

## РОЛЬ СЫВОРОТОЧНОГО NGAL В ОЦЕНКЕ ГОСПИТАЛЬНОГО ПРОГНОЗА У МУЖЧИН С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Каретникова В. Н.<sup>1,2</sup>, Осокина А. В.<sup>1,2</sup>, Евсеева М. В.<sup>2</sup>, Груздева О. В.<sup>1</sup>, Зыков М. В.<sup>1,2</sup>, Калаева В. В.<sup>1</sup>, Кашталап В. В.<sup>1,2</sup>, Шафранская К. С.<sup>1</sup>, Хрячкова О. Н.<sup>1</sup>, Барбараш О. Л.<sup>1,2</sup>

**Цель.** Оценить клиническую значимость сывороточного NGAL у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) в зависимости от наличия осложнений госпитального периода.

**Материал и методы.** В исследование включено 260 мужчин с ИМпST, госпитализированных в сроки до 24 часов от момента развития клинических симптомов заболевания. Определение концентрации сывороточного NGAL (нг/мл, sNGAL) на 1-е и 12-е сутки от госпитализации проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора Hycult® biotech (США), регистрацию результатов проводили на планшетном ридере "УНИПЛАН" (НПФ "ПИКОН", Россия). На этапе стационарного лечения проводилась регистрация конечных точек — проявлений коронарной недостаточности (развитие ранней постинфарктной стенокардии, рецидива ИМ), степени острой сердечной недостаточности (Killip I-IV классов), класса хронической сердечной недостаточности (по NYHA), госпитальной летальности.

**Результаты.** Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наступления конечных точек на госпитальном этапе. Неблагоприятный госпитальный исход (наличие хотя бы одной конечной точки) выявлен у 83 (32%) пациентов. Уровень биомаркера почечного повреждения sNGAL, оцененный на 1-е сутки не выявил различий между группами с неблагоприятным и благоприятным течением ИМ в госпитальном периоде, на 12-е сутки концентрация sNGAL оказалась достоверно выше в группе с неблагоприятным исходом — 2,1 нг/мл (1,44; 2,8) vs 1,55 нг/мл (1,11; 2,3),  $p=0,033$ . Однофакторный анализ показал значимость для развития неблагоприятного исхода в госпитальном периоде наличия сахарного диабета 2 типа, возраста >60 лет, факта снижения скорости клубочковой фильтрации в течение госпитализации, повышение sNGAL на 12-е сутки. По результатам многофакторного анализа — увеличение возраста на 1 год повышает вероятность неблагоприятного исхода на 14%, повышение уровня sNGAL на 12-е сутки ИМ увеличивает шансы развития неблагоприятного исхода в 3,2 раза. Уровень sNGAL  $\geq 1,046$  нг/мл ассоциировался с осложненным течением госпитального периода ИМ.

**Заключение.** Уровень sNGAL, оцененный на 1-е сутки ИМ, не имел прогностической ценности в отношении осложнений госпитального периода, однако концентрация sNGAL на 12-е сутки ассоциировалась с уже имеющимися неблагоприятными исходами, выступая в качестве маркера тяжести ИМ.

Российский кардиологический журнал 2015, 6 (122): 61–67  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-06-61-67>

**Ключевые слова:** NGAL, инфаркт миокарда, госпитальный прогноз.

<sup>1</sup>ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАН, Кемерово; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия МЗ РФ, Кемерово, Россия.

Каретникова В. Н.\* — д.м.н., заведующая лабораторией патологии кровообращения, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Осокина А. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории патологии кровообращения, Евсеева М. В. — аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Груздева О. В. — к.м.н., заведующая лабораторией исследований гомеостаза, Зыков М. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, Калаева В. В. — врач-кардиолог отделения кардиологии, Кашталап В. В. — к.м.н., заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, Шафранская К. С. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, Хрячкова О. Н. — м.н.с. лаборатории клеточных технологий, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, директор, заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tori1071@mail.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИА — индекс атерогенности, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИМТ — индекс массы тела, КАГ — коронароангиография, КШ — коронарное шунтирование, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОПП — острое повреждение почек, ОСН — острая сердечная недостаточность, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ТЛТ — тромболитическая терапия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭхоКГ — эхокардиография, NGAL — neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

Рукопись получена 30.07.2014

Рецензия получена 12.08.2014

Принята к публикации 19.08.2014

## ROLE OF THE SERUM NGAL FOR ASSESSMENT OF HOSPITAL PROGNOSIS IN MEN WITH ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

