

## РОЛЬ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И ПОЛИМОРФИЗМОВ ЕГО ГЕНА-КАНДИДАТА В РАЗВИТИИ ГОСПИТАЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Барбараш О.Л., Байракова Ю.В., Понасенко А.В., Иванов С.В., Казачек Я.В., Хуторная М.В., Баздырев Е.Д., Груздева О.В., Кузьмина А.А., Барбараш Л.С.

**Цель.** Оценить прогностическое значение предоперационной концентрации СРБ и полиморфных сайтов гена *CRP* (rs3093077, rs1130864, rs1205) для развития ранних сердечно-сосудистых осложнений после прямой реваскуляризации миокарда.

**Материал и методы.** Обследовано 249 пациентов с ИБС, подвергшихся плановому коронарному шунтированию (КШ). Концентрацию СРБ определяли с помощью высокочувствительного иммунотурбидиметрического метода, генотипирование осуществляли в 96-луночном формате методом TaqMan до проведения КШ.

**Результаты.** Риск развития периоперационных ССО повышался при наличии таких факторов, как возраст пациента 65 лет и старше ( $p=0,037$ ), предоперационная концентрация СРБ более 5 мг/мл ( $p=0,026$ ), выявление гомозиготного генотипа GG в промоторном регионе гена СРБ (rs3093077) ( $\chi^2=9,08$ ,  $p=0,0011$ ) при прочих равных условиях (наличии или отсутствии фибрилляции предсердий (ФП), сахарного диабета (СД) 2 типа, длительности артериальной гипертензии (АГ)). У пациентов старше 65 лет риск ССО возрастал почти в три раза: ОШ=2,8 (95% ДИ=1,07-7,34), а при определении сывороточных концентраций СРБ выше 5 мг/мл — в два с половиной раза: ОШ=2,5 (95% ДИ=1,11-5,77). Носительство гомозиготного генотипа GG rs3093077 *CRP* увеличивает риск развития ССО в госпитальном периоде КШ более чем в 2 раза.

**Заключение.** Для прогнозирования ССО при выполнении КШ необходимо оценивать не только клинично-анамнестическую характеристику пациента, но и уровень предоперационного СРБ, а также генетические полиморфизмы его генов.

Российский кардиологический журнал 2015, 10 (126): 54–60

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-10-54-60>

**Ключевые слова:** коронарное шунтирование, сердечно-сосудистые осложнения, С-реактивный белок, полиморфные сайты гена *CRP* (rs3093077, rs1130864, rs1205).

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Барбараш О.Л.\* — д.м.н., профессор, директор, Байракова Ю.В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза, Понасенко А.В. — к.м.н., и.о. зав. лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, Иванов С.В. — д.м.н., зав. лабораторией реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза, Казачек Я.В. — в.н.с. лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза, Хуторная М.В. — м.н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, Баздырев Е.Д. — к.м.н., с.н.с. лаборатории нейрососудистой патологии отдела мультифокального атеросклероза, Груздева О.В. — к.м.н., зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, Кузьмина А.А. — м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, Барбараш Л.С. — д.м.н., профессор, г.н.с., академик РАН.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): olb61@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИК — искусственное кровообращение, ИЛ — интерлейкины, КШ — коронарное шунтирование, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 11.06.2015

Рецензия получена 18.06.2015

Принята к публикации 25.06.2015

## THE ROLE OF C-REACTIVE PROTEIN AND POLYMORPHISMS OF ITS CANDIDATE GENES IN THE DEVELOPMENT OF IN-HOSPITAL CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS AFTER CORONARY BYPASS SURGERY

Barbarash O.L., Bayrakova Yu. V., Ponasenko A.V., Ivanov S.V., Kazachek Ya. V., Khutornaya M.V., Bazdyrev E.D., Gruzdeva O.V., Kuzmina A.A., Barbarash L.S.

**Aim.** To assess the prognostic significance of preoperation C-r.p. concentration and polymorphic site of the gene *CRP* (rs3093077, rs1130864, rs1205) for the development of early cardiovascular complications after direct myocardial revascularization.

**Material and methods.** Totally 249 patients studied with CHD, underwent coronary bypass surgery (CBG). Concentration of C-r.p. was assessed with high-sensitive immune-turbidimetric method, genotyping was done by 96-hole format via TaqMan method, before CBG.

**Results.** The risk of perioperative CVC increased in presence of such factors as age more than 65 y.o. ( $p=0,037$ ), preoperative C-r.p. concentration higher than 5 mg/mL ( $p=0,026$ ), homozygous genotype GG in promoter region of *CRP* gene (rs3093077) ( $\chi^2=9,08$ ,  $p=0,0011$ ) within all other conditions different (presence or absence of atrial fibrillation (AF), diabetes mellitus (DM) 2 type, duration of hypertension anamnesis (AH)). In patients older than 65 y.o. the CVC risk increased almost 3 times: OR=2,8 (95% CI=1,07-7,34), and in serum concentrations of C-r.p.

more than 5 mg/mL — two and a half times: OR=2,5 (95% CI=1,11-5,77). The carriage of genotype GG rs3093077 *CRP* increases the risk of CVC in in-hospital period of CBG for more than 2 times.

