

ЛАБОРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА ЗА РУБЕЖОМ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.1-092:612.13

Н. Таглиери, В. Кениг, К. Каски

N. Taglieri, W. Koenig, C. Kaski. Cystatin C and Cardiovascular Risk. // Clin. Chem. – 2009. – Vol. 55, N 11. – P. 1932–1943.

ЦИСТАТИН С И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ¹

Основания. Пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) являются группой высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Цистатин С как ингибитор протеаз, синтезируемый во всех ядерных клетках, был предложен вместо креатинина сыворотки для оценки функции почек, особенно для обнаружения небольшого снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Содержание. Данное сообщение представляет собой обзор роли цистатина С как предиктора сердечно-сосудистого риска.

Пациенты с увеличенной концентрацией цистатина С в крови относятся к категории лиц повышенного сердечно-сосудистого риска; это пациенты старшего возраста, у которых отмечается высокая предрасположенность к артериальной гипертензии и дислипидемии, как правило, с документированным ССЗ в анамнезе, с повышенным индексом массы тела и увеличенной концентрацией С-реактивного белка (СРБ). Исследования в различных клинических сценариях показали, что у пациентов с повышенным содержанием цистатина С в крови увеличивается риск развития ССЗ и ХБП. Важно отметить, что цистатин С используется как маркер для выявления лиц с повышенным риском сердечно-сосудистых расстройств среди пациентов, которые отнесены к категории относительно низкого риска развития ССЗ в соответствии со значениями креатинина и СКФ. Было показано, что эластолитические протеазы и их ингибиторы и в частности цистатин С, непосредственно участвуют в атеросклеротическом процессе. Повышенные концентрации цистатина С служат индикатором доклинической стадии заболевания почек с прогнозируемым неблагоприятным исходом.

Клинические исследования с прямым измерением СКФ необходимы для подтверждения истинной роли этого многообещающего маркера относительно выявления патологии почек, а также для выяснения, могут ли атерогенные факторы, подобные факторам воспаления, приводить к повышению концентрации цистатина С и тем самым объяснять его значение в прогнозировании ССЗ.

Хроническая болезнь почек (ХБП) является важной проблемой общественного здоровья во всем мире с установленной распространенностью в странах Запада, равной 13% [1, 2]. Как известно, пациенты, страдающие ХБП, имеют повышенный риск развития ССЗ и острых сердечно-сосудистых поражений [2–6].

В клинической практике для оценки функции почек в качестве маркера обычно используют уровень креатинина. Однако в действительности концентрация креатинина в сыворотке крови не может служить надежным маркером функции почек, поскольку на нее влияют канальцевая секреция, возраст, пол, мышечная масса, физическая активность и диета. Поэтому значения креатинина не могут находиться в прямой зависимости от СКФ [7]. Уравнения Cockcroft–Gault [8] и Modification of Diet in Renal Disease – MDRD [9], которые основываются на учете показателей креатинина в сыворот-

ке крови, широко использовались, поскольку они позволяли преодолеть, по крайней мере частично, некоторые ограничения измерения креатинина. Оба уравнения в настоящее время рекомендованы для определения СКФ, которое является установленным методом обнаружения и классификации ХБП в клинической практике [2]. Однако применение этих уравнений, учитывающих значения креатинина, у пациентов с ХБП, что подтверждено, и имеет существенные ограничения у пациентов при ХБП с коморбидными состояниями, пожилых и тучных людей, больных с умеренным нарушением функции почек [10–12].

В последние годы в качестве более надежного маркера функции почек, чем креатинин в сыворотке крови, был предложен цистатин С, особенно для обнаружения небольшого уменьшения СКФ [13–15]. Цистатин С является белком массой 13 кД, относится к семейству конкурентных ингибиторов лизосомальной протеазы цистина и синтезируется с постоянной скоростью во всех ядерных клетках [16]. Благодаря свободной фильтрации цистатина С в клубочках, полной реабсорбции и катаболизму в проксимальных канальцах и отсутствию канальцевой секреции, концентрация этого белка в плазме рассматривается как полностью зависящая от СКФ. Последние исследования показали, однако, что на концентрацию цистатина С в плазме влияет возраст обследуемого [17, 18], индекс массы тела [17, 19], пол [17, 18], курение [17] и высокая концентрация СРБ [17, 18]. В недавних исследованиях [20, 21] было продемонстрировано, что определение СКФ у пациентов с ХБП с использованием уравнения, учитывающего значения цистатина С, является более правильным, если в расчет включены такие переменные, как возраст, пол, раса и индекс массы тела. Хотя цистатин С является многообещающим маркером функции почек, необходимы дальнейшие исследования для того, чтобы выяснить его роль как в классификации ХБП, так и в лечении пациентов с этими заболеваниями [22].

В последние годы на цистатин С обращено внимание как на потенциальный маркер сердечно-сосудистого риска. Далее представлен обзор, посвященный роли цистатина С как предиктора сердечно-сосудистых поражений.

Цистатин С и установленные факторы сердечно-сосудистого риска. Parkh и соавт. [23] изучали взаимосвязь уровня цистатина С и наличия факторов сердечно-сосудистого риска у 3241 участника (преимущественно европейской расы, средний возраст 61 год, 53% женщины) когорты исследования Framingham Offspring [24]. В этой когорте пациентов функцию почек оценивали с помощью уравнения MDRD. ХБП определили на основании снижения СКФ до уровня менее 60 мл • мин⁻¹ (1,73 м²)⁻¹ [2] у 8,6% участников, ССЗ – у 13,1%. Участники исследования были подразделены в соответствии с 95-м перцентилем концентрации цистатина С (1,07 мг/л). Авторы показали, что даже у лиц без ХБП или микроальбуминурии высокие концентрации цистатина С независимо сочетались с такими факторами сердечно-сосудистого риска, как возраст, женский пол, высокий индекс массы тела, низкий уровень холестерина на липопротеинов высокой плотности, курение. Анализ данных у лиц с ХБП выявил подобный профиль риска, однако у

¹Печатается в соответствии с договором между редакциями журналов «Clinical Chemistry» и «Клиническая лабораторная диагностика».

участников исследования с высокой концентрацией цистатина С без ХБП отмечалась более высокая предрасположенность к полноте и гипертонии, чем у обследованных с ХБП и низкими значениями цистатина С.

