

Кардиоренальные взаимосвязи в фокусе рисков развития фибрилляции предсердий у пациентов после острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (результаты исследования ФАКЕЛ)

Ирина Александровна Золотовская¹, Игорь Леонидович Давыдкин¹,
Дмитрий Викторович Дупляков¹, Валентин Александрович Кокорин²

¹ Самарский государственный медицинский университет
Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Цель. Изучить маркеры почечной дисфункции во взаимосвязи с вероятностью развития фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), перенесших первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Материал и методы. Исследование проведено с включением 152 пациентов, выписанных на амбулаторный этап наблюдения после ИМпST. Проведено 4 визита (V): V₁ – визит включения, V₂ – через 12 мес, V₃ – через 18 мес, V₄ – через 24 мес с определением показателей плазменной концентрации N-концевого пропептида мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP), цистатина С, эритропоэтина, галектина-3, фактора Виллебранда (фВ), фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Конечные точки: развитие ФП, кардиоэмболический инсульт (КЭИ), смертельные исходы.

Результаты. Через 24 мес у 35 больных (23%) диагностирована ФП, из них у 6 (3,9%) развился КЭИ. В многомерную модель факторов риска развития ФП вошли показатели: цистатин С (отношение шансов [ОШ] 1,31; 95% доверительный интервал [95%ДИ] 1,03-1,67), NT-ProBNP (ОШ 1,11; 95%ДИ 1,03-1,19), галектин-3 (ОШ 0,71; 95%ДИ 0,55-0,91), фВ (ОШ 0,71; 95%ДИ 0,55-0,91).

Заключение. Выявлена прогностическая значимость цистатина С в отношении риска развития ФП, что следует учитывать при оценке прогноза у больных после ИМпST.

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

Для цитирования: Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., Дупляков Д.В., Кокорин В.А. Кардиоренальные взаимосвязи в фокусе рисков развития фибрилляции предсердий у пациентов после острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (результаты исследования ФАКЕЛ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(2):159-165. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-159-165

Cardiorenal relationships in the focus of risks of atrial fibrillation in patients after acute ST-elevated myocardial infarction (observational program FAKEL)

Irina A. Zolotovskaya¹, Igor L. Davydkin¹, Dmitry V. Duplyakov¹, Valentin A. Kokorin²

¹ Samara State Medical University. Chapaevskaya ul. 89, Samara, 443099 Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

Aim. To study markers of renal dysfunction in relation to the likelihood of atrial fibrillation (AF) in patients after ST-segment elevated myocardial infarction (STEMI) undergoing primary percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and methods. The study was conducted with the inclusion of 152 patients discharged for outpatient monitoring after STEMI. There were 4 visits: V₁ – inclusion visit, V₂ – in 12 months, V₃ – in 18 months, V₄ – in 24 months with determination of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), cystatin C, erythropoietin, galectin-3, von Willebrand factor (fW), left ventricular ejection fraction. Endpoint: new cases of AF, cardioembolic stroke, deaths.

Results. After 24 months 35 patients (23.0%) were diagnosed with AF, 6 of them (3.9%) – developed cardioembolic stroke. The multivariate model of risk factors for AF included indicators: cystatin C (odds ratio [OR] 1.31; 95% confidence interval [95%CI] 1.03-1.67), NT-ProBNP (OR 1.11; 95%CI 1.03-1.19), galectin-3 (OR 0.71; 95%CI 0.55-0.91), fV (OR 0.71; 95%CI 0.55-0.91).

Conclusion. The prognostic significance of cystatin C in relation to the risk of AF was established, which should be considered when assessing the prognosis in patients after STEMI.

Keywords: myocardial infarction, atrial fibrillation, cardioembolic stroke, prevention, mortality, NT-proBNP, galectin-3, cystatin C, von Willebrand factor.

