

Current Predictors of Atrial Fibrillation Progression

Valery I. Podzolkov, Aida I. Tarzimanova*

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Aim. To identify predictors of progression of atrial fibrillation (AF) in patients with hypertension (HT), coronary heart disease (CHD) and chronic heart failure (CHF) with recurrent AF.

Material and methods. The study included 312 patients with recurrent AF. The patients were divided into 3 groups according to a leading underlying condition: essential HT (n=136), CHD (n=112), and CHF with III-IV functional class by NYHA (n=64). The average follow-up duration was 60±3 months. Progression of AF was defined as development of long-standing persistent or permanent AF.

Results. All three groups of patients with recurrent AF revealed progression of the arrhythmia from paroxysmal or persistent to a sustained permanent form during the 5-year prospective follow-up. The rate of AF progression in the patients with CHF was significantly higher and accounted for 59% as compared to 46% in the patients with hypertension (p=0.002) and 51% in the patients with CHD (p=0.008). AF progression in patients with HT correlated significantly with left ventricular (LV) hypertrophy (odds ratio [OR] 1.25; 95% confidence interval [95%CI] 1.03-1.52) and increased arterial wall stiffness (OR 2.3; 95%CI 1.95-2.65). The independent predictors of arrhythmia progression in patients with CHD were a history of myocardial infarction (OR 1.23; 95%CI 0.9-1.5), irreversible LV wall motion abnormalities (OR 1.41; 95%CI 1.1-1.7), and increased plasma level of N-terminal pro-A-type natriuretic peptide (Nt-proANP; OR 1.16; 95%CI 0.8-1.4). Reduction in LV ejection fraction below 40% (OR 0.84; 95%CI 0.7-0.89) and increased plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (Nt-proBNP; OR 2.3; 95%CI 1.93-2.67) were independent predictors of AF progression from persistent to permanent form in the patients with systolic heart failure.

Conclusion. Progression of AF is related to the underlying cardiovascular disease. The early vascular aging syndrome and LV hypertrophy are the main factors of AF progression in patients with HT. Previous myocardial infarction with irreversible hypokinesia is associated with AF progression in patients with CHD. Reduced LV ejection fraction and increased plasma BNP predict AF progression in patients with CHF.

Keywords: atrial fibrillation, predictors of progression, risk stratification.

For citation: Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. Current predictors of atrial fibrillation progression. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(2):149-158. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-2-149-158

Современные предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий

Валерий Иванович Подзолков, Аида Ильгизовна Тарзимова*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель. Выявить предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с рецидивирующей формой ФП.

Материал и методы. В исследование включено 312 больных с рецидивирующей формой ФП. В зависимости от причины возникновения ФП больные были разделены на 3 группы: в I группу включены 136 больных эссенциальной АГ и ФП, во II группу – 112 пациентов с ИБС и ФП, в III – 64 больных с ХСН III-IV функционального класса по NYHA и ФП. Средняя продолжительность наблюдения составила 60±3 мес. Прогрессированием аритмии считали появление длительно персистирующей или постоянной формы ФП.

Результаты. При проведении 5-летнего проспективного наблюдения во всех трех группах больных с рецидивирующей формой ФП было отмечено прогрессирование аритмии от пароксизмальной или персистирующей до устойчивой постоянной формы. Частота прогрессии ФП у больных ХСН была статистически значимо выше (59%), чем у пациентов с АГ (46%; p=0,002) или ИБС (51%; p=0,008). Статистически значимым влиянием на прогрессирование ФП у пациентов с АГ с рецидивирующей формой ФП обладали гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) (отношение шансов [ОШ] 1,25; 95% доверительный интервал [95%ДИ] 1,03-1,52) и увеличение жесткости сосудистой стенки (ОШ 2,3, 95%ДИ 1,95-2,65). В группе больных ИБС независимыми предикторами прогрессии аритмии были: перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе (ОШ 1,23; 95%ДИ 0,9-1,5), наличие необратимых зон гипокинеза (ОШ 1,41; 95%ДИ 1,1-1,7) и увеличение плазменных уровней N-концевого пропептида предсердного натрийуретического гормона (Nt-proANP; ОШ 1,16; 95%ДИ 0,8-1,4). Снижение фракции выброса ЛЖ <40% (ОШ 0,84; 95%ДИ 0,7-0,89) и возрастание плазменных концентраций N-концевого пропептида мозгового натрийуретического гормона (Nt-proBNP; ОШ 2,3; 95%ДИ 1,93-2,67) были независимыми предикторами прогрессирования ФП от персистирующей до устойчивой постоянной формы у больных с систолической сердечной недостаточностью.

Заключение. Прогрессирование ФП зависит от основной патологии сердца. Синдром раннего сосудистого старения и гипертрофия ЛЖ являются основными факторами прогрессии ФП у больных АГ. Постинфарктный кардиосклероз с появлением необратимых зон гипокинеза предрасполагает к прогрессированию ФП у пациентов с ИБС. Снижение фракции выброса ЛЖ менее 40% и возрастание плазменных концентраций мозгового натрийуретического пептида могут использоваться для оценки прогрессирования ФП у больных ХСН.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, предикторы прогрессирования, стратификация риска.

Для цитирования: Подзолков В.И., Тарзимова А.И. Современные предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(2):149-158. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-2-149-158

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): tarzimanova@mail.ru

Received / Поступила: 03.03.19

Accepted / Принята в печать: 28.03.19

Atrial fibrillation (AF) is one of the most prevalent heart rhythm disorders; its incidence rate is about 2% in the population at large and continues to rise. International medical community rates AF among three cardiovascular "epidemics of the 21st century" in line with chronic heart failure (CHF) and diabetes mellitus [1]. AF significantly increases the risk for cardiovascular adverse events, ischemic stroke in the first place [2,3]. AF management continues to be one of the most difficult challenges in the modern cardiology. Implementation of electrophysiological methods of rhythm disturbances treatment allows to feel more optimistic about the future, however a lot of debating points remain.

At present it is generally agreed that with the course of time AF tends to progression from short and rare episodes of the arrhythmia to development of stable permanent form [4]. Only a small part of patients keeps paroxysmal AF for several decades. In accordance with a number of studies incidence rate of conversion of persistent AF in a permanent one ranges from 20 to 30% during 1-3 years of a follow-up [4].