Karetnikova V. N.<sup>1,2</sup>, Osokina A. V.<sup>1,2</sup>, Evseeva M. V.<sup>2</sup>, Gruzdeva O. V.<sup>1</sup>, Zykov M. V.<sup>1,2</sup>, Kalaeva V. V.<sup>1</sup>, Kashtalap V. V.<sup>1,2</sup>, Shafranskaya K. S.<sup>1</sup>, Khryachkova O. N.<sup>1</sup>, Barbarash O. L.<sup>1,2</sup>

**Aim.** To evaluate clinical significance of serum NGAL in ST elevation myocardial infarction (STEMI) patients in relation with the occurrence of in-hospital period complications.

**Material and methods.** Totally 260 men included with STEMI, hospitalized in 24 hours after the onset of clinical symptoms of the disease. The measurement of serum NGAL concentration (ng/ml, sNGAL) at 1st and 2nd day of hospitalization was done with the hard-phase immune-enzyme analysis by Hycult® biotech assay (USA), registration was done on the plain reader "UNIPLAN" (SPF "PIKON", Russia). At the stage of in-hospital treatment we registered endpoints — signs of coronary failure (early post infarction angina, recurrent MI), grade of acute coronary failure (Killip I-IV class), grade of chronic heart failure (by NYHA), hospital mortality.

**Results.** Patients were selected into 2 groups depending on the endpoints

occurrence at hospital stage. Adverse hospital outcome (at least one endpoint) was found in 83 (32%) patients. The level of renal damage sNGAL, measured on the 1st day did not reveal any difference between groups with adverse or benign course of MI in hospital, and on 12th day the sNGAL concentration was significantly higher in group with adverse course — 2,1 ng/ml (1,44; 2,8) vs 1,55 ng/ml (1,11; 2,3),  $p=0,033$ . Monofactor analysis showed significance for adverse outcome, the factors as 2nd type diabetes, age >60 y., the fact of glomerular filtration rate decline during hospitalization, increase of sNGAL by 12th day. By the result of multifactor analysis — increase of the age by 1 year increases the chance of adverse outcome by 14%, increase of sNGAL by 12th day of MI increases adverse outcome chance by 3,2 times. the level of sNGAL  $\geq 1,046$  ng/ml associated with complicated course of in-hospital MI period.

**Conclusion.** The level of sNGAL, measured on 1st day of MI did not have prognostic value for the inhospital complications, however concentration of sNGAL on 12th day was associated with already occurred adverse outcomes, being a marker of MI severity.

**Key words:** NGAL, myocardial infarction, hospital outcomes.

<sup>1</sup>FSBI Scientific-Research Institute of Complex Cardiovascular Problems SD RAS, Kemerovo; <sup>2</sup>SBEI HPE Kemerovo State Medical Academy HM RF, Kemerovo, Russia.

**Russ J Cardiol 2015, 6 (122): 61–67**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-06-61-67>

Оценка риска неблагоприятных исходов у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) составляет одну из основных задач современной кардиологии и предполагает анализ не только анамнестических данных, характеристик индексного коронарного события, но и учет возникающих или прогрессирующих органных поражений, которые могут осложнять течение заболевания.

У больных ИМпST, в частности, существенно возрастает риск острого повреждения почек (ОПП) [1], обусловленный комплексом гемодинамических расстройств, использованием рентгенконтрастных методов диагностики и лечения. Верификация ОПП, как правило, основана на определении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и/или клиренса креатинина в динамике, однако особую ценность на современном этапе диагностики и прогнозирования исходов ИМ приобретают биомаркеры, обеспечивающие возможность “раннего” прогнозирования и обладающие универсальностью, в частности, отражающие не только факт поражения почек или тяжесть коморбидной патологии, но и сердечно-сосудистый риск.

На роль такого маркера может претендовать ассоциированный с нейтрофильной желатиназой липокалин (neutrophil gelatinase-associated lipocalin — NGAL), рассматриваемый в качестве одного из наиболее точных маркеров острого повреждения почек [2]. Однако данные относительно его ценности у больных ИМпST весьма ограничены. Очевидна ценность изучения клинических и прогностических возможностей сывороточного (s) NGAL у данной категории больных.

Целью настоящего исследования явилась оценка клинической значимости сывороточного NGAL у больных ИМпST в зависимости от наличия осложнений госпитального периода.