**Conclusion.** For prediction of CVC in CBG it is necessary to evaluate not only clinical and anamnestic characteristics of a patient, but also the level of preoperation CRP, and genetic polymorphisms of their genes.

Russ J Cardiol 2015, 10 (126): 54–60

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-10-54-60>

**Key words:** coronary bypass, cardiovascular complications, C-reactive protein, polymorphic sites of the gene *CRP* (rs3093077, rs1130864, rs1205).

FSBSI Scientific-Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Хирургическая реваскуляризация миокарда является эффективным методом лечения ишемической болезни сердца (ИБС), улучшающим качество жизни, а для определенной категории пациентов — прогноз заболевания [1]. Однако и в настоящее время проблема послеоперационных осложнений в госпитальном периоде после кардиохирургического вмешательства является актуальной [2].

В настоящее время хорошо изучены традиционные факторы риска и предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), возникающих после коронарного шунтирования (КШ). Однако существуют и другие, менее изученные маркеры риска, способные повышать вероятность возникновения послеоперационных осложнений, — в частности, факторы воспаления. Получено множество данных, подтверждающих важную роль высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) в патогенезе атеросклероза и ССО [3].

Данные о влиянии медиаторов воспаления на развитие и течение атеросклеротического процесса привлекли интерес ученых к изучению генов, кодирующих структуру этих биологически активных белков [4]. В настоящее время сделать однозначные выводы о значении вклада в развитие и прогрессирование атеросклероза, в течение послеоперационного периода КШ тех или иных генов-кандидатов весьма проблематично, что позволяет считать дальнейшее их исследование особенно актуальным.

Цель исследования — оценить прогностическое значение предоперационной концентрации СРБ и полиморфных сайтов гена *CRP* (rs3093077, rs1130864, rs1205) для развития ранних ССО после прямой реваскуляризации миокарда у пациентов различных возрастных групп.

### Материал и методы

Обследовано 249 пациентов с ИБС в возрасте от 36 до 76 лет, 72 (28,92%) женщины и 177 (71,08%) мужчин, подвергшихся плановому КШ. Пациенты внесены в регистр “Электронный архив пациентов, перенёсших операцию КШ (свидетельство о Гос. регистрации базы данных №2012620868 от 27.08.2012г).

Включение больного в исследование осуществлялось после получения информированного согласия, в том числе — на проведение генетического тестирования. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ.

Критериями включения являлись: наличие ИБС, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) не более ПА стадии по Василенко-Стражеско, функциональный класс ХСН — от I до III. Критериями исключения служили: несердечно-сосудистые послеоперационные осложнения, тяжелые сопутствующие заболевания, аутоиммунные болезни, клапанные пороки сердца,

диагностированные опухоли, психические заболевания, отказ от генетического тестирования.

Исследуемую когорту разделили на две группы в зависимости от наличия ССО: (60 человек — 24,10%) в раннем послеоперационном периоде и неосложненных пациентов (189 человек — 75,90%). В структуру ССО вошли: пароксизмы фибрилляции предсердий (ФП) и трепетания предсердий — у 43 (69,35%) человек; у 5 (8,06%) пациентов — нарушения сердечного ритма в виде клинически значимых экстрасистол, у 5 (8,06%) пациентов — гидроперикард, инфаркт миокарда в первые двое суток после КШ перенесли 2 (3,23%) пациента, в одном случае — Q-образующий, закончившийся летальным исходом. У четверых (6,45%) пациентов развилась транзиторная ишемическая атака, у 2 (3,23%) — острое нарушение мозгового кровообращения, у одного (1,62%) — сердечная недостаточность, потребовавшая инотропной поддержки.

Медикаментозное лечение в до- и послеоперационном периодах соответствовало современным рекомендациям и включало короткодействующие нитраты, статины, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антитромбоцитарные средства, по показаниям — мочегонные, антиаритмические препараты, антагонисты ионов кальция.

Выделение геномной ДНК производилось методом фенол-хлороформной экстракции с протеиназой K из цельной венозной крови. Генотипирование осуществляли в 96-луночном формате методом TaqMan в формате учета прохождения полимеразно-цепной реакции в реальном времени (Pт-ПЦР) по протоколу производителя на анализаторе (Applied Biosystems, США). Для контроля качества 10% случайно выбранных образцов были подвергнуты повторному генотипированию.