In 2014, J. Heijman et al. described a model of AF origin and progression [5] and outlined three factors which contribute to the arrhythmia persistence: genetic susceptibility, arrhythmogenic cardiomyopathy and myocardial structural remodeling in various heart pathologies. Evolution of AF depends on prevalence of one or the other mechanism. For instance, genetic susceptibility is considered to be the main cause of idiopathic AF in young age, progression of the arrhythmia in these patients correlates with severity of arrhythmogenic cardiomyopathy and development of cardiovascular diseases.

According to the J. Heijman's opinion genetic factors do not play any significant part in majority of cases of paroxysmal AF. Arrhythmia progression depends on age and underlying cardiovascular diseases. J. Heijman et al. also consider cardiovascular predictors as determinants of persistent AF conversion in more sustained forms [5].

The following predictors of AF progression were proved to be the most significant: old age, CHF, arterial hypertension (HT) and valvular heart diseases [6,7]. Such conditions as diabetes mellitus, obesity, coronary heart disease (CHD), sleep apnea and chronic renal failure are considered the less studied [8,9].

HT is diagnosed in 30% of AF patients and regarded as the most prevalent cause of the arrhythmia [10]. The risk for AF development also correlates with degree of HT and high amplitude of pulse pressure [11]. Antihypertensive treatment with target blood

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма, ее частота в общей популяции достигает 2%, и продолжает увеличиваться. ФП отнесена мировым медицинским сообществом к числу трех сердечно-сосудистых эпидемий XXI века наряду с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сахарным диабетом [1]. Возникновение ФП значительно повышает риск сердечно-сосудистых осложнений, прежде всего, ишемического инсульта [2,3]. Лечение ФП остается одной из наиболее сложных задач современной кардиологии. Внедрение электрофизиологических методов лечения аритмий позволяет смотреть в будущее с большим оптимизмом, тем не менее, остается много дискуссионных вопросов.

В настоящее время общепризнанно, что с течением времени ФП имеет тенденцию к прогрессированию от коротких и редких эпизодов аритмии до появления устойчивой постоянной формы [4]. Пароксизмальная ФП сохраняется в течение нескольких десятилетий только у небольшой части пациентов. По оценкам ряда исследований частота перехода из персистирующей в постоянную форму ФП составляет от 20 до 30% в течение 1-3 лет наблюдений [4].

В 2014 г. J. Heijman и соавт. описали модель возникновения и прогрессирования ФП [5]. По мнению авторов, существует три основных фактора, определяющих персистирующую аритмию: генетическая предрасположенность, аритмогенная кардиомиопатия и структурное ремоделирование миокарда при различной патологии сердца. Эволюция течения ФП и ее форма зависит от превалирования одного механизма над другим. Так, например, наличие генетической предрасположенности можно считать основной причиной идиопатической ФП в молодом возрасте, прогрессирование аритмии у этих пациентов взаимосвязано с выраженностью аритмогенной кардиомиопатии и появлением сердечно-сосудистых заболеваний.

У большинства больных с пароксизмальной формой ФП, как считает J. Heijman, роль генетических факторов в развитии аритмии невелика. Прогрессирование аритмии зависит от возраста и наличия сердечно-сосудистой патологии. Также, по мнению J. Heijman и соавт. у пациентов с персистирующей ФП трансформацию аритмии в более устойчивые формы определяет наличие сердечно-сосудистых предикторов прогрессирования [5].

Среди доказанных предикторов прогрессирования ФП наиболее значимыми считают: пожилой возраст, ХСН, артериальную гипертензию (АГ) и пороки клапанов [6,7]. К менее изученным предикторам можно отнести: сахарный диабет, ожирение, ишемическую болезнь сердца (ИБС), апноэ во время сна и хроническую болезнь почек [8,9].

Наиболее распространенной причиной возникновения ФП считают АГ, которая диагностируется у 30% больных с данным нарушением ритма [10]. При повышении степени АГ и высокой амплитуде пульсового давления риск развития ФП также увеличивается [11]. Назначение антиги-

pressure achievement allows to prevent AF onset or to decrease number of arrhythmia relapses.

CHF is one of the most significant risk factors for AF origin and progression. 6-8% of the CHF patients yearly develop AF, at that incidence of AF onset depends on CHF severity [12]. In accordance with the Cardiovascular Health Study multifactor analysis data CHF multiplies by three the risk of AF development [13]. The Record AF, Euro Heart Survey on AF and ORBIT-AF studies have also demonstrated CHF to be the leading predictor of AF progression from paroxysmal to more sustained forms [4,6,14]. Mechanism of AF onset in CHF patients is related to fibrosis of the atrial tissue, which is a distinctive feature of arrhythmogenic remodeling [15]. Atrial fibrosis is a multifactor process resulted from difficult cooperation of neurohumoral and cellular mediators. Such factors as rennin-angiotensin-aldosterone system activation, inflammation and oxidative stress are regarded as the triggers for atrial fibrosis [16,17].

Whereas CHD is one of the most frequent causes of AF development it is rather difficult to prove relation between myocardial ischemia and the arrhythmia origin. Patients with CHD, confirmed by coronary angiography, but with no CHF signs only reveal AF in 0.2-0.8% of cases. The Coronary Artery Surgical study (2007), which enrolled 18,000 patients with stable forms of CHD, found out AF in 0.6% of the patients, at that it was paroxysmal AF in majority of the cases. AF in CHD with no history of previous myocardial infarction is thought to be most often related with severe multi-vessel disease of coronary arteries [18].

There are several studies in the modern medical literature which evaluated risk factors for AF origin, however predictors of its progression have not been clearly defined. In this respect the identification of new predictors of AF progression and estimation of their effects on the arrhythmia pathogenesis appears relevant.

The aim of the study was to find out predictors of atrial fibrillation progression in hypertensive, CHD and CHF patients with paroxysmal or persistent AF.

Material and methods

A total of 312 patients with paroxysmal or persistent AF were enrolled into the study. Inclusion criterion was HT, CHD and/or CHF presence along with a documented AF paroxysm.

Exclusion criteria were the following: secondary HT; acute coronary syndrome; inflammatory heart diseases; valvular heart diseases; severe kidney, liver or lung pathology; anemia; thyroid disorders; class

пертензивной терапии и достижение целевых значений артериального давления позволяют предотвратить появление ФП, или уменьшить количество рецидивов аритмии.

