

<https://doi.org/10.17816/mechnikov201810415-22>

СВЯЗЬ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ИНФАРКТА МИОКАРДА, АССОЦИИРОВАННОГО С КАРДИОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ, С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА *NOS3* И СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИЕЙ

А.В. Сиверина, Е.А. Скородумова, В.А. Костенко, Л.П. Пивоварова, О.Б. Арискина, М.Е. Малышев, Е.Г. Скородумова, А.В. Рысев, А.Н. Федоров

ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

Для цитирования: Сиверина А.В., Скородумова Е.А., Костенко В.А., и др. Связь клинической картины инфаркта миокарда, ассоциированного с кардиоренальным синдромом, с полиморфизмом гена *NOS3* и системной воспалительной реакцией // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. – Т. 10. – № 4. – С. 15–22. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201810415-22>

Поступила: 11.10.2018

Одобрена: 28.11.2018

Принята: 07.12.2018

♦ На современном этапе пристальное внимание уделяется изучению генетических мутаций и маркеров системной воспалительной реакции (СВР) у больных с кардиоренальным синдромом. **Цель** — оценить влияние полиморфизма T786C гена *NOS3* и СВР на клиническое течение госпитального и отдаленного периодов у больных с инфарктом миокарда (ИМ) и острым повреждением почек (ОПП). **Материалы и методы.** Обследовано 108 пациентов, лечившихся по поводу ИМ. Всех пациентов разделили на две группы: первая — 56 больных с ИМ и ОПП, вторая — 52 человека с ИМ без ОПП. **Результаты и обсуждение.** У пациентов с ИМ и ОПП достоверно чаще выявлялись гетерозигота и гомозигота по аллели С полиморфизма T786C гена *NOS3*, а также лейкоцитоз и повышенное содержание С-реактивного белка (СРБ) в крови. В госпитальном периоде отмечался большой процент рецидивов острого коронарного синдрома (ОКС), что вело к высокой летальности. В отдаленном периоде достоверно чаще случались рецидивы ОКС и тромбозы стентов, сохранялась высокая летальность. **Выводы.** Для больных с ИМ и ОПП характерна высокая частота наследования аллеля С полиморфизма T786C гена *NOS3*, которая в сочетании с индукцией СВР, проявляющейся лейкоцитозом и повышением содержания СРБ в крови, ассоциировалась с тяжестью клинической картины как в госпитальном, так и в отдаленном периоде.

♦ **Ключевые слова:** инфаркт миокарда; острое повреждение почек; полиморфизм T786C гена *NOS3*; системная воспалительная реакция.

THE CONNECTION BETWEEN THE CLINICAL PICTURE OF MYOCARDIAL INFARCTION ASSOCIATED WITH CARDIORENAL SYNDROME WITH *NOS3* GENE POLYMORPHISM AND SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE

A.V. Siverina, E.A. Skorodumova, V.A. Kostenko, L.P. Pivovarova, O.B. Ariskina, M.E. Malyshev, E.G. Skorodumova, A.V. Rysev, A.N. Fedorov

Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Siverina AV, Skorodumova EA, Kostenko VA, et al. The connection between the clinical picture of myocardial infarction associated with cardiorenal syndrome with *NOS3* gene polymorphism and systemic inflammatory response. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2018;10(4):15-22. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201810415-22>

Received: October 11, 2018

Revised: November 28, 2018

Accepted: December 7, 2018

♦ **Background.** At present close attention is paid to the study of genetic mutations and markers of systemic inflammatory response (SIR) in patients with cardiorenal syndrome. **Aim.** To evaluate the effect of *NOS3* gene t786c polymorphism and SVR on the clinical course of hospital and long-term periods in patients with myocardial infarction (MI) and acute kidney injury (AKI). **Materials and methods.** 108 patients treated for MI were examined. All patients were divided into 2 groups: the first — 56 patients with IM and AKI, the second — 52 patients with IM but without AKI. **Results.** In patients with MI and AKI, heterozygote and homozygote by allele C with *NOS3* gene polymorphism T786C, as well as leukocytosis and elevated C-reactive protein (CRP) in the blood were significantly more frequently detected. In the hospital

period there was a large percentage of relapses of acute coronary syndrome (ACS), which led to high mortality. In the long-term period recurrent ACS and stent thromboses were also significantly more frequent, as well as high mortality rate. **The conclusion.** Patients with IM and AKI revealed high frequency of allele C inheritance with polymorphism t786c gene NOS3, which in combination with the induction of SVR, being manifested by leukocytosis and increase in the content of CRP in the blood, was associated with the severity of the clinical picture, both in hospital and in the long-term periods.

