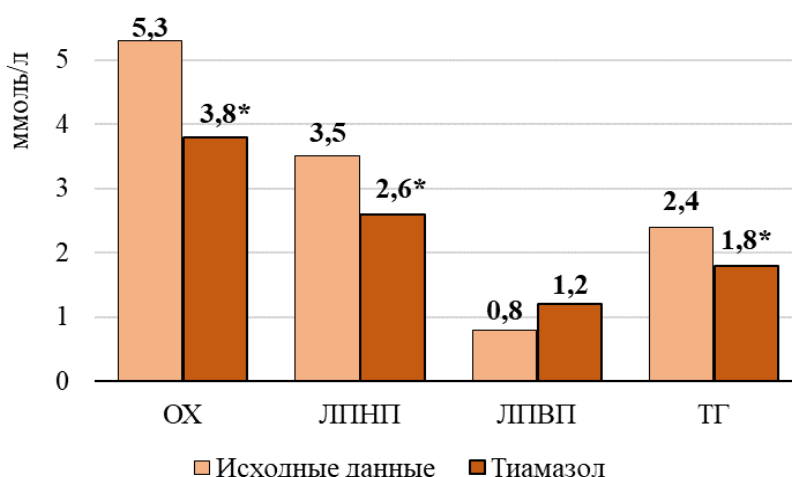


Рисунок 6 –Динамика липидного профиля на фоне лечения тиамазолом у больных симптомной пароксизмальной фибрилляцией предсердий, ИБС и субклиническим тиреотоксикозом

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

В группе пациентов с бессимптомной пароксизмальной фибрилляцией предсердий, ИБС и субклиническим тиреотоксикозом не наблюдалось существенного изменения липидного профиля на фоне лечения тиамазолом (рисунок 7).

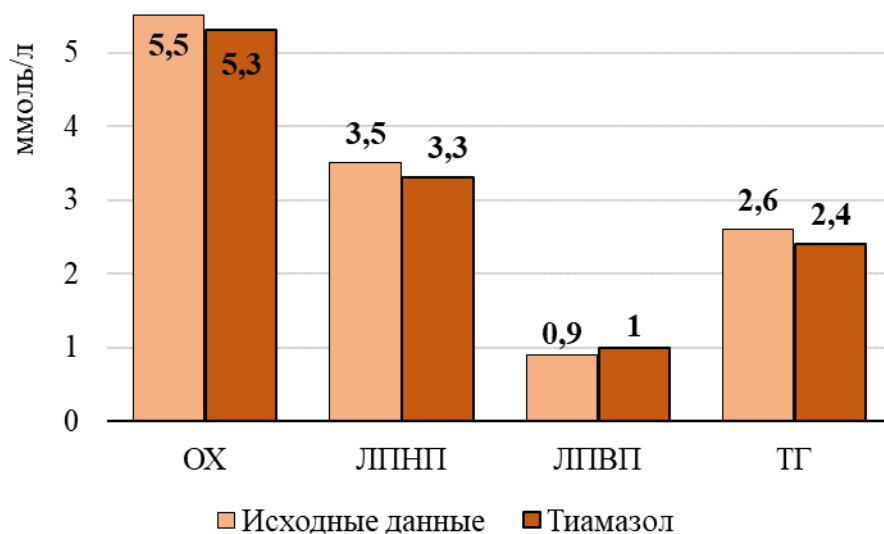


Рисунок 7 –Динамика липидного профиля на фоне лечения тиамазолом у больных с бессимптомной пароксизмальной фибрилляцией предсердий, ИБС и субклиническим тиреотоксикозом

Примечание. $p \geq 0,05$ при сравнении всех групп.

Анализ полученных данных показал, что снижение уровня тиреоидных гормонов при применении тиамазола в составе антиаритмической терапии больных субклиническим тиреотоксикозом и пароксизмальной фибрилляцией предсердий не оказывало отрицательного действия на липидный спектр крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование было направлено на изучение эффективности лечения бисопрололом, соталалом, тиамазолом и их комбинациями пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных субклиническим тиреотоксикозом и ишемической болезнью сердца. Изучались параметры, характеризующие возбудимость и проводимость миокарда, пусковые факторы аритмии, частота и продолжительность пароксизмов на фоне лечения.