ХСН – один из наиболее значимых факторов риска появления и прогрессирования ФП. У 6-8% пациентов с ХСН ежегодно развивается ФП, при этом частота развития зависит от тяжести ХСН [12]. По данным многофакторного анализа Cardiovascular Health Study, наличие ХСН увеличивает в 3 раза риск развития ФП [13]. Роль ХСН как ведущего предиктора прогрессирования ФП из пароксизмальной в более устойчивые формы была продемонстрирована в исследованиях Record AF, Euro Heart Survey on AF и ORBIT-AF [4,6,14]. Механизм возникновения ФП при ХСН связан с развитием фиброза предсердной ткани, который является отличительной чертой аритмогенного ремоделирования [15]. Предсердный фиброз – многофакторный процесс, возникающий в результате сложных взаимодействий нейрогуморальных и клеточных медиаторов. Триггерами предсердного фиброза считают активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, воспаление и окислительный стресс [16,17].

Несмотря на то, что ИБС является одной из частых причин возникновения ФП, доказать связь ишемии миокарда как предиктора развития аритмии представляется не такой простой задачей. У больных ИБС, подтвержденной при коронарографии, но не имеющих признаков ХСН, вероятность обнаружения ФП составляет всего 0,2-0,8%. В исследовании Coronary Artery Surgical study (2007) при обследовании 18000 пациентов со стабильными формами ИБС было обнаружено, что ФП выявляют в 0,6%, при этом в подавляющем большинстве случаев обнаруживают пароксизмальную форму аритмии. ФП при ИБС в отсутствие перенесенного инфаркта представляют как длительный процесс, часто связанный с выраженным многососудистым поражением коронарных артерий [18].

В современной медицинской литературе встречаются исследования, посвященные изучению факторов риска развития ФП, однако предикторы прогрессирования аритмии четко не определены. В связи с этим выявление новых предикторов прогрессирования и изучение их роли в патогенезе ФП представляется весьма актуальным.

Цель исследования – выявить предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий у больных АГ, ИБС и ХСН с пароксизмальной или персистирующей формой ФП.

Материал и методы

В исследование включено 312 больных с пароксизмальной или персистирующей формой ФП. Критерием включения было наличие у больных АГ, ИБС и/или ХСН, документированного пароксизма ФП.

Критериями исключения были: симптоматическая АГ; острый коронарный синдром; воспалительные заболевания сердца; пороки сердца; тяжелая патология почек, печени, легких; анемии; заболевания щитовидной железы;

Table 1. Clinical characteristics of the patients

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Clinical characteristics Клиническая характеристика	Group I (hypertension + AF) I группа (АГ+ФП)	Group II (CHD + AF) II группа (ИБС+ФП)	Group III (CHF + AF) III группа (ХСН+ФП)
Number of patients, n / Количество пациентов, n	136	112	64
Age, years / Возраст, лет	56.2±4.9	66.4±3.3	69.4±3.9
Women, n (%) / Женщины, n (%)	80 (59)	72 (64)	26 (41)
Men, n (%) / Мужчины, n (%)	56 (41)	40 (36)	38 (59)
Hypertension, n (%) / АГ, n (%)	136 (100)	40 (36)	22 (34)
CHD, n (%) / ИБС, n (%)	–	112 (100)	64 (100)
Angina pectoris FC I-III, n (%) / стенокардия I-III ФК, n (%)	–	91 (81)	32 (50)
History of myocardial infarction, n (%) / Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	–	25 (22)	44 (69)
CHF (NYHA) / ХСН (NYHA)			
FC I-II, n (%) / I-II ФК, n (%)	25 (18)	40 (36)	–
FC III-IV, n (%) / III-IV ФК, n (%)	–	–	64 (100)
History of stroke, n (%) / ОНМК в анамнезе, n (%)	5 (4)	4 (4)	4 (6)
COPD, n (%) / ХОБЛ, n (%)	4 (3)	5 (4)	2 (3)
Diabetes mellitus, n (%) / Сахарный диабет, n (%)	20 (15)	15 (13)	7 (11)
Data are presented as M±SD, unless otherwise noted			
CHD – coronary heart disease, CHF – chronic heart failure, AF – atrial fibrillation, FC – functional class, COPD – chronic obstructive pulmonary disease			
Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное			
АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФП – фибрилляция предсердий, ФК – функциональный класс, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких			

III obesity; cancer; pregnancy; mental disorders; alcohol abuse.

Patients were divided into 3 groups depending on a cause of AF origin: I group included 136 patients with essential HT, II group – 112 patients with CHD, III group – 64 patients with NYHA III-IV CHF. Clinical characteristics of the patients are listed in the Table 1.

Essential HT was diagnosed after detailed evaluation of the disease history and examination of a patient to exclude secondary HT. CHD was diagnosed based on specific patients' complaints, history of previous myocardial infarction, focal electrocardiogram (ECG) changes or left ventricular (LV) regional wall motion abnormalities reported by echocardiography. 64% of the CHD patients underwent coronary angiography, the others – myocardial computer tomography with the cardiac calcium score detection.

All of the patients with NYHA III-IV CHF suffered with CHD, at that 70% of them had a history of myocardial infarction. A stage of CHF was diagnosed in accordance with the National guidelines of the Society of specialists on heart failure (2013). Severity of CHF was evaluated based on the New-York Heart Association (NYHA) criteria.

To prevent AF paroxysms anti-arrhythmic therapy was prescribed. 31 patients (23%) of the group I, 30 (27%) – of the group II and 30 (47%) – of the group III received amiodarone. Sotalol was prescribed in 17 (13%) patients of I group and in 26 (23%) – of II group. 31 (23%) hypertensive patients with

ожирение III степени; онкологические заболевания; беременность; психические заболевания; злоупотребление алкоголем.

В зависимости от причины возникновения ФП больные были разделены на 3 группы: в I группу включены 136 больных эссенциальной АГ и ФП, во II группу – 112 пациентов с ИБС и ФП, в III – 64 больных с ХСН III-IV функционального класса (ФК) по NYHA и ФП. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Диагноз эссенциальной АГ устанавливали после тщательного изучения анамнеза заболевания и обследования больного для исключения вторичного характера АГ. ИБС была диагностирована на основании характерных жалоб больных, данных анамнеза о перенесенном инфаркте миокарда, наличия очаговых изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) или зон акинеза по эхокардиографии. У 64% пациентов с ИБС выполнена коронароангиография, остальным проводилась компьютерная томография миокарда с определением коронарного кальциевого индекса.

Все больные ХСН III-IV ФК (NYHA) страдали ИБС, в том числе, 70% имели постинфарктный кардиосклероз. Определение стадии ХСН проводилось в соответствии с Национальными рекомендациями общества специалистов по сердечной недостаточности (2013). Оценка тяжести ХСН проводилась по критериям Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA).

