

НОВЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ПАТОГЕНЕЗА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ЖЕНЩИН В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

¹Рахматуллов Р.Ф., ²Бодин О.Н., ³Крамм М.Н., ¹Рахматуллов Ф.К.

¹ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, e-mail: pgu-vb2004@mail.ru;

²ФГБОУ ВО «Пензенский государственный технологический университет», Пенза, e-mail: bodin_o@inbox.ru;

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет «МЭИ», Москва, e-mail: krammmn@mail.ru

Для массового обследования населения необходимо создание простых и рациональных систем регистрации электрокардиосигналов и стандартизация методов их анализа. Одним из вариантов решения этой задачи является внедрение в клиническую практику регистрации множественных отведений электрокардиосигналов. В данном сообщении приведены результаты использования данной методики у здоровых лиц и пациенток с фибрилляцией предсердий. Цель исследования. Изучить клиническое значение множественных отведений электрокардиосигналов для оценки площади распространения возбуждения по предсердиям у здоровых лиц и пациентов с фибрилляцией предсердий в разных возрастных группах. Материалы и методы. Обследованы 12 женщин с пароксизмами фибрилляции предсердий в репродуктивном периоде (1-я группа), 18 – в перименопаузе (2-я группа) и 16 – в постменопаузе (3-я группа). В контрольную группу включены 11 женщин в репродуктивном периоде (1-я контрольная группа), 10 – в перименопаузе (2-я контрольная группа) и 13 – в постменопаузе (3-я контрольная группа) без пароксизмов фибрилляции предсердий и предикторов их возникновения. Всем женщинам проводилась регистрация электрокардиограммы, эхокардиография, электрофизиологическое исследование сердца и регистрация множественных отведений электрокардиосигналов. Результаты. Установлено, что увеличение отношения площади предсердий к площади возбуждения более чем в два раза, вызывало возникновение и/или учащение пароксизмов фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: система регистрации множественных отведений электрокардиосигналов, фибрилляция предсердий.

A NEW APPROACH TO ASSESSMENT OF PATHOGENESIS OF ATRIAL FIBRILLATION IN WOMEN OF DIFFERENT AGE GROUPS

¹Rakhmatullov R.F., ²Bodin O.N., ³Kramm M.N., ¹Rakhmatullov F.K.

¹Penza State University, Penza, e-mail: pgu-vb2004@mail.ru;

²Penza State Technological University, Penza, e-mail: bodin_o@inbox.ru;

³National Research University MPEI, Moscow, e-mail: krammmn@mail.ru

For mass examination of the population, it is necessary to introduce non-invasive methods of analysis into clinical practice. One of the options for solving this problem is the introduction into clinical practice of electrocardiography, an electrophysiological method for studying the heart and echocardiography. This report presents the results of using these techniques to assess paroxysms of atrial fibrillation. The task of the article. To study the clinical significance of electrocardiography, electrophysiological examination of the heart and echocardiography for assessing the pathogenesis of atrial fibrillation in different age groups in women. Material and methods. 12 women with paroxysms of atrial fibrillation in the reproductive period (group 1), 18 in the premenopausal period (group 2) and 16 in the postmenopausal period (group 3) are examined. The control group included 11 women in the reproductive period (1st control group), 10 in the premenopausal period (2nd control group) and 13 in the postmenopausal period (3rd control group) without paroxysms of atrial fibrillation and predictors of their occurrence. All women underwent ECG registration, echocardiography, and electrophysiological examination of the heart. Results. It is found that a more than twofold increase in the ratio of the atrial area to the excitation area caused the occurrence and/or increase in the frequency of atrial fibrillation paroxysms.

Keywords: multiple-lead recording system of electrocardiographic signals, atrial fibrillation.

При диагностике фибрилляции предсердий (ФП) неизбежно возникает вопрос о патогенезе данного заболевания [1-3]. Если удастся найти какой-то обобщающий ответ на этот вопрос, то складывается очень ценное клиническое представление о данной патологии [4; 5, с.