For citation: Zolotovskaya I.A., Davydkin I.L., Duplyakov D.V., Kokorin V.A. Cardiorenal relationships in the focus of risks of atrial fibrillation in patients after acute ST-elevated myocardial infarction (observational program FAKEL). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(2):159-165. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-159-165

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): zolotovskay@list.ru

Received / Поступила: 22.01.2019

Accepted / Принята в печать: 07.03.2019

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная аритмия в общей популяции, являющаяся частым осложнением острого коронарного синдрома [1-3]. По данным исследований риск развития ФП у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST) превышает 15% [4]. Известно, что ФП, возникающая во время ИМ, а также в раннем периоде после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), статистически значимо ухудшает прогноз выживаемости пациентов [5]. Данное обстоятельство, в первую очередь, обусловлено прогрессивным ухудшением кровоснабжения синоатриального узла, усугублением степени ишемии миокарда, развитием гипоксии и нарастанием сердечной недостаточности [6-8]. ФП может привести к развитию тромбоэмболических событий уже в остром периоде ИМ [9]. Однако наиболее часто ФП возникает в отдаленном периоде ИМпST и ассоциируется с высоким риском развития кардиоэмболического инсульта (КЭИ) [10]. В связи с этим крайне актуальным представляется изучение прогностических количественных и качественных признаков, потенциально повышающих риски развития ФП у больных с ИМпST после ЧКВ, особенно – у лиц пожилого и старческого возраста.

В ранее опубликованном нами исследовании с включением 107 пациентов с ИМпST после первичного ЧКВ было показано, что цистатин С является прогностическим маркером развития ФП в течение 18 мес наблюдения, а также высокой распространенности (51,4%) хронической болезни почек (ХБП) [11], и с целью изучения маркеров почечной дисфункции во взаимосвязи с вероятностью развития ФП у пациентов после ИМпST, перенесших ЧКВ, наша работа была продолжена.

Материал и методы

Исследование, зарегистрированное как наблюдательная программа «Инфаркт миокарда: прогностические маркеры впервые диагностированной фибрилляции предсердий» (акроним «ФАКЕЛ»), проведено в период с декабря 2015 по ноябрь 2018 гг. с последовательным включением пациентов, выписанных на амбулаторный этап наблюдения после ИМпST и проведения первичного ЧКВ. Первые данные исследования, дизайн, критерии включения и не-включения были представлены ранее [11].

Критериями включения в исследование являлись: 1) ИМпST с проведенной реперфузией (первичное ЧКВ), давностью не более 60 дней, 2) отсутствие аритмогенного анамнеза до момента включения, 3) возраст ≥ 60 лет, 4) добровольное информированное согласие на включение в исследование и обработку персональных данных.

Критерии не-включения: 1) заболевания щитовидной железы, 2) онкологические заболевания в анамнезе, 3) системные аутоиммунные заболевания, 4) острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, 5) ХБП 4-5 стадии, 6) хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по NYHA, 7) уровень когнитивного дефицита по шкале MMSE ≤ 26 баллов.

Длительность наблюдения составила 24 мес, в течение которых проведено четыре визита (V): V₁ – визит включения, V₂ – через 12 мес от начала ИМпST, V₃ – через 18 мес V₄ – через 24 мес от начала ИМпST. На этапах V₁-V₄ определяли уровень в плазме крови цистатина С, эритропоэтина, NT-proBNP, галектина-3, фактора Виллебранда. Также оценивали показатель фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) с помощью эхокардиографии на аппарате Vivid 5 (по методу Симпсона). Конечные точки исследования: развитие ФП и/или КЭИ, а также смертельные исходы. За критерии впервые диагностированной ФП принимали случаи развития ФП, зафиксированные на ЭКГ при обращении пациента в клинику или службу скорой медицинской помощи.

Уровень фактора Виллебранда оценивали количественно на автоматическом коагулометре AutoClot (RAL, Испания) с референсными значениями ≤ 50 и $\leq 150\%$. Уровень 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 Cobase 601 (Roche) с референсными значениями < 125 пг/мл у пациентов до 75 лет и < 450 пг/мл – 75 лет и старше. Исследование концентрации эритропоэтина проводили на автоматическом анализаторе IMMULITE/IMMULITE 1000 EPO (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США).

