

**ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК  
ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОТДАЛЕННЫХ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ  
У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST****О.Л. Барбараш<sup>1,2</sup>, И.С. Быкова<sup>1</sup>, В.В. Кашталап<sup>1,2</sup>, М.В. Зыков<sup>1</sup>, О.Н. Хрячкова<sup>1</sup>,  
В.В. Калаева<sup>1</sup>, К.С. Шафранская<sup>1</sup>, В.Н. Каретникова<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН  
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России  
650036, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22А

Цель исследования: изучение прогностической значимости сывороточного NGAL (sNGAL) и цистатина С у пациентов в острой стадии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) для течения отдаленного периода заболевания. Материал и методы: в исследование включено 357 пациентов, госпитализированных с течением ИМпST в сроки до 24 ч от момента развития клинической картины. На 1-е и 12–14-е сутки госпитализации определены уровни сывороточного креатинина с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD, а также сывороточного NGAL (sNGAL) и цистатина С. Результаты исследования: по СКФ все пациенты были разделены на 2 группы: с наличием и отсутствием почечной дисфункции (ПД), которая определялась как снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В течение трех лет наблюдения оценивалось развитие комбинированной конечной точки (ККТ – смерть + несмертельные сердечно-сосудистые осложнения). С помощью ROC-анализа определены пороговые уровни каждого из биомаркеров для развития ККТ: NGAL ( $\geq 1,25$  нг/мл) и цистатин С ( $\geq 1,9$  мг/л). На 12–14-е сутки госпитализации повышение уровня NGAL  $\geq 1,25$  нг/мл ассоциировалось с трехкратным увеличением риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в трехлетнем периоде после перенесенного ИМпST; повышение уровня цистатина С  $\geq 1,9$  мг/л с двукратным увеличением риска развития ККТ, а выявление признаков ПД перед выпиской пациента из стационара – с полукратным увеличением сердечно-сосудистого риска. Наибольшей прогностической ценностью обладает модель, учитывающая повышение уровня NGAL более 1,25 нг/л. Модели на основании уровней цистатина С и СКФ обладают равной прогностической ценностью. Вывод: для прогнозирования отдаленных неблагоприятных исходов у пациентов с ИМпST наиболее перспективным является оценка ПД с использованием новых биомаркеров, таких как sNGAL.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, почечная дисфункция, прогноз, NGAL.

---

**Барбараш Ольга Леонидовна** – д-р мед. наук, проф., директор ФГБУ НИИКПССЗ СО РАМН; зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО Кемерово. гос. мед. акад. Минздрава России

**Быкова Ирина Сергеевна** – очный аспирант

**Кашталап Василий Васильевич** – канд. мед. наук, зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБУ НИИКПССЗ СО РАМН; доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО Кемерово. гос. мед. акад. Минздрава России, e-mail: v\_kash@mail.ru

**Зыков Михаил Валерьевич** – канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза

**Хрячкова Оксана Николаевна** – младший научный сотрудник лаборатории ультраструктурных методов исследования тканей

**Калаева Виктория Владимировна** – врач кардиологического отделения

**Шафранская Кристина Сергеевна** – канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза

**Каретникова Виктория Николаевна** – д-р мед. наук, доцент, зав. лабораторией патологии кровообращения ФГБУ НИИКПССЗ СО РАМН; проф. кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО Кемерово. гос. мед. акад. Минздрава России

© Барбараш О.Л., Быкова И.С., Кашталап В.В., Зыков М.В., Хрячкова О.Н., Калаева В.В., Шафранская К.С., Каретникова В.Н., 2014

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время инфаркт миокарда (ИМ) является одним из наиболее прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы, что определяет приоритетность направления по его профилактике и лечению [1], а прогнозирование исходов ИМ становится глобальной целью в оптимизации процесса лечения и контроля над заболеваемостью и смертностью от сердечно-сосудистых катастроф.

В ряде исследований установлена тесная ассоциация между тяжестью почечной дисфункции (ПД), оцениваемой по величине редукции скорости клубочковой фильтрации (СКФ)/концентрации креатинина плазмы крови, и риском общей смерти, а также возникновением различных сердечно-сосудистых событий, включая ИМ. Доказано, что значительное снижение СКФ и альбуминурия появляются на поздних стадиях поражения почек, когда гломерулосклерозом охвачено более 30 % нефронов [2]. В настоящее время в отношении возможности прогнозирования и управления риском развития острого повреждения почек при критических состояниях и заболеваниях активно изучается ряд ранних биологических маркеров почечной дисфункции, такие как цистатин С, интерлейкин-18, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL) [3].

Особенно актуальным может быть использование ранних маркеров повреждения почек при различных острых состояниях, таких как инфаркт миокарда, поскольку СКФ и альбуминурия/протеинурия могут быть достаточно инерционными и не позволяют оценивать транзиторные изменения функций почек в различные периоды заболевания [4].