153; 6, с. 85]. Правильное, исчерпывающее решение этого вопроса имеет и громадное практическое значение. Точное знание патогенеза ФП правильно ориентирует все клинические подходы, указывая рациональное расположение отдельных методов диагностики [7-9]. К сожалению, надо сказать, что в литературе не всегда встречается четкая и принципиальная формулировка ответа на поставленный вопрос. Хотя за последние годы значительно укрепились и распространились правильные представления в этой области, однако все еще нередко приходится встречаться с заблуждениями [10-12]. В настоящей работе оценивались патогенетические механизмы возникновения ФП по данным электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), электрофизиологического исследования сердца (ЭФИ) и множественных отведений ЭКС (электрокардиосигналов). Последняя методика регистрации ЭКС была разработана в Национальном исследовательском университете «МЭИ» [13; 14].

Целью исследования было изучение клинического значения множественных отведений электрокардиосигналов для оценки площади распространения возбуждения по предсердиям у здоровых лиц и пациенток с фибрилляцией предсердий в разных возрастных группах.

Материал и методы исследования

В исследование включены 11 женщин в репродуктивном периоде (1-я контрольная группа), 10 – в перименопаузе (2-я контрольная группа) и 13 – в постменопаузе (3-я контрольная группа) без ПФП и предикторов их возникновения. 12 женщин с пароксизмами фибрилляции предсердий (ПФП) в репродуктивном периоде (4-я группа), 18 – в перименопаузе (5-я группа) и 16 – в постменопаузе (6-я группа). Для распределения женщин по возрастным группам была использована классификация STRAW+10.

Регистрация ЭКГ, ЭхоКГ и ЭФИ сердца проводилась по стандартным методикам. После получения данных оценивали ширину зубца P, эффективный рефрактерный период предсердий (ЭРПп), площадь предсердий (СП) и отношение пиковой скорости в фазу раннего диастолического наполнения (Е) к пиковой скорости в фазу позднего диастолического наполнения (А).

Для оценки площади возбуждения предсердий использовалась система регистрации множественных отведений ЭКС. Данная система состоит из узла электродов, блока передачи данных, а также модулей сбора, обработки и хранения.

Регистрация множественных отведений ЭКС проводилась с 48 униполярных электродов, расположенных на передней, задней и боковых поверхностях грудной клетки. Полученные данные вносились в память компьютера и обрабатывались по специальной программе, а затем оценивалась площадь возбуждения миокарда предсердий по 2D- и 3D-

карте. По результатам полученных данных рассчитывали площадь предсердий (СП), площадь возбуждения предсердий (SBП) и отношение площади предсердий к площади возбуждения предсердий (СП/SBП) по данным множественных отведений ЭКС.

Математическая обработка полученных данных проводилась с помощью программ Excel (Microsoft Office 2013) и StatSoft Statistica 13. Для характеристики количественных переменных применяли среднее арифметическое значение \pm стандартное отклонение ($M \pm m$). Для проверки выборок на нормальное распределение использовался критерий Колмогорова - Смирнова. С целью выявления независимых предикторов рецидивирования ФП использовали многофакторный анализ. Для оценки влияния показателей использовали ROC-анализ с площадью под кривой. Пороговые значения для количественных предикторов устанавливали на основе ROC-анализа при оптимальном соотношении чувствительности и специфичности.

Уровень статистической значимости для всех видов анализа расценивался как $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Показатели ЭКГ, электрофизиологии и гемодинамики у здоровых женщин и больных с пароксизмами ФП в разных возрастных группах представлены в таблице 1.

Таблица 1

ЭКГ, ЭФ и гемодинамические показатели сердца у здоровых женщин и больных с пароксизмами ФП

