

РОЛЬ ЦИСТАТИНА С В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ В ГОСПИТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Шафранская К. С., Кашталап В. В., Кузьмина А. А., Груздева О. В., Григорьев А. М., Сумин А. Н., Барбараш О. Л., Барбараш Л. С.

Цель. Оценка клинической значимости цистатина С для прогнозирования риска развития госпитальных осложнений у больных ИБС, подвергшихся коронарному шунтированию.

Материал и методы. С марта по ноябрь 2011 г проанализировано течение периоперационного периода 583 пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. Всем пациентам перед проведением коронарного шунтирования (КШ) выполнялись: цветное дуплексное сканирование периферических артерий, определение концентрации креатинина в сыворотке крови и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD за сутки до и на 7-е сутки после оперативного вмешательства. Концентрацию цистатина С за сутки до и на 7-е сутки после операции определяли у 150 пациентов. Оценивалась частота развития неблагоприятных исходов оперативного вмешательства (инфаркта миокарда, инсульта, острой почечной недостаточности, ремедиастинотомии) в госпитальном периоде. У всех пациентов определяли балл по аддитивной шкале риска EuroSCORE.

Результаты. Не было получено статистически достоверных различий концентрации креатинина в сыворотке крови и СКФ как до операции, так и после операции между пациентами группы низкого, среднего и высокого риска EuroSCORE. В то же время с увеличением риска по шкале EuroSCORE концентрация цистатина С в сыворотке крови увеличивается. Выявлено отсутствие достоверных различий концентрации креатинина в сыворотке крови и СКФ среди пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом как до операции, так и после КШ. В то же время концентрация цистатина С у пациентов с неблагоприятным исходом достоверно больше по сравнению с пациентами с благоприятным исходом за сутки до КШ и на 7-е сутки после него.

Заключение: результаты настоящего исследования позволяют рассматривать цистатин С как универсальный прогностический маркер развития сердечно-сосудистых осложнений и почечной дисфункции у пациентов, подвергшихся КШ.

Российский кардиологический журнал 2013, 3 (101): 45-50

В последние годы наиболее эффективным методом лечения ишемической болезни сердца (ИБС) является коронарное шунтирование (КШ) [1]. Несмотря на достигнутые успехи как в технике выполнения коронарного шунтирования, так и в послеоперационном ведении пациентов, такие грозные осложнения, как инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, острое повреждение почек (ОПП) с развитием почечной недостаточности, являются лидирующими в причинах госпитальной летальности после коронарного шунтирования. Одним из актуальных направлений в современной кардиологии является поиск новых технологий как первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий, что, безусловно, и предопределяет создание высокочувствительных и специфичных моделей стратификации риска госпитальных осложнений. Использование систем прогнозирования для оценки риска оперативного вмешательства в кардиохирургии является общепринятой практикой [2]. Ранее нами показано, что шкала EuroSCORE продемонстрировала надежность в отношении риска развития госпитальных осложнений у пациентов с мультифокальным атеросклерозом, подвергшихся коронарному шунтированию

Ключевые слова: коронарное шунтирование, цистатин С.

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

Шафранская К. С.* - к.м.н., н.сотр., лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, Кашталап В. В. - к.м.н., зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, Кузьмина А. А. - н.сотр., лаборатории гомеостаза, Груздева О. В. - к.м.н., зав. лабораторией гомеостаза, Григорьев А. М. - врач, сердечно-сосудистый хирург, Сумин А. Н. - д.м.н., профессор, зав.отделом, Барбараш О. Л. - д.м.н., профессор, директор, Барбараш Л. С. - академик РАМН, главный н.сотр.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kssh_83@mail.ru; 650002, тел. +73842-64-32-79, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6.