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью IBM SPSS Statistics 21. 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 ($M \pm SD$). Исследование взаимосвязей выполняли с помощью корреляционного анализа Пирсона (r). Для сравнения количественных данных использовали критерий Манна-Уитни. Для оценки влияния признаков на риск развития ФП применяли

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients (n=152)

Таблица 1. Общая клинико-демографическая характеристика пациентов (n=152)

Параметр	Значение
Возраст, лет	68,3±7,7
Женщины, n (%)	55 (36,2)
ИМТ, кг/м ²	26,8±4,5
Давность ИМ, дни	39,5±9,3
ФВ ЛЖ, %	51,2±3,6
САД, мм рт.ст.	133,6±13,8
ДАД, мм рт.ст.	83,4±9,0
ЧСС, ударов в мин	75,2±10,9
Гемоглобин, г/л	123,1±17,4
Эритропоэтин, мЕд/мл	18,2±8,9
Цистатин С, мг/л	1,09±0,39
NT-proBNP, пг/мл	314,2±148,9
Галектин-3, нг/мл	23,8±3,4
фактор Виллебранда, %	158,1±16,1
Killip класс >1*, n (%)	6 (3,9)
Курение, n (%)	21 (13,8)
Артериальная гипертензия, n (%)	152 (100)
Сахарный диабет, n (%)	45 (29,6)
ХБП, n (%)	77 (50,7)
Анемия, n (%)	67 (44,1)
ХСН, n (%)	152 (100)
Бета-адреноблокаторы	152 (100)
Ингибиторы АПФ, n (%)	94 (61,8)
Блокаторы рецепторов ангиотензина, n (%)	58 (38,2)
Диуретики, n (%)	71 (46,7)
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	152 (100)
Тикагелор/клопидогрел, n (%)	152 (100)
Статины, n (%)	152 (100)

Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное

*Killip класс при поступлении в стационар (анамнестически)

ИМТ – индекс массы тела, ИМ – инфаркт миокарда, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

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 показателя площади под кривой (AUC). Критическое значение уровня значимости (p) принимали менее 0,05.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Самарский государственный

медицинский университет» Минздрава РФ. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинской декларации.

Результаты

По результатам нашего исследования, представленных в табл. 1, пациенты с ИМпST на фоне сердечно-сосудистого анамнеза имеют отягощенный соматический статус в виде таких заболеваний, как анемия, сахарный диабет (СД) и ХБП. Через 24 мес наблюдения у 35 больных (23,0%) была зарегистрирована впервые диагностированная ФП в виде пароксизмов ФП, из них у 6 (3,9%) – развился КЭИ. Исследование закончили 148 пациентов, 5 больных (3,3%) умерли в течение периода наблюдения, из них у 4-х причина смерти – КЭИ, у одного – повторный ИМ.

Для определения прогностической значимости изучаемых биомаркеров проведен сравнительный анализ группы пациентов без ФП (1-я группа, n=117) и с ФП (2-я группа, n=35), представленный в табл. 2. Группы были сравнимы по полу на момент включения в исследование. Пациенты, у которых развилась ФП, были статистически значимо старше (72,1±8,3 против 67,2±7,1 лет; p<0,001), имели сравнимую давность ИМ (38±9,2 против 40±9,3 дней; p=0,301) имели на V₁ более высокие значения систолического (САД), диастолического АД (ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также более высокие уровни цистатина С, эритропоэтина, NT-proBNP, галектина-3, фВ. Кроме того, у них отмечалась статистически значимо более низкая ФВ ЛЖ ($\chi^2=23,87$; p=0,003), и более тяжелый соматический статус в отношении наличия в анамнезе СД у 71,4% пациентов ($\chi^2=35,06$; p<0,001), ХБП у 88,6% ($\chi^2=24,22$; p<0,001) и анемии у 33,3% ($\chi^2=29,88$; p<0,001).

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 развитие ФП после ИМпST, имел статистически значимое снижение на V₂ (p=0,039) и V₃ (p=0,015) в сравнении с V₁.

