

Прогностическое значение нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина и цистатина С у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и перенесенным инфарктом миокарда

Компанец Н. В.¹, Щукин Ю. В.¹, Лимарева Л. В.¹, Комарова М. В.^{1,2}

Цель. Изучить прогностическое значение нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина (NGAL или липокалин-2) и цистатина С у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и перенесенным инфарктом миокарда (ИМ).

Материал и методы. Измерены исходные плазменные концентрации NGAL и цистатина С у 119 участников (медиана возраста 50-61 год; 101 мужчина) с ХСН и первичным ИМ (давность 4-6 нед.), которым выполнялось чрескожное коронарное вмешательство в остром периоде. В качестве конечной точки исследования рассматривались неблагоприятные сердечно-сосудистые события в течение 1 года.

Результаты. Значимо чаще неблагоприятные события имели пациенты с повышенным уровнем NGAL ($p < 0,001$). Оптимальное пороговое значение для NGAL составило 18,75 нг/мл (отношение шансов = 10, 95% доверительный интервал: 3,09-32,45; $p = 0,0001$). Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что NGAL, N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, аневризма левого желудочка, баллы по шкале Syntax оказались значимыми предикторами в отношении наступления неблагоприятных событий. Цистатин С не влиял на прогноз в изучаемой когорте.

Заключение. Повышенное содержание NGAL является предиктором неблагоприятного клинического исхода у пациентов с ХСН и перенесенным ИМ.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, прогноз, биомаркеры, липокалин-2, цистатин С.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках НИОКР в ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

¹ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ²ФГАОУ ВО Самарский национальный исследовательский университет им. акад. С. П. Королева, Самара, Россия.

Компанец Н. В.* — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтической терапии, ORCID: 0000-0002-8763-9629, Щукин Ю. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой и клиникой пропедевтической терапии, ORCID: 0000-0003-0387-8356, Лимарева Л. В. — д.б.н., доцент, директор Института экспериментальной медицины и биотехнологий, ORCID: 0000-0003-4529-5896, Комарова М. В. — ведущий специалист научно-образовательного центра доказательной медицины и биостатистики; к.б.н., доцент кафедры лазерных и биотехнических систем, ORCID: 0000-0001-6545-0035.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
rogdestvenskaja@rambler.ru

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ЛКА — левая коронарная артерия, ОКС — острый коронарный синдром, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, NGAL — нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, Se — чувствительность, Sp — специфичность.

Рукопись получена 28.09.2020

Рецензия получена 31.10.2020

Принята к публикации 22.12.2020



Для цитирования: Компанец Н. В., Щукин Ю. В., Лимарева Л. В., Комарова М. В. Прогностическое значение нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина и цистатина С у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и перенесенным инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4126. doi:10.15829/1560-4071-2021-4126

Prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C in patients with heart failure and previous myocardial infarction

Kompanets N. V.¹, Shchukin Yu. V.¹, Limareva L. V.¹, Komarova M. V.^{1,2}

Aim. To study the prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL or lipocalin-2) and cystatin C in patients with heart failure (HF) and myocardial infarction (MI).

Material and methods. Baseline plasma concentrations of NGAL and cystatin C were measured in 119 participants (median age, 50-61 years; men, 101) with HF and primary MI (4-6 weeks old) who underwent percutaneous coronary intervention in the acute period. Adverse cardiovascular events within 1 year were considered as the endpoint.

Results. Patients with elevated NGAL levels were significantly more likely to have adverse events ($p < 0,001$). The optimal cut-off value for NGAL was 18,75 ng/ml (odds ratio, 10, 95% CI, 3,09-32,45; $p = 0,0001$). Multivariate logistic regression showed that NGAL, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, left ventricular aneurysm, and SYNTAX score were significant predictors of adverse events. Cystatin C did not affect prognosis in the study cohort.

Conclusion. Increased NGAL levels is a predictor of unfavorable clinical outcome in patients with HF and previous MI.

Key words: heart failure, prognosis, biomarkers, lipocalin-2, cystatin C.

Relationships and Activities. The study was carried out as part of R&D at the Samara State Medical University.

¹Samara State Medical University, Samara; ²Samara National Research University, Samara, Russia.

Kompanets N. V.* ORCID: 0000-0002-8763-9629, Shchukin Yu. V. ORCID: 0000-0003-0387-8356, Limareva L. V. ORCID: 0000-0003-4529-5896, Komarova M. V. ORCID: 0000-0001-6545-0035.