Для профилактики пароксизмов ФП назначалась антиаритмическая терапия. Амiodарон принимали 31 (23%) больной I группы, 30 (27%) пациентов II группы и 30 (47%) больных III группы. Соталол получали 17 (13%) больных I группы и 26 (23%) пациентов II группы. Антиаритмические

paroxysmal AF received anti-arrhythmic drugs of IC class (etacisin, allapinin or propafenone). 8 patients had undergone a radiofrequency ablation. Mean dimensions of the left atrium (LA) exceeded normal size in the examined groups and were 4.5 ± 0.2 cm, 4.7 ± 0.2 cm and 5.1 ± 0.1 cm, respectively.

Patients were followed from September 2010 to June 2016 (an average duration of the follow-up was 60 ± 3 months). Every 3 months patients were surveyed by telephone and every year they underwent clinical examination and laboratory-instrumental testing, which included: ECG recording, 24-hour ECG monitoring, echocardiography as well as evaluation of arterial wall stiffness, pulse wave velocity, parameters of endothelium dysfunction, serum levels of N-terminal pro-A-type natriuretic peptide (Nt-proANP) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (Nt-proBNP). Equilibrium radionuclide ventriculography (ERVG) was also conducted.

Parameters of arterial stiffness were evaluated by computer oscillometry of the brachial artery using the APKO-8-RIC analyzer (ООО Globus, Russia). Testing was only conducted in those who had restored sinus rhythm. Arterial stiffness was estimated by assessment of the brachial artery pulse wave shape using the oscillometric method.

Endothelial vasomotor function was assessed by the ultrasound test of reactive hyperemia in accordance with the D. Celermajer method (1992) using the protocol described in the International working group guidelines. We used the digital ultrasound system SONOS 5500 (Philips Medical Systems).

Diastolic and systolic functions of the left and right ventricles were assessed by the ERVG. The information was registered with the help of the BASICAM gamma camera (Siemens, Germany) and the national system of data collection and processing developed by the Rada-Gold+ company.

To detect levels of Nt-proBNP and Nt-proANP venous blood samples analysis was performed in all the enrolled patients. Testing was carried out with the help of the microparticle enzyme immunoassay (MEIA) in the EDTA plasma (Biomedica Gruppe, Austria).

Development of long-standing persistent (up to 1 year) or permanent AF was considered the arrhythmia progression.

The received results were processed with the help of the Statistica 8.0 program (Statsoft Inc., USA) using standard statistical methods. Indices of AF progression were detected by the Kaplan-Meier method. Influence of qualitative parameters on the time span to AF sustained forms development was estimated

препараты IC класса (этацизин, аллапинин или пропafenон) принимал 31 (23%) пациент с АГ с пароксизмальной формой ФП. Радиочастотная абляция была выполнена 8 больным. Средние показатели размера левого предсердия в исследуемых группах были выше нормы, и составили $4,5 \pm 0,2$ см, $4,7 \pm 0,2$ см и $5,1 \pm 0,1$ см соответственно.

Проспективное наблюдение за больными проводилось с сентября 2010 г. по июнь 2016 г. (средняя продолжительность наблюдения составила 60 ± 3 мес), и включало выполнение каждые 3 мес телефонных контактов с пациентами, ежегодного общеклинического и лабораторно-инструментального обследования: ЭКГ, суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру, эхокардиографию. Помимо этого, пациентам проводилась оценка жесткости сосудистой стенки, скорости распространения пульсовой волны, параметров дисфункции эндотелия, плазменных уровней N-концевого пропептида предсердного натрийуретического гормона (Nt-proANP) и N-концевого пропептида мозгового натрийуретического гормона (Nt-proBNP), а также радионуклидная равновесная вентрикулография.

Для оценки параметров жесткости сосудистой стенки пациентам выполнялась объемная компьютерная осцилометрия плечевой артерии с помощью анализатора АПКО-8-РИЦ (ООО «Глобус», Россия). Исследование проводилось только тем пациентам, которые восстановили синусовый ритм. Артериальная ригидность была оценена путем анализа формы периферической пульсовой волны плечевой артерии осциллометрическим методом.

Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали с помощью ультразвуковой пробы с реактивной гиперемией по методике D. Celermajer (1992). При отработке теста в качестве руководства применялся протокол, описанный в рекомендациях Международной рабочей группы. Использовалась цифровая ультразвуковая система SONOS 5500 Imaging System (Philips Medical Systems).

Для оценки диастолической и систолической функции левого и правого желудочка проводилась радионуклидная равновесная вентрикулография. Информация регистрировалась с помощью гамма-камеры BASICAM (Siemens, Германия) и отечественной системы сбора и обработки данных («Рада Голд+», Россия).

Для определения уровней NT-proBNP и NT-proANP всем больным, включенным в исследование, выполнялся забор венозной крови. Исследование выполнялось с помощью иммуноферментного набора на микрочастицах (MEIA) в ЭДТА-плазме (Biomedica Gruppe, Австрия).

Прогрессированием аритмии считали появление длительно персистирующей (до 1 года) или постоянной формы ФП.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с помощью программы Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США) с использованием стандартных статистических методов обработки информации. Показатели прогрессии ФП определялись методом

by the Gehan-Wilcoxon test. Impact of quantitative parameters on the arrhythmia progression was evaluated using the Cox linear regression model. Indices with a level of significance <0.05 in accordance with the results of the multiple regression model analysis were regarded as independent prognostic factors of AF progression.

The ROC (Receiver Operator Characteristic) analysis with area under the curve (AUC) calculation was used to estimate threshold values of prognostically significant parameters. Prognostic relevance of an index was considered statistically significant if lower 95% confidence interval (95%CI) limit of the AUC value was more than 0.5.

Results

All three groups of the AF patients progressed from paroxysmal or persistent to a sustained permanent form. The index of AF progression was 46% in the hypertensive patients, 51% – in the CHD patients and 59% – in the CHF patients. Statistically significant distinctions were found out between I and III groups ($p=0.002$) and between II and III groups ($p=0.008$) (Fig. 1). Anti-arrhythmic therapy promoted longer period of sinus rhythm maintenance in all three groups of the patients.

During the prospective follow-up it was found out that patients with AF progression were statistically significantly older, had larger dimensions of the LA and less values of LV ejection fraction (LV EF) than patients with no AF progression.