Эти данные подтверждают полученные ранее результаты «Третьего национального обзора исследований здоровья и питания». Muntner и соавт. [25] обследовали 4991 участника данного исследования в возрасте от 20 лет и старше без ХБП, с установленной СКФ менее $60 \text{ мл} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot (1,73 \text{ м}^2)^{-1}$, без макро- или микроальбуминурии. Участники были подразделены по квартилям в соответствии с концентрацией цистатина С. После стандартизации по возрасту установлено, что преобладание таких факторов риска, как курение, гипертония, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, отмечалось у лиц с высокими концентрациями цистатина С. Более того, частота встречаемости у обследуемых ССЗ, инфаркта миокарда, стенокардии, инсульта возрастала с повышением концентраций цистатина С. После выравнивания данных возраста, пола, этнической принадлежности и основных факторов сердечно-сосудистого риска уровень цистатина С оставался независимым показателем, сочетающимся с ССЗ. Эти результаты позволяют предположить ассоциацию между концентрацией цистатина С и факторами сердечно-сосудистого риска, однако не дают достаточно информации относительно механизмов, ответственных за такую ассоциацию. Существенным ограничением проведенных исследований был их ретроспективный характер.

Ассоциация между значениями цистатина С и частотой гипертонии была проспективно изучена на когорте лиц из «Многоэтнического исследования атеросклероза» [26]. Kestenbaum и соавт. [27] оценивали, является ли ранняя дисфункция почек, установленная посредством определения содержания цистатина С в сыворотке или экскреции альбумина с мочой, фактором риска впервые развившейся гипертонии. Авторы оценивали данные 2767 обследованных (средний возраст 58 лет) без гипертонии, ССЗ или установленного снижения СКФ менее $60 \text{ мл} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot (1,73 \text{ м}^2)^{-1}$. Вся группа была подразделена по квартилям. Исследование показало, что лица с высокой концентрацией цистатина С были старше и имели худший профиль клинического риска. При проспективном медиане в течение 3,1 года у 19,7% участников исследования развилась гипертония, которая после выравнивания данных о большинстве важных клинических факторов оказалась сочетающейся с повышенными концентрациями цистатина С, пожилым возрастом, афроамериканской этнической принадлежностью, диабетом и более высоким базовым уровнем систолического артериального давления [27]. После соотношения установленных факторов риска, сочетающихся с гипертонией, было установлено, что каждому повышению концентрации цистатина С на 15 нмоль/л ($0,2 \text{ мг/л}$) соответствовало увеличение частоты встречаемости гипертонии на 15% ($p = 0,017$). Сочетание повышенного уровня цистатина С и частоты встречаемости гипертонии было подобным приведенному выше, когда рассматривались пациенты с установленной СКФ от 90 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ и более. Таким образом, в данном важном клиническом исследовании, охватившем большое число представителей различных этнических групп, установлена ассоциация между значениями цистатина С и гипертонией после коррекции в отношении других факторов.

Цистатин С и прогнозирование исходов сердечно-сосудистых расстройств. Прогностическая роль цистатина С у пожилых людей (возраст от 65 лет и старше) была тщательно оценена Shlipak и соавт. [29] в «Исследовании сердечно-сосудистого здоровья» [28]. Исследование включало 5201 лицо (1989–1990) и дополнительно 687 афроамериканцев (1992–1993). У 4637 пожилых пациентов, обследованных амбулаторно, замороженные пробы крови были взяты во время их последующих посещений в 1992–1993 гг., и была получена информация о концентрациях цистатина С и креатинина. Дальнейшее наблюдение осуществлялось путем ежегодных

клинических обследований и телефонных опросов каждые 6 мес и продолжалось до июня 2001 г. (медиана наблюдения 7,4 года). Весь контингент был подразделен для каждого маркера функции почек – первоначально по квинтилям, затем на 7 категорий, поскольку V квинтиль был разделен на 3 группы.

Исследование выявило, что в отношении общей смертности и смертей от ССЗ отношение опасности (ОО) повышалось от низшей к высшей концентрации цистатина С. Кроме того, у 7-й категории установлено независимое сочетание значений цистатина С с риском инфаркта миокарда, а у 6-й и 7-й категории – с риском инсульта.

Что касается взаимосвязи показателей принятых маркеров функции почек и смертности, то очень высокие концентрации креатинина и низкие значения СКФ независимо сочетались с общей смертностью (категории 7 и 6 и 7 соответственно), тогда как только категория 7, т. е. с измененной СКФ, сочеталась со смертностью от ССЗ. Важно отметить, что каждый квинтиль значений креатинина и увеличенных концентраций цистатина С сочетался с соответствующим повышением смертности. Хотя результаты этого обширного исследования представляют немалый интерес, остается неясным, не могла ли статистическая оценка индивидуальных данных в наивысшем квинтиле внести некоторое смещение в результаты анализа и тем самым повлиять на выводы этого исследования.

Участники «Исследования сердечно-сосудистого здоровья», у которых не наблюдалось сердечной недостаточности к началу обследования, а также те лица, у которых не развилась сердечная недостаточность до 1992–1993 гг., составили группу для оценки уровня цистатина С как фактора риска развития сердечной недостаточности [30]. В общей сложности 4384 пациента были обследованы и курированы на протяжении 8,3 года (медиана). Сопряженность состояния функции почек и риска возникновения сердечной недостаточности оценивали с использованием трех показателей функции почек: концентрации цистатина С, креатинина и СКФ (по уравнению MDRD). Средний возраст участников данной группы 75 лет, 41% составили мужчины, 17% – афроамериканцы. Исследование выявило, что лица с наивысшими концентрациями цистатина С имели наихудший профиль сердечно-сосудистого риска. При последующем наблюдении у 763 человек развилась сердечная недостаточность (ежегодная частота инцидентов 2,5%), частота возникновения сердечной недостаточности возрастала в линейной зависимости в 5 квинтилях уровня цистатина С. Напротив, квинтили содержания креатинина и СКФ показали плоский или J-образный график соотношения с частотой сердечной недостаточности в низших 4 квинтилях. После мультивариантной подгонки у пациентов I–III квинтилей уровня цистатина С обнаружено повышение частоты развития сердечной недостаточности. Только у пациентов в наивысшем (V) квинтиле СКФ выявлено независимое сочетание данного маркера и частоты сердечно-сосудистых инцидентов. Таким образом, данные результаты позволяют предполагать, что высокая концентрация цистатина С свидетельствует о повышенном риске сердечной недостаточности более точно, чем принятые маркеры функции почек, хотя причина этого различия остается неясной. В подгруппе «Исследования сердечно-сосудистого здоровья» [31], состоявшей из 279 пациентов с сердечной недостаточностью в начале исследования (как было установлено при обследовании в 1992–1993 гг.), наивысшие концентрации цистатина С и наиболее низкие показатели СКФ независимо сочетались с повышенным риском смертности (ОО 2,15; 95% ДИ 1,30–3,54 и ОО 1,62; 95% ДИ 1,01–2,59 соответственно). Однако эта группа была наименьшей в данном исследовании, и поэтому данные результаты требуют подтверждения в большей по размеру проспективной группе. Той же группой исследователей [32] показано, что концентрации цистатина С были предикторами частоты развития поражений периферических артерий у пожилых людей, тогда как для значений креатинина и СКФ такой зависимости не обнаружено, что подтверждает результаты других исследователей относительно наивысшего прогностического значения цистатина С по сравнению со

значением других маркеров функции почек применительно к сердечно-сосудистой патологии.