*Corresponding author: rogdestvenskaja@rambler.ru

Received: 28.09.2020 Revision Received: 31.10.2020 Accepted: 22.12.2020

For citation: Kompanets N.V., Shchukin Yu. V., Limareva L.V., Komarova M.V. Prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C

in patients with heart failure and previous myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4126. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4126

Прогнозированию клинических исходов и поиску предикторов неблагоприятных событий у пациентов с различными формами сердечной недостаточности (СН) и ишемической болезни сердца (ИБС) посвящены многие современные исследования. Выявление и коррекция факторов клинического ухудшения, определение индивидуального профиля пациента рассматриваются как важный инструмент принятия решения с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, повторных госпитализаций и смерти, что обуславливает возрастающий научный интерес к данной теме и ее практическую направленность. С целью улучшения стратификации риска в многофакторные модели активно включаются новые инструментальные, генетические и биохимические показатели, охватывающие различные патогенетические процессы развития СН и ИБС.

К неблагоприятным прогностическим факторам при СН относятся кардиоренальные нарушения [1-3]. В клинической практике преобладающим способом оценки функции почек остается расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на основании концентрации сывороточного креатинина. Однако креатинин — зависимый и вариабельный показатель, не позволяющий дифференцировать дисфункцию и повреждение почек [3]. Более эффективным и надежным способом верификации структурно-функциональных нарушений и определения клинических исходов являются кардиоренальные биомаркеры.

В проведенном исследовании мы сфокусировали внимание на двух ранних и чувствительных маркерах, ответственных за канальцевый и клубочковый механизмы почечных нарушений: нейтрофильном желатиназа-ассоциированном липокалине (липокалин-2 или NGAL) и цистатине С [4-6]. На сегодняшний день вовлеченность данных показателей в патогенетические процессы при СН и ИБС доказана, но отсутствует единое мнение о целесообразности их применения в определении прогноза у стабильных пациентов [7-9].

Цель настоящего исследования — оценить прогностическое значения нейтрофильного NGAL и цистатина С при хронической СН (ХСН) и перенесенном инфаркте миокарда (ИМ).

Материал и методы

Проспективное исследование проведено в 2015-2017гг в когорте стабильных пациентов с СН I-III функционального класса и перенесенным первичным ИМ. В период 2015-2016гг проводился набор участников, в период 2016-2017гг — наблюдение. Обследовано 119 пациентов, из них 101 мужчина

и 18 женщин, в возрасте от 37 лет до 71 года. Все лица подписали информированное добровольное согласие на участие, обработку персональных данных и использование полученной информации в научных целях при соблюдении конфиденциальности. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. К критериям включения отнесены ХСН, документированный перенесенный первичный ИМ давностью от 4 до 6 нед., выполнение в остром периоде ИМ чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). В исследование не включались пациенты с декомпенсацией СН, острым коронарным синдромом (ОКС), коронарным шунтированием, гемодинамически значимыми пороками сердца, рефрактерной артериальной гипертензией, декомпенсацией сахарного диабета (СД), онкологическими заболеваниями и заболеваниями системы крови. Пациенты на момент набора в исследование и в период наблюдения получали терапию в соответствии с действующими Национальными рекомендациями.

Определение содержания биомаркеров проводилось однократно не позднее 2 дней после включения участников в исследование методом иммуноферментного анализа крови с использованием коммерческих наборов на иммунологическом анализаторе “Multiskan” (Китай): в плазме измерены NGAL (“Hycult Biotech”, Нидерланды) и цистатин С (“Bio Vendor”, Чехия), в сыворотке — NT-proBNP (N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида) (“Biomedica Slovakia”, Словакия). При транспортировке и хранении образцов крови соблюдались правила холодной цепи. Для оценки СКФ использовалась формула СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Для оценки структурно-функционального состояния миокарда всем пациентам проводилась трансторакальная эхокардиография по стандартной методике. Учитывая данные коронарной ангиографии и выполненного ЧКВ, анализировались состояние коронарного русла и результат реваскуляризации (радикальная, условно-радикальная или паллиативная). Поражение артерий считалось значимым при стенозе >70%, ствола левой коронарной артерии (ЛКА) и проксимального сегмента передней нисходящей артерии — >50%.

По истечении одногодичного периода наблюдения оценивалось наступление неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в качестве которых рассматривались сердечно-сосудистая смертность и госпитализации по поводу декомпенсации СН, повторного ИМ, нестабильной стенокардии, инсульта.