Показатели	Группа контроля			Группа женщин с ПФП		
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я
Зубец Р, мс	88,9 \pm 0,71	94,8 \pm 1,08 p1-2<0,001	97,8 \pm 1,05 p1-3<0,001 p2-3<0,05	91,2 \pm 0,68 p1-4<0,05	97,4 \pm 0,92 p4-5<0,001 p2-5>0,05	101,6 \pm 1,17 p4-6<0,001 p5-6<0,01 p3-6<0,01
ЭРПп, мс	177,8 \pm 6,36	172,9 \pm 6,31 p1-2>0,05	132,4 \pm 5,1 p1-3<0,001 p2-3<0,01	166,7 \pm 5,75 p1-4<0,05	142,8 \pm 5,03 p4-5<0,001 p2-5<0,001	119,9 \pm 4,98 p4-6<0,001 p5-6<0,01 p3-6>0,05
СП, см ²	25,3 \pm 0,63	29,8 \pm 0,45 p1-2>0,05	34,4 \pm 0,52 p1-3<0,001 p2-3<0,01	26,1 \pm 0,51 p1-4<0,01	32,7 \pm 0,64 p4-5<0,001 p2-5<0,001	39,2 \pm 0,35 p4-6<0,001 p5-6<0,001 p3-6<0,01
SBП, см ²	13,1 \pm 0,24	15,3 \pm 0,31 p1-2<0,001	18,0 \pm 0,25 p1-3<0,001 p2-3<0,001	14,9 \pm 0,29 p1-4>0,05	15,3 \pm 0,33 p4-5<0,001 p2-5>0,05	17,0 \pm 0,36 p4-6<0,001 p5-6<0,001 p3-6>0,05
СП/SBП	1,96 \pm 0,071	1,97 \pm 0,046 p1-2>0,05	1,97 \pm 0,046 p1-3>0,05 p2-3>0,05	1,96 \pm 0,071 p1-4<0,01	2,2 \pm 0,046 p4-5>0,05 p2-5<0,05	2,3 \pm 0,038 p4-6>0,05 p5-6>0,05 p3-6<0,05
Е/А	1,56 \pm 0,0055	1,48 \pm 0,0050 p1-2<0,05	1,49 \pm 0,0045 p1-3>0,05 p2-3>0,05	1,31 \pm 0,0055 p1-4<0,001	1,19 \pm 0,0052 p1-2<0,001 p2-5<0,001	1,01 \pm 0,0029 p4-6<0,001 p5-6<0,001 p3-6<0,001

ПФП, год	-	-	-	19,3±0,84	24,4±1,06 p4-5<0,01	26,2±1,12 p4-6<0,001 p5-6>0,05
-------------	---	---	---	-----------	------------------------	--------------------------------------

Примечание для таблиц 1-3. Зубец Р – ширина зубца «Р», ЭРПп – эффективный рефрактерный период предсердий, СП – площадь предсердий, SBП - площадь возбуждения предсердий, СП/SBП – отношение площади предсердий к площади возбуждения предсердий, E/A - отношение пиковой скорости в фазу раннего диастолического наполнения (E) к пиковой скорости в фазу позднего диастолического наполнения (A), ПФП – пароксизмы фибрилляции предсердий.

В контрольных группах (табл. 1) выявлены существенные различия между зубцами Р, ЭРПп, СП и SBП в исследованных возрастных интервалах. Ширина зубца Р, по сравнению с 1-й контрольной группой, во 2-й была больше на 6,8% ($p<0,001$), в 3-й - на 9,7% ($p<0,001$), СП - на 17,7% ($p<0,001$) и 36,2% ($p<0,001$), SBП - на 16,9% ($p<0,001$) и 37,5% ($p<0,001$) соответственно. В то же время ЭРПп был короче на 2,5% ($p>0,05$) и 25,3% ($p<0,001$) соответственно. Выявлено, что СП/SBП и E/A в изучаемых группах существенно не отличались. Полученные данные свидетельствуют о том, что с увеличением возраста происходит одновременное увеличение анатомических предсердных размеров и площади возбуждения, что приводит к нормализации отношения между ними. Это отношение в 1-й группе было в среднем $1,96\pm 0,071$, во 2-й - $1,97\pm 0,046$ и в 3-й - $1,96\pm 0,071$. Различия между группами были статистически незначимыми ($p>0,05$). Поэтому можно предположить, что если отношение анатомических размеров предсердий к площади возбуждения меньше 2, то сохраняется нормальная гемодинамика в предсердиях. Отношение E/A в 1-й группе было $1,56\pm 0,0055$, во 2-й - $1,49\pm 0,0045$ и в 3-й - $1,31\pm 0,0055$. Различия между группами были статистически незначимыми ($p>0,05$).