В исследование включены полиморфные сайты гена *CRP* (C-reactive protein — *CRP*: rs3093077, rs1130864, rs1205) с заменой одного нуклеотида, зарегистрированные в международной базе (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), частотой редкого аллеля более 5% для европеоидных популяций, имеющие последствия на молекулярном уровне.

Концентрацию СРБ определяли с помощью высокочувствительного иммунотурбодиметрического метода с использованием стандартных тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific (Финляндия) на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i (Финляндия) до проведения КШ.

Статистическая обработка осуществлялась с помощью программы Statistica 6,0. (StatSoft Inc., США). Выявили, что не во всех случаях данные имели признаки Гаусова распределения (критерий Шапиро-Уилка). Использовали методы непараметрической статистики.

Таблица 1

## Клинико-anamnestическая характеристика пациентов (n=249)

Показатели	Группы		P
	Без осложнений n=189	ССО n=60	
Мужчины, n (%)	140 (74,07)	37 (61,66)	0,09
Возраст, лет	57 [53; 62]	61 [56; 66]	0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,34 [24,57; 31,55]	29,74 [25,73; 32,41]	0,19
АГ в анамнезе, n (%)	164 (86,77)	55 (91,67)	0,43
Длительность АГ, лет	5 [3; 15]	10 [5; 20]	0,013
Гиперхолестеринемия, n (%)	95 (50,27)	30 (50,00)	0,13
СД 2 типа в анамнезе, n (%)	15 (7,94)	16 (26,67)	0,0001
Курение, n (%)	72 (38,01)	17 (28,33)	0,95
ИМ в анамнезе, n (%)	118 (62,43)	33 (55,00)	0,36
ПИКС, n (%)	118 (62,43)	32 (53,33)	0,49
Наличие МФА, n (%)	31 (16,4)	8 (13,3)	0,98
ФП, n (%)	12 (6,35)	13 (21,66)	0,0001
ФК стенокардии	2 [2; 3]	3 [2; 3]	0,23
ФК ХСН	2 [2; 3]	2 [2; 3]	0,18
Прием статинов более чем 3 месяца до операции, n (%)	83 (43,92)	25 (41,67)	0,29
ОНМК/ТИА в анамнезе, n (%)	17 (8,99)	9 (15,00)	0,74
КЭЭ в анамнезе, n (%)	6 (3,18)	3 (5,00)	0,52
EuroSCORE, баллы	2 [2; 4]	3 [2; 4]	0,08
EuroSCORE, %	1,57 [1,22; 2,65]	2,3 [1,39; 3,05]	0,025
Операция в условиях ИК, n (%)	169 (89,42)	56 (93,33)	0,52
Длительность ИК, мин.	88,00 [70,50; 91,00]	100,00 [86,00; 116,00]	0,003
Длительность пережатия аорты, мин.	55,50 [45,00; 71,00]	66,00 [55,00; 78,00]	0,005
Количество кардиоплегий	3 [2; 3]	3 [2; 4]	0,03
Количество наложенных шунтов	2 [2; 3]	3 [2; 3]	0,025
Количество выполненных анастомозов	2 [2; 3]	3 [2; 3]	0,01
Полная реваскуляризация миокарда, n (%)	163 (86,24)	57 (95,00)	0,11
Общая длительность операции, n (%)	4,00 [3,30; 4,40]	4,05 [3,40; 5,00]	0,09
Кровопотеря во время операции, мл	500,00 [500,0; 600,0]	500,00 [500,0; 600,0]	0,36
Концентрации СРБ до операции, мг/мл	2,6 [1,14; 5,83]	4,70 [3,01; 7,10]	0,007

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ИК — искусственное кровообращение, ИМТ — индекс массы тела, КЭЭ — каротидная эндакретомия, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Использованы U-критерий Манна-Уитни и метода  $\chi^2$  (таблица 2x2) с поправкой Йетса на непрерывность. Выражение центральной тенденции в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (25Q; 75Q)).

Анализ результатов генотипирования проводился посредством SNPStats (<http://bioinfo.iconcologia.net/snpstats>). Равновесие Харди-Вайнберга — при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона с одной степенью свободы. Для оценки риска вычислялись отношение шансов (ОШ) и 95%-е доверительные интервалы (95% ДИ). Проведена логистическая регрессия с пошаговым включением и исключением предикторов (MedCalc Software, Бельгия) с построением для полученной модели ROC-кривой и вычислением площади под этой кривой.

Различия признавались статистически значимыми при вероятности отклонить верную нулевую гипотезу  $p < 0,05$ .

## Результаты

Клинико-anamnestические данные, параметры оперативного вмешательства, а также лабораторные показатели содержания СРБ до операции представлены в таблице 1.