Таблица 1

Клинические показатели пациентов в зависимости от исхода

Показатель	Все пациенты (n=119)	Повторные неблагоприятные сердечно-сосудистые события		p
		Да (n=21)	Нет (n=94)	
Возраст, годы	56 (50-61)	55 (52-59,5)	55,5 (50-51)	0,842
Мужчины, n (%)	101 (84,9)	20 (95,2)	78 (83,0)	0,193
Тип СН (СНнФВ/СНпФВ/СНсФВ), %	7,6/29,4/63,0	7,4/57,1/33,3	7,4/21,3/71,3	0,003**
ФК СН (I/II/III), %	32,8/64,7/2,5	4,7/81/14,3	39,4/60,6/0	<0,001**
Факторы сердечно-сосудистого риска				
Индекс массы тела, кг/м ²	28,0 (24,7-31,5)	28,0 (24,6-31,3)	27,8 (24,7-31,4)	0,950
Избыточная масса тела или ожирение, n (%)	85 (71,4)	15 (71,4)	67 (71,3)	1,000
Сахарный диабет или нарушение толерантности к углеводам, n (%)	15 (12,6)	4 (19,0)	10 (10,6)	0,244
Артериальная гипертензия, n (%)	95 (79,8)	15 (71,4)	78 (83,0)	0,231
Табакокурение, n (%)	67 (56,3)	8 (38,1)	58 (61,7)	0,55
Гиперлипидемия, n (%)	116 (97,5)	21 (100)	91 (96,8)	1,000
Сопутствующие заболевания				
Фибрилляция предсердий, n (%)	3 (2,5)	2 (9,5)	1 (1,1)	0,085
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	78 (69-88)	73 (65-84)	78 (78-89)	0,309
60 < СКФ < 90 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	81 (68)	15 (71,4)	66 (70,2)	1,000
Характеристики ИМ и ЧКВ				
Перенесенный ИМ с зубцом Q, n (%)	87 (73,1)	18 (85,7)	65 (69,1)	0,179
Первичное ЧКВ, n (%)	88 (73,9)	18 (85,7)	67 (71,3)	0,271
Результат ЧКВ (радикальный/условно-радикальный/паллиативный), %	45,4/33,6/21	47,6/33,4/19,0	45,7/33,0/21,3	1,000

Примечание: данные для количественных переменных приведены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей; ** — отмечены межгрупповые различия при p<0,01.

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, ФК — функциональный класс, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Для статистического анализа применялись пакеты программ SPSS 25 и MedCalc. Проверка на нормальность распределения проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка и критерия Колмогорова-Смирнова для одной выборки. Для количественных переменных в качестве описательных статистик приведены медианы и интерквартильный размах (P25-P75), т.к. нормальность распределения в группах не соблюдалась. Сравнение двух групп выполнялось по Манну-Уитни, трех групп — Краскелу-Уоллису. Корреляционные взаимосвязи оценивались с применением коэффициента ранговой корреляции (r) Спирмена. Связь категориальных переменных описана с помощью таблиц сопряженности, межгрупповые различия — с использованием критерия независимости хи-квадрат (χ^2). Для оценки риска проводился однофакторный логистический регрессионный анализ с расчетом отношения шансов (ОШ) и их 95% доверительных интервалов (ДИ). Анализ качества прогноза по отдельным предикторам включал также вычисление площади под ROC-кривыми (Area Under Curve, AUC), расчет оптимальных пороговых значений, чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Прогнозирование клинических исходов с учетом вклада всех значимых показате-

телей проводилось методом пошагового регрессионного логистического анализа. Результаты рассматривались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

СН со сниженной или промежуточной фракцией выброса (ФВ) имели 37% обследованных, хроническую болезнь почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) — 10,1%, ИМ с зубцом Q — 73,1%. У основной доли участников были выявлены такие факторы сердечно-сосудистого риска, как избыточная масса тела, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, табакокурение. Большинство пациентов перенесли первичное ЧКВ, 79% имели радикальный или условно-радикальный результат реваскуляризации (табл. 1). Определены следующие концентрации NGAL и цистатина С: 16,44 нг/мл (13,61-22,0) и 986,91 нг/мл (853,36-1177,99), соответственно. Более высокие значения NGAL выявлялись у пациентов с аневризмой левого желудочка (ЛЖ) (p=0,003) и двухсосудистым поражением коронарных артерий, в то время как наименьшие концентрации имели место при однососудистом поражении (p=0,153). Содержание цистатина С возрастало с выраженностью поражения коронарного русла и было максимальным при трехсосу-

