

Е.А. Праскурничий*¹, О.И. Морозова²

¹ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

² — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федеральное медико-биологическое агентство России, Москва, Россия

АНАЛИЗ КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ ДИНАМИКИ ИЗМЕНЕНИЯ МАССЫ ТЕЛА И ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Е.А. Praskurnichii*¹, O.I. Morozova²

¹ — Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia, Moscow, Russia

² — A.I. Burnazyan State Scientific Center of the Russian Federation — Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

Clinical and Pathogenetic Assessment of Relationships Between the Dynamics of Body Weight Changes and Atrial Fibrillation in Patients with Primary Obesity

Резюме

Цель исследования. Оценить влияние динамики массы тела на клиническое течение фибрилляции предсердий у пациентов, страдающих ожирением. **Материал и методы.** В исследование был включен 101 пациент с пароксизмальной либо персистирующей фибрилляцией предсердий, страдающий первичным ожирением. Дизайн исследования: ретроспективное, одноцентровое, сравнительное исследование. Ретроспективно в зависимости от динамики массы тела пациенты были разделены на 3 группы: увеличившие на $\geq 3\%$ массу тела (группа 1, $n=40$), сохранившие исходную массу тела $\pm 2,9\%$ (группа 2, $n=29$), снизившие на $\geq 3\%$ исходную массу тела (группа 3, $n=32$). Контрольные осмотры врачом проводились не реже 1 раза в 6 месяцев на протяжении не менее 36 месяцев. Изменение формы фибрилляции предсердий регистрировалось на основании клинической картины заболевания и данных холтеровского мониторирования электрокардиограммы в течение 7 дней. Группы были сопоставимы по полу ($p=0,9267$), возрасту ($p=0,3841$), росту ($p=0,8900$), форме заболевания (пароксизмальная фибрилляция предсердий/ персистирующая фибрилляция предсердий) ($p=0,8826$), выраженности симптомов фибрилляции предсердий по классификации Европейской ассоциации сердечного ритма ($p=0,8687$) и цифрам систолического артериального давления на начало исследования ($p=0,4500$). **Результаты.** При заключительном контрольном осмотре масса тела пациентов 1 группы увеличилась в среднем на 11,4 [9,3; 13,1] кг ($p < 0,001^*$), тогда как пациенты 3 группы продемонстрировали снижение массы тела в среднем на -6,2 [-8,4; -5,3] кг ($p < 0,001^*$). Снижение массы тела пациентов 2 группы было незначительным ($p=0,5377$) и составило -0,1 [-2,0; 1,3] кг. Прогрессирование заболевания от пароксизмальной формы к персистирующей наблюдалось у 15 (37 %) пациентов 1 группы, у 9 (31 %) пациентов 2 группы и у 2 (6 %) пациентов 3 группы ($p=0,0079^*$). Регресс аритмии от персистирующей формы к пароксизмальной в 1 группе не зарегистрирован (0 %), во 2 группе обратное развитие заболевания отмечено у 1 пациента (3 %) и в 3 группе — у 6 пациентов (19 %) ($p=0,0053^*$). Самопроизвольного восстановления синусового ритма у пациентов 1 группы не наблюдалось, во 2 группе оно было отмечено у двух (7 %), а в 3 группе — у 7 (22 %) пациентов ($p=0,0047^*$). Клиническая эффективность катетерной абляции оценивалась после окончания 3-месячного слепого периода. Потребность в проведении интервенционных процедур с целью восстановления синусового ритма и их кратность при сравнении групп существенно не отличалась. Однако при попарном сравнении, статистически значимой была разница между 1 и 3 группами участников ($p=0,0079^*$ и $p=0,0374^*$ соответственно). **Заключение.** Проведенное исследование демонстрирует взаимосвязь между динамикой массы тела и клиническим течением фибрилляции предсердий. Установлено, что прогрессирование ожирения непосредственно ассоциируется с прогрессированием данного типа аритмии. Напротив, снижение массы тела позволяет уменьшить риск усугубления тяжести заболевания,

*Контакты: Евгений Аркадьевич Праскурничий, e-mail: praskurnichy@mail.ru

*Contacts: Evgeniy A. Praskurnichiy, e-mail: praskurnichy@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9523-5966>

улучшить прогноз и течение фибрилляции предсердий вне зависимости от других значимых факторов риска, повысить эффективность терапии антиаритмическими препаратами и результативность интервенционного лечения.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, восстановление синусового ритма, ожирение, контроль массы тела, предсердная кардиомиопатия

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 02.03.2021 г.

Принята к публикации 03.08.2021 г.

Для цитирования: Паскурничий Е.А., Морозова О.И. АНАЛИЗ КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ ДИНАМИКИ ИЗМЕНЕНИЯ МАССЫ ТЕЛА И ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ОЖИРЕНИЕМ. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(5): 389-400. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-5-389-400

Abstract

Aims. To evaluate the impact of body weight dynamics on the clinical course of atrial fibrillation in obese patients. **Materials and methods.** The study included 101 primary obese patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation. Study design: a retrospective, single-center, comparative study. Retrospectively according to the body weight dynamics, patients were divided into 3 groups: those who increased their body weight by $\geq 3\%$ (Group 1, $n=40$), maintained their initial body weight by $\pm 2.9\%$ (Group 2, $n=29$), and reduced their initial body weight by $\geq 3\%$ (Group 3, $n=32$). Follow-up examinations by a doctor were carried out at least once every 6 months for minimum 36 months. Change in AF type was determined by disease patterns and 7-day Holter monitoring results. The groups were comparable in gender ($p=0,9267$), age ($p=0,3841$), height ($p=0,8900$), and disease form (Paroxysmal atrial fibrillation / Persistent atrial fibrillation) ($p=0,8826$), the severity of symptoms on the European Heart Rhythm Association score of atrial fibrillations ($p=0,8687$) and systolic blood pressure at the beginning of the study ($p=0,4500$). **Results.** At the final control examination, the body weight of patients in Group 1 increased by an average of 11,4 [9,3; 13,1] kg ($p < 0,001^*$), while weight loss in Group 3 averaged -6,2 [-8,4; -5,3] kg ($p < 0,001^*$). The decrease in body weight of Group 2 patients was insignificant ($p=0,5377$) and amounted to -0,1 [-2,0; 1,3] kg. The progression of the disease from paroxysmal to persistent form was observed among 15 (37%) patients in Group 1, 9 (31%) patients — in Group 2, 2 (6%) patients — in Group 3 ($p=0,0079^*$). The regression of arrhythmia from persistent to paroxysmal form was not registered in group 1 (0%), in group 2, the reverse development of the disease was noted in 1 patient (3%) and in group 3 — in 6 patients (19%) ($p=0,0053^*$). There were no free from AF patients in Group 1 at the final follow-up, while 2 (7%) patients were free from AF in Group 2 and 7 (22%) — in Group 3 ($p=0,0047^*$). In patients undergoing ablation, procedural success was determined after a 3-month blind period. The need for interventional procedures to restore the sinus rhythm and their multiplicity when comparing the groups did not differ significantly. However, in a pairwise comparison, the difference between groups 1 and 3 of participants was statistically significant ($p=0,0079^*$ and $p=0,0374^*$, respectively). **Conclusion.** This study demonstrates the relationships between the dynamics of body weight and the clinical course of atrial fibrillation. The progression of obesity leads to the progression of the disease. Weight-loss management reverses the type and natural progression of AF, improves the prognosis and the course of disease, regardless of other significant risk factors, increases the anti-arrhythmic therapy effect and the effect of interventional treatment.