Включенные в исследование пациенты были проанализированы в течение 24 мес наблюдения с целью уточнения значимости изучаемых параметров в отношении вероятного риска развития ФП. В табл. 3 представлены результаты данного анализа, проведенного с помощью построения одномерной и многомерной регрессионной модели Кокса. Так, в одномерной модели все рассмотренные признаки оказались высокозначимыми в отношении риска развития ФП. Это связано с ограниченным объемом выборки и тесной взаимосвязи факторов риска, что вызывало статисти-

Table 2. Clinical and demographic characteristics of patients with and without atrial fibrillation

Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика пациентов с и без ФП

Параметр	ФП нет (n=117)		ФП есть (n=35)	
	V ₁	V ₄	V ₁	V ₄
Гемоглобин, г/л:	129±13,8	125±9,3	103,4±13,1***	110,1±11,2***
Эритропоэтин, МЕд/мл	15,8±8,4	-	25,4±6,4***	-
NT-ProBNP пг/мл	264,8±119,2	149,8±71,9	479,4±116,3***	457±160,2***
Цистатин С, мг/л	0,98±0,35	0,95±0,20	1,5±0,2***	1,5±0,3***
Галектин-3 нг/мл	22,5±2,3	22,1±2,4 ^{V2}	27,8±3,2***	28,2±3,8*** ^{V2}
ФВ ЛЖ, %	52,1±3,5	58,3±2,4	48,4±2,3***	51,4±4***
САД, ммрт.ст.	131,2±13,6	-	141,3±11,2***	-
ДАД, мм рт.ст.	82,4±8,7	-	86,9±9,2*	-
ЧСС, ударов в мин	74,1±10,7	-	78,9±11,1	-
фактор Виллебранда, %	152,8±12,2	155,5±27,2	175,94±14,9	184,4±22,1

Данные представлены в виде M±SD. * - p<0,05, *** - p<0,001 по сравнению с группой без ФП. V2 – данные визита 2
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений

Table 3. Relative risks of the development of AF (one-dimensional and multi-dimensional Cox models)

Таблица 3. Относительные риски развития ФП (одномерная и многомерная модели Кокса)

Параметр	Одномерные модели			Многомерная модель		
	b	ОШ (95%ДИ)	p	b	ОШ (95%ДИ)	p
Гемоглобин, г/л	-0,12	0,88 (0,85-0,92)	<0,001	-	-	-
Эритропоэтин, МЕд/мл	0,14	1,15 (1,09-1,21)	<0,001	-	-	-
NT-ProBNP, пг/мл	0,02	1,02 (1,01-1,02)	<0,001	0,01	1,11 (1,03-1,19)	0,008
С цистатин, мг/л	1,20	1,86 (1,42-2,44)	<0,001	2,69	1,31 (1,03-1,67)	0,030
Галектин-3, нг/мл	0,64	1,89 (1,54-2,32)	<0,001	0,29	1,33 (1,07-1,67)	0,012
ФВ ЛЖ, %	-0,37	0,69 (0,60-0,80)	<0,001	-	-	-
фактор Виллебранда, %	0,11	1,11 (1,07-1,15)	<0,001	-0,34	0,71 (0,55-0,91)	0,008
СД	2,50	12,12 (5,04-29,15)	<0,001	-	-	-
ХБП	2,48	11,96 (3,96-36,13)	<0,001	-	-	-
Анемия	2,56	12,97 (4,66-36,11)	<0,001	-	-	-
Константа				1,73	-	0,790

ОШ – отношение шанса, 95%ДИ – 95% доверительный интервал, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек

ческий эффект избыточности предсказательной информации. В многомерную модель вошли только количественные признаки, такие как NT-ProBNP, галектин-3, фВ и цистатин С. Качество прогностической модели представлено на рис. 1 в виде ROC-кривой (чувствительность 86%, специфичность 96%). Несмотря на то, что качественные признаки, включая ХБП, в модель не вошли, при построении кривых Каплана-Майера (рис. 2) именно ХБП имеет высокозначимую вероятность развития ФП у пациентов после ИМпСТ.

