

Прогностические маркеры развития фибрилляции предсердий у пациентов после острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (результаты наблюдательной программы “ФАКЕЛ”)

Золотовская И. А.¹, Давыдкин И. Л.¹, Дупляков Д. В.¹, Кокорин В. А.²

¹ФГБОУ ВО “Самарский государственный медицинский университет” Минздрава России. Самара;

²ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить вероятность развития фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ[↑]ST), перенесших первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Материал и методы. В период с декабря 2015г по ноябрь 2017г проведено проспективное исследование с последовательным включением 107 пациентов, выписанных на амбулаторный этап наблюдения в поликлиники г. Самара после ИМ[↑]ST, перенесших первичное ЧКВ. Средний возраст больных 69,5±7,8 лет, из которых 40 (37,4%) — женщины. Период наблюдения составил 18 мес., включавших три визита (V): V₁ — при включении в исследование, V₂ — через 12 мес. и V₃ — через 18 мес. Конечные точки исследования: случаи впервые диагностированной ФП (вдФП), кардиоэмболический инсульт (КЭИ), смертельные исходы. На всех визитах в плазме крови определяли лабораторные маркеры: фактор Виллебранда, цистатин С, предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и галектин-3.

Результаты. Через 18 мес. наблюдения у 19 (17,8%) больных диагностирована ФП, из них у 5 (4,7%) развился КЭИ, смерть наступила у 3 больных. Медиана времени развития ФП от начала ИМ[↑]ST составила 308 сут. По многомерной модели Кокса факторами риска развития вдФП были NT-proBNP — относительный риск (ОР): 1,05;

95% доверительный интервал (ДИ): 0,99-1,10 (p=0,038), цистатин С — ОР: 1,44; 95% ДИ: 0,98-2,12 (p=0,043), галектин-3 — ОР: 1,20; 95% ДИ: 1,03-1,40 (p=0,022).

Заключение. NT-proBNP ≥400,0 пг/мл, цистатин С ≥1,45 нг/мл и галектин-3 ≥25 мг/мл высокозначимо взаимосвязаны между собой у пациентов после ИМ[↑]ST, перенесших первичное ЧКВ и могут служить предикторами развития вдФП. Определение этих биомаркеров может иметь потенциальную терапевтическую пользу для улучшения прогноза больных после ИМ[↑]ST, перенесших первичное ЧКВ, и уменьшить смертность от КЭИ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, кардиоэмболический инсульт, смертность, NT-proBNP, галектин-3, цистатин С.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):25–33
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-25-33>

Поступила 26/02-2018

Принята к публикации 11/04-2018

Predictive markers of atrial fibrillation in patients after acute ST-elevated myocardial infarction (the results of observational program “FAKEL”)

Zolotovskaya I. A.¹, Davydkin I. L.¹, Duplyakov D. V.¹, Kokorin V. A.²

¹Samara State Medical University of the Ministry of Health, Samara; ²N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health, Moscow, Russia

Aim. To assess probability of atrial fibrillation (AF) in patients after ST-elevated myocardial infarction (STEMI) with undergone primary percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and methods. Prospective study in the period from December 2015 to November 2017 was carried out with consecutive inclusion of 107 patients at outpatient follow-up stage after STEMI who have undergone primary PCI. The mean age of patients was 69,5±7,8 years (40 (37,4%) women). Follow-up period was 18 months and included three visits (V): V₁ — when included in the study, V₂ — after 12 months, and V₃ — after 18 months. The endpoints of the study were cases of first diagnosed AF, cardioembolic stroke and death. At all visits predictive

markers (Willebrand factor, Cystatin C, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), galectin-3) in the blood plasma were determined.

Results. After 18 months of follow-up period in 19 (17,8%) patients were diagnosed AF, 5 of them (4,7%) had cardioembolic stroke, and 3 patients died. Median time of AF development from the onset of STEMI was 308 days. Cox multivariate analysis showed that the risk factors for first diagnosed AF were NT-proBNP — relative risk (RR): 1,05; 95% confidence interval (CI): 0,99-1,10 (p=0,038), cystatin C — RR: 1,44; 95% CI: 0,98-2,12 (p=0,043), galectin-3 — RR: 1,20; 95% CI: 1,03-1,40 (p=0,022).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (927) 768-78-94

e-mail: zolotovskay@list.ru

[Золотовская И. А.* — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-0555-4016, Давыдкин И. Л. — д.м.н., профессор, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, ORCID: 0000-0003-0645-7645, Дупляков Д. В. — д.м.н., зам. главного врача Самарского областного клинического кардиологического диспансера, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Кокорин В. А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-8614-6542].

Conclusion. There was a highly significant relationship between NT-proBNP of $\geq 400,0$ pg/mL, cystatin C of $\geq 1,45$ ng/mL and galectin-3 of ≥ 25 mg/mL in patients after STEMI who underwent primary PCI. These markers might serve as predictors of first diagnosed AF. Identification of these biomarkers may have potential therapeutic benefit in improving the prognosis of patients after STEMI who have undergone primary PCI and reduce mortality from cardioembolic stroke.

Key words: myocardial infarction, atrial fibrillation, cardioembolic stroke, mortality, NT-proBNP, galectin-3, cystatin C.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(5):25–33
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-25-33>

Zolotovskaya I. A. ORCID: 0000-0002-0555-4016, Davydkin I. L. ORCID: 0000-0003-0645-7645, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Kokorin V. A. ORCID: 0000-0001-8614-6542.

вдФП — впервые диагностированная фибрилляция предсердий, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМ — инфаркт миокарда, ИМ \uparrow ST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КЭИ — кардиоэмболический инсульт, МАС — множественный анализ соответствий, ОР — относительный риск, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, NT-pro-BNP — предшественник мозгового натрийуретического пептида, V — визит, wVF — фактор Виллебранда.

