

Расчетная скорость клубочковой фильтрации на основе цистатина С после чрескожного коронарного вмешательства в прогнозе госпитальной летальности при остром инфаркте миокарда

Протасов К. В.¹, Донирова О. С.², Батунова Е. В.¹

Цель. Оценить значимость динамической оценки расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) на основе цистатина С (ЦисС) в прогнозировании госпитальной летальности пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST), подвергшихся первичному чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ).

Материал и методы. У 133 пациентов с ИМнST определяли креатинин сыворотки крови (сКр) и ЦисС в крови, рассчитывали клиренс креатинина (ККр) по Cockcroft-Gault, pСКФ на основе сКр по уравнениям MDRD (pСКФ_{кр_MDRD}) и CKD-EPI 2009 (pСКФ_{кр_CKD-EPI}), pСКФ на основе ЦисС (pСКФ_{цис}) и комбинации сКр и ЦисС (pСКФ_{кр-цис}) по уравнениям СКД-EPI 2012 при поступлении и через 24–48 ч после ЧКВ. В группах умерших и выживших сравнивали изучаемые показатели. Оценивали их взаимосвязи с госпитальной летальностью посредством логистической регрессии с поправкой на острое повреждение почек (ОПП) и риск по GRACE. Для оценки информативности выявленных независимых предикторов проводили ROC-анализ.

Результаты. После ЧКВ уровень сКр возрос на 9,8%, ЦисС — на 38,2%. ККр снизился на 9,0%, pСКФ_{кр_MDRD} — на 10,2%, pСКФ_{кр_CKD-EPI} — на 5,2%, pСКФ_{цис} — на 29,5%, pСКФ_{кр-цис} — на 19,3%. ОПП диагностировано у 21 человека (15,8%). Среди умерших пациентов (n=12), по сравнению с выжившими, уровень сКр был выше исходно и после ЧКВ, ЦисС — после ЧКВ, pСКФ была ниже при любом способе расчета, чаще развивалась ОПП. По результатам многофакторного регрессионного анализа независимыми предикторами наступления конечной точки явились pСКФ_{кр-цис} после ЧКВ и риск по GRACE. Площадь под ROC-кривой для pСКФ_{кр-цис} после ЧКВ составила 0,835 (0,712–0,958), порог отсечения — 38 мл/мин/1,73 м², ниже которого отношение шансов развития смертельного исхода составляет 22,2 при 95% доверительном интервале 5,7–86,8.

Заключение. pСКФ, определенная через 24–48 ч после ЧКВ на основе комбинации ЦисС и сКр по уравнению СКД-EPI 2012, явилась независимым предиктором госпитальной летальности при ИМнST. Установлен пороговый уровень данного показателя, равный 38 мл/мин/1,73 м², ниже которого риск смертельного исхода существенно возрастает. Результаты указывают на целесообразность внедрения новых методов оценки функции почек на основе ЦисС для улучшения качества прогноза при ИМнST.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, цистатин С, креатинин, скорость клубочковой фильтрации, чрескожное коронарное вмешательство, госпитальная летальность.

Отношения и деятельность: нет.

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск; ²ГАУЗ Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко, Улан-Удэ, Россия.

Протасов К. В.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-6516-3180, Донирова О. С. — к.м.н., зав. отделением неотложной кардиологии, старший преподаватель кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-7409-9096, Батунова Е. В. — м.н.с., ORCID: 0000-0001-8665-4969.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): k.v.protasov@gmail.com

ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМнST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КАГ — коронарная ангиография, ККр — клиренс креатинина, Me — медиана, ОКС — острый коронарный синдром, ОПП — острое повреждение почек, ОШ — отношение шансов, pСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, pСКФ_{кр_MDRD} — pСКФ по MDRD, pСКФ_{кр_CKD-EPI} — pСКФ на основе сКр по СКД-EPI, pСКФ_{цис} — pСКФ на основе ЦисС, pСКФ_{кр-цис} — pСКФ на основе сКр и ЦисС, сКр — креатинин сыворотки крови, ЦисС — цистатин С, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, AUC — площадь под кривой (area under curve), СКД-EPI — сотрудничество по эпидемиологии хронического заболевания почек (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), MDRD — Modification of Diet in Renal Disease.

Рукопись получена 21.08.2021

Рецензия получена 13.10.2021

Принята к публикации 15.10.2021



Для цитирования: Протасов К. В., Донирова О. С., Батунова Е. В. Расчетная скорость клубочковой фильтрации на основе цистатина С после чрескожного коронарного вмешательства в прогнозе госпитальной летальности при остром инфаркте миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4642. doi:10.15829/1560-4071-2021-4642

Cystatin C-based estimated glomerular filtration rate after percutaneous coronary intervention in the prediction of inhospital mortality in acute myocardial infarction