Результаты у пожилых пациентов без клинических проявлений хронической почечной недостаточности. Для оценки прогностической роли цистатина С у пациентов без клинических проявлений хронической почечной недостаточности исследователи в рамках «Исследования сердечно-сосудистого здоровья» проспективно оценивали сочетание концентраций цистатина С и риска сердечно-сосудистых и почечных исходов у пожилых лиц с установленной СКФ ≥ 60 мл \cdot мин⁻¹ \cdot (1,73 м²)⁻¹ [33], наблюдавшихся в течение 9,3 года (медиана). Заключительными точками наблюдения были смерть от любой причины, смерть в результате поражения сердечно-сосудистой системы, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт. Из 4663 наблюдавшихся лиц у 1004 (22%) установлено хроническое поражение почек, у 3659 (78%) поражения почек не было. У лиц с СКФ ≥ 60 мл \cdot мин⁻¹ \cdot (1,73 м²)⁻¹ концентрации цистатина С показывали сильную ассоциацию с каждым видом исхода, тогда как концентрации креатинина были слабыми предикторами смерти от сердечно-сосудистых причин (ОО для креатинина 1,37; 95% ДИ 1,05–1,32 против ОО для цистатина С 1,42; 95% ДИ 1,39–1,54). Среди 2508 лиц без поражения почек у обследованных с концентрациями цистатина С от 1 мг/л и выше определялся более высокий риск развития поражения почек, чем у пациентов с низкими концентрациями цистатина С (при наблюдении в течение 4 лет). Такие результаты весьма значимы, поскольку у пациентов с развившимся поражением почек риск смерти был значительно более высоким, смерти от сердечно-сосудистых причин и развития сердечной недостаточности. По утверждению авторов, данные результаты позволяют предположить, что повышенные концентрации цистатина С наблюдаются в период доклинической стадии заболеваний почек, в большей степени характерных для пожилой популяции (39%) и сочетающихся с неблагоприятным исходом. Результаты данного обширного исследования указывают на превосходство цистатина С по отношению к другим маркерам функции почек как маркера одновременно дисфункции почек и сердечно-сосудистого риска.

Результаты исследования концентрации цистатина С у пациентов с коронарной болезнью сердца. Ix и соавт. [34] оценивали, сочетаются ли повышенные концентрации цистатина С в сыворотке крови с общей смертностью, сердечно-сосудистыми инцидентами и частотой сердечной недостаточности у амбулаторных пациентов, включенных в проспективное исследование «Сердце и душа» [35]. У пациентов, включенных в исследование ($n = 990$), отмечались в анамнезе инфаркт миокарда, ангиографически подтвержденный стеноз коронарных артерий (от 50% и более) по крайней мере в одном эпикардальном сосуде, вызванная стрессом ишемия миокарда и реваскуляризация коронарных сосудов. СКФ была оценена с помощью уравнения MDRD. Средний возраст пациентов составил 67 лет, мужчин было 82%, 61% обследованных были европеоидной расы. Средняя концентрация цистатина С равнялась 1,20 (0,56) мг/дл, средняя СКФ – 77 мл/мин на 1,73 м² [23]. При подразделении на квартили обнаружено, что высокие концентрации цистатина С сочетаются с пожилым возрастом и более высокими концентрациями СРБ. В течение последующего наблюдения на протяжении 37 мес (медиана) 132 пациента умерли и у 101 пациента наблюдались нефатальные сердечно-сосудистые инциденты. Среди 816 пациентов, у которых ранее не отмечалось сердечной недостаточности, 57 были госпитализированы по поводу сердечной недостаточности. По сравнению с данными пациентов I квартиля значений цистатина С, у пациентов наивысшего квартиля (концентрация цистатина С 1,3 мг/л и более) зарегистрирована более высокая годовая частота сердечных инцидентов; при мультивариантной оценке у 3 из них установлена в 3 раза более высокая опасность смерти, в 2 раза более высокая опасность сердечно-сосудистого инцидента и в 2 раза более высокая опасность развития сердечной недостаточности. Следует отметить, что ассоциация риска с высокими концентрациями цистатина С

не имела различий у пациентов с наличием или отсутствием дисфункции почек или микроальбуминурии. В данное исследование – среднего масштаба – были включены полностью обследованные негоспитализированные пациенты с сердечно-сосудистой патологией. Однако в обследованной популяции было мало женщин и неевропейская популяция составляла примерно 40% всей когорты. В данном исследовании цистатин С не сопоставлялся с другими маркерами функции почек.

Koenig и соавт. [36] оценивали риск вторичных сердечно-сосудистых инцидентов по отношению к уровню цистатина С и других маркеров функции почек у 1033 пациентов в возрасте 30–70 лет, госпитализированных для реабилитации через 3 мес после острого коронарного инцидента или реваскуляризации коронарных артерий. Заключительными точками наблюдения (продолжительность 33,5 мес, медиана) были комбинированные исходы фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых инцидентов. Клиренс креатинина определяли с помощью формулы Cockcroft-Gault.

Пациенты были подразделены по квинтилям соответствующим концентрациям цистатина С. Высокие концентрации цистатина С сочетались с пожилым возрастом, диабетом, развитием коронарной болезни сердца, увеличенными концентрациями СРБ и лечением ингибитором ангиотензинпревращающего фермента и диуретиками. В отличие от предшествующего в данном исследовании не установлено пограничных точек. После подгонки по многим клиническим факторам у пациентов верхнего квинтиля концентрации цистатина С было выявлено двукратное повышение риска сердечно-сосудистых катастроф. Обработка по CrCl не изменила данных. На основании этих наблюдений авторы предположили, что цистатин С может быть не просто маркером дисфункции почек. Однако вследствие отсутствия в исследовании Koenig прямого измерения СКФ (золотого стандарта оценки функции почек) заключение авторов требует подтверждения в исследовании с прямой оценкой функции почек. Со статистической точки зрения в исследовании Koenig и соавт. [36] и исследовании Shlipak и соавт. [29] сообщалось о существенной корреляции между уровнями цистатина С и CrCl, что не позволяет отбросить влияние коллинейности в этих исследованиях.