Несмотря на внедрение инновационных технологий при оказании медицинской помощи, включая высокотехнологичные методы, а также профилактические программы, сердечно-сосудистые заболевания во всем мире остаются ведущей причиной смерти населения [1]. В связи с этим, крайне актуален вопрос поиска маркеров, позволяющих в условиях реальной клинической практики прогнозировать неблагоприятные исходы у пациентов с наличием сердечно-сосудистых заболеваний. Современные модели стратификации риска в основном направлены на профилактику первичных сердечно-сосудистых событий, тогда, как вопрос вторичной профилактики в популяционном аспекте снижения смертности не менее значим, особенно для пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). В одном из последних обзоров обсуждаются возможности новых биомаркеров с позиции разработки и внедрения предупредительных стратегий [2]. Авторы акцентируют внимание, что в настоящее время идентифицировано большое количество белков, поддающихся количественной оценке и отражающих те или иные патогенетические механизмы повреждения сердечно-сосудистой системы. Однако их “польза” с точки зрения использования в условиях реальной клинической практики требует изучения и обсуждения. Продемонстрировано разнообразие данных, в т.ч. в отношении пациентов с ИМ, и сложность прогноза по каким бы то ни было отдельным биомаркерам. Это может быть обусловлено тем, что сегодня пациент с ИМ имеет, как правило, отягощенный соматический статус, особенно в старших возрастных группах, отражающийся в одновременном изменении множества биомаркеров. Поэтому особый интерес представляет изучение данных о выявлении наиболее значимых факторов риска (ФР) у пациентов с ИМ, в частности — возможность прогнозирования развития фибрилляции предсердий (ФП) и последующего неблагоприятного клинического события в виде инсульта и смерти. Несмотря на все достижения, распространенность ФП растет, и по прогнозам может удвоиться к 2050г [3]. В связи с чем сохраня-

ется интерес к изучению ФР, которые могут быть прогностически полезными в оценке вероятности развития ФП у пациентов, страдающих теми или иными заболеваниями.

Цель исследования — изучить частоту развития ФП у пациентов после ИМ с подъемом сегмента ST (ИМ \uparrow ST), перенесших первичные чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), и возможности ее прогнозирования с помощью различных биомаркеров.

Материал и методы

Исследование, зарегистрированное как наблюдательная программа “Инфаркт миокарда: прогностические маркеры впервые диагностированной фибрилляции предсердий” (акроним “ФАКЕЛ”), проведено в период с декабря 2015г по ноябрь 2017г с последовательным включением 107 пациентов: 67 (62,6%) мужчин, 40 (37,4%) женщин, выписанных на амбулаторный этап наблюдения после ИМ \uparrow ST, перенесших первичные ЧКВ. Средний возраст больных составил $69,5 \pm 7,8$ лет.

Критериями включения в исследование являлись:

- ИМ \uparrow ST, с проведенной реперфузией методом первичного ЧКВ, давностью < 60 сут.,
- отсутствие аритмического анамнеза до момента включения,
- возраст ≥ 60 лет,
- добровольное информированное согласие на включение в исследование и обработку персональных данных.

Критерии невключения:

- заболевания щитовидной железы,
- онкологические заболевания в анамнезе,
- системные аутоиммунные заболевания,
- острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе,
- фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 45\%$,
- наличие пристеночного тромбоза в полости левого предсердия,
- хроническая болезнь почек (ХБП) 4-5 стадий,
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV функционального класса (ФК) по NYHA,
- планируемое коронарное шунтирование или ЧКВ в ближайшем периоде после перенесенного ИМ \uparrow ST,
- уровень когнитивного дефицита по шкале MMSE (Mini-Mental State Examination) ≤ 26 баллов.

Длительность наблюдения составила 18 мес., в течение которых проводили три визита (V): V₁ — визит включения, V₂ — через 12 мес. и V₃ — через 18 мес. от момента ИМ[†]ST. На этапах V₁-V₃ определяли уровень в плазме крови предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), галектина-3, цистатина С, фактора Виллебранда (vWF). Также оценивали показатель ФВ ЛЖ с помощью эхокардиографии на аппарате Vivid 5 (по методу Симпсона). Конечные точки исследования: развитие ФП и/или кардиоэмболического инсульта (КЭИ), а также смертельные исходы. В соответствии с протоколом исследования все пациенты были информированы о необходимости обращения за медицинской помощью в случае развития приступа неритмичного сердцебиения. За критерии впервые диагностированной ФП (вдФП) принимали случаи развития ФП, зафиксированные на электрокардиограмме при обращении пациента в клинику или службу скорой медицинской помощи.

Уровень vWF оценивали количественно на автоматическом коагулометре AutoClot (RAL, Испания) с референсными значениями ≤50 и ≤150%. Показатель цистатина С определяли в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом с помощью диагностического набора “DiaSys” (Германия) с референсными значениями 0,5-1,1 мг/л. Уровень галектина-3 в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа (по методике ELISA) с использованием наборов eBioscience (США) с референсными значениями 0,12-10,45 нг/мл. N-концевой прогормон натрийуретического пептида (NT-proBNP) определяли методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа на анализаторе Cobase601 (производитель Roche) с референсными значениями <125 пг/мл у пациентов <75 лет и <450 пг/мл у пациентов ≥75 лет. Забор венозной крови проводили по стандартной методике, в спокойном состоянии пациента, в одно и то же время в интервале между 7:30 ч и 9:30 ч при помощи силиконизированных вакутейнеров с консервантом.

