

Цистатин С: индикатор скорости клубочковой фильтрации и маркер тяжести сердечно-сосудистых событий*

Вельков В.В.
ЗАО «ДИАКОН»

Цистатин С – белок с молекулярной массой 13,4 кДа, который: 1) с постоянной скоростью синтезируется всеми клетками, содержащими ядра, 2) свободно фильтруется через клубочковую мембрану, 3) метаболизируется в почках, но 4) *не* секретруется проксимальными почечными канальцами. Относится к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ [7–9].

Ингибиторная активность цистатина С необходима для регуляции нормальных физиологических процессов путем торможения активностей протеиназ, которые являются специфическими мишенями его действия. Будучи ингибитором цистеиновых протеиназ он блокирует их активность и, тем самым, деградацию внеклеточного матрикса, ими осуществляемую и, таким образом, стимулирует синтез или распад внеклеточных структур, например, в стенках сосудов (атеросклероз), или при remodelировании миокарда (сердечная недостаточность, острый коронарный синдром) [10].

Сывороточные уровни цистатина С обуславливаются: 1) постоянной скоростью синтеза, практически не зависящая от возраста, пола, веса, 2) постоянной скоростью его выведения из организма, которая зависит преимущественно от ренальных функций, 3) повышение его уровней из-за ренальной патологии, 4) повышение синтеза при сердечной недостаточности и острых коронарных синдромах [11].

Применение цистатина С в лабораторной диагностике обусловлено тем, что он: 1) высокочувствительный и точный эндогенный маркер скорости клубочковой фильтрации (СКФ), и тем самым, патологии почек, по своей чувствительности сильно превосходящий креатинин, 2) высокочувствительный маркер сердечно-сосудистых событий, независимый от таких кардиомаркеров, как кардиальные тропонины, натрийуретические пептиды, С-реактивный белок и др., 3) *идеальный педиатрический маркер* СКФ; его уровни: 1) практически не зависят от возраста, 2) он не проходит через плаценту; 3) возможно внутриутробное и неонатальное измерение.

Чем тяжелее ренальная патология, тем хуже цистатин С фильтруется в почках, тем выше его уровень в крови. **Однократное измерение уровня цистатина С в крови позволяет с помощью формул вычислить скорость клубочковой фильтрации (СКФ)** [1–6].

Почему цистатин как маркер СКФ лучше креатинина? Потому, что: 1) уровень креатинина варьирует в зависимости от многих *не* ренальных факторов (возраст, пол, мышечная масса, ожирение, степень обезвоживания и др.) и, 2) высокий уровень сывороточного креатинина не всегда специфичен для патологии почек (может повышаться при различных хронических заболеваниях, употреблении мясной пищи). Более того, у креатинина как у маркера СКФ есть «слепая зона». В диапазоне СКФ от 40 до 90 мл/мин/1,73 м² нет пропорциональности между повышением концентрации креатинина и снижением СКФ. В этом диапазоне креатинин дает ложноотрицательные результаты и не указывает на начало развития ренальной патологии. Ранних стадий снижения СКФ креатинин «не видит».

И, более того, повышение креатинина начинается только *после* снижения СКФ на 50% и ниже. Уровень креатинина относительно инерционен; его стационарные концентрации устанавливаются только через 2–3 дня после наступления острой почечной недостаточности [1–6].

ЦИСТАТИН С – МАРКЕР КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА

Согласно современным клиническим представлениям, тяжесть протеинурии и степень снижения СКФ являются независимыми факторами риска ССЗ [14]. Чем больше ухудшение этих показателей, тем хуже прогноз: 1) при ОКС [15]; 2) после чрескожных кардиоинтервенционных процедур [16]; 3) после коронарного шунтирования [17]; 4) при системной тромболитической терапии [18].

И хотя тяжесть ренальной дисфункции в большей степени предсказывает общую смертность, патология почек играет важную роль и в повышении смертности от прогрессирующей СН [19]. Более того, при госпитализации по поводу СН,

* Печатается в авторской редакции с небольшими сокращениями.

ухудшение ренальных функций является более значимым фактором риска неблагоприятного прогноза, чем исходные показатели СН, измеренные при поступлении больного [20–22]. Взаимное влияние патологии сердечно-сосудистой системы и ренальной дисфункции названо «кардиоренальным синдромом» (КРС).

Кардиоренальный синдром

Центральный патофизиологический процесс, характерный для КРС – это параллельное и взаимосвязанное: 1) развитие и прогрессирование коронарного и некоронарного атеросклероза, 2) развитие и прогрессирование гломерулосклероза, что приводит, 3) к одновременному повышению риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений [23–28].

Иначе говоря, КРС – патофизиологическое расстройство сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного из этих органов ведет к хронической или острой дисфункции другого. Вот, очень кратко, цепь событий, характерная для развития КРС:

- 1) ренальная недостаточность приводит:
- 2) к гипертензии и,
- 3) дислипидемии,
- 4) ренин-ангиотензиновая система, активированная при ренальной патологии,
- 5) повышает образование активных форм кислорода,

6) уровни циркулирующих медиаторов воспаления повышаются,

7) это ведет к воспалительному процессу в эндотелии и,

8) к эндотелиальной дисфункции, а она, в свою очередь,

9) ускоряет развитие почечной патологии, которая, свою очередь,

10) ускоряет прогрессирование атерогенеза,

11) факторы, вызывающие кальцификацию артерий активируются,

12) факторы, ее снижающие, ингибируются, это ведет

13) к «метастазирующей кальцификации» сосудистой системы, характерной для терминальных стадий почечной патологии,

14) ускоряющийся атерогенез ведет к заболеванию коронарных и периферических артерий, к СН, инфаркту миокарда (ИМ) и инсульту [29].

Снижение СКФ – маркер КРС и его исходов

Измерение СКФ позволяет оценить тяжесть коронарных событий. Даже небольшое ухудшение почечной функции на фоне острой коронарной патологии приводит к повышению летальности на 10–20% [30]. Так, повышение сывороточного креатинина на $\geq 0,5$ мг/дл в течение первых суток после поступления по поводу ОИМ, увеличивает риск смерти в течение последующих 12 мес. [31]. При наблюдении

Таблица 1.

Классификация кардиоренального синдрома [23,24]

Тип	Определение	Патофизиологическая характеристика	Нозологические формы и синдромы
I	острый кардиоренальный синдром	резкое ухудшение функции сердца, ведущее к повреждению почек	ОИМ, осложненный кардиогенным шоком, декомпенсация ХСН
II	хронический кардиоренальный синдром	хронические нарушения кровообращения, вызывающие прогрессирующую и потенциально перманентную ХПН	ХПН
III	острый ренокардиальный синдром	резкое ухудшение функции почек, вызывающее острое нарушение работы сердца (ОСН, нарушения ритма сердца, ишемия миокарда)	ишемия почек, острый гломерулонефрит
IV	хронический ренокардиальный синдром	хроническое заболевание почек, вносящее вклад в ухудшение функции сердца, гипертрофию миокарда и/или в увеличение риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы	хронический гломерулонефрит, врожденная патология почек
V	вторичный кардиоренальный синдром	системное заболевание, вызывающее дисфункцию как почек, так и сердца	сепсис, аутоиммунная патология

11774 больных с ИМ с подъемом сегмента ST, с ИМ без зубца Q и с нестабильной стенокардией снижение СКФ в диапазоне 30–60 мл/мин увеличивало риск смерти в 2,09 раза, а при СКФ < 30 мл/мин вероятность неблагоприятного исхода возрастала почти в 4 раза [32]. В другом исследовании (13307 пациентов, ОКС без подъема ST сегмента) было показано, что снижение СКФ повышало смертность в течение последующих 30 дней на 19%, а в течение первых 6 месяцев – на 16% [33].

Наблюдали 19029 пациентов с ИМ с повышенным ST сегментом (из них 30,5% имели сниженные показатели СКФ) и 30462 пациентов с ИМ без повышенного ST сегмента (из них 42,9% сниженную СКФ). Оказалось, что пациенты с более тяжелой ренальной дисфункцией имели более высокий уровень смертности *вне* зависимости от типа ИМ [34]. С другой стороны, было обнаружено, что через три недели после неосложненного ОИМ происходит снижение СКФ в 1,5 раза (показано с помощью экзогенного маркера фильтрации) [35].

ЦИСТАТИН С – МАРКЕР ССЗ, СВЯЗАННЫХ С РЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Многочисленные исследования показали, что повышенные уровни цистатина С связаны с повышением риска летальности и такими сердечно-сосудистыми событиями, как ИМ, ишемический инсульт, сердечная недостаточность, а так же с заболеваниями периферических артерий и метаболическим синдромом. При этом в большинстве исследований было обнаружено, что цистатин С и в этих случаях как маркер превосходит креатинин [41–55].

Повышение сердечно-сосудистого риска, связанного с повышением сывороточного цистатина С, особенно характерно для лиц пожилого возраста [56], у которых, как правило, происходит ежегодное снижение СКФ [57]. Причем такое снижение значений СКФ является независимым фактором риска повышенной смертности [58].

В масштабном исследовании при наблюдении 4663 лиц возрастом 65 лет и старше у 1004 (22%) лиц были диагностированы хронические болезни почек (ХБП). После поправок на традиционные факторы сердечно-сосудистых рисков, инсульта, сердечную недостаточность, заболевания коронарных артерий, обнаружилось, что лица, не имевшие ХБП, но с высокими уровнями цистатина С имели повышенный риск неблагоприятных исходов указанных сердечно-сосудистых событий и 50%-ную вероятность летальности [61].

Вот результаты другого исследования, включавшего 3044 пациента возрастом от 70 до 79 лет. Срок наблюдения – 6 лет. По уровням сывороточного цистатина С (мг/л) когорту разделили на три группы – с низким цистатином С

(< 0,84 мг/л), с умеренным (0,84–1,18), и с высоким ($\geq 1,19$). За время наблюдения произошли 242 случая сердечно-сосудистой смерти (у 69 из умерших ранее сердечно-сосудистых событий не было) и 294 случаев сердечно-сосудистых событий (135 случаев ИМ и 163 случаев инсультов). Относительный риск сердечно-сосудистой смерти (по сравнению с лицами с низким цистатином С) у пациентов с умеренными уровнями цистатина С составлял 1,70, а у пациентов с высокими уровнями цистатина С – 2,24. Существенно, что при этом достоверной связи между сниженными значениями СКФ и риском сердечно-сосудистых событий выявлено не было. Наиболее тесная связь между повышенными уровнями цистатина С и риском сердечно-сосудистых событий была у лиц, ранее таковых событий не имевших [51].

Весьма впечатляют результаты наблюдения в течение 9,3 лет 3569 пожилых лиц, не имевших ХБП. Оказалось, цистатин С – более сильный предиктор риска сердечно-сосудистых событий и смертности, чем повышенные показатели креатинина и СКФ. В верхней квантили цистатина С (по сравнению с нижней) риск смертности от ССЗ был в 8 раз выше, а риск смертности всех причин в 6 раз выше. Исходно у данной когорты средние уровни цистатина С составляли 1,0 мг/л, креатинина – 9,6 мкмоль/л, средний показатель СКФ – 83 мл/мин/1,73м². Авторы полагают, что пациенты с СКФ выше, чем 60 мл/мин/1,73м², но с уровнем цистатина С выше, чем 1,0 мг/л представляют группу с *пре*-клиническими ХБП, аналогично пациентам с *пре*гипертензией и *пред*диабетом [43].

В другом исследовании при наблюдении 990 амбулаторных пациентов с заболеваниями коронарных артерий выяснилось, что повышенные уровни цистатина С *независимо от традиционных факторов риска* предсказывают сердечно-сосудистые события и смертность от всех причин. При этом 25% лиц, имевших уровни цистатина С в верхней квантили, *не имели* показателей СКФ < 60 мл/мин/1,73м². Высокие уровни цистатина С имели сходные предиктивные значения по отношению к указанным исходам как при низких значениях СКФ, так и при высоких, как при альбуминурии, так и без нее [47].

В целом, повышенные уровни циркулирующего цистатина С связаны с повышением риска ССЗ, гипертензии, дислипидемии и смертности. Многочисленные проспективные исследования показали, что лица с повышенным цистатином С имеют высокий риск развития ССЗ и ХБП при *различных* клинических сценариях. Особую ценность цистатин С имеет для выявления пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий среди лиц с нормальными значениями СКФ и креатинина и поэтому неправомерно включаемых в категорию с низкими уровнями риска ССЗ и ХБП.

Повышенные концентрации цистатина С, таким образом, являются индикатором преclinical заболеваний почек, связанных с риском ССЗ и предиктором их неблагоприятных исходов [62].

ЦИСТАТИН С – ФАКТОР АТЕРОГЕНЕЗА

В норме именно цистатин С, будучи ингибитором цистеиновых протеиназ, предотвращает развитие атеросклеротических повреждений и ААА. Нарушение баланса между активностями указанных протеиназ и их ингибитором – цистатином С – ведет к атерогенезу [63,64]. Действительно, в составе нормальных артерий цистатин С легко обнаруживается, но в атеросклеротических повреждениях и в ААА его уровни сильно понижены, а уровни, таких протеиназ, как катепсины К и S сильно повышены. При этом при ААА сывороточные уровни цистатина С снижены [65–67].

Для выяснения роли цистатина С в образовании атеросклеротических бляшек были использованы трансгенные мыши, имевшие генетическую предрасположенность к атеросклерозу, но не имевшие гена, кодирующего цистатин С. Было найдено, что дефицитность по цистатину С действительно приводила: 1) к повышению содержания коллагена в бляшках, 2) к накоплению гладкомышечных клеток, 3) к увеличению размера бляшек и, 4) к повышению их инфильтрации макрофагами. Эти данные прямым образом свидетельствуют о том, что цистатин С участвует в обеспечении нормального функционирования кардиоваскулярной системы [68].

Таким образом, согласно простой логике, повышенные уровни цистатина С должны оказывать *анти*-атерогенное действие. Увы. Если цистатин С в сыворотке повышен – все происходит «с точностью до наоборот»: чем выше цистатин С в сыворотке – тем ниже его концентрация в артериях и тем выше неблагоприятные кардиоваскулярные исходы.

Весьма показательны в этом отношении данные об участии катепсина S и цистатина С в развитии атеросклеротических бляшек. При наблюдении 98 пациентов как с нестабильной стенокардией (НС), так и со стабильной стенокардией (СС) было обнаружено, что плазменные уровни катепсина S и цистатина С у пациентов со стенокардией были выше, чем в контрольной группе и составляли при разных типах стенокардии: катепсин S при НС – $0,422 \pm 0,121$ нмоль/л и $0,355 \pm 0,099$ нмоль/л при СС, цистатин С при НС – $0,95 \pm 0,23$ мг/л и $0,84 \pm 0,22$ при СС. При этом концентрации катепсина S положительно коррелировали с индексом ремоделирования ($r = 0,402$) и с индексом эксцентричности (eccentricity index $r = 0,441$), а уровни цистатина С в группе с НС положительно коррелировали с размером бляшек (plaque area, $r = 0,467$) и с отягощенностью бляшками (plaque burden, $r = 0,395$), в группе со СС такой

закономерности не наблюдалось. Авторы приходят к выводу, что «уровни катепсина S и цистатина С в плазме пациентов с НС повышены. У пациентов со стенокардией повышенный уровень катепсина S может свидетельствовать об наличии уязвимых бляшек, а повышенный уровень цистатина С может свидетельствовать об атеросклеротических бляшках большего размера» [69].

По мнению некоторых авторов, «контр-интуитивная связь» между повышенным цистатином С в крови и его низкой концентрацией в атеросклеротических повреждениях указывает на компенсаторный механизм, представляющий собой «безуспешную попытку» снижения *про*-атерогенной активности цистеиновых протеиназ в стенках артерий за счет повышения циркулирующих уровней цистатина С [68, 70]. Чем-то эта ситуация напоминает гиперинсулинемию при инсулинорезистентности. «Хотели, как лучше, а получилось...»

Таким образом, высокие уровни цистатина С могут быть фактором сердечно-сосудистого риска, связанного с размерами атеросклеротических бляшек *независимо* от ренальной дисфункции.

И каково же раздельное влияние альбуминурии (и снижения СКФ) и повышенного цистатина С (при нормальной ренальной функции, установленной с помощью определения СКФ) на риск ССЗ и смертность?

В специальном исследовании 3291 пожилой пациент наблюдался в течение 8,3 лет (медианное значение), при этом измерялись: 1) соотношение альбумин/креатинин (А/К) в моче, 2) цистатин С в сыворотке и, 3) СКФ по креатинину (по формуле MDRD) [71]. На основе показателей микроальбуминурии (А/К > 30 мг/г) всех пациентов разделили на группы

- с нормальными ренальными функциями:
цистатин С < 1,0 мг/л, СКФ > 60 мл/мин/1,73 м²;
- с *пре*clinical заболеванием почек:
цистатин С > 1,0 мг/л, СКФ > 60 мл/мин/1,73 м²;
- с хроническими заболеваниями почек,
СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²

Оказалось: 1) 1050 пациентов (34,9%) имели нормальные ренальные функции, из них 12,2% имели микроальбуминурию (МА), 2) 1518 (46,1%) имели *пре*clinical заболевания почек (17,9% с МА) и, 3) 622 (18,9%) имели ХБП (47% с МА).

После необходимых поправок было установлено, что:

- наличие *пре*clinical заболеваний почек или МА были связаны с увеличением риска смертности на 50%;
- при наличии *пре*clinical заболеваний почек и МА одновременно указанный риск возрастал в 2,4 раза;
- при наличии ХБП и МА риск смертности возрастал в 4 раза.

Авторы делают важный вывод: «цистатин С и альбуминурия идентифицируют разные группы риска в популяции пожилых лиц и являются независимыми факторами риска ССЗ и смертности» [71].

И, добавим, отражают нарушения, вызванные разными факторами атерогенеза, один из которых связан с ренальной дисфункцией и развивается по пути КРС, а другой связан с участием цистатина С в ремоделировании коронарных сосудов.

Цистатин С и ишемия. При наблюдении 906 больных с установленными заболеваниями коронарных артерий была найдена линейная зависимость между повышением цистатина С и тяжестью ишемии [72]. В следующем исследовании, при наблюдении 899 пациентов со стабильными заболеваниями коронарных артерий было подтверждено, что повышенные уровни цистатина С независимо от других факторов связаны с тяжестью индуцируемой ишемии [73].

ЦИСТАТИН С – РАННИЙ МАРКЕР СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Полагается твердо установленным, что цистатин С – сильный и независимый предиктор кардиальной смертности у пациентов, госпитализированных с тяжелой СН и имеющих нормальные или мягко нарушенные ренальные функции. Показано, что в этих случаях цистатин С может значительно улучшить стратификацию рисков при поступлении пациентов с ОСН [75].

Когорта из 4384 лиц, возраст 65 лет и старше, ранее случаев СН не имели. Наблюдение 8,3 года (медианное значение). Средние сывороточные уровни цистатина С и креатинина составляли: $1,10 \pm 0,33$ мг/л и $1,01 \pm 0,39$ мг/дл соответственно. За время наблюдения у 763 лиц (17%) развилась СН. После необходимых поправок установлено, что относительный риск СН возрастает ступенчато согласно квинтилям цистатина С и составляет: в первой квинтили – 1,0; во второй – 1,30; в третьей – 1,44; в четвертой – 1,58 и в пятой – 2,16. Что касается аналогичных значений для креатинина, то они составляли в первой квинтили 1,0; во второй – 0,77; в третьей – 0,85; в четвертой – 0,97 и 1,14 в пятой. Авторы делают вывод: «концентрация цистатина С – независимый фактор риска СН у пожилых лиц, которая обеспечивает лучшую оценку риска СН, чем концентрация креатинина» [76].

При наблюдении 220 пациентов с СН показано, что относительный риск СН возрастает с тертилями цистатина С и составляет 1,15 во второй тертили и 1,78 в третьей. Однако поправка на систолическое давление и на случаи гипертензии в анамнезе указанную связь уменьшили. Более того, у гипертензивных пациентов с уровнями цистатина С во второй и третьей тертили риск СН возрастал в 4 раза.

Авторы считают, что: «повышенные уровни цистатина СМ связаны с повышенным риском СН и эта связь может быть ограничена гипертензивными индивидами» [77].

Наблюдение в течение 8 лет 4453 лиц, ранее СН не имевших. Случаи СН классифицировались согласно фракции выброса (EF – ejection fraction): как диастолическая СН – ДСН (EF \geq 50%) или как систолическая СН – ССН (EF < 50%). В течение наблюдения у 167 лиц произошла ДСН, а у 206 ССН. Оказалось, что квинтили сывороточного цистатина С последовательно связаны с повышенным риском ССН, в первой квинтили – относительный риск – 1,0; во второй – 1,99; в третьей – 2,32 и в четвертой – 3,17. Риск ДСН был связан только с верхней квинтилью цистатина С, в первой квинтили он составлял – 1,0; во второй – 1,09; в третьей – 1,08 и в только в четвертой 1,83. Авторы считают, что «уровни цистатина С линейно связаны с риском систолической СН, а диастолическую СН предсказывают только самые высокие концентрации цистатина С» [78].

Цистатин С и ОКС

Ранняя стратификация коронарных рисков особенно важна в случаях ОКС без элевации ST. Традиционно такие риски определяются на основании ЭКГ и таких маркеров, как кардиальные тропонины, NT-проBNP, С-реактивный белок (СРБ). Многократные исследования показали, что определение в таких случаях степени нарушения ренальной функции дает дополнительную и независимую (от указанных параметров) прогностическую информацию. Так, была показана достоверная связь между уровнем сывороточного цистатина С и первым ишемическим коронарным событием [79].

Существенно, что связь между уровнями цистатина С и сердечно-сосудистым риском линейна. Это показано, в частности, в большом исследовании, когда цистатин С измеряли у 726 пациентов, поступивших ОКС без подъема ST-сегмента. У пациентов, у которых в течение 40 месяцев имели место ИМ и смерть, относительный риск указанных событий составлял, во второй квинтили цистатина С – 1,8, и 3,2 и в третьей и четвертой. Кумулятивная вероятность смерти в верхней квинтили составляла 55,6% (цистатин С \geq 1,25 мг/л, СКФ по цистатину С < 58 мл/мин/1,73м²) против 6,8% в нижней квинтили (цистатин С < 0,83 мг/л, СКФ > 98 мл/л/1,73м²).

Верхний референсный уровень цистатина С (1,12 мг/л при возрасте \leq 65 лет и 1,21 мг/л при возрасте > 65 лет) делил пациентов с ОКС без элевации ST-сегмента на группу низкого и высокого риска смертности в течение 35 месяцев, составлявшего 10 и 44% соответственно. А когда прогностические значения цистатина С были соотнесены с таковыми

для креатинина плазмы и для клиренса креатинина, вычисляемого по формуле Cockcroft–Gault, то именно цистатин С был наилучшим маркером, отличающим от пациентов с высокими шансами выживания, от пациентов с низкими шансами. При уровнях цистатина С в четвертой квартили риск летальности был в 12 раз выше, чем при цистатине С в первой квартили. Для верхних квартилей клиренса креатинина и сывороточного креатинина риск летальности был только в 6 и в 3 раза выше, чем в нижних квартилях. Авторы полагают, что «*однократное измерение цистатина С существенно улучшает раннюю стратификацию рисков у пациентов с подозреваемым или подтвержденным ОКС без подъема ST-сегмента*» [80].

Итак, многочисленные данные указывают на то, что:

1) повышенные уровни цистатина С – эффективный маркер стратификации пациентов с ОКС без подъема ST-сегмента, и

2) в этих случаях кардиальные последствия ОКС могут быть не связаны с нарушением ренальных функций.

Цистатин С и ИМ

Напомним, что цистатин С – наиболее мощный ингибитор протеиназ, циркулирующий в плазме. Как ранее отмечалось, пациенты с аневризмой абдоминальной аорты имеют низкие сывороточные уровни цистатина С и степень их снижения коррелирует с увеличением повреждений в ранних аневризмах, определяемых с помощью ультразвукографии [65,66]. В сравнительно раннем исследовании обнаружено, что у пациентов, поступивших с ИМ, плазменные уровни цистатина С были *ниже* таковых у больных с НС и *ниже чем у лиц контрольной группы*. Через неделю после ИМ уровни цистатина С приходили в норму [87]. В дальнейшем наблюдались 72 пациента, подвергшихся через 24 ч после начала болевого синдрома чрезкожному коронарному вмешательству по поводу ИМ с повышением ST сегмента. Согласно уровням цистатина С всех больных классифицировали на две группы: 1) с высоким цистатином С ($\geq 0,96$ мг/л, 33 пациента) и, 2) с низким цистатином С ($< 0,96$ мг/л, 38 больных). Пациенты из группы с высоким цистатином С имели более высокую внутрибольничную смертность – 15,2% против 2,6% в группе с низким цистатином С. При наблюдении в течение $5,6 \pm 2,8$ месяцев разницы между указанными группами больных в отношении смертности, повторных ИМ, инсультов и реваскуляризации отмечено не было. Однако у пациентов с высокими при поступлении уровнями цистатина С были частые случаи (15,2% против 0%) регоспитализации по поводу застойной СН. Авторы полагают, что «*цистатин С может быть связан с повышенным количеством случаев регоспитализации по поводу застойной СН, развившейся после чрезкожной*

коронарной интервенции, проведенной у пациентов с ИМ с повышением ST сегмента» [88].

Цистатин С и инсульт

При наблюдении в течение 3 лет 1004 пациентов с асимптомным атеросклерозом каротиды у 311 больного было зафиксировано 346 сердечно-сосудистых событий, риск которых был связан с повышением цистатина С. Для уровней креатинина и показателей СКФ такой закономерности не обнаружено [89]. Отметим, что ранее при наблюдении в течение 1 года 821 пациента, перенесшего острый инсульт (ишемический или геморрагический), было показано, что снижение СКФ – сильный и независимый предиктор неблагоприятных исходов инсультов [90].

ЦИСТАТИН С В МНОГОМАРКЕРНЫХ КАРДИОПАНЕЛЯХ

Цистатин С и NT-proBNP

Многоцентровое исследование. 480 пациентов с ОЧН, измеряли уровни цистатина С и NT-pro-BNP. Наблюдение 12 месяцев. За это время смертность от всех причин составила 25,4%. При цистатине С выше медианного уровня 1,3 мг/л – отмечен наиболее высокий относительный риск смертности – 3,2. При этом смертность возрастала в каждой тертили цистатина С и в каждой тертили NT-proBNP. Сочетание уровней обоих маркеров в каждой тертили еще больше улучшало стратификацию рисков. Более того, у пациентов с нормальным креатинином, повышенный цистатин С был связан с повышенным риском смертности в течение года. Если креатинин и цистатин С были нормальными – смертность составляла 12,6%, если был повышен только цистатин С – 40,4% [91].

У 880 клинически стабильных пациентов с ССЗ в сыворотке измеряли уровни цистатина С, креатинина и NT-pro-BNP. С уровнями NT-pro-BNP более сильно коррелировал цистатин С ($r=0,60$), но не креатинин ($r = 0,46$). Определение клиренса креатинина (в образцах мочи 160 пациентов), показало, что значения СКФ по цистатину С совпадали со значениями, полученными по клиренсу креатинина, и были *независимы* от уровней NT-proBNP. Более того, как оказалось, определение СКФ на основе клиренса креатинина дает ложно заниженные значения СКФ как при низких (от 12 до 238 пг/мл), так и при средних (от 241 до 990 пг/мл) уровнях NT-pro-BNP. Авторы приходят к выводу, что «у пациентов без тяжелой СН, установленной согласно низким сывороточным уровням NT-pro-BNP, определение СКФ по формулам, основанным на креатинине, занижает ренальные функции, прогностическое значение цистатина С для кардиальных пациентов может быть как результатом его сильной корреляции с NT-pro-BNP, так и его высокой способности предсказывать ренальные функции у пациентов как с СН, так и без нее» [92]. Отметим, однако, что

в данной работе измерение СКФ по экзогенным маркерам не проводилось.

В другом исследовании при наблюдении 451 лиц старше 75 лет с когнитивными нарушениями и деменцией оказалось, что повышенные уровни гомоцистеина, цистатина С и NT pro-BNP были связаны с наличием СН, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний и их тяжестью [93].

У 464 пациентов (средний возраст 74 года), поступивших с симптомами СН, проводились эхокардиография и сочетанное измерение цистатина С и NT-proBNP. Срок наблюдения 10 лет. Как оказалось, пациенты с цистатином С в верхней квинтиле имели отношение рисков кардиоваскулярной смертности, равное 3,92 (1,23-4,90). Если при этом и NT-proBNP тоже был в верхней квинтиле, то риски составляли: в течение первых пяти лет – 17,04 (1,80-163,39), в течение 10 лет – 13,61 (2,56-72,24)! Как полагают авторы: «сочетанное измерение цистатина С и NT-proBNP – это мощная комбинация биомаркеров для предсказания кардиоваскулярной смертности у пожилых пациентов с сердечной недостаточностью» [94].

Цистатин С и тропонин Т

Улучшит ли цистатин С стратификацию у пациентов с ОКС без подъема ST, но с повышенным тропонином Т? 1128 таких пациентов наблюдали 4 года. В течение 4 лет фиксировались летальные случаи и в течение 3 лет – ИМ. Согласно тертилям цистатина С смертность составляла: в первой тертиле – 3,4%; во второй – 6, 2%; и 13,5% в третьей; риск ИМ составлял: 5,5%; 7,5%; и 9,8%; относительный риск смертности в верхней тертиле цистатина С составлял 2,04, а ИМ – 1,95. Авторы считают, что «у пациентов с ОКС без подъема ST-сегмента и повышенным тропонином Т, мягкая и умеренная ренальная дисфункция связаны с риском смертности и ИМ. Измерение цистатина С у таких пациентов может улучшить стратификацию рисков» [95].

Цистатин С, NT proBNP и тропонины.

У 452 пациентов, поступивших с сердечным приступом и с ЭКГ, не подтверждающей ОИМ, измерялись цистатин С, NT pro-BNP, клиренс креатинина и серийные измерения тропонина I. Как оказалось, цистатин С и NT pro-BNP, измеренные через 2 ч после поступления и сTnI, измеренный через 24 ч у пациентов с сердечной болью, были сильными предикторами ОИМ и смертности. При этом пограничные уровни составляли: 1) цистатин С (через 2 ч) $\geq 1,28$ мг/л, 2) NT-pro BNP ≥ 550 нг/л и 3) сTnI $\geq 0,1$ мкг/л (через 24 ч) [96].

Поскольку дисфункция ЛЖ – основная причина неблагоприятных исходов при ИМ с повышением ST сегмента,

в специальном исследовании выясняли, какие именно биомаркеры наиболее тесно связаны с тяжестью дисфункции ЛЖ. У 150 поступивших больных измеряли уровни цистатина С, NT-proBNP, СРБ и тропонин I. Тяжесть дисфункции ЛЖ оценивали с помощью эхокардиографии. Срок наблюдения 6 месяцев. Наибольшими предиктивными значениями по отношению к развитию дисфункции ЛЖ и к неблагоприятным исходам (смертность, регоспитализация по поводу СН, рецидив ишемических событий) обладали СРБ, NT-proBNP и цистатин С [97].

В другом исследовании в течение 261 дня (16–449 дней) наблюдалось 138 пациентов (возраст 67–80 лет), госпитализированных с СН, у которых при поступлении измерялись креатинин, СКФ, цистатин С, тропонин Т, и NT pro-BNP. У 60 лиц (43,5%) зафиксированы неблагоприятные исходы (смерть и/или повторное поступление с ОИМ). Цистатин С в верхней квинтиле ($>1,50$ мг/л), в отличие от креатинина и СКФ, являлся независимым предиктором неблагоприятных исходов с показателем относительного риска, составлявшим 3,08. Применение многомаркерной панели, включающей цистатин С, NT pro-BNP и тропонин Т показало, что пациенты с двумя и тремя одновременно повышенными маркерами имели более высокий риск [13].

Цистатин С, NT-proBNP, Тропонин I и hsCRP

В каких комбинациях эти маркеры будут наиболее эффективно диагностировать: 1) поражение клеток миокарда, 2) дисфункцию ЛЖ, 3) воспалительный процесс в эндотелии и, 4) ренальную дисфункцию?

Для ответа на эти вопросы в течение 10 лет наблюдали 1135 пациентов (средний возраст 71 год), 315 из которых за это время умерли от коронарных и сосудистых событий. Как оказалось, каждый из указанных маркеров был достоверным предиктором неблагоприятного исхода. Вот какими оказались пограничные уровни этих маркеров и связанные с ними относительные риски: 1) тропонин I $> 0,035$ мкг/л, относительный риск – 4,8; 2) NT-proBNP >309 нг/л – 4,10; 3) цистатин С $>1,50$ мг/л – 2,04 и, 4) hsCRP $\geq 4,6$ мг/л – относительный риск – 2,19. А если одновременно были повышены любые два из четырех маркеров? В таких случаях риск сердечно-сосудистой смертности возрастал в 3 раза, по сравнению с таковым для одного маркера. А если повышены были три – в более, чем семь раз. А если сразу четыре – более, чем в 16 раз! [50].

При проспективном наблюдении (в течение 151 дня) 203 пациентов, поступивших с ОКС, наряду с уровнями цистатина С измеряли уровни тропонина I, hsCRP, показатели СКФ (по формуле MDRD). Согласно уровням цистатина С всех пациентов разделили на группы (выше или ниже 0,95 мг/л). Оказалось, что 90 больных (44,3%) имели цистатин С $\leq 0,95$

и 113 (55.7%) > 0,95 мг/л. В группе с высоким цистатином С были более частые неблагоприятные исходы: 1) СН – 51,3% против 13,3% в группе с низким цистатином С и, 2) внутрибольничная смертность – 22,0% против 5,6%. После поправок на возраст, фракцию выброса, уровни тропонина I и hsCRP, цистатин С был наиболее сильным и независимым предиктором кардиоваскулярных событий. При этом у пациентов с СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² и с уровнями цистатина С > 0,95 мг/л риск сердечно-сосудистых осложнений был выше, чем у пациентов с СКФ > 60 и цистатином С < 0,95. Авторы считают, что: «*определение цистатина С у пациентов с ОКС может быть клинически полезным для стратификации рисков при госпитализации, особенно у пациентов с нормальной СКФ*» [98].

Показательны результаты сравнения диагностической эффективности цистатина С, креатинина, hsCRP, NT-proBNP при наблюдении в течение 12 месяцев 160 пациентов, поступивших с ОКС (возраст 60 ± 10 лет). За время наблюдения у 42 больных (26%) имели место неблагоприятные исходы (кардиальная смерть, нефатальные ИМ, сердечные приступы). Цистатин С оказался наиболее сильным предиктором указанных событий [99].

В другом исследовании наблюдали 126 пациентов с заболеваниями коронарных артерий (ЗКА), у 34 были диагностирована стабильная стенокардия, у 56 – нестабильная стенокардия, у 36 пациентов был ОИМ, контрольная группа 34

здоровых индивида. В плазме измерялись: цистатин С, hsCRP, общий холестерин (ОХ), ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицериды (ТГ) и мочевая кислота. Наблюдение 6 месяцев. Уровни цистатина С при нестабильной стенокардии были выше, чем при стабильной и составляли: 2013,83 ± 633,85 нг/мл против 1348,41 ± 369,62 нг/мл соответственно, в контроле 1509,99 ± 408,65 нг/мл. При ОИМ уровни цистатина С составляли 2873,55 ± 1149,48 нг/мл против 1509,99 ± 408,65 в контроле. Высокие уровни hsCRP были у больных с нестабильной стенокардией 1,58 ± 2,81 мг/л и у пациентов с ОИМ (20,68 ± 18,98 мг/л). Статистическая обработка с необходимыми поправками показала, что *уровни цистатина С положительно коррелируют с возрастом, hsCRP, количеством лейкоцитов, креатинином и мочевой кислотой и отрицательно с ХС ЛПВП*. За 6 месяцев у 26 пациентов произошли неблагоприятные сердечно-сосудистые события, у 22 из них при поступлении были самые высокие уровни цистатина С – 2356,73 ± 897,64 против 1469,51 ± 574,83 в контроле [100].

Итак, цистатин С – это не только высокочувствительный и точный индикатор скорости клубочковой фильтрации, способный диагностировать ранние стадии ренальной дисфункции, но и высокоэффективный прогностический маркер сердечно-сосудистых заболеваний, наиболее клинически значимый для стратификации коронарных рисков при сочетании применении с NT-proBNP, тропонинами и hsCRP.*

* Список литературы находится в редакции