### Материал и методы

С 2008 по 2010гг на базе Кемеровского кардиологического диспансера проводилось регистровое исследование острого коронарного синдрома (ОКС) с подъемом сегмента ST, основанное на принципе ведения российского регистра острого коронарного синдрома “РЕКОРД” [3].

Протокол исследования соответствовал стандартам локального этического комитета Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, разрабо-

танным в соответствии с Хельсинской декларацией с поправками 2000г и “Правилами клинической практики в Российской Федерации”. Все участники исследования подписывали добровольное информированное согласие соответствующей формы на участие в исследовании.

В исследование было включено 260 мужчин с ИМпST, госпитализированных в период с января 2008 по декабрь 2010гг в сроки до 24 часов от момента развития клинических симптомов заболевания.

Диагноз ИМпST устанавливался при наличии как минимум двух критериев из перечисленных ниже, обязательным из которых являлось повышение биохимических маркеров некроза миокарда:

- 1) клинические данные (ангинозный болевой синдром в грудной клетке длительностью более 20 минут);
- 2) электрокардиографические данные (подъем сегмента ST на 1 мм и более, выявленный не менее чем в двух смежных отведениях или впервые возникшая полная блокада левой ножки пучка Гиса;
- 3) биохимические показатели (повышение уровня сердечного тропонина Т и/или МВ-изоформы креатинфосфокиназы).

Критериями исключения из исследования явились: возраст пациента моложе 18 лет, женский пол, ИМ, осложнивший чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или коронарное шунтирование (КШ), психические заболевания, сопутствующая патология, значительно влияющая на исходы и прогноз: онкологические заболевания, терминальная гепатоцеллюлярная недостаточность, острые инфекционные заболевания или обострение хронических.

Схема обследования для всех пациентов включала сбор анамнеза, физикальное обследование, запись ЭКГ в 16-ти отведениях, проведение эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) с оценкой фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и зон нарушения локальной сократимости, забор крови для определения уровня тропонина Т, креатинфосфокиназы общей и ее МВ-изоформы, а также уровня гемоглобина, креатинина, глюкозы, общего холестерина и липидного спектра, сывороточного NGAL (липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов).

Определение концентрации сывороточного NGAL (нг/мл, sNGAL) на 1-е и 12-е сутки от госпитализации проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора Nuscult® biotech (США), регистрацию результатов проводили

Таблица 1

Общая характеристика больных, включенных в исследование [Ме (25-й; 75-й percentile), n (%)]

Показатели	Группа I (Мужчины с благоприятным госпитальным исходом) n=177	Группа II (Мужчины с неблагоприятным госпитальным исходом) n=83	p
Возраст (лет)	57 (50; 62)	60 (53; 68)	0,002
Пациенты старше 60 лет, n (%)	57 (32,2)	39 (47)	0,021
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	27,4 (25; 30,1)	27 (23,5; 30,7)	0,62
ИМТ >25 (кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	134 (75,5)	52 (62,2)	0,073
СД 2 типа, n (%)	10 (5,6)	13 (15,6)	0,008
Артериальная гипертензия, n (%)	138 (77,9)	72 (86,7)	0,09
Гиперхолестеринемия, n (%)	36 (20,3)	19 (22,9)	0,53
Курение, n (%)	112 (63,3)	52 (62,2)	0,92
ОНМК в анамнезе, n (%)	9 (5)	10 (12)	0,044
Семейный анамнез ИБС, n (%)	49 (27,7)	14 (16,8)	0,03
Стенокардия в анамнезе, n (%)	65 (36,7)	42 (50,6)	0,034
ПИКС, n (%)	30 (17)	15 (18)	0,82
ХСН в анамнезе, n (%)	22 (12,4)	16 (19,3)	0,14
ФВ ЛЖ (%)	50 (45; 57)	50 (42; 55)	0,16
ФВ ЛЖ <40%, n (%)	66 (37,3)	17 (20,5)	0,066
ХБП в анамнезе, n (%)	68 (38,4)	46 (55,4)	0,010
Подагра, n (%)	18 (10,2)	9 (10,8)	0,90
Характеристика ИМ при поступлении в стационар			
ИМ передней локализации, n (%)	80 (45,2)	43 (51,8)	0,31
Killip I, n (%)	169 (95,5)	56 (67,4)	0,0000
Killip II-IV, n (%)	8 (4,5)	27 (32,5)	0,0000
ЧКВ	143 (80,8)	59 (71,1)	0,079
КАГ	174 (98,3)	82 (98,8)	0,76
Медикаментозная терапия в стационаре			
Аспирин	82 (46,3)	29 (34,9)	0,93
Клопидогрель	11 (6,2)	6 (7,2)	0,31
β-блокаторы	80 (45,2)	25 (30,1)	0,31
иАПФ	66 (37,3)	24 (28,9)	0,59
Антагонисты рецепторов к ангиотензину II	6 (3,4)	3 (3,6)	0,57
Статины	77 (43,5)	21 (25,3)	0,041
Нитраты	12 (6,8)	6 (7,2)	0,41
Диуретики	9 (5)	8 (9,6)	0,027
Антагонисты альдостероновых рецепторов	22 (12,4)	6 (7,2)	0,58
Блокаторы кальциевых каналов	45 (25,4)	17 (20,5)	0,64
Антиаритмические препараты	11 (6,2)	5 (6,02)	0,56

