

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ  
ТРАНСФОРМАЦИИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ  
ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ  
В ПОСТОЯННУЮ ФОРМУ У БОЛЬНЫХ  
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА  
НА ФОНЕ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Иванов С.Ю., Бондаренко Б.Б.

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский  
центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург,  
Россия

**Контактная информация:**

Иванов Сергей Юрьевич  
ФГБУ «НФМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России  
ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: Ivanov\_SYu@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию 24.05.2017  
и принята к печати 03.08.2017.*

**Резюме**

Цель работы. Оценка индивидуального риска трансформации пароксизмальной фибрилляции предсердий (ФП) в постоянную форму у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), получающих медикаментозное лечение.

Материал и методы. В анализ включены 149 больных ишемической болезнью сердца с пароксизмальной фибрилляцией предсердий. Всем проводилось медикаментозное лечение ИБС. Никто не получал антиаритмическую терапию, исключая бета-адреноблокаторы. Значимость различия показателей в описанных ниже группах оценивалась по критериям Стьюдента и точного метода Фишера. Выделение наиболее информативных признаков для прогнозирования трансформации пароксизмальной ФП осуществлялось по результатам пошагового дискриминантного анализа.

Результаты. В течение трех лет у 47 (32%) больных возникла постоянная форма ФП, в то время как у остальных 102 (68%) пациентов сохранилась пароксизмальная форма ФП. Выявлено, что у больных ИБС риск трансформации пароксизмальной ФП в постоянную форму ассоциируется с увеличением возраста, размера левого предсердия, предсердной эктопической активности и со снижением фракции выброса левого желудочка.

Заключение. Предложенная оценка индивидуального риска трансформации пароксизмальной ФП в постоянную форму характеризуется высокой прогностической точностью: 97% для прогнозирования сохранения пароксизмальной формы ФП, и 93% для прогнозирования трансформации в постоянную форму.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, трансформация в постоянную форму, прогнозирование.

*Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (3): 5–11.*

////////////////////////////////////  
**ESTIMATION OF PROGNOSTIC  
POSSIBILITIES OF PAROXYSMAL ATRIAL  
FIBRILLATION TRANSFORMATION IN  
THE PERMANENT FORM IN MEDICATION  
TREATED ISCHEMIC HEART DISEASE  
PATIENTS**

**Ivanov S.Yu., Bondarenko B.B.**

Almazov National Medical Research Centre,  
Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Sergei Yu. Ivanov  
Almazov National Medical Research Centre  
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,  
197341  
E-mail: Ivanov\_SYu@almazovcentre.ru

*Received 24 May 2017; accepted 03 August  
2017.*

////////////////////////////////////  
**Abstract**

**Objective.** Estimation of individual risk transformation of paroxysmal atrial fibrillation (AF) in the permanent form in medication treated ischemic heart disease (IHD) patients.

**Design and Methods.** Analysis includes 149 IHD patients with paroxysmal AF. Their treatment consisted of drug combination usually used in IHD patients including beta-blockers. No other medications with antiarrhythmic properties were used. Comparisons between the means of the values were made by Student's test and exact Fisher method. Selection of the factors most informative for risk of the paroxysmal AF transformation in the permanent form was realized with the logistic discriminant analysis.

**Results.** Within three-years follow-up paroxysmal AF remained in 102 (68%) patients while in 47 (32%) cases it transformed in the permanent form of AF. It is revealed that risk of the paroxysmal AF transformation is associated with increase of aging, dimension of the left atrium, atrial ectopic activity and decrease of the left ventricle ejection fraction.

**Conclusion.** The offered estimation of the individual paroxysmal AF transformation risk for IHD patients in the permanent form of AF during three-years follow-up period is characterized by high prognostic accuracy: 97% for preservation of paroxysmal AF, and 93% for its transformation in the permanent form.

**Keywords:** atrial fibrillation, transformation in the permanent form, prognosis.

*For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2017; 4 (3): 5–11.*

Сокращения:

ААТ — антиаритмическая терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СР — суммарный риск, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФП — фибрилляция предсердий.

**Введение.** Известно, что пароксизмальная фибрилляция предсердий (ФП) склонна к рецидивированию и трансформации в постоянную форму. В среднем частота трансформации варьирует,

по данным различных авторов, от 10% до 20% в год [1,2,3]. Ввиду того, что смертность пациентов с хронической ФП почти вдвое выше, чем у лиц того же пола и возраста, но с синусовым ритмом [4], максимально продолжительному его сохранению отводится особое значение в оптимизации прогноза обсуждаемой категории пациентов. В этой связи при оценке терапии и выборе тактики ведения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с пароксизмальной ФП заслуживают внима-

ния исследования возможности индивидуального прогнозирования риска ее трансформации в постоянную форму ФП [5]. До недавнего времени в литературе рассматривалась значимость для прогнозирования эволюции ФП отдельных факторов риска, а не в их оптимальном, с прогностических позиций, сочетании [6,4].