Результаты исследования показали, что электрофизиологические характеристики миокарда у больных с субклиническим тиреотоксикозом и пароксизмальной фибрилляцией предсердий зависят от сочетания коморбидных заболеваний. Выявлены существенные изменения электрической активности предсердий у пациентов с ИБС и бессимптомной ФП, что приводит к более низкой антиаритмической эффективности. Установлено положительное влияние комбинированной терапии с включением тиамазола на электрофизиологические триггеры ФП. Доказана безопасность снижения тиреотропных гор-

монов к нижнему диапазону референсных значений в отношении развития дислипидемии у больных ИБС.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что больные субклиническим тиреотоксикозом с ИБС и бессимптомной ФП отличаются более низкой скоростью атриовентрикулярного проведения возбуждения по сравнению с больными с ФП без ИБС и пациентами с ИБС и симптомной ФП – т. Венкебаха – Самойлова $158,6 \pm 12,68$, $168,5 \pm 13,5$ ($p=0,0004$) и $172,3 \pm 14,2$ имп/мин ($p=0,0001$) и большей возбудимостью левого предсердия по сравнению с пациентами без ИБС – ЭРП ЛП $202,8 \pm 16,4$ и $212,6 \pm 15,8$ мс ($p=0,0035$), что создает предпосылки для формирования механизма re-entry, большей частоты и продолжительности пароксизмов ФП.

2. Выявлено, что монотерапия тиамазолом достоверно не влияет на электрофизиологические параметры сердца и частоту пароксизмов ФП, но в группе больных с субклиническим тиреотоксикозом и пароксизмальной фибрилляцией предсердий без ИБС и в группе с ИБС и симптомной ФП способствует сдвигу к нижнему диапазону референсных значений уровня тироксина ($\chi^2 = 5,58$, $p=0,0182$; $\chi^2 = 5,98$, $p=0,0145$ при сравнении с исходными значениями) и трийодтироксина ($\chi^2 = 8,03$, $p=0,0046$; $\chi^2 = 5,98$, $p=0,0145$ при сравнении с исходными значениями), что может снижать электрофизиологическую гетерогенность предсердий.

3. Определено, что бисопролол и соталол у больных с субклиническим тиреотоксикозом и пароксизмальной фибрилляцией предсердий в равной степени оказывают влияние на частоту сердечного ритма, автоматизм и проводимость миокарда, однако у больных с ИБС и бессимптомной фибрилляцией предсердий бисопролол менее, чем соталол, уменьшает продолжительность пароксизмов фибрилляции предсердий – с $22,8 \pm 1,4$ до $21,9 \pm 1,3$ мин (3,9 %) по сравнению с $19,3 \pm 1,3$ мин при лечении соталолом (15,2%, $p=0,0326$), что может быть связано с меньшим влиянием на проводимость атриовентрикулярного соединения.

4. Доказано, что комбинированная терапия бисопрололом и тиамазолом, соталолом и тиамазолом в группе больных без ИБС уменьшает суммарное количество суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол на 31,2 и 32,8% ($p=0,0001$), удлиняет ЭРП левого предсердия на 26,7 и 27,6% ($p=0,0001$), сопровождается уменьшением количества пароксизмов фибрилляции предсердий на 26,6 и 29,1% ($p=0,0001$) и их продолжительность на 37,0 и 40,7% ($p=0,0001$) по сравнению с исходными значениями, что определяет достижение антиаритмической эффективности в 54,5 и 60,6% случаев.

5. Установлено, что включение в терапию больных с субклиническим тиреотоксикозом тиамазола приводит к смещению уровня тироксина и трийодтиронина к нижним значениям референсного диапазона, на этом фоне у пациентов без ИБС наблюдается снижение уровня ХСЛПВП на 26,2% ($p=0,0049$), уве-

личение ТГ на 28,8% ($p=0,0172$) в пределах референсных значений и коэффициента атерогенности на 31,2% ($p=0,0054$) до 2,91, у больных с субклиническим тиреотоксикозом, симптомной ФП и ИБС на фоне дополнительного приема статинов наблюдается достоверное повышение уровня ХСЛПВП и снижение ХСЛПНП, ТГ, коэффициента атерогенности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У всех больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий необходимо определять уровень ТТГ, Т3св и Т4св. При снижении ТТГ менее 0,1 мМЕ/л и уровне Т3св, Т4св в пределах референсных значений рекомендуется использовать в составе антиаритмической терапии тиамазол 10–15 мг до достижения эутиреоидного состояния и далее в поддерживающей дозе для снижения электрической гетерогенности миокарда.