Результаты у пациентов с острым коронарным синдромом. Прогностическая роль цистатина С, особенно у пациентов с острым коронарным синдромом, исследовалась в немногочисленных работах. Jernberg и соавт. [37] обследовали 726 пациентов, поступивших в отделение коронарной патологии больницы Университета Уппсала с марта 1997 г. по февраль 1998 г. с симптомами, позволяющими предположить острый коронарный синдром без измерения сегмента ST на электрокардиограмме (NSTEMI-ACS). Конечными точками наблюдения были смерть в течение периода наблюдения (медиана 40 мес, интервал 35–47 мес) и рецидив инфаркта миокарда в период наблюдения до 6 мес. Функцию почек оценивали путем определения содержания цистатина С, креатинина и CrCl (формула Cockcroft-Gault). Пациенты с высокими концентрациями цистатина С были старше и имели худшие клинические характеристики. У пациентов с подтвержденным NSTEMI-ACS ($n = 380$) и у лиц с другими диагнозами частота смертельных исходов возрастала с повышением концентраций цистатина С. После соотнесения по многим факторам у пациентов наивысшего квартиля значений цистатина С (концентрация цистатина С 1 мг/л и более) обнаружена наиболее высокая смертность (ОО 4,28; 95% ДИ 1,64–11,2), но не повышенная частота инфаркта миокарда. По сравнению с другими маркерами функции почек цистатин С является более определяющим, чем CrCl или креатинин (с-statistics 0,79, 0,72 и 0,66 соответственно). В то же время у пациентов с острым коронарным синдромом прогностическое значение уровня цистатина С более высокое, чем других маркеров функции почек.

Недавно эти наблюдения были подтверждены и расширены в исследовании ICTUS (Инвазивное или консервативное лечение при нестабильных коронарных синдромах), в ходе

которого F. Windhausen и соавт. обнаружили, что у пациентов с NSTE-ACS и повышенными концентрациями тропонина Т (ТнТ) высокие концентрации цистатина С в плазме сочетаются с высоким риском смерти и спонтанного развития инфаркта миокарда [38].

Результаты исследования уровня цистатина С у пациентов с коронарной болезнью сердца, но без клинической ХБП. Т. Keller и соавт. [39] недавно оценили прогностическую роль цистатина С у 1827 пациентов, которые участвовали в исследовании «Атерогенез» [40], со стабильным поражением коронарных артерий и острым коронарным синдромом, но с нормальной или слегка измененной СКФ. Пациенты были подразделены соответственно квартилям цистатина С и наблюдались в течение 3,7 лет (медиана) с оценкой общей смертности и смертности от поражения коронарных артерий. У пациентов, наивысшего квартиля (значений) цистатина С регистрировался наиболее высокий риск смерти от ССЗ, чем у пациентов более низких квартилей (3,87; 95% ДИ 2,33–6,42; $p < 0,001$). Эта ассоциация, однако, перестала быть статистически достоверной после соотношения результатов с клиническими факторами риска, значениями СРБ и N-концевого мозгового натрийуретического пропептида (1,86; 95% ДИ 0,9–3,81; $p = 0,09$). После логарифмического преобразования уровень цистатина С в высокой степени ассоциировался со смертью от сердечно-сосудистых причин (ОО 1,94; 95% ДИ 1,59–2,37; $p < 0,001$). Результаты этого исследования выявили несоответствие с предыдущими исследованиями, в которых утверждалась независимая роль цистатина С как маркера сердечно-сосудистого риска, поскольку однозначная ассоциация перестала быть значимой после соответствующего соотношения по мультивариабельным факторам.

Результаты у пациентов с установленной ХБП. Прогностическая роль цистатина С у пациентов с ХБП была оценена V. Menon и соавт. [41] в целенаправленном исследовании, в котором концентрации цистатина С соотносили с СКФ, измеренной по клиренсу иоталамата. Обследованы 825 взрослых людей, не страдавших диабетом (возраст 18–70 лет) с III–IV стадией ХБП (средний возраст 52 года, 85% пациентов были американцами европеоидной расы, 61% – мужчины). Исследование показало, что содержание цистатина С имеет сильную корреляцию с СКФ, исследованной прямым методом ($r = 0,85$; $p < 0,001$).

Пациентов наблюдали в течение 10 лет (медиана), и многовариантный анализ выявил, что снижение на 1 SD (среднеквадратичное отклонение) значений креатинина, СКФ и цистатина С сочеталось с неблагоприятным исходом. В частности, повышенные концентрации цистатина С свидетельствовали о высоком риске как общей смертности, так и смертности от сердечно-сосудистых причин (ОО 1,41; 95% ДИ 1,18–1,67) по сравнению с креатинином (1,27; 95% ДИ 1,06–1,49) и СКФ (ОО 1,27; 95% ДИ 1,08–1,49). Эти данные, подобные полученным в предыдущих исследованиях, позволяют предполагать, что цистатин С может быть гораздо более сильным предиктором риска, чем СКФ. Очень высокая корреляция, обнаруженная в этом исследовании между уровнем цистатина С и клиренсом иоталамата, позволяет предполагать, что по крайней мере у пациентов с ХБП дисфункция почек может быть наиболее вероятным объяснением прогностической роли цистатина С. Однако взаимное наложение 95% ДИ в этом исследовании не позволяет прийти к уверенным заключениям.

Стратификация сердечно-сосудистого риска: цистатин С против установленных факторов риска. Рассмотренные выше доказательства приводят к предположению, что концентрация цистатина С позволяет получить независимую информацию о постепенном нарастании изменений в добавление к той, которая доступна благодаря традиционным маркерам функции почек. Однако потенциал дополнительного вклада цистатина С в многоаспектную клиническую модель стратификации сердечно-сосудистого риска не был изучен в полной мере. Недавно В. Zethelius и соавт. [42] оценили, способна ли комбинация биомаркеров, включая цистатин С, N-концевой

мозговой натрийуретический пропептид, ТнТ и СРБ улучшить стратификацию риска для пациента по сравнению с таковой, основанной на учете установленных факторов сердечно-сосудистого риска. Эти исследователи наблюдали 1135 (661 без сердечно-сосудистого заболевания) пожилых мужчин (средний возраст 71 год; возрастной интервал 69,4–73,6 года) из “Продолжительного исследования пожилых мужчин в Уппсале”. Эти лица наблюдались в течение 10 лет (медиана), у них регистрировали общую смертность и смертность от сердечно-сосудистых причин. Основным выводом из этого наблюдения было то, что дискриминационная способность в отношении сердечно-сосудистой смерти существенно возрастала, когда указанные выше 4 биомаркера добавлялись к модели, включавшей установленные факторы сердечно-сосудистого риска. С-статистика во всей группе пациентов с включением установленных биомаркеров или без них выявила зону под ROC-кривой 0,766 против 0,664 соответственно ($p < 0,001$). Зоны под ROC-кривой для группы без ССЗ в начале наблюдения были 0,748 и 0,688 соответственно ($p = 0,03$), и для установленных факторов риска с цистатином С и без него в модели – 0,691 против 0,664 ($p = 0,07$). Данное исследование, хотя и представляющее интерес, имело то ограничение, что когорта включала только мужчин европеоидной расы ограниченного возрастного интервала, и программа исследования не позволяла оценить влияние возраста, этнической принадлежности и пола на оцениваемые биомаркеры [18, 20].