♦ **Keywords:** myocardial infarction; acute kidney injury; NOS3 gene t786c polymorphism; systemic inflammatory response.

Оксид азота (NO) известен как сильный эндогенный агент, вызывающий расслабление гладкой мускулатуры в стенках кровеносных сосудов, повышающий проницаемость эндотелия и подавляющий адгезию тромбоцитов и лейкоцитов к нему. Также NO является ингибитором пролиферации гладкомышечных клеток и окисления липопротеинов низкой плотности [1, 2].

NO синтезируется из L-аргинина ферментом — синтазой оксида азота (СОА), которая кодируется геном NOS3. Однонуклеотидная замена азотистого основания тимина (Т) на цитозин (С) на участке ДНК (-786) гена NOS3 определяет меньшую активность фермента СОА и, следовательно, сниженный синтез NO, что предрасполагает к более длительному коронарному спазму, а в ряде исследований ассоциировалось с большей частотой развития сердечно-сосудистых заболеваний, различных нарушений проводимости сердца, лакунарным ишемическим инсультом, эндотелиальной дисфункцией [3–5].

По данным литературы, в качестве одного из ведущих механизмов патогенеза, течения и прогноза инфаркта миокарда (ИМ) сегодня рассматривается системное воспаление (СВ),

ключевым звеном которого является системная воспалительная реакция (СВР). Она инициирует в системном кровотоке медиаторы воспаления и активирует патологические механизмы оксидативного стресса в ответ на действие повреждающих факторов [6–8]. В связи с этим помимо генетических факторов, влияющих на патогенетические механизмы ИМ, большое внимание уделяется таким критериям СВР, как лейкоцитоз и повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) [9, 10].

Цель — оценить влияние полиморфизма Т786С гена NOS3 и маркеров системной воспалительной реакции на клиническое течение госпитального и отдаленного периодов у больных с ИМ и острым повреждением почек (ОПП).

Материалы и методы

Обследовано 108 пациентов, лечившихся в ГБУ «СПбНИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» в 2016 г. по поводу ИМ. Выборка была сформирована из больных, соответствовавших критериям включения и не имевших критериев исключения, которые представлены в табл. 1.

Таблица 1 / Table 1

Критерии включения и исключения

Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения	Критерии исключения
1. Наличие инфаркта миокарда, подтвержденного повышением уровня биомаркеров некроза миокарда (тропонин, КФК-МВ), специфичными электрокардиографическими критериями, типичной клинической картиной	1. Отказ пациента от обследования, приема препаратов и проспективного наблюдения
	2. Снижение скорости клубочковой фильтрации < 29 мл/мин/1,73 м ²
	3. Возраст старше 80 и меньше 40 лет
2. Возраст 40–80 лет	4. Наличие приобретенного или врожденного порока сердца
3. Нарастание концентрации креатинина в сыворотке крови $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 часов	5. Онкологические заболевания
	6. Острый воспалительный процесс, аллергическая реакция
4. Нарастание концентрации креатинина более чем в 1,5 раза от исходного, когда известно или предполагается, что произошло в течение 7 суток	7. Системные заболевания соединительной ткани
	8. Острая и хроническая экзогенная интоксикация