2. Больным с бессимптомной пароксизмальной фибрилляцией предсердий, ИБС и субклиническим тиреотоксикозом не рекомендуется применение монотерапии бисопрололом в силу его недостаточной антиаритмической эффективности и меньшим влиянием на электрофизиологические триггеры аритмии по сравнению с соталолом.

3. При лечении больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и субклиническим тиреотоксикозом с использованием в составе антиаритмической терапии тиамазола рекомендуется осуществлять контроль липидного профиля каждые 4 недели, при необходимости, особенно у больных с ИБС, включать в состав терапии липидоснижающие препараты.

СПИСОК НАУЧНЫХ ТРУДОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Рахматуллов, Р.Ф.** Состояние проводящей системы сердца присимптомной и бессимптомной изолированной мерцательной аритмии у женщин/ Ф. К. Рахматуллов, А. М. Куряева, Л. Ф. Бурмистрова // Модели, системы, сети в экономике, технике, природе и обществе. – 2015. – № 3 (15). – С. 137–143. – 7/ 1,7 с.

2. **Рахматуллов, Р.Ф.** Эффективность и безопасность пробы Вальсальвы при пароксизмах реципрокной атриовентрикулярной тахикардии / Ф. К. Рахматуллов, Л. Ф. Бурмистрова, Н. Е. Дятлов // Актуальные проблемы медицинской науки и образования (АПМНО-2015) : сб. ст. V Междунар. науч. конф. – Пенза, 2015. – С. 225–227.

3. **Рахматуллов, Р.Ф.** Влияние пробы Вальсальвы, пропанорма и их сочетания на электрофизиологические показатели ортодромной тахикардии у беременных/Ф. К. Рахматуллов, Л. Ф. Бурмистрова, Н. Е. Дятлов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2015. – № 4 (36). – С. 62–72.

4. Рахматуллов, Р.Ф. Гендерный анализ эффективности и безопасности вагусных проб при пароксизмах реципрокной тахикардии / А. М. Куряева, Ф. К. Рахматуллов, Н. Е. Дятлов, Л. Ф. Бурмистрова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2015. – № 4 (36). – С. 73–86.

5. Рахматуллов, Р.Ф. Особенности влияния сроков гестации на проводящую систему сердца при бессимптомной фибрилляции предсердий / Н. Е. Дятлов, Ф. К. Рахматуллов, А. М. Куряева // Современные тенденции развития науки и технологий. 2015. – № 6-4. – С. 32–35.

6. Рахматуллов, Р.Ф. Тиреоидный статус у больных с субклиническим гипертиреозом / Р. Е. Дементьева, Р. Ф. Рахматуллов // Вестник Пензенского государственного университета. – 2016. – №2(14). – С.64–66.

7. Рахматуллов, Р.Ф. Особенности пусковых факторов возникновения наджелудочковой тахикардии у небеременных и беременных женщин / Н. Е. Дятлов, М. С. Амри, Р. Ф. Рахматуллов // Вестник Пензенского государственного университета. 2017. – № 1 (17). – С. 77–83.

8. Рахматуллов, Р.Ф. Особенности тиреоидного профиля у больных с фибрилляцией предсердий / А.М. Бибарсова // Вестник Пензенского государственного университета. – 2017. – № 1 (17). – С. 77–83.

9. Рахматуллов, Р.Ф. Электрофизиологические пусковые факторы возникновения фибрилляции предсердий при субклиническом тиреотоксикозе / А.М. Бибарсова // Вестник Пензенского государственного университета. – 2017. – № 1 (17). – С. 77–83.

10. Рахматуллов, Р.Ф. Влияние тиреостатической и антиаритмической терапии на состояние щитовидной железы у больных с фибрилляцией предсердий на фоне субклинического тиреотоксикоза / А.Ф. Рахматуллов // Актуальные проблемы медицинской науки и образования (АПМНО-2017): сб. ст. VI Междунар. науч. конф. – Пенза, 2017. – С. 86–90.

11. Рахматуллов, Р.Ф. Тиреоидный статус при субклиническом тиреотоксикозе / А.Ф. Рахматуллов // Актуальные проблемы медицинской науки и образования (АПМНО-2017) :сб. ст. VI Междунар. науч. конф. – Пенза, 2017. – С. 367–369.

12. Рахматуллов, Р.Ф. Электрофизиологические факторы возникновения фибрилляции предсердий при субклиническом тиреотоксикозе / А.Ф. Рахматуллов // Актуальные проблемы медицинской науки и образования (АПМНО-2017) :сб. ст. VI Междунар. науч. конф. – Пенза, 2017. – С. 369–371.