Key words: atrial fibrillation, sinus rhythm recovery, obesity, weight control, atrial cardiomyopathy

Conflict of interests

The authors declare that this study, its theme, subject and content do not affect competing interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 02.03.2021

Accepted for publication on 03.08.2021

For citation: Praskurnichii E.A., Morozova O.I. Clinical and Pathogenetic Assessment of Relationships Between the Dynamics of Body Weight Changes and Atrial Fibrillation in Patients with Primary Obesity. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(5): 389-400. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-5-389-400

ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, AF — atrial fibrillation, BMI — body mass index, EHRA-score — The European Heart Rhythm Association score of atrial fibrillation

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенная в современной клинической практике наджелудочковая аритмия. Несмотря на непрерывное совершенствование методов диагностики и лечения, ФП вносит значительный вклад в снижение качества жизни, нарастание показателей инвалидизации и смертности населения. ФП — прогрессирующее заболевание,

с течением времени у большинства пациентов развиваются устойчивые формы аритмии, и лишь у 2-3% пациентов пароксизмальная форма ФП сохраняется в течение длительного времени [1]. Данные ряда исследований свидетельствуют о том, что клиническая форма ФП и вероятность прогрессирования заболевания определяются преимущественно наличием сопутствующих факторов риска [2, 3].

Большинство современных исследований, посвященных проблемам ФП, нацелено на изучение инновационных подходов к лечению данного заболевания и его осложнений. Наряду с этим продолжается тщательный анализ факторов риска, способствующих прогрессированию ФП.

Избыточная масса тела и ожирение наблюдаются у 25 % пациентов с ФП [2]. Существует прямая корреляционная связь между толщиной и объемом эпикардиальной жировой ткани и риском развития ФП [4, 5]. В ряде исследований было показано, что снижение веса в краткосрочной перспективе снижает выраженность симптомов у пациентов с ФП [6, 7].

Целью настоящего исследования является изучение влияния динамики массы тела на клиническое течение ФП у пациентов, страдающих ожирением, в долгосрочной перспективе.

Материал и методы исследования

В исследование случайным образом были включены пациенты с индексом массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$, проходящие лечение по поводу симптоматической пароксизмальной либо персистирующей ФП на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Диагностический центр № 5 Департамента здравоохранения города Москвы» с октября 2016 г по ноябрь 2019 г. Дизайн исследования: ретроспективное, одноцентровое, сравнительное исследование.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Все пациенты наблюдались врачом-кардиологом амбулаторно не реже 1 раза в 6 месяцев на протяжении не менее 3 лет (36 месяцев). Каждые 6 месяцев на контрольном приеме всем пациентам оценивалась тяжесть симптомов ФП, проводилась электрокардиограмма (ЭКГ) покоя, а также устанавливался аппарат холтеровского мониторирования ЭКГ на 7 суток. Выраженность симптомов ФП оценивалась по классификации EHRA (European heart rhythm association — Европейская ассоциация сердечного ритма) [8]. Тактика лечения (контроль сердечного ритма либо контроль частоты сердечных сокращений) определялась лечащим врачом-кардиологом. Препараты, используемые для контроля ритма, включали антиаритмические препараты класса III по классификации Vaughan-Williams в модификации D. Harrison: амиодарон и сotalол. Решение о направлении на интервенционное лечение (транскатетерная криобаллонная абляция либо радиочастотная абляция) принималось лечащим врачом в случае сохранения симптомов заболевания на фоне приема медикаментозной терапии. «Слепой» период после выполнения абляции составлял 3 месяца. В случае выполнения радиочастотной или криобаллонной абляции холтеровское мониторирование ЭКГ дополнительно

проводилось через 3 месяца после процедуры и каждые 6 месяцев в последующем.

Критериями исключения были: постоянная форма ФП, наличие в анамнезе острого инфаркта миокарда либо кардиохирургических операций за последние 12 месяцев, гемодинамически значимые врожденные и приобретенные пороки клапанов сердца, нарушение функции левого желудочка со снижением фракции выброса $<40 \%$, наличие злокачественных новообразований в активной фазе, наличие аутоиммунных и системных воспалительных заболеваний, тяжелая почечная либо печеночная недостаточность, пациенты с сахарным диабетом на инсулинотерапии.

Со всеми пациентами была проведена беседа о важности контроля массы тела, даны персонализированные рекомендации по здоровому питанию и инструкции о необходимости дозированных физических нагрузок. Группа пациентов с ожирением, снизивших массу тела, использовали немедикаментозную терапию, изменение образа жизни посредством коррекции питания и расширения объема физических нагрузок. Также производился регулярный мониторинг индивидуальных факторов риска (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, обструктивное апноэ сна, курение и употребление алкоголя), и при необходимости — коррекция терапии, направленной на модификацию факторов риска. В процессе исследования всем участникам были скорректированы такие показатели, как уровень артериального давления, гликемия, дислипидемия, достигнуты целевые значения. Для лечения сахарного диабета 2 типа и нарушения толерантности к глюкозе использовался метформин, при необходимости дополнительно назначались другие пероральные сахароснижающие препараты.

Во время первичного приема врач измерял антропометрические показатели с помощью медицинских весов и ростомера. Взвешивание производилось без обуви и верхней одежды, после чего вычислялся индекс массы тела. В дальнейшем измерение массы тела пациентов осуществлялось на каждом контрольном приеме, а также самостоятельно в домашних условиях с помощью бытовых весов.

Согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца (American heart association — АНА) и Американского колледжа кардиологов (American college of cardiology — АСС), значимым считалось изменение массы тела не менее чем на 3 % от исходного [9]. Ретроспективно пациенты включались в одну из трех групп в зависимости от динамики массы тела: набравшие $\geq 3 \%$ от исходной массы тела (группа 1), сохранившие исходную массу тела $\pm 2,9 \%$ (группа 2), потерявшие $\geq 3 \%$ от исходной массы тела (группа 3).

Первичным исходом исследования было изменение формы ФП на момент итогового осмотра (36 месяцев). Форма ФП оценивалась на основании жалоб пациента и данных холтеровского мониторирования ЭКГ в течение 7 суток. Вторичные исходы включали выраженность симптомов ФП по EHRA и потребность в интервенционном лечении.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов проводилась средствами языка Питон (Python 3.8.). Для расчетов были использованы встроенные функции из модуля Scipy.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка.

Проверка на нормальность распределения показала, что данные в исследовании не имеют нормального распределения. Поэтому в дальнейшем расчеты производились методами непараметрической статистики.

Совокупности количественных показателей описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3): Me [Q1; Q3]. При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела-Уоллиса. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводилось парное сравнение совокупностей при помощи U-критерия Манна-Уитни.

Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными (связанными «до» и «после») выборками применялся W-критерий Уилкоксона.

Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в независимых группах проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера.

Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Результаты

Демографические параметры и исходные характеристики включенных в исследование пациентов

Из 246 пациентов с пароксизмальной либо персистирующей ФП, проходивших лечение на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Диагностического центра № 5 Департамента здравоохранения города Москвы» с октября 2016г по ноябрь 2019г, 137 пациентов имели индекс массы тела более 30 кг/м². После оценки критериев исключения в исследование был включен 101 пациент.

Ретроспективно при определении динамики массы тела все пациенты распределялись в одну из трех групп: увеличившие на $\geq 3\%$ массу тела (группа 1, n=40), сохранившие исходную массу тела $\pm 2,9\%$ (группа 2, n=29), снизившие на $\geq 3\%$ исходную массу тела (группа 3, n=32) (рис. 1).

Группы были сопоставимы по полу ($p=0,9267$), возрасту ($p=0,3841$), росту ($p=0,8900$), весу ($p=0,7052$), ИМТ ($p=0,3880$), форме заболевания (пароксизмальная ФП/ персистирующая ФП) ($p=0,8826$), выраженности

симптомов по шкале EHRA ($p=0,8687$) и цифрам систолического артериального давления (САД) на начало исследования ($p=0,4500$), а также по числу курильщиков ($p=0,6171$), уровню потребления алкоголя ($p=0,9682$), наличию артериальной гипертензии ($p=0,7700$), сахарного диабета ($p=0,9289$), нарушенной толерантности к глюкозе ($p=0,8351$) и ишемической болезни сердца ($p=0,8833$). Статистически значимая разница была зафиксирована только по показателю гиперлипидемия ($p=0,0448^*$). Пациентов с этим фактором риска было больше в 1 группе — 23 (58%), чем в 3-й — 9 (28%) ($p=0,0127^*$). Среднее число применяемых антигипертензивных и антиаритмических препаратов было сопоставимо на момент начала исследования ($p > 0,05$).

Клинические характеристики пациентов на момент включения в исследование представлены в таблице 1.

Динамика массы тела

На момент начала исследования масса тела пациентов 1, 2 и 3 групп была сопоставима ($p=0,7052$), при заключительном обследовании она статистически значительно различалась ($p < 0,001^*$), в том числе при попарном сравнении групп ($p < 0,05$).

Масса тела пациентов 1 группы за время исследования увеличилась с 98,4 [88,6; 106,8] кг до 110,5 [97,5; 118,2] кг ($p < 0,001^*$), в 3 группе снизилась с 99,3 [89,3; 105,7] кг до 90,7 [82,4; 98,2] кг ($p < 0,001^*$), тогда как пациенты 2 группы продемонстрировали не значимое снижение массы тела с 102,2 [88,3; 108,6] кг до 99,3 [87,9; 109,6] кг ($p=0,5377$).

Параметр изменения массы тела демонстрировал различие между всеми группами (1 группа — повышение на 11,4 [9,3; 13,1] кг, 2 группа — снижение на -0,1 [-2,0; 1,3] кг, 3 группа — снижение на -6,2 [-8,4; -5,3] кг) ($p < 0,001^*$).

Влияние динамики массы тела на прогрессирование ФП

В таблице 2 показано влияние динамики массы тела на прогрессирование ФП и кратность проведения интервенционного лечения.

На момент включения в исследование группы 1, 2 и 3 были сопоставимы по форме заболевания ($p=0,8826$). Попарное сравнение групп также не показало статистической значимости различий между группами ($p > 0,05$). Исходно в 1 группе было 19 (47%) пациентов с пароксизмальной формой и 21 (53%) пациент с персистирующей формой ФП, во 2 группе (n=29) — 14 (48%) пациентов с пароксизмальной формой и 15 (52%) пациентов с персистирующей формой ФП, в 3 группе (n=32) — 17 (53%) пациентов с пароксизмальной формой и 15 (47%) пациентов с персистирующей формой ФП (рис. 1).

По результатам заключительного контрольного осмотра было выявлено различие по форме заболевания между 1, 2 и 3 группами ($p < 0,001^*$). Попарное сравнение показало различие между 1 и 3 группами ($p < 0,001^*$) и между 2 и 3 группами ($p=0,0132^*$). Различия между группами 1 и 2 было не значимым ($p=0,2018$).

Прогрессирование ФП от пароксизмальной формы к персистирующей различалось между 1 группой (15 (37%) пациентов), 2 группой — 9 (31%) и 3 группой — 2 (6%) ($p=0,0079^*$). При этом значимым различие было между 1 и 3 группами ($p=0,0019^*$) и 2 и 3 группами ($p=0,0119^*$), различие между 1 и 2 группами было незначительным ($p=0,5778$). (рис. 2 и 3).

Регресс аритмии от персистирующей формы к пароксизмальной также продемонстрировал различие между группами ($p=0,0053^*$). В 1 группе обратного развития заболевания не зарегистрировано — 0 (0%), во 2 группе отмечен регресс ФП у 1 пациента (3%), в 3 группе — у 6 пациентов (19%). Однако попарное сравнение групп показало значимое различие лишь при сравнении 1 и 3 групп ($p=0,0058^*$).

Такие показатели, как «Отсутствие динамики по форме ФП» и «Полная свобода от ФП» не показали статистически значимых различий между группами ($p=0,1615$ и $p=0,7655$ соответственно). При этом показатель «Самопроизвольное восстановление синусового ритма» (без проведения аблации) отличался по группам ($p=0,0047^*$): в 1 группе случаев спонтанного восстановления синусового ритма не

зарегистрировано — 0 пациентов (0%), во 2 группе выявлено 2 случая (7%) и в 3 группе — 7 (22%). Однако попарное сравнение групп показало различие только между 1 и 3 группами ($p=0,0023^*$).

Таким образом, исследование продемонстрировало, что пациенты с ожирением, увеличившие массу тела в период наблюдения (группа 1 — 37%) и сохранившие исходную массу тела (группа 2 — 31%), имеют более высокий показатель прогрессирования заболевания с трансформацией пароксизмальной формы ФП в персистирующую, по сравнению с больными, снизившими массу тела, (группа 3) — 6%), несмотря на коррекцию других значимых факторов риска (рис. 2 и 3).

Снижение массы тела было значимым моно- и мультифакторным предиктором регрессии заболевания из персистирующей формы в пароксизмальную (3 группа — 19%, тогда как 1 группа — 0%, 2 группа — 3%). При комплексном анализе пациентов с ожирением, которым удалось добиться снижения массы тела (группа 3), с сопутствующей модификацией других факторов риска, выявлена большая вероятность самопроизвольного восстановления синусового ритма (3 группа — 22%, тогда как 1 группа — 0%, 2 группа — 7%) (рис. 2 и 3).