Цель исследования – изучение прогностической значимости сывороточного NGAL (sNGAL) и цистатина С у пациентов в острой стадии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST для течения отдаленного периода заболевания.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С 2008 по 2010 г. на базе Кемеровского кардиологического диспансера проводилось регистровое исследование острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСпST), основанное на принципе ведения российского регистра острого коронарного синдрома «РЕКОРД». В исследование включено 357 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), госпитализированных в Кемеровский кардиологический диспансер в сроки до 24 ч от момента развития клинической картины. Про-

водимое исследование, а также установленная форма добровольного информированного согласия, подписанного пациентами, были одобрены локальным этическим комитетом Кемеровского кардиологического диспансера. Критериями исключения из исследования явились возраст пациента моложе 18 лет; любые клинически значимые состояния, такие как онкологические заболевания, терминальная почечная и/или гепатоцеллюлярная недостаточность; острые инфекционные заболевания или обострение хронических; психические заболевания; инфаркт миокарда, осложнившийся чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или аортокоронарное шунтирование (АКШ).

Схема обследования включала сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, запись электрокардиограммы, проведение эхокардиографического исследования (ЭхоКГ), оценку уровня кардиоспецифических ферментов, контроль показателей системной гемодинамики, проведение эхокардиографии.

Из общего числа пациентов, включенных в исследование, преобладали лица мужского пола – 258 пациентов (72,3 %). Средний возраст в общей выборке составил 61,3 (59,9–62,6) года, для мужчин – 59,7 (58,1–61,4) года, для женщин – 64,4 (62,3–66,4) года. Основные анамнестические показатели и распространенность факторов риска ИБС в общей группе пациентов представлены в табл. 1.

Как видно из таблицы, почти половина пациентов, госпитализированных с ИМпST, имели в анамнезе предшествующую стенокардию, каждый пятый пациент – перенесенный ранее ИМ и/или застойную хроническую сердечную недостаточность (ХСН). Каждый одиннадцатый

Т а б л и ц а 1

### Основные факторы риска и анамнестические показатели в общей группе (n = 357)

Показатель	Количество пациентов, n (%)
Женский пол	99 (27,7)
СД	60 (16,8)
Курение	180 (50,4)
ОНМК в анамнезе	31 (8,7)
ИМ в анамнезе	65 (18,2)
АГ в анамнезе	301 (84,3)
Стенокардия в анамнезе	176 (49,3)
Застойная ХСН в анамнезе	75 (21,0)
Гиперхолестеринемия в анамнезе	87 (24,4)
Семейный анамнез ИБС	91 (25,5)
ИМТ более 25 кг/м <sup>2</sup>	265 (74,2)

пациент ранее перенес острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

Среди факторов риска в общей группе преобладали артериальная гипертензия и избыточная масса тела. Такой фактор риска, как курение, встречался примерно в половине случаев, а гиперхолестеринемия и/или отягощенный семейный анамнез по ишемической болезни сердца (ИБС) имели место у каждого четвертого пациента.

Всем пациентам при поступлении и перед выпиской пациента из стационара на основании уровня сывороточного креатинина рассчитана СКФ по формуле MDRD [5]; в случае развития летального исхода в стационаре – на основании последнего определенного уровня креатинина.

Также всем пациентам на этапе приемного отделения определялся метод реперфузионной терапии: проведение ЧКВ (ангиопластика или стентирование) симптом-связанной артерии, тромболитическая терапия (ТЛТ). Реперфузионная терапия не проводилась при наличии противопоказаний либо технических ограничений. Консервативная тактика выбиралась при наличии противопоказаний к проведению ЧКВ/ТЛТ и включала в себя назначение антикоагулянтов, дезагрегантов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента,  $\beta$ -адреноблокаторов, статинов, нитратов, антагонистов кальциевых каналов, диуретиков, инотропных и антиаритмических препаратов по показаниям.

Дополнительно для оценки клинко-прогностической значимости ряда биомаркеров раннего повреждения почек проведен забор крови на 1-е и 10–14-е сутки госпитализации для определения sNGAL и цистатина С. Референсные значения для sNGAL составляли 0,037–0,106 нг/мл, для цистатина С – 0,52–0,90 мг/л для женщин и 0,56–0,98 мг/л для мужчин.

Госпитальная летальность составила 10,4 % (37 из 357 пациентов). Структура развития сердечно-сосудистых осложнений в течение госпитального периода представлена в табл. 2.

Через 3 года после острого коронарного события данные о статусе пациента («жив» или «мертв») были известны у 320 пациентов (100 % от всех выписанных пациентов). Данные о развитии конечных точек (смерти, повторного ИМ, ОНМК, госпитализации по поводу прогрессирующей стенокардии, декомпенсации сердечной недостаточности) в течение трех лет были известны у 281 (87,8 %) пациента. Смертность через 3 года составила 13,4 % (43 из 320 выписанных пациентов), а частота развития комбинированной конечной точки (ККТ; смерть + несмертельные сердечно-сосудистые осложне-

Таблица 2

**Частота развития несмертельных осложнений в госпитальном периоде ИМпСТ, n = 357**

Осложнение ИМ	Количество пациентов, n (%)
Развитие клиники РПС	50 (14,0)
Рецидив ИМ	18 (5,0)
Развитие ОНМК	2 (0,6)
Нарушения ритма и проводимости	96 (26,9)
Любые несмертельные осложнения	108 (30,3)

Примечание. РПС – ранняя постинфарктная стенокардия.