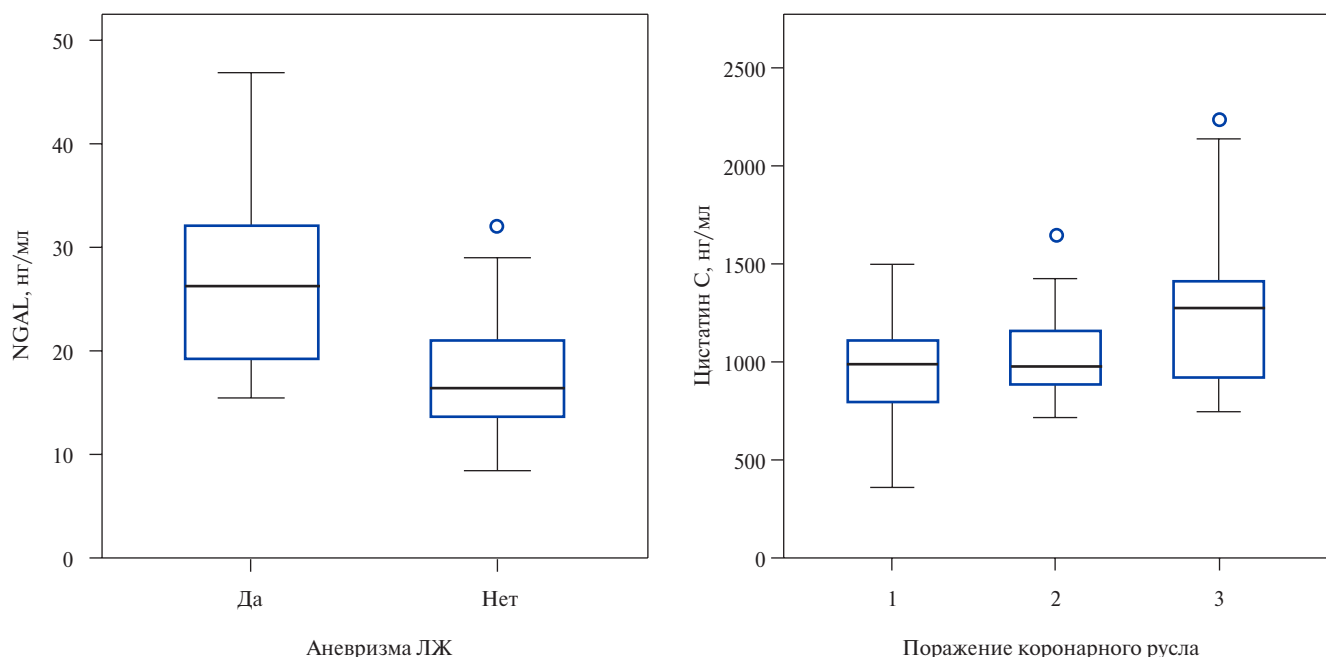


Рис. 1. Содержание изучаемых кардиоренальных биомаркеров в зависимости от наличия аневризмы ЛЖ и поражения коронарного русла.
Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, NGAL — нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин.

Таблица 2

Инструментально-лабораторные показатели пациентов в зависимости от исхода

Показатель	Все пациенты (n=119)	Повторные неблагоприятные сердечно-сосудистые события		p
		Да (n=21)	Нет (n=94)	
Эхокардиографические				
ФВ ЛЖ, %	54 (47-60)	48 (44-55)	55 (48-62)	0,008**
Индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ	1,25 (1,13-1,5)	1,385 (1,09-1,72)	1,19 (1,06-1,38)	0,086
Аневризма ЛЖ, n (%)	8 (6,7)	7 (33,3)	1 (1,1)	<0,001**
ИММ ЛЖ, г/м ²	115,9 (98,3-136,9)	117,5 (83,6-136,0)	114,8 (98,1-136,5)	0,638
СД ЛА, мм рт.ст.	27 (25-30)	28 (25-34)	27 (24,75-30)	0,294
Коронароангиографические				
Поражение коронарных артерий (1/2/3-сосудистое), %	54,6/29,4/16	47,6/42,9/9,5	56,4/26,6/17	0,359
Поражение ствола ЛКА, n (%)	6 (5)	3 (14,3)	2 (2,1)	0,042*
Шкала Syntax, баллы	16 (9-23,5)	21,5 (15,3-29,8)	15 (8-22,13)	0,015*
Биомаркеры				
NGAL, нг/мл	16,44 (13,61-22,0)	24,84 (19,37-27,62)	15,62 (12,92-20,22)	<0,001**
Цистатин С, нг/мл	986,91 (853,36-1177,99)	1026,35 (861,34-1153,94)	973,02 (850,74-1189,49)	0,505
NT-проBNP, пг/мл	237,65 (89,94-523,99)	472,73 (278,34-1180,91)	188,67 (84,3-417,5)	<0,001**

Примечание: данные для количественных переменных приведены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей; * — отмечены межгрупповые различия при $p < 0,05$, ** — при $p < 0,01$.

Сокращения: ИММ — индекс массы миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ЛКА — левая коронарная артерия, СД ЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, NGAL — нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин, NT-проBNP — N-концевой фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида.

дистом поражении ($p=0,012$) (рис. 1). Концентрации NT-проBNP оказались сходными у пациентов с различной степенью коронарного поражения ($p=0,877$). Слабые корреляции продемонстрированы в парах NGAL-NT-проBNP ($r=0,282$, $p=0,002$), NGAL-возраст ($r=0,254$, $p=0,005$); цистатин С значимых корреляций не показал.