Проблема осложняется и тем, что при решении прогностических задач приходится учитывать не только природу и особенность эволюции патологического процесса, но и динамику его с учетом терапевтических воздействий [7]. При ФП это относится и к «временным» характеристикам — возрасту больных, длительности заболевания, длительности наблюдения [8].

Цель настоящего исследования — оценка индивидуального риска трансформации пароксизмальной ФП в постоянную форму у больных ИБС, получающих медикаментозное лечение.

#### Материал и методы.

В анализ включены 149 больных ИБС с пароксизмальной ФП в возрасте  $59 \pm 8$  лет со стенокардией II-IV функционального класса по Канадской классификации. Из них 92 (62%) ранее перенесли инфаркт миокарда. Наиболее частым сопутствующим заболеванием (в 53% случаев) была артериальная гипертензия. По данным ангиографического исследования у всех имели место гемодинамически значимые атеросклеротические поражения коронарных артерий. Пациенты не получали антиаритмическую терапию (ААТ). 94% из них принимали ацетилсалициловую кислоту, 75% — бета-адреноблокаторы, 65% — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 69% — статины. Для купирования приступа стенокардии использовались нитраты. Никто из больных не переносил ранее ангиопластику, стентирование или шунтиро-

вание коронарных артерий. Длительность динамического наблюдения была не менее трех лет.

Наряду с клиническим обследованием проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца и суточное мониторирование ЭКГ. В исследование не включались больные с пороками сердца, патологией щитовидной железы.

Данные обследования представлены в виде  $M \pm \delta$ . Значимость различия показателей в описанных ниже группах оценивалась по критериям Стьюдента и точного метода Фишера. Выявления наиболее информативных признаков для прогнозирования трансформации пароксизмальной ФП выполнялось по результатам пошагового дискриминантного анализа.

#### Результаты.

В течение трех лет у 47 (32%) из 149 больных возникла постоянная форма ФП. У остальных 102 (68%) сохранилась пароксизмальная форма ФП (группы I и II, соответственно). Для сопоставления больных обеих групп использовались исходно 27 признаков: возраст, пол, вес, табакокурение, функциональный класс стенокардии, перенесенный инфаркт миокарда, сопутствующие заболевания, данные инструментальных исследований (ангиографического, УЗИ сердца и суточного ЭКГ мониторирования), принимаемые препараты. Из них по результатам пошагового дискриминантного анализа были выделены 5 признаков, по которым пациенты сопоставляемых групп существенно различались на момент включения. В их число вошли: возраст, размер левого предсердия, величина фракции выброса левого желудочка, суточное количество одиночных и парных предсердных экстрасистол (табл. 1).

Для каждого пациента рассчитывался индивидуальный суммарный риск (СР) трансформации

**Таблица 1. Характеристики, выделенные для прогнозирования трансформации пароксизмальной формы фибрилляции предсердий**

Показатель	Постоянная ФП	Пароксизмальная ФП	P
Возраст (лет)	$61 \pm 6,2$	$58 \pm 7,8$	$< 0,05$
ЛП (мм)	$45 \pm 4,6$	$42 \pm 3,5$	$< 0,01$
ФВ (%)	$52 \pm 7,4$	$56 \pm 7,2$	$< 0,01$
Одиночные ПЭ*	$550 \pm 195$	$433 \pm 197$	$< 0,05$
Парные ПЭ*	$49 \pm 27$	$37 \pm 24$	$< 0,05$

Примечание. (\*) В таблице представлено суточное количество предсердных экстрасистол (ПЭ) по данным ЭКГ мониторирования, ЛП — размер левого предсердия, ФВ — фракция выброса левого желудочка

пароксизмальной ФП в постоянную форму по совокупности выделенных показателей по формуле:

$$CP=0,2402*ЛП+0,0086*одиночные ПЭ-0,2852*ФВ+0,2048*возраст+0,0504*парные ПЭ-14,3277,$$

где

ЛП — размер левого предсердия (мм);

одиночные ПЭ — суточное количество одиночных предсердных экстрасистол;

ФВ — фракция выброса левого желудочка (%);

возраст — возраст больного (лет);

парные ПЭ — суточное количество парных предсердных экстрасистол.