Группы были сопоставимы по гендерному признаку. Пациенты с послеоперационными ССО были старше, имели более длительную в анамнезе артериальную гипертензию (АГ), а также коморбидный фон в виде сахарного диабета (СД), ФП. Кроме того, пациенты с развившимися в послеоперационном периоде ССО в дооперационном периоде имели достоверно в 2 раза более высокие показатели СРБ.

В предоперационном периоде информативным в отношении оценки риска возникновения ССО оказался критерий шкалы EuroSCORE в процентах

(в группе ССО данный показатель был выше), тогда как в баллах статистически значимых различий зарегистрировано не было.

Не имелось разницы между количеством пациентов, которым было проведено КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК), а также между временем операции. Время пережатия аорты и ИК были более продолжительными в группе ССО при равнозначной кровопотере. Операционный период пациентов с ССО характеризовался большим количеством кардиоплегий, наложенных анастомозов и выполненных шунтов, однако полная реваскуляризация миокарда была проведена одинаковому количеству пациентов в двух группах. Пациенты с ССО в послеоперационном периоде имели более высокий сердечно-сосудистый риск, отражением которого явилось более частое выявление традиционных факторов риска, а также высоких исходных значений концентрации СРБ.

Далее был проведен анализ общеклинических данных у пациентов различных возрастных групп в зависимости от наличия в госпитальном периоде ССО. Возраст пациента закономерно явился фактором, повышающим риск развития ССО в послеоперационном периоде. У пожилых пациентов чаще развивались в госпитальном периоде ССО ( $p=0,0016$ ). В возрастной группе 65 лет и старше был более чем в 3 раза повышен риск возникновения ССО (ОШ=3,26 (95% ДИ 1,6-6,61),  $p=0,0011$ ). Еще одним важным фактором, повышающим риск развития ССО, явилось, вне зависимости от возраста пациента, наличие в предоперационном периоде различных форм ФП (ОШ=4,08 (95% ДИ=1,75-9,53),  $p=0,0012$ ). Полезной для прогнозирования послеоперационных осложнений оказалась и длительность АГ более 10-ти лет, что увеличивало частоту их возникновения в 2 раза (ОШ=2,33 (95% ДИ=1,29-4,21),  $p=0,005$ ). Факт наличия СД вне зависимости от возраста пациента также значительно увеличивал риск развития ССО в послеоперационном периоде (ОШ=4,24 (95% ДИ=1,95-9,24),  $p=0,003$ ).

Однако традиционная шкала EuroScore оказалась малоинформативной в прогнозировании осложнений. У пациентов в возрасте до 65 лет в зависимости от наличия ССО показатели составили 1,51% [1,03;2,27] и 1,89% [1,22; 2,60], соответственно, ( $p=0,15$ ). В старшей возрастной группе также не выявлено таких различий — 3,05% [1,81;5,22] и 2,51% [2,2;3,25] ( $p=0,31$ ).

Дооперационная концентрация СРБ была наименьшей в подгруппе неосложненных пациентов в возрасте до 65 лет, у осложненных того же возраста данный показатель оказался более чем в 1,5 раза выше ( $p=0,007$ ). У пациентов 65 лет и старше сохранялась та же закономерность: осложненные больные имели предоперационную концентрацию СРБ почти в 4 раза выше, чем неосложненные ( $p=0,0025$ ) (рис. 1). У пациентов старше

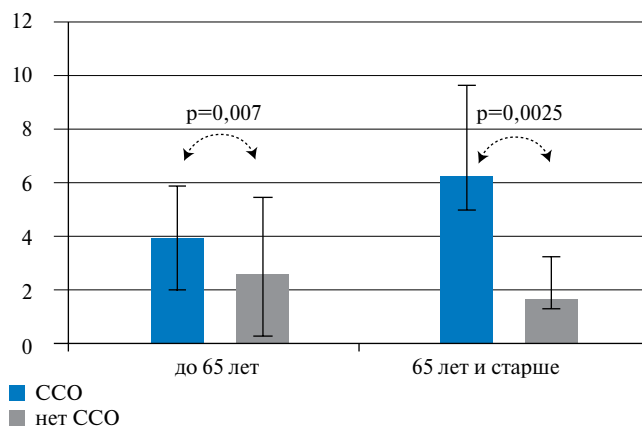


Рис. 1. Предоперационная концентрация СРБ в зависимости от наличия ССО и возраста.

65 лет, имевших предоперационную концентрацию СРБ более 5 мг/мл, риск развития ССО возрастал в четыре раза (ОШ=4,25 (95% ДИ=1,09-16,16),  $p=0,038$ ).

Для оценки вклада генотипов гена *CRP* в развитие послеоперационных ССО в обработку были взяты параметры, показавшие статистически значимую разницу у пациентов разных групп: наличие ССО, возраст пациента (моложе 65 лет, 65 лет и старше), длительность АГ (до 10 лет, 10 лет и более), наличие СД, сопутствующая ФП и генотипы трех полиморфных сайтов *CRP* (rs3093077, rs1130864, rs1205).