To estimate significance of clinical signs, echocardiographic indices, parameters of arterial stiffness and endothelial dysfunction for prognosis of AF progression in the group of hypertensive patients these variables were included in the Cox regression model.

The multi-factor analysis had demonstrated that LV hypertrophy (LVH) and increased arterial stiffness significantly influenced AF progression in hypertensive patients with paroxysmal AF. The revealed parameters were the independent predictors of the arrhythmia progression in the hypertensive patients. For each predictor the odds ratio (OR) and 95%CI were calculated (Table 2).

To determine borderline values of the pulse wave velocity the ROC-analysis was performed (Fig. 2). Pulse wave velocity more than 1106 cm/s in the hypertensive patients with recurrent AF predicted conversion from paroxysmal to permanent form with sensitivity of 66.6% and specificity of 63.8%.

In accordance with the multi-factor analysis data the following parameters had demonstrated statistically significant impact on the arrhythmia progression

Каплана-Майера. Влияние качественных параметров на время до развития устойчивых форм ФП оценивалось с помощью критерия Гехана-Вилкоксона. Влияние количественных показателей на развитие прогрессирования аритмии оценивалось методом линейной регрессии Кокса. Показатели с коэффициентом значимости менее 0,05 по результатам анализа множественной регрессионной модели считались независимыми прогностическими факторами прогрессирования ФП.

Пороговые значения прогностических значимых параметров оценивались с помощью ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic analysis) с расчетом площади под характеристической кривой (Area Under the Curve, AUC). Прогностическая значимость показателя оценивалась как статистически значимая при условии, если нижняя граница 95% доверительного интервала (95%ДИ) величины AUC составляла более 0,5.

Результаты

Во всех трех группах больных с ФП было отмечено прогрессирование аритмии от пароксизмальной или персистирующей до устойчивой постоянной формы. Показатель прогрессии ФП у больных АГ составил 46%, у пациентов с ИБС – 51%, у больных ХСН – 59%. Были выявлены статистически значимые различия между I и III группами ($p=0,002$) и между II и III группами ($p=0,008$) (рис. 1). Обнаружено, что назначение антиаритмических препаратов способствовало более продолжительному периоду существования синусового ритма как у больных АГ, ИБС, так и у пациентов с ХСН.

При проспективном наблюдении всех трех групп пациентов с ФП было установлено, что больные с прогрессированием ФП были статистически значимо старше, имели статистически значимо большие размеры левого предсердия (ЛП) и более низкие значения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), чем пациенты без прогрессирования.

В группе больных АГ с пароксизмальной формой ФП (I группа) была оценена значимость клинических параметров, показателей эхокардиограммы, жесткости сосудистой стенки и дисфункции эндотелия для прогноза прогрессирования ФП в более устойчивые формы. Выбранные параметры были включены в регрессионную модель Кокса для анализа прогностической значимости.

При проведении многофакторного анализа статистически значимым влиянием на прогрессирование ФП у больных АГ с пароксизмальной формой ФП обладали гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) и увеличение жесткости сосудистой стенки. Выявленные параметры являются независимыми предикторами прогрессирования аритмии у пациентов с АГ. Для каждого предиктора были рассчитаны отношение шансов (ОШ) и 95%ДИ (табл. 2).

Для определения пограничных значений скорости пульсовой волны был выполнен ROC-анализ (рис. 2). У больных АГ с пароксизмальной формой ФП при увеличении скорости пульсовой волны более 1106 см/сек можно с чувстви-

Table 2. Independent factors of AF progression in hypertensive patients

Таблица 2. Независимые факторы прогрессирования ФП у пациентов с АГ

Factors of progression Факторы прогрессирования	OR ОШ	95%CI 95%ДИ	p
LVH (echocardiography) / ГЛЖ (эхокардиография)	1.25	1.03-1.52	0.002
Increased arterial wall stiffness / Увеличение жесткости сосудистой стенки	2.3	1.95-2.65	0.0006
LVH – left ventricular hypertrophy, OR – odds ratio, CI – confidence interval ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал			

Table 3. Independent factors of AF progression in CHD patients

Таблица 3. Независимые факторы прогрессирования ФП у пациентов с ИБС

Factors of progression Факторы прогрессирования	OR ОШ	95%CI 95%ДИ	p
History of myocardial infarction Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе	1.23	0.9-1.5	0.004
Irreversible wall motion abnormality (ERVG) Необратимые изменения локальной сократимости (РРВГ)	1.41	1.1-1.7	0.0006
Increased Nt-proANP, nmol/l Увеличение Nt-proANP, нмоль/л	1.16	0.8-1.4	0.00002
OR – odds ratio, CI – confidence interval, ERVG – equilibrium radionuclide ventriculography ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, РРВГ – радионуклидная равновесная вентрикулография			

in the group of CHD patients with paroxysmal AF: history of myocardial infarction, irreversible LV wall motion abnormalities and increased plasma Nt-proANP (Table 3).

Increase in Nt-proANP level > 13.36 nmol/l in the CHD patients with paroxysmal AF predicted conversion from paroxysmal to permanent form with sensitivity of 69.2% and specificity of 62% (Fig. 3).

The CHF patients with persistent AF revealed the following parameters significantly influenced the arrhythmia progression: decrease in LV EF < 40% (OR 0.84; 95%CI 0.7-0.89) and elevated Nt-proBNP plasma levels (OR 2.3; 95%CI 1.93-2.67). To determine Nt-proBNP borderline values the ROC-analysis was performed (Table 4).

Increase in Nt-proBNP > 903 pg/ml in the CHF patients with persistent AF predicted conversion to permanent form with sensitivity of 92.1% and specificity of 84.6% (Fig. 4).

Discussion

The examined sample of patients was represented by the three groups of AF patients with different underlying heart diseases. Increased arterial stiffness and LVH were the predictors of AF sustained forms development in the patients with HT. Appearance of irreversible areas of hypokinesia promoted AF progression in the CHD patients with previous myocardial infarction. LV systolic dysfunction determined rapid progression of AF in the CHF patients.

Elderly age is regarded as the risk factor for AF progression by the majority of researchers studying

тельностью 66,6% и специфичностью 63,8% прогнозировать переход ФП из пароксизмальной в постоянную форму.

Многофакторный анализ показателей в группе больных ИБС с пароксизмальной формой ФП выявил, что статистически значимым влиянием на прогрессирование аритмии обладали: перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, наличие необратимых зон гипокинеза и увеличение плазменных значений Nt-proANP (табл. 3).