Protasov K. V.¹, Donirova O. S.², Batunova E. V.¹

Aim. To assess the significance of changes cystatin C-based estimated glomerular filtration rate (eGFR_{cys}) in predicting inhospital mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) who underwent primary percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and methods. In 133 patients with STEMI, serum creatinine and cystatin C were determined. Creatinine clearance (CrCl) was estimated according to Cockcroft-Gault equation. Creatinine-based estimated glomerular filtration rate (eGFR_{cr}) was assessed using the MDRD (eGFR_{cr_MDRD}) and CKD-EPI 2009 (eGFR_{cr_CKD-EPI}). In addition, eGFR_{cys} and a combination of serum creatinine and cystatin C (eGFR_{cr-cys}) was assessed using the CKD-EPI 2012 equation at admission and 24–48 hours after PCI. In the groups of deceased patients and survivors, the studied parameters were compared. Their relationship with

inhospital mortality was assessed by logistic regression adjusted for acute kidney injury (AKI) and GRACE risk. To assess the informativeness of identified independent predictors, an ROC analysis was performed.

Results. After PCI, serum creatinine level increased by 9,8%, cystatin C — by 38,2%. CrCl decreased by 9,0%, eGFR_{cr_MDRD} — by 10,2%, eGFR_{cr_CKD-EPI} — by 5,2%, eGFR_{cys} — by 29,5%, eGFR_{cr-cys} — by 19,3%. AKI was diagnosed in 21 people (15,8%). Among the deceased patients (n=12), compared with the survivors, serum creatinine level was higher at baseline and after PCI, cystatin C — after PCI, eGFR of any calculation method was lower, while AKI developed more often. According to multivariate regression analysis, the eGFR_{cr-cys} after PCI and the GRACE risk score were independent predictors of the endpoint. The area under the ROC curve for eGFR_{cr-cys} after PCI was 0,835 [0,712–0,958],

while the cut-off point was 38 ml/min/1,73 m², below which the odds ratio of developing a fatal outcome was 22,2 with a 95% confidence interval of 5,7-86,8.

Conclusion. Estimated GFR determined 24-48 h after PCI based on the combination of serum creatinine and cystatin C using the CKD-EPI 2012 equation was an independent predictor of in-hospital mortality in STEMI. The cut-off point of this parameter was 38 ml/min/1,73 m², below which the death risk increases significantly. The results indicate the viability of introducing novel methods for assessing renal function based on cystatin C to improve the quality of prediction in STEMI.

Keywords: myocardial infarction, cystatin C, creatinine, glomerular filtration rate, percutaneous coronary intervention, in-hospital mortality.

Relationships and Activities: none.

Почечная дисфункция часто сопутствует острому коронарному синдрому (ОКС) и ассоциирована с ухудшением краткосрочного и долгосрочного прогноза [1-3]. По этой причине функция почек учитывается в системах стратификации риска неблагоприятных исходов, например, в шкале GRACE [4], и должна определяться у всех пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST) для оценки вероятности развития ишемических и геморрагических событий [5]. Для оценки функции почек при ОКС в клинической практике наиболее широко используется креатинин сыворотки крови (сКр) и рассчитанные на его основе скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) или клиренс креатинина (ККр).

Цистатин С (ЦисС) — негликозилированный белок с молекулярной массой 13,4 кДа — беспрепятственно фильтруется через клубочковую мембрану, полностью метаболизируется в почках и не секретируется проксимальными почечными канальцами. Данный биомаркер более точно, чем сКр, отражает истинные значения СКФ, меньше зависит от возраста, мышечной массы и диеты [6]. Кроме того, ЦисС явился лучшим в сравнении с сКр предиктором смертности и сердечно-сосудистых событий при ОКС [7]. В 2012г экспертами Сотрудничества по эпидемиологии хронического заболевания почек (СКД-EPI) были предложены формулы расчета рСКФ с использованием ЦисС и комбинации сКр и ЦисС [8]. Новые уравнения позволяют более точно, чем уравнения Cockcroft-Gault или MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), оценивать почечную функцию [9]. Однако рекомендации рутинного использования ЦисС на сегодняшний день отсутствуют.

Динамические изменения почечной функции также влияют на прогноз при ОКС. Прежде всего это относится к острому повреждению почек (ОПП), вызванному введением контрастного вещества во время чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Контраст-индуцированное ОПП может воз-

¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk; ²N. A. Semashko Republican Clinical Hospital, Ulan-Ude, Russia.

Protasov K.V.* ORCID: 0000-0002-6516-3180, Donirova O.S. ORCID: 0000-0002-7409-9096, Batunova E.V. ORCID: 0000-0001-8665-4969.