Таблица 3

**Частота развития конечных точек в течение трех лет у пациентов, перенесших ИМпСТ, n = 281**

Конечная точка	Количество пациентов, n (%)
Повторный ИМ	40 (14,2)
ОНМК	12 (4,3)
Прогрессирующая стенокардия	81 (28,8)
Декомпенсация ХСН	23 (8,2)
Любые несмертельные осложнения	112 (39,9)

ния) – 55,2 % (155 из 281 пациента с известным трехлетним прогнозом). Структура конечных точек в течение трехлетнего периода наблюдения представлена в табл. 3.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы SPSS версии 20.0 (США). Две независимые группы по количественному признаку сравнивались с помощью *U*-критерия Манна – Уитни. Для выявления независимых предикторов развития неблагоприятных исходов применен прямой пошаговый алгоритм (Forward Wald) линейной логистической регрессии, регрессионного анализа выживаемости по Коксу. В последующем рассчитывались  $\chi^2$  и значение площади под ROC-кривой (С-статистика), определяющее диагностическую ценность исследуемых методов. Во всех случаях нулевую гипотезу отвергали при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам оценки СКФ все пациенты были разделены на две группы: с наличием и отсутствием ПД, которая определялась как снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Группы пациентов без ПД на момент поступления в стационар составили 253 человека (70,9 %), с

ПД – 104 человека (29,1 %). Проявления ПД перед выпиской из стационара имели место у 86 (24,1 %) пациентов.

При оценке концентраций биомаркеров ПД выявлено, что медианы уровней sNGAL и цистатина С на 1-е сутки госпитализации составили 1,33 (0,36–1,91) нг/мл и 1,21 (0,89–1,63) мг/л соответственно, а на 12–14-е сутки госпитализации – 1,63 (1,25–2,62) нг/мл и 1,5 (1,02–1,90) мг/л соответственно.

Оценивая уровни биомаркеров в течение госпитализации исходя из уровня СКФ при поступлении, получены следующие данные: у пациентов с признаками ПД на момент поступления медиана концентраций цистатина С (1,76 (1,06–1,96) мг/л) была значимо выше по сравнению с группой пациентов без ПД (1,16 (0,86–1,34) мг/л;  $p = 0,037$ ), при этом отмечено, что медиана концентрации цистатина С, определенного на 12–14-е сутки госпитального периода, в группе пациентов, имевших исходно ПД, была также значимо выше, чем в группе пациентов без ПД исходно (1,75 (1,15–2,16) и 1,31 (0,95–1,66) мг/л соответственно,  $p < 0,001$ ). Относительно концентрации sNGAL, определенного на первые сутки настоящей госпитализации, в группах пациентов с наличием и отсутствием ПД значимых различий получено не было ( $p > 0,05$ ). При сравнении медиан концентраций биомаркеров в плазме крови, забранной в первые сутки госпитального периода, в группах пациентов с различными значениями СКФ, определенными перед выпиской из стационара, значимых различий получено не было ( $p > 0,05$ ). При этом на 12–14-е сутки госпитализации в группе пациентов с ПД, определяемой перед выпиской, по сравнению

с группой пациентов без признаков ПД были значимо выше медианы концентраций sNGAL и цистатина С: 1,93 (1,55–2,52) нг/мл и 1,74 (1,29–2,17) мг/л против 1,53 (1,18–2,62) нг/мл и 1,41 (0,96–1,7) мг/л соответственно,  $p < 0,05$  в обоих случаях.

Таким образом, ПД, выявленная при поступлении пациента в стационар, была ассоциирована с более высокими уровнями цистатина С, определенными на первые сутки госпитализации. При этом отмечено, что в динамике в группе пациентов, имевших признаки ПД при поступлении, на 12–14-е сутки госпитального периода также сохранялись более высокие уровни цистатина С. Формирование ПД в течение госпитализации ассоциировано с более высокими концентрациями sNGAL и цистатина С, определяемыми на 12–14-е сутки от развития ИМпСТ.

Развитие сердечно-сосудистых осложнений (ОНМК, рецидива ИМ, клиники ранней постинфарктной стенокардии) в госпитальном периоде ИМпСТ было ассоциировано с уровнем sNGAL, определенным в первые сутки госпитализации ( $R = 0,18$ ;  $p = 0,018$ ). Так, у пациентов, имевших любое из вышеуказанных осложнений, уровень sNGAL на первые сутки госпитализации был значимо выше, чем у пациентов без таковых (1,42 (1,17–2,27) нг/мл против 1,2 (0,2–1,86) нг/мл;  $p = 0,019$ ).

В течение трех лет наблюдения развитие сердечно-сосудистой смерти было связано с уровнем sNGAL, определенным на 12–14-е сутки госпитального периода, а развитие ККТ – с sNGAL и цистатином С, определенными в те же сроки (рис. 1, 2).