АГ - артериальная гипертензия, АНК - артерии нижних конечностей, АПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС - ишемическая болезнь сердца, ИК - искусственное кровообращение, ИМТ - индекс массы тела, ИМ - инфаркт миокарда, КШ - коронарное шунтирование, МФА - мультифокальный атеросклероз, ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения, ОПН - острая почечная недостаточность, ОПП - острое повреждение почек, СД - сахарный диабет, СКФ - скорость клубочковой фильтрации, ФВ - фракция выброса, ФК - функциональный класс, ХЗП - хроническое заболевание почек, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, ЭКА - экстракраниальные артерии.

Рукопись получена 26.10.2012

Принята к публикации 16.05.2013

нию [3]. В то же время в последние годы ведется активный поиск новых высокочувствительных биологических маркеров, которые смогут прогнозировать риск развития ранних госпитальных осложнений и, особенно, острого повреждения почек еще до наступления первых клинических проявлений. По мнению некоторых авторов, таким ранним маркером может быть цистатин С. Целью настоящего исследования явилась оценка клинической значимости цистатина С для прогнозирования риска развития госпитальных осложнений у больных ИБС, подвергшихся коронарному шунтированию.

Материал и методы

Протокол исследования соответствовал стандартам биоэтического комитета, входящим в состав Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН (НИИ КПССЗ), разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными

Таблица 1
Клинико-anamnestическая характеристика пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию

N	583
Мужчин	466 (80%)
Медиана возраста, лет	59 (54–64)
Артериальная гипертензия	499 (85,6%)
Дислипидемия	280 (48%)
Курение	202 (34,6%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	48 (8,2%)
Инсульт в анамнезе	45 (7,7%)
III–IV ФК стенокардии	221 (37,9%)
III ФК ХСН	155 (26,5%)
Периферический атеросклероз	204 (35%)
Сахарный диабет 2 типа	94 (16%)
Заболевания почек	235 (40%)

Сокращения: ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. С марта по ноябрь 2011 г проанализировано течение периоперационного периода 583 пациентов (466 мужчин и 117 женщин), подвергшихся коронарному шунтированию в ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН. Возраст пациентов составил от 54 до 64 (средний возраст – 59±5) лет. Всем пациентам перед проведением КШ выполнялось цветное дуплексное сканирование периферических артерий, определение концентрации креатинина в сыворотке крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) за сутки до и на 7-е сутки после оперативного вмешательства. Концентрацию цистатина С за сутки до и на 7-е сутки после операции определяли у 150 пациентов. Референтные значения цистатина С в сыворотке крови, по данным последних

исследований, составляют 0,52–0,90 мг/л для женщин и 0,56–0,98 мг/л для мужчин.

У всех пациентов определяли балл по аддитивной шкале риска EuroSCORE. Показаниями для проведения КШ были значимые стенозы коронарных артерий, по данным коронароангиографии – более 75%, в сочетании с клиникой ИБС. В таблице 1 представлена клинико-anamnestическая характеристика пациентов.

Большинство пациентов до операции принимали бета-блокаторы – 560 (96%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – 570 (97,7%), антагонисты кальция – 532 (91%), нитраты пролонгированного действия – 210 (36%) пациентов, статины – 160 (27%) пациентов. Антиагреганты принимали 583 (100%) пациента, однако за 7 суток до операции они отменялись, и пациентам с высоким функциональным классом (ФК) стенокардии был назначен низкомолекулярный гепарин.

Проведение у всех пациентов перед КШ цветного дуплексного сканирования некоронарных бассейнов позволило прийти к выводу о том, что только 222 (38%) пациентов с ИБС имели изолированное поражение коронарного русла. Основной пораженный сопутствующий бассейн оказался экстракраниальным. С учетом поражения артерий от 50% и более признаки мультифокального атеросклероза (МФА) с поражением экстракраниальных артерий (ЭКА) выявлены у 83 (14,2%) пациентов, а у 94 (16%) пациентов выявлено поражение артерий нижних конечностей (АНК), поражение двух бассейнов (АНК и ЭКА) имели 27 (4,6%) пациентов.