Известно, что у пациентов с ХБП отмечается повышенный риск сердечно-сосудистых нарушений [2–6], и значения цистатина С, нового биомаркера функции почек, предположительно могли бы быть более чувствительным и точным средством выявления дисфункции почек, чем концентрации креатинина в плазме в клинических ситуациях, особенно при небольшом снижении СКФ [13–15]. Однако возможно вследствие недостаточно изученной патофизиологической роли использование этого маркера в клинической практике при лечении больных с ХБП пока ограничено.

Использование цистатина С для улучшения стратификации сердечно-сосудистого риска. Цистатин С рассматривается как маркер сердечно-сосудистого риска. Было показано, что высокая концентрация цистатина С в крови постоянно и сильно ассоциируется с сердечно-сосудистыми проявлениями в различных клинических ситуациях. Кроме того, исследование уровня цистатина С обеспечивает более полную прогностическую информацию, чем другие маркеры функции почек. Еще важнее то, что показатели цистатина С используются для идентификации лиц с высоким риском сердечно-сосудистых катастроф, среди пациентов которые отнесены к группе низкого риска в соответствии со значениями креатинина и СКФ (см. таблицу), однако основания для использования информации об уровне цистатина С как прогностической еще недостаточно изучены.

Повышенные концентрации цистатина С сигнализируют о ранних нарушениях СКФ [13]. Было высказано предположение о том, что этот маркер высокочувствителен по отношению к доклинической дисфункции почек [33], которая может сочетаться в дальнейшем с неблагоприятными клиническими исходами. Таким образом, исследование значений цистатина С может быть полезным на ранних этапах ХБП для идентификации лиц с повышенным риском дальнейшего прогрессирования ХБП и развития ССЗ. Такая информация может потребовать более «агрессивных» профилактических мер, например снижения артериального давления до строгих целевых уровней, и включения пациента в программы тщательного мониторинга. До настоящего времени, однако, ни в одном исследовании не оценены терапевтические стратегии, основанные на стратификации риска по показателям цистатина С.

В большинстве опубликованных исследований внимание сосредоточено на сравнении прогностической роли цистатина С с таковой для традиционных маркеров функции почек, при этом используются одинаковые подходы, т. е. оценка соотношения отношений несоответствия или ОО. Только в одном исследовании

Цистатин С и прогнозирование сердечно-сосудистых катастроф

Авторы, год публикации, № источника	Количество обследованных	Характеристика исследования цистатина С ¹	Характеристика обследованных	Показатели функции почек (мл • мин ⁻¹ • (1,73 м ²) ⁻¹)	Переменные, сочетающиеся с цистатином С ²	Конечные точки исследования	Основные результаты ³
Пожилые люди							
M. Shlipak и соавт. (2005) [29]	4637	CV 7,7%	Пациенты старше 65 лет	Среднее оценочное значение СКФ 61	Креатинин ($r = 0,79$, $p < 0,001$) СКФ ($r = -0,63$, $p < 0,001$)	Смерть от сердечно-сосудистых причин, общая смертность, инфаркт миокарда, инсульт	Отношение опасности (ОО) (95% ДИ) для V квинтиля цистатина С (от 1,29 мг/л и более) против двух низших квинтилей. Сердечно-сосудистая смерть 2,27 (1,73–2,97). Инфаркт миокарда 1,48 (1,08–2,07). Инсульт 1,47 (1,09–1,96)
M. Samak и соавт. (2005) [30]	4384	CV внутри серии 2,0–2,8%; CV между сериями 2,3–3,1%	Пациенты старше 65 лет, без предшествующей сердечной недостаточности	Среднее оценочное значение СКФ 72	Не указано	Возникновение сердечной недостаточности	ОО (95% ДИ) для III–V квинтилей против I квинтиля цистатина С: ОО = 1,44 (1,07–1,44) ОО = 1,58 (1,18–2,12) ОО = 2,16 (1,61–2,91)
M. Shlipak и соавт. (2005) [31]	279	CV внутри серии 2,0–2,8%; CV между сериями 2,3–3,1%	Пациенты старше 65 лет, с сердечной недостаточностью	Среднее оценочное значение СКФ 61	Не указано	Общая смертность	ОО (95% ДИ) для IV квинтиля против низших = 2,15 (1,30–3,54)
A. O'Hare и соавт. (2005) [32]	4025	CV внутри серии 2,0–2,8%; CV между сериями 2,3–3,1%	Пациенты старше 65 лет, с болезнями периферических артерий	Среднее оценочное значение СКФ 72	Не указано	Процедуры на периферических артериях (байпас, ангиопластика, ампутация)	ОО (95% ДИ) для V квинтиля против низших = 2,5 (1,2–5,1)
Пациенты с поражением коронарных артерий ⁴							
J. Ix и соавт. (2007) [34]	990	Ряд исследований 0,195–7,330 мг/л; CV внутри серии 2,0–2,8%; CV между сериями 2,3–3,1%	Пациенты со стабильной стенокардией	Среднее оценочное значение СКФ 77	Не указано	Общая смертность, сердечно-сосудистые катастрофы, возникновение сердечной недостаточности	ОО (95% ДИ) для высших квинтилей против низших. Смерть (3,6; 1,8–7,0) Сердечно-сосудистые катастрофы (2,0; 1,0–3,8) Возникновение сердечной недостаточности (2,6; 1,0–6,9)
W. Koenig и соавт. (2004) [36]	1033	CV между сериями 3,8%	Пациенты со стабильной коронарной болезнью	5,6% пациентов с CrCl меньше 60 мл/мин	Креатинин ($r = 0,58$; $p < 0,0001$), CrCl ($r = -0,48$; $p < 0,0001$), СРБ ($r = 0,16$; $p < 0,0001$)	Комбинированные исходы фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых катастроф	ОО (95% ДИ) для высших квинтилей против низших ОО = 2,77 (1,05–4,91)
T. Jernberg и соавт. (2004) [37]	726	Общая аналитическая неспецифичность для цистатина С была 4,8% при 0,56 мг/л и 3,7% при 2,85 мг/л	Пациенты с подозреваемой или подтвержденной NSTI-ACS	Оценочное по цистатину С, значение СКФ 77	Креатинин ($r = 0,61$; $p < 0,001$), сердечный ТнТ ($r = 0,25$; $p < 0,001$); СРБ ($r = 0,31$; $p < 0,001$); NTproBNP ($r = -0,59$; $p < 0,001$)	Смерть (наблюдение в течение 40 мес) Инфаркт миокарда (наблюдение 6 мес)	ОО смерти (95% ДИ) для III квинтиля против I квинтиля 3,2 (1,2–8,5). Отношение опасности (95% ДИ) для IV квинтиля против I квинтиля 11,7 (4,7–29,3). Инфаркт миокарда: цистатин С независимо сочетается с частотой повторного инфарктирования
F. Windhausen и соавт. (2009) [38]	1128	Общий CV 2% при 1,03 мг/л и 2% при 1,43 мг/л	Пациенты с NSTI-ACS и повышенным уровнем сердечного тропонина Т	Среднее оценочное значение СКФ 85	Не указано	Смерть в течение 4 лет, развитие инфаркта миокарда в течение 3 лет	ОО смерти (95% ДИ) для III тертиля против I тертиля 2,04 (1,02–4,10). ОО инфаркта миокарда (95% ДИ) для III тертиля против I тертиля 1,95 (1,05–3,63)
Пациенты с установленной ХБП							