Сформулированное решающее правило предполагало: прогнозирование возникновения постоянной формы ФП в течение последующих трех лет наблюдения при  $CP \geq 0$ , и прогнозирование отсутствия риска трансформации пароксизмальной ФП в постоянную форму в случае  $CP < 0$ .

В группе больных, у которых к концу срока наблюдения возникла постоянная форма ФП, правильный прогноз имел место в 83% случаев, то есть ошибка составила 17%. Среди больных с сохранившейся пароксизмальной ФП результаты распознавания были более точными: правильный прогноз получен у 94% пациентов, то есть ошибка составила лишь 6%.

В целом, по всем 149 больным, правильный результат прогнозирования на основании примененного алгоритма оказался свойственен 135 пациентам (90,6%), ошибочный 14 (9,3%).

Обращение к гистографическому анализу индивидуальных значений суммарного риска (рис. 1) выявляет наличие зоны неопределенного прогноза при  $CP$  в пределах от  $-1,0$  до  $1,0$ . Ее выделение обеспечило возможность уменьшения ошибки прогнозирования для больных с последующей трансформацией ФП в постоянную форму и позволило более точно сформулировать прогностическое решающее правило: у больных с пароксизмальной ФП  $CP \geq 1,0$  ассоциируется с возникновением постоянной формы ФП в течение последующих трех лет;  $CP < -1,0$  исключает ее возникновение, а  $CP$  в диапазоне от  $-1,0$  до  $1,0$  соответствует неопределенному прогнозу.

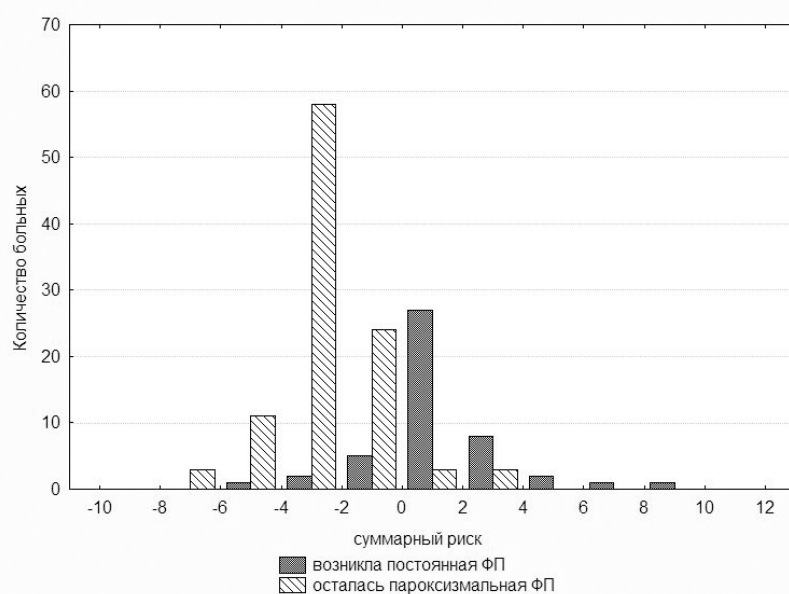
В свете сказанного, в зависимости от значения  $CP$ , анализируемая совокупность больных была разделена на три дискриминантные группы (табл. 2).

Согласно представленным данным, исключение больных с расчетным неопределенным прогнозом позволяет у оставшихся увеличить точность прогнозирования трансформации пароксизмальной ФП в постоянную форму, в течение трехлетнего периода, до 93%, то есть снизить ошибку прогнозирования до 7%. Аналогично, исключение больных с неопределенным прогнозом позволяет увеличить точность прогнозирования сохранения пароксизмальной формы ФП до 97% с ошибкой прогноза, равной 3%.

### Обсуждение.

Появление ФП на фоне любого заболевания сердца ухудшает его прогноз [9]. Однажды возникнув, пароксизмальная ФП склонна к прогрессиру-

**Рисунок 1. Распределение суммарного риска трансформации пароксизмальной ФП в постоянную форму**



**Таблица 2. Результаты прогнозирования трансформации пароксизмальной ФП с учетом индивидуальных значений СР**

Группы больных по результатам наблюдения	Группы больных в зависимости от значений СР (*)		
	$\geq 1,0$	От $-1,0$ до $1,0$	$< -1,0$
С трансформацией ФП в постоянную форму (n=47)	39 (83%)	5 (11%)	3 (6%)
С сохранением пароксизмальной ФП (n=102)	3 (3%)	3 (3%)	96 (94%)

Примечание (\*) в скобках указано частота выявления различных значений СР в соответствующих группах больных по результатам наблюдения.