*Corresponding author: k.v.protasov@gmail.com

Received: 21.08.2021 **Revision Received:** 13.10.2021 **Accepted:** 15.10.2021

For citation: Protasov K.V., Donirova O.S., Batunova E.V. Cystatin C-based estimated glomerular filtration rate after percutaneous coronary intervention in the prediction of in-hospital mortality in acute myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4642. doi:10.15829/1560-4071-2021-4642

никать у 5-27% пациентов и ассоциировано с повышением потребности в диализе, увеличением частоты ишемических событий и смертности больных ИМпST [10, 11]. В качестве критерия диагностики ОПП после ЧКВ традиционно используется абсолютный ($\geq 0,3$ или $\geq 0,5$ мг/дл) или относительный ($\geq 50\%$ или $\geq 25\%$) прирост сКр [10]. Значимость динамики других биомаркеров почечной функции, в т.ч. ЦисС, в прогнозе неблагоприятных исходов ИМпST изучалась в единичных исследованиях [12, 13]. Предикторное значение динамики рСКФ, рассчитанной по новым уравнениям СКД-EPI с использованием ЦисС, у пациентов с ИМпST не установлено. Это и определило цель данного исследования: оценить значимость динамической оценки рСКФ на основе ЦисС в прогнозировании госпитальной летальности пациентов с ИМпST, подвергшихся первичному ЧКВ.

Материал и методы

В исследование последовательно включено 133 пациента с острым ИМпST, поступивших в период с октября 2019г по март 2020г в ГАУЗ “Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко”. Средний возраст составил 64,7 (58;73) года, мужчин было 89 (66,9%). Критерии включения: возраст ≥ 18 лет, верифицированный ИМпST, первые 24 ч от появления симптомов. Критерии исключения: отсутствие коронарной ангиографии (КАГ), длительность ИМ >24 ч, наступление смерти в первые 24 ч, рСКФ при поступлении <15 мл/мин/1,73 м². Протокол исследования одобрен комитетами по этике ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и ГАУЗ “РКБ им. Н.А. Семашко”. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Диагноз ИМпST верифицировали по стандартным критериям [5]. Всем пациентам проведены экстренная КАГ, эхокардиография, повторная электрокардиография. В качестве контрастного вещества

Таблица 1
Показатели почечной функции
у пациентов с ИМПСТ до и после ЧКВ

Показатель	При поступлении	После ЧКВ
сКр, мкмоль/л	78,0 (67;94)	86 (70;104)
ЦисС, мг/дл	0,96 (0,8;1,3)	1,33 (1,0;1,8)
ККр, мл/мин	85,0 (59;111)	78,0 (56;100)
рСКФ _{кр_МДРД} , мл/мин/1,73 м ²	83,0 (68;102)	80,0 (59;93)
рСКФ _{кр_СКД-ЕРІ} , мл/мин/1,73 м ²	84,2 (65;97)	79,5 (57;92)
рСКФ _{цисс} , мл/мин/1,73 м ²	79,5 (54;107)	51,1 (36;75)
рСКФ _{кр-цисс} , мл/мин/1,73 м ²	75,3 (59;102)	61,0 (48;80)

Примечание: данные представлены в виде Ме (ІР); все p<0,001.

Сокращения: ККр — клиренс креатинина, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, рСКФ_{кр_МДРД} — рСКФ по МДРД, рСКФ_{кр_СКД-ЕРІ} — рСКФ на основе сКр по СКД-ЕРІ, рСКФ_{цисс} — рСКФ на основе ЦисС, рСКФ_{кр-цисс} — рСКФ на основе сКр и ЦисС, сКр — креатинин сыворотки крови, ЦисС — цистатин С, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

при проведении коронарной ангиографии использовали йогексол. Принимали во внимание локализацию ИМ, способ реваскуляризации, данные КАГ, уровень сердечного тропонина Т в крови, фракцию выброса левого желудочка, антропометрические данные. Учитывали случаи острой сердечной недостаточности II, III или IV класса по Killip. Рассчитывали риск госпитальной летальности по шкале GRACE [4]. Конечная точка была определена как смерть от любой причины в период госпитализации. Медиана (Ме) периода наблюдения (длительности госпитализации) составила 12,0 (10;12) сут., времени до наступления конечной точки — 3,0 (2;4) сут.

Всем пациентам при поступлении и через 24–48 ч после ЧКВ определяли уровни сКр (метод Яффе, набор реагентов CREJ2/Creatinine Jaffe Gen.2, анализатор Cobas 8000 с702, Roche Diagnostics GmbH, Германия) и ЦисС (метод иммуноферментного анализа, набор реагентов Human Cystatin C, BioVendor, Чехия, планшетный фотометр Multiscan EX, Thermo Electron Corporation, Финляндия). ККр определяли по формуле Cockcroft-Gault. рСКФ рассчитывали следующими способами: на основе сКр по формулам МДРД (рСКФ_{кр_МДРД}) и СКД-ЕРІ 2009 (рСКФ_{кр_СКД-ЕРІ}), на основе ЦисС (рСКФ_{цисс}), на основе сКр и ЦисС (рСКФ_{кр-цисс}) [8]. Вычисляли динамику вышеперечисленных показателей после ЧКВ в %. ОПП диагностировали при увеличении исходного уровня сКр в пределах 48 ч после ЧКВ $\geq 0,3$ мг/дл (26,4 мкмоль/л) или $\geq 50\%$ [10].