См. продолжение

V. Menon и соавт. (2007) [41]	825	Непрецизионность между исследованиями, для исследования 5,6%	Пациенты без диабета, с ХБП III–IV стадии	Среднее значение СКФ 45	Креатинин ($r = 0,80$, $p < 0,001$) СКФ ($r = 0,85$, $p < 0,001$)	Общая смертность, смертность от сердечно-сосудистых причин, почечная недостаточность, комбинированный исход от почечной недостаточности и общих причин смертности	ОО (по среднеквадратичному отклонению) 95% ДИ. Общая смертность. $ОО = 1,41$, $1,18–1,67$ Смертность от сердечно-сосудистых причин $ОО = 1,64$, $1,28–2,08$
Пациенты без клинически выраженной ХБП							
V. Kestenbaum и соавт. (2008) [27]	2767	CV 7,7%	Лица без артериальной гипертонии, клинически выраженной ХБП, микроальбуминурии	Среднее оценочное значение СКФ 84	Не указано	Гипертонические кризы, общая смертность. Смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, инсульт	Для каждого 15 нмоль/л повышения концентрации цистатина С наблюдалось значимое повышение (на 15%) частоты проявлений гипертонии ($p = 0,017$)
M. Shlipak и соавт. (2006) [33]	4663	Ряд результатов 0,195–7,330 мг/л. Референтные пределы для молодых 0,53–0,97, для лиц старше 50 лет 0,58–1,02 мг/л	Общая популяция пожилых лиц (старше 65 лет); 78% без ХБП	Среднее оценочное значение СКФ 83	Пациенты с ХБП: креатинин ($r = 0,81$, $p < 0,001$); оценочное значение СКФ ($r = 0,75$, $p < 0,001$). Пациенты без ХБП: креатинин ($r = 0,38$, $p < 0,001$), оценочное значение СКФ ($r = 0,46$, $p < 0,001$)	Не указано	ОО (по среднеквадратичному отклонению) 95% ДИ ² . Общая смертность: $ОО = 1,33$, $1,25–1,40$. Смертность от сердечно-сосудистых причин: $ОО = 1,42$, $1,30–1,54$ Смерть не от сердечно-сосудистых причин: $ОО = 1,26$, $1,17–1,36$ Сердечная недостаточность: $ОО = 1,28$, $1,17–1,40$ Инсульт: $ОО = 1,22$, $1,08–1,36$ Инфаркт миокарда: $ОО = 1,20$, $1,06–1,36$
T. Keller и соавт. (2009) [39]6	1827	CVs = 1,8 при концентрациях 0,87–4,63 мг/л	Пациенты с болезнью коронарных артерий	Средняя концентрация креатинина в сыворотке 0,94 мг/дл	Креатинин ($r = 0,32$, $p < 0,001$); оценочное значение СКФ ($r = 0,37$, $p < 0,001$); индекс массы тела ($r = 0,15$, $p < 0,001$); мозговой натрийуретический пропептид ($r = 0,21$, $p < 0,001$); СРБ ($r = 0,15$, $p < 0,001$)	Смерть от сердечно-сосудистых причин	$ОО^7 = 1,94$, 95% ДИ, $1,59–2,37$; $ОО^8 = 3,87$, 95% ДИ, $2,33–6,62$
Исследования по сравнению цистатина С с установленными факторами сердечно-сосудистого риска							
V. Zethelius и соавт. (2008) [42]	1135 (из них 661 не имел ССЗ)	Не указано	Пожилые мужчины (средний возраст 71 год, возрастной интервал 69,4–73,6)	Не указано	Не указано	Сравнение c-statistics между моделью стратификации риска, включающей биомаркеры (цистатин С, NT-мозговой натрийуретический пропептид, тропонин I, СРБ), и моделью без биомаркеров	Смерть от сердечно-сосудистых причин (все пациенты): модель с 4 биомаркерами, c-statistics 0,766 против 0,664, $p < 0,001$. Модель с цистатином С, c-statistics 0,691 против 0,664, $p = 0,07$ Смерть от сердечно-сосудистых причин (пациенты без ССЗ): модель с 4 биомаркерами, c-statistics 0,7648 против 0,688, $p < 0,03$ Модель с цистатином С, c-статистика 0,70 против 0,688, $p = 0,45$

Примечание: ¹Содержание цистатина С во всех исследованиях было измерено с помощью усиленного частицами латекса иммунонефелометрического метода (NLatex Cystatin, Dade Behring) на нефелометре (BNII, Dade Behring).

²Здесь приведены только отношения, выраженные корреляционными тестами.

³Приведены только соотношенные по многим переменным ОО.

⁴Коронарная болезнь сердца, N-концевой мозговой натрийуретический пропептид, сердечный тропонин Т.

⁵Основные приведенные результаты относятся только к пациентам без клинических проявлений ХБП.

⁶В данном исследовании авторы не нашли линейной зависимости между уровнем цистатина С и клиническими исходами, и пороговый эффект был предложен на первое время. Результаты данного исследования должны быть подтверждены в последующих исследованиях, поскольку они отличаются от других данных, опубликованных в литературе, тем, что уровни цистатина С не имели нормального распределения. Причины таких результатов неизвестны.