ванию за счет увеличения частоты и продолжительности пароксизмов и к переходу в постоянную форму. Результаты предпринимавшихся исследований факторов риска трансформации пароксизмальной ФП в постоянную форму оказались неоднозначны и зависимы от категорий обследованных. Так, на популяционном уровне в качестве факторов риска возникновения и прогрессирования ФП оказались выделены: возраст старше 75 лет, артериальная гипертензия, транзиторные ишемические атаки или инсульт в анамнезе, хроническая обструктивная болезнь легких, сердечная недостаточность [10].

Частота трансформации в ФП варьирует в среднем от 10 до 20% в год [1,2,3]. Гипертония, возраст старше 75 лет, транзиторные ишемические атаки или инсульт в анамнезе, хроническая обструктивная болезнь легких, сердечная недостаточность, выявлены в качестве фактора риска у населения в целом [10]. В то же время в ходе анализа факторов риска у пациентов с сердечной патологией в их число вошли: возраст старше 60 лет (средний возраст в исследованиях 61–64 года), увеличение левого предсердия и кардиомиопатия со снижением фракции изгнания левого желудочка [11,12,9,13].

Исследования, выполненные у пациентов с ИБС, выявили прогностическую значимость, в частности, и такой характеристики, как избыточная масса тела. В длительном исследовании продолжительностью 21 год Tsang T.S. et al. [6] убедительно продемонстрировали, что в сравнении с больными ИБС без ожирения, у пациентов с ожирением и с выраженным ожирением риск трансформации ПФП увеличивается в 1,54 и в 1,87 раз соответственно. По результатам 14-летнего наблюдения японских авторов [4], риск трансформации пароксизмальной ФП в постоянную форму увеличивается в 1,27 раза на каждые 10 лет жизни, в 1,39 раз при увеличении размеров левого предсердия на каждые 10 мм, в 2,33 раза, если больной

ранее перенес инфаркт миокарда, и в 2,29 раз, если у больного имеется патология клапанов сердца. Достоинством цитируемых исследований является их продолжительность, что позволило констатировать увеличение частоты трансформации пароксизмальной ФП через 12}14 лет наблюдения до 50% - 77%, независимо от характера ААТ. На этом фоне выделяются данные о явном преимуществе использования, с целью уменьшения частоты трансформации пароксизмальной ФП, радиочастотной абляции, обеспечивающей, по 5-летнему наблюдению, ее уменьшение до 1,5% - 2,7% [14,7,15].

В то же время в числе ограничений этих исследований можно рассматривать ориентацию авторов при решении прогностических задач на отдельные признаки и игнорирование возможности их совокупной значимости. Ими не делается попыток оценки индивидуального прогноза, возможность которой реальна в настоящее время за счет адекватного использования методов многомерной статистики.

Нельзя не признать, исходя из литературных данных, что до сих пор отсутствует однозначное мнение о преимуществах влияния на частоту трансформации пароксизмальной ФП в постоянную форму различных лекарственных препаратов (ААТ, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, статины), электрической конверсии с целью восстановления синусового ритма перед фармакологической, о качестве превентивной терапии заболеваний сердца (ИБС, гипертонической болезни, патологии миокарда и клапанов) и сопутствующих заболеваний различного характера [5,12,4,15,16].

Отмечается разноречивость результатов как первичной профилактики возникновения пароксизмальной ФП, так и вторичной (в плане ее прогрессирования и трансформации в постоянную форму), данное обстоятельство, видимо, объясняется в пер-



вую очередь клинической неоднородностью включавшихся в исследования больных. В этой связи в настоящее исследование были включены только больные ИБС с пароксизмальной ФП, получавшие общепринятую терапию для лечения ИБС. В ходе трехлетнего наблюдения терапия в группе с возникшей постоянной ФП, и у больных, у которых ФП к концу наблюдения сохранила пароксизмальный характер, была сходной, и никто из пациентов не получал ААТ за исключением бета-адреноблокаторов. В этих условиях в качестве факторов риска трансформации пароксизмальной ФП в постоянную форму выступают показатели: возраст больных, размер левого предсердия, фракция выброса левого желудочка и суточная предсердная эктопическая активность, по которым сопоставляемые группы существенно различались. Это позволило использовать указанные признаки для расчета индивидуального суммарного риска. Расчет последнего обеспечил возможность высокоточной оценки прогноза у больных обсуждаемой категории по результатам дискриминантного анализа [17].