Сравнивали средние значения или встречаемость признака в подгруппах умерших и выживших пациентов. Взаимоотношения показателей функции почек и ее динамики с госпитальной летальностью анализировали с помощью логистической регрессии. Зависимым признаком было развитие летального исхода. В качестве ковариат (независимых перемен-

ных) в анализ включали изучаемые параметры без поправки (однофакторная модель 1), с поправкой на риск по GRACE и ОПП (многофакторная модель 2). Рассчитывали отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ) развития летального исхода. Для выявления совокупности предикторов госпитальной летальности проводили многофакторный пошаговый логистический регрессионный анализ. В качестве ковариат в уравнение регрессии включали показатели, ассоциированные с летальным исходом по результатам однофакторной регрессии (многофакторная модель 3). Оценивали чувствительность и специфичность полученной модели.

Для выявленных независимых предикторов неблагоприятного исхода ИМПСТ строили ROC — кривые, рассчитывали площадь под кривой (AUC — area under curve) и ее 95% ДИ, определяли порог отсеечения с помощью ROC-анализа. Вычисляли чувствительность и специфичность полученного значения, а также ОШ (95% ДИ) развития исхода у пациентов с уровнем показателя ниже порогового.

Использовали непараметрические методы статистики. Средние значения отображали в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха (ІР). Значимость различий в выборках оценивали по критериям Манна-Уитни, Хи-квадрат, Фишера. Применяли пакеты прикладных программ “Statistica 12.0”, “IBM SPSS 23”.

Результаты

Из 133 включенных в анализ пациентов стентирование инфарктсвязанной артерии произведено у 126 (94,7%), баллонная ангиопластика без имплантации стента — у 7 (5,3%), тромболизис в рамках фармакоинвазивного подхода — у 19 (14,3%). На момент забора крови все пациенты получали двойную антитромбоцитарную и антикоагулянтную терапию, 129 (97,0%) — статины, 96 (72,2%) — блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, 92 (69,2%) — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, 86 (64,7%) — бета-адреноблокаторы, 19 человек (14,3%) находились на инотропной поддержке допамином.

В таблице 1 представлены показатели почечной функции у пациентов общей группы.

Как видно, уровни сКр и ЦисС крови после вмешательства существенно увеличились в среднем на 9,8 (-5;+25)% и 38,2 (-5;+84)%. Соответственно, уменьшились расчетные показатели: ККр — в среднем на 9,0 (-20;+5)%, рСКФ_{кр_МДРД} — на 10,2 (-22,4;+5,9)%, рСКФ_{кр_СКД-ЕРІ} — на 5,2 (-19,5;+3,8)%, рСКФ_{цисс} — на 29,5 (-51,9;+5,3)%, рСКФ_{кр-цисс} — на 19,3 (-37,2;+1,1)%. ОПП диагностировано у 21 человека (15,8%). За период госпитализации летальный исход развился у 12 человек (9,0%). В таблице 2 приведены клиническая характеристика и показатели почечной функции у выживших и умерших пациентов с ИМПСТ.

Таблица 2

Клиническая характеристика и показатели функции почек пациентов с ИМпСТ в зависимости от исхода

Показатель	Выжившие, n=121	Умершие, n=12
Демографическая характеристика		
Возраст, лет	65,0 (57;72)	69,0 (64;79)
Мужчин/женщин	7/5	82/39
ИМТ, кг/м ²	27,3 (24,0;30,4)	27,7 (22,7;30,0)
Характеристика ИМ		
сТрТ, нг/мл	1,13 (0,2;12,8)	0,93 (0,2;2,3)
Класс по Killip при поступлении	1,0 (1,0;1,0)	4,0 (2,0;4,0) [§]
ОСН	40 (33,1%)	12 (100%) [§]
ФВ, %	53,0 (46;57)	46,0 (43;50)*
Передний, переднебоковой ИМ	41 (33,9%)	5 (41,0%)
Нижний, задний ИМ	71 (53,4%)	2 (16,7%) [†]
Циркулярный ИМ	9 (7,4%)	5 (41,7%) [†]
Стентирование ПНА	39 (32,2%)	5 (41,7%)
Стентирование ПКА, ОА	58 (47,9%)	4 (33,3%)
Многососудистое поражение	52 (43,0%)	6 (50,0%)
Балл по GRACE	144 (134;167)	225 (157;235) [§]
Характеристика почечной функции		
<i>При поступлении</i>		
сКр, мкмоль/л	78,0 (67;92)	93,5 (69;147)*
ЦисС, мг/дл	0,96 (0,7;1,3)	1,37 (0,8;2,4)
ККр, мл/мин	89,0 (61;114)	59,0 (44;85)*
рСКФ _{кр_МДРД} , мл/мин/1,73 м ²	85,0 (69;103)	67,5 (46;86)*
рСКФ _{кр_СКД-ЕР1} , мл/мин/1,73 м ²	85,8 (67;98)	62,7 (44;80)*
рСКФ _{цисс} , мл/мин/1,73 м ²	81,1 (55;107)	50,1 (26;89)*
рСКФ _{кр-цисс} , мл/мин/1,73 м ²	78,7 (60;103)	58,5 (31;82)*
<i>После ЧКВ</i>		
сКр, мкмоль/л	86,0 (70;97)	144,5 (69;374)*
ЦисС, мг/дл	1,28 (1,0;1,7)	1,79 (1,5;4,1) [†]
ККр, мл/мин	82,0 (57;101)	42,0 (19;69) [†]
рСКФ _{кр_МДРД} , мл/мин/1,73 м ²	81,0 (62;94)	42,0 (15;92)*
рСКФ _{кр_СКД-ЕР1} , мл/мин/1,73 м ²	81,0 (59;92)	40,6 (14;81) [†]
рСКФ _{цисс} , мл/мин/1,73 м ²	53,8 (38;77)	34,4 (12;40) [§]
рСКФ _{кр-цисс} , мл/мин/1,73 м ²	63,8 (50;80)	29,3 (15;56) [§]
Динамика почечной функции		
ОПП	14 (11,6%)	7 (58,3%) [§]
ККр, %	-6,0 (-18;+6)	-26,5 (-50;-7) [†]
рСКФ _{кр_МДРД} , %	-7,2 (-20;+7)	-29,7 (-54;-8) [†]
рСКФ _{кр_СКД-ЕР1} , %	-4,6 (-19;+4)	-30,8 (-56;-5) [†]
рСКФ _{цисс} , %	-28,6 (-52;+6)	-36,9 (-66;-11)
рСКФ _{кр-цисс} , %	-19,2 (-36;+1,6)	-30,0 (-68;-5)