В электронные индивидуальные регистрационные карты каждого пациента вносились клинико-демографические и инструментально-лабораторные данные, а также информация о назначенных и принимаемых пациентом лекарственных средствах.

Статистический анализ полученных результатов выполняли с помощью пакета “IBM SPSS Statistics 21” (лицензия № 20130626-3). Для анализа использовали описательную статистику с применением параметрического критерия различий (t-критерия Стьюдента). Описание нормально распределенных количественных признаков дано с указанием среднего значения признака и среднего квадратичного отклонения (M±SD), а признаков с распределением, отличным от нормального, в виде Me [Q25; Q75], где Me — медиана, Q25 и Q75 — 0,25-й и 0,75-й квартили, соответственно. Для сопоставления показателей в динамике применяли дисперсионный анализ повторных измерений. Исследование взаимосвязей выполняли с помощью корреляционного анализа Пирсона (r). Для сравнения количественных показателей использовали критерий Манна-Уитни. Для оценки влияния признаков на риск развития ФП применяли модель пропорциональных рисков Кокса с пошаговым включением показателей. Для оценки качества прогноза, полученного уравнением логистической регрессии, был использован ROC-анализ с построением ROC-кривой и расчетом по-

Таблица 1

Общая клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=107)

Показатели	Все пациенты (n=107)
Основные демографические и клинико-лабораторные параметры, Me (SD)	
Возраст, лет	69,5 (7,80)
Женщины, n, абс./%	40/37,4
ИМТ, кг/м ²	25,81 (4,53)
Давность ИМ, дни	42,18 (8,90)
ФВ ЛЖ, %	51,47 (3,76)
Объем ЛП, мл ³	45,1 [43; 52,0]
САД, мм рт.ст.	133,70 (14,12)
ДАД, мм рт.ст.	84,22 (8,87)
ЧСС, уд./мин	74,54 (10,95)
Цистатин С, мг/л	1,10 (0,39)
NT-proBNP, пг/мл	323,57±150,63
Галектин-3, нг/мл	23,92±3,39
vWF, %	158,32±17,47
Анамнез, n, абс./%	
Killip класс >1*, n, абс./%	4/3,7
Курение	18/16,8
Артериальная гипертензия	107/100,0
СД	33/30,8
ХБП	55/51,4
Анемия	46/43
ХСН (NYHA)	107/100,0
I ФК	37/34,6
II ФК	59/55,1
III ФК	11/10,3
Лекарственная терапия, n, абс./%	
Бета-адреноблокаторы	107/100,0
Ингибиторы АПФ	83/77,6
Сартаны	24/22,4
Диуретики	61/57,0
Ацетилсалициловая кислота	107/100,0
Тикагрелор/клопидогрель	107/100,0
Статины	107/100,0

Примечание: * — Killip класс при поступлении в стационар (анамнестически), ЛП — левое предсердие, АПФ — ангиотензин-превращающий фермент, ИМТ — индекс массы тела. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения M±SD или медианы и межквартильного размаха — Me (25-й процентиль; 75-й процентиль).

казателя площади под кривой (AUC). За критерий оптимального диагностического порога (порога отсечения) принимали вероятность исхода, при котором сумма чувствительности и специфичности была максимальной. С целью анализа взаимосвязи между значениями биомаркеров и клиническими параметрами — сахарный диабет (СД), ХБП и анемии, применен множественный анализ соответствий (MAC). Этот метод является описательным, и предназначен для анализа простых двух- и многомерных таблиц, содержащих некоторые меры соответствия между признаками, указанными в строках и столбцах. Метод MAC позволяет визуализировать отношения между собой категориальных признаков в графическом изо-

Таблица 2

Клинико-демографическая характеристика пациентов без ФП (n=83) и с ФП (n=24) в период V₁-V₃

Показатели	ФП		p
	Нет n=83/83/83	Да n=24/23/21	
Возраст, лет	67,59±7,17	76,08±6,21	<0,001
Женщины, n, абс./%	31 (37,4%)	9 (37,5%)	0,989
Давность ИМ, дни	42,94±8,56	39,54±9,74	0,178
САД, мм рт.ст. — V ₁	130,95±13,89	143,21±10,43	<0,001
ДАД, мм рт.ст. — V ₁	82,84±8,59	89,00±8,31	0,008
ЧСС, уд./мин — V ₁	73,12±10,40	79,46±11,59	0,023
Объем ЛП, мл ³ — V ₁	45,9 [43,5; 51,5]	46,3 [44,0; 52,0]	0,305
ФВ ЛЖ, %, — V ₁	52,22±3,79	48,88±2,17	<0,001
ФВ ЛЖ, %, — V ₂	56,78±2,95	48,25±1,70	<0,001
ФВ ЛЖ, %, — V ₃	58,61±2,45	47,50±2,19	<0,001
NT-proBNP, пг/мл — V ₁	270,20±119,93	508,17±86,36	<0,001
NT-proBNP, пг/мл — V ₂	168,19±97,47	502,08±98,68	<0,001
NT-proBNP, пг/мл — V ₃	150,91±86,82	507,88±114,33	<0,001
Цистатин С, мг/л — V ₁	0,96±0,34	1,56±0,08	<0,001
Цистатин С, мг/л — V ₂	1,02±0,30	1,57±0,08	<0,001
Цистатин С, мг/л — V ₃	1,05±0,33	1,58±0,08	<0,001
Галектин-3, нг/мл — V ₁	22,58±2,14	28,58±2,78	<0,001
Галектин-3, нг/мл — V ₂	22,12±2,23	29,03±2,90	<0,001
Галектин-3, нг/мл — V ₃	22,01±2,86	29,63±2,63	<0,001
vWF, % — V ₁	152,51±13,38	178,41±15,01	<0,001
vWF, % — V ₂	155,73±21,36	179,78±18,43	<0,001
vWF, % — V ₃	157,57±20,68	180,97±17,93	<0,001
	Анамнез, n, абс./%		
СД	15/18,1	9 (37,5%)	<0,001
ХБП	31/37,4	22 (91,6%)	<0,001
Анемия	23/27,7	17 (70,8%)	<0,001

Примечание: данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения $M \pm SD$ или медианы и межквартильного размаха — Me (25-й процентиль; 75-й процентиль). ЛП — левое предсердие.