За одногодичный период наблюдения неблагоприятные события произошли у 21 пациента, с 4 участниками исследования не удалось связаться. Таким образом, нами были проанализированы результаты 115 наблюдаемых, из которых летальный исход наступил у 2 пациентов (1,7%), госпитализации по поводу нестабильной стенокардии — 12 (10,4%),

Таблица 3

Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа и ROC-анализа для предикторов неблагоприятного прогноза

Предиктор	ОШ (95% ДИ)	p	AUC (95% ДИ)	p
ФВ ЛЖ <50%	4,963 (1,805-13,644)	<0,002	0,734 (0,637-0,832)	<0,001
Поражение ствола ЛКА	7,667 (1,195-49,206)	0,032	0,551 (0,438-0,664)	0,359
Шкала Syntax	1,057 (1,014-1,102)	0,009	0,616 (0,503-0,728)	0,037
Аневризма ЛЖ	46,500 (5,313-406,982)	<0,001	0,667 (0,552-0,783)	0,003
NT-proBNP	1,002 (1,001-1,003)	<0,001	0,761 (0,676-0,847)	<0,001
NGAL	1,238 (1,121-1,366)	<0,001	0,832 (0,746-0,919)	<0,001
Цистатин С	–		0,547 (0,413-0,680)	<0,505

Сокращения: AUC — площадь под кривой, ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, ЛКА — левая коронарная артерия, ОШ — отношение шансов, ФВ — фракция выброса, NGAL — нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин, NT-proBNP — N-концевой фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида.

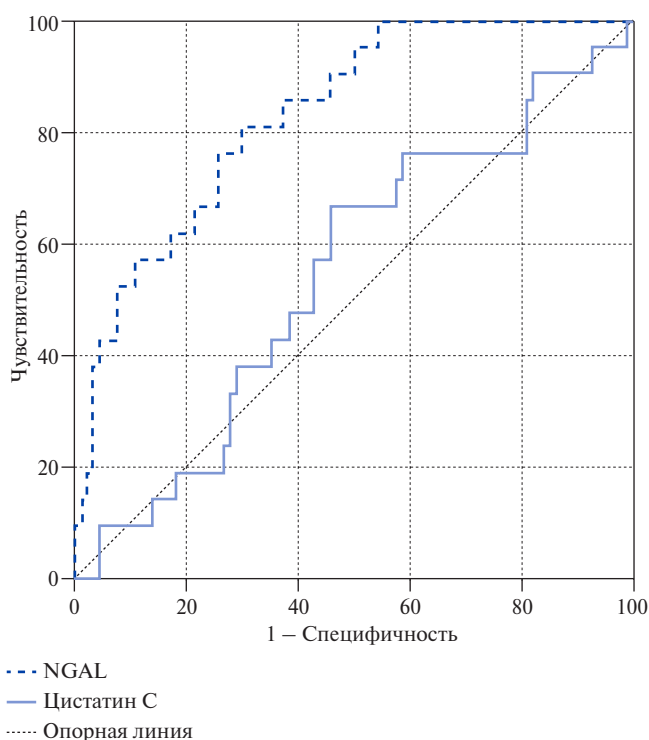


Рис. 2. ROC-кривые для NGAL и цистатина С как предикторов развития конечных точек в течение ближайших 12 мес.

Сокращение: NGAL — нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин.

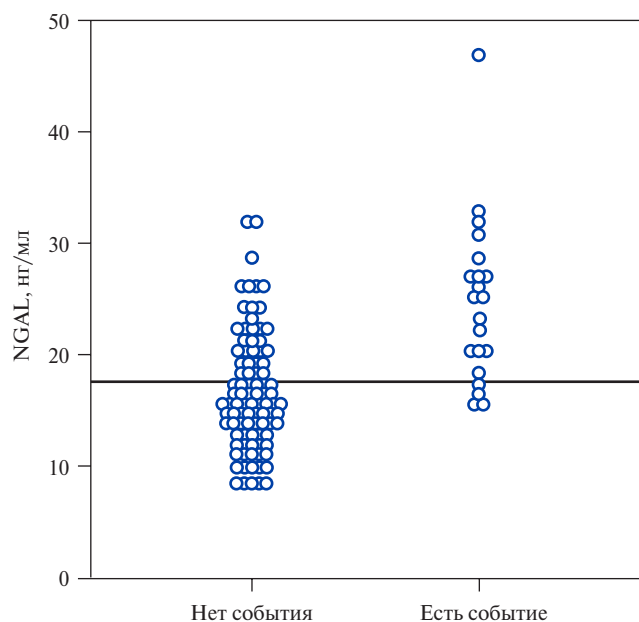


Рис. 3. Зависимость частоты наступления неблагоприятных событий от уровня NGAL (горизонтальной линией отмечено оптимальное пороговое значение маркера).

Сокращение: NGAL — нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин.

декомпенсации СН — 7 (6,1%). У участников исследования с негативными сердечно-сосудистыми событиями преобладала СН с промежуточной ФВ, в то время как у участников без повторных событий — СН с сохраненной ФВ. Наступление конечных точек ассоциировалось с гемодинамически значимым поражением ствола ЛКА, сформированной аневризмой ЛЖ, более высокими концентрациями NT-proBNP и баллом по шкале Syntax (для всех $p < 0,05$). По полу, возрасту, коморбидным состояниям, СКФ, результату ЧКВ пациенты, достигшие конечных точек, и пациенты без повторных событий оказались

сопоставимы (для всех $p > 0,05$). Повышение содержания NGAL отмечалось при неблагоприятном исходе ($p < 0,001$), цистатина С — без значимых различий (табл. 1, 2).