Примечание: данные представлены в виде Ме (ИР) или абсолютного количества (n) и доли в %; * — p<0,05; † — p<0,01; § — p<0,001.

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ККр — клиренс креатинина, ОА — огибающая артерия, ОПП — острое повреждение почек, ОСН — острая сердечная недостаточность, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, рСКФ_{кр_МДРД} — рСКФ по MDRD, рСКФ_{кр_СКД-ЕР1} — рСКФ на основе сКр по СКД-ЕР1, рСКФ_{цисс} — рСКФ на основе ЦисС, рСКФ_{кр-цисс} — рСКФ на основе сКр и ЦисС, сКр — креатинин сыворотки крови, сТрТ — сердечный тропонин Т, ФВ — фракция выброса левого желудочка, ЦисС — цистатин С.

Как следует из таблицы, сравниваемые подгруппы не различались по полу, возрасту и индексу массы тела. Среди умерших пациентов, по сравнению с выжившими, чаще развивались циркулярный ИМ и острая сердечная недостаточность, реже — ИМ нижней или задней локализации. Фракция выброса

левого желудочка была ниже, в то время как средний класс по Killip и балл по GRACE были выше. В группе умерших выявлены более высокие уровни сКр исходно и после ЧКВ, ЦисС после ЧКВ, рСКФ была ниже независимо от времени определения и способа расчета, более выраженной была степень падения

рСКФ_{кр_MDRD} и рСКФ_{кр_CKD-EPI}, статистически значимо чаще развивалось ОПП.

В таблице 3 представлены результаты логистического регрессионного анализа отношений неблагоприятного исхода ИМпСТ с показателями функции почек без коррекции на влияние других предикторов (однофакторная модель 1), с поправкой на риск по GRACE и ОПП (многофакторная модель 2).

Таким образом, по результатам однофакторной регрессии все показатели почечной функции, за исклю-

чением рСКФ_{MDRD_кр} и динамики рСКФ_{СКD-EPI_цисс}, были связаны с развитием летального исхода. После коррекции на риск по GRACE и ОПП ассоциация с конечной точкой выявлялась только для рСКФ_{цисс} и рСКФ_{кр-цисс}, определенных после ЧКВ. Указанные переменные, а также риск по GRACE и ОПП мы включили в многофакторный регрессионный анализ. В результате анализа независимыми предикторами, обеспечивающими в совокупности наибольшую точность прогноза госпитальной летальности, явились рСКФ_{кр-цисс} и балл по GRACE (табл. 4).

Для оценки прогностической информативности и определения точки отсечения рСКФ_{кр-цисс} был проведен ROC-анализ. Результаты отображены на рисунке 1.

Порог отсечения рСКФ_{кр-цисс} после ЧКВ составил 38 мл/мин/1,73 м², его чувствительность и специфичность — 66,7% и 91,7%. ОШ развития смертельного исхода у пациентов с уровнем рСКФ_{кр-цисс} после ЧКВ <38 мл/мин/1,73 м² составило 22,2 при 95% ДИ 5,7-86,8.