бражении. Критическое значение уровня значимости (p) принимали <0,05. Расчет основных характеристик диагностических методов вели в соответствии с требованиями CONSORT (1996).

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Самарского государственного медицинского университета МЗ РФ. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Проведенное исследование продемонстрировало, что пациенты с ИМ[↑]ST — это больные, имеющие помимо сердечно-сосудистого анамнеза отягощенный соматический статус в виде наличия анемии, СД, ХБП с их высокой распространенностью. Данные, представленные в таблице 1, дают общую клинико-демографическую характеристику всей группе больных на момент включения в исследование. Следует отметить, что все изучаемые мар-

керы — цистатин С, NT-proBNP, галектин-3, vWF, имели значения выше нормированных для данной популяционной группы пациентов.

Из всех пациентов через 18 мес. наблюдения у 24 (22,4%) больных была диагностирована аритмия в виде пароксизмов ФП, из них у 5 (4,7%) развился ишемический инсульт, верифицированный в условиях сосудистого центра, куда были госпитализированы пациенты, как КЭИ. Исследование закончили 104 пациента, 3 больных (2,8%) умерли в течение периода наблюдения. Причина смерти при патологоанатомическом вскрытии: КЭИ, отек и вклинение головного мозга. Медиана времени развития ФП от начала ИМ составила 308 сут., т.е. наибольший риск развития аритмии отмечен к концу первого года после острого коронарного события.

Для определения прогностической значимости изучаемых биомаркеров, проведен сравнительный анализ групп пациентов без ФП (n=83) и с ФП (n=24), представленный в таблице 2. Группы были сравнимы по полу на момент включения в исследование. Пациенты, у которых развилась ФП, были

Таблица 3

Относительные риски развития ФП (по одномерной модели Кокса)

ФР	ОР (95% ДИ)	p
Возраст	1,16 (1,09-1,24)	<0,001
Пол	0,96 (0,42-2,20)	0,929
Давность ИМ	0,97 (0,92-1,01)	0,143
САД*	1,90 (1,35-2,67)	<0,001
ДАД*	2,08 (1,30-3,32)	0,002
ЧСС*	1,73 (1,16-2,57)	0,007
ФВ ЛЖ, % – V ₁	0,80 (0,71-0,90)	<0,001
ФВ ЛЖ, % – V ₂	0,63 (0,55-0,72)	<0,001
ФВ ЛЖ, % – V ₃	0,69 (0,62-0,76)	<0,001
NT-proBNP – V ₁ *	1,15 (1,10-1,19)	<0,001
NT-proBNP – V ₂ *	1,10 (1,08-1,13)	<0,001
NT-proBNP – V ₃ *	1,10 (1,07-1,12)	<0,001
Цистатин С, мг/л – V ₁ [^]	2,97 (2,07-4,25)	<0,001
Цистатин С, мг/л – V ₂ [^]	3,13 (2,22-4,40)	<0,001
Цистатин С, мг/л – V ₃ [^]	3,00 (2,04-4,41)	<0,001
Галектин-3, нг/мл – V ₁	1,52 (1,35-1,71)	<0,001
Галектин-3, нг/мл – V ₂	1,47 (1,32-1,62)	<0,001
Галектин-3, нг/мл – V ₃	1,49 (1,34-1,65)	<0,001
vWF, % – V ₁	1,78 (1,48-2,14)	<0,001
vWF, % – V ₂	1,28 (1,14-1,43)	<0,001
vWF, % – V ₃	1,31 (1,16-1,49)	<0,001
СД	10,36 (4,09-26,25)	<0,001
ХБП	81,69 (2,97-2247,32)	0,009
Анемия	42,08 (5,67-312,10)	<0,001

Примечание: * – ОР пересчитаны на изменение 10 ед., ^ – ОР пересчитаны на изменение 0,1 ед., ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

старше, имели на V₁ более высокие показатели систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также уровни всех изучаемых биомаркеров. Кроме того, у них отмечались более низкая ФВ ЛЖ и более тяжелый соматический статус в отношении наличия СД, ХБП и анемии. При сравнительном анализе на V₁, V₂, V₃ каждого биомаркера в отдельности не отмечено достоверных изменений за исключением NT-proBNP. Показатель NT-proBNP в группе больных, у которых не отмечено развития ФП после ИМ↑ST, имел статистически значимое снижение на V₂ (p=0,039) и V₃ (p=0,015) в сравнении с V₁.