Средний возраст пациентов в исследуемой когорте составил $63,1 \pm 4,2$ года. Гендерный состав: мужчин было 60,2 %, женщин — 39,8 %. Общую когорту разделили на две группы: первая — 56 больных с ИМ и ОПП, вторая — 52 человека с ИМ без ОПП. У больных ИМ с подъемом сегмента *ST* диагностировали в группах приблизительно с одинаковой частотой: 50,0 % — в первой и 54,7 % — во второй ($p > 0,05$). Аналогичная тенденция имела место и с распределением ИМ без подъема *ST* — 50 и 45,3 % соответственно ($p > 0,05$). Q-ИМ и не-Q-ИМ встречались в исследуемых выборках приблизительно в одинаковых процентных соотношениях: в первой группе Q-ИМ зафиксирован у 47,1 % против 50 % в контрольной, не-Q-ИМ в первой — у 52,9 %, во второй — у 50 % ($p > 0,05$). На основании данных анамнеза и представленных медицинских документов хроническая болезнь почек (ХБП) была зарегистрирована у 40 % больных первой группы и 25 % второй, стадия ХБП варьировала от С1 до С3а.

В протокол лечения больных с ИМ вошло проведение срочной коронароангиографии (КАГ), по результатам которой при необходимости осуществляли стентирование коронарных артерий. КАГ выполняли в 100 % случаев в первые сутки госпитализации.

Диагностика ОПП была основана на критериях, представленных в клинических рекомендациях KDIGO по острому почечному повреждению [11]. Выборки были сопоставимы по полу и возрасту. Выявление полиморфизма гена *NOS3* предполагало анализ геномной ДНК человека, выделенной из лейкоцитов крови, методом полимеразной цепной реакции

(SNP-ЭКСПРЕСС, ООО НПФ «Литех»). В первые сутки госпитализации и на 12–14-й день у всех больных выполняли забор крови для определения количества лейкоцитов и концентрации СРБ. Все пациенты получали стандартную лекарственную терапию, соответствующую современным национальным и европейским рекомендациям лечения острого коронарного синдрома (ОКС). Через год осуществляли телефонный контакт с исследуемыми больными. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Microsoft Excel 10.0. Для оценки различий выборочных совокупностей применяли критерий Стьюдента, также определяли отношения шансов (ОШ) и относительный риск (ОР) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Для всех видов анализа оценивали репрезентативность полученных результатов. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Данные распределения между исследуемыми группами генотипов и аллелей полиморфизма T786C гена *NOS3* представлены в табл. 2.

Представленные в табл. 2 данные показывают, что пациенты с генотипом TT достоверно чаще определялись в группе контроля — 61,5 % против 26,8 % больных с ИМ и ОПП ($p < 0,05$). Результаты подтверждались однофакторным анализом: ОР 0,44 с 95 % ДИ (0,27–0,71). Однако гетерозиготный тип наследования TC в значительной степени чаще встречался у пациентов с ИМ и повреждением почек относительно группы сравнения (41,1 % против 23,1 %, $p < 0,05$). Достоверная

Таблица 2 / Table 2

Генетический вариант T786C гена *NOS3* в группах Genetic variant of the *NOS3* gene T786C in groups

Генотип/Алель	Первая группа <i>n</i> = 56	Вторая группа <i>n</i> = 52	<i>t/p</i>	ОШ с 95 % ДИ	ОР с 95 % ДИ
TT <i>n</i> , %	15 (26,8)	32 (61,5)	3,87 $p < 0,05$	0,23 (0,10–0,52)	0,44 (0,27–0,71)
TC <i>n</i> , %	23 (41,1)	12 (23,1)	2,05 $p < 0,05$	2,32 (1,01–5,36)	1,78 (1,01–3,20)
CC <i>n</i> , %	18 (32,1)	8 (15,4)	2,10 $p < 0,05$	2,61 (1,02–6,66)	2,09 (1,01–4,39)
T <i>n</i> , %	53 (47,3)	76 (73,1)	4,01 $p < 0,05$	0,33 (0,19–0,59)	0,65 (0,52–0,81)
C <i>n</i> , %	59 (52,7)	28 (26,9)	4,01 $p < 0,05$	3,02 (1,71–5,35)	1,96 (1,36–2,81)

Таблица 3 / Table 3

Лабораторные показатели у больных с кардиоренальным синдромом при поступлении в стационар
 Laboratory parameters in patients with cardiorenal syndrome on admission to hospital