Распределение частот аллелей и генотипов для всех анализируемых полиморфизмов было равновесным, согласно закону Харди-Вайнберга ( $p \geq 0,5$ ), что говорит о возможности соотнесения выборки к популяции в целом.

Оцененные в пяти моделях наследования (с введенными поправками на возраст, наличие ФП и СД2, а также длительность АГ) вероятные ассоциации развития ССО при условии обнаружения мутаций в одном из анализируемых полиморфных сайтов *CRP* не показали статистически значимых рисков (табл. 2).

В ходе исследования был проведен анализ предоперационного уровня СРБ среди пациентов с различными генотипами исследуемых полиморфизмов гена *CRP*. Статистически значимых различий в концентрациях между различными аллельными вариантами гена зарегистрировано не было (табл. 3).

Анализ распределения частот гаплотипов *CRP* по полиморфизмам rs3093077, rs1130864 и rs1205 показал отсутствие статистически значимых различий встречаемости сочетаний аллелей исследуемых полиморфизмов у пациентов разных групп.

Далее был проведен анализ носительства определенного генотипа одного из полиморфных сайтов *CRP* в зависимости от возраста и ССО. Выявлено, что гомозиготное носительство аллеля G rs3093077 было ассоциировано с двукратным ( $p=0,0043$ ) риском развития ССО у лиц старше 65 лет.

Таблица 2

Распределение частот генотипов полиморфных сайтов *CRP*, n (%)

Модели наследования	Генотипы	Группы		ОШ (95% ДИ)	p	AIC
		Без осложнений, n=189	ССО, n=60			
rs3093077						
–	G/G	170 (90%)	57 (95%)	1,00	0,44	259,2
	G/T	19 (10,1%)	3 (5%)	0,61 (0,16-2,28)		
s1130864						
Кодоминантная	C/C	85 (45%)	30 (50%)	1,00	0,26	259,1
	T/C	82 (43,4%)	26 (43,3%)	0,73 (0,37-1,42)		
	T/T	22 (11,6%)	4 (6,7%)	0,40 (0,12-1,38)		
Доминантная	C/C	85 (45%)	30 (50%)	1,00	0,19	258,1
	T/C-T/T	104 (55%)	30 (50%)	0,65 (0,34-1,23)		
Рецессивная	C/C-T/C	167 (88,4%)	56 (93,3%)	1,00	0,18	258
	T/T	22 (11,6%)	4 (6,7%)	0,46 (0,14-1,53)		
Овердоминантная	C/C-T/T	107 (56,6%)	34 (56,7%)	1,00	0,59	259,5
	T/C	82 (43,4%)	26 (43,3%)	0,84 (0,44-1,61)		
Лог-аддитивная	–	–	–	0,67 (0,41-1,10)	0,11	257,3
rs1205						
Кодоминантная	C/C	66 (34,9%)	18 (30%)	1,00	0,85	261,5
	C/T	92 (48,7%)	33 (55%)	1,22 (0,60-2,49)		
	T/T	31 (16,4%)	9 (15%)	1,17 (0,45-3,05)		
Доминантная	C/C	66 (34,9%)	18 (30%)	1,00	0,58	259,5
	C/T-T/T	123 (65,1%)	42 (70%)	1,21 (0,61-2,38)		
Рецессивная	C/C-C/T	158 (83,6%)	51 (85%)	1,00	0,94	259,8
	T/T	31 (16,4%)	9 (15%)	1,03 (0,44-2,40)		
Овердоминантная	C/C-T/T	97 (51,3%)	27 (45%)	1,00	0,64	259,6
	C/T	92 (48,7%)	33 (55%)	1,16 (0,62-2,17)		
Лог-аддитивная	–	–	–	1,10 (0,70-1,75)	0,68	259,7

Таблица 3

Уровень СРБ у пациентов с различными генотипами *CRP*

Полиморфизмы гена <i>CRP</i>						p
rs3093077		rs1130864		rs1205		
Генотип	Концентрации СРБ (мг/л)	Генотип	Концентрации СРБ (мг/л)	Генотип	Концентрации СРБ (мг/л)	
AA		AA	4,62 [1,34; 14,2]	CC	2,31 [1,24; 5,87]	0,41
AC	4,64 [1,55; 8,5]	AG	2,91 [1,27; 5,46]	CT	3,15 [1,42; 6,08]	0,47
CC	3,01 [1,34; 5,90]	GG	3,2 [1,43; 5,9]	TT	3,63 [1,43; 7,2]	0,18
AC vs CC p=1,00		AA vs AG p=0,31 AA vs GG p=0,48		CC vs CT p=0,23 CC vs TT p=0,14		

Несмотря на поправки, введенные при статистическом анализе, интерпретация полученных данных должна осуществляться с осторожностью, так как необходимо учитывать небольшое количество наблюдений в данном исследовании.