В отношении пациентов, у которых на фоне вдФП развился КЭИ (n=5) следует отметить, что в сравнении со всеми пациентами они статистически значимо не отличались по возрасту от всей группы больных, и были сравнимы на момент включения в исследование по уровню ДАД. Все изучаемые биомаркеры были статистически значимо выше на момент включения в исследование у больных с последующим развитием КЭИ на фоне вдФП

Таблица 4

Относительные риски развития ФП в зависимости от биомаркеров (многомерная модель Кокса)

ФР	ОР (95% ДИ)	p
NT-proBNP – V ₁ *	1,05 (0,99-1,10)	0,038
Цистатин С – V ₁ [^]	1,44 (0,98-2,12)	0,043
Галектин-3 – V ₁	1,20 (1,03-1,40)	0,022

Примечание: * – ОР пересчитаны на изменение 10 ед., ^ – ОР пересчитаны на изменение 0,1 ед., ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

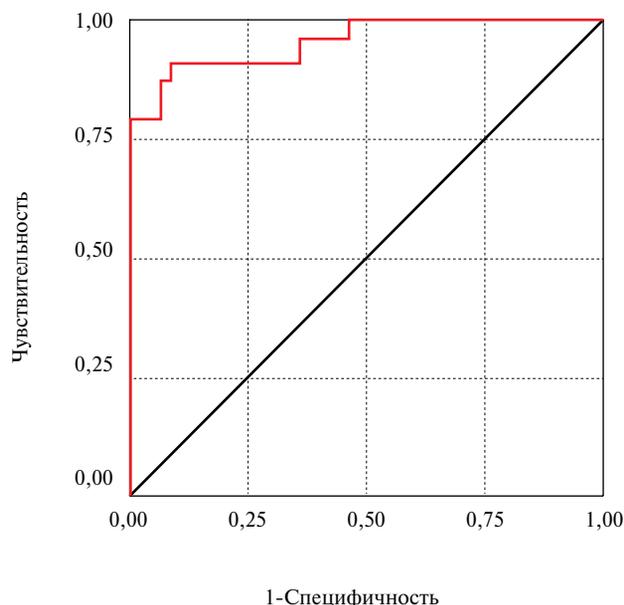


Рис. 1 ROC-кривая прогностической модели для предсказания риска развития ФП у пациентов после ИМ↑ST по NT-proBNP.

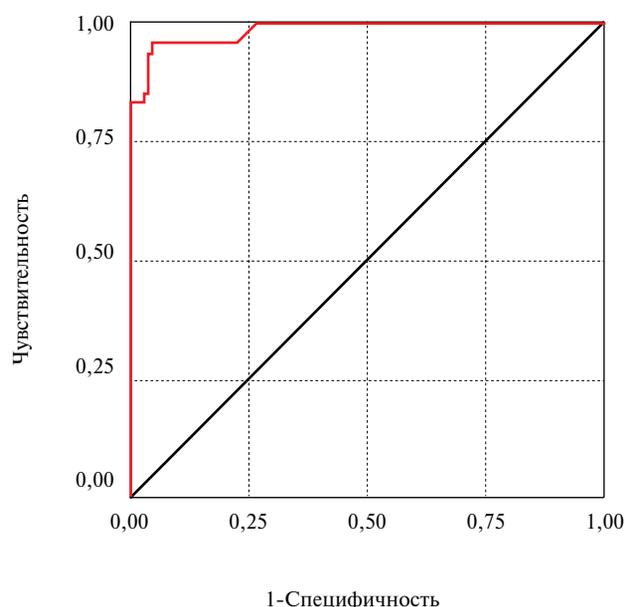


Рис. 2 ROC-кривая прогностической модели для предсказания риска развития ФП у пациентов после ИМ↑ST по показателю цистатин С.

в сравнении с пациентами без аритмического анамнеза: цистатин С ($p < 0,001$), NT-proBNP ($p = 0,005$), галектин-3 ($p = 0,001$), vWF ($p = 0,002$). При корреляционном анализе установлено, что ФВ ЛЖ коррелировала с показателем NT-ProBNP ($r = -0,303$;

$p = 0,001$), галектином-3 ($r = 0,392$; $p = 0,000$), цистатином С ($r = 0,365$; $p = 0,000$) и vWF ($r = 0,410$; $p = 0,000$). Такие результаты получены для всех пациентов на V_1 ; при анализе в группах такие корреляции отсутствовали. Показатель ФВ ЛЖ у больных с КЭИ статистически значимо ($p = 0,001$) был ниже ($46,2 \pm 1,6\%$), чем у пациентов без КЭИ ($51,7 \pm 3,6\%$) при сравнении групп в начале исследования.

Все включенные в исследование пациенты были проанализированы по изучаемым параметрам на V_1 - V_3 с целью уточнения их значимости в отношении вероятного риска развития ФП. В таблице 3 представлены результаты этого анализа, выполненного с помощью построения многомерной регрессионной модели Кокса. Все рассмотренные признаки оказались высоко значимыми. Следует отметить, что ограниченный объем выборки и тесная взаимосвязь ФР друг с другом вызвали статистический эффект избыточности предсказательной информации. В итоге многомерная модель построена только по самым первым клинико-лабораторным показателям. Построение осуществляли методом пошагового включения. Вошедший в i -й модели лабораторный маркер исключали из числа возможных предикторов в $i+1$ модели. Таким образом,

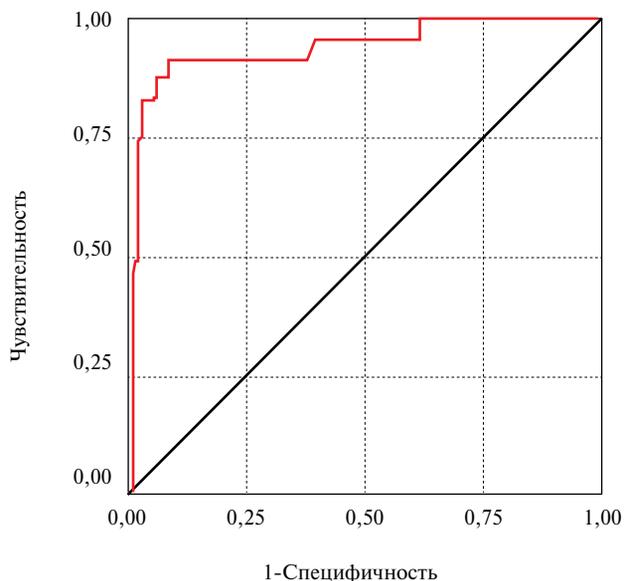


Рис. 3 ROC-кривая прогностической модели для предсказания риска развития ФП у пациентов после ИМТ по показателю галектин-3.