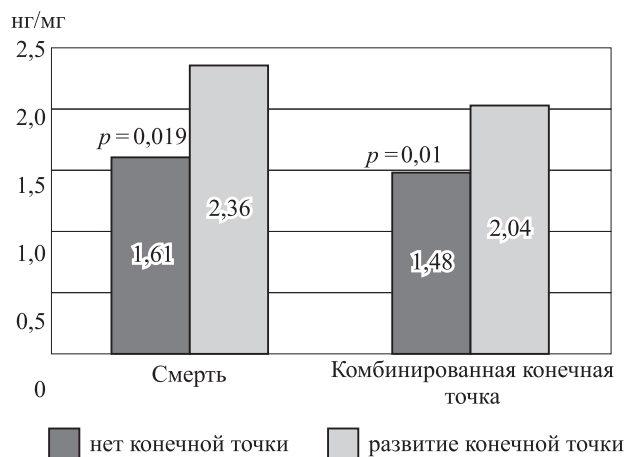


Рис. 1. Медианы уровней sNGAL на 12–14-е сутки госпитального периода в зависимости от развития ККТ в течение трех лет

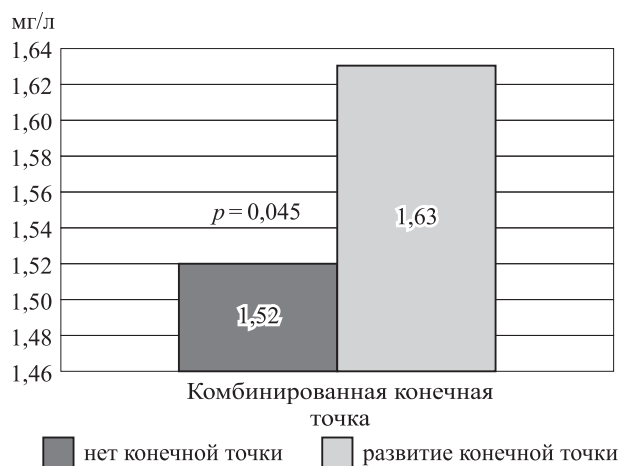


Рис. 2. Медианы уровней цистатина С на 12–14-е сутки госпитального периода в зависимости от развития ККТ в течение трех лет



Таблица 4

Регрессионная модель Кокса развития неблагоприятных исходов в течение трех лет, исходя из уровня sNGAL, определенного на 12–14-е сутки госпитализации

Показатель	Значение <i>p</i>	ОР	95,0 % ДИ для ОР	
			Нижняя	Верхняя
Передняя локализация ИМ	0,009	2,3	1,2	4,1
ФВ ЛЖ < 40 %	0,001	3,6	1,7	7,6
Трехсосудистое поражение КА	0,022	2,0	1,1	3,7
ЧКВ	<0,001	0,1	0,04	0,3
Повышение уровня sNGAL на 12–14-е сутки госпитализации $\geq 1,25$ нг/мл	0,003	2,9	1,4	6,0

Примечание. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 5

Регрессионная модель Кокса развития неблагоприятных исходов в течение трех лет, исходя из уровня цистатина С, определенного на 12–14-е сутки госпитализации

Показатель	Значение <i>p</i>	ОР	95,0 % ДИ для ОР	
			Нижняя	Верхняя
Передняя локализация ИМ	<0,001	2,0	1,4	3,0
Трехсосудистое поражение КА	0,002	1,9	1,3	2,8
ЧКВ	<0,001	0,4	0,3	0,7
Повышение уровня цистатина С на 12–14-е сутки госпитализации $\geq 1,9$ мг/л	0,004	1,9	1,2	2,9

Исходя из разделения уровней sNGAL и цистатина С на квартили проведен ROC-анализ для оценки значимости уровня каждого из биомаркеров для развития ККТ в течение трех лет. При этом площадь под ROC-кривой для NGAL  $\geq 1,25$  нг/мл составила 0,604 ( $p = 0,045$ ), а для цистатина С  $\geq 1,9$  мг/л – 0,603 ( $p = 0,014$ ). В отношении других уровней биомаркеров значимых показателей получено не было.

При проведении регрессионного анализа по Коксу, в который были включены основные показатели, оказывающие прогностическое влияние на течение постинфарктного периода (возраст, пол пациента, ранее перенесенный ИМ, ОНМК, сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ) в анамнезе, курение, класс острой сердечной недостаточности (ОСН) по Killip, снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) до уровня менее 40 %, локализация ИМ, выраженность мультифокального атеросклероза, число пораженных коронарных артерий (КА), проведение реперфузии миокарда и повышение уровня sNGAL на 12–14-е сутки госпитального периода  $\geq 1,25$  нг/мл), основными факторами, ассоциированными с риском развития в течение трех лет неблагоприятных исходов заболевания, явились передняя локализация ИМ, систолическая дисфункция мио-

карда, трехсосудистое поражение КА, а также повышение на 12–14-е сутки госпитализации уровня sNGAL  $\geq 1,25$  нг/мл. Проведение ЧКВ в течение госпитального периода ИмпСТ на 90 % снижало риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти в трехлетнем периоде (табл. 4).