Для оценки вклада в развитие ССО различных параметров, имеющих статистически значимые различия у осложненных и неосложненных пациентов разных возрастов, провели логистическую регрессию, в модель которой включены принадлежность пациента к одной из анализируемых групп, пол, возраст, наличие в анамнезе ФП, СД, длительность АГ,

предоперационные концентрации СРБ и генотипы трех полиморфизмов гена *CRP* (rs3093077, rs1130864 и rs1205).

В модели с пошаговым исключением для отнесения пациента к одной из клинических групп (с ССО и без ССО) наиболее статистически значимыми являлись: возраст пациента 65 лет и старше ( $p=0,037$ ), предоперационная концентрация СРБ более 5 мг/мл ( $p=0,026$ ) и гомозиготный генотип GG в промоторном регионе гена СРБ (rs3093077) ( $\chi^2=9,08$ ,  $p=0,0011$ ) при прочих равных условиях (в зависимости от наличия ФП, СД2, длительности АГ). При этом у пациен-



тов старше 65 лет риск ССО возрастал почти в 3 раза (ОШ=2,8 (95% ДИ=1,07-7,34), а при определении концентрации СРБ выше 5 мг/мл — в 2,5 раза (ОШ=2,5 (95% ДИ=1,11-5,77). Площадь под ROC-кривой (AUC) равнялась 0,63 (95% ДИ=0,55-0,72), стандартное отклонение от среднего для AUC=0,06.

### Обсуждение

Несмотря на достигнутые в нашей стране и за рубежом успехи коронарной хирургии, возникновение послеоперационных осложнений, уровень госпитальной летальности в группах больных высокого риска оперативного вмешательства являются одной из самых актуальных проблем. Оптимизация результатов хирургического лечения возможна только при многостороннем глубоком анализе предоперационного статуса больного, создания алгоритмов принятия решения на основе прогностических шкал.

Шкала EuroSCORE используется для прогнозирования риска госпитальной летальности у пациентов, подвергшихся КШ [5]. Шкала проста в практическом применении. Однако в последнее время появились данные, указывающие на “занижение” этой шкалой риска развития послеоперационных осложнений [6]. В одном из исследований [7] доказано, что для определения группы риска по шкале EuroSCORE целесообразнее учитывать не только значения сывороточного креатинина, но и расчетную скорость клубочковой фильтрации. Последующая оценка роли этого показателя в развитии отдаленных осложнений у пациентов после прямой реваскуляризации миокарда позволит точнее определить его прогностическую ценность. В другом исследовании продемонстрировано [6], что повысить эффективность шкалы EuroSCORE можно путем ее модификации — добавления в рубрику “поражение экстракраниальных артерий” наличие стенозов от 30% и более.

В настоящем исследовании показано, что такие общепринятые факторы риска, как СД, пожилой возраст пациента, наличие АГ, имеют прогностическое значение в отношении развития послеоперационных осложнений. Эти факторы учитываются и в традиционной для пациентов перед КШ шкале EuroSCORE. Однако, такой важный анамнестический факт, как наличие различных форм ФП, не входящий в оценку данной шкалы, в нашем исследовании показал свою прогностическую значимость в отношении возникновения ССО после КШ.

В последнее время уделяется много внимания роли субклинического воспаления и его маркеров — СРБ, различных интерлейкинов (ИЛ) в развитии нарушений сердечного ритма, в частности, ФП. В одном из ранее проведенных нами исследований [8, 9] показано, что пациенты с осложненным послеоперационным периодом в виде пароксизмов ФП отличались достоверно более высокими исходными пре-

дооперационными значениями маркера воспаления — ИЛ-12, а предоперационный уровень СРБ также имел тенденцию к повышению в группе пациентов, послеоперационный период которых осложнился ФП. В другом исследовании [10] показано, что пациенты с развитием ССО имели более высокие исходные значения СРБ по сравнению с пациентами без таковых. Наибольшие различия были достигнуты при сравнении пациентов с развитием послеоперационной ФП.

Известно, что повышенный предоперационный уровень СРБ связан с риском ранних и отсроченных осложнений после операции КШ. Lafitte M, et al. доказали прогностическую роль дооперационной концентрации СРБ в отношении отдаленных исходов у пациентов, подвергшихся КШ [11], что было показано и другими авторами [12]. Таким образом, высокая концентрация СРБ до операции КШ позволяет выделить группу пациентов с высокой вероятностью развития ССО, что является основанием для использования СРБ в качестве интегрального маркера сердечно-сосудистого операционного риска. Возможно, данный показатель следует включить в параметры учета шкалы EuroSCORE.

В то же время выраженность экспрессии молекул воспалительного ответа детерминирована разнообразием аллельных вариантов генов, их кодирующих. Некоторые варианты гена, кодирующего СРБ, связаны с изменением базального уровня СРБ у амбулаторных пациентов. Влияние варианта *CRP* на уровень СРБ при воспалительных состояниях, в частности, во время операций на сердце, практически не изучено [13]. Тем не менее, Brull, et al. в 2003г [14] попытались проверить гипотезу о влиянии распространенных вариантов *CRP* как на базальные, так и на послеоперационные уровни СРБ при кардиохирургических вмешательствах. Полиморфизм rs3091244 *CRP* может быть маркерным аллелем для варианта истинного функционального *CRP* вследствие тесной взаимосвязи с полиморфизмами rs3116653, rs3122012, rs1417938 и rs1130864 ( $r^2 \leq 0,93$ ). Доказано, что rs3091244 находится в сцеплении с rs1130864 ( $r^2 \leq 0,94$ ) — полиморфизмом *CRP*, оказывающим похожий эффект на послеоперационные уровни СРБ у пациентов, перенесших КШ [14].

В крупнейшем когортном кардиохирургическом исследовании, посвященном изучению ассоциаций полиморфизмов *CRP*, представлены новые доказательства ассоциаций SNP *CRP* и уровней СРБ после КШ [13]. Авторы [13] продемонстрировали связь между 17 SNP гена-кандидата *CRP* (rs1572970, rs876537, rs876538, rs2794520, rs3093077, rs2808630, rs1205, rs1130864, rs1800947, rs3091244, rs2794521, rs3093059, rs3122012, rs2794517, rs3116654, rs3116653) и периоперационным СРБ у пациентов, перенесших КШ.

Однако, в работе Ammitzboll CG, et al. [15] исследовали ассоциации полиморфизмов *CRP* rs1800947,

rs2808632, rs876538, rs3093077, rs1205, rs1130864, rs1800947 с активностью воспаления у пациентов с ревматоидным артритом, не получающих лечения. Обследуемые пациенты были отобраны из двух рандомизированных контролируемых исследований (CIMESTRA и OPERA). Ассоциации генотипов и гаплотипов с уровнями СРБ авторы оценивали с помощью линейной регрессии с учетом возраста, пола и лечения. Полученные в ходе нашего исследования результаты вполне согласуются с результатами группы ученых во главе с Ammitzboll CG. Авторы данного исследования так же, как и мы, показали, что генотипы и гаплотипы *CRP* лишь отчасти связаны с концентрацией СРБ и не согласуются с активностью воспаления. В ходе нашей работы также не было выявлено ассоциаций полиморфизмов гена СРБ rs3093077, rs1130864, rs1205 с рисками развития ССО. Однако показано, что в одном из изучаемых нами полиморфизмов носительство гомозиготного генотипа GG rs3093077 способствует повышению риска развития ССО у пожилых пациентов более чем 2 раза.

Таким образом, помимо традиционных факторов риска развития послеоперационных осложнений можно предполагать, что вклад генетических маркеров, в частности, наличие того или иного аллеля полиморфизмов rs3093077, rs1130864 и rs1205 *CRP*

у пациентов пожилого возраста могут быть не менее значимыми для развития ССО после КШ. В настоящее время в генетических исследованиях, как правило, анализируются когорты с участием более 500 субъектов, что позволяет повысить достоверность маркеров. Мы считаем, что для подтверждения полученных нами данных необходима дальнейшая работа по анализу и определению значения генетических маркеров для течения послеоперационного периода, а также для прогрессирования атеросклеротического процесса после проведения КШ.

## Заключение

К числу независимых предикторов возникновения ССО в госпитальном периоде КШ относятся пожилой возраст пациента, наличие различных форм ФП, СД, длительность АГ более 10-ти лет и определяемые в предоперационном периоде концентрации СРБ выше 5 мг/мл. Носительство гомозиготного генотипа GG rs3093077 *CRP* увеличивает риск развития ССО в госпитальном периоде КШ более чем в 2 раза. Причем, наибольшие риски имеют пациенты пожилого возраста с ФП или СД 2-го типа, а определяемые на дооперационном этапе концентрации СРБ выше 5 мг/мл дополнительно увеличивают эти риски более чем в 2 раза.

## Литература

1. Bokerija LA, Zarubina EJu. Possibilities of prediction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Grudnaja i serdechno-sosudistaja hirurgija*. 2006; 2: 21-9. Russian (Бокерия Л.А., Зарубина Е.Ю. Возможности прогнозирования развития послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2006; 2: 21-9).
2. Vasil'ev AV, Nesterova JuV, Belousova SV. Efficiency is traditionally used antiarrhythmic drugs and cardioversion of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Narushenija ritma serdca*. 2009; 2: 79-81. Russian (Васильев А.В., Нестерова Ю.В., Белоусова С.В. Эффективность традиционно применяемых антиаритмических препаратов и кардиоверсии при фибрилляции предсердий после операций коронарного шунтирования. *Нарушения ритма сердца*. 2009; 2: 79-81).
3. Kolz M, Koenig W, Muller M, et al. DNA variants, plasma levels and variability of C-reactive protein in myocardial infarction survivors: results from the AIRGENE study. *Eur. Heart J*. 2008; 29(10): 1250-8.
4. Hamm CW, Heeschen C, Falk E, et al. Acute coronary syndromes: pathophysiology, diagnosis and risk stratification. In: *The ESC Textbook of cardiovascular medicine*. 2009. Ch. 12. P. 333-65.
5. Nilsson J, Algotsson L, Höglund P, et al. Comparison of 19 pre-operative risk stratification models in open heart surgery. *Eur. Heart J*. 2006; 27: 867-74.
6. Shafranskaja KS, Barbarash OL, Barbarash LS, et al. The ability to use a modified EuroSCORE scale for evaluating the annual forecast of coronary artery bypass grafting in patients with multifocal atherosclerosis. *Patologija krovoobraschenija i kardiologija*. 2010; 2: 52-6. Russian (Шафранская К.С., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. и др. Возможность использования модифицированной шкалы EuroSCORE для оценки годового прогноза коронарного шунтирования у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. *Патология кровообращения и кардиология*. 2010; 2: 52-6).
7. Shafranskaja KS, Zykov MV, Bykova IS, et al. Communication with renal dysfunction hospital complications in patients with coronary artery disease undergoing coronary artery bypass grafting. *Kreativnaja kardiologija*. 2013; 2: 5-14. Russian (Шафранская К.С., Зыков М.В., Быкова И.С. и др. Связь почечной дисфункции с госпитальными осложнениями у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию. *Креативная кардиология*. 2013; 2: 5-14).
8. Bajrakova JuV, Ivanov SV, Kazachek JaV, et al. Risk factors for supraventricular arrhythmias in-hospital after coronary bypass surgery. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2011; 5: 44-7. Russian (Байракова Ю.В., Иванов С.В., Казачек Я.В. и др. Факторы риска развития суправентрикулярных нарушений ритма в госпитальном периоде после коронарного шунтирования. *Сибирский медицинский журнал*. 2011; 5: 44-7).
9. Bajrakova JuV, Bazdyrev ED, Kazachek JaV, et al. Perioperative dynamics of inflammatory markers in patients with coronary artery disease undergoing coronary artery bypass grafting. *Citokiny i vospalenie*. 2012; 1: 55. Russian (Байракова Ю.В., Баздырев Е.Д., Казачек Я.В. и др. Периперационная динамика маркеров воспаления у пациентов ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию. *Цитокины и воспаление*. 2012; 1: 55).
10. Bajrakova JuV, Kazachek JaV, Gruzdeva OV, et al. Perioperative dynamics of C-reactive protein in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Klinicheskaja i laboratornaja diagnostika*. 2013; 3: 3-6. Russian (Байракова Ю.В., Казачек Я.В., Груздева О.В. и др. Периперационная динамика С-реактивного белка у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. *Клиническая и лабораторная диагностика*. 2013; 3: 3-6).
11. Lafitte M, Tastet S, Perez P, et al. High sensitivity C reactive protein, fibrinogen levels and the onset of major depressive disorder in post-acute coronary syndrome. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2015; 15(1): 23.
12. Bajrakova JuV, Grigor'ev AM, Bazdyrev ED, et al. The role of subclinical inflammation in the development of cardiovascular complications in patients undergoing coronary bypass surgery. *Kardiologija i serdechno-sosudistaja hirurgija*. 2013; 3: 18-22. Russian (Байракова Ю.В., Григорьев А.М., Баздырев Е.Д. и др. Роль субклинического воспаления в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов после коронарного шунтирования. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2013; 3: 18-22).
13. Perry TE, Muehlschlegel JD, Liu K-Y, et al. C-Reactive protein gene variants are associated with postoperative C-reactive protein levels after coronary artery bypass surgery. *BMC Med. Genet*. 2009; 10: 38.
14. Brull DJ, Serrano N, Zito F, et al. Human CPB gene polymorphism influences CPB levels: implications for the prediction and pathogenesis of coronary heart disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2003; 23(11): 2063-9.
15. Ammitzboll CG, Steffensen R, Bøgsted M, et al. CRP genotype and haplotype associations with serum C-reactive protein level and DAS28 in untreated early rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res. Ther*. 2014; 16(5): 475.