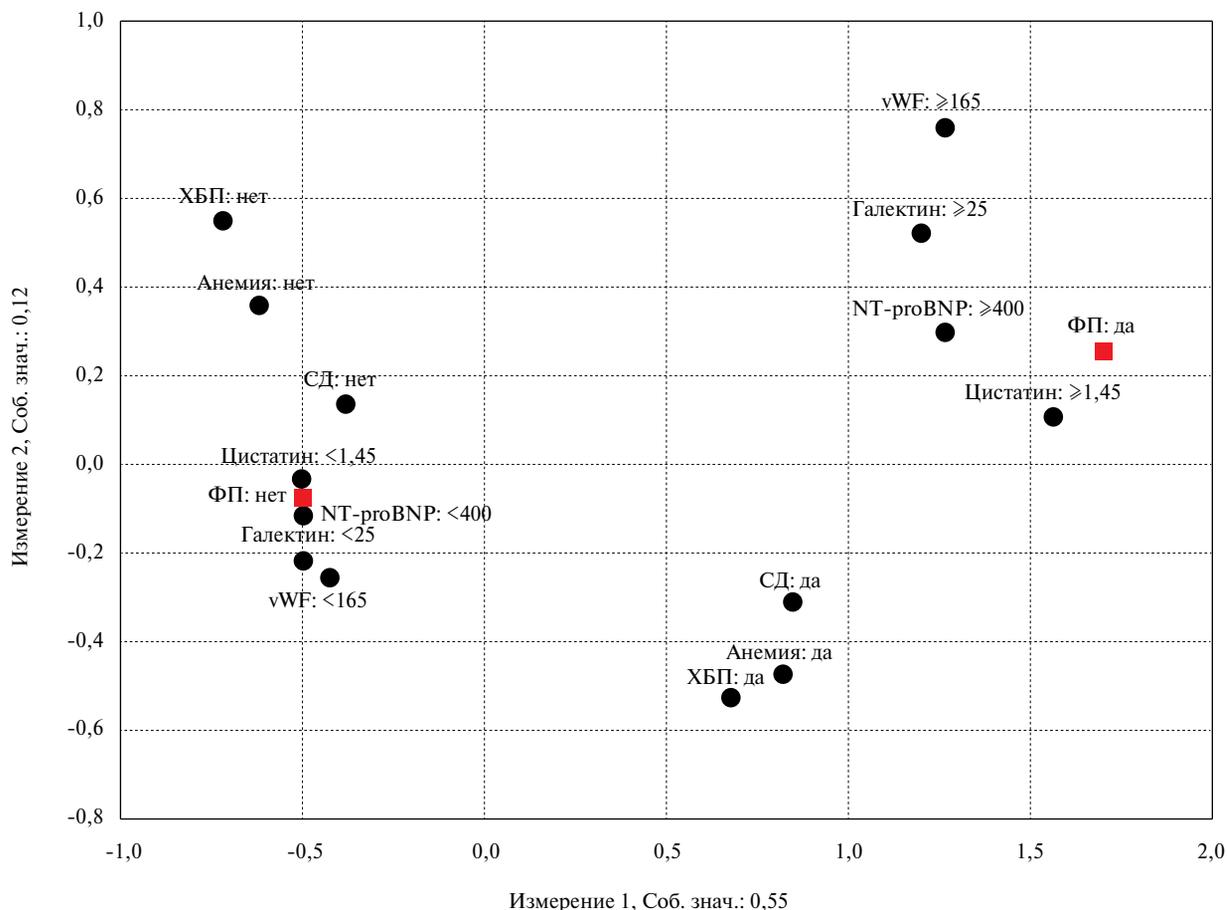


Рис. 4 Множественный анализ соответствия 107 пациентов с ИМТ, перенесших первичные ЧКВ.

в многомерную модель Кокса вошли NT-proBNP, цистатин С и галектин-3. Их оценка на V_1 явилась высокозначимым критерием (по каждому параметру) для прогнозирования риска развития ФП после ИМ \uparrow ST. Качество прогноза по каждому биомаркеру представлено на рисунках 1-3 в виде ROC-кривой. В отношении предсказания риска развития ФП у пациентов после ИМ \uparrow ST по данным ROC-анализа по показателю NT-proBNP площадь под графиком составила $0,957 \pm 0,015$ при точке разделения $=0,24$ (чувствительность — 83%, специфичность — 99%); по показателю цистатин С площадь под графиком составила $0,986 \pm 0,011$ при точке разделения $=0,22$ (чувствительность — 87%, специфичность — 99%) и по показателю галектин-3 площадь под графиком составила $0,948 \pm 0,001$ при точке разделения $=0,03$ (чувствительность — 88%, специфичность — 99%).

В одномерной модели Кокса выявлено множество взаимосвязанных между собой признаков, влияющих на риск развития ФП у пациентов после ИМ \uparrow ST, перенесших первичные ЧКВ. Проведенный MAC позволил отразить сложные взаимосвязи всех изучаемых признаков. Высокие значения NT-proBNP (≥ 400 пг/мл), цистатина С ($\geq 1,45$ нг/мл) и галектина-3 (≥ 25 мг/мл) расположены в правом верхнем квадранте графика и высокозначимо взаимосвязаны между собой у пациентов с вдФП (рисунок 4). Наличие СД, ХБП, анемии при графическом изображении, несмотря на высокий вес в прогностической одномерной модели, в MAC имели меньшую значимость в отношении риска развития ФП.

