

УДК 616.127-005.8

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА В СОЧЕТАНИИ С ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ И РАЗЛИЧНОЙ СТРАТЕГИЕЙ ЛЕЧЕНИЯ (обзор литературы)

М. В. ЗЫКОВ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

*Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения г. Сочи
«Городская больница № 4», Сочи, Россия*

В данном обзоре приводятся доказательства актуальности поиска новых факторов, ассоциированных с неблагоприятным течением острого коронарного синдрома. Одним из таких факторов является почечная дисфункция, прогностическую роль которой сложно переоценить. В последние годы появилось много, зачастую противоречивой, информации о новых биохимических и генетических маркерах повреждения почек и почечной дисфункции. Это диктует необходимость в систематизации и пересмотре существующих представлений о данной проблеме.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, дисфункция почек.

THE COURSE AND RISK STRATIFICATION OF ACUTE CORONARY SYNDROME IN CONJUNCTION WITH RENAL DYSFUNCTION AND VARIOUS TREATMENT STRATEGIES

M. V. ZYKOV

*Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute
for Complex Issues of Cardiovascular Disease, Kemerovo, Russia*

Municipal budgetary institution Health Sochi Hospital № 4, Sochi, Russia

This review provides evidence of the relevance of the search for new factors associated with complications of acute coronary syndrome. Renal dysfunction is one such factor, its predictive role is extremely high. In recent years there have been a lot of conflicting information on the new biochemical and genetic markers renal injury and renal dysfunction. These factors dictate the need for systematization and revision of existing ideas about the issue.

Key words: acute coronary syndrome, renal dysfunction.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) имеет высокие показатели заболеваемости и является одной из основных причин смертности как в Российской Федерации [1], так и во всем мире [2]. При этом большая половина таковой обусловлена острым коронарным синдромом (ОКС) [3], включающем в себя инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) и нестабильную стенокардию (НС) [4].

По результатам Федерального регистра больных с ОКС, доля острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСпST) составила 32,6 %, острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКСбпST) – 67,4 % [5]. По данным мировой статистики пациенты с ОКСпST имеют более высокую госпитальную летальность (6–14 %), чем больные с ОКСбпST (3–5 %) [6]. По данным Российского регистра ОКС, таковая соста-

вила 7,8 % для ОКСпST [7] и 2,0 % для ОКСбпST [8]. Однако уже через 6 месяцев показатели смертности в этих двух группах пациентов практически не различались и составили 12 и 13 % соответственно. Анализ более отдаленного прогноза показал, что смертность у пациентов с ОКСбпST выше в сравнении с больными с ОКСпST с ее двукратным превосходством через 4 года наблюдения [9]. У больных с нестабильным течением ИБС через 5 лет инфаркт миокарда (ИМ) возникает в 22–39 % случаев, причем в 58 % из них – с фатальным исходом [10].

Худший отдаленный прогноз у пациентов с ОКСбпST можно объяснить тем, что они старше, чаще имеют сопутствующую патологию (в особенности сахарный диабет (СД), почечную недостаточность) [9] и многососудистое поражение коронарного русла (не менее чем у 50 % больных). Больные с ОКСбпST характеризуют-

ся менее агрессивным подходом к лечению [11], а также неопределенностью тактических подходов к реваскуляризации [12]. Так, в 2012 г., по данным Минздрава России, частота чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у пациентов с ОКСпСТ составила 20,8 % [7], тогда как при ОКСбпСТ – 12,3 % [8]. Стоит также отметить, что важным фактором, отягощающим прогноз у пациентов как с ОКСбпСТ, так и с ОКСпСТ, является мультифокальный атеросклероз (МФА) [13]. Распространенность его среди больных с ИБС до настоящего времени не определена и колеблется от 5,6 до 94 % [14, 15], что делает необходимым дальнейшее изучение данного вопроса и выявление факторов, способствующих развитию МФА.

Таким образом, учитывая не только патогенетические, но и клиничко-прогностические различия между двумя формами ОКС, представляется весьма актуальным детальный сравнительный анализ прогностических факторов у больных с ОКСпСТ и ОКСбпСТ.

К благоприятным факторам у пациентов, перенесших ОКС, относятся изменение образа жизни, адекватный прием лекарственных препаратов и, что самое главное, проведение реваскуляризации миокарда [16]. Показано, что проведение реваскуляризации миокарда значительно улучшает прогноз в сравнении с медикаментозной терапией [17]. В метаанализе восьми исследований (3 075 женщин и 7 075 мужчин) отмечено значительное снижение риска смерти, ИМ или повторной госпитализации через год у пациентов с ОКС, которым проводилось инвазивное лечение, – с 25,9 до 21,1 %. Однако благоприятный эффект был достигнут в основном за счет доли пациентов высокого риска (с повышением уровня тропонина / МВ изофермента креатинкиназы или депрессией сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ)). Важно отметить, что у женщин с отрицательными биомаркерами была выявлена тенденция к увеличению частоты неблагоприятных исходов после применения ранней инвазивной стратегии [18].

Учитывая высокую частоту неблагоприятных исходов после перенесенного ОКС, считаем крайне актуальной эффективную стратификацию риска у данной категории пациентов. К настоящему времени выявлены многие факторы (женский пол, пожилой возраст, сахарный диабет, дисфункция левого желудочка, выраженное поражение коронарных артерий (КА) и др.), ассоциированные с неблагоприятным госпитальным и отдаленным прогнозами. Однако более эффективной является оценка риска при помощи прогностических шкал, учитывающих сразу несколько параметров. Так, для па-

циентов с ОКСбпСТ наиболее известными являются шкалы TIMI, PURSUIT [19, 20], ОКСпСТ – TIMI II [21], PAMI, CADILLAC, Zwolle [22], всех типов ОКС – GRACE [23]. О большей эффективности какой-либо из них до сих пор нет единого мнения.

Шкала GRACE считается самой надежной и наиболее часто используемой в клинической практике, имеет хорошую предсказательную способность для всех типов ОКС в краткосрочном и долгосрочном периодах [24]. Однако, учитывая повышение доступности ЧКВ в лечении ОКС, назрела необходимость создания прогностических шкал для пациентов, подвергшихся данной процедуре с целью более адекватного ведения таких больных в долгосрочном периоде. Для этого в настоящее время существует ряд прогностических моделей – SYNTAX, PAMI, NERS, CADILLAC, ZWOLLE, NCDR, GRACE «atdischarge» и так далее. Однако ни одна из них не является общепризнанной. Полезность модели GRACE в прогнозировании рисков у данной категории пациентов остается недоказанной [25]. Это обусловлено тем, что только 26,6 % больных, вошедших в когорту для создания данной прогностической модели оценки смертности и/или ИМ в течение 6 месяцев, было проведено ЧКВ [26]. В исследовании ACUTY шкала GRACE в подгруппе ЧКВ имела неудовлетворительные показатели С-статистики (0,51) для прогнозирования смертности и важных ишемических событий, тогда как в общей выборке эти показатели были значительно лучше [27]. В другой работе у пациентов, подвергшихся ЧКВ, модель GRACE также показала плохую предсказательную способность (С-статистика 0,47) при оценке смертности через 30 дней и год [28]. В Испанском многоцентровом регистре шкала GRACE обладала меньшей предсказательной способностью в плане смертности в течение 6 месяцев после выписки у пациентов, подвергшихся ЧКВ, по сравнению с группой медикаментозной терапии [29]. В других исследованиях шкала GRACE при оценке более долгосрочного прогноза (1 год и 5 лет) у пациентов с ИМпСТ, подвергшихся ЧКВ, имела показатель С-статистики в пределах 0,7–0,8, однако только для оценки риска смертельных исходов [30, 31].