Таблица 3

ОШ развития летального исхода в зависимости от функции почек у пациентов с ИМпСТ до и после ЧКВ

Показатель	ОШ (95% ДИ)	
	Однофакторная модель 1	Многофакторная модель 2
<i>При поступлении</i>		
ККр	0,98 (0,96-0,997)*	0,99 (0,97-1,01)
рСКФ _{кр_MDRD}	0,98 (0,96-1,004)	1,0 (0,98-1,02)
рСКФ _{кр_CKD-EPI}	0,97 (0,95-0,99)*	0,99 (0,96-1,02)
рСКФ _{цисс}	0,98 (0,96-0,997)*	0,99 (0,97-1,01)
рСКФ _{кр-цисс}	0,97 (0,95-0,99)*	0,99 (0,96-1,01)
<i>После ЧКВ</i>		
ККр	0,95 (0,93-0,98) [§]	0,98 (0,95-1,01)
рСКФ _{кр_MDRD}	0,97 (0,94-0,99) [†]	1,0 (0,97-1,03)
рСКФ _{кр_CKD-EPI}	0,95 (0,92-0,98) [§]	0,98 (0,94-1,01)
рСКФ _{цисс}	0,94 (0,90-0,98) [§]	0,93 (0,89-0,98) [†]
рСКФ _{кр-цисс}	0,93 (0,89-0,96) [§]	0,94 (0,90-0,98) [†]
<i>Динамика почечной функции</i>		
ККр	1,05 (1,02-1,08) [†]	1,02 (0,98-1,06)
рСКФ _{кр_MDRD}	1,04 (1,01-1,07) [†]	1,02 (0,99-1,06)
рСКФ _{кр_CKD-EPI}	1,05 (1,02-1,09) [§]	1,03 (0,99-1,08)
рСКФ _{цисс}	1,01 (0,99-1,02)	1,01 (1,0-1,03)
рСКФ _{кр-цисс}	1,03 (1,0-1,05)*	1,03 (1,0-1,05)

Примечание: ОШ рассчитаны для ККр на каждый 1 мл/мин, для рСКФ на каждый 1 мл/мин/1,73 м², для динамики функции почек на каждый 1% снижения от исходного уровня; * — p<0,05; † — p<0,01; § — p<0,001.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ККр — клиренс креатинина, ОШ — отношение шансов, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, рСКФ_{кр_MDRD} — рСКФ по MDRD, рСКФ_{кр_CKD-EPI} — рСКФ на основе сКр по СКD-EPI, рСКФ_{цисс} — рСКФ на основе ЦисС, рСКФ_{кр-цисс} — рСКФ на основе сКр и ЦисС, сКр — креатинин сыворотки крови, ЦисС — цистатин С, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

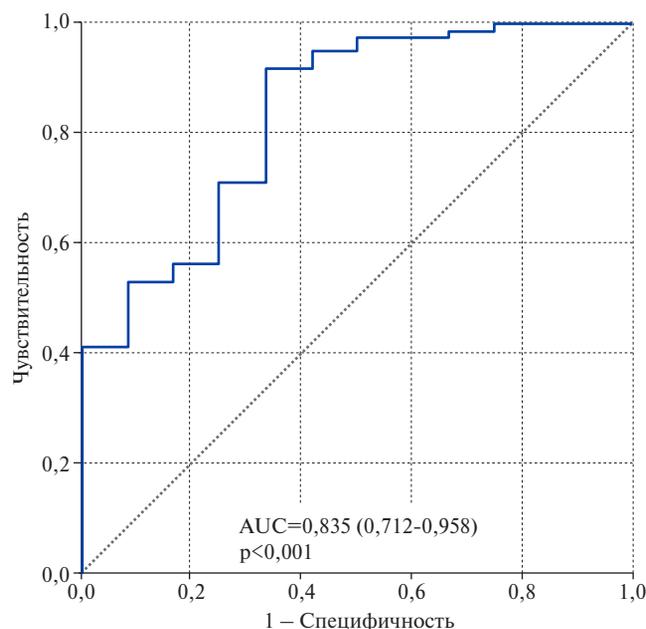


Рис. 1. ROC-кривая оценки эффективности рСКФ_{кр-цисс} после ЧКВ в прогнозировании госпитальной летальности пациентов с ИМпСТ.

Таблица 4

Независимые предикторы госпитальной летальности при ИМпСТ по результатам пошаговой логистической регрессии (многофакторная модель 3)

Предиктор	B(S.E.)	Критерий Вальда	ОШ (95% ДИ)	p
рСКФ _{кр-цисс} после ЧКВ	-0,069 (0,021)	11,104	0,934 (0,90-0,97)*	0,001
Балл по GRACE	0,028 (0,01)	8,540	1,03 (1,01-1,05)	0,003

Примечание: константа -3,894, коэффициент детерминации Nagelkerke R²=0,468, значение -2 Log likelihood=48,8, показатель Hosmer&Lemeshow=0,267, правильность оценки исхода 94,0%; * — на каждый 1 мл/мин/1,73 м²; B(S.E.) — коэффициент регрессии и стандартная ошибка, p — уровень значимости независимого предиктора по критерию Вальда.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, рСКФ_{кр-цисс} — рСКФ на основе сКр и ЦисС, сКр — креатинин сыворотки крови, ЦисС — цистатин С, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Обсуждение