Обсуждение

Данное исследование явилось пилотным в отношении изучения маркеров почечной дисфункции во взаимосвязи с вероятным риском развития ФП у па-

циентов после ИМпСТ, перенесших первичное ЧКВ. При подготовке данного материала проведен анализ доказательных материалов, опубликованных и доступных на таких ресурсах, как PubMed, EMBASE, Cochrane, E-Library, который выявил большой интерес к изучению кардиоренальных взаимодействий и поиску маркеров, обладающих предсказательной способностью в условиях реальной клинической практики.

Кардиоренальный синдром – распространенный и сложный клинический сценарий, который отражает взаимодействие сердца и почек [12]. Определение кардиоренального синдрома включает в себя различные острые или хронические клинические ситуации развития дисфункции почек и сердца, как одновременно, так и отсрочено во времени, но патогенетиче-

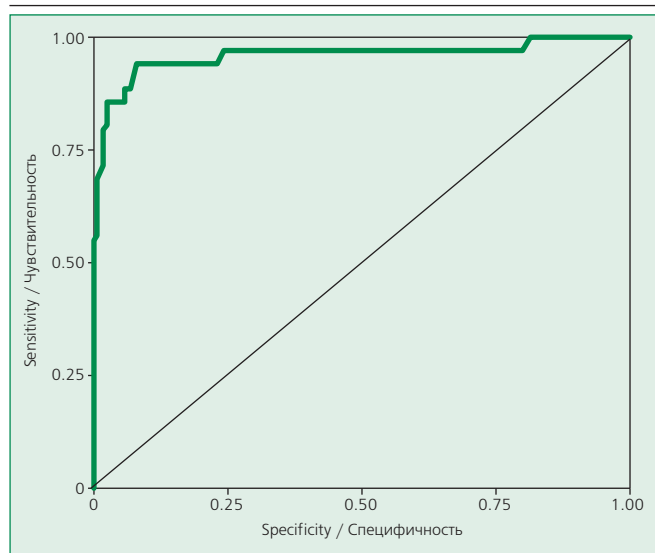


Figure 1. ROC curve of the prognostic model for predicting the risk of atrial fibrillation in patients after STEMI
Рисунок 1. ROC-кривая прогностической модели для предсказания риска развития ФП у пациентов после ИМпСТ

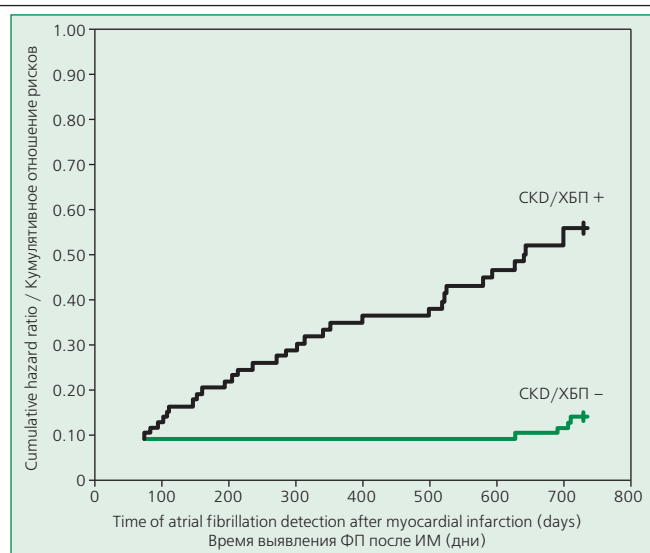


Figure 2. The probability of occurrence of new cases of atrial fibrillation in patients after STEMI, depending on the presence of chronic kidney disease
Рисунок 2. Вероятность развития ФП у пациентов после ИМпСТ в зависимости от наличия у них ХБП

ски взаимосвязано. Известно, что в общей популяции ХБП является независимым и сильным фактором риска смертности, особенно, в декретированных группах населения, имеющих множество сопутствующих заболеваний, включая сердечно-сосудистые, и их осложнения.

Когортное исследование пациентов с ХБП (n=3885) показало, что 33% пациентов с ХБП имеют сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания [13]. В нашем наблюдении отмечена высокая распространенность ХБП, которая, как известно, во многом определяет прогноз пациентов с ИМ в отношении выживаемости. Пациенты с наличием в анамнезе ХБП подвергаются высокому риску развития смертельных исходов [14].