Для выявления предикторов неблагоприятного клинического прогноза параметры, имеющие межгрупповые различия, были включены в однофакторный логистический регрессионный анализ с определением ОШ наступления негативных сердечно-сосудистых событий. Полученные результаты подтвердили статистическую значимость следующих предикторов: ФВ ЛЖ <50%, поражения ствола ЛКА,

Таблица 4
Результаты многофакторного
логистического регрессионного анализа
для модели оценки риска неблагоприятного исхода

Предиктор	B	Exp (B) (95% ДИ)	p
NGAL	0,211	1,235 (1,089-1,401)	0,001
NT-proBNP	0,002	1,002 (1,001-1,004)	0,007
Шкала Syntax	0,063	1,065 (1,001-1,133)	0,048
Аневризма ЛЖ	3,353	28,60 (1,720-475,627)	0,019
Константа	-8,274	–	<0,001

Сокращения: В — регрессионный коэффициент предиктора, ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, NGAL — нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин, NT-proBNP — N-концевой фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида.

наличия аневризмы ЛЖ, балла по шкале Syntax, уровней NT-proBNP и NGAL (табл. 3). Следует отметить, что увеличение концентрации NGAL на 5 нг/мл или NT-proBNP на 50 пг/мл ассоциировано с возрастанием ОШ до 2,91 (1,77-4,76) и 1,11 (1,05-1,16), соответственно.

Наибольшие площади под ROC-кривыми продемонстрировали NGAL, NT-proBNP и ФВ ЛЖ <50%, в то время как для стеноза ствола ЛКА выявлена слабая значимость в качестве предиктора достижения конечных точек исследования (табл. 3). ROC-кривые для изучаемых кардиоренальных биомаркеров приведены на рисунке 2. Оптимальное пороговое значение для NGAL составило 18,75 нг/мл с ОШ=10 (95% ДИ: 3,09-32,45; $p=0,0001$), $Se=81\%$ и $Sp=70\%$. При содержании NGAL $\geq 18,75$ нг/мл конечных точек исследования достигли 17 пациентов ($p<0,001$) (рис. 3). Оптимальное пороговое значение для NT-proBNP составило 268,58 нг/мл с ОШ=7,5 (95% ДИ: 2,33-24,11; $p=0,0007$), $Se=81\%$ и $Sp=64\%$.

Для прогнозирования развития повторных сердечно-сосудистых событий в изучаемой когорте с учетом вклада всех значимых инструментальных и лабораторных предикторов был проведен многофакторный пошаговый регрессионный логистический анализ. В итоговую бинарную модель риска вошли следующие независимые предикторы неблагоприятного прогноза: аневризма ЛЖ, балл по шкале Syntax, уровни NT-proBNP и NGAL (табл. 4). Для полученной модели хи-квадрат составил 48 ($p<0,001$), $-2 \log$ правдоподобие — 61,32, площадь под ROC-кривой = 0,909 (95% ДИ: 0,835-0,977; $p<0,001$).

Обсуждение

В настоящем исследовании проанализирована возможность использования уровней NGAL и цистатина С в плазме крови в качестве предикторов клинического прогноза у пациентов с ХСН и перенесенным ИМ. ОШ наступления неблагоприятных событий составило 10 при превышении опти-

мального порогового значения NGAL 18,75 нг/мл. Полученные результаты согласуются с рядом работ, в которых увеличение концентрации данного маркера ассоциировалось с худшим исходом у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и ХСН [7, 8, 10, 11]. Кроме того, было доложено о связи NGAL с повышенным риском отдаленных случаев ИБС независимо от традиционных факторов риска и других биомаркеров [12].

При проведении нами многофакторного анализа в модель риска оказались включены как NGAL, так и NT-proBNP. В исследовании Labr K, et al. (2018), в котором приняли участие стабильные пациенты с СН преимущественно ишемической этиологии, также было показано, что NGAL, ассоциированный с NT-proBNP, являлся более сильным предиктором первичной конечной точки, чем каждый из маркеров в отдельности [11]. Это подтверждает современную стратегию применения нескольких биомаркеров из различных патогенетических классов с целью улучшения риск-стратификации пациентов. При этом наиболее часто рассматривается добавление новых показателей к уже зарекомендовавшим себя натрийуретическим пептидам.

NGAL, высвобождающийся в восходящей части канальцев петли Генле и собирательных трубочек в ответ на почечное повреждение, рассматривается как потенциальный маркер для диагностики и определения прогноза у пациентов с кардиоренальным синдромом [4]. Помимо этого, образование комплекса между NGAL и матриксной металлопротеиназой 9 определяет его участие в развитии и прогрессировании ССЗ. Влияние NGAL на ферментативную активность матриксной металлопротеиназы 9, являющейся важным медиатором нестабильности атеросклеротической бляшки, сопровождается деградацией внеклеточного матрикса и усугублением ремоделирования сердца [6]. Таким образом, NGAL выполняет не только диагностическую и прогностическую функции, но также служит для более глубокого понимания патофизиологических процессов, определяющих прогрессирование ССЗ.