**Сокращения:** ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ИМ — инфаркт миокарда.

на планшетном ридере “УНИПЛАН” (НПФ “ПИКОН”, Россия). Референсные значения sNGAL составили менее 0,4 нг/мл.

Для расчета СКФ использована формула MDRD [4] с учетом уровня сывороточного креатинина, оцененного при поступлении больного в стационар, а также в динамике, включая значение на момент выписки (10-14-е сутки). При этом регистрировали случаи снижения СКФ до уровня менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Диагноз сахарного диабета (СД), хронической болезни почек (ХБП) устанавливали на основании

данных анамнеза, а также анализа амбулаторных карт пациентов и оценки показателей углеводного обмена, а также креатинина с расчетом СКФ в период индексной госпитализации.

Для всех пациентов при поступлении в клинику был определен метод реперфузионной терапии: проведение ЧКВ (ангиопластика и/или стентирование) симптомсвязанной коронарной артерии, тромболитическая терапия (ТЛТ). Реперфузионная терапия не проводилась при наличии общепринятых противопоказаний или технических ограничений.

**Таблица 2**  
**Клинико-anamнестические характеристики мужчин с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от исходов госпитального периода, [Me (25-й; 75-й percentile), n (%)]**

Показатели	n=260
Возраст (лет)	57 (51; 64)
Пациенты старше 60 лет, n (%)	96 (37)
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	27,4 (24,7; 30,2)
ИМТ >25 (кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	186 (71,5)
СД 2 типа, n (%)	23 (8,8)
Артериальная гипертензия, n (%)	210 (80,7)
Гиперхолестеринемия, n (%)	55 (21,1)
Курение, n (%)	164 (63)
ОНМК в анамнезе, n (%)	19 (7,3)
Семейный анамнез ИБС, n (%)	63 (24,2)
Стенокардия в анамнезе, n (%)	107 (41,1)
ПИКС, n (%)	45 (17,3)
ХСН в анамнезе, n (%)	38 (14,6)
ФВ ЛЖ (%)	50 (45; 56)
ФВ ЛЖ <40%, n (%)	38 (14,6)
Заболевание почек в анамнезе, n (%)	114 (43,8)
Подагра, n (%)	27 (10,4)
ИМ передней локализации, n (%)	123 (47,3)
Killip I, n (%)	225 (86,5)
Killip II-IV, n (%)	35 (13,5)
ЧКВ, n (%)	202 (77,7)
Регулярный прием препаратов до госпитализации	
Аспирин, n (%)	111 (42,7)
Клопидогрель, n (%)	17 (6,5)
β-блокаторы, n (%)	105 (40,4)
иАПФ, n (%)	90 (34,6)
Антагонисты рецепторов к ангиотензину II, n (%)	9 (3,4)
Статины, n (%)	98 (37,7)
Нитраты, n (%)	18 (6,9)
Диуретики, n (%)	17 (6,5)
Антагонисты альдостероновых рецепторов, n (%)	28 (10,7)
Блокаторы Са каналов, n (%)	62 (23,8)
Антиаритмические препараты, n (%)	16 (6,1)

**Сокращения:** ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ИМ — инфаркт миокарда, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

На этапе стационарного лечения проводилась оценка проявлений коронарной недостаточности (развитие ранней постинфарктной стенокардии, рецидива ИМ), степени острой сердечной недостаточности (ОСН по классификации Killip I-IV классов), класса хронической сердечной недостаточности (ХСН по NYHA), госпитальной летальности.

В исследование включено 260 мужчин; для исключения возможных гендерных влияний на исходы ИМ

женщины в исследование не включались. Средний возраст пациентов — 57 (51–64) лет. Диагноз СД верифицирован у 23 (8,8%) пациентов на основании данных анамнеза, лабораторных показателей: гликемии натощак и постпрандиальной.