Исследуемая группа пациентов соответствовала нормальному распределению. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA 8.0.360.0 for Windows фирмы StatSoft, Inc. (США). Полученные данные представлены в виде медианы и интерквар-

Таблица 2
Клиническая характеристика пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию, по группам риска EuroSCORE

	Низкий риск ⁽¹⁾ N=354	Средний риск ⁽²⁾ N=172	Высокий риск ⁽³⁾ N=57	p
АГ	298 (84%)	153 (88,95%)	48 (84,2%)	$p_{1,2}=0,1; p_{1,3}=0,8; p_{2,3}=0,4$
Дислипидемия	177 (50%)	77 (44,7%)	26 (45,6%)	$p_{1,2}=0,2; p_{1,3}=0,5; p_{2,3}=0,9$
ИМТ, кг/м	28 (24,7–30,8)	28 (25–31)	27 (24,4–30,4)	$p_{1,2}=0,6; p_{1,3}=0,4; p_{2,3}=0,3$
Курение	135 (38%)	55 (32%)	12 (21%)	$p_{1,2}=0,1; p_{1,3}=0,01; p_{2,3}=0,1$
ИМ в анамнезе	14 (3,9%)	20 (11,6%)	14 (24,5%)	$p_{1,2}=0,0008; p_{1,3}=0,0000; p_{2,3}=0,01$
III–IV ФК стенокардии	123 (34,75%)	66 (38,37%)	18 (31,58)	$p_{1,2}=0,7; p_{1,3}=0,01; p_{2,3}=0,04$
III ФК ХСН	81 (22,8%)	49 (28,5%)	25 (43,86%)	$p_{1,2}=0,9; p_{1,3}=0,9; p_{2,3}=0,8$
ОНМК в анамнезе	17 (4,8%)	18 (10,47%)	10 (17,5%)	$p_{1,2}=0,01; p_{1,3}=0,0009; p_{2,3}=0,1$
Заболевания почек в анамнезе	130 (36,7%)	75 (43,6%)	30 (52,6%)	$p_{1,2}=0,1; p_{1,3}=0,02; p_{2,3}=0,2$
СД 2 типа	49 (13,8%)	34 (19,7%)	11 (19,3%)	$p_{1,2}=0,08; p_{1,3}=0,2; p_{2,3}=0,9$
ФВ, %	59 (50–64%)	54 (42,5–63)	52 (44–60)	$p_{1,2}=0,02; p_{1,3}=0,002; p_{2,3}=0,2$

Сокращения: АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, ФВ – фракция выброса, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 3

Операционные характеристики пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию

	Низкий риск ⁽¹⁾ N=354	Средний риск ⁽²⁾ N=172	Высокий риск ⁽³⁾ N=57	p
Плановое	262 (74%)	163 (94,7%)	49 (85,96%)	p > 0,05
Срочное	19 (5,37%)	8 (4,65%)	6 (10,5%)	
Экстренное	1 (0,28%)	0	2 (3,5%)	
Спасительное	1 (0,28%)	0	0	
ИК	320 (90%)	147 (85,47%)	48 (84,2%)	p _{1,2} =0,09; p _{1,3} =0,2; p _{2,3} =0,9
Длительность ИК, мин	101 (82–101)	100 (85–115)	101 (95–120)	p _{1,2} =0,03; p _{1,3} =0,0009; p _{2,3} =0,02
Медиана количества шунтов	3 (2–4)	2 (2–3)	3 (2–3)	p _{1,2} =0,000008; p _{1,3} =0,1; p _{2,3} =0,07
Полная реваскуляризация	300 (85%)	120 (69%)	15 (26,7%)	p _{1,2} =0,005; p _{1,3} =0,001; p _{2,3} =0,002

Сокращение: ИК – искусственное кровообращение.