Показатели	Первая группа n = 56	Вторая группа n = 52	t/p
Содержание лейкоцитов в крови, $\times 10^9/\text{л}$ (4,0–9,0) 1-е сутки	13,45 \pm 0,28	12,14 \pm 0,15	3,60 $p < 0,05$
Содержание СРБ в крови, мг/л (0–5) 1-е сутки	45,84 \pm 2,86	29,21 \pm 2,14	4,7 $p < 0,05$

разница подтверждалась ОШ 2,32 с 95 % ДИ (1,01–5,36). Генотип СС с гомозиготным вариантом наследования патологического аллеля также имел большую частоту наследования у больных первой группы в сравнении со второй выборкой (32,1 % против 15,4 %, $p < 0,05$). Аллель Т в 1,5 раза чаще отмечался у пациентов контрольной группы относительно исследуемой когорты (73,1 % против 47,3 %, $p < 0,05$). Однако патологический аллель С с убедительной частотой лидировал у пациентов с острым кардиоренальным синдромом: ОШ 3,02 с 95 % ДИ (1,71–5,35) ($p < 0,05$). Представленные данные сопоставимы с ранее проведенным исследованием [12] и не противоречат литературным данным. Так, в европейской популяции встречаемость вариантов ТТ, ТС, СС полиморфизма 786 гена *NOS3* варьирует в значительных пределах — 29,9–40,6; 41,3–52,3 и 13,5–17,8 % соответственно. Риск развития ишемической болезни сердца достоверно выше у гомозигот СС, чем у гомозигот ТТ (ОР 2,5 с 95 % ДИ (1,3–4,8), ($p < 0,01$)), причем генотип СС является независимым фактором риска развития коронарного атеросклероза [13, 14]. В украинской популяции частота наследования генотипа СС у больных с ИМ была в 2,5 раза выше относительно здоровых (15,3 % против 6,0 %, $p < 0,05$) [15]. Однако в доступной литературе данные относительно частоты наследования полиморфизма Т786С гена *NOS3* у больных с ИМ и ОПП нами не обнаружены.

Известно, что ключевыми маркерами системного воспалительного ответа являются лейкоцитоз и высокие значения СРБ в крови [16, 17]. В первые сутки поступления больных с ИМ в стационар производили забор крови для определения количества лейкоцитов и концентрации СРБ. Полученные данные представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, лейкоцитоз в первые сутки отмечался у пациентов обеих групп, однако в выборке с ИМ и ОПП был достоверно выше относительно группы контроля (13,45 \pm 0,28 $\cdot 10^9/\text{л}$ против 12,14 \pm 0,15 $\cdot 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$). (Норма содержания лейкоцитов в крови от 4,0–9,0 $\cdot 10^9$ Ед/л.)

При развитии острого кардиоренального синдрома первично нарушенная функция сердца приводит к вторичному развитию острой дисфункции почек. Также важно отметить, что в отношении неблагоприятного прогноза имеет значение и тяжесть сердечной дисфункции на момент поступления: наличие тахикардии, класс сердечной недостаточности II–III по Killip, фракция выброса ЛЖ менее 40 % [18–20]. Патогенез острого кардиоренального синдрома определяется сочетанием гемодинамических (снижение почечного кровотока, ухудшение интратенальной ауторегуляции гломерулярного кровотока, вазоконстрикция интратенальных артерий, увеличение почечного венозного давления и т. д.) и негемодинамических (активация симпатической нервной системы, актива-

Таблица 4 / Table 4

Лабораторные показатели у больных с кардиоренальным синдромом в динамике на этапе стационарного лечения
 Laboratory parameters in patients with cardiorenal syndrome in dynamics during inpatient treatment

Показатель	Первая группа n = 56	Вторая группа n = 52	t/p
Содержание лейкоцитов в крови, $\times 10^9/\text{л}$ (4,0–9,0), на 12–14-е сутки	8,10 \pm 0,23	7,03 \pm 0,20	3,51 $p < 0,05$
Содержание СРБ в крови, мг/л (0–5), на 12–14-е сутки	30,70 \pm 3,12	13,08 \pm 1,5	5,09 $p < 0,05$

ция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, активация воспаления, оксидативный стресс, снижение продукции оксида азота) факторов [20]. Соответственно, дополнительным фактором, оказывающим влияние на развитие системной воспалительной реакции при ИМ, является и острое повреждение почек. Это наглядно отражается на показателях СРБ в крови у пациентов первой группы — $45,84 \pm 2,86$ мг/л, что в 1,6 раза выше средних значений группы сравнения — $29,21 \pm 2,14$ мг/л ($p < 0,05$). При этом в первые сутки течения ИМ у исследуемых больных уровень СРБ в крови также значительно превышал референсные значения (0–5 мг/л).