В общей группе пациентов преобладали факторы сердечно-сосудистого риска: артериальная гипертензия (80,7%), избыточная масса тела (71,5%), курение (63%). Медикаментозное лечение до поступления в стационар представлено в таблице 1.

ИМ передней локализации диагностирован в 47,3% случаев, по наличию признаков ОСН преобладали пациенты с Killip I (86,5%) .

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы SPSS версии 16.0 (США). Для анализа различий частот использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. Расчет отношения шансов с 95% доверительным интервалом (OR±95% ДИ) проводился при выборе соответствующей опции в программе. Две независимые группы по количественному признаку сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни. Критерий Краскела-Уоллиса использован для сравнения нескольких независимых групп. Для выявления независимых предикторов развития неблагоприятных исходов выбран метод логистической регрессии. Различия считались достоверными при уровне статистической значимости (p) менее 0,05.

### Результаты

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наступления конечных точек (рецидива ИМ, ранней постинфарктной стенокардии, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), летальных исходов) на госпитальном этапе. Неблагоприятный госпитальный исход (наличие хотя бы одной конечной точки) выявлен у 83 (32%) пациентов, у 177 (68%) больных не отмечено осложнений в период стационарного этапа лечения — благоприятный госпитальный исход (табл. 2).

Полученные данные показывают, что в группе пациентов с неблагоприятным исходом преобладали больные старше 60 лет (47% vs 32,2%, p=0,002). В этой же группе достоверно чаще индексному ИМ предшествовали в анамнезе ОНМК (12% vs 5%, p=0,044), клиника стенокардии (50,6% vs 36,7%, p=0,034), чаще были диагностированы заболевания почек на амбулаторном этапе (55,4% vs 38,4%, p=0,01).

Пациентов с наличием СД 2 типа отмечено в 2,8 раза больше в группе с неблагоприятным исходом по сравнению с группой благоприятного течения ИМ (15,6% vs 5,6%, p=0,008).

Явления ОСН по Killip II-IV класса в 7 раз чаще диагностированы в группе пациентов с неблагоприятным исходом ИМ (32,5% vs 4,5%, p<0,05).

Таблица 3

## Данные лабораторных исследований [Ме (25-й; 75-й percentile), n (%)]

Показатели	Группа I Благоприятный госпитальный исход n=177	Группа II Неблагоприятный госпитальный исход n=83	p
Холестерин, ммоль/л	5,2 (4,3; 5,8)	5 (4,3; 5,7)	0,67
ЛПВП, ммоль/л	1,4 (0,9; 1,2)	1,1 (0,9; 1,2)	0,18
ЛПНП, ммоль/л	2,9 (2,2; 3,8)	2,7 (2,3; 3,3)	0,29
ТГ, ммоль/л	1,8 (1,4; 2,4)	1,6 (1,2; 2,4)	0,30
ИА	3,8 (2,9; 4,7)	3,4 (2,7; 4,5)	0,19
Гемоглобин, г/л	142 (134; 151)	144 (137; 152)	0,38
Анемия, n (%)	25 (14,1)	9 (10,8)	0,46
Протеинурия, n (%)	27 (15,2)	13 (15,6)	0,82
Глюкоза, ммоль/л	6,2 (5,8; 6,7)	7,8 (7,1; 10,6)	0,049
Креатинин крови до КАГ, мкмоль/л	97 (86; 108)	97 (87; 107)	0,82
Креатинин крови после КАГ, мкмоль/л	91,5 (81; 112)	120 (115; 128)	0,051
Креатинин крови перед выпиской, мкмоль/л	93 (83; 106)	99 (90; 110)	0,023
СКФ по MDRD, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	74,2 (63,9; 86,6)	73,7 (62,1; 86,1)	0,87
Увеличение СКФ в течение госпитализации, n (%)	22 (12,4)	11 (13,2)	0,15
Уменьшение СКФ в течение госпитализации, n (%)	8 (4,5)	15 (8)	0,0003
СКФ <60 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> пред выпиской, n (%)	27 (12,4)	11 (13,2)	0,15
NGAL 1-е сутки, нг/мл	1,36 (0,26; 2,27)	1,53 (1,19; 2,26)	0,32
NGAL 12-е сутки, нг/мл	1,55 (1,11; 2,3)	2,1 (1,44; 2,8)	0,033

**Сокращения:** ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ТГ — триглицериды, ИА — индекс атерогенности, КАГ — коронароангиография, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

При сравнении обеих групп по назначению медикаментозной терапии в госпитальном периоде отмечено более частое использование диуретиков (9,6% vs 5%,  $p=0,027$ ), а также менее частое назначение статинов (43,5% vs 25,3%  $p=0,041$ ) в группе с неблагоприятным исходом, в остальном проводимая терапия не различалась. Выявленные различия в назначении диуретической терапии можно объяснить большим числом пациентов с Killip II-IV класса в группе с неблагоприятным исходом.