С методических позиций представляется актуальным, что последовательное использование методов многомерной статистики позволяет выделять лиц с неопределенным прогнозом, за счет чего увеличивается точность прогнозирования. В прогностическом отношении представляется перспективной возможность индивидуальных повторных расчетов индекса суммарного риска с целью коррекции терапевтической тактики.

#### Выводы.

1. У больных ИБС риск трансформации пароксизмальной ФП в постоянную форму возрастает с увеличением возраста, размера левого предсердия, предсердной эктопической активности и при снижении фракции выброса левого желудочка.

2. Предложенная оценка суммарного риска трансформации пароксизмальной ФП в постоянную форму характеризуется высокой прогностической точностью.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

#### Список литературы / References

1. Vos CB, Breithardt G, Camm AJ, et al. 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;163:887–893.

2. Nieuwlaat R, Eurlings LW, Cleland JG, et al. Atrial fibrillation and heart failure in cardiology practice: reciprocal impact and combined management from the perspective of atrial fibrillation. Results of the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1690–1698.

3. Suzuki T, Yamazaki T, Ogawa S, et al. Echocardiographic predictors of frequency of paroxysmal atrial fibrillation (AF) and its progression to persistent AF in hypertensive patients with paroxysmal AF: results from the Japanese Rhythm Management Trial II for Atrial Fibrillation (J-RHYTHM II Study). *Heart Rhythm.* 2011;8:1831–1836.

4. Kato T, Yamashita T, Sagara K, et al. Progressive nature of paroxysmal atrial fibrillation—observations from a 14-year follow up study. *Circ J.* 2004;68:568–572.

5. Hirayama Y, Atarashi H, Kobayashi Y, et al. Long-term effects of upstream therapy on paroxysmal atrial fibrillation in patients without overt heart diseases. *Int Heart J.* 2009;50:141–151.

6. Tsang T.S.M., Bames M.E., Miyasaka Y et al. Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years. *Eur Heart J.* 2008; 29(18): 2227–2233.

7. Pappone C, Vicedomini G, Augello G, et al. Radiofrequency catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy: a prospective, randomized 4-year follow-up trial: the APAF study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4:808–814.

8. Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation: clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(8):725–731

9. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J.* 2005;149:489–496.

10. Potpara T, Stankovic G, Beleslin B, et al. A 10-year follow-up study of patients with newly diagnosed lone atrial fibrillation: implications of arrhythmia progression on prognosis. The Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Eur Heart J.* 2011;32:621–642.

11. Budeus M, Felix O, Hennersdorf M, et al. Prediction of conversion from paroxysmal to permanent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007;30:243–252.

12. Sisti A, Leclercq JF, Halimi F, et al. Evaluation of time course and predicting factors of progression of paroxysmal or persistent atrial fibrillation to permanent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014; 37:345–355.

13. Senoo K, Suzuki S, Otsuka T, et al. Progression to the persistent form in asymptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Circ J.* 2014;78:1121–1126.

14. Jongnarangsin K, Suwanagool A, Chugh A, et al. Effect of catheter ablation on progression of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23:9–14.

15. Uchiyama T, Miyazaki S, Taniguchi H, et al. Six year follow-up of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation. *Circ J.* 2013;77:2722–2727.

16. Pokushalov E, Romanov A, Melis M, et al. Progression of atrial fibrillation after a failed initial ablation procedure in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy vs re-ablation. *Heart Rhythm.* 2013;10:1418.

17. Ivanov SYu, Bondarenko BB. A method for determining the risk of transformation of paroxysmal atrial fibrillation into its permanent form in patients with ischemic

heart disease. Patent on the application 2010145907, 10.11.2010. In Russian [Иванов С. Ю., Бондаренко Б. Б. Способ определения риска трансформации пароксизмальной фибрилляции предсердий в её постоянную форму у больных с ишемической болезнью сердца. Патент по заявке No 2010145907 от 10.11.2010г]

**Информация об авторах:**

Иванов С. Ю., к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии ФГБУ «НФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бондаренко Б.Б., д.м.н., профессор, заведующий НИЛ профилактической кардиологии ФГБУ «НФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

**Author information:**

Sergey Yu. Ivanov, PhD, researcher, Research Laboratory for preventive cardiology Almazov National Medical Research Centre;

Boris B. Bondarenko, PhD, MD, professor, Head of the Research Laboratory for preventive cardiology Almazov National Medical Research Centre.