В процессе лечения и наблюдения за пациентами в стационаре контрольную оценку содержания лейкоцитов и СРБ в крови производили на 12–14-е сутки заболевания. Было установлено, что содержание лейкоцитов в крови возвращалось к норме и в исследуемой группе, и в группе контроля (табл. 4).

Как видно из табл. 4, к моменту выписки из стационара у больных уровень лейкоцитов в крови снижался до нормальных значений в обеих группах. Однако у пациентов с ИМ и ОПП он был достоверно выше по сравнению с контрольной выборкой ($p < 0,05$). Содержание СРБ в крови к моменту выписки больных снижалось, но оставалось выше нормальных значений. У пациентов с острым кардиоренальным синдромом оно было почти в 2,5 раза выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$), что свидетельствовало о наличии сохраняющейся СВР, поддерживаемой повреждением почек.

Для оценки тяжести течения госпитального периода в группах рассматривали частоту случаев развития острой сердечной недостаточности (ОСН) III–IV классов по Killip, хронической сердечной недостаточности (ХСН) III–IV функциональных классов (ФК) по Нью-Йоркской классификации (NYHA) и рецидивов острого коронарного синдрома (рис. 1).

ОСН III–IV классов по Killip почти в 3 раза чаще развивалась у больных с ИМ и ОПП по сравнению с группой контроля (21,4 % против 7,7 %, $p < 0,05$). ХСН III–IV ФК по NYHA в первой группе зафиксирована у 19,6 % пациентов, а во второй — у 5,8 % ($p < 0,05$). Рецидивы ОКС наблюдались в 3 раза чаще у больных с ИМ и ОПП, чем в группе сравнения (17,9 % против 5,8 %, $p < 0,05$). По данным исследования TIMI, у пациентов с ОКС и снижением СКФ отмечалась обратная связь с частотой рецидива ИМ ($p < 0,001$) [21]. Госпитальная летальность в группах представлена на рис. 2.

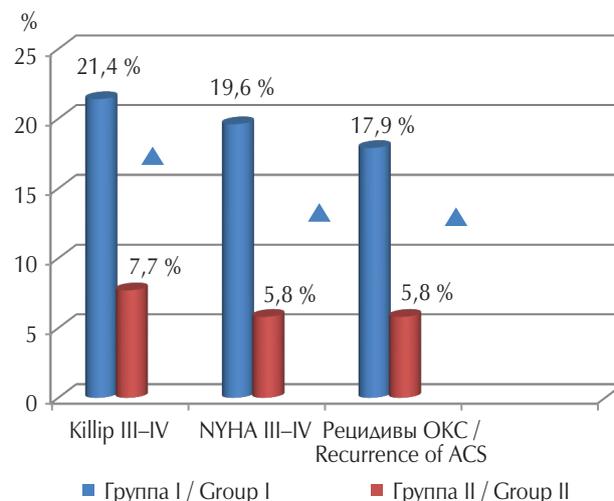


Рис. 1. Осложнения течения инфаркта миокарда у больных в госпитальном периоде: ОКС — острый коронарный синдром; ▲ — $p < 0,05$ между первой и второй группами

Fig. 1. Complications of myocardial infarction in patients in the hospital period: ACS — acute coronary syndrome; ▲ — $p < 0,05$ between the first and the second groups

На рисунке обращают на себя внимание достоверно высокие цифры госпитальной летальности в выборке пациентов с ИМ и ОПП (16,1 %) в сравнении с контрольной когортой (3,9 %) ($p < 0,05$), что также подтверждалось ОШ 3,92 с 95 % ДИ (1,04–14,79). Многочисленные исследования свидетельствуют об ухудшении как краткосрочного, так и отдаленного прогноза ИМ при развитии ОПП. У таких больных ОПП ассоциируется с возрастанием внутрибольничной летальности [22]. В исследовании TIMI у больных ИМ ($n = 13307$) снижение СКФ сопровождалось повышением 30-дневной (ОР 1,19, 95 % ДИ 1,12–1,27, $p < 0,001$) и 6-месячной