При проведении регрессионного анализа по Коксу (табл. 5), в который были включены те же основные показатели, влияющие на течение постинфарктного периода, что были описаны выше, а также повышение уровня цистатина С на 12–14-е сутки госпитального периода  $\geq 1,9$  мг/л, основными факторами, ассоциированными с риском развития в течение трех лет неблагоприятных исходов заболевания, также стали передняя локализация ИМ, трехсосудистое поражение КА, а также повышение уровня цистатина С на 12–14-е сутки госпитализации до уровня  $\geq 1,9$  мг/л, а проведение ЧКВ в течение госпитального периода ИмпСТ на 60 % снижало этот риск.

При проведении регрессионного анализа по Коксу, куда было включено снижение СКФ перед выпиской пациента из стационара, с учетом тех же основных прогностических факторов, что были описаны выше (табл. 6), в модель вошли ОНМК в анамнезе, передняя локализация ИМ,

Регрессионная модель Кокса развития неблагоприятных исходов в течение трех лет, исходя из уровня СКФ, рассчитанной перед выпиской из стационара

Показатель	Значение $p$	ОР	95,0 % ДИ для ОР	
			Нижняя	Верхняя
ОНМК в анамнезе	0,001	1,6	1,2	2,2
Передняя локализация ИМ	0,001	1,5	1,2	1,9
Трехсосудистое поражение КА	0,002	1,5	1,2	1,9
ЧКВ	0,024	0,7	0,5	1,0
СКФ при выписке менее 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	0,001	1,6	1,2	2,2

трехсосудистое поражение КА и ПД, определяемая перед выпиской из стационара. Проведение ЧКВ в госпитальном периоде индексного события ассоциировалось с уменьшением риска развития неблагоприятных исходов заболевания в трехлетнем периоде наблюдения.

Как видно из табл. 4–6, в модели прогнозирования неблагоприятных исходов отдаленного периода ИМ вошли все три маркера ПД (sNGAL, цистатин С и СКФ, рассчитанная по креатинину сыворотки). Однако наименьшей прогностической ценностью из них обладает все же СКФ, рассчитанная по уровню креатинина (характеризуется лишь 1,5-кратным увеличением риска развития ККТ в течение трех лет), тогда как sNGAL и цистатин С увеличивают

риск развития ККТ почти в 3 и 2 раза соответственно.

Для сравнения прогностической мощности предложенных моделей был проведен ROC-анализ. Установлено, что наибольшей прогностической ценностью обладает модель, учитывающая повышение уровня NGAL  $\geq 1,25$  нг/л (С-статистика 0,78;  $p = 0,001$ ), тогда как модели на основании уровней цистатина С и СКФ обладают равной прогностической ценностью (С-статистика 0,7;  $p < 0,05$  в обоих случаях).

Таким образом, результаты проведенного исследования позволили выявить прогностически значимые уровни sNGAL и цистатина С, определяемых на 12–14-е сутки госпитального периода, в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе смерти, в течение трехлетнего периода наблюдения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании у пациентов с ИМ с клинических и прогностических позиций оценивались два биологических маркера ПД. Один из них, sNGAL, привлекает внимание как клиницистов, так и патофизиологов. В ряде исследований продемонстрировано, что sNGAL, синтезирующийся различными видами клеток в ответ на стресс, инфекцию, воспаление, ишемию, относится к белкам острой фазы, имея при этом бактериостатические свойства и играя роль в стимуляции пролиферации поврежденных клеток [6]. На сегодняшний день многочисленные исследования демонстрируют высокую диагностическую значимость sNGAL не только для раннего выявления острого повреждения почек (ОПП) и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП), но и в качестве маркера состояния сердечно-сосудистой системы, в том числе в контексте кардиоренальных взаимоотношений [7].

Так, обнаружено, что повышенная экспрессия sNGAL в атеросклеротических бляшках

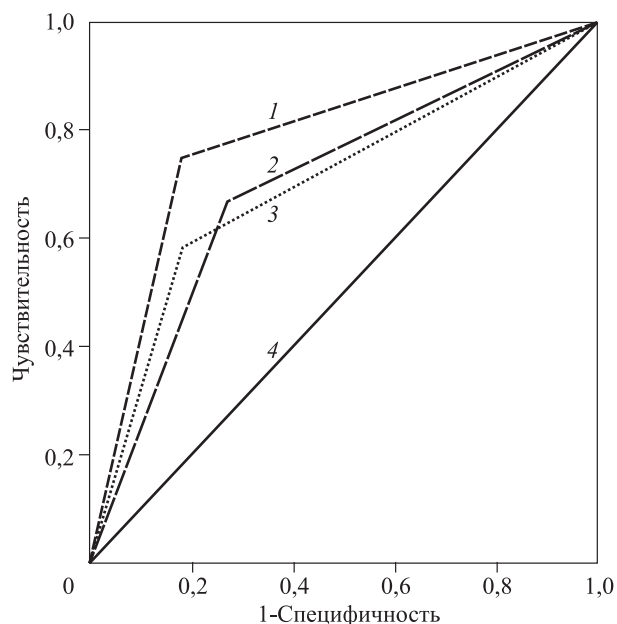


Рис. 3. Сравнительная прогностическая мощность различных моделей развития отдаленных неблагоприятных исходов у пациентов с ИмпST.