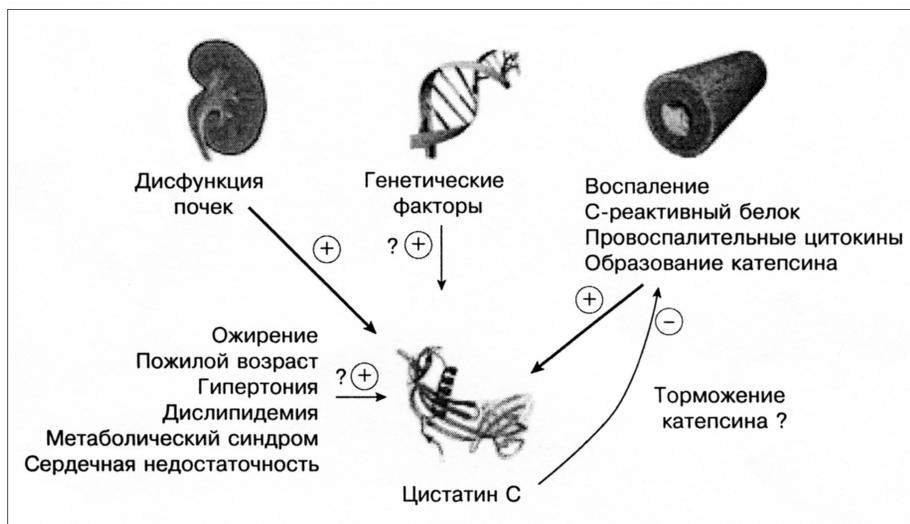
⁷Логарифмически преобразованные значения стандарта цистатина С.

⁸Верхний квартиль против I–III квартиля (объединены).

дование [35], в котором велось тщательное наблюдение хорошо обследованных пациентов, был использован критерий c-statistics для сравнения различных биомаркеров. Результаты этого исследования, однако, сходны с результатами других исследований и указывают на независимое значение концентраций цистатина С как для оценки функции почек, так и для прогнозирования риска ССЗ.

Цистатин С: маркер функции почек или воспаления и атерогенеза? Убедительным связующим звеном между повышенными концентрациями цистатина С и неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами, как об этом свидетельствует большинство исследований, является дисфункция почек. Однако ни в одном из опубликованных исследований специально не изучался вопрос, почему цистатин С является предиктором сердечно-сосудистого риска даже у пациентов с полностью нормальной функцией почек. Существенным общим ограничением многих из упомянутых в данном обзоре исследований являлось отсутствие прямого измерения СКФ. Специальное, хорошо продуманное исследование необходимо для ответа на вопрос, каким патогенетическим механизмом, отличным от дисфункции почек, можно объяснить высокую концентрацию цистатина С как прогностический признак будущего сердечно-сосудистого риска.

Воспаление, сочетающееся с атерогенными изменениями, может быть одним из механизмов, связанных с цистатином С и сердечно-сосудистым риском. Высокие концентрации цистатина С были обнаружены в сочетании с высокими концентрациями СРБ [17, 43]. Возможно, это сочетание является результатом дисфункции почек [43–46], но высказывалось предположение о том, что повышение концентрации цистатина С может быть прямо связано как с воспалением, так и с атеросклерозом [47] (см. рисунок). Имеются доказательства того, что эластолитические протеазы цистеина и их ингибиторы (важный компонент которых цистатин С) участвуют в патогенезе атеросклероза. Результаты исследований позволяют предполагать, что, скорее, не уровень в крови, а дисбаланс соотношения между протеазами и их ингибиторами определяет их влияние на сердечно-сосудистую систему [48–51]. Воспалительные цитокины, сочетающиеся с атеросклерозом, стимулируют образование лизосомальных катепсинов, и повышение концентраций в плазме цистатина С, ингибитора катепсинов, может отражать, по крайней мере частично, попытку противодействовать потенциальному повреждающему повышению эластолитической активности. В результате исследований было показано, что катепсины у человека экспрессируются в эндотелиальных, гладкомышечных клетках и макрофагах и что они участвуют в прогрессировании, образовании и разрыве атеросклеротических бляшек [48, 52–54]. Механизм реакции на этот процесс, возможно, определяется генетически [55, 56] (см. рисунок). Высокие концентрации цистатина С также сочетаются с гиперметаболическим состоянием [57, 58]. Приведены различные механизмы, вероятно ответственные за изменения концентраций цистатина С, которые могут отражать дисфункцию почек, влияние сердечной недостаточности на функцию почек как результат гипертонии и/или задержки жидкости [59–61], или поражение коронарных артерий, сочетающееся с воспалением и атеросклерозом [36]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы получить представление об истинном значении повышения концентраций цистатина С в этих различных клинических ситуациях.



Предполагаемые механизмы, связывающие дисфункцию почек, воспаление, атерогенез и сердечно-сосудистые расстройства (объяснение в тексте).

В заключение следует отметить, что повышение концентрации цистатина С предположительно служит маркером хронического поражения почек и сердечно-сосудистого риска. Если это подтвердится, роль цистатина С как раннего чувствительного маркера функции почек будет иметь важное клиническое значение. Возможно, найденный надежный метод для ранней диагностики дисфункции почек обеспечит более точное и эффективное ведение больных и разработку стратегий для стратификации сердечно-сосудистого риска и профилактики. Необходимы широкие, хорошо продуманные проспективные исследования у пациентов без дисфункции почек, чтобы полностью прояснить связь между высокими концентрациями цистатина С и риском поражения сердечно-сосудистой системы.

Участие авторов: все авторы подтвердили, что они работали над интеллектуальным содержанием статьи и принимали участие 1) в разработке концепции и плана, сборе данных или анализе и интерпретации данных, 2) написании текста, проверке интеллектуального содержания, 3) согласовании опубликованной статьи.

Отрицание авторами потенциального конфликта интересов: при поступлении статьи авторы заполнили форму «Отрицание потенциального конфликта интересов».

Работа по найму или руководство: не заявлено.

Роль консультантов: W. Koenig, Roche, GlaxoSmithKline.

Собственность: не заявлено.

Гонорар: W. Koenig, Astra Zeneca, Novartis, diaDexus, Roche.

Субсидирование исследования: W. Koenig, Dade Behring, N. Taglieri, Cardiology, St. Orsola-Malpighi Hospital, Bologna University, Bologna, Italy.

Подтверждение экспертов: не заявлено.