тильного интервала (25-й и 75-й процентиля), средней величины и доверительного интервала. Две независимые группы сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни, три и более – с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу-Уоллису с последующим парным сравнением групп тестом Манна-Уитни с применением поправки Бонферрони при оценке значения p. Уровень статистической значимости (p) принимался равным 0,05.

Результаты

При оценке риска неблагоприятного исхода оперативного вмешательства на коронарных артериях с использованием классической шкалы EuroSCORE найдено, что 354 (60,7%) пациентов имеют низкий риск, 172 (29,5%) пациентов – средний риск и 57 (9,7%) пациентов – высокий риск. Пациенты низкого риска были моложе, по сравнению с пациентами среднего и высокого риска. Медиана возраста пациентов низкого риска составила 58,0 (53,0–63,0) лет, среднего – 61,0 (55,0–66,0) (p=0,000080), а высокого риска – 61,0 (55,0–66,0) лет (p=0,01). В таблице 2 представлена клиническая характеристика пациентов, подвергшихся КШ, по группам риска EuroSCORE. Увеличение риска по EuroSCORE ассоциировалось с увеличением клинической тяжести пациентов.

Большинству пациентов операция коронарного шунтирования выполнялась в плановом порядке. В таблице 3 представлены операционные характеристики пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию.

Традиционное использование в шкале EuroSCORE значения креатинина плазмы более 200 мкмоль/л в качестве фактора риска неблагоприятного исхода оперативного вмешательства отражает уже свершившийся факт почечного повреждения. В настоящем исследовании не было получено статистически достоверных различий концентрации креатинина в сыворотке крови и СКФ как до операции, так и после операции между пациентами групп низкого, среднего и высокого риска EuroSCORE. В то же время с увеличением риска по шкале EuroSCORE концентрация

цистатина С в сыворотке крови увеличивалась (табл. 4).

При анализе госпитального периода наблюдения выявлено 11 (1,8%) летальных исходов в связи с развитием острой сердечно-сосудистой и почечной недостаточности. Острый инфаркт миокарда зарегистрирован у 2 (0,5%) пациентов низкого риска и у 1 (1,75%) пациента высокого риска (p=0,3). Инсульт выявлен у 3 (0,85%) пациентов группы низкого риска, у 1 (0,5%) пациента группы среднего риска и у 2 (3,5%) пациентов высокого риска (p>0,05). Выявлено статистически значимое различие в частоте развития острой почечной дисфункции между пациентами групп низкого и высокого риска. Острая почечная недостаточность (ОПН) развилась у 2 (0,5%) пациентов группы низкого риска, у 4 (2,3%) пациентов группы среднего риска, у 6 (10,5%) пациентов высокого риска (p_{1,2}=0,4; p_{1,3}=0,0001; p_{2,3}=0,02). Прогрессирование уже имеющейся почечной недостаточности выявлено у 2 (0,56%) пациентов группы низкого риска и у 2 (1,1%) пациентов группы среднего риска. Ремедиастинотомия по поводу кровотечения выполнялась у 1 (0,3%) пациента низкого риска, у 3 (1,7%) пациентов среднего риска и у 3 (5,2%) пациентов высокого риска (p_{1,2}=0,4; p_{1,3}=0,004; p_{2,3}=0,3).

В комбинированную конечную точку вошли развитие смерти, ИМ, инсульта, транзиторной ишемической атаки, острого повреждения почек, энцефалопатии, выполнение ремедиастинотомии по поводу кровотечения. Наличие хотя бы одного из перечисленных событий является проявлением неблагоприятного госпитального исхода. У 32 (5,5%) пациентов зарегистрирован неблагоприятный исход. В итоговый анализ не вошли пациенты, чья смерть наступила ранее седьмых суток после коронарного шунтирования – 3 (0,5%) пациентов. Анализируя лабораторные данные умерших пациентов, чья смерть наступила ранее 7-х суток после выполненного коронарного шунтирования, нашли, что среднее значение концентрации цистатина С в сыворотке крови за сутки до операции составило 1,86 (1,7–2,0) мг/л.