В работе изучалась эффективность оценки рСКФ после ЧКВ с использованием ЦисС — современного биомаркера почечной функции — для улучшения качества прогноза исходов ИМпСТ. Результаты показали, что независимо от выбора биомаркера и способа расчета функция почек после ЧКВ ухудшается. Выявленный феномен хорошо известен и объясняется, прежде всего, воздействием контраста, повреждающего почечный и сосудистый эндотелий, нейрорегуляторной активацией, воспалением, а также снижением почечного кровотока из-за ухудшения сократительной способности миокарда [11]. У 15,8% пациентов степень увеличения сКр достигла критерия ОПП, что соответствует данным литературы [10, 11]. Концентрация сКр выросла в среднем на 9,8%, ЦисС — на 38,2%. Близкие к нашим значения (14% и 83%) были получены Fuad M, et al. (2013) [14]. Таким образом, реакция ЦисС на вмешательство более выражена, чем сКр.

Среди умерших пациентов, по сравнению с выжившими, наряду с закономерно более тяжелым течением ИМпСТ, исходные уровни сКр и ЦисС были выше, а рСКФ — ниже независимо от способа расчета, что еще раз подтверждает наличие чрезвычайно тесных патогенетических и клинико-прогностических взаимосвязей функции почек и сердечно-сосудистых событий в рамках единого кардиоренального континуума [7]. После ЧКВ различия в группах выявлены для сКр и расчетных показателей на основе сКр. Соответственно, в группе умерших ОПП развивалось в 5 раз чаще, чем среди выживших. Эти факты подтверждают данные литературы о негативном влиянии прироста сКр и развития ОПП после ЧКВ на прогноз ИМпСТ [10, 11]. В некоторых работах изучалась роль динамических изменений “новых” почечных биомаркеров при ИМпСТ. Барбараш О.Л. и др. (2017) было показано, что уровни ЦисС $\geq 1,9$ мг/л и липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, $\geq 1,25$ нг/мл на 12-14 день госпитализации по поводу ИМпСТ, были ассоциированы, соответственно, с 1,9- и 2,9-кратным увеличением риска сердечно-сосудистых событий в течение трёх лет наблюдения [13]. По другим данным магнитуда прироста ЦисС после ЧКВ по поводу ИМпСТ явилась независимым предиктором больших сердечно-сосудистых событий в течение 6 мес. [12].

Расчетная СКФ как предиктор неблагоприятного прогноза ИМпСТ также была предметом ряда исследований. При оценке различных вариантов рСКФ на основе сКр оказалось, что уравнения MDRD и СКD-EPI не обеспечивали более точный прогноз сердечно-сосудистых событий, большого кровотечения и общей смертности при ОКС, по сравнению с ККр по Cockcroft-Gault [1, 15]. По другим данным уравнение СКD-EPI превосходило форму-

лу MDRD в стратификации риска пациентов с ОКС [16]. Недавние исследования показали, что использование ЦисС вместо сКр в расчете рСКФ улучшает точность прогноза общей смертности при ОКС [2, 3]. Напротив, Akerblom A, et al. (2012) на большой когорте исследования PLATO не удалось продемонстрировать преимущества основанного на ЦисС уравнения рСКФ для долгосрочного прогноза смертности [17].

Как видно, на сегодняшний день нет единого мнения об оптимальном способе расчета рСКФ для прогнозирования исходов ОКС. Кроме того, в указанные исследования включалось только однократное измерение рСКФ при поступлении. Нами впервые изучены возможности динамической оценки рСКФ по ЦисС у больных ИМпСТ на фоне первичного ЧКВ. Результаты однофакторной регрессии показали, что чем ниже ККр и рСКФ, тем выше шанс развития летального исхода независимо от способа подсчета (на 2-3% на каждый 1 мл/мин до и на 4-8% — после ЧКВ). При этом сила взаимосвязи после вмешательства увеличивается. После коррекции на риск по GRACE и ОПП — общепризнанные предикторы неблагоприятного прогноза, учитывающие почечную функцию, — и проведения многофакторного регрессионного анализа статистически значимая взаимосвязь с конечной точкой сохранилась только для рСКФ_{кр-цис} после ЧКВ. ROC-анализ подтвердил хорошее качество модели с данным показателем (AUC=0,835) и позволил с приемлемой чувствительностью и специфичностью рассчитать его порог отсечения, ниже которого шанс развития летального исхода у пациентов с ИМпСТ возрастает в 22,2 раза. Наши результаты согласуются с вышеприведенными работами о превосходстве рСКФ на основе ЦисС в прогнозировании летальности при ОКС [2, 3]. Отличие заключается в том, что данное исследование было сфокусировано на оценке функции почек после ЧКВ.