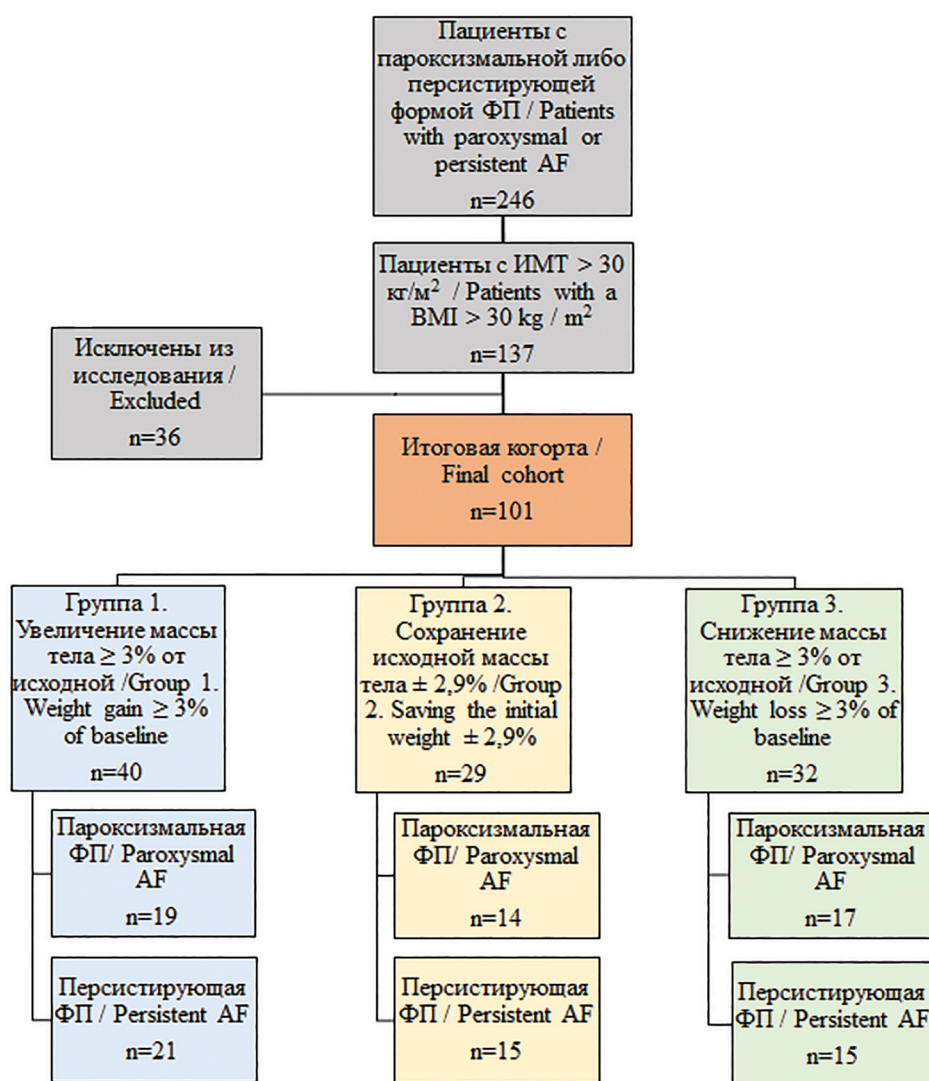


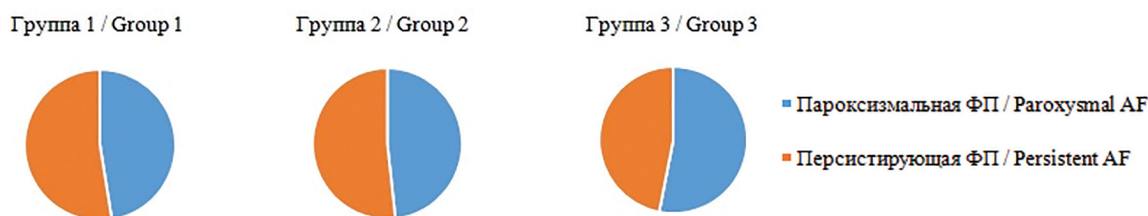
Рисунок 1. Процесс отбора пациентов для исследования. Группы пациентов в зависимости от динамики массы тела. ИМТ — индекс массы тела. ФП — фибрилляция предсердий
Figure 1. The process of selecting patients for the study. Groups of patients depending on the dynamics of body weight. BMI — body mass index. AF — atrial fibrillation

Таблица 1. Характеристики пациентов на момент включения в исследование
Table 1. Characteristics of patients at the time of inclusion in the study

Параметры / Options	Группа 1 / Group 1 (n=40)	Группа 2 / Group 2 (n=29)	Группа 3 / Group 3 (n=32)	Множественное сравнение/Multiple comparison, p	Попарный критерий / Pairwise criterion, p
Возраст / Age	52,0 [45,0; 65,0]	57,0 [47,0; 66,0]	58,5 [51,0; 70,2]	0,3841	1 2 : p=0,2363 1 3 : p=0,0806 2 3 : p=0,3167
Мужской пол / Male, n (%)	31 (78 %)	23 (79 %)	26 (81 %)	0,9267	1 2 : p=0,8572 1 3 : p=0,6970 2 3 : p=0,8491
Рост, см / Height, cm	172,0 [159,8; 177,2]	170,0 [162,0; 178,0]	172,0 [163,0; 178,2]	0,8900	1 2 : p=0,3463 1 3 : p=0,3436 2 3 : p=0,4654
Вес, кг / Weight, kg	98,4 [88,6; 106,8]	102,2 [88,3; 108,6]	99,3 [89,3; 105,7]	0,7052	1 2 : p=0,2042 1 3 : p=0,4977 2 3 : p=0,2721
ИМТ, (кг/м²) / BMI (kg/m²)	33,8 [32,1; 35,8]	34,4 [31,7; 37,2]	32,7 [31,7; 36,1]	0,3880	1 2 : p=0,1761 1 3 : p=0,2572 2 3 : p=0,1017
САД (мм рт.ст.) / SAD (mm Hg st)	142,5 [135,0; 161,2]	139,0 [129,0; 154,0]	144,0 [126,8; 153,0]	0,4500	1 2 : p=0,2075 1 3 : p=0,1082 2 3 : p=0,4086
Форма ФП / AF form					
Пароксизмальная ФП / Paroxysmal AF, n (%)	19 (47 %)	14 (48 %)	17 (53 %)	0,8826	1 2 : p=0,9492
Персистирующая ФП / Persistent AF, n (%)	21 (53 %)	15 (52 %)	15 (47 %)		1 3 : p=0,6353 2 3 : p=0,7052
Факторы риска / Risk factors					
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	31 (78 %)	23 (79 %)	23 (72 %)	0,7700	1 2 : p=0,8572 1 3 : p=0,5839 2 3 : p=0,5007
Сахарный диабет / Diabetes mellitus, n (%)	11 (28 %)	8 (28 %)	10 (31 %)	0,9289	1 2 : p=0,9937 1 3 : p=0,7279 2 3 : p=0,7540
Нарушенная толерантность к глюкозе / Impaired glucose tolerance, n (%)	4 (10 %)	4 (14 %)	3 (9 %)	0,8351	1 2 : p=0,7124 1 3 : p=1,0000 2 3 : p=0,6988
Гиперлипидемия / Hyperlipidemia, n (%)	23 (58 %)	13 (45 %)	9 (28 %)	0,0448*	1 2 : p=0,2983 1 3 : p=0,0127* 2 3 : p=0,1749
Ишемическая болезнь сердца / Coronary heart disease, n (%)	4 (10 %)	4 (14 %)	4 (13 %)	0,8833	1 2 : p=0,7124 1 3 : p=1,0000 2 3 : p=1,0000
Избыточное потребление алкоголя (>140 мл чистого спирта в неделю) / Excessive alcohol consumption (>140 ml of pure alcohol per week), n (%)	9 (23 %)	7 (24 %)	8 (25 %)	0,9682	1 2 : p=0,8736 1 3 : p=0,8040 2 3 : p=0,9378
Курение / Smoking, n (%)	16 (40 %)	15 (52 %)	15 (47 %)	0,6171	1 2 : p=0,3338 1 3 : p=0,5583 2 3 : p=0,7052
Прием медикаментов / Taking medication					
Среднее число применяемых антигипертензивных препаратов / Average number of antihypertensive drugs used	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,0; 2,0]	0,7479	1 2 : p=0,2256 1 3 : p=0,3504 2 3 : p=0,3638
Среднее число применяемых антиаритмических препаратов / Average number of antiarrhythmic drugs used	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [0,0; 2,0]	1,0 [0,0; 1,0]	0,7960	1 2 : p=0,2812 1 3 : p=0,2923 2 3 : p=0,4662
EHRA score	2,5 [2,0; 3,0]	2,5 [2,5; 3,0]	2,5 [2,4; 3,0]	0,8687	1 2 : p=0,4665 1 3 : p=0,3219 2 3 : p=0,3299