При увеличении Nt-proANP > 13,36 нмоль/л можно с чувствительностью 69,2% и специфичностью 62% у больных ИБС с пароксизмальной формой ФП прогнозировать переход аритмии в перманентную форму (рис. 3).

Статистически значимым влиянием на прогрессирование аритмии у больных ХСН с персистирующей формой ФП обладали: снижение ФВ ЛЖ < 40% (ОШ 0,84; 95%ДИ 0,7-0,89) и возрастание плазменных значений Nt-proBNP (ОШ 2,3; 95%ДИ 1,93-2,67). Для определения пограничных значений Nt-proBNP был выполнен ROC-анализ (табл. 4).

У больных ХСН с персистирующей формой ФП при увеличении Nt-proBNP > 903 пг/мл можно с чувствительностью 92,1% и специфичностью 84,6% прогнозировать переход аритмии в постоянную форму (рис. 4).

Обсуждение

Обследованная нами выборка пациентов была представлена тремя группами больных с ФП, имеющих различные нозологии. У пациентов с АГ маркерами развития устойчивых форм ФП были увеличение жесткости сосудистой стенки и появление ГЛЖ. Прогрессирование ФП наблюдалось у больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом при возникновении необратимых зон гипокинеза. Появление систолической дисфункции ЛЖ определяет быстрое прогрессирование ФП у больных ХСН.

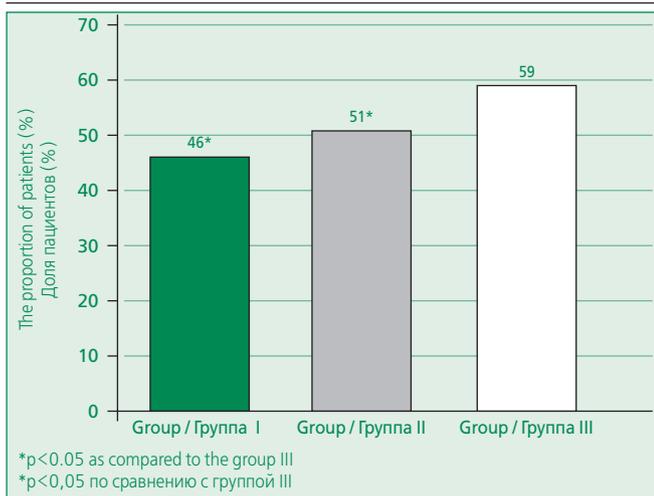


Figure 1. Comparison of mean values of AF progression in the groups by the results of the prospective follow-up

Рисунок 1. Сравнение среднего значения прогрессии ФП в основных группах по данным проспективного наблюдения

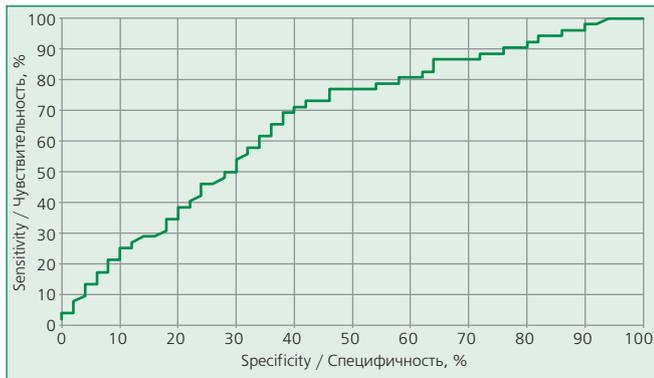


Figure 3. ROC-curve of Nt-proANP level for predicting the conversion of paroxysmal AF in more sustained forms in patients with CHD

Рисунок 3. ROC-кривая Nt-proANP для прогнозирования перехода ФП в более устойчивые формы у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП

AF evolution. For instance, S.I. Im et al. determined the following main factors of the arrhythmia progression: age above 75 years, presence of atrial arrhythmia throughout a follow-up, high body mass index, low LV EF, presence of LVH and severe mitral regurgitation [19].

LVH and increased arterial stiffness, revealed in our study, testify to target organ damage in HT and promote the cardiovascular system remodeling by the way of the early vascular aging syndrome and the hypertensive heart disease development.

LA size is generally accepted to be the best-known risk factor for AF progression in wide variety of diseases. According to the well-known aphorism "AF gives rise to AF", electrical atrial remodeling can be

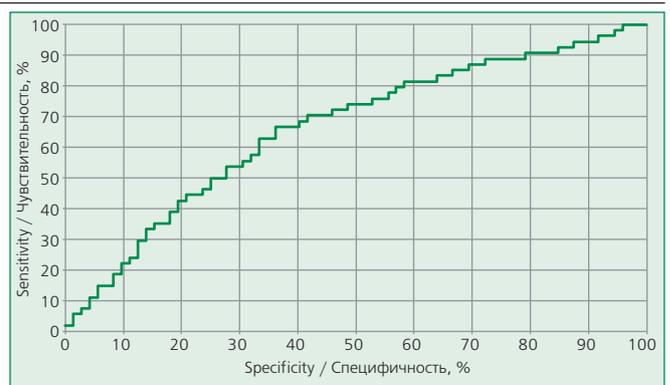


Figure 2. ROC-curve of the pulse wave velocity for predicting the conversion of paroxysmal AF in more sustained forms in hypertensive patients

Рисунок 2. ROC-кривая скорости пульсовой волны для прогнозирования перехода аритмии в более устойчивые формы у больных АГ с рецидивирующей формой ФП

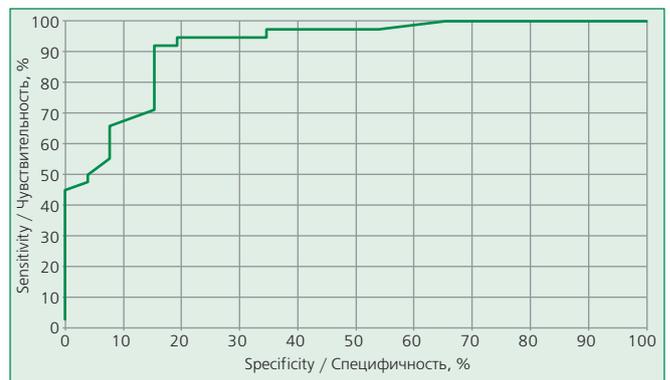


Figure 4. ROC-curve of Nt-proBNP level for predicting the AF conversion in more sustained forms in patients with CHF

Рисунок 4. ROC-кривая Nt-proBNP для прогнозирования перехода ФП в более устойчивые формы у больных ХСН

Пожилой возраст как фактор риска прогрессирования ФП признается большинством исследователей, изучающих эволюцию ФП. Так, в работе S.I. Im и соавт. основными факторами прогрессирования аритмии были названы: возраст старше 75 лет, наличие предсердной аритмии на протяжении всего периода наблюдения, высокий индекс массы тела, низкая ФВ ЛЖ, наличие ГЛЖ и выраженная митральная регургитация [19].