Как видно из таблицы 1, средние значения зубца Р, ЭРПп, СП, SBП, по сравнению с 4-й группой, в 5-й и 6-й группах увеличились на 6,8% ($p<0,001$) и 11,4% ($p<0,001$), 14,5% ($p<0,001$) и 28,1% ($p<0,001$), 16,5% ($p<0,001$) и 32,2% ($p<0,001$), 14,5% ($p<0,001$) и 37,4% ($p<0,001$) соответственно. СП/SBП во всех группах было больше 2 и статистически незначимым ($p>0,05$).

Отношение E/A, по сравнению с 4-й группой, в 5-й было меньше на 10,3% ($p<0,001$), в 6-й – на 16,9% ($p<0,001$), а количество ПФП было больше на 20,3% ($p<0,001$) и 13,8% ($p<0,001$) соответственно.

Из полученных данных следует, что увеличение отношения анатомических размеров сердца к площади возбуждения предсердий более чем в 2 раза, приводит к диастолической дисфункции левого желудочка первого типа и увеличению частоты и продолжительности ПФП.

Обращают на себя внимание существенные различия в ЭКГ, ЭФ и гемодинамических показателях сердца между группой контроля и женщинами с пароксизмами ФП в разных возрастных группах.

В 4-й группе женщин с ПФП, по сравнению с 1-й, ширина зубца Р была больше на 2,5% ($p < 0,05$), СП - на 11,2% ($p < 0,01$), SBП – на 1,2% ($p > 0,05$), СП/SBП – на 11,9% ($p < 0,01$), ЭРПп короче на 5,9% ($p > 0,05$), E/A меньше на 19,6% ($p < 0,001$). Аналогичные данные были получены при сравнении 5-й и 6-й групп со 2-й и 3-й. Ширина зубца Р была больше на 2,6% ($p > 0,05$) и 3,9% ($p < 0,01$), СП - на 9,9% ($p < 0,001$) и 7,8% ($p < 0,01$), SBП – на 3,2% ($p > 0,05$) и 1,2% ($p > 0,05$), СП/SBП – на 12,9% ($p < 0,05$) и 8,5% ($p < 0,05$), ЭРПп короче на 17,8% ($p < 0,001$) и 9,9% ($p > 0,05$), E/A - меньше на 26,8% ($p < 0,001$) и 32,6% ($p < 0,001$) соответственно.

Изучение патогенеза ФП невозможно без учета эндокринного старения женщины. В основе патогенеза эндокринного старения женщин лежит эстрогеновый дефицит [15; 16]. Исследованиями последних лет установлено, что концентрация фибробластов в миокарде предсердий больше, чем в желудочках [17; 18]. Также известно, что эстрогеновый дефицит вызывает пролиферацию фибробластов и предсердный фиброз [19; 20]. В результате фиброза предсердий возникает нарушение межпредсердной и внутripредсердной проводимости, что по ЭКГ проявляется увеличением продолжительности зубца Р, а в результате различной плотности фиброза возникает дисперсия рефрактерных периодов, укорочение ЭРП предсердий и фибрилляция предсердий. Полученные данные, основанные на изучении ширины зубца Р, площади предсердий и ЭРП предсердий, совпадают с результатами других авторов [21; 22].

Известно, что фиброзированный миокард, с одной стороны, меняя скорость и направление распространения возбуждения, создаёт субстрат для циркуляции возбуждения и ФП [23]. С другой стороны, фиброзная ткань имеет слабую электрическую активность, и множественные отведения ЭКС не регистрируют их потенциал. Тем самым при вычислении разницы между площадью предсердий и площадью возбуждения по результатам множественных отведений ЭКС возникает возможность оценить площадь фиброза, что имеет важное клиническое и прогностическое значение. При сравнительной оценке площади предсердий и площади возбуждения по данным множественных отведений ЭКС выявлено, что анатомическая площадь предсердий практически в два раза ($p < 0,05$) превышает площадь возбуждения.