Исследуемые группы также различались по клинико-лабораторным показателям (табл. 3).

Уровень глюкозы крови при поступлении оказался выше в группе пациентов с неблагоприятным исходом по сравнению с благоприятным течением госпитального периода ИМ — 7,8 ммоль/л (7,1; 10,6) vs 6,2 ммоль/л (5,8; 6,7),  $p=0,04$ .

Среднее значение креатинина крови в течение госпитализации (116 мкмоль/л vs 105,5 мкмоль/л,  $p=0,009$ ), а также при выписке из стационара было выше в группе больных с неблагоприятным исходом (99 мкмоль/л vs 93 мкмоль/л,  $p=0,023$ ).

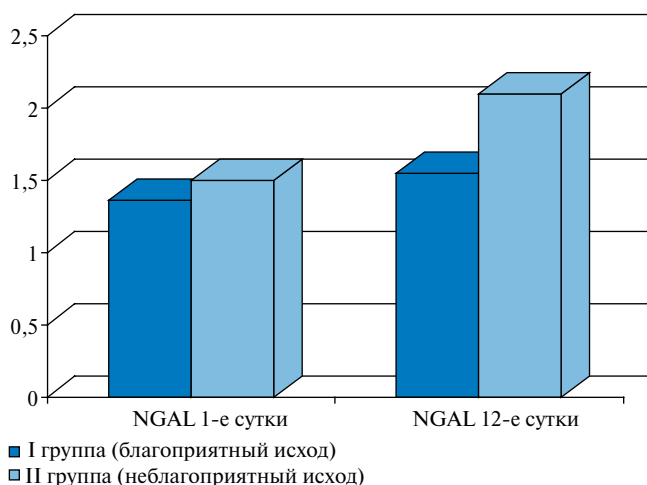
Снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> в течение госпитального периода в 2 раза чаще наблюдалось в группе пациентов с неблагоприятным исходом (8% vs 4,2%,  $p=0,0003$ ).

Уровень биомаркера почечного повреждения sNGAL, оцененный на 1-е сутки, не выявил различий между группами с неблагоприятным и благоприят-

Таблица 4

## Корреляционные связи клинико-anamнестических параметров с уровнем sNGAL, оцененным на 12-е сутки ИМnST

Параметры	sNGAL 12-е сутки
Заболевание почек в анамнезе	$r=0,33$ , $p=0,009$
ФВ ЛЖ <40%	$r=0,26$ , $p=0,04$
Ранняя постинфарктная стенокардия	$r=0,32$ , $p=0,012$
Гликемия натощак на 2-е и 3-е сутки ИМ	$r=0,33$ , $p=0,051$



**Рис. 1.** Концентрация sNGAL (нг/мл) на 1-е и 12-е сутки ИМnST в группах с благоприятным и неблагоприятным исходами госпитального периода.



Таблица 5

**Факторы, способствующие развитию неблагоприятного госпитального исхода ИМпСТ у мужчин, по данным логистического регрессионного анализа**

Показатели	ОШ	95% ДИ	p
<b>Однофакторный анализ</b>			
Возраст >60 лет	1,86	1,09-3,19	0,022
Снижение СКФ в течение госпитализации	1,7	1,0-2,9	0,035
СД 2 типа	1,78	1,0-3,19	0,049
sNGAL на 12-е сутки	9,8	1,2-119	0,047
<b>Многофакторный анализ</b>			
Возраст >60 лет	1,14	1,10-1,19	0,037
sNGAL на 12-е сутки	3,2	1,4-7,8	0,048

ным течением ИМ в госпитальном периоде, на 12-е сутки концентрация sNGAL оказалась достоверно выше в группе с неблагоприятным исходом — 2,1 нг/мл (1,44; 2,8) vs 1,55 нг/мл (1,11; 2,3),  $p=0,033$  (рис. 1).