Ранее предпринимались попытки улучшить прогностическую значимость шкалы GRACE у больных с ОКС путем включения в нее различных новых биомаркеров [25]. Так, увеличение показателей С-статистики дала комбинация шкалы GRACE с уровнем мозгового натрийуретического пептида [32], ростовым фактором дифференцировки 15 (С-статистика 0,81, P=0,003), цистатином С (С-статистика 0,81, P=0,035) [33]. Высоко-

чувствительный тропонин I не повлиял на показатели C-статистики данной модели [34].

По данным одного исследования [35], у пациентов, подвергшихся ЧКВ по поводу ИМпST, шкала SYNTAX превзошла модели GRACE, TIMI, ZWOLLE и PAMI, но не CADILLAC для оценки отдаленного прогноза (медиана наблюдения – 20 месяцев). Авторами был сделан вывод, что долгосрочное выживание у больных с ИМпST в меньшей степени зависит от доскональной ангиографической картины КА, в большей – от клинических характеристик, функции миокарда и основных показателей поражения КА, что и предусмотрено шкалой CADILLAC [35]. В другом исследовании, включившем больных с ИМпST после ЧКВ, модели GRACE, TIMI, PAMI и CADILLAC имели высокую предсказательную способность в отношении развития смерти в течение года с меньшим значением C-статистики для шкалы PAMI [30]. Для пациентов с ОКСбпST, подвергшихся ЧКВ, шкалы GRACE, TIMI, SYNTAX и clinical SYNTAX имели неудовлетворительное прогностическое значение для развития смерти или смерти / ИМ в течение года – показатели C-статистики составили 0,51; 0,56; 0,63 и 0,65 соответственно [27].

В последние годы в плане негативного влияния на прогноз у пациентов с ОКС активно изучается почечная дисфункция (ПД), которая достоверно чаще встречается у данной категории больных, чем в общей популяции: у 42,9 % больных с ОКСбпST, 30,5 % больных с ОКСпST [36] и у 12–17 % в общей популяции [37]. Нарушение функции почек ухудшает как госпитальный, так и отдаленный прогнозы. По данным крупного регистрового исследования, больных с ОКС ACTION госпитальная летальность линейно возрастала при снижении функции почек, при этом данная зависимость была более выражена у пациентов с ОКСпST [36]. По данным метаанализа, объединившего больных с ОКСбпST из пяти исследований TIMI (n=13307), пациенты с ПД имели худшие 30-дневные и 6-месячные показатели смертности. Многофакторный анализ также показал, что снижение СКФ являлось независимым предиктором смерти через 30 дней и 6 месяцев. Выявлено возрастание на 19 % 30-дневной летальности и на 16 % – 6-месячной смертности при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на каждые 10 мл/мин/1,73 м² [38]. В исследовании PROSPECT сердечная смертность в течение 3 лет наблюдения составила 9,1 и 0,8 % у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и без нее соответственно. Комбинированная конечная точка (сердечная смертность, ИМ, остановка сердечной деятельности) регистрировалась в 15,1 и 3,3 % у больных с ХБП и без нее соответственно [39].

Ухудшение функции почек ассоциировано также с неблагоприятными исходами реваскуляризации миокарда. При аортокоронарном шунтировании (АКШ) у больных со стойким ухудшением функции почек интраоперационная смертность возрастает более чем в 7 раз [40]. Данная тенденция сохраняется и при длительном (более 15 лет) наблюдении [41]. Широко изучена дисфункция почек с позиции влияния на госпитальный и отдаленный прогнозы после ЧКВ. В регистре GRACE проводился анализ влияния нарушений функции почек на исходы ЧКВ у больных с ОКСпST. Снижение СКФ от 30 до 59 мл/мин/1,73 м² сопровождалось пятикратным увеличением госпитальной летальности, тогда как СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² увеличивала таковую в 10 раз. Смертность через 6 месяцев наблюдения также увеличивалась при ухудшении функции почек [42]. По результатам Н. Koganei и соавторов (2008) ПД ассоциировалась с неуспешным ЧКВ. Госпитальная летальность для пациентов с СКФ более 60 мл/мин/1,73 м², от 30 до 50 мл/мин/1,73 м² и менее 30 мл/мин/1,73 м² составила 2,5; 9,3 и 28,9 % соответственно [43]. Имеются данные, что пациенты с ХБП характеризуются более частыми тромбозами стентов (9,1 % против 2,5 %) [39]. В исследовании APPROACH 8-летний прогноз улучшался после ЧКВ только при сохранной функции почек или у диализ-зависимых пациентов. Для пациентов с ПД, не состоявших на диализе, таковой закономерности выявлено не было [44].

Вышеописанные данные были получены исследователями при оценке СКФ расчетным методом исходя из уровня креатинина крови. Однако снижение СКФ появляется на поздних стадиях поражения почек, что связано с их большим функциональным резервом [45]. К тому же уровень креатинина крови зависит от множества факторов, несвязанных с работой почек, и имеет некоторую инертность показателей [46].

Таким образом, представляется актуальным поиск новых, более ранних маркеров ПД, что сделает возможным увеличение эффективности выделения пациентов с повышенным риском развития неблагоприятных исходов. Наибольшее внимание в этом отношении привлекают цистатин С, нейтрофильный желатиназоассоциированный липокалин (NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin) и интерлейкин-18 [47, 48].

NGAL синтезируется многими клетками в состоянии стресса [49], является важным компонентом острой фазы воспалительного ответа [45]. Известно, что уровень NGAL резко возрастает

в плазме, почках и моче в ответ на ренальные повреждения уже через 2–6 часов [50]. Повышение уровня NGAL происходит как при остром повреждении почек (ОПП) [45], так и при хронической почечной недостаточности [47], в том числе у больных с ОКС [51], после полостных кардиохирургических операций [52] или ангиографии [53].

Имеются также данные о прямой связи концентрации NGAL как с наличием [54] и выраженностью [55] атеросклероза, так и с дестабилизацией атеросклеротической бляшки [56]. В исследовании N. Kafkas и соавторов (2012) медиана концентрации NGAL оказалась достоверно выше в группе со стабильной стенокардией (доказанный атеросклероз КА более 70 %) по сравнению со здоровыми добровольцами, но ниже, чем у пациентов с ОКС [57].

Данные о прогностической роли NGAL в плане развития нежелательных сердечно-сосудистых явлений в доступных литературных источниках ограничены. В общей популяции высокая концентрация NGAL ассоциировалась с повышенной смертностью от всех причин и частотой развития крупных кардиоваскулярных событий [58], в отличие от клиренса креатинина (ККр) [59]. У гемодиализных пациентов NGAL также показал свою прогностическую значимость для комбинированной конечной точки (кардиальная смерть, ОКС, госпитализация по поводу декомпенсации сердечной недостаточности (СН), диссекция аорты) в течение 33 месяцев наблюдения [60]. В исследовании H. Y. Lin и соавторов (2014) NGAL, напротив, не имел связи с развитием сердечно-сосудистых осложнений [61]. Имеются работы, посвященные оценке прогностической значимости NGAL у пациентов, подвергшихся реваскуляризации миокарда. H. Vachorzewska-Gajewska и соавторы (2013) включили в исследование 132 пациента, подвергшихся ЧКВ по поводу стабильной стенокардии. Выявлена достоверная ассоциация уровня NGAL в моче через 12 часов после проведения ЧКВ со смертностью от всех причин через 3 года наблюдения [62]. A. B. Аксау и соавторами (2012) выявлено, что высокий уровень NGAL ассоциирован с повышением частоты развития неблагоприятных кардиальных событий как в течение госпитализации, так и через год после ЧКВ по поводу ИМпСТ [63]. В более крупном исследовании, включившем 584 пациента с ИМпСТ, подвергшихся ЧКВ, концентрация NGAL в крови выше 75-го перцентиля достоверно коррелировала со смертностью от всех причин и развитием комбинированной конечной точки (смерть, повторный ИМ, декомпенсация СН) в течение 2 лет наблюдения [58].