1 – NGAL на 12–14-е сутки  $\geq 1,25$  нг/мл; 2 – цистатин С на 12–14-е сутки  $\geq 1,9$  мг/л; 3 – снижение СКФ перед выпиской  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; 4 – опорная линия

в сочетании с такими факторами риска, как возраст, курение и АГ, может принимать непосредственное участие в прогрессировании атеросклеротического процесса. Экспериментально доказано, что при ишемии миокарда синтез sNGAL происходит как непосредственно в коронарных сосудах, так и в неишемизированных кардиомиоцитах [8]. Поэтому sNGAL в настоящее время рассматривается как активный посредник в реализации процессов постишемического воспаления и ремоделирования миокарда [9]. С другой стороны, многочисленные исследования демонстрируют высокий потенциал sNGAL в качестве раннего маркера повреждения почечных канальцев и его превосходство по сравнению с такими маркерами функции почек, как цистатин С и креатинин [10]. В то же время О. Shaker с соавт. (2010 г.) показали, что sNGAL, наряду с цистатином С, является прогностическим маркером развития ОПП после ангиографических процедур, предвосхищая повышение уровня сывороточного креатинина на 24 ч [11].

В свою очередь, в многочисленных исследованиях цистатин С, относящийся к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ [12], также показал преимущества перед сывороточным креатинином не только в оценке функционального состояния почек, но и в отношении прогнозирования сердечно-сосудистого риска [13]. В ряде исследований продемонстрирована широкая распространенность таких факторов риска, как курение, АГ и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), у пациентов с более высокими концентрациями цистатина С. Кроме того, показано, что с нарастанием концентраций цистатина С увеличивалась заболеваемость ИМ, стенокардией и ОНМК, при этом даже после поправки на возраст, пол, этническую принадлежность и другие основные факторы сердечно-сосудистого риска уровень цистатина С был независимо связан с развитием и прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [14].

В настоящем исследовании уровень sNGAL положительно коррелировал с уровнем сывороточного креатинина как на 1-е сутки ( $R = 0,18$ ;  $p = 0,02$ ), так и на 12–14-е сутки госпитального периода ( $R = 0,16$ ;  $p = 0,039$ ). Однако стоит отметить, что в отношении СКФ, рассчитанной по формуле MDRD на 1-е сутки, корреляционных связей выявлено не было. Уровень цистатина С, в свою очередь, отрицательно коррелировал с СКФ на всех этапах госпитального периода, при этом связь с креатинином сыворотки была более выражена по сравнению с sNGAL и на момент наступления индексного события

( $R = 0,33$ ;  $p = 0,002$ ), и в подостром периоде ИМпСТ ( $R = 0,23$ ;  $p = 0,0001$ ).

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод, что цистатин С более точно отражает функциональное состояние почек, тогда как изменения концентрации sNGAL при ИМ в большей мере могут быть обусловлены именно кардиальной патологией, а не нарушениями функций почек. С. Donadio (2014 г.) в своем исследовании продемонстрировал, что уровни сывороточного sNGAL (sNGAL) резко возрастают при снижении СКФ, приводя к увеличению частоты ложноположительных диагнозов ОПП, в том числе у пациентов со стабильным течением ХБП [15].

В то же время S. Lindberg с соавт. (2012 г.) установили, что высокий уровень sNGAL даже после коррекции факторов риска неблагоприятного течения ССЗ, включая нарушение почечных функций, является независимым предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти у пациентов с ИМпСТ, подвергшихся ЧКВ, в течение двух лет наблюдения [16].

А в исследовании А. Akerblom с соавт. (2012 г.) показано, что уровень цистатина С  $\geq 1,01$  мг/л был независимым предиктором развития ККТ (кардиоваскулярной смерти + ИМ) в течение года независимо от типа острого коронарного синдрома (ОКС) [17].

Тем не менее с точки зрения стратификации сердечно-сосудистых рисков в отношении С-реактивного белка (СРБ) и цистатина С в исследовании PRIME были получены весьма противоречивые данные. Так, у пациентов без ССЗ в анамнезе в течение пятилетнего периода наблюдения повышение уровня цистатина С ассоциировалось с развитием ишемических коронарных событий, несмотря на поправки на традиционные факторы риска (возраст, курение, АГ, СД, величину индекса массы тела, показатели липидограммы). Однако прогностические возможности цистатина С утрачивали свою значимость при включении в анализ уровней СРБ. В связи с этим авторы высказали предположение о связи цистатина С с воспалительными явлениями, наблюдаемыми только при атеросклеротическом процессе [18].