Мы не рассматривали влияние ХБП на исход ИМпСТ. Понятно, что инициация кардиоренального синдрома во многом осложняет течение заболевания и состояние пациента в остром периоде. Наше исследование было направлено на установление признаков, в том числе и качественных, имеющих значение в прогнозировании ФП у пациентов после ИМпСТ. Как было представлено в результатах, ХБП имеет высокую прогностическую значимость у пациентов после ИМпСТ в отношении риска развития ФП в течение 24 мес наблюдения.

В исследованиях показано, что кардиоренальный синдром является серьезным клиническим состоянием у пациентов с острой сердечной недостаточностью и обуславливает высокую частоту развития неблагоприятных клинических исходов [15-17]. Показано, что для ранней диагностики кардиореналь-

ного синдрома у пациентов с острой сердечной недостаточностью альбумин, скорость клубочковой фильтрации, С-реактивный белок могут быть эффективны в прогнозе тяжести состояния [18-20]. В 2010 г. опубликованы результаты исследования, в которое было включено 841 пациент (600 мужчин и 241 женщина), поступивших в стационар в период с января 2008 по май 2008 г., у которых были оценены уровни NT-ProBNP и креатинина во время госпитализации. Авторами работы проанализирована корреляция биомаркеров у пациентов с заболеванием сердца и почек, отражены аспекты патогенеза и классификация кардиоренального синдрома. Отмечено, что острый коронарный синдром, сердечная недостаточность и стеноз почечной артерии представляют собой особую сущность кардиоренального синдрома в свете тесных взаимосвязанных патогенетических механизмов повреждения почек и сердца одновременно [21].

Недавние экспериментальные исследования показали, что воспалительный ответ после ИМпСТ представляет собой сложный и строго регулируемый процесс, характеризующийся критическим вовлечением лейкоцитов как из врожденной, так и из адаптивной иммунной систем, который был спровоцирован и активирован смертью кардиомиоцитов и деградацией внеклеточного матрикса сердца [22]. Рассмотрение противовоспалительных стратегий в лечении больных с ИМпСТ и сегодня является чрезвычайно актуальным [23]. Наше исследование имело ограничение и не рассматривало такие цитокины, как интерлейкин-1, -6, трансформирующий ростовой фактор бета-1 (TGF- β 1), фактор некроза опухоли- α . Однако известно, что ци-

статин С связан с факторами воспаления, влияющими на развитие острого коронарного синдрома [24]. По результатам нашего наблюдения цистатин С имеет высокую прогностическую значимость в отношении развития ФП после ИМпСТ. Это требует своего объяснения.

Принимая во внимание, что цистатин С является не только чувствительным маркером почечной дисфункции, но также независимым и сильным предиктором развития сердечно-сосудистых событий [25], мы полагаем, что столь высокое его значение обусловлено наличием не только почечной дисфункции, но и воспалительным субстратом в кардиомиоцитах, формирование которого в отдаленном периоде отражает не только повышенный уровень цитокинов, но и цистатин С. На рис. 3 наглядно представлена статистически значимая разница по уровню цистатина С в группах пациентов с ФП и без ФП в течение 2-х лет наблюдения. Полученные нами данные по цистатину С позволяют рассматривать его прогностическим маркером не только риска развития ФП у пациентов после ИМпСТ, перенесших первичные ЧКВ, но и предиктором развития КЭИ. Однако надо признать, что точный механизм влияния цистатина С на риск возникновения впервые диагностированной ФП после ИМпСТ требует дальнейшего изучения. Нами отмечены более высокие уровни в плазме крови цистатина С в начале исследования у пациентов с развившейся впоследствии ФП. Данная тенденция сохранялась на протяжении всего периода наблюдения.

Полезность использования клинических и лабораторных параметров для прогнозирования ФП – чрезвычайно привлекательная тема как с научной, так и с практической точки зрения. Наше исследование продемонстрировало прогностическую значимость ХБП в отношении риска развития ФП у пациентов после ИМпСТ, перенесших первичное ЧКВ. Но на наш взгляд, более важно определить те маркеры, которые могут

прогностически более точно отражать высокие риски развития ФП, и будут способствовать определению индивидуальной стратегии лечения с учетом их значимости после перенесенного ИМпСТ. В настоящее время все еще нет ранней или точной диагностической модели у пациентов после ИМпСТ для использования в условиях реальной клинической практики в отношении риска развития ФП.

