

## Цистатин С и его связь с возникновением сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа после перенесенного острого коронарного синдрома

С. А. Серик<sup>A,C,E,F</sup>, Т. Г. Оврах<sup>\*A-D</sup>

ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

A – концепция и дизайн исследования; B – сбор данных; C – анализ и интерпретация данных; D – написание статьи; E – редактирование статьи; F – окончательное утверждение статьи

**Ключевые слова:**  
ишемическая  
болезнь сердца,  
сахарный диабет 2  
типа, цистатин С.

Запорожский  
медицинский  
журнал. – 2019. –  
Т. 21, № 3(114). –  
С. 302–307

DOI:  
10.14739/2310-1210.  
2019.3.168962

\*E-mail:  
tamara\_ovrah@ukr.net

**Цель работы** – оценить уровень цистатина С и его связь с риском развития повторных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с сохраненной функцией почек в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа в течение 12 месяцев после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС).

**Материалы и методы.** В исследование включены 88 больных ИБС в возрасте от 30 до 75 лет с сохраненной функцией почек (СКФ > 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), которые за 4–6 недель до включения в исследование перенесли ОКС (нестабильную стенокардию или инфаркт миокарда (ИМ)). 59 больных ИБС были с СД 2 типа, 29 пациентов без СД. Группу контроля составили 15 здоровых человек. Период наблюдения за больными составил 11 месяцев.

**Результаты.** Уровень цистатина С в группе больных ИБС и СД 2 типа (2057,69 ± 107,56 нг/мл) был достоверно выше в сравнении с больными ИБС без СД (1376,57 ± 81,11 нг/мл) и лицами группы контроля (1236,41 ± 77,91 нг/мл) (p < 0,001). У больных ИБС без СД уровень цистатина С был выше, чем в контрольной группе, однако различия не достоверны (p > 0,05).

За период наблюдения частота возникновения повторных сердечно-сосудистых событий у больных после ОКС с СД 2 типа была достоверно выше, чем у больных без СД 2 типа (40,68 % (n = 24) и 10,34 % (n = 3) соответственно, p < 0,05).

По данным ROC анализа, уровень цистатина С выше 1942,62 нг/мл ассоциировался с возникновением повторных кардио-васкулярных событий у пациентов с СД 2 типа в течение 12 месяцев после ОКС (чувствительность метода составила 82,6 %, специфичность – 64,3 %). В результате многофакторного регрессионного анализа, скорректированного по возрасту и полу, установлено, что цистатин С был независимым предиктором возникновения сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 типа в течение 12 месяцев после перенесенного ОКС (ОШ 3,78; 95 % ДИ [1,51; 7,41]; p = 0,001).

**Выводы.** Цистатин С у больных ИБС с СД 2 типа и сохраненной функцией почек – независимый предиктор развития повторных сердечно-сосудистых событий.

**Ключові слова:**  
ішемічна хвороба  
серця, цукровий  
діабет 2 типу,  
цистатин С.

Запорожський  
медицинський  
журнал. – 2019. –  
Т. 21, № 3(114). –  
С. 302–307

## Цистатин С і його зв'язок із виникненням серцево-судинних подій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу після перенесеного гострого коронарного синдрому

С. А. Серік, Т. Г. Оврах

**Мета роботи** – оцінити рівень цистатину С і його зв'язок із ризиком розвитку повторних серцево-судинних подій у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) зі збереженою функцією нирок у поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу протягом 12 місяців після перенесеного гострого коронарного синдрому (ГКС).

**Матеріали та методи.** У дослідження залучили 88 хворих на ІХС віком від 30 до 75 років зі збереженою функцією нирок (ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), які за 4–6 тижнів до включення в дослідження перенесли ГКС (нестабільну стенокардію або інфаркт міокарда (ІМ)). 59 хворих на ІХС мали ЦД 2 типу, 29 пацієнтів – без ЦД. Група контролю – 15 здорових осіб. Період спостереження за хворими становив 11 місяців.

**Результати.** Рівень цистатину С у групі пацієнтів з ІХС і ЦД 2 типу (2057,69 ± 107,56 нг/мл) був вірогідно вищим порівняно з хворими на ІХС без ЦД (1376,57 ± 81,11 нг/мл) та особами групи контролю (1236,41 ± 77,91 нг/мл) (p < 0,001). У хворих на ІХС без ЦД рівень цистатину С був вищим, ніж у контрольній групі, але відмінності невірогідні (p > 0,05).

За період спостереження частота виникнення повторних серцево-судинних подій у хворих після ГКС із ЦД 2 типу була вірогідно більшою, ніж у пацієнтів без ЦД (40,68 % (n = 24) та 10,34 % (n = 3) відповідно, p < 0,05).