Обсуждение

Исследование “ФАКЕЛ” явилось пилотным в отношении изучения распространенности возникновения ФП и значимости биологических маркеров по результатам наблюдения в течение 18 мес. у пациентов после ИМ \uparrow ST, перенесших первичное ЧКВ. При подготовке материала выполнен анализ исследований и доказательных материалов, опубликованных и доступных на таких ресурсах, как PubMed, EMBASE, Cochrane, E-Library, который выявил отсутствие подобных работ.

Известно, что ФП является одним из прогностически неблагоприятных осложнений ИМ. Частота возникновения ФП после ИМ составляет от 5% до 23% [4]. Успешное внедрение в тактику ведения при ИМ первичных ЧКВ повысило выживаемость такой категории пациентов. Однако в случае развития ФП в остром периоде ИМ \uparrow ST прогноз жизни становится менее благоприятным [5].

Механизм развития ФП у пациентов после ИМ \uparrow ST с точки зрения структурных изменений миокарда достаточно изучен. Учитывая ремоделирование миокарда, изменение геометрии ЛЖ, повышение жесткости миокарда, нарастание диастолической дисфункции с перегрузкой объемом, возни-

кающие нарушения ритма патогенетически понятны [6]. Результаты недавних исследований показывают, что развитие ФП после ИМ \uparrow ST взаимосвязано с рядом биомаркеров [7]. В представленной работе изучили изменение в динамике уровней NT-proBNP, галектина-3, цистатина С, vWF с целью определить их прогностическую значимость в развитии ФП. Полагаем, что выбранные маркеры отражают основные патогенетические процессы, как в сердечной ткани, так и в организме в целом, а именно: воспаление, фиброз и дисфункция эндотелия. Это важно, с учетом той коморбидной патологии, которая имела место и отягощала прогноз включенных в исследование больных.

Цистатин С является не только чувствительным маркером почечной, но также независимым и сильным предиктором развития сердечно-сосудистых событий [8]. Более того установлено, что цистатин С связан с другими факторами воспаления, влияющими на развитие острого коронарного синдрома [9]. Однако вопрос наличия корреляций между цистатином С и ФП продолжает находиться в фокусе внимания. В 2014г были опубликованы результаты исследования, в которое включены 235 больных с пароксизмальной и персистирующей ФП, 254 пациента с постоянной ФП и 221 здоровых лиц [10]. По результатам проведенного анализа авторы показали, что уровень цистатина С в сыворотке крови имеет значимые корреляции с ФП, и может играть важную роль в процессе развития ФП. Известно, что при ФП часто имеет место воспалительный субстрат с инфильтрацией мышечной ткани, с некрозом клеток и фиброзом интерстициального пространства. Следовательно, предположение, что провоспалительные цитокины, включая цистатин С, участвуют в формировании воспалительного процесса со значимым повреждением кардиомиоцитов предсердий — оправдано [11]. Настоящее исследование имело ограничение и не рассматривало такие цитокины, как интерлейкины 1, 6, TGF- β 1 (Transforming growth factor beta 1), фактор некроза опухоли α . Тем не менее, полученные результаты по цистатину С, позволяют его рассматривать прогностическим маркером не только риска развития ФП у пациентов после ИМ \uparrow ST, перенесших первичные ЧКВ, но и предиктором развития КЭИ. Однако следует признать, что точный механизм влияния цистатина С на риск возникновения вдФП после ИМ \uparrow ST требует дальнейшего изучения. Отмечены более высокие уровни в плазме крови цистатина С в начале исследования у пациентов с развившейся впоследствии ФП. Данная тенденция сохранялась на всех визитах.

В целом ряде исследований установлена прогностическая значимость NT-proBNP, отражающего тяжесть состояния пациента как в остром периоде ИМ \uparrow ST, так и в последующем [12]. Резуль-

таты ретроспективного исследования 1928 пациентов подтверждают прогностическую значимость NT-proBNP в отношении риска развития ФП у пациентов после ИМ[↑]ST [13]. Как и в ранее выполненных исследованиях, было показано, что пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний являются ФР развития ФП в отсроченном периоде после ИМ[↑]ST. Данные согласуются с результатами предыдущих исследований, и подтверждают, что повышение уровня NT-proBNP имеет существенное прогностическое значение в возникновении ФП у пациентов после ИМ. Были отмечены более высокие уровни NT-proBNP в плазме крови в начале исследования у пациентов с впоследствии развившейся ФП. Такая тенденция сохранялась на всех визитах.

В исследовании [14] (2010) показано, что у пациентов с ХСН галектин-3 служит независимым предиктором выживаемости, не зависящим от содержания натрийуретического пептида. Галектин-3 является растворимым бета-галактозид-связывающим лектином, продуцируется активированными макрофагами, и модулирует ряд физиологических и патологических процессов. Этот протеин усиливает пролиферацию фиброцитов и отложение коллагена I типа во внеклеточном матриксе не только в сердце, но и в печени и почках. Таким образом, галектин-3 участвует в важных регуляторных механизмах адгезии, воспаления и фиброза, что может иметь значение в патогенезе ФП. Активированные макрофаги выделяют галектин-3, что приводит к пролиферации фибробластов, коллагена, дисфункции миоцитов с развитием каскада структурных изменений, предрасполагающих к ФП. Отмечены более высокие уровни галектина-3 в плазме крови в начале исследования у пациентов с развившейся впоследствии ФП. Данная тенденция сохранялась на всех визитах.