Заключение

В проведенном исследовании «ФАКЕЛ» у пациентов после ИМпСТ без аритмического анамнеза в течение 24 мес наблюдения в 23,0% случаях зарегистрирована ФП. Полученные данные свидетельствуют о наличии связи между уровнем цистатина С, наличием ХБП и риском развития впервые диагностированной ФП, что следует учитывать при оценке прогноза у больных после ИМпСТ.

Ограничения исследования. Мы признаем, что исследование имело ряд ограничений, в первую очередь, ввиду небольшой выборки изучения, что не позволяет в полной степени экстраполировать наши данные на генеральную совокупность. Однако мы сочли возможным представить полученные результаты для обсуждения и дальнейшего дальнейшего изучения прогностических маркеров, высокозначимо предсказывающих риск развития ФП у пациентов после ИМпСТ. В случае возникновения спорных вопросов авторы готовы предоставить экспертам протокол исследования и первичную документацию в полном объеме.

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

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

References / Литература

- Schmitt J., Duray G., Gersch B.J., et al. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J.* 2009; 30:1038-45. doi:10.1093/eurheartj/ehn579.
- Jabre P., Roger V.L., Murad M.H., et al. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2011;123:1587-93. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.986661.
- 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;14:601-10. doi:10.1007/s11886-012-0289-3.
- Schmitt J., Duray G., Gersch B.J., Hohnloser S.H. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J.* 2009;30:1038-45. doi:10.1093/eurheartj/ehn579.
- Zhang Y., Zhang L., Zheng H., et al. Effects of atrial fibrillation on complications and prognosis of patients receiving emergency PCI after acute myocardial infarction. *Exp Ther Med.* 2018; 16(4):3574-8. doi:10.3892/etm.2018.6640.
- Chaudhary N., Bundhun P.K., Yan H. Comparing the clinical outcomes in patients with atrial fibrillation receiving dual antiplatelet therapy and patients receiving an addition of an anticoagulant after coronary stent implantation: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e5581. doi:10.1097/MD.0000000000005581.
- Hudzik B., Szkodziński J., Hawranek M., et al. CHA₂DS₂-VASc score is useful in predicting poor 12-month outcomes following myocardial infarction in diabetic patients without atrial fibrillation. *Acta Diabetol.* 2016;53:807-815. doi:10.1007/s00592-016-0877-6.
- Masuda M., Nakatani D., Hikoso S., et al. OACIS Investigators: Clinical impact of ventricular tachycardia and/or fibrillation during the acute phase of acute myocardial infarction on in-hospital and 5-year mortality rates in the percutaneous coronary intervention era. *Circ J.* 2016;80:1539-47. doi:10.1253/circj.CJ-16-0183.
- Cannon C.P., Gropper S., Bhatt D.L., et al. RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators: Design and Rationale of the RE-DUAL PCI Trial: A prospective, randomized, phase 3b study comparing the safety and efficacy of dual antithrombotic therapy with dabigatran etexilate versus warfarin triple therapy in patients with nonvalvular atrial fibrillation who have undergone percutaneous coronary intervention with stenting. *Clin Cardiol.* 2016;39:555-64. doi:10.1002/clc.22572.
- Romanov A., Grazhdankin I., Ponomarev D., et al. Incidence of atrial fibrillation detected by continuous rhythm monitoring after acute myocardial infarction in patients with preserved left ventricular ejection fraction: results of the ARREST study. *Europace.* 2018;20(2):263-70. doi:10.1093/europace/euw344.