Однако в одном из последних исследований, проведенном С. Vieira с соавт. (2014 г.), продемонстрировано, что мультифакторный подход к стратификации рисков с использованием таких маркеров, как цистатин С, СРБ, NT-proBNP и RDW (red blood cell distribution width, ширина распределения эритроцитов по объему), увеличивал прогностическую мощь шкалы GRACE в отношении шестимесячной смертно-

ти у пациентов с ОКС. При этом увеличение смертности в данный период было связано с более высокими показателями каждого из указанных маркеров [19].

В настоящем исследовании и sNGAL, и цистатин С показали свою прогностическую роль не только в оценке госпитального периода ИМ, но и в течение трех лет после индексного события. Так, более высокие уровни sNGAL, определяемые на первые сутки госпитализации, ассоциировались с развитием несмертельных сердечно-сосудистых осложнений в госпитальном периоде ИМ. Повышенные уровни sNGAL в подостром периоде ИМ явились предикторами трехлетней смертности и развития ККТ в данный период наблюдения. Что касается цистатина С, то связь нарастания его концентрации в сыворотке крови на 12–14-е сутки госпитального периода получена только в отношении отдаленных неблагоприятных исходов ИМ: в течение трех лет более высокие уровни цистатина С ассоциировались с развитием любых сердечно-сосудистых событий и кардиоваскулярной смерти.

Представленные результаты согласуются с данными, полученными в ряде других исследований, посвященных связи указанных маркеров с течением ОКС. Стоит отметить, что в большинстве исследований пограничный уровень для цистатина С лишь ненамного превышал референсные значения для данного маркера. Аналогичные данные получены в исследовании T. Jernberg с соавт. (2004 г.), исследовавших прогностическую значимость цистатина С у пациентов с ИМбпСТ [20].

В настоящем исследовании в качестве предикторов неблагоприятных отдаленных исходов ИМпСТ получены более высокие уровни цистатина С и относительно низкие уровни sNGAL, определяемые на 12–14-е сутки госпитального периода. Также отмечено, что прогностически значимый уровень sNGAL достигал 11 верхних границ норм, что по данным ряда исследований соответствует ОПП [8]. При этом продемонстрировано превосходство указанных маркеров перед сывороточным креатинином в прогнозировании отдаленных исходов ИМпСТ.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о высокой прогностической ценности sNGAL и цистатина С для стратификации сердечно-сосудистых рисков у пациентов, перенесших ИМпСТ.

## ВЫВОДЫ

1. Пациенты с ПД в течение госпитального периода ИМпСТ имеют более высокие значения

биомаркеров повреждения почек – цистатина С и sNGAL.

2. Диагностическая ценность данных биомаркеров выше, чем СКФ, рассчитанной по сывороточному креатинину. При снижении СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение трех лет после ИМпСТ увеличивается в 1,6 раза, при повышении уровня сывороточного цистатина С более 1,9 мг/л – в 1,9 раза, сывороточного NGAL – в 2,9 раза.

3. Наиболее перспективным является оценка ПД с использованием новых полифункциональных биомаркеров, таких как sNGAL.

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований (№ 13-04-021620-а).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сыркин А.Л., Новикова Н.А., Терехин С.А. Острый коронарный синдром. М.: МИА, 2010. 440 с.
2. Herzog C.A., Asinger R.W., Berger A.K. et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) // *Kidney Int.* 2011. Vol. 80, N 6. P. 572–572.
3. Мензоров М.В., Шутов А.М., Макеева Е.Р. и др. Сложности диагностики острого повреждения почек у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // *Терапевт. арх.* 2014. Т. 86, № 4. С. 25–30.
4. Liu X.L., Wang Z.J., Yang Q. et al. Plasma neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C could early diagnose contrast-induced acute kidney injury in patients with renal insufficiency undergoing an elective percutaneous coronary intervention // *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2012. Vol. 125, N 6. P. 1051–1056.
5. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Рекомендации разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и научным обществом нефрологов России // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008. Т. 7, № 6 (прил. 3). С. 1–20.
6. Parikh C.R., Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury // *Crit. Care Med.* 2008. Vol. 36, N 4 (suppl.). P. 159–165.
7. Schneider A.G., Bellomo R. Acute kidney injury: new studies // *Intensive Care Med.* 2013. Vol. 39. P. 569–571.
8. Вельков В.В. NGAL – «ренальный тропонин»: ранний маркер острого повреждения почек. Пущино: ЗАО «ДИАКОН», 2011. 55 с.
9. Bolognani D., Coppolino G., Lacquaniti A., Buemi M. From kidney to cardiovascular diseases: NGAL as a biomarker beyond the confines of nephrology // *Eur. J. Clin. Invest.* 2010. Vol. 40, N 3. P. 273–276.
10. Bolognani D., Donato V., Coppolino G. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage // *Am. J. Kidney Dis.* 2008. Vol. 52. P. 595–605.