Особого внимания заслуживают результаты исследования, проведенного в 2005г, в котором изучены предикторы возникновения и прогностическое значение постоянной и пароксизмальной форм ФП для ближайшего и отдаленного исхода у больных ИМ [15]. Авторами выявлено, что ФП, как предшествующая ИМ, так и возникшая в стационаре, ассоциировалась с повышенной госпиталь-

ной и отдаленной (2 года наблюдения) летальностью. В исследовании получены данные об увеличении числа нарушений мозгового кровообращения у больных ИМ, имевших в стационаре пароксизм ФП. В представленное наблюдение были включены пациенты без аритмического анамнеза, но авторы, также как и участники вышеуказанного исследования, считают необходимым тщательное мониторирование пациентов после ИМ[↑]ST с целью предупреждения КЭИ и снижения смертности. Важным вопросом представляется выбор метода скрининга и обнаружения ФП. В исследовании [16], проведенном в 2011г, показано, что при использовании имплантируемого регистратора в течение 2 лет после ИМ возникновение ФП отмечено в 25% случаев. Возможно, что именно электронные устройства в будущем будут способствовать более ранней и достоверной регистрации эпизодов ФП у пациентов после ИМ.

Заключение

В проведенном исследовании “ФАКЕЛ” у пациентов после ИМ[↑]ST без аритмического анамнеза в течение 18 мес. наблюдения в 22,4% случаях зарегистрирована ФП. Полученные результаты свидетельствуют о наличии связи между уровнем таких маркеров, как NT-proBNP, цистатин С, галектин-3 и риском развития ФП, что следует учитывать при оценке прогноза у больных после ИМ[↑]ST.

Потенциальные ограничения. Авторы признают, что представленное исследование имело ряд ограничений, в первую очередь в виду небольшой выборки, что не позволяет в полной степени экстраполировать полученные данные на генеральную совокупность. Однако авторы сочли возможным представить полученные результаты для обсуждения с точки зрения необходимости уточнения биомаркеров у пациентов после ИМ[↑]ST, прогностически значимо влияющих на риск развития ФП, инсульта и смерти.

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

Литература/References

- Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386:2287-323. doi:10.1016/S0140-6736(15)00128-2.
- Wang J, Tan GJ, Han LN, et al. Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction. *Geriatr Cardiol*. 2017;14(2):135-50. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2017.02.008.
- Gallagher AM, van Staa TP, Murray-Thomas T, et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *BMJ Open*. 2014;4(1):003839. doi:10.1136/bmjopen-2013-003839.
- Angeli F, Reboldi G, Garofoli M, et al. Atrial fibrillation and mortality in patients with acute myocardial infarction: a systematic overview and meta-analysis. *Curr Cardiol Rep*. 2012;14(5):601-10. doi:10.1007/s11886-012-0289-3.
- Wong CK, White HD, Wilcox RG, et al. Significance of atrial fibrillation during acute myocardial infarction, and its current management: insights from the GUSTO-3 trial. *Card Electrophysiol Rev*. 2003;7:201-7. doi:10.1007/s11886-012-0289-3.
- St John Sutton M. Quest for diastolic prognostic indicators of clinical outcome after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117(20):2570-2. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772483.
- Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *JACC*. 2012;60(22):2263-70.

8. Smith JG, Newton-Cheh C, Almgren P, et al. Assessment of conventional cardiovascular risk factors and multiple biomarkers for the prediction of incident heart failure and atrial fibrillation. *JACC*. 2010;56(21):1712-9. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.049.
9. Lee SH, Park SA, Ko SH, et al. Insulin resistance and inflammation may have an additional role in the link between cystatin C and cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus patients. *Metabolism*. 2010;59(2):241-6. doi:10.1016/j.metabol.2009.07.019.
10. Liu P, Sui S, Xu D, et al. Clinical analysis of the relationship between cystatin C and metabolic syndrome in the elderly. *Russ J Rev Port Cardiol*. 2014;33(7-8):411-6.
11. Yap YG. Inflammation and atrial fibrillation: cause or para-phenomenon? *Europace*. 2009;11(8):980-1. doi:10.1093/europace/eup191.
12. Radwan H, Selem A, Ghazal K. Value of N-terminal pro brain natriuretic peptide in predicting prognosis and severity of coronary artery disease in acute coronary syndrome. *J Saudi Heart Assoc*. 2014;26(4):192-8. doi:10.1016/j.jsha.2014.04.004.
13. Garcia-Alvarez A, Sitges M, Delgado V, et al. Relation of plasma brain natriuretic peptide levels on admission for ST-elevation myocardial infarction to left ventricular end-diastolic volume six months later measured by both echocardiography and cardiac magnetic resonance. *Am J Cardiol*. 2009;104(7):878-82. doi:10.1016/j.amjcard.2009.05.025.
14. Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol*. 2010 May;99(5):323-8. doi:10.1007/s00392-010-0125-y.
15. Shulman VA, Shesternya PA, Golovenkin SE, et al. Prognostic value of atrial fibrillation with regard to early and late outcomes of myocardial infarction *Journal of Arrhythmology*. 2005;39:5-9. (In Russ.) Шульман В.А., Шестерня П.А., Головенкин С.Е. и др. Фибрилляция предсердий у больных инфарктом миокарда: предикторы возникновения влияния на ближайший и отдаленный прогноз. *Вестник аритмологии*. 2005;39:5-9.
16. Jons C, Jacobsen UG, Joergensen RM, et al. Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after Acute Myocardial Infarction (CARISMA) Study Group. The incidence and prognostic significance of new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction and left ventricular systolic dysfunction: a CARISMA substudy. *Heart Rhythm*. 2011;8(3):342-8. doi:10.1016/j.hrthm.2010.09.090.