В нескольких исследованиях были выявлены значимая связь NGAL с показателями атеросклеротического поражения коронарных артерий [13] и его повышение у пациентов с ангиографически подтвержденной ИБС в сравнении с теми пациентами, кто не имел гемодинамически значимого повреждения коронарного русла [14]. Аналогично данным результатам мы обнаружили, что пациенты с однососудистым поражением имели наименьшие концентрации NGAL, а наиболее высокое содержание отмечалось при двухсосудистом поражении, но эти различия не достигали статистической значимости.

Вместе с тем некоторыми авторами представлены противоречивые данные относительно прогности-

ческой роли NGAL, когда его содержание не коррелировало с развитием неблагоприятных событий [9, 13]. В нашем исследовании у более чем половины пациентов отмечалось однососудистое поражение, у трети — двухсосудистое, что оказалось сходным с характером поражения в работе Brankovic M, et al. (2016) [13]. Однако следует учитывать различия в характеристиках изучаемой когорты. В приведенное исследование включались пациенты с ОКС и со стабильной стенокардией, мы же отнесли ОКС к критериям не включения. Напротив, предшествующая СН имела место только у 3,3% участников, нами же СН была отнесена к критериям включения. В этом же исследовании более половины пациентов имели нормальную почечную функцию, а СКФ оказалась выше полученных нами данных и составила 90 (77-98) мл/мин/1,73 м² vs 78 (69-88) мл/мин/1,73 м².

В другой работе Brankovic M, et al. (2018) в когорте пациентов с хронической СН исходные концентрации NGAL были выше при достижении конечной точки, но это различие уменьшалось в течение периода наблюдения [9]. В одной из многофакторных моделей риска, несмотря на наличие связи с клиническими исходами у пациентов в возрасте 60 лет и старше с систолической СН ишемической этиологии, NGAL значимо не добавлял прогностической информации к модели, включающей СКФ и NT-proBNP [15]. Одним из факторов, влияющих на расхождение результатов и накладывающих определенные ограничения для широкого применения NGAL, может являться выбор коммерческого анализа. Кроме того, необходимо четко определять конечные точки, которые будут отвечать на поставленные клинические вопросы.

Концентрации другого изучаемого биомаркера почечной дисфункции и сердечно-сосудистых осложнений — цистатина С — существенно возрастали с выраженностью поражения коронарного русла. Однако статистически значимой ассоциации с прогнозом в нашей работе цистатин С не проявил. Данный маркер принадлежит к семейству ингибиторов цистеиновых протеаз и считается чувствительным показателем клубочковой фильтрации [4]. По результатам отечественного исследования, в котором был проведен сравнительный анализ формул оценки почечной функции для определения клинических исходов в отдаленном постинфарктном периоде, основанная на уровне цистатина С формула имела наибольшую прогностическую ценность только при наличии СД 2 типа, в то время как в отсутствие СД большую эффективность показала формула СКД-EPI [16]. В той же работе цистатин С не был включен

в модели риска у пациентов с ИМ при проведении многофакторного анализа. В зарубежном исследовании с 3-летним периодом наблюдения у пациентов со стабильной стенокардией, которым выполнялось ЧКВ, также не была выявлена существенная связь между содержанием цистатина С и долгосрочной смертностью [7]. В другой работе, несмотря на более высокие уровни маркера у пациентов с негативными сердечно-сосудистыми событиями, ROC-анализ не подтвердил предсказательное значение в течение 6-мес. периода наблюдения [8].

В некоторых же исследованиях цистатин С, напротив, оказался предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с СН и ИБС [9, 13, 17]. Однако в сравнении с нашей работой в большинстве приведенных исследований пациенты были старше, среди них преобладало снижение систолической функции, были выше распространенность СД, умеренной или выраженной почечной дисфункции [9, 17], что и обусловило имеющиеся расхождения результатов.

Данные литературы подтверждают несомненное участие NGAL и цистатина С в патофизиологии ССЗ, однако на сегодняшний день ограничено и спорно остаются освещены вопросы их применения при стабильном течении СН и ИБС, на чем мы и сосредоточили внимание в проведенном исследовании. Однако в представленной работе проводилось однократное измерение концентраций NGAL, цистатина С и NT-proBNP, что не позволяет проанализировать прогностическую ценность их серийных измерений. Кроме того, дизайн исследования не предполагал определение биомаркеров других патогенетических классов с потенциальным прогностическим значением у пациентов с СН и перенесенным ИМ, которые могли бы повлиять на полученные нами результаты. Необходимо дальнейшее изучение данных маркеров как возможных терапевтических мишеней для определения их места в клинической практике.