Каковы же причины того, что использование ЦисС после ЧКВ в расчете рСКФ позволяет точнее определять прогноз при ИМпСТ? Помимо более высокой информативности в оценке функции почек [6], известны независимые от нее взаимосвязи ЦисС с прогрессированием атеросклероза и процессами воспаления при ИМ [2, 18]. Кроме того, ЦисС относится к семейству ингибиторов лизосомных протеаз. Его гиперпродукция, направленная на восстановление баланса между цистеиновыми протеазами и их ингибитором, может косвенно отражать тяжесть поражения миокарда при ИМ [18]. Следует подчеркнуть, что наибольшей прогностической точностью обладал показатель, медиана которого среди умерших была наименьшей (29,3 мл/мин/1,73 м²), по сравнению с рассчитанными только по сКр. Этот факт подтверждает мнение других авторов о том,

что использование традиционных способов расчета рСКФ в когортах тяжелых пациентов приводит к переоценке функции почек и недооценке риска смерти, тем самым снижая точность прогноза [3]. Эффективность использования одновременно двух биомаркеров почечной функции может явиться дополнительным обоснованием мультимаркерной концепции прогнозирования осложнений ИМпСТ.

Неясным остается, почему состояние функции почек после ЧКВ более тесно связано с летальностью, учитывая отсутствие в нашей выборке случаев смерти непосредственно от острой почечной недостаточности. Связующим звеном здесь может быть развитие синдрома реперфузии миокарда после реваскуляризации, которое, с одной стороны, ухудшает исходы ИМ, с другой — может повреждать почки за счет продукции активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов, что предполагает проведение специально спланированных исследований на эту тему.

Ограничения работы могут явиться одноцентровый характер исследования и относительно небольшая по размеру выборка пациентов с ИМпСТ.

Заключение

Расчетная СКФ, определенная через 24-48 ч после ЧКВ на основе комбинации ЦисС и сКр по уравнению СКД-ЕPI 2012, явилась независимым предиктором госпитальной летальности при ИМпСТ. Установлен пороговый уровень данного показателя, равный 38 мл/мин/1,73 м², ниже которого риск смертельного исхода существенно возрастает. Результаты указывают на целесообразность внедрения новых методов оценки функции почек на основе ЦисС для улучшения качества прогноза при ИМпСТ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Bataille Y, Costerousse O, Bertrand OF, et al. One-year mortality of patients with ST-Elevation myocardial infarction: Prognostic impact of creatinine-based equations to estimate glomerular filtration rate. *PLoS ONE*. 2018;13(7):e0199773. doi:10.1371/journal.pone.0199773.
- Flores-Blanco PJ, López-Cuenca Á, Januzzi JL, et al. Comparison of Risk Prediction With the CKD-EPI and MDRD Equations in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Clin Cardiol*. 2016;39(9):507-15. doi:10.1002/clc.22556.
- Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Riveiro-Cruz A, et al. Creatinine- or cystatin C-based equations to estimate glomerular filtration rate in acute myocardial infarction: a disparity in estimating renal function and in mortality risk prediction. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):4300-1. doi:10.1016/j.ijcard.2013.04.194.
- Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2345-53. doi:10.1001/archinte.163.19.2345.
- 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.
- Ferguson TW, Komenda P, Tangri N. Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(3):295-300. doi:10.1097/MNH.000000000000115.
- Sun Y, Lu Q, Cheng B, Tao X. Prognostic value of cystatin C in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(3):e13440. doi:10.1111/eci.13440.
- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):1-150. doi:10.1038/kisup.2012.48.
- Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*. 2012;367:20-9. doi:10.1056/NEJMoa1114248.
- Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. KDIGO AKI guidelines. *Kidney Int*. 2012;2(1):1-138. doi:10.1038/kisup.2012.1.
- McCullough PA, Choi JP, Feghali GA, et al. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(13):1465-73. doi:10.1016/j.jacc.2016.05.099.
- Dropa M, Desch S, Blase P, et al. Impact of N-acetylcysteine on contrast-induced nephropathy defined by cystatin C in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty. *Clin Res Cardiol*. 2011;100(11):1037-43. doi:10.1007/s00392-011-0338-8.
- Barbarash OL, Bykova IS, Kashtalov VV, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin has an advantage over serum cystatin C and glomerular filtration rate in prediction of adverse cardiovascular outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):1-7. doi:10.1186/s12872-017-0514-5.
- Fouad M, Boraie M. Cystatin C as an early marker of acute kidney injury and predictor of mortality in the intensive care unit after acute myocardial infarction. *Arab J Nephrol Transplant*. 2013;6(1):21-6.
- Rivera-Caravaca JM, Ruiz-Nodar JM, Tello-Montoliu A, et al. Disparities in the Estimation of Glomerular Filtration Rate According to Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease-4, and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equations and Relation With Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(9):e008725. doi:10.1161/JAHA.118.008725.
- Ballo P, Chechi T, Spaziani G, et al. Prognostic comparison between creatinine-based glomerular filtration rate formulas for the prediction of 10-year outcome in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome treated by percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7(8):689-702. doi:10.1177/2048872617697452.
- Akerblom 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;58:190-9. doi:10.1373/clinchem.2011.171520.
- Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate. *Clin Chem*. 2005;51(2):321-7. doi:10.1373/clinchem.2004.041889.