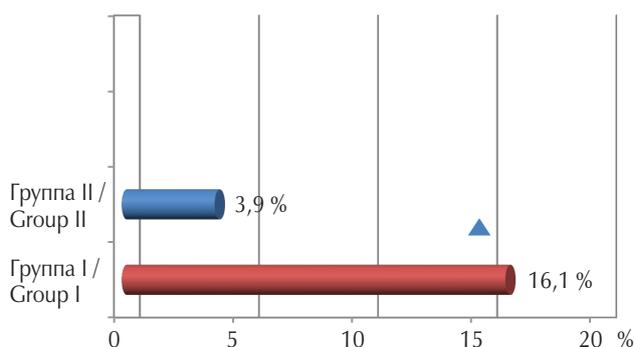


Рис. 2. Госпитальная летальность. ▲ — $p < 0,05$ между первой и второй группами

Fig. 2. Hospital mortality. ▲ — $p < 0,05$ between the first and the second groups

Таблица 5 / Table 5

Неблагоприятные события у пациентов через год после выписки из стационара
Adverse events in patients one year after discharge from hospital

Показатель	Первая группа n = 45	Вторая группа n = 44	Всего n = 89
Повторный ОКС, в том числе повторный ИМ, n, %	10 (22,2)* 6 (13,3)	3 (6,8) 2 (4,6)	13 (14,6) 8 (8,9)
Тромбозы стентов, n, %	7 (15,6)*	1 (2,3)	8 (8,9)
Декомпенсация ХСН, n, %	4 (8,9)	1 (2,3)	5 (5,6)

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении между первой и второй группами; ОКС — острый коронарный синдром; ИМ — инфаркт миокарда.

(ОР 1,16, 95 % ДИ 1,11–1,22, $p < 0,001$) смертности [21].

Отдаленный период оценивали на основании данных, полученных посредством телефонного контакта с пациентами, выясняли частоту повторных госпитализаций в стационары по поводу ОКС, декомпенсации ХСН, выявляли по данным коронароангиографии (КАГ) наличие тромбозов стентов. Из 97 человек, выписанных из стационара, через год удалось связаться и оценить клиническую картину у 89 больных (табл. 5). Судьба 8 пациентов осталась невыясненной по различным причинам: сменили место жительства или номер телефона, не отвечали на звонки.

Повторный ОКС достоверно чаще развивался у пациентов первой группы, чем контрольной (22,2 % против 6,8 %, $p < 0,05$). Случаев повторного ИМ было больше в группе с ИМ и ОПП, чем в контрольной группе (13,3 % против 4,6 %, однако $p > 0,05$). Соответственно, частота выявления при КАГ тромбозов стентов у пациентов первой выборки была достоверно выше в сравнении с контрольной когортой ($p < 0,05$).

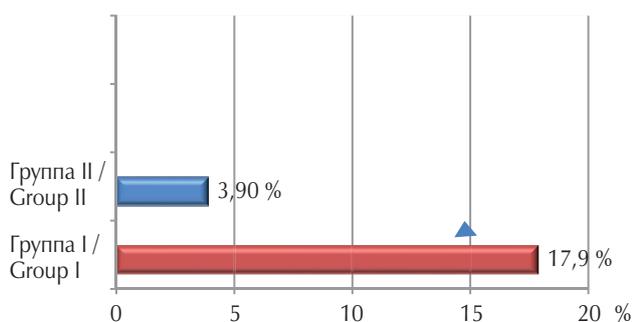


Рис. 3. Летальность в исследуемых группах через год после выписки. ▲ — $p < 0,05$ в сравнении между первой и второй группами

Fig. 3. Mortality in the study groups in a year after discharge. ▲ — $p < 0,05$ in comparison between the first and the second groups

Госпитализации пациентов по поводу декомпенсации ХСН преобладали в первой группе в сравнении со второй (8,9 % относительно 2,3 %, $p > 0,05$).