Выявленные в нашем исследовании ГЛЖ и увеличение жесткости сосудистой стенки свидетельствуют о поражении органов-мишеней при АГ и определяют ремоделирование сердечно-сосудистой системы в виде развития синдрома раннего сосудистого старения (early vascular aging syndrome) и «гипертонического» сердца.

Наиболее изученным фактором прогрессии ФП при самых разнообразных нозологиях принято считать размер левого предсердий (ЛП). Согласно известному афоризму «ФП порождает ФП» электрическое ремоделирование

Predictors of AF Progression
Предикторы прогрессирования ФП

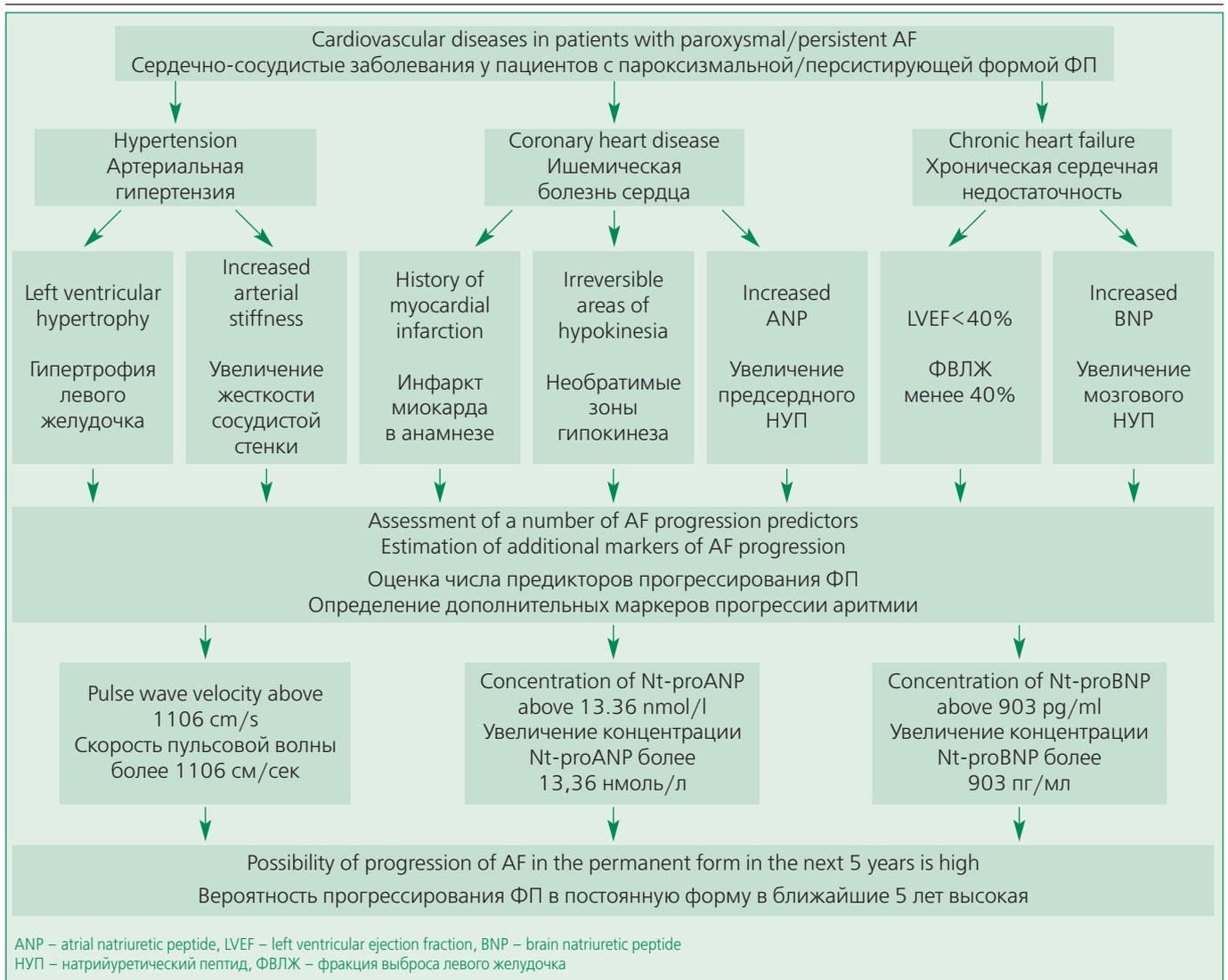


Figure 5. Algorithm for estimation of the risk for the arrhythmia progression from paroxysmal/persistent to the permanent form

Рисунок 5. Алгоритм оценки риска прогрессирования аритмии из пароксизмальной/персистирующей в постоянную форму ФП

considered as a universal mechanism of AF progression.

In hypertensive patients with paroxysmal AF the LA can be enlarged as a result of the hypertensive heart disease development or due to the arrhythmic remodeling owing to AF per se. Severe LV systolic dysfunction results in significant mitral regurgitation, overload of the LA, profound anatomical defects and steady enlargement of LA volume. Low LV EF, revealed in the patients with systolic heart failure, was the leading predictor of AF progression which is consistent with the Cardiovascular Health Study, Euro Heart Survey on AF, AFCHF and some other trails [5, 7, 15].

The results of our work suggest that AF progression in a greater degree depends on the myocardial structural remodeling due to cardiovascular diseases and to a lesser degree – on “arrhythmogenic car-

предсердий можно рассматривать как универсальный механизм прогрессирования ФП.

У пациентов с АГ с пароксизмальной формой ФП увеличение ЛП может быть проявлением гипертонического сердца, или же связано с аритмическим ремоделированием вследствие самой ФП. Развитие тяжелых изменений систолической функции ЛЖ приводит к выраженной митральной регургитации, перегрузке ЛП, значимым анатомическим повреждениям и стойкому увеличению объема ЛП. Низкие значения ФВ ЛЖ, выявленные у пациентов с систолической СН, являются ведущим предиктором прогрессирования ФП, что согласуется с исследованиями Cardiovascular Health Study, Euro Heart Survey on AF, AFCHF и другими [5, 7, 15].