13. Патент № 2644303. Российская Федерация. Способ оказания экстренной кардиологической помощи / Аржаев Д.А., Бодин О.Н., Ожикенов К.А., Полосин В.Г., Рахматуллов А.Ф., Рахматуллов Ф.К., Сафронов М.И., Сергеевков А.С., Убиенных А.Г. // Официальный бюллетень «Изобретения. Полезные модели». - 2018. – №4.

14. **Рахматуллов, Р.Ф.** Комплексная оценка влияния тирозола, бисопролола и соталола на состояние щитовидной железы, липиды крови при сочетании субклинического тиреотоксикоза с фибрилляцией предсердий / Р.Ф. Рахматуллов, Ю.В. Щукин, А.Ф. Рахматуллов, Л.В. Мельникова // Сборник мат. 19-го Конгресса Российского общества холтеровского мониторинга и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), 11-го Всероссийского конгресса «Клиническая электрокардиология», IV Всероссийской конференции детских кардиологов ФМБА России. – Ростов-на-Дону. – 2018. – С. 46.

15. **Рахматуллов, Р.Ф.** Взаимосвязь тиреоидных гормонов с электрофизиологическими показателями сердца у больных с фибрилляцией предсердий при субклиническом тиреотоксикозе / Ю.В. Щукин, А.Ф. Рахматуллов, Л.В. Мельникова // Сборник мат. 19-го Конгресса Российского общества холтеровского мониторинга и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), 11-го Всероссийского конгресса «Клиническая электрокардиология», IV Всероссийской конференции детских кардиологов ФМБА России. – Ростов-на-Дону. – 2018. – С.46–47.

16. **Rakhmatullov, R.** The condition of the coronary reserve in patients with asymptomatic atrial fibrillation with subclinical thyrotoxicosis /A. Rakhmatullov, I. Moiseeva, A. Kotlyarov // 3rd 18 International Symposium «Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine». – Moscow, 2018. – P. 202–203.

17. **Рахматуллов, Р.Ф.** Особенности влияния бисопролола, соталола и тирозола на структуру и функцию щитовидной железы / Ю.В. Щукин, А.Ф. Рахматуллов, Л.В. Мельникова // Вестник аритмологии :сб. мат. XIII Междунар. конгресса «Кардиостим». – Санкт-Петербург, 2018. – С. 6.

18. **Рахматуллов, Р.Ф.** Влияние тирозола, бисопролола и соталола на структуру и функцию щитовидной железы, липиды крови при сочетании субклинического тиреотоксикоза с фибрилляцией предсердий. / Рахматуллов Р.Ф., Мельникова Л.В., Рахматуллов А.Ф., Щукин Ю.В. // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2018. – № 1 (45). – С. 101–114.

19. **Рахматуллов, Р.Ф.** Тиреоидный статус при фибрилляции предсердий / Ю.В.Щукин, А.Ф. Рахматуллов, Л.В. Мельникова // Вестник аритмологии: сб. мат. XIII Междунар. конгресса «Кардиостим». – Санкт-Петербург, 2018. – С. 6.

20. **Рахматуллов, Р.Ф.** Основные пусковые факторы возникновения фибрилляции предсердий при субклинической дисфункции щитовидной железы / Ю.В. Щукин, А.Ф. Рахматуллов, Л.В. Мельникова // Вестник аритмологии :сб. мат. XIII Междунар. конгресса «Кардиостим». – Санкт-Петербург, 2018. – С. 7.

21. **Рахматуллов, Р.Ф.** Влияние тиреоидных гормонов на возникновение фибрилляции предсердий при субклиническом тиреотоксикозе / Ю.В. Щукин, А.Ф. Рахматуллов, Л. В. Мельникова // Вестник аритмологии сб. мат. XIII Междунар. конгресса «Кардиостим». – Санкт-Петербург, 2018 – С. 7.

22. **Рахматуллов, Р.Ф.** Субклинический тиреотоксикоз и кардиоваскулярная система / А.Ф. Рахматуллов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2018. – № 3 (47) – С. 157–172.

23. **Rakhmatullov, R.F.** Thyroid status in the combination of atrial fibrillation with subclinical thyrotoxicosis / A. Rakhmatullov, F. Rakhmatullov, L. Burmistrova, I. Moiseeva // *Bangladesh Journal of Medical Science* – 2019. – Vol. 18(2) –P. 402–410.