Общая летальность в группах в отдаленном периоде представлена на рис. 3.

Таким образом, за год после выписки от всех причин в первой группе скончались 10 (22,2 %) человек, что было почти в 5 раз больше, чем во второй: 2 человека (4,6 %) ($p < 0,05$), и подтверждалось однофакторным анализом — ОШ 5,13, 95 % ДИ (1,05–24,05). Причем сердечная смерть у больных с ИМ и ОПП случалась достоверно чаще, чем в группе сравнения (17,8 % против 2,3 %, $p < 0,05$). По данным литературы, у пациентов с ИМ и почечной дисфункцией летальность в течение полугода была в 6 раз выше, чем у больных с нормальным клиренсом креатинина (16,2 и 2,5 %, $p < 0,001$) [23].

Выводы

1. У больных с ИМ и ОПП достоверно чаще определялось носительство аллеля С полиморфизма T786C гена NOS3.
2. Показатели лейкоцитов и содержание СРБ в крови были достоверно выше в группе больных с ИМ и ОПП в госпитальном периоде. Уровень СРБ сохранялся повышенным до конца госпитализации, что свидетельствует о выраженности системного воспаления у больных с кардиоренальным синдромом, осложнившим течение ИМ.
3. Повышение уровня маркеров системного воспаления на фоне неблагоприятных генетических вариантов определяет более тяжелое течение как госпитального, так и отдаленного периодов у больных с ИМ и ОПП.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Список литературы