На основании результатов нашей работы можно полагать, что прогрессирование ФП в большей степени зависит от структурного ремоделирования миокарда при появлении сердечно-сосудистых заболеваний, и в меньшей степени – от

diomyopathy", induced by long-term AF persisting. The revealed predictors of AF progression reflected severity of an underlying heart disease, which is presented in our algorithm for estimation of the AF progression risk (Fig.5).

Conclusion

Consequently, evolution of AF clinical course and its progression depends on underlying heart pathology. The syndrome of early vascular ageing and LVH are the main factors of AF progression in hypertensive patients. Postinfarction atherosclerosis with formation of irreversible LV wall motion abnormalities predisposes to AF progression in patients with CHD. Decrease in LV EF less than 40% and increase in serum levels of brain natriuretic peptide can be used for estimation of AF progression in patients with CHF.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12(10):1360-420. doi:10.1093/europace/euq350.
2. Friberg L., Rosenqvist M., Lip G.Y. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33:1500-10. doi:10.1093/eurheartj/ehr488.
3. Hobbs F.R., Taylor C.J., Jan Geersing G. European Primary Care Cardiovascular Society (EPCCS) consensus guidance on stroke prevention in atrial fibrillation (SPAF) in primary care. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:460-73. doi:10.1177/2047487315571890.
4. Holmqvist F., Kim S., Steinberg B.A. ORBIT-AF Investigators. Heart rate is associated with progression of atrial fibrillation, independent of rhythm. *Heart*. 2015;101(11):894-9. doi:10.1136/heartjnl-2014-307043.
5. Heijman J., Voigt N., Nattel S., Dobrev D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circulation Research*. 2014;114(9):1483-99. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302226.
6. Jahangir A. Progression of Paroxysmal to Persistent Atrial Fibrillation: Factors Promoting the HATCH Score. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(8):732-4. doi:10.1016/j.jacc.2009.12.010.
7. Manolis A.J., Rosei E.A., Coca A. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2012;30(2):239-52. doi:10.1097/HJH.0b013e32834f03bf.
8. Gami A.S., Hodge D.O., Herges R.M. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(5):565-71. doi:10.1016/j.jacc.2006.08.060.
9. Schoonderwoerd B.A., Smit M.D., Pen L., Van Gelder I.C. New risk factors for atrial fibrillation: causes of "not-so-lone atrial fibrillation". *Europace*. 2008;10(1):668-73. doi:10.1093/europace/eun124.
10. Sciarretta S., Pontremoli R., Rosei E.A. Independent association of ECG abnormalities with microalbuminuria and renal damage in hypertensive patients without overt cardiovascular disease: data from Italy-Developing Education and awareness on Microalbuminuria in patients with hypertensive Disease study. *J Hypertens*. 2009;27(2):410-7. doi:10.1097/HJH.0b013e32831bc764.

About the Authors:

Valery I. Podzolkov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy №2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Aida I. Tarzimanova – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

аритмогенной кардиомиопатии, индуцированной длительным персистированием ФП. Выявленные предикторы прогрессирования аритмии отражали тяжесть основного заболевания сердца, что представлено в предложенном нами алгоритме оценки риска прогрессирования аритмии (рис. 5).

Заключение

Таким образом, эволюция клинического течения ФП и ее прогрессирование зависят от основной патологии сердца. Синдром раннего сосудистого старения и гипертрофия левого желудочка являются основными факторами прогрессии ФП у больных АГ. Постинфарктный кардиосклероз с появлением необратимых зон гипокинеза предрасполагает к прогрессированию ФП у пациентов с ИБС. Снижение ФВ ЛЖ менее 40% и возрастание плазменных концентраций мозгового натрийуретического пептида могут использоваться для оценки прогрессирования ФП у больных ХСН.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

11. Mitchell G.F., Vasan R.S. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2007;297(7):709-15. doi:10.1001/jama.297.7.709.
12. Tereshchenko S.N., Zhirov I.V., Romanova N.V. et al. The first Russian register of patients with chronic heart failure and atrial fibrillation (RIF-CHF): study design. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(6):577-81. (In Russ.) Терещенко С.Н., Жиров И.В., Романова Н.В. и др. Первый Российский регистр больных ХСН и фибрилляцией предсердий (РИФ-ХСН): дизайн исследования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;6:577-81. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-6-577-581.
13. Mont L., Guasch E. Atrial fibrillation progression: How sick is the atrium? *Heart Rhythm*. 2017;17:1547-71. doi:10.1016/j.hrthm.2017.02.027.
14. De Vos CB., Breishardt J., Camm A.J. Progression of atrial fibrillation in the Registry on Cardiac rhythm disorders assessing the control of Atrial Fibrillation cohort: clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy. *Am Heart J*. 2012;163:887-93. doi:10.1016/j.ahj.2012.02.015.
15. Weckbach L.T. MicroRNAs as a diagnostic tool for heart failure and atrial fibrillation. *Curr Opin Pharmacol*. 2016;27:24-30. doi:10.1016/j.coph.2016.01.001.
16. Nattel S. From guidelines to bench: implications of unresolved clinical issues for basic investigations of atrial fibrillation mechanisms. *Can J Cardiol*. 2011;27(1):19-26. doi:10.1016/j.cjca.2010.11.004.
17. Youn J.Y., Zhang J., Zhang Y. et al. Oxidative stress in atrial fibrillation: an emerging role of NADPH oxidase. *J Mol Cell Cardiol*. 2013;62:72-9. doi:10.1016/j.yjmcc.2013.04.019.
18. Van Oosten E.M., Hamilton A., Petsikas D. et al. Effect of preoperative obstructive sleep apnea on the frequency of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2014;113:919-23. doi:10.1016/j.amjcard.2013.11.047.
19. Im S.I., Chun K.J., Park S.J. et al. Long-term Prognosis of Paroxysmal Atrial Fibrillation and Predictors for Progression to Persistent or Chronic Atrial Fibrillation in the Korean Population. *J Korean Med Sci*. 2015;30(7):895-902. doi:10.3346/jkms.2015.30.7.895.

Сведения об авторах:

Подзolkov Валерий Иванович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №2, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Тарзиманова Аида Ильгизовна – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №2, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова