

СВЯЗЬ ВАРИАБЕЛЬНОГО САЙТА *rs1041981* ГЕНА ЛИМФОТОКСИНА- α С РАЗВИТИЕМ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

Шмидт Е.А.¹, Бернс С.А.^{1,3}, Жидкова И.И.¹, Макеева О.А.¹,
Гончарова И.А.¹, Нагирняк О.А.¹, Клименкова А.В.²,
Литвинова М.Н.², Барбараш О.Л.¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
г. Кемерово, Россия

² ГБУЗ Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени
академика Л.С. Барбараша», г. Кемерово, Россия

³ ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени
А.И. Евдокимова», Москва, Россия

Резюме. Лимфотоксин- α (LTA) является одним из важнейших провоспалительных цитокинов, продуцируемых на ранних стадиях сосудистых воспалительных процессов, тем самым принимая участие в формировании атеросклеротического поражения артерий и развитии ишемической болезни сердца. Функциональные изменения в гене, кодирующем продукцию LTA, могут влиять на развитие ишемической болезни сердца с неблагоприятным течением данного заболевания. Однако результаты проведенных исследований по выявлению ассоциаций варибельного сайта *rs1041981* (C-804A) гена *LTA* с развитием острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда и степенью выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий противоречивы. Целью нашего исследования явилось изучение ассоциации варибельного сайта *rs1041981* гена *LTA* с развитием неблагоприятных исходов в течение пяти лет наблюдения у пациентов, перенесших острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (ОКСбпST). В исследование было включено 178 пациентов с ОКСбпST из данных регистра, сформированного на базе Кемеровского кардиологического центра. Проведено генотипирование варибельного сайта *rs1041981* гена *LTA* методом TaqMan-проб на приборе «iCycler iQ» (BIO-RAD, США). Распределения генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие ожидаемым при равновесии Харди–Вайнберга с помощью критерия χ^2 . Установлено, что аллель А ($p = 0,02$) и генотип А/А ($p = 0,036$) варибельного сайта *rs1041981* гена *LTA* ассоциированы с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в течение пяти лет наблюдения. У пациентов с генотипом А/А варибельного сайта *rs1041981* гена *LTA* в 3,8 раза чаще

Адрес для переписки:

Шмидт Евгения Александровна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.
Тел.: 8 (3842) 64-45-71.
E-mail: e.a.shmidt@mail.ru, shmidt@kemcardio.ru

Address for correspondence:

Shmidt Evgeniya A.
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular
Diseases
650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovy Blvrd, 6.
Phone: 7 (3842) 64-45-71.
E-mail: e.a.shmidt@mail.ru, shmidt@kemcardio.ru

Образец цитирования:

Е.А. Шмидт, С.А. Бернс, И.И. Жидкова, О.А. Макеева,
И.А. Гончарова, О.А. Нагирняк, А.В. Клименкова,
М.Н. Литвинова, О.Л. Барбараш «Связь варибельного
сайта *rs1041981* гена лимфотоксина- α с развитием
неблагоприятных исходов у пациентов с острым
коронарным синдромом без подъема сегмента ST
в отдаленном периоде» // Медицинская иммунология, 2018.
Т. 20, № 1. С. 73–84. doi: 10.15789/1563-0625-2018-1-73-84
© Шмидт Е.А. и соавт., 2018

For citation:

E.A. Shmidt, S.A. Berns, I.I. Zhidkova, O.A. Makeeva,
I.A. Goncharova, O.A. Nagirnyak, A.V. Klimenkova,
M.N. Litvinova, O.L. Barbarash "Association of a
lymphotoxin- α variable site *rs1041981* with development of
long-term unfavorable outcomes in patients with acute coronary
syndrome without ST-segment elevation", *Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2018, Vol. 20, no. 1,
pp. 73–84. doi: 10.15789/1563-0625-2018-1-73-84
DOI: 10.15789/1563-0625-2018-1-73-84

развиваются неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы по сравнению пациентами, имеющими генотип А/С или С/С. Носительство аллеля А *rs1041981* гена *LTA* почти в два раза увеличивает риск развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события у пациентов с ОКСбпСТ в отдаленном периоде. С помощью метода Каплана–Мейера определено, что дожитие до первой конечной точки чаще происходило у носителей генотипа А/А *rs1041981* гена *LTA*. При объединении генотипов А/С и С/С в одну группу также наиболее значимым ($p = 0,016$) в отношении развития неблагоприятных исходов был генотип А/А *rs1041981* гена *LTA*. Таким образом, у пациентов с ОКСбпСТ аллель А и генотип А/А варибельного сайта *rs1041981* гена *LTA* ассоциированы с развитием неблагоприятных кардиоваскулярных событий в течение пятилетнего периода после индексного события.

Ключевые слова: пятилетний прогноз, ОКСбпСТ, неблагоприятный исход, варибельность генов, *rs1041981* гена лимфотоксина- α , *LTA*

ASSOCIATION OF A LYMPHOTOXIN- α VARIABLE SITE *rs1041981* WITH DEVELOPMENT OF LONG-TERM UNFAVORABLE OUTCOMES IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ST-SEGMENT ELEVATION

Shmidt E.A.^a, Berns S.A.^{a, c}, Zhidkova I.I.^a, Makeeva O.A.^a,
Goncharova I.A.^a, Nagirnyak O.A.^a, Klimenkova A.V.^b, Litvinova M.N.^b,
Barbarash O.L.^a

^a Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

^b Kemerovo L.S. Barbarash Regional Clinical Cardiac Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

^c Moscow State A.I. Evdokimov University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Abstract. Lymphotoxin- α (LTA) is a major pro-inflammatory cytokine produced at the early stages of vascular inflammation, taking part in the formation of arterial atherosclerosis and development of coronary heart disease. Functional changes in the gene encoding LTA production may influence the development of coronary heart disease with unfavorable progression. However, studies for associations between *rs1041981* (C-804A) *LTA* gene variant and development of acute cerebrovascular accidents, myocardial infarction, and severity of coronary atherosclerosis have yielded contradictory results. The purpose of our study was to investigate an association of *rs1041981* gene *LTA* with risk of adverse events within five years of follow-up in the patients with acute coronary syndrome without ST elevation ST (nonST-ACS). 178 patients with nonST-ACS from the Kemerovo Cardiology Center Registry were included into the study. Genotyping of *rs1041981* site variable *LTA* gene was performed by TaqMan technique using an “iCycler iQ” device (BIO-RAD, USA). Results: we have found that the A allele and A/A genotype polymorphism in *LTA* gene (*rs1041981*) have been associated with development of adverse cardiovascular events over five years of observation (respective p levels were 0.02 and 0.036). In patients with A/A genotype, the *rs1041981* polymorphism in *LTA* gene was associated with 3.8-fold increase in adverse cardiovascular events, compared to patients having A/C or C/C genotype. Carriage of A allele in *LTA* gene (*rs1041981*) doubles the risk of adverse cardiovascular events in patients with nonST-ACS at long observation terms. By means of Kaplan-Meier method, we have determined that survival to the first endpoint occurred more often in carriers of the genotype A/A of *LTA* gene (*rs1041981*). The A/A genotype of *LTA* gene (*rs1041981*) proved to be more significant ($p = 0.016$) for development of adverse outcomes, when combining the patients with A/C and C/C genotypes. One may draw a conclusion that A allele and A/A genotype of *rs1041981* *LTA* polymorphism is associated with development of adverse cardiovascular events during the five-year period following the index event in patients with nonST-ACS.

Keywords: five-year prognosis, nonST-ACS, adverse events, variable gene sites, *rs1041981* gene *LTA*

Сокращения: АГ — артериальная гипертония; АНК — артерии нижних конечностей; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; ИМТ — индекс массы тела; КА — коронарная артерия; КАГ — коронароангиография; КК-МВ — МВ изофермент креатинкиназы; ККТ — композитные конечные точки; КШ — коронарное шунтирование; НС — нестабильная стенокардия; ОКС — острый коронарный синдром; ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ОР — относительный риск; ОСН — острая сердечная недостаточность; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; СД 2 типа — сахарный диабет; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ТП — трепетание предсердий; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ФП — фибрилляция предсердий; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; ЭКГ — электрокардиография; ЭХОКГ — эхокардиография; GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events; *LTA* — ген лимфотоксина-α; MRDRD — Modification of diet in renal disease; Q_{0,25} — 25-й квартиль; Q_{0,75} — 75-й квартиль; Syntax Score — Systematic Coronary Risk Evaluation.

Введение

Наиболее распространенной причиной госпитализации пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) является острый коронарный синдром (ОКС), причем в большей степени — ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) [16]. Больные ОКСбпST представляют гетерогенную по прогнозу группу: у одних данное заболевание может протекать весьма благоприятно, у других же — сопровождаться высокой смертностью. Актуальным в настоящее время является вопрос о прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов при ОКСбпST, при этом знание генетических факторов имеет важное прогностическое значение.

Лимфотоксин-α (*LTA*) является одним из важнейших провоспалительных цитокинов, продуцируемых на ранних стадиях сосудистых воспалительных процессов, тем самым принимая участие в формировании атеросклеротического поражения артерии и развитии ИБС [2]. Атерогенные эффекты *LTA* связаны с активацией некоторых хемокинов (RANTES, IP-10, MCP-1, BLC, SLC, ELC) и молекул клеточной адгезии (VCAM, ICAM, E-selectin, MAdCAM-1) в эндотелиальных клетках [8].

Функциональные изменения в гене, кодирующем продукцию *LTA*, могут влиять на развитие

воспаления в стенке сосудов и, тем самым, повышать приверженность носителя к атеросклеротическому поражению и развитию ИБС с неблагоприятным течением данного заболевания. Однако результаты проведенных исследований по выявлению ассоциаций варибельного сайта *rs1041981* (C-804A) *LTA* с развитием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), инфаркта миокарда (ИМ) и степенью выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА) противоречивы. По результатам одних исследований, варибельный сайт *rs1041981* гена *LTA* не ассоциирован с коронарным атеросклерозом и развитием ИМ [4, 5, 10, 11, 17], в ряде других публикаций показано, что аллель 804A ассоциирован с острыми формами ИБС [7, 9, 12, 13, 14]. Учитывая значительное количество публикаций, освещающих неблагоприятную роль носительства аллеля А варибельного сайта *rs1041981* гена *LTA*, целесообразно изучение влияния данного гена с неблагоприятным течением ИБС.

Цель исследования — изучение ассоциации варибельного сайта *rs1041981* гена *LTA* с развитием неблагоприятных исходов в течение пяти лет наблюдения у пациентов, перенесших острый коронарный синдром без подъема сегмента ST.

Материалы и методы

С 2009 года в Научно-исследовательском институте комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний на базе МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер» создан регистр, в который включались пациенты с ОКСбпST. За период с 15.01.2009 по 28.12.2009 в регистр включено 415 последовательно госпитализированных пациентов с ОКСбпST. Критериями включения участников исследования являлись: 1) подписанная пациентом форма информированного согласия на участие в исследовании; 2) возраст старше 18 лет; 3) возникшие в течение 48 часов до госпитализации Q-необразующий ИМ или нестабильная стенокардия (НС). Критерием исключения явился ОКСбпST, осложнившийся чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или коронарное шунтирование (КШ), а также наличие острых или обострение хронических воспалительных заболеваний, почечной и печеночной недостаточности, заболеваний легких и онкологической патологии. Протокол данного исследования одобрен локальным этическим комитетом. Схема обследования пациентов включала: сбор анамнеза и жалоб, объективный осмотр кардиолога, в последующем записывалась электрокардиография (ЭКГ) в 16 отведениях на скорости 50 мм/с, определялись в крови кардиоспецифические маркеры тропонин-Т, МВ

изофермент креатинфосфокиназы (КФК-МВ), показатели общего и биохимического анализов крови, осуществлялся контроль показателей системной гемодинамики, проводилось эхокардиографическое (ЭХОКГ) исследование с определением зон гипо- и акинезии, фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). В случае подписания информированного согласия пациенту проводилась диагностическая коронарография (КАГ) с последующим ЧКВ по показаниям. В условиях стационара все пациенты при отсутствии противопоказаний получали антикоагулянтную, антиагрегантную терапию, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины, диуретики, блокаторы медленных кальциевых каналов, антагонисты верошпирона.

Всего в группу пациентов с известным 5-летним прогнозом вошло 385 пациентов, из них 56,8% были мужчинами, медиана возраста составила 61 (55; 69) лет. Соотношение диагнозов ИМбпСТ/НС при выписке имели 50,9/49,1%. У 141 пациента (36,62%) в анамнезе имелся постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), у 47 пациентов (12,21%) — ОНМК, 301 (78,18%) пациент имел до включения в регистр стенокардию длительностью два или более месяца. Реваскуляризация ранее проводилась у 60 пациентов (15,6%), из них у 23 (5,9%) — КШ и у 37 (9,6%) — ЧКВ. Сахарный диабет 2 го типа (СД 2 типа) был выявлен у 74 (19,2%), артериальная гипертензия (АГ) — у 346 (89,9%) пациентов. Индекс массы тела (ИМТ) $> 25 \text{ кг/м}^2$ на момент поступления был выявлен у 305 (69,2%) пациентов, 156 человек (40,5%) имели стаж курения. Для проведения генотипирования была сформирована выборка пациентов ($n = 178$) не отличающаяся от общей группы. Характеристика исследуемых групп пациентов по основным клинико-анамнестическим критериям приведена в таблице 1.

Забор крови для определения генетических маркеров производился в течение госпитального периода на 10-13 сутки от момента поступления в стационар. Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) выделялась из лейкоцитов крови модифицированным методом фенол/хлороформной экстракции по Т. Маниатис и соавт. [1]. Генотипирование проводили методом TaqMan-проб на приборе “iCycler iQ” (BIO-RAD, США). Полимеразная цепная реакция для TaqMan-генотипирования выполнялась согласно инструкции Applied Biosystems, США. Распределения генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие ожидаемым при равновесии Харди–Вайнберга с помощью критерия χ^2 .

Неблагоприятным исходом считали госпитализации с НС, ИМ, ОНМК и смерть от любых

причин и объединяли понятием «композиционная конечная точка» (ККТ). Наличие ККТ отслеживали с момента выписки из стационара. Семь пациентов умерли на стационарном этапе. Поэтому не вошли в дальнейший анализ. В зависимости от наличия неблагоприятного исхода были сформированы 2 группы: группа I ($n = 178$) — пациенты с наличием ККТ и группа II ($n = 200$) — пациенты без развития ККТ в течение пяти лет наблюдения.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA 8.0 for Windows фирмы StatSoft (США), MedCalc Version 16.2.1 фирмы Softwa (Бельгия). Качественные показатели представлены в виде частот и процентов. Количественные показатели представлены в виде медианы с указанием квартильного размаха в скобках ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). Сравнение двух групп по количественному признаку проводилось с помощью U-критерия Манна–Уитни. При сравнении групп по качественному показателю использовалось построение таблиц сопряженности с последующим расчетом χ^2 Пирсона. Для прогнозирования выживаемости использовался метод Каплана–Мейера. Рассчитывался относительный риск (ОР) с 95% доверительным интервалом (95%ДИ). Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне двусторонней статистической значимости (p) менее 0,05.

Результаты

В течение 60 месяцев после выписки из стационара у 178 (47,1%) из 378 пациентов зарегистрировано развитие одной и более конечных точек (КТ). Общая смертность за 60 месяцев наблюдения составила 61 (15,8%) человек, 7 (1,8%) умерли на госпитальном этапе от ИМ, 54 пациента (14,0%) — в течение последующих 60 месяцев, из них 39 (72,2% от умерших) от сердечно-сосудистых заболеваний. За 60 месяцев у 52 (13,8%) человек развился ИМ. У 29 (7,7%) пациентов произошло развитие ОНМК, у 101 (26,7%) пациента были госпитализации с НС. Самая высокая смертность (6,5%), и максимальное число госпитализаций с ИМ (41,1%) и НС (49,6%) были отмечены в течение первых 12 месяцев.

По результатам проведенного анализа пациенты с неблагоприятным исходом были значимо старше, чаще имели ПИКС и проведенное КШ в анамнезе, более высокий балл по шкале GRACE при поступлении в стационар по сравнению с пациентами, характеризующимися благоприятным исходом. У пациентов с наличием ККТ значимо чаще диагностировались ишемические изменения по ЭКГ при поступлении и более низкая ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами из группы бла-

ТАБЛИЦА 1. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЩЕЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ С ОКС_нST И ГРУППЫ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ

TABLE 1. COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF GENERAL nonST-ACS GROUP, AND GENOTYPED PATIENTS

Характеристики Characteristics	Общая группа, General group with nonST-ACS n = 385	Группа генотипирования, Genotyped patients with nonST-ACS n = 178	p
Мужчины, n (%) Males, n (%)	222 (57,7)	95 (53,4)	0,34
Возраст, Ме (Q_{0,25}-Q_{0,75}), лет Age, Mediane (Q _{0,25} -Q _{0,75}), years	61 (55; 69)	60 (54; 69)	0,87
Диагноз при выписке ИМ, n (%) Diagnosis of myocardial infarction, n (%)	196 (50,9)	84 (48,3)	0,41
Застойная ХСН в анамнезе, n (%) Congestive heart failure in history, n (%)	65 (16,9)	27 (15,2)	0,61
Стенокардия в анамнезе, n (%) Stable angina pectoris, n (%)	303 (78,1)	135 (75,8)	0,27
ПИКС, n (%) Postinfarction cardiosclerosis, n (%)	141 (36,6)	61 (34,3)	0,59
ОНМК в анамнезе, n (%) Ischemic stroke in history, n (%)	47 (12,2)	26 (14,6)	0,43
АГ в анамнезе, n (%) Arterial hypertension, n (%)	346 (89,9)	156 (87,6)	0,43
СД 2 типа, n (%) Type 2 diabetes, n (%)	74 (19,2)	30 (16,9)	0,5
ЧКВ в анамнезе, n (%) Percutaneous Coronary Intervention in history, n (%)	37 (9,61)	15 (8,4)	0,65
КШ в анамнезе, n (%) Coronary Artery Bypass Graft in history, n (%)	23 (5,9)	10 (5,6)	0,87
Курение, n (%) Smoker, n (%)	156 (40,5)	65 (36,5)	0,37
Класс ОЧН по Killip II-IV, n (%) Acute heart failure Killip II-IV, n (%)	20 (5,2)	9 (5,1)	0,94
ИМТ > 25 кг/м², n (%) Body mass index > 25 kg/m ² , n (%)	305 (79,2)	134 (75,3)	0,29
Синусовый ритм на ЭКГ, n (%) Sinus rhythm, n (%)	339 (88,1)	157 (88,2)	0,96
Ишемические изменения ЭКГ, n (%) Ischemic changes on an electrocardiogram, n (%)	223 (57,9)	96 (53,9)	0,37
ФВ ЛЖ, Ме (Q_{0,25}-Q_{0,75}), % Left ventricular ejection fraction, Me (Q _{0,25} -Q _{0,75}), %	58 (50; 63)	59 (51; 62)	0,43
ФВ ЛЖ ≤ 40%, n (%) Left ventricular ejection fraction, ≤ 40%, n (%)	43 (10,4)	17 (9,6)	0,58
СКФ MDRD, Ме (Q_{0,25}-Q_{0,75}), мл/мин/1,73 м² Glomerular filtration MDRD, Me (Q _{0,25} -Q _{0,75}), ml/min/1,73 m ²	67,9 (55,7; 82,3)	65,4 (54,8; 78,9)	0,95
Шкала GRACE, Ме (Q_{0,25}-Q_{0,75}), балл Risk GRACE, Me (Q _{0,25} -Q _{0,75}), points	99 (83; 120)	100 (79; 120)	0,56

Примечание. ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ОЧН – острая сердечная недостаточность; СКФ – скорость клубочковой, фильтрации; MDRD – Modification of diet in renal disease, формула расчета СКФ; шкала GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events.

Note. MDRD, Modification of diet in renal disease; GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events.

ТАБЛИЦА 2. ИСХОДНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТИРИСТИКА В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ С ОКС_нST В ЗАВИСИМОСТИ ОТ 5-ЛЕТНЕГО ИСХОДА

TABLE 2. CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS WITH nonST-ACS IN GROUPS WITH DIFFERENT 5-YEARS OUTCOMES

Параметры Characteristics	Группы Groups		p
	ККТ за 5 лет (I) 5-year adverse events (I) n = 178	Благоприятный исход (II) Favorable outcome (II) n = 200	
Пол мужской, n (%) Male, n (%)	78 (56,18)	118 (59,0)	0,58
Возраст, Ме (Q _{0,25} -Q _{0,75}), лет Age, Mediane (Q _{0,25} -Q _{0,75}), years	62 (57; 70)	60 (53; 67)	0,003
Диагноз ИМ при выписке, n (%) Diagnosis of myocardial infarction, n (%)	80 (44,94)	92 (46,0)	0,84
ПИКС, n (%) Postinfarction cardiosclerosis, n (%)	82 (46,07)	55 (27,5)	0,0001
ОНМК в анамнезе, n (%) Ischemic stroke in history, n (%)	23 (12,92)	23 (11,5)	0,67
ЧКВ в анамнезе, n (%) PCI in history, n (%)	20 (11,2)	17 (8,5)	0,37
КШ в анамнезе n (%) Coronary Artery Bypass Graft in history, n (%)	17 (9,55)	6 (3,0)	0,008
СД 2 типа, n (%) Type 2 diabetes, n (%)	38 (21,35)	33 (16,5)	0,23
ХСН в анамнезе, n (%) Congestive heart failure in history, n (%)	34 (19,1)	28 (14,00)	0,18
АГ, n (%) Arterial hypertension, n (%)	162 (91,01)	179 (89,5)	0,62
Стенокардия в анамнезе, n (%) Stable angina pectoris, n (%)	145 (81,46)	152 (76,00)	0,2
Курение, n (%) Smoker, n (%)	69 (38,76)	83 (42,0)	0,59
ФП/ТП, n (%) Atrial fibrillation, n (%)	25 (14,04)	19 (9,5)	0,17
ИМТ, Ме (Q _{0,25} -Q _{0,75}), кг/м ² Body mass index, Me (Q _{0,25} -Q _{0,75}), 25 kg/m ²	28,7 (25,24; 32,65)	29,0 (25,51; 32)	0,88
ИМТ > 25 кг/м ² , n (%) Body mass index > 25 kg/m ² , n (%)	137 (76,97)	160 (80,0)	0,47
Риск GRACE, Ме (Q _{0,25} -Q _{0,75}), балл Risk GRACE, Me (Q _{0,25} -Q _{0,75}), points	104 (88; 123)	94 (79; 115)	< 0,0001
Ишемические изменения по ЭКГ, n (%) Ischemic changes on an electrocardiogram, n (%)	112 (62,9)	105 (52,5)	0,04
ФВ ЛЖ, Ме (Q _{0,25} -Q _{0,75}), % Left ventricular ejection fraction, Me (Q _{0,25} -Q _{0,75}), %	54 (47; 63)	61 (53; 64)	0,0002
ФВ ЛЖ ≤ 40%, n (%) Left ventricular ejection fraction, ≤ 40%, n (%)	24 (13,48)	16 (8,00)	0,008

Параметры Characteristics	Группы Groups		p
	ККТ за 5 лет (I) 5-year adverse events (I) n = 178	Благоприятный исход (II) Favorable outcome (II) n = 200	
СКФ по формуле MDRD, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$), мл/мин/1,73 м ² Glomerular filtration MDRD, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$), ml/min/1,73 m ²	67,71 (54,78; 80,64)	68,74 (57,58; 84,25)	0,36
Killip II-IV, n (%)	12 (6,74)	6 (3,00)	0,088
Характеристики коронарного русла Characteristics of coronary artery			
КАГ госпитально, n (%) Coronaroangiography in hospital period, n (%)	138 (77,53)	159 (79,5)	0,64
Число пораженных КА, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$) Number of coronary artery with stenoses, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)	2 (2; 3)	3 (1; 3)	0,67
Поражение КА > 50%, n (%) Coronary artery with stenoses > 50%, n (%)	115 (83,3)	132 (83,02)	0,78
Поражение ствола ЛКА > 50%, n (%) Stenosis of trunk LCA > 50%, n (%)	13 (9,42)	10 (6,29)	0,31
ЧКВ госпитально, n (%) PCI in hospital period, n (%)	62 (44,93)	74 (37,0)	0,66
Syntax Score, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$), балл Syntax Score, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$), points	13 (6; 22)	12 (3; 21)	0,45
SYNTAX Высокий балл (n = 22), n (%) Средний балл (n = 34), n (%) Низкий балл (n = 81), n (%) SYNTAX High score (n = 22), n (%) Middle score (n = 34), n (%) Low score (n = 81), n (%)	9 (6,52) 15 (10,87) 84 (60,87)	13 (8,18) 19 (11,95) 94 (59,12)	0,81

Примечание. Шкала Syntax Score – Systematic Coronary Risk Evaluation; ЛКА – ствол левой коронарной артерии; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Note. Syntax Score, Systematic Coronary Risk Evaluation; LCA, left coronary artery; PCI, percutaneous coronary intervention.

гоприятного прогноза. Частота проведения КАГ и ЧКВ на госпитальном этапе не различалась у пациентов исследуемых групп. По остальным клинико-анамнестическим характеристикам пациенты исследуемых групп достоверно не различались между собой (табл. 2).

Далее был проведен анализ ассоциации распространности генотипов и аллелей исследуемого варибельного сайта rs1041981 гена LTA с развитием ККТ и отдельно со смертельным исходом, ИМ, НС, ОНМК, развившихся в течение пяти лет наблюдения. В таблице 3 представлена распространенность генотипов и аллелей варибельного сайта rs1041981 гена LTA для смертельного исхода, ККТ и отдельных КТ.

Выявлена ассоциация аллеля А (p = 0,02) и генотипа А/А (p = 0,036) варибельного сайта rs1041981 гена LTA с развитием ККТ. Установлено, что у пациентов с генотипом А/А варибельного сайта rs1041981 гена LTA в 3,8 раза чаще развивалась ККТ по сравнению пациентами, имеющими генотип А/С или С/С. Носительство аллеля А rs1041981 гена LTA почти в два раза увеличивает риск развития ККТ у пациентов с ОКСбпСТ в отдаленном периоде. В отношении других КТ статистически значимых ассоциаций выявлено не было в связи с малым количеством пациентов в группах. С помощью метода Каплана–Мейера определено, что дожитие до первой КТ чаще

ТАБЛИЦА 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОГО САЙТА rs1041981 ГЕНА LTA В ЗАВИСИМОСТИ ОТ 5-ЛЕТНЕГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ ОКСбнСТ

TABLE 3. DISTRIBUTION OF LTA GENE POLYMORPHISM (rs1041981): ALLELES AND GENOTYPES IN PATIENTS WITH nonST-ACS WITH DIFFERENT 5-YEARS OUTCOMES

Генотипы, аллели Genotypes and alleles	ККТ Overall adverse events		ОР (95%ДИ) OR (95% confidence interval)	Смерть Death		ИМ Myocardial infarction		ОНМК Ischemic stroke		НС Unstable angina	
	наличие, n (%) yes, n (%)	отсут- ствие, n (%) no, n (%)		наличие, n (%) yes, n (%)	отсут- ствие, n (%) no, n (%)	наличие, n (%) yes, n (%)	отсут- ствие, n (%) yes, n (%)	наличие, n (%) yes, n (%)	отсут- ствие, n (%) no, n (%)	наличие, n (%) yes, n (%)	отсут- ствие, n (%) no, n (%)
AA	12 (15,79)	4 (4,71)	3,8 (1,1-12,3)	3 (12)	13 (9,22)	2 (12,5)	14 (9,66)	1 (10)	15 (9,93)	7 (16,67)	4 (4,71)
AC	35 (46,05)	37 (43,53)	1,1 (0,59-2,06)	12 (48)	62 (43,97)	11 (68,75)	61 (42,07)	3 (30)	69 (45,7)	18 (42,86)	37 (43,53)
CC	29 (38,16)	44 (51,67)	0,57 (0,31-1,08)	10 (40)	66 (46,81)	3 (18,75)	70 (48,28)	6 (60)	67 (44,47)	17 (40,48)	44 (51,76)
p	0,036			0,79		0,07		0,6		0,07	
A	59 (38,82)	45 (26,47)	1,76 (1,19-12,39)	18 (36)	88 (31,21)	15 (46,88)	89 (30,69)	5 (25)	99 (32,78)	32 (38,1)	45 (26,47)
C	93 (61,18)	125 (73,53)	0,57 (0,59-2,06)	32 (64)	194 (68,79)	17 (53,12)	201 (69,31)	15 (75)	203 (67,22)	52 (61,9)	125 (63,53)
p	0,02			0,45		0,06		0,47		0,06	

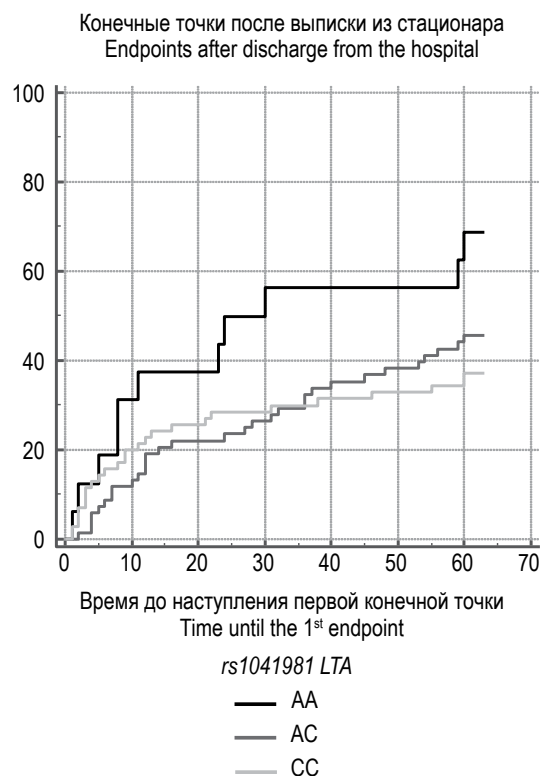


Рисунок 1. Анализ Каплана–Мейера для разных генотипов (A/A, A/C, C/C) варибельного сайта *rs1041981* гена *LTA*

Примечание. В качестве события взята ККТ, время – месяцы до наступления первой КТ. Logrank test: $p = 0,0564$.

Figure 1. Kaplan–Meier analysis for different genotypes (A/A, A/C, C/C) of the variable *LTA* site *rs1041981*

Note. Endpoint is taken as an event; Time, time of the 1st endpoint. Logrank test: $p = 0.0564$.

происходило у носителей генотипа A/A *rs1041981* гена *LTA* (рис. 1).

При объединении генотипов A/C и C/C в одну группу также наиболее значимым ($p = 0,016$) в отношении развития ККТ был генотип A/A *rs1041981* гена *LTA* (рис. 2).

Обсуждение

Частота развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий за пятилетний период наблюдения у больных ОКСбпСТ в нашем исследовании была сопоставима с таковой в европейских исследованиях [3, 15, 18]. Наряду с такими известными предикторами неблагоприятного прогноза как старший возраст, ПИКС, высокий балл по шкале GRACE и сниженная ФВ ЛЖ в нашем исследовании определена неблагоприятная роль генотипа A/A варибельного сайта *rs1041981* гена *LTA* в отношении развития неблагоприятного исхода в течение пяти лет наблюдения после индексного ОКС. Полученные результаты согласуются с исследованием PROSPER (5804 пациен-

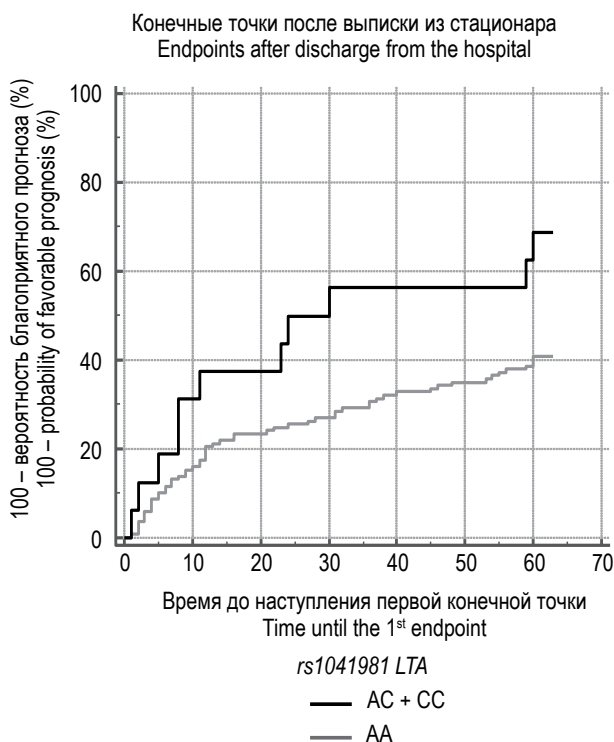


Рисунок 2. Анализ Каплана–Мейера для генотипов A/A и A/C+С/С варибельного сайта *rs1041981* гена *LTA*

Примечание. В качестве события взята ККТ, время – время наступления первой КТ). Logrank test: $p = 0,016$.