Цистатин С – негликозилированный белок, концентрация которого не подвергается резким колебаниям [64]. Выделение цистатина С из организма происходит при помощи почек и зависит от их функции. Его однократное измерение в крови позволяет вычислить СКФ с помощью формул [45]. Как маркер ПД цистатин С значительно превосходит сывороточный креатинин, так как позволяет диагностировать самые ранние изменения функции почек, отслеживать быстрые изменения СКФ и прогнозировать нежелательные сердечно-сосудистые и почечные осложнения [45]. По данным крупного метаанализа (n=90750), распространенность СКФ <60 мл/мин/1,73 м² была выше при использовании в расчетах цистатина С в сравнении с креатинином [65].

По данным многих исследователей, уровень цистатина С ассоциирован с развитием атеросклероза. Однозначного мнения на этот счет до сих пор нет. В исследовании PRIME (n=9758) получена достоверная связь уровня цистатина С с развитием ИБС в течение 5 лет. Однако при включении в анализ С-реактивного белка (СРБ) данная взаимосвязь более не прослеживалась. Авторами был сделан вывод, что цистатин С не является предиктором ИБС, а участвует в воспалительном ответе при атеросклерозе [66]. В исследовании LURIC также не выявлено связи между цистатином С и ИБС [67]. По данным других авторов, цистатин С имеет независимую ассоциацию с атеросклерозом и его выраженностью [68, 69]. В работе M. Negrusz-Kawecka и соавторов (2014) отмечено, что повышенный уровень цистатина С является фактором риска ОКС и ИМпСТ [70].

Широко обсуждается прогностическая значимость цистатина С. Высокий уровень его увеличивает риск развития смерти от всех причин на 122 %, ССЗ – на 162 %, ИБС – на 72 %, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) – на 83 % [71]. Имеются данные, что прогностическая значимость цистатина С превышает таковую креатинина [65]. С другой стороны, было показано, что у пациентов с ОКС СКФ, рассчитанная исходя из концентрации цистатина С, имела прогностическую значимость только при ее нормальном уровне или незначительном снижении (СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м²), тогда как при умеренном или значительном нарушении функции почек таковая не наблюдалась [72]. Для долгосрочного прогноза (2 года) у больных ОКСпСТ повышенный уровень цистатина С ассоциировался с развитием смерти, повторного ИМ [73]. S. Ferraro и соавторы (2011) проанализировали данные 15 исследований, посвященных изучению прогностической роли ци-

статина С у пациентов с ОКС. При развитии неблагоприятных исходов регистрировалось повышение его уровня с 0,93 до 1,3 мг/л [74]. Имеются исследования, в которых цистатин С не ассоциировался с прогнозом [75].

В литературе также обсуждается прогностическая значимость уровня цистатина С после ЧКВ. Для этих пациентов концентрация цистатина С являлась независимым предиктором развития крупных кардиологических нежелательных явлений [76]. Для пациентов со стабильной стенокардией и плановым проведением ЧКВ прогностической значимости цистатина С выявлено не было [62].

Интерлейкин-18 синтезируется моноцитами/макрофагами, детритными клетками, остеобластами, адипоцитами и др. [77]. Известно, что ИЛ-18 стимулирует продукцию многих медиаторов воспаления [78], концентрация ИЛ-18 и его рецепторов возрастает в атероме [78], особенно склонной к повреждению [79]. Влияние ИЛ-18 на атеросклеротическую бляшку неоднократно было зафиксировано в экспериментах [80]. Впервые связь ИЛ-18 с ИМ описана в 2000 г. [81], она была подтверждена в ряде других работ [82, 83]. Однако, по данным некоторых исследований, ИЛ-18 не являлся независимым маркером субклинического атеросклероза [84]. R. Rosso и соавторами (2005) не было выявлено связи концентрации ИЛ-18 с обострением ИБС [85].

Данные о прогностической значимости уровня ИЛ-18 также противоречивы. По результатам ряда исследований, ИЛ-18 является мощным независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности у пациентов со стабильной и нестабильной ИБС [86, 87]. По данным других исследований, напротив, ИЛ-18 не имел независимой прогностической значимости после перенесенного ИМ [88, 89].

В литературе ИЛ-18 также активно изучается как маркер острого ишемического повреждения почек [90, 91]. Однако имеется ряд исследований, выявивших повышение уровня ИЛ-18 и при хроническом повреждении почек [92, 93].

Данные об ассоциациях генетических полиморфизмов с нарушением функции почек у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями ограничены. Вместе с тем известны генетические маркеры диабетической нефропатии [94], различных наследственных заболеваний почек [95], терминальной почечной недостаточности [96]. A. Köttgen с соавторами в 2010 г. опубликовали результаты исследования с участием более 40 тыс. пациентов, выявившего ассоциацию некоторых однонуклеотидных полиморфизмов (SNP – Single nucleotide polymorphism) со снижением СКФ [97].

В работе Y. C. Campbell и соавторов (2010) показана ассоциация полиморфных вариантов (M235T и rs2148582 гена *AGT* и rs2131127 гена *AGTR1*) с уровнем СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² [98]. При этом исследования, посвященные анализу ассоциации структурных полиморфизмов генов с нарушением функции почек у больных с ОКС, практически отсутствуют.

В настоящее время как факторы, ассоциированные с нарушением функции почек, широко изучаются гены ренин-ангиотензиновой системы, в особенности полиморфизмы гена ангиотензин-конвертирующего фермента (*ACE* – *angiotensin-converting enzyme*) [99]. Аллель D I/D полиморфизма гена *ACE* имеет сильную корреляцию с повышением уровня циркулирующего, внутриклеточного АПФ (ангиотензинпревращающего фермента) и АПФ сердечной ткани [100, 101]. Это дает основание для изучения связи данного полиморфизма с заболеванием почек, ИБС и сердечно-сосудистым риском. При изучении связи I/D полиморфизма с коронарным атеросклерозом и ИМ однозначных данных получено не было [102–105]. В литературе описана связь аллеля D с заболеванием почек [106], при этом есть мнение о пол-ассоциированном эффекте данного полиморфизма [107]. Данные о прогностической значимости I/D и rs4343 полиморфизмов гена *ACE* в доступных литературных источниках крайне ограничены. По данным одних авторов I/D полиморфизм не ассоциировался с неблагоприятными исходами [108]. Другие исследователи выявили связь аллеля D с развитием таковых [109].

Данные о другом полиморфизме гена *ACE* – rs4291 (A240T) также крайне ограничены и противоречивы. С одной стороны, имеется информация о связи аллеля A с повышением уровня АПФ [110], с другой – с его понижением [111]. Описана связь аллеля T полиморфизма rs4291 с развитием гипертонии [112]. В другом исследовании доказана ассоциация T-аллеля полиморфизма rs4291 с повышением активности АПФ и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что может являться общим патофизиологическим механизмом для развития униполярной депрессии и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [113].

Как известно, одним из общих механизмов развития атеросклероза и нарушения функции почек является дислипидемия [114]. Ключевую роль в метаболизме липопротеидов в организме человека играют липопротеинлипаза (ЛПЛ) и печеночная липаза, которые участвуют в гидролизе ТГ-богатых липопротеидов [115]. Поэтому в качестве возможного предиктора развития этих двух заболеваний

могут быть полиморфизмы генов липазы липопротеинов (LPL) и печеночной липазы (LIPC).

В настоящее время липотоксичность обсуждается как один из возможных механизмов повреждения почек посредством гиперактивации фактора фон Виллебранда и гепарининдуцированной липопротеинлипазы [116], при этом аллель -514T и в большей степени генотип ТТ полиморфизма rs1800588 гена LIPC ассоциированы с повышением уровня триглицеридов и холестерина, не входящего в липопротеины высокой плотности [116, 117].

Данные о связи полиморфизма Ser477Stop гена LPL с нарушением функции почек единичные. М. С. Ng и соавторы (2006) показали достоверное снижение частоты аллеля 447X и 447X-содержащих генотипов у пациентов с СД 2-го типа при наличии диабетической нефропатии в сравнении с таковой у пациентов без таковой [118].

Известная важная роль воспаления в развитии атеросклероза [119] и нарушения функции почек [120] дала основание исследователям изучать связь полиморфизмов гена ФНО- α (TNF) с различными формами атеросклероза и ПД. Однако эти данные остаются также немногочисленными и противоречивыми [120–122], что можно объяснить сложностью механизмов реализации полиморфизма, обусловленного не только этнической принадлежностью, но и зависимостью от состояния внутренней среды организма, наличия того или иного ассоциированного заболевания.

Таким образом, исследования, посвященные анализу ассоциации структурных полиморфизмов генов с нарушением функции почек немногочисленны и противоречивы, а о больных с острым коронарным синдромом такие данные практически отсутствуют.

Вышеперечисленные литературные источники о распространенности ОКС и высокой смертности от данного заболевания, противоречивые результаты исследований о прогностической значимости традиционных факторов риска, свидетельства о важной роли почечной дисфункции в оценке прогноза в связи с появлением данных о новых биохимических и генетических маркерах, ассоциированных со снижением скорости клубочковой фильтрации и повреждением почек у больных с ОКС, делают необходимым проведение новых научно-исследовательских работ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Самородская И. В. Острые формы ишемической болезни сердца: необходимость решения проблемы сопоставимости данных о распространенности и летальности. *Болезни сердца и сосудов*. 2010; 1: 25–28.

Samorodskaya I. V. Ostrye formy ishemicheskoy bolezni serdtsa: neobkhodimost' resheniya problemy sopostavimosti dannykh o rasprostranennosti i letal'nosti. *Bolezni serdtsa i sosudov*. 2010; 1: 25–28. [In Russ].

2. Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения № 310 (май 2014 года). 10 ведущих причин смерти в мире [Интернет]. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/> (дата обращения: 03.04.2015).

Informacionnyj bjulleten' Vsemirnoj organizacii zdorovohraneniya № 310 (maj 2014 goda). 10 vedushhih prichin smerti v mire [Internet]. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/> (data obrashhenija: 03.04.2015). [In Russ].

3. Lu H. T., Nordin R. B. Ethnic differences in the occurrence of acute coronary syndrome: results of the Malaysian National Cardiovascular Disease (NCVD) Database Registry (March 2006 – February 2010). *BMC Cardiovascular Disorders*. 2013; 13: 97. doi:10.1186/1471-2261-13-97.

4. Оганов Р. Г., Фомина И. Г. *Болезни сердца: руководство для врачей*. М; 2006.

Oganov R. G., Fomina I. G. *Bolezni serdtsa: rukovodstvo dlya vrachej*. М; 2006. [In Russ].

5. Ощепкова Е. В., Ефремова Ю. Е., Карпов Ю. А. Заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2000–2011 гг. *Терапевтический архив*. 2013; 4: 4–10.

Oshchepkova E. V., Efremova Yu. E., Karpov Yu. A. Myocardial infarction morbidity and mortality in the Russian Federation in 2000–2011. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; 4: 4–10. [In Russ].

6. Mandelzweig L., Battler A., Boyko V., Bueno H., Danchin N., Filippatos G. et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *European Heart Journal*. 2006; 27: 2285–2293. doi:10.1093/eurheartj/ehl1962006.

7. Posnenkova O. M., Kiselev A. R., Popova Yu. V., Gridneva V. I., Prokhorov M. D., Dovgalevsky P. Ya. et al. Impact of patient-related and treatment-related factors on in-hospital mortality of patients with ST-elevation myocardial infarction: Data of Russian Acute Coronary Syndrome Registry. *Cor et Vasa*. 2014; 56: e217–227.

8. Ощепкова Е. В., Дмитриев В. А., Груднев В. И., Довгалецкий П. Я. Организация медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в региональных сосудистых центрах и первичных сосудистых отделениях в 2009–2012 гг. (по данным регистра ОКС). *Терапевтический архив*. 2013; 12: 4–8.

Oshchepkova E. V., Dmitriev V. A., Gridnev V. I., Dovgalevsky P. Ya. Organization of medical care for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in regional vascular centers and primary vascular units in 2009–2012 (according to the data of the ACS register). *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; 12: 4–8. [In Russ].

9. Hamm C. W., Bassand J.-P., Agewall S., Bax J., Boersma E., Bueno H. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2011; 32 (23): 2999–3054. doi: 10.1093/eurheartj/ehr236.

10. Кохан Е. П. Нестабильная стенокардия: современный подход к активной тактике лечения. Хирургическая реваскуляризация или чрескожная транслюминальная ко-

ронарная ангиопластика. Ангиология и сосудистая хирургия. 2000; 2: 100–105.

Kokhan E. P. Nestabil'naya stenokardiya: sovremenny podkhod k aktivnoy taktike lecheniya. Khirurgicheskaya revaskulyarizatsiya ili chreskozhnaya translyuminal'naya koronarnaya angioplastika. Angiologiya i sosudistaya khirurgiya. 2000; 2: 100–105. [InRuss].

11. Mohareb M., Goodman S. G., Yan R. T., Bhatt D. L., Elbarouni B., DeYoung J. P. et al. Treatment and outcomes of non-ST elevation acute coronary syndromes in relation to burden of pre-existing vascular disease. *Internat. J. Cardiol.* 2013; 168 (3): 2720–2725.

12. Donataccio M. P., Puymirat E., Vassanelli C., Blanchard D., le Breton H., Perier M. C. et al. Presentation and revascularization patterns of patients admitted for acute coronary syndromes in France between 2004 and 2008 (from the National Observational Study of Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization [ONACI]). *Am. J. Cardiol.* 2014; 113(2): 243–248. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.09.014.

13. Subherwal S., Bhatt D. L., Li S., Wang T. Y., Laine T., Karen P. A. et al. Polyvascular disease and long-term cardiovascular outcomes in older patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2012; 5 (4): 541–549. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964379.

14. Hoshino H., Itoh Y., Yamada S., Suzuki N. Prevalence and clinical features of asymptomatic peripheral artery disease in Japanese stroke patients. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2013; 22 (3): 255–259. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.08.011.

15. Kablak-Ziembicka A., Tracz W., Przewlocki T., Pieniazek P., Sokolowski A., Konieczynska M. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart.* 2004; 90 (11): 1286–1290. doi: 10.1136/hrt.2003.025080.

16. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J.-P., Cremer J., Falk V. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2014; 35: 2541–2619. doi:10.1093/eurheartj/ehu278.

17. Bangalore S., Pursnani S., Kumar S., Bagos P. G. Percutaneous coronary intervention vs. optimal medical therapy for prevention of spontaneous myocardial infarction in subjects with stable ischemic heart disease. *Circulation.* 2013; 127 (7): 769–781. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.131961.

18. O'Donoghue M., Boden W. E., Braunwald E., Cannon C. P., Clayton T. C., de Winter R. J. et al. Early invasive vs. conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA.* 2008; 300(1): 71–80. doi:10.1001/jama.300.1.71.

19. Antman E. M., Cohen M., Bernink P. J. L. M., McCabe C. H., Horacek T., Papuchis G. et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA.* 2000; 284 (7): 835–842.

20. Boersma E., Pieper K. S., Steyerberg E. W., Wilcox R. G., Chang W.-C., Lee K. L. et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation.* 2000; 101: 2557–2567. doi: 10.1161/01.CIR.101.22.2557.

21. Morrow D. A., Antman E. M., Charlesworth A., Cairns R., Murphy S. A., de Lemos J. A. et al. TIMI risk score for ST-el-

evation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation.* 2000; 102 (17): 2031–2037. doi: 10.1161/01.CIR.102.17.2031.

22. Halkin A., Singh M., Nikolsky E., Grines C. L., Tchong J. E., Garcia E. et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: The CADILLAC Risk Score. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2005; 45 (9): 1397–1405.

23. Fox K. A. A., Dabbous O. H., Goldberg R. J., Pieper K. S., Eagle K. A., de Werf F. V. et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *Br. Med. J.* 2006; 333: 1091–1094. doi: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.38985.646481.55.

24. D'Ascenzo F., Biondi-Zoccai G., Moretti C., Bollati M., Omedè P., Sciuto F. et al. TIMI, GRACE and alternative risk scores in acute coronary syndromes: A meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemporary Clinical Trials.* 2012: 1–8. doi: 10.1016/j.cct.2012.01.001.

25. Bawamia B., Mehran R., Qiu W., Kunadian V. Risk scores in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention: a review. *Am. Heart J.* 2013; 165 (4): 441–450. doi: 10.1016/j.ahj.2012.12.020.

26. Eagle K. A., Lim M. J., Dabbous O. H., Pieper K. S., Goldberg R. J., Van de Werf F. et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA.* 2004; 291 (22): 2727–2733.

27. Palmerini T., Genereux P., Caixeta A., Cristea E., Lansky A., Mehran R. et al. A new score for risk stratification of patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: The ACUITY-PCI (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy-Percutaneous Coronary Intervention) Risk Score. *JACC.* 2012; 5 (11): 1108–1116. doi: 10.1016/j.jcin.2012.07.011.

28. Lev E. I., Kornowski R., Vaknin-Assa H., Porter A., Teplitzky I., Ben-Dor et al. Comparison of the predictive value of four different risk scores for outcomes of patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.* 2008; 102 (1): 6–11.

29. Abu-Assi E., Ferreira-González I., Ribera A., Marsal J. R., Cascant P., Heras M. et al. Do GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) risk scores still maintain their performance for predicting mortality in the era of contemporary management of acute coronary syndromes? *Am. Heart J.* 2010; 160 (5): 826–834. doi: 10.1016/j.ahj.2010.06.053.

30. Méndez-Eirín E., Flores-Ríos X., García-López F., Pérez-Pérez A. J., Estévez-Loureiro R., Piñón-Esteban P. et al. Comparison of the prognostic predictive value of the TIMI, PAMI, CADILLAC, and GRACE risk scores in STEACS undergoing primary or rescue PCI. *Rev. Esp. Cardiol.* 2012; 65 (3): 227–233. doi: 10.1016/j.recesp.2011.10.019.

31. Kozieradzka A., Kamiński K. A., Maciorkowska D., Olszewska M., Dobrzycki S., Nowak K. et al. GRACE, TIMI, ZWOLLE and CADILLAC risk scores – do they predict 5-year outcomes after ST-elevation myocardial infarction treated invasively? *Int. J. Cardiol.* 2011; 148 (1): 70–75. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.10.026.

32. Khan S. Q., Narayan H., Ng K. H., Dhillon O. S., Kelly D., Quinn P. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide complements the GRACE risk score in predicting early and late mortality following acute coronary syndrome. *Clin. Sci. (Lond)*. 2009; 117(1): 31–39. doi: 10.1042/CS20080419.
33. Eggers K. M., Kempf T., Venge P., Wallentin L., Wollert K. C., Lindahl B. Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected nonnecrosis biomarkers. *Am. Heart J.* 2010; 160 (1): 88–94. doi: 10.1016/j.ahj.2010.05.002.
34. Meune C., Drexler B., Haaf P., Reichlin T., Reiter M., Meissner J. et al. The GRACE score's performance in predicting in-hospital and 1-year outcome in the era of high-sensitivity cardiac troponin assays and B-type natriuretic peptide. *Heart*. 2011; 97(18): 1479–1483. doi: 10.1136/hrt.2010.220988.
35. Brkovic V., Dobric M., Beleslin B., Giga V., Vukcevic V., Stojkovic S. et al. Additive prognostic value of the SYNTAX score over GRACE, TIMI, ZWOLLE, CADILLAC and PAMI risk scores in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2013; 29(6): 1215–1228. doi: 10.1007/s10554-013-0202-1.
36. Fox C. S., Muntner P., Chen A. Y., Alexander K. P., Roe M. T., Cannon C. P. et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation*. 2010; 121: 357–365. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.865352.
37. Смирнов А. В., Шилов Е. М., Добронравов В. А., Каюков И. Г., Бобкова И. Н., Швецов М. Ю. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные положения, определение, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению. *Клиническая нефрология*. 2012; 4: 4–26.
- Smirnov A. V., Shilov E. M., Dobronravov V. A., Kayukov I. G., Bobkova I. N., Shvetsov M. Yu. i dr. Natsional'nye rekomendatsii. Khronicheskaya bolezn' pochek: osnovnye polozheniya, opredelenie, diagnostika, skrininig, podkhody k profilaktike i lecheniyu. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2012; 4: 4–26.
38. Gibson C. M., Dumaine R. L., Gelfand E. V., Murphy S. A., Morrow D. A., Wiviott S. D. et al. Association of glomerular filtration rate on presentation with subsequent mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; observations in 13,307 patients in five TIMI trials. *Eur. Heart J.* 2004; 25(22): 1998–2005.
39. Baber U., Stone G. W., Weisz G., Moreno P., Dangas G., Maehara A. et al. Coronary plaque composition, morphology, and outcomes in patients with and without chronic kidney disease presenting with acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2012; 5 (3 Suppl): 53–61. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.12.008.
40. Kuitunen A., Vento A., Suojaranta-Ylinen R., Pettilä V. Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 81 (2): 542–546.
41. Stevens L. A., Coresh J., Greene T., Levey A. S. Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2473–2483. doi: 10.1056/NEJMra054415.
42. Medi C., Montalescot G., Budaj A., Fox K. A., López-Sendón J., FitzGerald G. et al. Reperfusion in patients with renal dysfunction after presentation with ST-segment elevation or left bundle branch block: GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events). *JACC Cardiovasc. Interv.* 2009; 2(1): 26–33. doi: 10.1016/j.jcin.2008.09.010.
43. Koganei H., Kasanuki H., Ogawa H., Tsurumi Y. Association of glomerular filtration rate with unsuccessful primary percutaneous coronary intervention and subsequent mortality in patients with acute myocardial infarction: from the HIJAMI registry. *Circ. J.* 2008; 72(2): 179–185.
44. Hemmelgarn B. R., Southern D., Culleton B. F., Mitchell L. B., Knudtson M. L., Ghali W. A. et al. Survival after coronary revascularization among patients with kidney disease. *Circulation*. 2004; 110(14): 1890–1895.
45. Вельков В. В. NGAL – «ренальный тропонин»: ранний маркер острого повреждения почек. Пушчино; 2011.
- Vel'kov V. V. NGAL – «renal'nyy tropinin»: ranniy marker ostrogo povrezhdeniya pochek. Pushchino; 2011. [In Russ].
46. Uchino S. Creatinine. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2010; 16 (6): 562–567. doi: 10.1097/MCC.0b013e32833ea7f3.
47. Shen S. J., Hu Z. X., Li Q. H., Wang S. M., Song C. J., Wu D. D. et al. Implications of the changes in serum NGAL and CYS-C in patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2014; 19 (3): 129–135. doi: 10.1111/nep.12203.
48. Vernuccio F., Grutta G., Ferrara F., Novo G., Novo S. Cardiorenal syndrome: the role of new biochemical markers. *Recenti. Prog. Med.* 2012; 103 (12): 559–563. doi: 10.1701/1206.13356.
49. Schmidt-Ott K. M., Mori K., Li J. Y., Kalandadze A., Cohen D. J., Devarajan P., Barasch J. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18 (2): 407–413.
50. Шафранская К. С., Капиталов В. В., Баздырев Е. Д., Барбараш О. Л. Возможности диагностики острого повреждения почек с использованием липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (ngal) в кардиологии (обзор литературы). *Сибирский медицинский журнал*. 2011; 26 (4): 15–19.
- Shafranskaya K. S., Kashtalap V. V., Bazdyrev E. D., Barbarash O. L. The possibilities of early acute kidney injury diagnosis using neutrophil gelatinase-associated lipocalin (ngal) in cardiology (review). *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 26 (4): 15–19. [In Russ].
51. Мензоров М. В., Шутов А. М., Макеева Е. Р., Михайлова Е. В., Парфенова Е. А. Роль липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, в раннем прогнозировании острого повреждения почек у больных острым коронарным синдромом. *Фундаментальные исследования*. 2013; (9): 698–702.
- Menzorov M. V., Shutov A. M., Makeeva E. R., Mikhailova E. V., Parfenova E. A. The role of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the early prediction of acute kidney injury in patients with acute coronary syndrome. *Fundamental research*. 2013; (9): 698–702. [In Russ].
52. Seitz S., Rauh M., Gloeckler M., Cesnjevar R., Ditrach S., Koch A. M. Cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin: biomarkers for acute kidney injury after congenital heart surgery. *Swiss. Med. Wkly.* 2013; 143: w13744. doi: 10.4414/smww.2013.13744.
53. Hirsch R., Dent C., Pfriem H., Allen J., Beekman R. H., Ma Q. et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr. Nephrol. Pediatr. Nephrol.* 2007; 22 (12): 2089–2095.

54. Choi K. M., Lee J. S., Kim E. J., Baik S. H., Seo H. S., Choi D. S. et al. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease. *Eur. J. Endocrinol.* 2008; 158 (2): 203–207. doi: 10.1530/EJE-07-0633.
55. Zografos T., Haliassos A., Korovesis S., Giazitzoglou E., Voridis E., Katritsis D. Association of neutrophil gelatinase-associated lipocalin with the severity of coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2009; 104 (7): 917–920. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.05.023.
56. Särndahl E., Bergström I., Brodin V. P., Nijm J., Setterud H. L., Jonasson L. Neutrophil activation status in stable coronary artery disease. *PLoS ONE.* 2007; 2 (10): e1056.
57. Kafkas N., Demponeras C., Zouboulglou F., Spanou L., Babalis D., Makris K. Serum levels of gelatinase associated lipocalin as indicator of the inflammatory status in coronary artery disease. *International Journal of Inflammation.* 2012; 2012: 1–8. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/189797>.
58. Lindberg S., Pedersen S. H., Mogelvang R., Jensen J. S., Flyvbjerg A., Galatius S. et al. Prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in predicting mortality and cardiovascular events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (4): 339–345. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.017.
59. Daniels L. B., Barrett-Connor E., Clopton P., Laughlin G. A., Ix J. H., Maisel A. S. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is independently associated with cardiovascular disease and mortality in community-dwelling older adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59 (12): 1101–1109. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.046.
60. Hasegawa M., Ishii J., Kitagawa F., Takahashi K., Hayashi H., Koide S. et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Heart Vessels.* 2015; 30 (1): 81–88. doi: 10.1007/s00380-013-0454-7.
61. Lin H. Y., Hwang D. Y., Lee S. C., Kuo H. T., Kuo M. C., Chang J. M. et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and clinical outcomes in chronic kidney disease patients. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2015; 53 (1): 73–83. doi: 10.1515/cclm-2014-0647.
62. Bachorzewska-Gajewska H., Tomaszuk-Kazberuk A., Jarocka I., Mlodawska E., Lopatowska P., Zalewska-Adamiec M. et al. Does neutrophil gelatinase-associated lipocalin have prognostic value in patients with stable angina undergoing elective PCI? A 3-year follow-up study. *Kidney Blood Press. Res.* 2013; 37 (4–5): 280–285. doi: 10.1159/000350155.
63. Akcay A. B., Ozlu M. F., Sen N., Cay S., Ozturk O. H., Yalcin F. et al. Prognostic significance of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in ST-segment elevation myocardial infarction. *J. Invest. Med.* 2012; 60 (2): 508–513. doi: 10.231/JIM.0b013e31823e9d86.
64. Foley R. N., Wang C., Collins A. J. Cystatin C, mortality risk and clinical triage in US adults: threshold values and hierarchical importance. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26 (6): 1831–1837. doi: 10.1093/ndt/gfq629.
65. Shlipak M. G., Matsushita K., Ärnlöv J., Inker L. A., Katz R., Polkinghorne K. R. et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (10): 932–943. doi: 10.1056/NEJMoa1214234.
66. Luc G., Bard J. M., Lesueur C., Arveiler D., Evans A., Amouyel P. et al. Plasma cystatin-C and development of coronary heart disease: The PRIME Study. *Atherosclerosis.* 2006; 185 (2): 375–380.
67. Woitas R. P., Kleber M. E., Meinitzer A., Grammer T. B., Silbernagel G., Pilz S. et al. Cystatin C is independently associated with total and cardiovascular mortality in individuals undergoing coronary angiography. The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Atherosclerosis.* 2013; 229 (2): 541–548. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.027.
68. Zang L., Fu P., Liu F., Wu M., Huang Y. Q., Li L. et al. The correlation of serum cystatin C level with the severity of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Sichuan. Da. Xue. Xue. Bao. Yi. Xue. Ban.* 2012; 43 (6): 882–887.
69. Dandana A., Gammoudi I., Chalghoum A., Chahed H., Addad F., Ferchichi S. et al. Clinical utility of serum cystatin C in predicting coronary artery disease in patients without chronic kidney disease. *J. Clin. Lab. Anal.* 2014; 28 (3): 191–197. doi: 10.1002/jcla.21665.
70. Negrusz-Kawecka M., Poreba R., Hulok A., Sciborski K., Marczak J., Bańkowski T. Evaluation of the significance of cystatin C levels in patients suffering from coronary artery disease. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2014; 23 (4): 551–558.
71. Lee M., Saver J. L., Huang W. H., Chow J., Chang K. H., Oviagele B. Impact of elevated cystatin C level on cardiovascular disease risk in predominantly high cardiovascular risk populations. *Circ Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2010; 3 (6): 675–683. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.957696.
72. Резниченко Н. Е., Панфилова Е. Ю., Евдокимова М. А., Осмоловская В. С., Чумакова О. С., Данковцева Е. Н. и др. Уровень цистатина С независимо связан с риском развития неблагоприятного исхода у лиц, перенесших острый коронарный синдром и имеющих нормальную или незначительно сниженную функцию почек. *Кардиология.* 2011; 6: 4–11.
73. Reznichenko N. E., Panfilova E. Yu., Evdokimova M. A., Osmolovskaya V. S., Chumakova O. S., Dankovtseva E. N. i dr. Uroven' tsistatina S nezavisimo svyazan s riskom razvitiya neblagopriyatnogo iskhoda u lits, perenesshikh ostryy koronar-nyy sindrom i imeyushchikh normal'nyu ili neznachitel'no snizhennuyu funktsiyu pochek. *Kardiologiya.* 2011; 6: 4–11. [In Russ].
74. Silva D., Cortez-Dias N., Jorge C., Marques J. S., Carrilho-Ferreira P., Magalhães A. et al. Cystatin C as prognostic biomarker in ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2012; 109 (10): 1431–1438. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.01.356.
75. Ferraro S., Marano G., Biganzoli E. M., Boracchi P., Bongo A. S. Prognostic value of cystatin C in acute coronary syndromes: enhancer of atherosclerosis and promising therapeutic target. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011; 49 (9): 1397–1404.
76. Skoglund P. H., Arpegård J., Ostergren J., Svensson P. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitivity C-reactive protein but not cystatin C predict cardiovascular events in male patients with peripheral artery disease independently of ambulatory pulse pressure. *Am. J. Hypertens.* 2014; 27 (3): 363–371. doi: 10.1093/ajh/hpt278.
77. Sun T. W., Xu Q. Y., Yao H. M., Zhang X. J., Wu Q., Zhang J. Y. et al. The predictive value of plasma cystatin C for acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention. *Heart Lung.* 2012; 41 (5): 456–462. doi: 10.1016/j.hrtlng.2012.04.007.
78. Skurk T., Kolb H., Müller-Schölze S., Röhrig K., Hauner H., Herder C. The proatherogenic cytokine interleukin-18 is secreted by human adipocytes. *Eur. J. Endocrinol.* 2005; 152: 863–868.

78. Packard R. R., Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clinical Chemistry*. 2008; 54 (1): 24–38.
79. Gerdes N., Sukhova G. K., Libby P., Reynolds R. S., Young J. L., Schonbeck U. Expression of interleukin (IL)-18 and functional IL-18 receptor on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for atherogenesis. *J. Exp. Med.* 2002; 195: 245–257.
80. Nooijer R., von der Thüsen J. H., Verkleij C. J. N., Kuiper J., Jukema J. W., van der Wall E. E. et al. Overexpression of IL-18 decreases intimal collagen content and promotes a vulnerable plaque phenotype in apolipoprotein-E-deficient mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2004; 24: 2313–2319.
81. Badimon L. Interleukin-18: a potent pro-inflammatory cytokine in atherosclerosis. Expert's perspective. *Cardiovasc. Res.* 2012; 96 (2): 172–175.
82. Chen M. C., Chen C. J., Yang C. H., Wu C. J., Fang C. Y., Hsieh Y. K. et al. Interleukin-18: a strong predictor of the extent of coronary artery disease in patients with unstable angina. *Heart Vessels*. 2007; 22 (6): 371–375.
83. Kadoglou N. P., Tahmatzidis D. K., Giannakoulas C., Kapelouzou A., Gkontopoulos A., Parissis J. et al. Serum levels of novel adipokines, omentin-1 and chemerin, in patients with acute myocardial infarction: KOZANI STUDY. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2015; 16 (5): 341–346. doi: 10.2459/JCM.0000000000000053.
84. Koenig W., Khuseynova N., Baumert J., Thorand B., Loewel H., Chambless L. et al. Increased concentrations of C-reactive protein and IL-6 but not IL-18 are independently associated with incident coronary events in middle-aged men and women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26 (12): 2745–2751.
85. Rosso R., Roth A., Herz I., Miller H., Keren G., George J. Serum levels of interleukin-18 in patients with stable and unstable angina pectoris. *Int. J. Cardiol.* 2005; 98: 45–48.
86. Blankenberg S., Luc G., Ducimetiere P., Arveiler D., Ferrieres J., Amouyel P. et al. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation*. 2003; 108: 2453–2459.
87. Zhou J., Deng G., Yang T., Ma Q., Luo X. Association between interleukin-18 and Global Registry of Acute Coronary Events score in patients with acute coronary syndrome. *Zhong. Nan. Da. Xue. Xue. Bao. Yi. Xue. Ban.* 2014; 39 (6): 570–576. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2014.06.005.
88. Welsh P., Woodward M., Rumley A., Lowe G. Associations of circulating TNF α and IL-18 with myocardial infarction and cardiovascular risk markers: The Glasgow Myocardial Infarction Study. *Cytokine*. 2009; 47 (2): 143–147. doi: 10.1016/j.cyto.2009.06.002.
89. Sarnak M. J., Katz R., Newman A., Harris T., Peralta C. A., Devarajan P. et al. Association of urinary injury biomarkers with mortality and cardiovascular events. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 25 (7): 1545–1553. doi: 10.1681/ASN.2013070713.
90. Liu Y., Guo W., Zhang J., Xu C., Yu S., Mao Z. et al. Urinary interleukin 18 for detection of acute kidney injury: a meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 62 (6): 1058–1067. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.05.014.
91. Ghatanatti R., Teli A., Tirkey S. S., Bhattacharya S., Sengupta G., Mondal A. Role of renal biomarkers as predictors of acute kidney injury in cardiac surgery. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2014; 22 (2): 234–241. doi: 10.1177/0218492313502028.
92. Хамнуева Л. Ю., Хантакова Е. А., Орлова Г. М. Повышение сывороточного уровня интерлейкина-18 у больных сахарным диабетом 1-го типа. *Нефрология и диализ*. 2011; 13 (3): 292.
93. Khamnueva L. Yu., Khantakova E. A., Orlova G. M. Povyshenie syvorochnogo urovnya interleykina-18 u bol'nykh sakharnym diabetom 1-go tipa. *Nefrologiya i dializ*. 2011; 13 (3): 292. [In Russ].
94. Yong K., Ooi E. M., Dogra G., Mannion M., Boudville N., Chan D. et al. Elevated interleukin-12 and interleukin-18 in chronic kidney disease are not associated with arterial stiffness. *Cytokine*. 2013; 64 (1): 39–42. doi: 10.1016/j.cyto.2013.05.023.
95. Demova H., Boleckova J., Rose D., Koeppl H., Prochazka B., Brunerova L. et al. Gene polymorphisms in patients with type 2 diabetes and diabetic nephropathy. *Central European Journal of Biology*. 2012; 7 (2): 210–218.
96. Liebau M. C., Benzing T. Recent developments in genetic kidney diseases. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2011; 136 (19): 1014–1020. doi: 10.1055/s-0031-1275836.
97. Xue C., Nie W., Tang D., Yi L., Mei C. Apolipoprotein E gene variants on the risk of end stage renal disease. *PLoS One*. 2013; 8 (12): e83367. doi: 10.1371/journal.pone.0083367.
98. Kötgen A., Pattaro C., Böger C. A., Fuchsberger C., Olden M., Glazer N. L. et al. New loci associated with kidney function and chronic kidney disease. *Nat. Genet.* 2010; 42 (5): 376–384. doi: 10.1038/ng.568.
99. Campbell C. Y., Fang B. F., Guo X., Peralta C. A., Psaty B. M., Rich S. S. et al. Associations between genetic variants in the *ACE*, *AGT*, *AGTR1* and *AGTR2* genes and renal function in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am. J. Nephrol.* 2010; 32 (2): 156–162. doi: 10.1159/000315866.
100. Abdollahi M. R., Huang S., Rodriguez S., Guthrie P. A., Smith G. D., Ebrahim S. et al. Homogeneous assay of rs4343, an *ACE* I/D proxy, and an analysis in the British Women's Heart and Health Study (BWHHS). *Dis. Markers*. 2008; 24 (1): 11–17.
101. Huang S., Chen X. H., Payne J. R., Pennell D. J., Gohlke P., Smith M. J. et al. Haplotype of growth hormone and angiotensin I-converting enzyme genes, serum angiotensin I-converting enzyme and ventricular growth: pathway inference in pharmacogenetics. *Pharmacogenet. Genomics*. 2007; 17 (4): 291–294.
102. Kumar A., Vivekanandhan S., Srivastava A., Tripathi M., Padma Srivastava M. V., Saini N. et al. Association between angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and ischemic stroke in north Indian population: a case-control study and meta-analysis. *Neurol. Res.* 2014; 36 (9): 786–794. doi: 10.1179/1743132814Y.0000000335.
103. Moradzadegan A., Vaisi-Raygani A., Nikzamir A., Rahimi Z. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion (I/D) (rs4646994) and Vegf polymorphism (+405G/C; rs2010963) in type II diabetic patients: Association with the risk of coronary artery disease. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2014. doi: 10.1177/1470320313497819.
104. Narne P., Ponnaluri K. C., Singh S., Siraj M., Ishaq M. Relationship between angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism, angiographically defined coronary artery disease and myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2012; 13 (4): 478–486. doi: 10.1177/1470320312448947.

104. *Chen Y. H., Liu J. M., Hsu R. J., Hu S. C., Harn H. J., Chen S. P.* et al. Angiotensin converting enzyme DD genotype is associated with acute coronary syndrome severity and sudden cardiac death in Taiwan: a case-control emergency room study. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2012; 12: 6. doi:10.1186/1471-2261-12-6.
105. *Jia E. Z., Xu Z. X., Guo C. Y., Li L., Gu Y., Zhu T. B., Wang L. S.* et al. Renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms and coronary artery disease: detection of gene-gene and gene-environment interactions. *Cell Physiol. Biochem.* 2012; 29 (3–4): 443–452. doi: 10.1159/000338498.
106. *Wang F., Fang Q., Yu N., Zhao D., Zhang Y., Wang J.* et al. Association between genetic polymorphism of the angiotensin-converting enzyme and diabetic nephropathy: a meta-analysis comprising 26,580 subjects. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2012; 13 (1): 161–174. doi: 10.1177/1470320311417655.
107. *Lin C., Yang H. Y., Wu C. C., Lee H. S., Lin Y. F., Lu K. C.* et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism contributes high risk for chronic kidney-disease in Asian male with hypertension—a meta-regression analysis of 98 observational studies. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e87604. doi: 10.1371/journal.pone.0087604. DOI: 10.1371/journal.pone.0087604.
108. *Hamon M., Fradin S., Denizet A., Filippi-Codaccioni E., Grollier G., Morello R.* Prospective evaluation of the effect of an angiotensin I converting enzyme gene polymorphism on the long term risk of major adverse cardiac events after percutaneous coronary intervention. *Heart.* 2003; 89 (3): 321–325.
109. *Palmer B. R., Pilbrow A. P., Yandle T. G., Frampton C. M., Richards A. M., Nicholls M. G.* et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism interacts with left ventricular ejection fraction and brain natriuretic peptide levels to predict mortality after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (5): 729–736.
110. *Zhu X., Bouzekri N., Southam L., Cooper R. S., Adeyemo A., McKenzie C. A.* et al. Linkage and association analysis of angiotensin I-converting enzyme (ACE)-gene polymorphisms with ACE concentration and blood pressure. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 68: 1139–1148.
111. *Keavney B., McKenzie C. A., Connell J. M., Julier C., Ratcliffe P. J., Sobel E.* et al. Measured haplotype analysis of the angiotensin-I converting enzyme gene. *Hum. Mol. Genet.* 1998; 7: 1745–1751.
112. *Martínez-Rodríguez N., Posadas-Romero C., Villarreal-Molina T., Vallejo M., Del-Valle-Mondragón L., Ramírez-Bello J.* et al. Single nucleotide polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene are associated with essential hypertension and increased ACE enzyme levels in Mexican individuals. *PLoS One.* 2013; 8 (5): e65700. doi: 10.1371/journal.pone.0065700.
113. *Baghai T. C., Binder E. B., Schule C., Salyakina D., Eser D., Lucae S.* et al. Polymorphisms in the angiotensin-converting enzyme gene are associated with unipolar depression, ACE activity and hypercortisolism. *Mol. Psychiatry.* 2006; 11 (11): 1003–1015.
114. *Kopple J. D., Massry S. G., Kalantar-Zadeh K.* Nutritional Management of Renal Disease. Academic Press (3 edition); 2012. ISBN-13: 978-0123919342.
115. *Ariza M. J., Sánchez-Chaparro M. A., Barón F. J., Hornos A. M., Calvo-Bonacho E., Rioja J.* et al. Additive effects of LPL, APOA5 and APOE variant combinations on triglyceride levels and hypertriglyceridemia: results of the ICARIA genetic sub-study. *BMC Med. Genet.* 2010; 11: 66.
116. *Hirano T.* Lipoprotein abnormalities in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 199; 71: 22–24.
117. *Ayyappa K. A., Ghosh S., Mohan V., Radha V.* Association of hepatic lipase gene polymorphisms with hypertriglyceridemia and low high-density lipoprotein-cholesterol levels among South Indian subjects without diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2013; 15 (6): 503–512.
118. *Ng M. C., Baum L., So W. Y., Lam V. K., Wang Y., Poon E.* et al. Association of lipoprotein lipase S447X, apolipoprotein E exon 4, and apoC3 -455T>C polymorphisms on the susceptibility to diabetic nephropathy. *Clin. Genet.* 2006; 70 (1): 20–28.
119. *Алекперов Э. З., Наджаров П. Н.* Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе. *Кардиология.* 2010; 6: 88–91.
- Alekperov E. Z., Nadzharov R. N.* Sovremennyy kontseptsii o roli vospaleniya pri ateroskleroze. *Kardiologiya.* 2010; 6: 88–91. [In Russ].
120. *Vázquez-Huerta D. I., Alvarez-Rodríguez B. A., Tópe-te-Reyes J. F., Muñoz-Valle J. F., Parra-Michel R., Fuentes-Ramírez F.* et al. Tumor necrosis factor alpha -238 G/A and -308 G/A polymorphisms and soluble TNF- α levels in chronic kidney disease: correlation with clinical variables. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014; 7 (8): 2111–21119.
121. *Ned R. M., Yesupriya A., Imperatore G., Smelser D. T., Moonesinghe R., Chang M. H.* et al. The ACE I/D polymorphism in US adults: limited evidence of association with hypertension-related traits and sex-specific effects by race/ethnicity. *Am. J. Hypertens.* 2012; 25 (2): 209–215. doi: 10.1038/ajh.2011.182.
122. *Wang Y., Ng M. C., So W. Y., Ma R., Ko G. T., Tong P. C.* Association between tumour necrosis factor-alpha G-308A polymorphism and risk of nephropathy in obese Chinese type 2 diabetic patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 2733–2738.

Статья поступила 26.08.2015

Для корреспонденции:

Зыков Михаил Валерьевич
 Адрес: 354000, г. Сочи,
 ул. Дагомысская, д. 42
 Тел. 8 (918) 306-2959
 E-mail: mvz83@mail.ru

For correspondence:

Zykov Mikhail
 Address: 42, Dagomysskaya st., Sochi,
 354000, Russian Federation
 Tel. +7 (918) 306-2959
 E-mail: mvz83@mail.ru