Выявлено отсутствие достоверных различий кон-

Таблица 4

Динамика почечных маркеров в сыворотке крови у пациентов различных групп риска по шкале EuroSCORE

		Низкий риск ⁽¹⁾ N=354	Средний риск ⁽²⁾ N=172	Высокий риск ⁽³⁾ N=57	p
Концентрация креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л)	До операции	100 (85–117)	96,5 (77,5–116)	100 (83–116)	$p_{1,2}=0,1; p_{1,3}=0,8; p_{2,3}=0,5$
	7-е сутки	77 (65–93)	81 (69–98,5)	81 (69–107)	$p_{1,2}=0,09; p_{1,3}=0,1; p_{2,3}=0,6$
СКФ (мл/мин/1,73м)	До операции	85 (70–107)	86 (68–102,4)	78 (66,6–98)	$p_{1,2}=0,2; p_{1,3}=0,05; p_{2,3}=0,2$
	7-е сутки	80 (57–111)	71 (61–121)	71 (41–108,7)	$p_{1,2}=0,9; p_{1,3}=0,5; p_{2,3}=0,5$
Концентрация цистатина С в сыворотке крови (мг/л)	До операции	1,1 (1,09–1,5)	1,2 (1,1–1,64)	1,4 (1,1–1,8)	$p_{1,2}=0,2; p_{1,3}=0,03; p_{2,3}=0,02$
	7-е сутки	0,95 (0,82–1,05)	1,5 (1,05–1,9)	1,8 (1,3–2,5)	$p_{1,2}=0,0035; p_{1,3}=0,0004; p_{2,3}=0,02$

Сокращение: СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

центрации креатинина в сыворотке крови и СКФ среди пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом, как до операции, так и после КШ. В то же время концентрация цистатина С у пациентов с неблагоприятным исходом была достоверно больше по сравнению с пациентами с благоприятным исходом за сутки до КШ и на 7-е сутки после него (табл. 5).

При анализе отдельных сердечно-сосудистых событий у пациентов с периоперационным ИМ концентрация цистатина С до операции составила 1,5 (1,3–1,7) мг/л, а у пациентов без ИМ – 0,9 (0,7–1,27) мг/л ($p=0,01$). Медиана концентрации цистатина С у пациентов с инсультом составила 1,48 (1,3–1,6) мг/л, у пациентов без инсульта – 0,9 (0,8–1,2) ($p=0,01$). У пациентов с развитием в раннем послеоперационном периоде острой почечной недостаточности медиана концентрации цистатина С до операции составила 1,5 (1,3–1,68) мг/л, у пациентов без ОПН – 1,2 (1,0–1,27) мг/л ($p=0,05$).

Обсуждение

Традиционно шкала EuroSCORE используется для прогнозирования риска госпитальной летальности у пациентов, подвергшихся КШ. В последнее время появились данные о том, что эта шкала “занижает” риск развития периоперационных осложнений. Аддитивная и логистическая шкалы EuroSCORE продемонстрировали надежность при прогнозировании риска госпитальной летальности после коронарного шунтирования [4]. Одним из достоинств этой прогностической системы является учет в шкале отягчающих предоперационных факторов риска, в том числе наличие повышенного уровня креатинина – выше 200 мкмоль/л [4, 5]. Кроме того, эта шкала проста в подсчете баллов. В последнее время появился ряд статей, указывающих на высокий процент ложных результатов прогноза [4]. В настоящее время ведутся дискуссии о модификации шкалы либо создании принципиально иных шкал, основанных на использовании высокочувствительных биологических маркеров, способных прогнозировать еще

в дооперационном периоде развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых, почечных и других осложнений.

К наиболее изученным биомаркерам относятся натрийуретические пептиды (мозговой и предсердный), кардиоспецифичные тропонины и показатели, характеризующие функцию почек [5].