Влияние ширины зубца Р, эффективного рефрактерного периода предсердий (ЭРПп), площади предсердий (СП), площади возбуждения предсердий (SBП), отношение СП/SBП и E/A на частоту пароксизмов ФП оценивали методом множественного регрессионного анализа (табл. 2)

Таблица 2

Множественная регрессия частоты пароксизмов фибрилляции предсердий с ЭКГ и гемодинамическими показателями

Показатели	Группы женщин с ПФП		
	4-я	5-я	6-я
	Число ПФП		
Коэффициент множественной корреляции (R)	0,994	0,996	0,992
Коэффициент детерминации (R ²)	0,988	0,993	0,985
Значение критерия Фишера (F)	399,7 p<0,001	734,6 p<0,001	307,6 p<0,001
Зубец P, мс	$\beta=1,29, t=3,0$ p=0,005	$\beta=0,62, t=2,3$ p=0,031	$\beta=0,51, t=2,4$ p=0,025
ЭРПп, мс	$\beta=-0,95, t=-5,6$ p<0,001	$\beta=-0,11, t=-1,2$ p=0,255	$\beta=-0,59, t=-3,1$ p=0,005
СП, см ²	$\beta=0,016, t=0,12$ p=0,903	$\beta=-0,12, t=-2,1$ p=0,044	$\beta=0,062, t=2,4$ p=0,021
SBП, см ²	$\beta=0,083, t=0,65$ p=0,519	$\beta=-0,198, t=-2,2$ p=0,035	$\beta=-0,293, t=-1,0$ p=0,307
СП/SBЛП, см ²	$\beta=-0,414, t=-2,8$ p=0,009	$\beta=0,626, t=3,7$ p=0,001	$\beta=-0,437, t=-3,6$ p=0,001
Е/А	$\beta=0,178, t=0,49$ p=0,630	$\beta=-0,133, t=-0,6$ p=0,544	$\beta=0,391, t=1,8$ p=0,089

Как видно из таблицы 2, в 4-й группе женщин с пароксизмами ФП коэффициент множественной корреляции равен 0,994, в 5-й - 0,996, в 6-й - 0,992, что указывает на тесную связь ФП с ЭКГ и гемодинамическими показателями. Показатель коэффициента детерминации, равный 0,988 ($\approx 98,8$), 0,993 ($\approx 99,3$), 0,985 ($\approx 98,5$) соответственно, показывает на высокую долю в вариации ЭКГ и гемодинамических показателей. Значения критерия Фишера F, равные 399,7 ($p<0,001$), 734,6 ($p<0,001$), 307,6 ($p<0,001$) соответственно, указывают на адекватность регрессионной модели.

Анализ коэффициента регрессии показал, что частота пароксизмов ФП в 4-й группе женщин преимущественно зависит от ширины зубца P ($\beta=1,29, t=3,0, p=0,005$), ЭРПп ($\beta=-0,95, t=-5,6, p<0,001$), отношения СП/SBЛП ($\beta=-0,414, t=-2,8, p=0,009$), в 5-й - от ширины зубца P ($\beta=0,62, t=2,3, p=0,031$), СП ($\beta=-0,12, t=-2,1, p<0,044$), SBП ($\beta=-0,198, t=-2,2, p<0,035$), отношения СП/SBЛП ($\beta=0,626, t=3,7, p=0,001$), в 6-й - от ширины зубца P ($\beta=0,51, t=2,4, p=0,025$), ЭРПп ($\beta=-0,59, t=-3,1, p=0,005$), СП ($\beta=0,062, t=2,4, p=0,021$).

Для установления зависимости ФП от порогового значения ширины зубца P, эффективного рефрактерного периода предсердий (ЭРПп), площади предсердий (СП), площади возбуждения предсердий (SBП), отношения СП/SBП и Е/А проведен ROC-анализ (табл. 3).

Таблица 3

ROC-анализ фибрилляции предсердий с ЭКГ и гемодинамическими показателями

Показатели		Группы женщин с ПФП					
		4-я		5-я		6-я	
Зубец P, мс							
ПЗ	AUC	>94,9	0,881	>99,9	0,913	>103,4	0,872
TPR	FPR	80,0	73,7	81,3	77,8	73,3	73,7
ЭРПп, мс							
ПЗ	AUC	<163,5	0,989	<141,5	1,0	<116,8	0,981
TPR	FPR	86,7	94,7	87,5	100,0	93,3	84,2
СП, см ²							
ПЗ	AUC	>28,5	0,911	>33,1	0,901	>39,4	0,884
TPR	FPR	80,0	89,5	75,0	94,4	66,7	100,0
SBП, см ²							
ПЗ	AUC	<12,3	0,900	<15,1	0,922	<16,6	0,874
TPR	FPR	80,0	84,2	75,0	94,4	73,3	63,3
СП / SBП							
ПЗ	AUC	>1,93	0,923	>2,0	0,976	>2,32	0,904
TPR	FPR	93,3	63,2	100,0	77,8	53,3	100,0
Е/А							
ПЗ	AUC	<1,29	0,849	<1,14	0,877	<0,96	0,765
TPR	FPR	80,0	78,9	81,3	66,7	73,3	52,6

Примечание: ПЗ - пороговое значение.