Примечание: Данные представлены в виде: «Me [Q1; Q3]» и «количество (доля в %)». ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ФП — фибрилляция предсердий, EHRA score — выраженность симптомов ФП по классификации Европейской ассоциации сердечного ритма (European heart rhythm association) [8]
Note: The data is presented as: “Me [Q1; Q3]” and “quantity (percentage share)”. BMI — body mass index, SAD-systolic blood pressure, AF-atrial fibrillation, EHRA score-severity of AF symptoms according to the classification of the European Heart Rhythm Association [8]

Форма заболевания на момент включения в исследование / Form of the disease at the time of inclusion in the study



Динамика по форме заболевания / Dynamics in the form of the disease

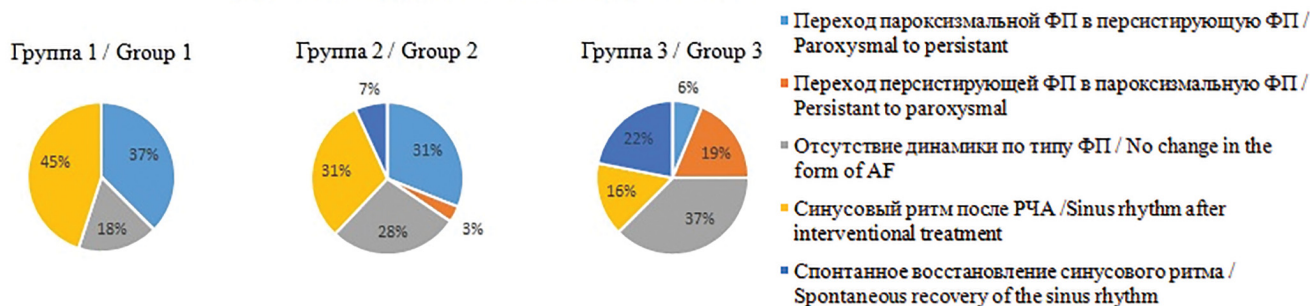


Рисунок 2. Изменение формы заболевания в динамике

Figure 2. Changing the form of the disease in dynamics

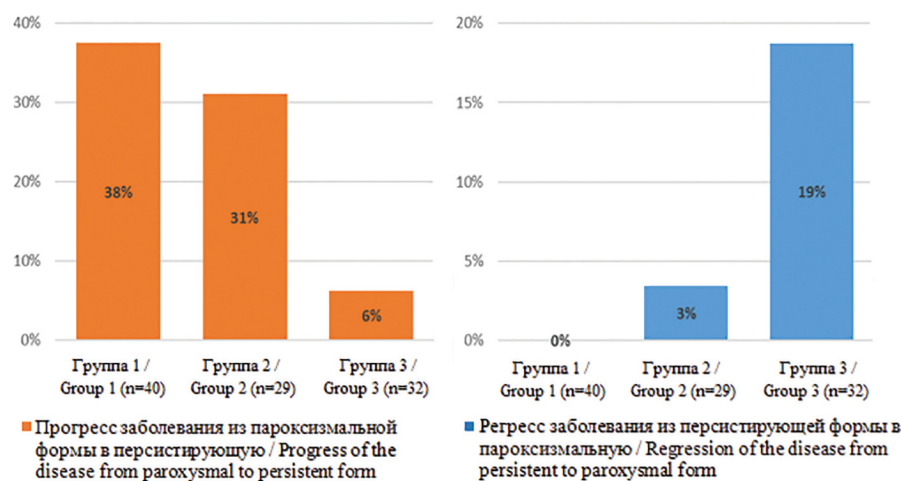


Рисунок 3. Зависимость прогрессирования заболевания от изменения массы тела

Figure 3. Dependence of disease progression on changes in body weight

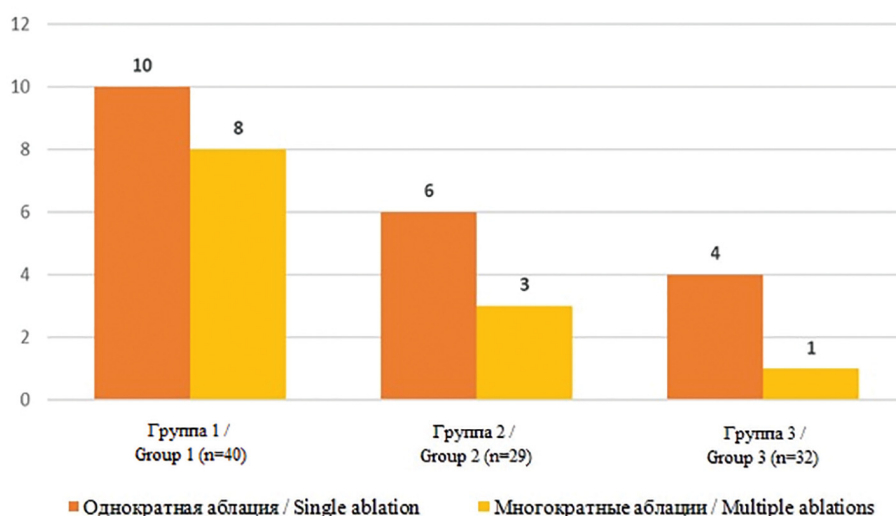
Рисунок 4. Интервенционное лечение с достижением синусового ритма, потребность в повторных вмешательствах (однократная абляция: $p=0,4128$, многократные абляции: $p=0,0851$)Figure 4. Interventional treatment with the achievement of sinus rhythm, the need for repeated interventions (single ablation: $p=0,4128$, multiple ablation: $p=0,0851$)

Таблица 2. Эффект динамики массы тела на изменение формы заболевания и кратность интервенционного лечения
Table 2. The effect of body weight dynamics on the change in the form of the disease and the frequency of interventional treatment