Интерес к последним легко объяснить. С одной стороны, почечная недостаточность служит независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [6], а у лиц с установленным диагнозом ИБС наличие хронического заболевания почек (ХЗП) – такой же значимый предиктор неблагоприятного прогноза, как сахарный диабет или артериальная гипертензия [7]. С другой стороны, уровень креатинина является общепринятым лабораторным тестом, простым для определения, и в то же время относится к расчетным методам определения скорости клубочковой фильтрации.

Однако повышение уровня креатинина в сыворотке крови может зависеть не только от функций почек, но и от множества других факторов, не связанных с системой выделения [8]. Основным ограничением диагностики ОПН является позднее повышение уровня креатинина: определено, что во многих случаях оно происходит лишь через 24–48 часов после развития острого повреждения почек. Объяснением этому может быть тот факт, что почки обладают значительным функциональным резервом, поэтому концентрация креатинина не изменяется до тех пор, пока не утрачено 60% почечной паренхимы. Однако для ранней диагностики острой почечной недостаточности на I и II стадиях по принятым в ведущих клиниках критериям RIFLE [9, 10] необходимы более чувствительные маркеры, чем повышение уровня креатинина в крови.

Ограничения применения СКФ сводятся к вышеперечисленным причинам, поскольку основным критерием расчета СКФ является тот же креатинин крови.

В связи с этим в течение последних нескольких лет идет активный поиск биологических маркеров,

Таблица 5

Динамика концентрации креатинина, цистатина С и СКФ у пациентов с различным исходом КШ

		Благоприятный исход	Неблагоприятный исход	p
Концентрация креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л)	До операции	97,4 (78,5–116,0)	100 (83,0–116,0)	p=0,1
	7-е сутки	77,0 (65,0–94,0)	82,0 (70,0–107,0)	p=0,09
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	До операции	72,5 (69,4–104,5)	70,4 (61,5–98,7)	p=0,09
	7-е сутки	70,5 (57,6–109,8)	69 (41,1–85,8)	p=0,4
Концентрация цистатина С в сыворотке крови (мг/л)	До операции	1,1 (0,85–1,27)	1,55 (1,3–1,65)	p=0,03
	7-е сутки	1,01 (0,86–1,23)	1,8 (1,5–2,0)	p=0,001

Сокращение: СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

которые обладают большей чувствительностью и специфичностью, чем креатинин, на ранних стадиях острого повреждения почек, еще до клинических проявлений. По мнению некоторых авторов, таким маркером, который, вероятно, может стать альтернативой традиционным показателям функции почек, является цистатин С, рассматривающийся в настоящее время не только как ранний предиктор острого повреждения почек, но и как показатель сердечно-сосудистого риска и фактор кардио-ренального континуума, требующий динамической оценки у больных ишемической болезнью сердца при планировании коронарного шунтирования [11].

Развитие почечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде является одной из ведущих причин смертности у пациентов, подвергшихся КШ [1]. Таким образом, адекватная оценка риска нарушения функций почек с помощью “новых” биомаркеров может иметь большую прогностическую ценность, чем традиционные методы, основанные на количественном определении показателей, повышающихся тогда, когда появляется уже развернутая стадия острой почечной дисфункции.

Цистатин С – эндогенный ингибитор цистеиновых протеаз, относящийся ко второму типу семейства цистатинов. Он представляет собой негликозилированный основной белок с низкой молекулярной массой (13кДа), состоящий из цепочки 120 аминокислот [12, 13] и экспрессирующийся практически во всех клетках органов человека [14, 15]. Цистатин С обнаруживается во всех биологических жидкостях в достаточно высоких концентрациях. Он продуцируется в организме с постоянной скоростью, а низкая молекулярная масса позволяет ему свободно фильтроваться через клубочковую мембрану [11, 12]. Уровень цистатина С относительно стабилен в системной циркуляции и относительно легок для определения [13]. Многочисленные данные, полученные за последние годы, позволяют позиционировать цистатин С как более точный и ранний, чем креатинин, маркер нарушения функций почек [14]. В когортном исследовании Cardiovascular Health Study у 4637 пожилых пациентов установлено, что повышение

концентрации цистатина С прямо связано с риском смерти от всех причин, тогда как не было обнаружено различий по частоте сердечно-сосудистых осложнений и смерти в зависимости от уровня креатинина [15]. Кроме того, показано, что повышенный уровень цистатина С является независимым предиктором не только сердечно-сосудистых осложнений и смерти от любых причин, но и новых случаев сердечной недостаточности и заболевания периферических артерий [15].

Продемонстрированное превосходство цистатина С перед креатинином и расчетной СКФ в стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений в различных популяциях позволяет ставить вопрос, не отражает ли цистатин С нечто большее, чем только почечную функцию.

Задачей нашего исследования явился анализ прогностической роли цистатина С в отношении развития осложнений госпитального периода у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию.

В настоящем исследовании не было получено достоверных различий по уровню креатинина в сыворотке крови до операции среди пациентов различных групп риска по EuroSCORE. При этом уровень цистатина С в сыворотке крови до операции был достоверно выше у пациентов групп среднего и высокого риска по шкале EuroSCORE, по сравнению с пациентами низкого риска.

При анализе данных, полученных на 7-е сутки после КШ, не выявлено достоверных различий по уровню креатинина у пациентов различных групп риска по шкале EuroSCORE. В то же время цистатин С показал статистически значимое увеличение его концентрации в сыворотке крови у пациентов среднего и высокого риска по сравнению с пациентами низкого риска. Кроме того, выявлены повышенные значения цистатина С в сыворотке крови до операции у пациентов, умерших ранее 7-х суток после КШ.

По частоте развития сердечно-сосудистых осложнений установлено, что у пациентов с развитием ИМ или инсульта в послеоперационном периоде значения цистатина С достоверно более высокие по сравнению с пациентами без ИМ или инсульта. Значения

цистатина С у пациентов с развитием острой почечной недостаточности были также более высокими по сравнению с пациентами без ОПН.

Анализ уровня цистатина С у пациентов с комбинированным госпитальным исходом выявил статистически достоверно более высокие концентрации цистатина С как в дооперационном, так и в послеоперационном периоде у пациентов с неблагоприятным исходом КШ, тогда как такие показатели почечной дисфункции, как креатинин и СКФ, не проявили значимых различий у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом ни до, ни после опера-

ции. Таким образом, можно предположить, что определение цистатина С, который отражает доклиническую стадию острого повреждения почек, до и после операции позволяет более точно прогнозировать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных осложнений в госпитальном периоде КШ.

Результаты настоящего исследования позволяют рассматривать цистатин С как универсальный прогностический маркер развития сердечно-сосудистых осложнений и почечной дисфункции у пациентов, подвергшихся КШ.