Заключение

В представленной работе нейтрофильный NGAL продемонстрировал прогностическое значение в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение одногодичного периода наблюдения в когорте пациентов с СН и перенесенным первичным ИМ с выполнением ЧКВ. Цистатин С значимой связи с прогнозом в данной когорте не показал.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках НИОКР в ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Литература/References

1. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russ J Cardiol.* 2017;141(1):7-81. (In Russ.) Рабочая группа по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского Общества кардиологов (ESC). Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал.* 2017;141(1):7-81. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
2. Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome: An Overview. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(5):382-90. doi:10.1053/j.ackd.2018.08.004.
3. Zannad F, Rossignol P. Cardiorenal Syndrome Revisited. *Circulation.* 2018;138(9):929-44. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028814.
4. van Veldhuisen DJ, Ruilope LM, Maisel AS, et al. Biomarkers of renal injury and function: diagnostic, prognostic and therapeutic implications in heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(33):2577-85. doi:10.1093/eurheartj/ehv588.
5. Nikiforova TA, Shchekochikhin DYU, Kopylov FYU, et al. Prognostic value of biomarkers in chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Ter Arkh.* 2016;88(9):102-5. (In Russ.) Никифорова Т.А., Щечкочихин Д.Ю., Копылов Ф.Ю. и др. Прогностическое значение биомаркеров при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Терапевтический архив.* 2016;88(9):102-5. doi:10.17116/terarkh2016889102-105.
6. Sivalingam Z, Larsen SB, Grove EL, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a risk marker in cardiovascular disease. *Clin Chem Lab Med.* 2017;56(1):5-18. doi:10.1515/cclm-2017-0120.
7. Bachorzewska-Gajewska H, Tomaszuk-Kazberuk A, Jarocka I, et al. Does Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Have Prognostic Value in Patients with Stable Angina Undergoing Elective PCI? A 3-Year Follow-Up Study. *Kidney Blood Press Res.* 2013;37(4-5):280-5. doi:10.1159/000350155.
8. Ito M, Doi K, Takahashi M, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts major adverse cardiovascular events after cardiac care unit discharge. *J Cardiol.* 2016;67(2):184-91. doi:10.1016/j.jjcc.2015.05.010.
9. Brankovic M, Akkerhuis KM, van Boven N, et al. Patient-specific evolution of renal function in chronic heart failure patients dynamically predicts clinical outcome in the Bio-SHIFT study. *Kidney Int.* 2018;93(4):952-60. doi:10.1016/j.kint.2017.09.013.
10. Kunutsor SK, Flores-Guerrero JL, Kiener LM, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and risk of cardiovascular disease: Findings from the PREVEND prospective cohort study. *Clin Chim Acta.* 2018;486:66-75. doi:10.1016/j.cca.2018.07.034.
11. Lábr K, Špinar J, Pařenica J, et al. Renal functions and prognosis stratification in chronic heart failure patients and the importance of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(6):1865-77. doi:10.1159/000495819.
12. Chong JH, Prince RL, Thompson PL, et al. Association between plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cardiac disease hospitalizations and deaths in older women. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(1):e011028. doi:10.1161/JAHA.118.011028.
13. Brankovic M, Akkerhuis KM, Buljubasic N, et al. Plasma cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in relation to coronary atherosclerosis on intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: Impact of kidney function (ATHEROREMO-IVUS study). *Atherosclerosis.* 2016;254:20-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.09.016.
14. Soylu K, Aksan G, Nar G, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are correlated with the complexity and the severity of atherosclerosis in acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol.* 2015;15(16):450-5. doi:10.5152/akd.2014.5513.
15. Nymo SH, Ueland T, Askevold ET, et al. The association between neutrophil gelatinase-associated lipocalin and clinical outcome in chronic heart failure: results from CORONA. *J Intern Med.* 2012;271(5):436-43. doi:10.1111/j.1365-2796.2011.02503.x.
16. Karetnikova VN, Osokina AV, Evseeva MV, et al. Renal function estimation formulas in predicting long-term cardiovascular outcomes in patients with myocardial infarction concurrent with diabetes mellitus. *Ter Arkh.* 2016;88(4):35-40. (In Russ.) Каретникова В.Н., Осокина А.В., Евсеева М.В. и др. Формулы оценки функции почек при прогнозировании отдаленных сердечно-сосудистых исходов у больных инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом. *Терапевтический архив.* 2016;88(4):35-40. doi:10.17116/terarkh201688435-40.
17. Zamora E, Lupon J, de Antonio M, et al. Long-term Prognostic Value for Patients with Chronic Heart Failure of Estimated Glomerular Filtration Rate Calculated with the New CKD-EPI Equations Containing Cystatin C. *Clin Chem.* 2014;60(3):481-9. doi:10.1373/clinchem.2013.212951.