Параметры / Options	Группа 1 / Group 1 (n=40)			Группа 2 / Group 2 (n=29)			Группа 3 / Group 3 (n=32)			Значение / value p	
	Исходное значение / Initial value	Заключительное значение / Final value	Значение / Value p	Исходное значение / Initial value	Заключительное значение / Final value	Значение / Value p	Исходное значение / Initial value	Заключительное значение / Final value	Значение / Value p	Исходное значение / Initial value	Заключительное значение / Final value
ИМТ, (кг/м²)/ BMI (kg/m²)	33,8	38,1	<0,001*	34,4	35,1	0,4260	32,7	30,3	0,0011*	1 2 3: p=0,3880	1 2 3:p<0,001*
	[32,1; 35,8]	[35,5; 39,9]		[31,7; 37,2]	[32,2; 36,9]		[31,7; 36,1]	[28,8; 34,2]		1 2: p=0,1761	1 2: p<0,001*
САД (мм рт.ст.)/ SAD (mm Hg)	142,5	129,0	<0,001*	139,0	132,0	0,0046*	144,0	126,0	0,0001*	1 3: p=0,2572	1 3: p<0,001*
	[135,0; 161,2]	[120,2; 134,5]		[129,0; 154,0]	[120,0; 140,0]		[126,8; 153,0]	[115,8; 132,8]		2 3: p=0,1017	2 3: p<0,001*
Нормальное давление (ниже 140 мм рт. ст.) / Normal pressure (below 140 mm Hg), n (%)	19 (48%)	35 (88%)	0,0001*	15 (52%)	20 (69%)	0,1722	14 (44%)	30 (94%)	<0,001*	1 2 3: p=0,4500	1 2 3:p=0,2327
										1 2: p=0,2075	1 2: p=0,1548
Вес, кг / Weight, kg	98,4	110,5	<0,001*	102,2	99,3	0,5377	99,3	90,7	<0,001*	1 3: p=0,1082	1 3: p=0,1912
	[88,6; 106,8]	[97,5; 118,2]		[88,3; 108,6]	[87,9; 109,6]		[89,3; 105,7]	[82,4; 98,2]		2 3: p=0,4086	2 3: p=0,0505
Среднее число применяемых антигипертензивных препаратов/ Average number of antihypertensive drugs used	1,0	2,0	0,0002*	1,0	2,0	0,0010*	1,0	0,5	0,0035*	1 2 3: p=0,8236	123:p=0,0228*
	[1,0; 2,0]	[1,8; 3,0]		[0,0; 1,0]	[2,0; 2,0]		[0,0; 2,0]	[0,0; 1,0]		1 2: p=0,7290	1 2: p=0,0588
Среднее число применяемых антиаритмических препаратов / Average number of antiarrhythmic drugs used	1,0	1,0	0,0113*	1,0	1,0	0,0579	1,0	0,0	0,0014*	1 3: p=0,3436	1 3: p<0,001*
	[1,0; 1,0]	[0,0; 1,0]		[0,0; 2,0]	[0,0; 1,0]		[0,0; 1,0]	[0,0; 1,0]		2 3: p=0,5334	2 3: p<0,001*
EHRA score	2,5	2,5	0,4917	2,5	2,5	0,4541	2,5	2,0	<0,001*	1 2 3: p=0,3638	1 2 3:p=0,001*
	[2,0; 3,0]	[2,4; 3,0]		[2,5; 3,0]	[2,0; 3,0]		[2,4; 3,0]	[1,0; 2,0]		1 2 3: p=0,7960	1 2 3:p=0,0672
Пароксизмальная ФП / Paroxysmal AF, n (%)	19 (47%)	-		14 (48%)	-		17 (53%)	-		1 2: p=0,2812	1 2: p=0,2083
										1 3: p=0,2923	1 3: p=0,0107*
Персистирующая ФП/ Persistent AF, (%)	21 (53%)	-		15 (52%)	-		15 (47%)	-		2 3: p=0,4662	2 3: p=0,864
										1 2 3: p=0,8687	1 2 3: p<0,001*
										1 2: p=0,4665	1 2:p=0,1680
										1 3: p=0,3219	1 3:p<0,001*
										2 3: p=0,3299	2 3:p<0,001*

Параметры / Options	Группа 1 / Group 1 (n=40)			Группа 2 / Group 2 (n=29)			Группа 3 / Group 3 (n=32)			Значение / value p	
	Исходное значение / Initial value	Заключительное значение / Final value	Значение / Value p	Исходное значение / Initial value	Заключительное значение / Final value	Значение / Value p	Исходное значение / Initial value	Заключительное значение / Final value	Значение / Value p	Исходное значение / Initial value	Заключительное значение / Final value
Переход пароксизмальной ФП в персистирующую ФП / Transition of paroxysmal AF to persistent AF, n (%)	-	15 (38%)	-	-	9 (31%)	-	-	2 (6%)	-	-	-
											123:p=0,0079*
											1 2 : p=0,5778
											1 3 :p=0,0019*
Переход персистирующей ФП в пароксизмальную ФП / Transition of persistent AF to paroxysmal AF, n (%)	-	0 (0%)	-	-	1 (3%)	-	-	6 (19%)	-	-	-
											123:p=0,0053*
											1 2 : p=0,4203
											1 3 :p=0,058*
Отсутствие динамики по форме ФП / Lack of dynamics in the form of AF, n (%)	-	7 (18%)	-	-	8 (28%)	-	-	12 (37%)	-	-	-
											2 3 : p=0,1064
											1 2 3:p=0,1615
											1 2 : p=0,3160
Восстановление синусового ритма: самопроизвольно или в результате интервенционного лечения / Restoration of sinus rhythm: spontaneous or as a result of interventional treatment	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
											1 3 : p=0,0557
											2 3 : p=0,4101
Полная свобода от ФП / Complete freedom from AF, n (%)	-	18 (45%)	-	-	11 (38%)	-	-	12 (37%)	-	-	-
											1 2 3:p=0,7655
											1 2 : p=0,5571
											1 3 : p=0,5212
Катетерная абляция / Catheter ablation, n (%)	-	18 (45%)	-	-	9 (31%)	-	-	5 (16%)	-	-	-
											2 3 : p=0,9723
											123:p=0,0287*
											1 2 : p=0,2407
Без абляции / Without ablation, n (%)	-	0 (0%)	-	-	2 (7%)	-	-	7 (22%)	-	-	-
											1 3 :p=0,0079*
											2 3 : p=0,1529
											123:p=0,0047*
Однократная абляция / Single ablation, n (%)	-	10 (25%)	-	-	6 (21%)	-	-	4 (13%)	-	-	-
											1 2 3:p=0,4128
											1 2 : p=0,6754
											1 3 : p=0,1830
Многократные абляции / Multiple ablations, n (%)	-	8 (20%)	-	-	3 (10%)	-	-	1 (3%)	-	-	-
											2 3 : p=0,4961
											1 2 3:p=0,0851
											1 2 : p=0,3359
											1 3 :p=0,0374*
											2 3 : p=0,3385

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ФП — фибрилляция предсердий, EHRA score — выраженность симптомов ФП по классификации Европейской ассоциации сердечного ритма (European heart rhythm association) [8]
Note: BMI — body mass index, SAD-systolic blood pressure, AF-atrial fibrillation, EHRA score-severity of AF symptoms according to the classification of the European Heart Rhythm Association [8]

Влияние динамики массы тела на потребность в приеме антиаритмических препаратов

На момент включения в исследование различий по количеству принимаемых антиаритмических средств между группами выявлено не было ($p=0,7960$). Для контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) пациентами всех групп принимались β -адреноблокаторы или недигидропиридиновые антагонисты кальция, а для контроля синусового ритма — некоторыми пациентами принимались антиаритмические препараты III класса по классификации Vaughan-Williams в модификации D.Harrison. В частности, амиодарон и соталол принимали 9 (23 %) пациентов в 1 группе, 6 (21 %) — во 2 группе и 7 (22 %) — в 3 группе.