При сопоставлении показателей в группах выявлено, что ФП возникает в 4-й группе при увеличении ширины зубца P более 94,9 мс, в 5-й – более 99,9 мс, в 6-й – более 103,4 мс, увеличении СП - более 28,5, 33,1, 39,4 см², увеличении отношения СП/SBП – более 1,93, 2,0, 2,32, укорочении ЭРПп – менее 165,5, 141,5, 116,8 мс, уменьшении Е/А – менее 1,29, 1,14, 0,96 соответственно. Чувствительность метода в группах составила от 53,3 до 93,3%, специфичность - от 63,2 до 94,7%, AUC – от 0,849 до 0,989.

Таким образом, в данной работе предпринята попытка определить роль множественных отведений электрокардиосигналов в комплексе с другими неинвазивными методами диагностики в оценке состояния сердца при фибрилляции предсердий. Сегодня трудно определить все возможности этого метода, однако интенсивные исследования, проводимые в нашей стране и ряде других стран, позволяют надеяться, что медицина получит еще один перспективный метод диагностики и контроля лечения заболеваний сердца.

Выводы

1. Оценка площади предсердий, площади возбуждения предсердий и их отношения по данным регистрации множественных отведений электрокардиосигналов может быть использована для прогнозирования возникновения пароксизмов ФП или их учащения.

2. По данным регрессионного анализа выявлена связь между количеством пароксизмов ФП и отношением площади предсердий к площади возбуждения предсердий.

3. Результаты проведенного ROC-анализа в группах пациенток с пароксизмами ФП показали, что увеличение отношения площади предсердий к площади возбуждения предсердий приводит к возникновению и/или учащению пароксизмов ФП. В группе пациенток в репродуктивном периоде (4-я группа) пороговое значение отношения составило 1,93, у пациенток в перименопаузе (5-я группа) – 2,0, а у пациенток в постменопаузе (6-я группа) – 2,32. Чувствительность метода в группах составила от 53,3 до 93,3%, специфичность - от 63,2 до 94,7%, AUC – от 0,849 до 0,989.

Список литературы

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC // European Heart Journal. 2021. Vol. 42. Is. 5. P. 373-498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. Joglar J.A., Chung M.K., Armbruster A.L. 2023 ACC/ AHA/ACCP/HRS guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines // Circulation. 2024. Vol. 149. Is. 1. P. e1–e156. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001193.
3. Heckbert S.R., Jensen P.N., Austin T.R. Associations of left atrial function and structure with supraventricular ectopy: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // J. Am. Heart Assoc. 2021. Vol. 10. P. 018-093. DOI: 10.1161/JAHA.120.018093.
4. Goette A., Kalman J.M., Aguinaga L. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication // Heart Rhythm. 2017. Vol. 14. P. 3-40. DOI: 10.1093/europace/euw161.
5. Бодин О.Н, Крамм М.Н., Ожикенов К.А., Рахматуллоев Ф.К. Современные технологии неинвазивной кардиодиагностики. Алматы: Издательство ТОО "Лантар Трейд", 2021. 249 с.
6. Титомир Л.И, Трунов В.Г., Айду Э.А.И. Неинвазивная электрокардиотопография. М.: Наука, 2003. 198 с.
7. Бокерия Л.А, Ревиншвили Ф.Ш., Калинин Ф. В. Программно-аппаратный комплекс для неинвазивного электрофизиологического исследования сердца на основе решения обратной задачи электрокардиографии // Медицинская техника. 2008. №6. С. 1-7.
8. Landstrom A.P., Dobrev D., Wehrens X.H.T. Calcium Signaling and Cardiac Arrhythmias // Circ Res. 2017. Vol. 120. P. 1969–1993. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310083.