Проведенный корреляционный анализ показал наличие прямой, положительной связи между уровнем маркера почечного повреждения NGAL, оцененным на 12-е сутки ИМ и наличием ХБП в анамнезе, ранней постинфарктной стенокардией, систолической дисфункцией левого желудочка (ФВ <40%, табл. 4).

Прогностическая значимость ряда клинико-анамнестических параметров для развития неблагоприятного исхода в госпитальном периоде оценена методом логистической регрессии.

Проведенный однофакторный анализ показал значимость для развития неблагоприятного исхода в госпитальном периоде наличия СД 2 типа, возраста >60 лет, факта снижения СКФ в течение госпитализации, повышение sNGAL на 12-е сутки (табл. 5). Так, факт снижения СКФ в динамике госпитального периода отражал увеличение числа неблагоприятных исходов в 1,9 раза, наличие СД 2 типа — в 1,8 раза, а повышение уровня sNGAL (оцененного на 12-е сутки госпитализации) ассоциировалось с 10-кратным увеличением частоты выявления осложнений госпитального периода.

Методом многофакторной логистической регрессии определена совокупность предикторов, значимо влияющих на вероятность наступления неблагоприятного исхода у больных ИМпСТ. Предикторы, показавшие влияние на наступление неблагоприятного исхода в госпитальном периоде по результатам однофакторной логистической регрессии, включались в итоговую модель методом прямого пошагового отбора. Определены значимые показатели в модели: увеличение возраста на 1 год повышает вероятность наступления неблагоприятного исхода на 14%, повышение уровня sNGAL на 12-е сутки ИМ увеличивает шансы развития неблагоприятного исхода в 3,2 раза (табл. 5).

Проводился ROC-анализ влияния уровня sNGAL на риск неблагоприятных госпитальных исходов. Площадь под ROC-кривой составила 0,703 (ДИ 0,43-0,97), что позволяет сделать вывод о хорошем качестве модели прогнозирования риска неблагоприятных исходов при повышении sNGAL в госпитальном периоде. Установлен значимый уровень sNGAL  $\geq 1,046$  нг/мл, который ассоциировался с осложненным течением госпитального периода ИМ.

#### Обсуждение

Значение sNGAL в качестве маркера острого повреждения почек не вызывает сомнений [5], продемонстрирована его роль и в определении тяжести почечного повреждения. Так, по данным ряда авторов, повышенный уровень этого маркера можно рассматривать в качестве одного из показаний к проведению гемодиализа [6]. Кроме того, ранее выявлена независимая ассоциация sNGAL с почечной недостаточностью и прогрессированием ХБП, которая, вероятно, составляет основу высокой прогностической ценности этого маркера [7], известна связь ХБП с сердечно-сосудистыми заболеваниями, максимальный риск развития и неблагоприятного течения которых отмечен среди пациентов с терминальной стадией заболевания почек [8]. Имеются данные об ассоциации повышенного уровня sNGAL и общей смертностью у лиц старшей возрастной группы [9].

Как было продемонстрировано, NGAL секретируется эпителием почечных канальцев вскоре после их повреждения и предшествует повышению концентрации креатинина в сыворотке крови [10]. На основании этого свойства, NGAL рассматривается как специфический и чувствительный маркер острого повреждения почек, в частности, после кардиохирургических вмешательств и рентгенконтрастных воздействий [11].

Ранее продемонстрировано значение sNGAL в качестве маркера повреждения почек, который является индикатором неблагоприятного 30-дневного прогноза у больных ОН, существенно превосходит креатинин по прогностической ценности,

дополняя мозговой натрий-уретический пептид [12]. А также доказана роль NGAL в качестве предиктора острого повреждения почек у больных, госпитализированных в отделение неотложной помощи и не имеющих указаний на заболевания почек в анамнезе [13].

Однако роль sNGAL в оценке прогноза больных ИМ остается дискуссионной. Предиктор или маркер неблагоприятного прогноза у пациентов с ИМ — вопрос, требующий дальнейшего изучения.

В проведенном нами исследовании не выявлено различий в уровне sNGAL, оцененном на 1-е сутки ИМПСТ, однако на 12-е сутки отмечено значимое увеличение его концентрации в группе с наличием неблагоприятных исходов по сравнению с пациентами с неосложненным течением госпитального периода. Кроме того, в группе неблагоприятного течения ИМ выявлено большее число лиц со снижением уровня СКФ в динамике госпитального периода по сравнению с пациентами с благоприятным течением ИМ, что согласуется с данными Bolignano D. et al. и позволяет рассматривать sNGAL как индекс остаточной функции почек [14]. Согласно существующей теории “лесного пожара”, объяснение связи повышенной концентрации sNGAL со снижением СКФ учитывает факт продукции NGAL жизнеспособными клетками воспалительно-измененного тубулярного эпителия, в то время как возрастание концентрации креатинина и снижение СКФ отражает лишь общую необратимую потерю функционирующих нефронов [15]. С этой точки зрения sNGAL

характеризует остаточный объем функционирующих нефронов.