За период исследования в 1 ($p=0,0113^*$) и 3 ($p=0,0014^*$) группах выявлено снижение потребности в использовании антиаритмических средств, что, вероятно, было связано с высокой частотой восстановления синусового ритма с помощью интервенционных процедур в 1 группе и самопроизвольным восстановлением синусового ритма в 3 группе. Во 2 группе существенно снижения количества принимаемых антиаритмических средств не продемонстрировано ($p=0,0579$).

На момент окончания исследования значимого различия в использовании пациентами разных групп антиаритмических средств не отмечено ($p=0,0672$). Однако попарное сравнение групп показало статистически значимое различие между 1 и 3 группами ($p=0,0107^*$) (табл. 2).

Влияние динамики массы тела на контроль артериального давления

Во всех группах к окончанию исследования удалось добиться хорошего контроля артериального давления. Число пациентов, достигших целевого уровня систолического и диастолического АД ниже 140 и 90 мм рт. ст. соответственно, составило 34 (85 %) человека — в 1 группе, 25 (86,2 %) человек — во 2 группе и 27 (84,4 %) человек — в 3 группе. Однако было отмечено, что пациентам из 1 и 2 групп для достижения целевых значений артериального давления потребовалось увеличить количество принимаемых антигипертензивных препаратов с 1 до 2 ($p=0,0002^*$ и $p=0,0010^*$, соответственно), тогда как в группе пациентов, добившихся снижения массы тела более чем на 3 % (группа 3), количество принимаемых антигипертензивных препаратов удалось уменьшить по сравнению с исходными показателями ($p=0,0035^*$) (табл. 2).

Влияние динамики массы тела на выраженность симптомов заболевания

Всем участникам на момент включения в исследование определен класс выраженности симптомов ФП по модифицированной шкале EHRA. Медианное значение данного показателя было сопоставимо во всех группах и составило 2,5 [2,0; 3,0] в первой группе пациентов, 2,5 [2,5; 3,0] — во второй группе и 2,5 [2,4; 3,0] — в третьей ($p=0,8687$). При финальном контрольном осмотре (36 месяцев) у всех пациентов был повторно определен

класс EHRA. При этом существенное снижение среднего значения выраженности симптомов заболевания было зафиксировано только в 3 группе пациентов, продемонстрировавших снижение массы тела ≥ 3 % от исходной ($p < 0,001^*$) (табл. 2).

Влияние динамики массы тела на потребность в интервенционном лечении

Частота восстановления синусового ритма с помощью интервенционного лечения отличалась в разных группах ($p=0,0287^*$). Так, в 1 группе пациентов синусовый ритм после проведения катетерной абляции зарегистрирован у 18 (45 %) человек, из них повторные вмешательства выполнены у 8 (20 %) пациентов. Во 2 группе синусовый ритм после катетерной абляции был достигнут у 9 (31 %) пациентов, из них повторные вмешательства потребовались 3 (10 %) пациентам. Наименьшая потребность в интервенционном лечении отмечена в 3 группе участников: синусовый ритм с помощью катетерной абляции был восстановлен у 5 (16 %) пациентов, при этом необходимость во множественной абляции зафиксирована у 1 (3 %) пациента. Однако, попарное сравнение групп показало значимое различие применения интервенционного лечения только между 1 и 3 группами ($p=0,0079^*$).

При увеличении массы тела возрастает потребность в проведении интервенционного лечения, однако существенных различий кратности проведения манипуляции в группах не выявлено (однократная абляция: $p=0,4128$, многократные абляции: $p=0,0851$). При попарном сравнении групп на предмет необходимости проведения множественной абляции статистически значимой была разница между 1 и 3 группами ($p=0,0374^*$) (рис. 4).

Обсуждение

Настоящее исследование рассматривает взаимосвязь динамики массы тела и прогрессирования ФП у пациентов с ожирением. Результаты исследования позволяют предположить, что снижение массы тела не только уменьшает выраженность симптомов ФП, но также способно привести к обратному развитию заболевания: трансформации персистирующей формы ФП в пароксизмальную, либо восстановлению синусового ритма на неопределенно длительный срок.

ФП — заболевание, которое стремится к прогрессированию у большинства пациентов. Так, пароксизмальная форма переходит в персистирующую, а затем и в постоянную [10-12]. Это происходит за счет существующих динамических адаптивных изменений миокарда предсердий, так называемого структурного (электрического) ремоделирования, которое не только снижает вероятность восстановления синусового ритма и поддерживает существующую ФП, но и приводит к возникновению все новых пароксизмов, «ФП поддерживает ФП» [12, 13]. Структурное ремоделирование вызывает электрическую диссоциацию (локальную неоднородность проводимости), депрессию процессов реполяризации

и делает возможным запуск нескольких малых очагов циркуляции возбуждения (микро re-entry), которые стабилизируют аритмию, а также обеспечивают поддержание длинноволновых петель. Выраженность процессов ремоделирования предсердий, в свою очередь, определяет резистентность аритмии к лекарственному и интервенционному лечению [14-16]. Даже у пациентов с единичным срывом ритма были выявлены структурные и функциональные изменения предсердий [17].

Успешное интервенционное лечение само по себе не предотвращает развитие ремоделирования миокарда [18]. Это свидетельствует о первичной роли аритмогенного субстрата в развитии ФП, в формирование которого свой вклад вносят неадекватное лечение и отсутствие коррекции модифицируемых факторов риска [19]. К наиболее значимым факторам риска ФП относятся такие кардиальные факторы, как артериальная гипертензия и сердечная недостаточность, а также некардиальные факторы, среди которых сахарный диабет, ожирение, синдром обструктивного апноэ сна [20, 21].

Ожирение является основным модифицируемым фактором риска ряда хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [22]. В дополнение к влиянию ожирения на формирование субстрата аритмии, ассоциированных состояний и в ряде случаев патогенетически обусловленных ожирением заболеваний (артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ сна, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия и другие), была выявлена независимая роль ожирения в аритмогенезе [23, 24]. Неудивительно, что экспоненциальное увеличение случаев ФП совпадает с ростом распространенности ожирения. Установленная взаимосвязь ожирения и ФП в контексте резкого увеличения распространенности данного заболевания определила актуальность идентификации патогенетических механизмов, лежащих в ее основе. Наряду с повышенной жировой инфильтрацией предсердий, ожирение приводит к формированию диастолической дисфункции левого желудочка, повышению симпатической активности и увеличению интенсивности воспаления [8]. На настоящий момент роль ожирения в качестве аритмогенного субстрата остается недооцененной.

Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что ожирение негативно влияет на эффективность терапии антиаритмическими препаратами и успешность интервенционного лечения. Значимое снижение массы ($\geq 3\%$ от исходной), наряду с модификацией других факторов риска, благоприятно воздействует на течение заболевания, может приводить к его обратному развитию и восстановлению у некоторых пациентов синусового ритма на неопределенно длительный срок. У пациентов, принимающих антиаритмические препараты, ФП гораздо реже прогрессирует в более стойкие формы по сравнению с пациентами, которым выбрана стратегия контроля частоты сердечных сокращений [25].

В настоящем исследовании было показано, что снижение массы тела было связано со снижением потребности в катетерной аблации и ее кратности, а также в использовании антиаритмических средств.

Признание ФП прогрессирующим заболеванием, в основе которого лежит динамическое ремоделирование миокарда под воздействием факторов риска, требует раннего и агрессивного вмешательства в отношении массы тела и других модифицируемых факторов риска. Своевременная коррекция факторов риска становится крайне актуальной для современной медицины в условиях растущей эпидемии ожирения и ФП. Управление факторами риска снижает темпы прогрессирования заболевания и улучшает долгосрочные перспективы сохранения синусового ритма.

Настоящее исследование вносит свой вклад в доказательную базу необходимости эффективной модификации факторов риска, которая имеет стратегическое значение как в качестве первичной, так и вторичной профилактики ФП.

Ограничением исследования следует признать достаточно небольшой размер выборки.

Заключение

ФП — прогрессирующее заболевание. Устойчивое ожирение и сопутствующее увеличение массы тела ассоциированы с ускоренным прогрессированием заболевания от пароксизмальной формы к персистирующей. Однако результаты настоящего исследования указывают на то, что снижение массы тела играет сдерживающую роль в отношении процессов электрофизиологического ремоделирования миокарда и даже способствует реверсии персистирующей формы ФП в пароксизмальную, с потенциальной возможностью восстановления синусового ритма на неопределенно длительный срок.

В этой связи снижение массы тела выступает, безусловно, в качестве перспективной терапевтической стратегии в комплексном лечении пациентов с ФП. Другим важным аспектом является, на наш взгляд, необходимость учета факта снижения массы тела в качестве вероятного предиктора успешности интервенционного лечения на этапе планирования проведения последнего.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Е.А. Праскурничий (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9523-5966>): разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретации данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственный за все аспекты работы вклад автора в разработку концепции и дизайна

О.И. Морозова (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0366-4764>): сбор, анализ и интерпретации данных, подготовка рукописи, ответственный за все аспекты работы

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Praskurnichiy E.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9523-5966>): concept and design development, collection, analysis and interpretation

tation of data, validation of important intellectual content, final approval of the manuscript for publication, responsible for all aspects of the work
O.I. Morozova (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0366-4764>): collection, analysis and interpretation of data, preparation of the manuscript, responsible for all aspects of the work

Список литературы/References:

- Филатов А.Г., Тарашвили Э.Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2012; 9(2): 5-13.
 Filatov A.G., Tarashvili E.G. Epidemiology and social significance of atrial fibrillation. *Annals of Arrhythmology*. 2012; 9(2): 5-13 [in Russian].
- Nabauer M, Gerth A, Limbourg T. et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*. 2008; 11(4): 423-434. doi: 10.1093/europace/eun369.
- Tsang TS, Barnes ME, 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehn324.
- Wong CX, Sullivan T, Sun MT et al. Obesity and the Risk of Incident, Post Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of 626 603 Individuals in 51 Studies. *JACC Clinical electrophysiology*. 2015; 1(3): 139-152. doi: 10.1016/j.jacep.2015.04.004.
- Голухова Е.З., Громова О.И., Булаева Н.И. и др. Эпикардальный жир и фибрилляция предсердий: роль про-фиброгенных медиаторов. *Кардиология*. 2018; 58(7): 59-65. doi.org/10.18087/cardio.2018.7.10145.
 Golukhova E.Z., Gromova O.I., Bulaeva N.I., etc. Epicardial fat and atrial fibrillation: the role of profibrogenic mediators. *Cardiology*. 2018; 58(7): 59-65. doi.org/10.18087/cardio.2018.7.10145 [in Russian].
- Abed HS, Wittert GA, Leong DP, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310(19): 2050-2060. doi: 10.1001/jama.2013.280521.
- Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(21): 2222-2231. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.028.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021; 42(5): 373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(25): 2985-3023. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.004.
- de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaar R. et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(8): 725-731. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.040.
- Schotten U, Verheule S, Kirchhof P. et al. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*. 2011; 91(1): 265-325. doi: 10.1152/physrev.00031.2009.
- Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации Мини-стерства здравоохранения Российской Федерации. Москва. 2020; 1-185.
- Arakelyan M.G., Bokeria L.A., Vasilyeva E.Yu. et al. Atrial fibrillation and flutter. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow. 2020; 1-185. [in Russian].
- Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(22): 2335-2345. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.555.
- Kannel WB, Abbott RD, Savage DD. et al. Coronary heart disease and atrial fibrillation: The Framingham Study, *AM Heart J*. 1983; 106(2): 389-396. doi: 10.1016/0002-8703(83)90208-9.
- Голицын С.П., Панченко Е.П., Кропачева Е.С. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. *Евразийский кардиологический журнал*. 2019; (4): 4-85.
 Golitsyn S.P., Panchenko E.P., Kropacheva E.S., et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Eurasian Journal of Cardiology*. 2019; (4):4-85 [in Russian].
- Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y.H. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010; 31(19): 2369-2429. doi: 10.1093/eurheartj/ehq278.
- Stiles MK, John B, Wong CX. et al. Paroxysmal lone atrial fibrillation is associated with an abnormal atrial substrate: characterizing the "second factor". *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(14): 1182-91. doi: 10.1016/j.jacc.2008.11.054.
- Teh AW, Kistler PM, Lee G. et al. Long-term effects of catheter ablation for lone atrial fibrillation: progressive atrial electroanatomic substrate remodeling despite successful ablation. *Heart Rhythm*. 2012;9(4):473-480. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.11.013.
- Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation*. 1999; 100(1): 87-95. doi: 10.1161/01.cir.100.1.87.
- Ревишвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Горев М.В. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации. Москва. 2017; 201с.
 Revishvili A.Sh., Rzaev F.G., Gorev M.V. et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Clinical recommendations. Moscow. 2017; 201p [in Russian].
- Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Глухова Е.З. и др. Фибрилляция предсердий. Клинические рекомендации. Москва. 2017; 65с.
 Bokeria L.A., Bokeria O.L., Glukhova E.Z. et al. Atrial fibrillation. Clinical recommendations. Moscow. 2017; 65p [in Russian].
- Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., и др. Ожирение. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва. 2020; 43с.
 Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Melnichenko G.A. et al. Obesity. Clinical recommendations. Moscow. 2020; 43p [in Russian].
- Garvey W.T., Mechanick J.I., Brett E.M. et al. Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocrine Practice*. 2016; 22(3): 1-203.
- Auer J. Fat: an emerging player in the field of atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2016; 38(1): 62-65. doi: 10.1093/eurheartj/ehw013.
- De 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(5): 887-893. doi: 10.1016/j.ahj.2012.02.015.