- Erbs S, Gielen S, Linke A, et al. Improvement of peripheral endothelial function by acute vitamin C application: different effects in patients with coronary artery disease, and dilated cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2003;146(2):280-285.
- Yaghoubi AR, Khaki-Khatibi F. T-786C single-nucleotide polymorphism (SNP) of endothelial nitric oxide synthase gene and serum level of vascular endothelial relaxant factor (VERF) in nondiabetic patients with coronary artery disease. *African J Biotechnol*. 2012;93(11):15945-15949. <https://doi.org/10.5897/AJB12.104>.
- Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, et al. T-786 ≥ C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation*. 1999;99:2864-2870. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.22.2864>.
- Casas JP, Bautista LE, Humphries SE, et al. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: metaanalysis of 26 studies involving 23028 subjects. *Circulation*. 2004;109:1359-1365.
- Li J, Wu X, Li X, et al. The Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Is Associated with Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Cardiology*. 2010;116(4):271-278.
- Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14. – № 1–2. – С. 9–20. [Chereshnev VA, Gusev EYu. Immunological and Pathophysiological mechanisms of Systemic Inflammation. *Meditinskaya Immunologiya*. 2012;14(1-2):9-20. (In Russ.)]
- Liaudet L, Rosenblatt-Velin N. Role of innate immunity in cardiac inflammation after myocardial infarction. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2013;5:86-104.
- Шевченко О.П., Слесарева Ю.С., Шевченко А.О. Роль PAPP-A в развитии повреждения атеросклеротической бляшки у больных ишемической болезнью сердца // Российский кардиологический журнал. – 2011. – № 2. – С. 65–71. [Shevchenko OP, Slesareva YS, Shevchenko AO. PAPP-A and atherosclerotic plaque injury in patients with coronary heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2011;(2):65-71. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2011-2-65-71>.
- Cine N, Hatemi AC, Enginel Unaltuna N. Association of polymorphism of the ec NOS gene with myocardial infarction in a subgroup of Turkish MI patients. *Clin Genet*. 2002;61:66.
- Куба А.А., Никонова Ю.М., Феликсова О.М., и др. Ассоциация генетического полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота с сердечно-сосудистой патологией // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=17352>. Ссылка активна на 15.08.2018. [Kuba AA, Nikonova YuM, Feliksova OM, et al. Associaciya geneticheskogo polimorfizma gena
- endotelial'noj sintazy oksida azota s serdechno-sosudistoj patologiej. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;(3). (In Russ.)]
- Клинические практические рекомендации KDIGO по острому почечному повреждению // Нефрология и диализ. – 2014. – Т. 16. – № 4. – С. 1–155. <http://www.kidney-international.org>. [Klinicheskie prakticheskie rekomendacii KDIGO po ostromu pochechnomu Povrezhdeniyu. *Nefrologiya i dializ*. 2014;16(4):1-155. (In Russ.)]
- Сиверина А.В., Скородумова Е.А., Костенко В.А., и др. Генетические варианты функционирования ключевых патогенетических механизмов у пациентов с инфарктом миокарда и острым кардиоренальным синдромом // Трансляционная медицина. – 2017. – Т. 4. – № 6. – С. 6–12. [Siverina AV, Skorodumova EA, Kostenko VA, et al. Genetic variants of functioning of the key pathogenetic mechanisms in patients with myocardial infarction and acute cardiorenal syndrome. *Translational Medicine*. 2017;4(6):6-12. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2017-4-6-6-12>.
- Ghilardi G, Biondi ML, DeMonti M, et al. Independent risk factor for moderate to severe internal carotid artery stenosis: T786C mutation of endothelial nitric oxide synthase gene. *Clin Chem*. 2000;48(7):989-993.
- Colombo MG, Paradossi U, Andreassi MG, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of coronary artery disease. *Clin Chem*. 2003;49(3):389-395.
- Досенко В.Е., Лутай Я.М., Загорий В.Ю., и др. Частота аллельного полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы у больных с острым коронарным синдромом в украинской популяции // Цитология и генетика. – 2005. – Т. 39. – № 2 – С. 49–54. [Dosenko VE, Lutaj YaM, Zagorij VYu, et al. Chastota allel'nogo polimorfizma gena ehndotelial'noj NO-sintazy u bol'nyh s ostrym koronarnym sindromom v ukrainskoj populyacii. *Citologiya i genetika*. 2005;39(2):49-54. (In Russ.)]
- Кузин М.И., Шкроб О.С., Кузин Н.М., и др. Хирургические болезни: Учебник / Под ред. М.И. Кузина. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2002. – 784 с. [Kuzin MI, Shkrob OS, Kuzin NM, et al. Hirurgicheskie bolezni: Uchebnik. Ed. by M.I. Kuzina. 3rd ed. Moscow: Medicina; 2002. 784 p. (In Russ.)]
- Bone R.C. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). *JAMA*. 1992;268 (24):3452-3455.
- Сайганов С.А., Хурцилава О.Г., Хубулава Г.Г., и др. Влияние первичной коронарной баллонной ангиопластики на систолическую функцию левого желудочка у больных с острой сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда с зубцом Q нижней локализации // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2010. – Т. 169. – № 1. – С. 33–38. [Sayganov SA, Khurtsilava OG, Khubulava GG, et al. The influence of primary coronary balloon angioplasty on the systolic function of

- the left ventricle in patients with acute heart failure and myocardium infarction with low Q wave. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2010;169(1):33-38. (In Russ.)]
19. Сайганов С.А., Гришкин Ю.Н. Использование селективного ингибитора If-каналов ивабрадина для лечения синусовой тахикардии при острой сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца с нижним инфарктом миокарда // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – Т. 9. – № 3. – С. 52–56. [Sayganov SA, Grishkin YN. Selective If-channel inhibitor ivabradine in the treatment of sinus tachycardia in coronary heart disease patients with acute heart failure and inferior myocardial infarction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(3):52-56. (In Russ.)]
 20. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. – М.: Медицинское информационное агентство, 2015. – С. 228–238. [Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumyantsev ASh, Kayukov IG. Acute kidney injury. Moscow: Medical information Agency; 2015. P. 228-238. (In Russ.)]
 21. Gibson C, Dumaine R, Gelfand E, 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;25:1998-2005.
 22. Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, et al. Acute kidney injury in ST-segment elevation acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock at admission. *Crit Care Med*. 2010;38:438-444.
 23. Al Suwaidi J, Reddan D, Williams K, et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;106:974-980.

◆ Адрес автора для переписки (*Information about the author*)

Анна Викторовна Сиверина / Anna Siverina

Тел. / Tel.: +7(905)2887289

E-mail: Gudkovanna_09@mail.ru

ORCID iD: 0000-0002-6831-2153

SPIN-код: 7817-1246