Кроме того, выявленные корреляции между уровнем sNGAL, оцененным на 12-е сутки ИМ и ФВ ЛЖ менее 40%, наличием ранней постинфарктной стенокардии, а также отсутствие подобных ассоциаций относительно уровня sNGAL на 1-е сутки, свидетельствуют о его роли в качестве маркера неблагоприятного течения госпитального периода ИМ. Выявленные осложнения госпитального периода могут явиться самостоятельной причиной острого повреждения почек и сопровождаться секрецией NGAL.

В одномерной и многомерной моделях также продемонстрировано значение sNGAL как фактора, отражающего неблагоприятное течение ИМ. Выявленные закономерности позволяют расценивать уровень sNGAL в качестве маркера неблагоприятного течения раннего (госпитального) периода ИМ, повышение концентрации которого необходимо учитывать у пациентов с отсутствием или минимальными клиническими проявлениями осложнений.

### Заключение

Таким образом, в проведенном исследовании уровень sNGAL, оцененный на 1-е сутки ИМ, не имел прогностической ценности в отношении осложнений госпитального периода, однако концентрация sNGAL на 12-е сутки ассоциировалась с уже имеющимися неблагоприятными исходами, выступая в качестве маркера тяжести ИМ.

### Литература

- Smirnov AV, Kayukov IG, Dobronravov VA, et al. Acute kidney injury — a new concept in nephrology. *Clinical nephrology* 2009; 1: 11-5. Russian (Смирнов А.В., Каюков И.Г., Добронравов В.А. и др. Острое повреждение почек — новое понятие в нефрологии. *Клиническая нефрология* 2009; 1: 11-5).
- Mukhin NA, Svistunov AA, Fomin VV. Clinical diagnosis progress and continuing medical education. *Therapeutic journal archive* 2014; 4: 4-8. Russian (Мухин Н.А., Свистунов А.А., Фомин В.В. Прогресс клинической диагностики и непрерывное медицинское образование. *Терапевтический архив*, 2014; 4: 4-8).
- Ehrlich AD. Registers of acute coronary syndromes — their types, characteristics and place in clinical practice. *Bulletin of Medical Sciences* 2012; 4: 30-9. Russian (Эрлих А.Д. Регистры острых коронарных синдромов — их виды, характеристики и место в клинической практике. *Вестник РАМН* 2012; 4: 30-9).
- Levey AS, Stevens AL, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150 (9): 604-12.
- Siew D, Iklizler TA, Gebretsadik T, et al. Elevated Urinary IL-18 Levels at the Time of ICU Admission Predict Adverse Clinical Outcomes. *CJASN* August 2010; 5, 8: 1497-505.
- Siew ED, Ware LB, Gebretsadik T, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin moderately predicts acute kidney injury in critically ill adults. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1823-32.
- Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Progression of Chronic Kidney Disease. *CJASN* February 2009; 4, 2: 337-44.
- Zoccali C. The burden of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease and in end-stage renal disease. *Contrib Nephrol* 2008; 161: 63-7.
- Daniels LB, Clopton P, Laughlin GA, et al. NGAL is Independently Associated with Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Community-Dwelling Older Adults: The Rancho Bernardo Study. *Circulation*. 2011; 124: A11415.
- Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Progression of Chronic Kidney Disease *CJASN* February 2009; 4, 2: 337-44.
- Ling W, Zhaohui N, Ben H, et al. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clin Pract* 2008; 108: 176-81.
- Maisel AS, Fitzgerald R, Mueller C, et al. Prognostic Utility of Plasma NGAL in Patients Admitted With Heart Failure-30 Day Results of the GALLANT Trial. *Circulation*. 2010; 122: A12359.
- Soto K, Papoila AL, Coelho S, et al. Plasma NGAL for the Diagnosis of AKI in Patients Admitted from the Emergency Department Setting. *CJASN* December 06, 2013; 8, 12: 2053-63.
- Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects the severity of renal impairment in subjects affected by chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2008; 31: 255-8.
- Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int* 2007; 71: 967-70.