24. **Рахматуллов, Р.Ф.** Анализ показателей липидного спектра на фоне лечения тирозолом, бисопрололом, соталолом у пациентов с фибрилляцией предсердий при сочетании субклинического гипертиреоза с ИБС // Актуальные проблемы медицинской науки и образования (АПМНО-2019): сб. ст. VII Междунар. науч. конф. – Пенза, 2019. – С. 46–48.

25. **Рахматуллов, Р.Ф.** Субклинический гипертиреоз как коморбидное состояние у больных фибрилляцией предсердий // Актуальные проблемы медицинской науки и образования (АПМНО-2019): сб. ст. VII Междунар. науч. конф. – Пенза, 2019. – С. 48–50.

26. **Рахматуллов, Р.Ф.** Влияние тиреостатической терапии и антиаритмических средств на состояние проводящей системы сердца у больных с фибрилляцией предсердий при субклиническом тиреотоксикозе / Р.Ф. Рахматуллов // Вестник аритмологии: сб. мат. XIV Междунар. конгресса «Кардиостим». – 2020. – С.23.

27. **Рахматуллов, Р.Ф.** Влияние введения фенилэфрина на фоне блокады ионных токов на показатели сердечно-сосудистой деятельности крыс в разном периоде онтогенеза / Р.Е. Дементьева, А.Е. Шеина, И.А. Каминский // Вестник аритмологии: сб. материалов XIV Междунар. конгресса «Кардиостим». – 2020. – С.153.

28. **Рахматуллов, Р.Ф.** Особенности липидного профиля у больных с симптомной фибрилляцией предсердий при сочетании ИБС с субклиническим тиреотоксикозом на фоне проводимой терапии // Вестник аритмологии: сб. мат. XIV Междунар. конгресса «Кардиостим». – 2020. – С.23.

29. **Рахматуллов, Р.Ф.** Etiology of subclinical thyrotoxicosis in patients with atrial fibrillation // Вестник аритмологии: сб. мат. XIV Междунар. конгресса «Кардиостим». – 2020. – С.24.

30. **Рахматуллов, Р.Ф.** Особенности нейросетевого анализа состояния сердца / Ж.Н.Алимбаева, О.Н. Бодин, А.И. Герасимов, Ф.К. Рахматуллов, Р.Ф. Рахматуллов, А. Г. Убиенных // Вестник аритмологии: сб. мат. XIV Междунар. конгресса «Кардиостим». – 2020. – С.54.

31. **Rakhmatullov, R.** Portable cardioanalyzer with registration of multiply leads of electrocardiac signals / O. Bodin, M. Kramm, F. Rakhmatullov, M. Safronov, A. Bodin // 2020 21st International conference of young specialists on micro/nanotechnologies and electron devices (EDM). – Novosibirsk, 2020. – P. 445.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БФП	–	бессимптомная фибрилляция предсердий
ЖЭ	–	желудочковая экстрасистола
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца
КВВФСУ	–	корригированное время восстановления функции синусового узла
ЛПВП	–	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	–	липопротеиды низкой плотности
ОХ	–	общий холестерин
СВЭ	–	суправентрикулярная экстрасистола
СТ	–	субклинический тиреотоксикоз
СФП	–	симптомная фибрилляция предсердий
Т3св	–	свободный трийодтиронин
Т4св	–	свободный тироксин
ТГ	–	триглицериды
ТТГ	–	тиреотропный гормон
ФК	–	функциональный класс
ФП	–	фибрилляция предсердий
ЧСС	–	частота сердечных сокращений
ЭКГ	–	электрокардиография
ЭРП	–	эффективный рефрактерный период
AV	–	атриовентрикулярный

Научное издание

РАХМАТУЛЛОВ Руслан Фагимович

**ОПТИМИЗАЦИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ
У БОЛЬНЫХ С СУБКЛИНИЧЕСКИМ ТИРЕОТОКСИКОЗОМ**

14.01.04 – Внутренние болезни

Редактор *А. Г. Темникова*
Технический редактор *Н. В. Иванова*
Компьютерная верстка *Н. В. Ивановой*

Подписано в печать . Формат 60×84¹/₁₆.
Усл. печ. л. 1,16. Заказ № . Тираж 100.

Издательство ПГУ.
440026, Пенза, Красная, 40.
Тел./факс: (8412) 56-47-33; e-mail: iic@pnzgu.ru