9. Prasitlumkum N., Cheungpasitporn W., Chokesuwattanaskul A. Diagnostic accuracy of smart gadgets/wearable devices in detecting atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis // *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2021. Vol. 114. P. 4–16. DOI: 10.1016/j.acvd.2020.05.015.
10. Potyagaylo D., Cortes E.G. Binary optimization for source localization in the inverse problem of ECG // *Medical & Biological Engineering & Computing*. 2014. Vol. 52. P. 717-728. DOI: 10.1007/s11517-014-1176-4.
11. Бодин О.Н., Бодин А.Ю., Жихарева Г.В., Крамм М.Н., Палютина Ю.А., Стрелков Н.И., Черников А.И. Способ неинвазивного определения электрофизиологических характеристик сердца // Патент № 2651068. Патентообладатель Бодин О.Н., Крамм М.Н. 2018. Бюл. № 11.
12. Бодин, О.Н. Крамм М.Н., Бодин А.Ю., Рахматуллов Р.Ф., Рахматуллов Ф.К., Сафронов М.И., Федоренко А.И., Черников А.И. Способ и устройство регистрации множественных отведений электрокардиосигнала // Патент № 2764498. Патентообладатель Бодин О.Н., Крамм М.Н. 2022. Бюл. № 2.
13. Крамм М.Н. Анализ влияния выбора количества электродов на результаты реконструкции распределения электрического потенциала на поверхности эпикарда // *Модели, системы, сети в экономике, технике, природе и обществе*. 2020. №1(33). С.78-85. DOI: 10.21685/2227-8486-2020-1-6.
14. Bezborodova O.E., Bodin O.N., Gerasimov A.I., Kramm M.N., Rakhmatullov R.F., Ubiennykh A.G. «Digital Twin» technology in medical information systems // *J. Phys.* 2020. Vol. 1515. P. 052022. DOI 10.1088/1742-6596/1515/5/052022.
15. Linde C., Bongiorno M.G., Birgersdotter-Green U. Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society // *Europace*. 2018. Vol. 20. P.1565. DOI: 10.1093/europace/euy067.
16. Appiah D., Schreiner P.J., Demerath E.W. Association of age at menopause with incident heart failure: A prospective cohort study and meta-analysis // *J. Am. Heart Assoc.* 2016. Vol. 5. Is. 8. P. e003769. DOI: 10.1161/JAHA.116.003769.
17. Xiang H., Xue Y., Chen Z. The association between left ventricular hypertrophy and the occurrence and prognosis of atrial fibrillation: a metaanalysis // *Front Cardiovasc Med*. 2021. Vol. 8. P. 639-993. DOI: 10.3389/fcvm.2021.639993.
18. Olsen F.J., Mogelvang R., Jensen G.B. Relationship between left atrial functional measures and incident atrial fibrillation in the general population: the Copenhagen City Heart Study // *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019. Vol. 12. P. 981-989. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.12.016.
19. Magnussen C., Niiranen T.J., Ojeda F.M. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: Results from the BiomarCaRE

- Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe) // *Circulation*. 2017. Vol. 136. Is. 17. P. 1588-1597. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028981.
20. Fleury M.A., Clavel M.A. Sex and race differences in the pathophysiology, diagnosis, treatment, and outcomes of valvular heart diseases // *Can. J. Cardiol*. 2021. Vol. 37. Is. 7. P. 980-991. DOI: 10.1016/j.cjca.2021.02.003.
21. Eysenck W., Freemantle N., Sulke N. A randomized trial evaluating the accuracy of AF detection by four external ambulatory ECG monitors compared to permanent pacemaker AF detection // *J Interv Card Electrophysiol*. 2020. Vol. 57. P. 361–369. DOI: 10.1007/s10840-019-00515-0.
22. Rosenberg M.A., Gottdiener J.S., Heckbert S.R. Echocardiographic diastolic parameters and risk of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study // *Eur. Heart J*. 2012. Vol. 33. P. 904–912. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr378.
23. Wang X., Chen X., Dobrev D. The crosstalk between cardiomyocyte calcium and inflammasome signaling pathways in atrial fibrillation // *Pflugers Arch*. 2021. Vol. 473. P. 389–405. DOI: 10.1007/s00424-021-02515-4.