За даними ROC аналізу, цистатин С понад 1942,62 нг/мл асоціювався з виникненням повторних кардіоваскулярних подій у хворих на ЦД 2 типу протягом 12 місяців після ГКС (чутливість методу дорівнювала 82,6 %, специфічність – 64,3 %). У результаті багатфакторного регресійного аналізу, корегованого за віком і статтю, встановили, що цистатин С – незалежний предиктор виникнення серцево-судинних подій у хворих на ЦД 2 типу протягом 12 місяців після перенесеного ГКС (ВШ 3,78; 95 % ДІ [1,51; 7,41], p = 0,001).

**Висновки.** Цистатин С у хворих на ІХС із ЦД 2 типу і збереженою функцією нирок є незалежним предиктором розвитку повторних серцево-судинних подій.

## Association between cystatin C and major adverse cardiac events in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus after acute coronary syndrome

S. A. Serik, T. H. Ovrakh

**Purpose.** To evaluate the level of cystatin C and its association with the risk of developing repeated major adverse cardiac events (MACE) in patients with ischemic heart disease (IHD) and preserved kidney function in combination with type 2 diabetes mellitus (DM) within 12 months after acute coronary syndrome (ACS).

**Materials and methods.** A total of 88 patients, aged 30–75 years, (59 patients with DM and 29 patients without DM) with prior ACS (unstable angina or myocardial infarction) in the previous 4–6 weeks were enrolled. The control group consisted of 15 healthy persons. The follow-up period was 11 months.

**Results.** Cystatin C level in patients with DM was higher than in patients without DM ( $2057.69 \pm 107.56$  ng/ml vs  $1376.57 \pm 81.11$  ng/ml,  $P < 0.05$ ). In patients with CHD without diabetes, the level of cystatin C was although higher than in the control group, but not statistically significantly ( $P > 0.05$ ). During the follow-up period, the MACE rate in DM patients was higher than in patients without DM, 40.68 % ( $n = 24$ ) and 10.34 % ( $n = 3$ ), respectively,  $P < 0.05$ . According to the ROC analysis, cystatin C level of more than 1942.62 ng/ml was associated with MACE occurrence in DM patients within 12 months after ACS, the sensitivity of the method was 82.60 %, specificity – 64.30 %. As a result of the multivariate regression analysis adjusted for age and sex, it has been identified that cystatin C was an independent predictor for MACE occurrence in DM patients within 12 months after ACS (OR 3.078, 95 % CI [1.51, 7.41],  $P = 0.001$ ).

**Conclusions.** Cystatin C was an independent predictor for MACE after ACS in patients with DM and preserved kidney function.

**Key words:**  
myocardial ischemia, type 2 diabetes mellitus, cystatin C.

Zaporozhye medical journal  
2019; 21 (3), 302–307

Проблема высокой смертности и возникновения повторных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС), особенно при ее сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа, остается одной из актуальных и приоритетных в современной медицине [1,2].

Для стратификации кардиоваскулярного риска у больных ОКС используют различные биомаркеры, в том числе показатели функции почек: скорость клубочковой фильтрации (СКФ), микроальбуминурию, креатинин и цистатин С [3–6]. Относительно новый из таких биомаркеров – цистатин С. Ввиду того, что уровень цистатина С в сыворотке крови не зависит от пола, возраста и мышечной массы, первоначально его считали более ранним, чем уровень креатинина маркером почечной дисфункции. В последние годы появились данные, что цистатин С является независимым предиктором возникновения атеротромботических событий у пациентов, перенесших ОКС и черезкожное коронарное вмешательство (ЧКВ), даже при сохраненной функции почек [7–10]. В ряде исследований продемонстрировано существование тесной ассоциации между цистатином С и риском развития кардиоваскулярных событий у больных СД 2 типа без ССЗ [11–13]. Кроме того, предполагается, что цистатин С – независимый предиктор развития метаболического синдрома и СД 2 типа [14–16].

### Цель работы

Оценка уровня цистатина С и его связи с риском развития повторных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС с сохраненной функцией почек в сочетании с СД 2 типа в течение 12 месяцев после перенесенного ОКС.

### Материалы и методы исследования

Исследование проведено с соблюдением основных биоэтических положений Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (от 04.04.1997 г.), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской

ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований с участием человека (1964–2008 гг.), а также приказа МЗ Украины № 690 от 23.09.2009 г. Со всеми пациентами подписано информированное согласие на проведение исследования.

В исследование включены 88 больных ИБС в возрасте от 30 до 75 лет и сохраненной функцией почек ( $СКФ > 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), которые за 4–6 недель до включения в исследование перенесли ОКС (нестабильную стенокардию или инфаркт миокарда (ИМ)). 59 больных ИБС были с СД 2 типа и 29 пациентов без СД. Группу контроля составили 15 здоровых человек.

Все больные ИБС получали двойную антиагрегантную терапию (ацетилсалициловую кислоту 75–100 мг/сут и клопидогрель 75 мг/сут), статины (аторвастатин в дозе 40–80 мг в сутки или розувастатин в дозе 20–40 мг в сутки), блокаторы бета-адренорецепторов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальция, диуретики, ингибиторы протонной помпы. Терапия пациентов с СД 2 типа дополнительно включала метформин или комбинацию метформина с препаратами сульфаниламочевина (гликлазид или глимепирид).

Уровень цистатина С в сыворотке крови измеряли иммуноферментным методом с использованием реактивов фирмы «Human» Cystatin C ELISA, производства «BioVendor» (Чешская Республика).

СКФ рассчитывали по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration (CKD-EPI) [17]:

$$СКФ = 141 \times \min(\text{креатинин крови, мг/дл}/0,9) - 0,411 \times \max(\text{креатинин крови, мг/дл}/0,9) - 1,209 \times 0,993 \text{ возраста} - \text{для мужчин,}$$

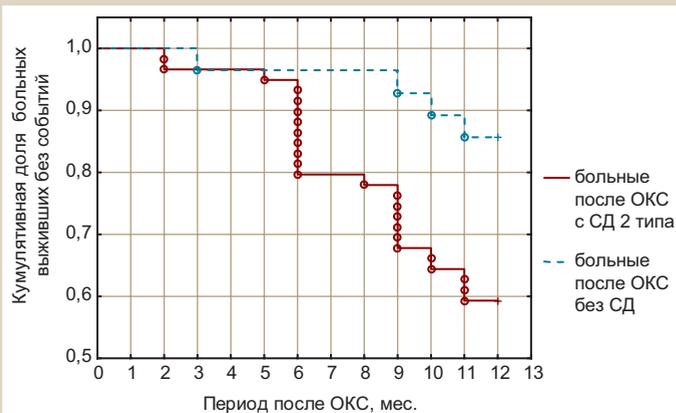
$$СКФ = 141 \times \min(\text{креатинин крови, мг/дл}/0,7) - 0,329 \times \max(\text{креатинин крови, мг/дл}/0,7) - 1,209 \times 0,993 \text{ возраста} - \text{для женщин.}$$

Всем пациентам проводили антропометрические обследования с определением объема талии, объема бедер, индекса массы тела (ИМТ) по формуле:

$$ИМТ = (\text{масса тела, кг}) / (\text{рост, м})^2.$$

**Таблица 1.** Клиническая характеристика больных после острого коронарного синдрома в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа, M ± m, % (n)

Показатель, единицы измерения	Сахарный диабет 2 типа (n = 59)	Без диабета (n = 29)	p
Мужчины, %, (n)	67,80 (n = 40)	75,86 (n = 22)	>0,05
Женщины, %, (n)	32,20 (n = 19)	24,14 (n = 7)	>0,05
Возраст, лет (M ± m)	58,37 ± 1,16	53,24 ± 1,87	>0,05
Курение, %, (n)	28,81 (n = 17)	31,03 (n = 9)	>0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M ± m)	32,42 ± 0,77	30,36 ± 1,24	>0,05
Гипертоническая болезнь, %, (n)	98,31 (n = 58)	96,55 (n = 28)	>0,05
Индексное событие инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, %, (n)	40,68 (n = 24)	37,93 (n = 11)	>0,05
Индексное событие инфаркт миокарда без элевации сегмента ST, %, (n)	44,07 (n = 26)	51,72 (n = 15)	>0,05
Индексное событие нестабильная стенокардия, %, (n)	15,25 (n = 9)	10,34 (n = 3)	>0,05
Постинфарктный кардиосклероз в анамнезе, %, (n)	22,03 (n = 13)	10,34 (n = 3)	>0,05
Первичное ЧКВ, %, (n)	32,20 (n = 19)	31,03 (n = 9)	>0,05
ФВ ЛЖ, %, (M ± m)	54,03 ± 0,80	54,00 ± 1,11	>0,05
СКФ (СКД-ЕР), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (M ± m)	74,90 ± 1,63	79,86 ± 2,81	>0,05
Глюкоза крови натощак, ммоль/л (M ± m)	7,94 ± 0,32	5,17 ± 0,14	<0,0001
Инсулин, мкМО/мл (M ± m)	24,30 ± 1,28	24,42 ± 2,97	>0,05
HbA <sub>1c</sub> , % (M ± m)	7,40 ± 0,13	5,68 ± 0,12	<0,0001
НОМА-IR (M ± m)	8,58 ± 0,55	5,61 ± 0,77	<0,0001
ОХС, ммоль/л (M ± m)	3,54 ± 0,12	3,56 ± 0,15	>0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л (M ± m)	1,03 ± 0,03	1,05 ± 0,05	>0,05
ТГ, ммоль/л (M ± m)	1,63 ± 0,13	1,61 ± 0,18	>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л (M ± m)	1,77 ± 0,10	1,78 ± 0,11	>0,05



F-критерий Кокса: T1 = 18,41, T2 = 10,59, F (8,48) = 3,45, p = 0,003.

Лог-ранговый критерий: WW = 5,95, Sum = 25,88, Var = 5,71.

Test statistic = 2,49, p = 0,013.

**Рис. 1.** Кривые выживания Каплана–Мейера у больных ишемической болезнью сердца после перенесенного острого коронарного синдрома в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа.

Кроме этого, определяли глюкозу крови натощак – глюкозооксидазным методом, гликированный гемоглобин (HbA<sub>1c</sub>) – иммуноферментным методом, используя набор реактивов фирмы HUMAN (ФРГ), инсулин сыворотки крови натощак – иммуноферментным методом с помощью реактивов фирмы Insulin ELISA, производства DRG Instruments GmbH (ФРГ). Уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холе-

стерина липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП) определяли ферментативным методом с использованием наборов реактивов Cormay (Республика Польша). Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП) в крови вычисляли по формуле Friedewald:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС (ммоль/л)} - (\text{ХСЛПВП} + (\text{ТГ} / 2,2)) \text{ (ммоль/л)}.$$

Период наблюдения за больными составил 11 месяцев. Комбинированная конечная точка исследования включала сердечно-сосудистую смерть, ИМ с подъемом или без подъема сегмента ST, нестабильную стенокардию, реваскуляризацию миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения (ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака).

Статистический анализ данных проведен с использованием программы Statistica for Windows 6.0 (серийный № X12-53766), Medcalc 15.8. Рассчитывали среднюю величину (M) и стандартную ошибку среднего (m). Различия между сравниваемыми величинами считали достоверными, если значение t-критерия Стьюдента было больше или равно 95 % (p < 0,05). Взаимосвязь между показателями устанавливали по коэффициенту корреляции Пирсона. Для оценки предикторов развития сердечно-сосудистых событий использовали многофакторный регрессионный анализ, ROC (Receiver Operating Characteristic) анализ, процедуру Каплана–Мейера. Результаты считали достоверными при уровне p < 0,05.

## Результаты

Группы пациентов с СД 2 типа и без СД сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ и наличию сопутствующих заболеваний (табл. 1).

Уровень цистатина С в группе больных ИБС и СД 2 типа (2057,69 ± 107,56 нг/мл) достоверно выше в сравнении с больными ИБС без СД (1376,57 ± 81,11 нг/мл) и лицами группы контроля (1236,41 ± 77,91 нг/мл) (p < 0,001). У больных ИБС без СД уровень цистатина С выше, чем в контрольной группе, однако отличия недостоверны (p > 0,05).

За период наблюдения частота возникновения повторных сердечно-сосудистых событий у больных после ОКС с СД 2 типа была достоверно выше, чем у пациентов без СД 2 типа (40,68 % (n = 24) и 10,34 % (n = 3) соответственно, p < 0,05).

Кривые выживания Каплана–Мейера у больных с СД 2 типа после ОКС достоверно отличались от больных без СД (p = 0,013), частота возникновения комбинированной первичной конечной точки была достоверно меньшей среди пациентов без СД (рис. 1).

Сравнительный анализ клинико-анамнестических показателей пациентов с СД 2 типа после ОКС в зависимости от наличия повторных сердечно-сосудистых событий показал, что существенной разницы между группами ни по одному показателю не было (p > 0,05) (табл. 2).

Достоверные отличия по глюкометаболическим и липидным показателям у больных с сердечно-сосудистыми событиями и без них также не установлены (p > 0,05) (табл. 2).

Уровень цистатина С у больных после ОКС с СД 2 типа, у которых возникли повторные сердечно-сосудистые события, был достоверно выше, чем у больных без событий ( $p < 0,0001$ ), а значимые отличия СКФ между этими группами не отмечены ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

Таким образом, у больных с СД 2 типа через 4–6 недель после ОКС высокие уровни цистатина С связаны с развитием повторных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев.

Для оценки предикторных свойств цистатина С провели ROC анализ, в результате которого установлено, что уровни цистатина С выше 1942,62 нг/мл ассоциировались с возникновением повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа в течение 12 месяцев после ОКС, чувствительность метода составила 82,6 %, специфичность – 64,3 % (рис. 2).

В результате многофакторного регрессионного анализа, скорректированного по возрасту и полу, установлено: цистатин С является независимым предиктором возникновения сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 типа в течение 12 месяцев после перенесенного ОКС (ОШ 3,78; 95 % ДИ [1,51; 7,41];  $p = 0,001$ ).

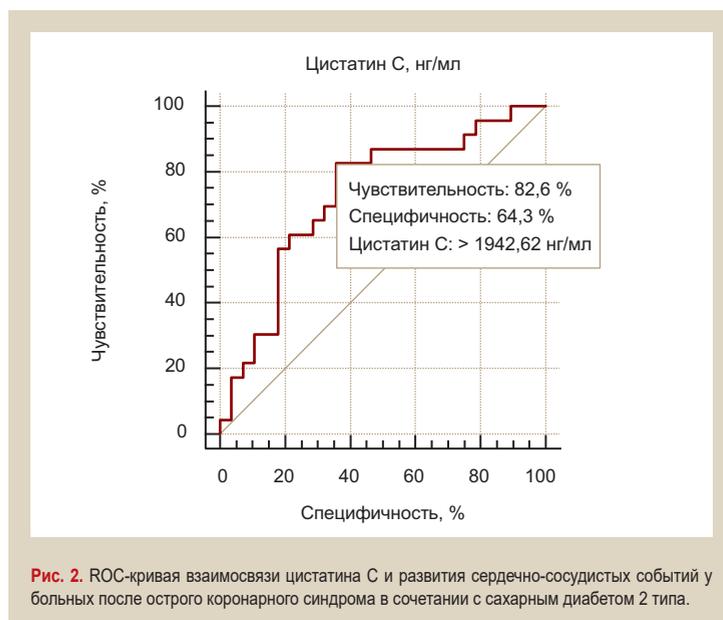
## Обсуждение

Результаты исследования показали, что у больных через 4–6 недель после перенесенного ОКС с СД 2 типа уровень цистатина С повышен. Анализируя полученные данные, установили: цистатин С у больных ИБС с СД 2 типа и сохраненной функцией почек – независимый предиктор развития повторных сердечно-сосудистых событий. Повышение уровня цистатина С  $\geq 1942,62$  нг/мл у больных СД 2 типа через 4–6 недель после перенесенного ОКС ассоциируется с возрастанием риска развития повторных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после ОКС.

Точкой приложения цистатина С являются цистеиновые протеиназы, которые отвечают за деградацию внеклеточного матрикса. Цистатин С блокирует их активность, регулируя синтез и распад внеклеточных структур, влияет на фагоцитарную и хемотаксическую способность нейтрофилов, участвует в воспалительных процессах [18]. В норме цистатин С предотвращает развитие атеросклеротических повреждений путем блокирования протеолиза белков внеклеточного матрикса, таких как эластин и коллаген, которые ответственны за целостность и нормальное функционирование стенок сосудов. При атеросклерозе воспалительные цитокины стимулируют выработку лизосомальных катепсинов в плазме, в ответ на это увеличивается плазменная концентрация цистатина С и, тем самым, прямо пропорционально уменьшается его уровень в сосудах, а активность таких протеиназ, как катепсины К и S сильно повышается, что ведет к прогрессированию атеросклеротического процесса и разрыву атеросклеротической бляшки [19]. С учетом этих представлений, установленное повышение уровня цистатина С у пациентов после ОКС с СД 2 типа может быть связано с более выраженными при СД 2 типа эндотелиальным повреждением, воспалением сосудистой стенки, которые ведут к стимуляции лизо-

**Таблица 2.** Клиническая характеристика больных после острого коронарного синдрома в сочетании с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от наличия сердечно-сосудистых событий,  $M \pm m$ , % (n).

Показатель, единицы измерения	С сердечно-сосудистыми событиями (n = 24)	Без сердечно-сосудистых событий (n = 35)	p
Мужчины, %, (n)	54,17 (n = 13)	62,86 (n = 22)	>0,05
Женщины, %, (n)	45,83 (n = 11)	37,14 (n = 13)	>0,05
Возраст, лет ( $M \pm m$ )	61,04 $\pm$ 1,92	56,54 $\pm$ 1,40	>0,05
Курение, %, (n)	25,00 (n = 6)	31,43 (n = 11)	>0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> ( $M \pm m$ )	31,82 $\pm$ 1,00	31,52 $\pm$ 0,72	>0,05
Гипертоническая болезнь, %, (n)	95,83 (n = 23)	100,00 (n = 35)	>0,05
Индексное событие инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, %, (n)	41,67 (n = 10)	51,43 (n = 18)	>0,05
Индексное событие инфаркт миокарда без элевации сегмента ST, %, (n)	33,33 (n = 8)	25,71 (n = 9)	>0,05
Индексное событие нестабильная стенокардия, %, (n)	25,00 (n = 6)	22,86 (n = 8)	>0,05
Постинфарктный кардиосклероз в анамнезе, %, (n)	25,00 (n = 6)	20,00 (n = 7)	>0,05
Первичное ЧКВ, %, (n)	37,50 (n = 9)	25,71 (n = 9)	>0,05
ФВ ЛЖ, %, ( $M \pm m$ )	53,20 $\pm$ 2,29	55,00 $\pm$ 1,19	>0,05
СКФ (СКД-ЕП), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ( $M \pm m$ )	73,33 $\pm$ 2,49	75,97 $\pm$ 2,15	>0,05
Глюкоза крови натощак, ммоль/л ( $M \pm m$ )	7,87 $\pm$ 0,44	8,04 $\pm$ 0,49	>0,05
Инсулин, мкМО/мл ( $M \pm m$ )	23,92 $\pm$ 1,65	24,86 $\pm$ 7,76	>0,05
НbA1c, % ( $M \pm m$ )	7,26 $\pm$ 0,18	7,61 $\pm$ 0,20	>0,05
НОМА-IR ( $M \pm m$ )	8,37 $\pm$ 0,75	8,89 $\pm$ 0,78	>0,05
ОХС, ммоль/л ( $M \pm m$ )	3,75 $\pm$ 0,14	3,46 $\pm$ 0,22	>0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л ( $M \pm m$ )	1,07 $\pm$ 0,03	0,97 $\pm$ 0,05	>0,05
ТГ, ммоль/л ( $M \pm m$ )	1,36 $\pm$ 0,18	1,30 $\pm$ 0,15	>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л ( $M \pm m$ )	1,77 $\pm$ 0,13	1,78 $\pm$ 0,15	>0,05
Цистатин С, нг/мл ( $M \pm m$ )	2642,93 $\pm$ 130,18	1656,38 $\pm$ 115,11	<0,0001



**Рис. 2.** ROC-кривая взаимосвязи цистатина С и развития сердечно-сосудистых событий у больных после острого коронарного синдрома в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

сомальных катепсинов с последующим увеличением цистатина С в плазме крови.

Полученные результаты частично согласуются с исследованием S. de Servi, где показано, что уровень цистатина С у пациентов с ОКС повышен не только в острую фазу, но оставался повышенным еще в течение 6 недель после ОКС, в отличие от тропонина Т, высокочувствительного С-реактивного белка, интер-

лейкина-6 и N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида [7]. По нашим данным, уровень цистатина С через 4–6 недель после перенесенного ОКС достоверно повышен только у больных с СД 2 типа, а у пациентов без СД уровень цистатина С выше, чем в группе контроля, но отличия между ними не достоверны.

Полученные данные совпадают с результатами исследования Fu Zhenhong et al., которые показали: в китайской популяции пожилых пациентов ИБС с СД 2 типа цистатин С является независимым предиктором смертности (ОШ = 3,32; 95 % ДИ [1,18; 10,92];  $p = 0,023$ ) и повторных кардиоваскулярных событий (ОШ = 2,47; 95 % ДИ [1,07; 7,86];  $p = 0,029$ ), а его повышение более 1,605 мг/л ассоциировалось с развитием сердечно-сосудистых событий в течение 28 месяцев после ОКС [10].

## Выводы

1. Уровень цистатина С у больных через 4–6 недель после перенесенного ОКС с СД 2 типа значительно выше, чем у пациентов без СД при отсутствии различий в СКФ. У больных без СД уровень цистатина С возрастает по сравнению с группой контроля, но отличия между ними недостоверны.

2. Цистатин С у больных ИБС с СД 2 типа и сохраненной функцией почек – независимый предиктор развития повторных сердечно-сосудистых событий. Повышение уровня цистатина С  $\geq 1942,62$  нг/мл у больных СД 2 типа через 4–6 недель после перенесенного ОКС ассоциируется с возрастанием риска развития повторных кардиоваскулярных событий в течение 12 месяцев после ОКС в 3,78 раза.

**Перспективы дальнейших исследований** заключаются в продолжении изучения предикторных свойств и патогенетических механизмов цистатина С в развитии сердечно-сосудистых событий у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 18.09.2018

Після доопрацювання / Revised: 08.10.2018

Прийнято до друку / Accepted: 11.10.2018

## Сведения об авторах:

Серик С. А., д-р мед. наук, зав. отделом атеросклероза и ишемической болезни сердца, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков.  
Оврах Т. Г., канд. мед. наук, младший научный сотрудник отдела атеросклероза и ишемической болезни сердца, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков.

## Відомості про авторів:

Серік С. А., д-р мед. наук, зав. відділу атеросклерозу та ішемічної хвороби серця, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.  
Оврах Т. Г., канд. мед. наук, молодший науковий співробітник відділу атеросклерозу та ішемічної хвороби серця, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.

## Information about authors:

Serik S. A., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Atherosclerosis and Ischemic Heart Disease, GI "L. T. Mala Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine.

Ovrakh T. H., MD, PhD, Junior Researcher, Department of Atherosclerosis and Ischemic Heart Disease, GI "L. T. Mala Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine.

## Список литературы

- Clinical Outcomes and Medication Adherence in Acute Coronary Syndrome Patients With and Without Type 2 Diabetes Mellitus: A Longitudinal Analysis 2006–2011 / M. J. Cziraky et al. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015. Vol. 21. Issue 6. P. 470477.
- Dual antiplatelet therapy in patients with diabetes and acute coronary syndromes managed without revascularization / A. J. Dalby et al. *Am Heart J.* 2017. Vol. 188. P. 156166.
- Time course changes of cystatin C and inflammatory and biochemical markers in non-ST-elevation acute coronary syndromes / S. De Servi et al. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2014. Vol. 15. Issue 1. P. 42–47.
- Effects of antiplatelet therapy on mortality and cardiovascular and bleeding outcomes in persons with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis / S. C. Palmer et al. *Ann Intern Med.* 2012. Vol. 156. Issue 6. P. 445–459.
- Impact of chronic kidney disease on platelet function profiles in diabetes mellitus patients with coronary artery disease taking dual antiplatelet therapy / D. J. Angiolillo et al. *J Am Coll Cardiol.* 2010. Vol. 55. Issue 11. P. 1139–1146.
- Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Responses to Clopidogrel: Evidences and Perspectives / Y. Zhang et al. *Int J Environ Res Public Health.* 2017. Vol. 14. Issue 3. P. E301.
- Mariani M., Mariani G., De Servi S. Clinical significance of cystatin C in acute coronary syndromes: is it really more than a marker of renal function? *Inflammation & Cell Signaling.* 2014. Vol. 1. №4. e. 229.
- Cystatin C: an emerging biomarker in cardiovascular disease. Current Topics in Medicinal Chemistry / C. Angelidis et al. *Curr Top Med Chem.* 2013. Vol. 13. Issue 2. P. 164–179.
- Increased cystatin C levels as a risk factor of cardiovascular events in patients with preserved estimated glomerular filtration rate after elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents / E. Sai et al. *Heart Vessels.* 2016. Vol. 31. Issue 5. P. 694–701.
- Long-term prognostic impact of cystatin c on acute coronary syndrome octogenarians with diabetes mellitus / Z. Fu et al. *Cardiovasc Diabetol.* 2013. Vol. 12. P. 157.
- Fiseha T. Clinical Significance of Cystatin C-Based Estimates of Renal Function in Type 2 Diabetic Patients: Review. *Annals of Clinical and Laboratory Research* *Annals of Clinical and Laboratory Research.* 2015. Vol. 3. Issue 2. P. 1–10.
- Association between serum cystatin C levels and cardiovascular disease in type 2 diabetic patients / S. Triki et al. *Ann Biol Clin (Paris).* 2013. Vol. 71. Issue 4. P. 438–442.
- Cystatin C: A Strong Marker for Lower Limb Ischemia in Chinese Type 2 Diabetic Patients? / F. Liu et al. *PLoS One.* 2013. Vol. 8. Issue 7. – e66907.
- High levels of cystatin C predict the metabolic syndrome: the prospective Malmo Diet and Cancer Study / M. Magnusson et al. *Journal of internal medicine.* 2013. Vol. 274. Issue 2. P. 192–199.
- The association between cystatin C and incident type 2 diabetes is related to central adiposity / A. T. Reutens et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2013. Vol. 28. Issue 7. P. 1820–1829.
- Cystatin C and Risk of Diabetes and the Metabolic Syndrome – Biomarker and Genotype Association Analyses / M. Magnusson et al. *PLoS One.* 2016. Vol. 11. Issue 5. e0155735.
- A new equation to estimate glomerular filtration rate / A. S. Levey et al. *Ann Intern Med.* 2009. Vol. 150. Issue 9. P. 604–612.
- Structural basis for the biological specificity of cystatin C. Identification of leucine 9 in the N-terminal binding region as a selectivity-conferring residue in the inhibition of mammalian cysteine peptidases / A. Hall, et al. *Journal of Biological Chemistry.* 1995. Vol. 270. Issue 10. P. 5115–5121.
- Cystatin C: an emerging biomarker in cardiovascular disease / C. Angelidis et al. *Current Topics in Medicinal Chemistry.* 2013. Vol. 13. Issue 2. P. 164–179.

## References

- Cziraky M. J., Reddy V. S., Luthra R., Xu Y., Wilhelm K., Power T. P., & Fisher M. D. (2015). Clinical Outcomes and Medication Adherence in Acute Coronary Syndrome Patients With and Without Type

- 2 Diabetes Mellitus: A Longitudinal Analysis 2006–2011. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 21(6), 470–477. doi: 10.18553/jmcp.2015.21.6.470
- [2] Dalby, A., Gottlieb, S., Cyr, D., Magnus Ohman, E., McGuire, D., Ruzyllo, W., et al. (2017). Dual antiplatelet therapy in patients with diabetes and acute coronary syndromes managed without revascularization. *American Heart Journal*, 188, 156–166. doi: 10.1016/j.ahj.2017.03.015
- [3] De Servi, S., Mariani, G., Piatti, L., Leoncini, M., Rubartelli, P., Piti, A., et al. (2014). Time course changes of cystatin C and inflammatory and biochemical markers in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 15(1), 42–47. doi: 10.2459/JCM.0b013e328365a275
- [4] Palmer, S., Di Micco, L., Razavian, M., Craig, J., Perkovic, V., Pellegrini, F., et al. (2012). Effects of Antiplatelet Therapy on Mortality and Cardiovascular and Bleeding Outcomes in Persons With Chronic Kidney Disease. *Annals of Internal Medicine*, 156(6), 445–59. doi: 10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00007
- [5] Angiolillo, D., Bernardo, E., Capodanno, D., Vivas, D., Sabaté, M., Ferreira, J., et al. (2010). Impact of Chronic Kidney Disease on Platelet Function Profiles in Diabetes Mellitus Patients With Coronary Artery Disease Taking Dual Antiplatelet Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(11), 1139–46. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.043
- [6] Zhang, Y., Li, M., Tang, J., & Chen, X. (2017). Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Responses to Clopidogrel: Evidences and Perspectives. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(3), pii: E301. doi: 10.3390/ijerph14030301
- [7] Mariani, M., Mariani, G., & De Servi, S. (2014). Clinical Significance of Cystatin C in Acute Coronary Syndromes: Something More Than a Marker of Renal Function?. *Inflammation and Cell Signaling*, 1(4), e. 229.
- [8] Angelidis, C., Deftereos, S., Giannopoulos, G., Anatoliotakis, N., Bouras, G., Hatzis, G., et al. (2013). Cystatin C: an emerging biomarker in cardiovascular disease. *Current Topics in Medicinal Chemistry. Curr Top Med Chem*, 13(2), 164–179. doi: 10.2174/1568026611313020006
- [9] Sai, E., Shimada, K., Miyauchi, K., Masaki, Y., Kojima, T., Miyazaki, T., et al. (2015). Increased cystatin C levels as a risk factor of cardiovascular events in patients with preserved estimated glomerular filtration rate after elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Heart and Vessels*, 31(5), 694–701. doi: 10.1007/s00380-015-0674-0
- [10] Fu, Z., Xue, H., Guo, J., Chen, L., Dong, W., Gai, L., et al. (2013). Long-term prognostic impact of cystatin c on acute coronary syndrome octogenarians with diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*, 12, 157. doi: 10.1186/1475-2840-12-157
- [11] Fiseha, T. (2015). Clinical Significance of Cystatin C-Based Estimates of Renal Function in Type 2 Diabetic Patients: Review. *Annals of Clinical and Laboratory Research*, 3(2). doi: 10.21767/2386-5180.100011
- [12] Triki, S., Fekih, O., Hellara, I., Neffati, F., Douki, W., Hamda, K. B., et al. (2013). Association between serum cystatin C levels and cardiovascular disease in type 2 diabetic patients. *Ann Biol Clin (Paris)*, 71(4), 438–42. doi: 10.1684/abc.2013.0857
- [13] Liu, F., Shen, J., Zhao, J., Zeng, H., Li, L., Zhao, J., et al. (2013). Cystatin C: A Strong Marker for Lower Limb Ischemia in Chinese Type 2 Diabetic Patients? *PLoS ONE*, 8(7), e66907. doi: 10.1371/journal.pone.0066907
- [14] Magnusson, M., Hedblad, B., Engström, G., Persson, M., Nilsson, P., & Melander, O. (2013). High levels of cystatin C predict the metabolic syndrome: the prospective Malmö Diet and Cancer Study. *Journal of Internal Medicine*, 274(2), 192–9. doi: 10.1111/joim.12051
- [15] Reutens, A., Bonnet, F., Lantieri, O., Rousset, R., & Balkau, B. (2013). The association between cystatin C and incident type 2 diabetes is related to central adiposity. *Nephrol Dial Transplant*, 28(7), 1820–1829. doi: 10.1093/ndt/gfs561
- [16] Magnusson, M., Molvin, J., Engström, G., Svensson-Färbom, P., Persson, M., Christensson, A., et al. (2016). Cystatin C and Risk of Diabetes and the Metabolic Syndrome – Biomarker and Genotype Association Analyses. *PLoS ONE*, 11(5), e0155735. doi: 10.1371/journal.pone.0155735
- [17] Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H., Zhang, Y. L., Castro, A. F., Feldman, H. I., et al. (2009). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 150(9), 604–612.
- [18] Hall, A., Håkansson, K., Mason, R. W., Grubb, A., & Abrahamson, M. (1995). Structural basis for the biological specificity of cystatin C. Identification of leucine 9 in the N-terminal binding region as a selectivity-conferring residue in the inhibition of mammalian cysteine peptidases. *Journal of Biological Chemistry*, 270(10), 5115–5121. doi: 10.1074/jbc.270.10.5115
- [19] Angelidis, C., Deftereos, S., Giannopoulos, G., Anatoliotakis, N., Bouras, G., Hatzis, G., et al. (2013). Cystatin C: an emerging biomarker in cardiovascular disease. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 13(2), 164–179.