Роль спонсора: субсидировавшие организации не играли роли в разработке плана исследования, выборе обследованных пациентов, рассмотрении и интерпретации данных, подготовке и согласовании рукописи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Coresh J., Selvin E., Stevens L. A. et al. // J. A. M. A. – 2007. – Vol. 298. – P. 2038–2047.
2. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // Am. J. Kidney Dis. – 2002. – Vol. 39. – P. S1–S266.
3. Sarnak M. J., Levey A. S., Schoolwerth A. C. et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 2154–2169.
4. Go A. S., Chertow G. M., Fan D. et al. // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 1296–1305.

5. Anavekar N. S., McMurray J. J., Velazquez E. J. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 1285–1295.
6. Ninomiya T., Kiyohara Y., Tokuda Y. // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118. – P. 2694–2701.
7. Hsu C. Y., Chertow G. M., Curhan G. C. // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 61. – P. 1567–1576.
8. Cockcroft D. W., Gault M. H. // *Nephron.* – 1976. – Vol. 16. – P. 31–41.
9. Levey A. S., Bosch J. P., Lewis J. B. et al. // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 130. – P. 461–470.
10. Gonwa T. A., Jennings L., Mai M. L. et al. // *Liver Transplant.* – 2004. – Vol. 10. – P. 301–309.
11. Lamb E. J., Webb M. C., Simpson D. E. et al. // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2003. – Vol. 51. – P. 1012–1017.
12. Poggio E. D., Wang X., Greene T. et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 459–466.
13. Dharnidharka V. R., Kwon C., Stevens G. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 40. – P. 221–226.
14. Grubb A., Nyman U., Bjork J. et al. // *Clin. Chem.* – 2005. – Vol. 51. – P. 1420–1431.
15. Grubb A., Bjork J., Lindstrom V. et al. // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2005. – Vol. 48. – P. 153–162.
16. Abrahamson M., Dalboge H., Olafsson I. et al. // *FEBS Lett.* – 1988. – Vol. 236. – P. 14–18.
17. Knight E. L., Verhave J. C., Spiegelman D. et al. // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 65. – P. 1416–1421.
18. Stevens L. A., Schmid C. H., Greene T. et al. // *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 75. – P. 652–660.
19. Macdonald J., Marcora S., Jibani M. et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2006. – Vol. 48. – P. 712–719.
20. Stevens L. A., Coresh J., Schmid C. H. et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2008. – Vol. 51. – P. 395–406.
21. Vupputuri S., Fox C. S., Coresh J. et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2009. – Vol. 53. – P. 993–1001.
22. Roos J. F., Doust J., Tett S. E., Kirkpatrick C. M. // *Clin. Biochem.* – 2007. – Vol. 40. – P. 383–391.
23. Parikh N. I., Hwang S. J., Yang Q. et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 102. – P. 1194–1198.
24. Kannel W. B., Feinleib M., McNamara P. M. et al. // *Am. J. Epidemiol.* – 1979. – Vol. 110. – P. 281–290.
25. Muntner P., Mann D., Winston J. et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 102. – P. 54–57.
26. Bild D. E., Bluemke D. A., Burke G. L. // *Am. J. Epidemiol.* – 2002. – Vol. 156. – P. 871–881.
27. Kestenbaum B., Rudser K. D. et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 148. – P. 501–508.
28. Fried L. P., Borhani N. O., Enright P. et al. // *Ann. Epidemiol.* – 1991. – Vol. 1. – P. 263–276.
29. Shlipak M. G., Sarnak M. J., Katz R. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 2049–2060.
30. Sarnak M. J., Katz R., Stehman-Breen C. O. et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 142. – P. 497–505.
31. Shlipak M. G., Katz R., Fried L. F. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 268–271.
32. O'Hare A. M., Newman A. B., Katz R. et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 165. – P. 2666–2670.
33. Shlipak M. G., Katz R., Sarnak M. J. et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 145. – P. 237–246.
34. Ix J. H., Shlipak M. G., Chertow G. M., Whooley M. A. // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – P. 173–179.
35. Ix J. H., Shlipak M. G., Liu H. H. et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 3233–3238.
36. Koenig W., Twardella D., Brenner H., Rothenbacher D. // *Clin. Chm.* – 2005. – Vol. 51. – P. 321–327.
37. Jernberg T., Lindahl B., James S. et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 2342–2348.
38. Windhausen F., Hirsch A., Fischer J. et al. // *Clin. Chem.* – 2009. – Vol. 55. – P. 1118–1125.
39. Keller T., Messow C. M., Lubos E. et al. // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 314–320.
40. Blankenberg S., Rupprecht H. J., Bickel C. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 1605–1613.
41. Menon V., Shlipak M. G., Wang X. et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 147. – P. 19–27.
42. Zethelius B., Berglund L., Sundstrom J. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 2107–2116.
43. Shlipak M. G., Katz R., Cushman M. et al. // *Am. J. Med.* – 2005. – Vol. 118. – P. 1416; e25–e31.
44. Muntner P., Hamm L. L., Kusek J. W. et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 140. – P. 9–17.
45. Singh D., Whooley M. A., Ix J. H. et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol. 22. – P. 1087–1092.
46. Keller C., Katz R., Cushman M. et al. // *BMC Nephrol.* – 2008. – Vol. 9. – P. 9.
47. Leung-Tack J., Tavera C., Gensac M. C. et al. // *Exp. Cell Res.* – 1990. – Vol. 188. – P. 16–22.
48. Sukhova G. K., Shi G. P., Simon D. I. et al. // *J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 102. – P. 576–583.
49. Liu J., Sukhova G. K., Sun J. S. et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 1359–1366.
50. Shi G. P., Sukhova G. K., Grubb A. et al. // *J. Clin. Invest.* – 1999. – Vol. 104. – P. 1191–1197.
51. Bengtsson E., To F., Hakansson K. et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 2151–2156.
52. Oorni K., Sneek M., Bromme D. et al. // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279. – P. 34776–34784.
53. Lutgens E., Lutgens S. P., Faber B. C. et al. // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 98–107.
54. Rodgers K. J., Watkins D. J., Miller A. L. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 851–856.
55. Eriksson P., Deguchi H., Samnegard A. et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 551–557.
56. Loew M., Hoffmann M. M., Koenig W. et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 1470–1474.
57. Manetti L., Pardini E., Genovesi M. et al. // *J. Endocrinol. Invest.* – 2005. – Vol. 28. – P. 346–349.
58. Risch L., Herklotz R., Blumberg A., Huber A. R. // *Clin. Chem.* – 2001. – Vol. 47. – P. 2055–2059.
59. Maurer M. S., Burkhoff D., Fried L. P. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 972–981.
60. Lassus J., Harjola V. P., Sund R. // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 1841–1847.
61. Naruse H., Ishii J., Kawai T. et al. // *Am. J. Med.* – 2009. – Vol. 122. – P. 566–573.

Поступила 25.03.10