11. Shaker O., El-Shehaby A., El-Khatib M. Early diagnostic markers for contrast nephropathy in patients undergoing coronary angiography // *Angiology*. 2010. Vol. 61, N 8. P. 731–736.
12. Chew J.S.C., Saleem M., Florkowski C.M., George P.M. Cystatin C – a paradigm of evidence based laboratory medicine // *Clin. Biochem. Rev.* 2008. Vol. 29. P. 47–62.
13. Шафранская К.С., Кашталап В.В., Кузьмина А.А. и др. Роль цистатина С в прогнозировании риска развития неблагоприятных исходов коронарного шунтирования в госпитальном периоде // *Рос. кардиол. журн.* 2013. № 3. С. 45–50.
14. Lodh M., Parida A., Sanyal J., Ganguly A. Cystatin C in acute coronary syndrome // *eJIFCC*. 2013. Vol. 24, N 2. URL: [http://www.ifcc.org/media/231296/05\\_Lodh.pdf](http://www.ifcc.org/media/231296/05_Lodh.pdf) (date accessed: 22.03.2014).
15. Donadio C. Effect of glomerular filtration rate impairment on diagnostic performance of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and B-type natriuretic peptide as markers of acute cardiac and renal failure in chronic kidney disease patients // *Critical Care*. 2014. Vol. 18. P. 12. URL: <http://ccforum.com/content/18/1/R39> (date accessed: 22.04.2014).
16. Lindberg S., Pedersen S.H., Mogelvang R. et al. Prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in predicting mortality and cardiovascular events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention // *JACC*. 2012. Vol. 60, N 4. P. 339–345.
17. Ekerblom A., Wallentin L., Siegbahn A. et al. Cystatin C and estimated glomerular filtration rate as predictors for adverse outcome in patients with ST-elevation and non-ST-elevation acute coronary syndromes: results from the platelet inhibition and patient outcomes study // *Clin. Chem.* 2012. Vol. 58. P. 190–199.
18. Luc G., Bard J.M., Lesueur C. et al. Plasma cystatin-C and development of coronary heart disease: The PRIME Study // *Atherosclerosis*. 2006. Vol. 185, N 2. P. 375–378.
19. Vieira C., Nabais S., Ramos V. et al. Multimarker approach with cystatin C, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein and red blood cell distribution width in risk stratification of patients with acute coronary syndromes // *Rev. Port. Cardiol.* 2014. Vol. 33, N 3. P. 127–136.
20. Jernberg T., Lindahl B., James S. et al. A novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome // *Circulation*. 2004. Vol. 110. P. 2342–2348.

#### APPLICATION OF BIOLOGICAL MARKERS OF KIDNEY INJURY FOR PROGNOSIS OF LONG-TERM ADVERSE OUTCOMES IN PATIENTS WITH ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

O.L. Barbarash<sup>1, 2</sup>, I.S. Bykova<sup>1</sup>, V.V. Kashtalap<sup>1,2</sup>, M.V. Zykov<sup>1</sup>, O.N. Khryachkova<sup>1</sup>, V.V. Kalaeva<sup>1</sup>, K.S. Shafranskaya<sup>1</sup>, V.N. Karetnikova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases SB RAMS*  
650002, Kemerovo, Sosnovy Blvd., 6

<sup>2</sup> *Kemerovo State Medical Academy of Minzdrav of Russia*  
650039, Kemerovo, Voroshilov str., 22A

**Objective:** To study the prognostic significance of serum NGAL (sNGAL) and cystatin C in the acute phase of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) in the late disease period. **Material and Methods:** 357 patients with STEMI, admitted to hospital within 24 h of symptom onset, were included in the study. Serum creatinine levels with the calculation of glomerular filtration rate (GFR) using the MDRD as well as levels of sNGAL and cystatin C were measured on day 1 and 12–14. **Results:** All patients were divided into 2 groups according to their estimated GFR: with and without renal dysfunction (RD), defined as a decrease of GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Within 3 years of follow-up, the composite endpoint (CEP) were assessed (CEP – death + non-fatal cardiovascular events). The ROC curve analysis was used to determine the thresholds for every biomarker, involved in the CEP development: NGAL (≥ 1.25 ng / ml) and cystatin C (≥ 1.9 mg / l). On day 12–14 of hospitalization elevated NGAL ≥ 1.25 ng / mL was associated with a 3-fold increased risk for adverse cardiovascular events in a 3-year follow up after STEMI; whereas, elevated cystatin C ≥ 1.9 mg/l – with a 2-fold increased risk for the CEP, and signs of RD, found in patients before the discharge from the hospital, – with a 1.5-fold increased cardiovascular risk. The model considering an increase of NGAL over 1.25 ng / l has the highest prognostic value, while the models based on the levels of cystatin C and GFR are of equal prognostic value. **Conclusion:** The most promising issue in the prognosis of long-term adverse outcomes in patients with STEMI may be considered the assessment of RD using new biomarkers such as sNGAL.

**Keywords:** myocardial infarction, renal dysfunction, prognosis, NGAL.

*Статья поступила 14 октября 2014 г.*