11. Zolotovskaya I.A., Davydkin I.I., Duplyakov D.V., Kokorin V.A. Predictive markers of atrial fibrillation in patients after acute ST-elevated myocardial infarction (the results of observational program "FAKEL"). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(5):25-33 (In Russ.) [Золотовская И.А., Давыдкин И.И., Дупляков Д.В., Кокорин В.А. Прогностические маркеры развития фибрилляции предсердий у пациентов после острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (результаты наблюдательной программы "ФАКЕЛ"). Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2018;17(5):25-33. doi:10.15829/1728-8800-2018-5-25-33.
12. Ronco C. Cardiorenal syndromes: definition and classification. Contrib Nephrol. 2010;164:33-8. doi:10.1159/000313718.
13. Srivastava A., Kaze A.D., McMullan C.J. et al. Uric acid and the risks of kidney failure and death in individuals with CKD. Am J Kidney Dis. 2017;71:362-70. doi:10.1053/j.ajkd.2017.08.017.
14. Keith D.S., Nichols G.A., Gullion C.M. et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. Arch Intern Med. 2004;164:659-63. doi:10.1001/archinte.164.6.659.
15. Fan Z., Li Y., Ji H., Jian X. Nomogram Model to Predict Cardiorenal Syndrome Type 1 in Patients with Acute Heart Failure. Kidney Blood Press Res. 2018;43(6):1832-41. doi:10.1159/0004958.
16. Hou F.F., Yang X. Advances in the Management of Acute Cardiorenal Syndrome in China: Biomarkers for Predicting Development and Outcomes. Kidney Dis (Basel). 2017;2:145-50. doi:10.1159/000449026.
17. George L.K., Koshy S.K.G., Molnar M.Z., et al. Heart Failure Increases the Risk of Adverse Renal Outcomes in Patients with Normal Kidney Function. Circ Heart Fail. 2017;10:pii:e003825. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003825.
18. Thind G.S., Loehrke M., Wilt J.L. Acute cardiorenal syndrome: Mechanisms and clinical implications. Cleve Clin J Med. 2018;85:231-9. doi:10.3949/ccjm.85a.17019.
19. Nakada Y., Kawakami R., Matsui M., et al. Prognostic Value of Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin on the First Day of Admission for Adverse Events in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. J Am Heart Assoc. 2017;6:pii:e004582. doi:10.1161/JAHA.116.004582.
20. Shirakabe A., Hata N., Kobayashi N., et al. Clinical Usefulness of Urinary Liver Fatty Acid-Binding Protein Excretion for Predicting Acute Kidney Injury during the First 7 Days and the Short-Term Prognosis in Acute Heart Failure Patients with Non-Chronic Kidney Disease. Cardiorenal Med. 2017;7:301-15. doi:10.1159/000477825.
21. Gai J.J., Gai L.Y., Liu H.B., et al. Correlation of heart and kidney biomarkers to the pathogenesis of cardiorenal syndrome. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2010;30(5):1122-6.
22. Frangogiannis N.G. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodeling. Nat Rev Cardiol. 2014;11:255-65. doi:10.1038/nrcardio.2014.28.
23. Kawashima C., Matsuzawa Y., Akiyama E. et al. Prolonged Fever After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Long-Term Cardiac Outcomes. J Am Heart Assoc. 2017;6(7):pii: e005463. doi:10.1161/JAHA.116.005463.
24. Lee S.H., Park S.A., Ko S.H. et al. Insulinresistance 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.
25. Smith J.G., 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. J Am Coll Cardiol. 2010;56(21):1712-9. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.049.

About the Authors:

Irina A. Zolotovskaya – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy with a Course in Outpatient Treatment and Transfusion Medicine, Samara State Medical University

Igor L. Davydkin – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy with a Course in Outpatient Treatment and Transfusion Medicine, Director of Research and Development Institute of Hematology, Transfusion and Intensive Care, Samara State Medical University

Dmitry V. Duplyakov – MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Samara State Medical University

Valentin A. Kokorin – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy No. 1, Pirogov Russian National Research Medical University

Сведения об авторах:

Золотовская Ирина Александровна – к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, СамГМУ

Давыдкин Игорь Леонидович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, СамГМУ

Дупляков Дмитрий Викторович – д.м.н., профессор, кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Институт профессионального образования, СамГМУ

Кокорин Валентин Александрович – к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии №1, РНИМУ им. Н.И. Пирогова