Литература

1. Avaliani V. M. Specifics of coronary artery bypass surgery in patients with systemic atherosclerosis. *Arhangel'sk*: 2007; 223 (Авалиани В. М. Особенности аортокоронарного шунтирования у больных системным атеросклерозом Авалиани В. М. Архангельск: 2007; 223).
2. Methodology manual and policies from the ACCF/AHA Task Force on Practice Guidelines. 2010 Jun. 88 p. American College of Cardiology Foundation and American Heart Association, Inc.
3. Shafranskaja K. S., Barbarash O. L., Barbarash L. S. et al. Possibility of modified EUROSCORE use to assess one-year prognosis in polyvascular atherosclerosis patients after coronary artery bypass surgery. *Patologija krovoobrasnenija i kardiologija*. 2010; 2: 52–6. (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).
4. Nilsson J., Algotsson L., Högglund P. et al. Comparison of 19 pre-operative risk stratification models in open-heart surgery. *J. Eur Heart* 2006; 27: 867–74.
5. Reznichenko N. E., Panfilova E. Ju., Evdokimova M. A. et al. Cystatin C level is independently associated with adverse outcomes in patients after acute coronary syndrome with normal or mildly reduced renal function. *Kardiologija* 2011; 6: 4–10. (Резниченко Н. Е., Панфилова Е. Ю., Евдокимова М. А. и др. Уровень цистатина С независимо связан с риском развития неблагоприятного исхода у лиц, перенесших обострение ишемической болезни сердца, и имеющих нормальную или незначительно сниженную функцию почек. *Кардиология* 2011; 6: 4–10).
6. Go A. S., Chertow G. M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–305.
7. Thakar CV, Worley S, Arrigain S et al. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: Modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int* 67: 1112–9, 2005.
8. Uchino S. Serum creatinine. *Curr. Opin. Crit. Care* 2010. (in this issue).
9. Chertow G. M., Soroko S. H., Paganini E. P. et al. Mortality after acute renal failure: Models for prognostic stratification and risk adjustment. *Kidney Int* 2006; 70: 1120–6.
10. Ermolenko V. M., Nikolaev A. Ju. Acute renal failure. M.: "GOJeTAR-MED", 2010. (Ермоленко В. М., Николаев А. Ю. Острая почечная недостаточность. М.: "ГОЭТАР-МЕД", 2010).
11. Shlipak M. G., Sarnak M. J., Katz R. et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005; 352: 2049–60.
12. Shlipak M. G., Katz R., Fried L. F. et al. Cystatin-C and mortality in elderly persons with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 268–71.
13. Laura P., Stefano T., Daniela L. et al. Cystatin C and Estimates of Renal Function: Searching for a Better Measure of Kidney Function in Diabetic Patients. *Clin Chem* 2007; 53: 480–8.
14. Shlipak M. G. Cystatin C: research priorities targeted to clinical decision making. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 358–61.
15. Sukhova G. K., Wang B. Libby P. et al. Cystatin C deficiency increases elastic lamina degradation and aortic dilatation in apolipoprotein E-null mice. *Circulat Res* 2005; 96: 368–75.

Cystatine C role in predicting the in-hospital adverse outcomes of coronary artery bypass graft surgery

Shafranskaya K. S., Kashtalap V. V., Kuzmina A. A., Gruzdeva O. V., Grigoriev A. M., Sumin A. N., Barbarash O. L., Barbarash L. S.

Aim. To assess the clinical value of cystatin C for the prediction of the in-hospital complication risk among patients with coronary heart disease (CHD) who underwent coronary artery bypass graft surgery (CABG).

Material and methods. The perioperative period data were analysed for 583 patients who underwent CABG in March–November 2011. Before the surgery, all patients underwent colour duplex ultrasound of peripheral arteries. One day before CABG and at Day 7 after the surgery, serum levels of creatinine and glomerular filtration rate (GFR; MDRD formula) were assessed. In 150 participants, cystatin C concentration was measured one day before the surgery and at Day 7 after CABG. The incidence of in-hospital adverse outcomes of CABG, such as myocardial infarction, stroke, acute renal failure, and repeat mediastinotomy, was evaluated. In all participants, the risk levels by the EuroSCORE scale were measured.

Results. Pre- and post-surgery levels of serum creatinine and GFR did not differ significantly between the low, intermediate, and high EuroSCORE risk groups.

Moreover, pre- and post-CABG levels of serum creatinine and GFR were similar in patients with favourable and adverse outcomes. However, the concentration of cystatin C, both before and after CABG, was significantly higher in patients with adverse outcomes, compared to participants with favourable outcomes.

Conclusion. These findings suggest that cystatin C could be used as a universal prognostic marker of cardiovascular complications and renal dysfunction in post-CABG patients.

Russ J Cardiol 2013, 3 (101): 45-50

Key words: coronary artery bypass graft surgery, cystatin C.

Research Institute of Complex Cardiovascular Problems, Kemerovo, Russia.