Figure 2. Kaplan–Meier analysis for A/A and A/C+С/С of *rs1041981 LTA* gene polymorphism

Note. Endpoint is taken as an event; Time, time of the 1st endpoint). Logrank test: $p = 0.016$.

та), где у носителей аллеля А гена *LTA* достоверно чаще регистрировалась ККТ и ОНМК, особенно у мужчин [14]. Laxton R. и соавт. (2005) описали связь между варибельным сайтом С-804А и выраженностью атеросклероза КА [6]. Носители аллеля А, по их данным, имели риск более тяжелого атеросклеротического поражения. Более того, такая тенденция наблюдалась только у мужчин. В Японии также выявлена взаимосвязь атеросклеротического поражения КА и аллеля А *rs1041981* гена *LTA* у лиц старшей возрастной независимо от пола [5]. В то время как в исследовании Liu Y. (2011) частота аллеля С в контрольной группе и группе коронарного атеросклероза достоверно не отличалась, генотип СС варибельного сайта С-804А достоверно чаще встречался в группе больных с поражением КА [8].

Данные об ассоциации аллеля А с развитием ИМ были представлены в 2002 году Ozaki K. и соавт.: риск развития ИМ у гомозигот А/А превышал в 1,78 раза таковой в группе носителей генотипа С/С и гетерозигот А/С [9]. Частота ал-

леля А полиморфизма С-804А для европейцев составляет 0,30 (95%ДИ: 0,27-0,33), что значительно меньше таковой в контрольной группе японцев — 0,37 (0,34-0,40), а также в группе пациентов с ИМ — 0,41 (0,38-0,44). Таким образом, носители аллеля А варибельного сайта С-804А имеют предрасположенность к развитию острых форм ИБС [13]. Похожие данные были получены и в другом исследовании [12]. В 2014 году опубликованы данные метаанализа, основанного на данных 15 исследований, проведенных в различных популяциях. В общей сложности проанализировано 22 549 больных ИМ и 16 105 здоровых людей. По результатам данного анализа аллель А *rs1041981* (С804А) ассоциирован с повышенным риском развития ИМ [7]. При длительном наблюдении (в течение 3,5 лет) за пациентами старшей возрастной группы аллель А варибельного сайта *rs1041981* гена *LTA* ассоциировался с развитием неблагоприятного коронарного события (смерть или нелетальный ИМ) и/или ОНМК [14], похожие данные получены и в нашем исследовании. Из представленных выше данных можно сделать вывод о достаточном количестве результатов, подтверждающих ассоциацию аллеля А с неблагоприятным прогнозом у пациентов после ОКСбпСТ. Механизм данной взаимосвязи можно объяснить тем, что указанный ген кодирует выработку в организме провоспалительного цитокина — лимфотоксина- α , играющего важную роль в процессе неспецифического воспаления и принимающего участие в развитии атеросклероза КА, а также влияющего на нестабильное течение ИБС.

Следует отметить, что в ряде исследований взаимосвязи между варибельным сайтом *rs1041981* и развитием ОНМК, ИМ и коронарным атеросклерозом выявлено не было. Так, в исследовании, опубликованном в 2004 году Yamada A. и соавт., не получено ассоциаций *rs1041981* как с развитием ИМ, так и с большинством ФР развития ИБС [17]. По результатам других работ, аллельный вариант данного гена также не показал связи с коронарным атеросклерозом или ИМ [4, 10, 11]. В исследовании Ikeda S. ассоциации варибельного сайта *rs1041981* с ИМ также выявлено не было [5]. Несмотря на это накоплено достаточное количество научных данных для того, чтобы учитывать данный генетический маркер в определении прогноза пациентов с ОКСбпСТ.

Заключение

Таким образом, пациенты с ОКСбпСТ, безусловно, являются группой риска в отношении развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий, в том числе — в отдаленном периоде, что и определяет проведение более тщательных исследований, направленных на уточнение прогноза у данной категории пациентов. У пациентов с ОКСбпСТ аллель А и генотип А/А варибельного сайта *rs1041981* гена *LTA* ассоциированы с развитием неблагоприятных кардиоваскулярных событий в течение пятилетнего периода после индексного события. Использование комплексного подхода в прогнозировании, когда наряду с традиционными факторами риска применяются более тонкие генетические маркеры, позволяет улучшить качество определения прогноза в отдаленном периоде у пациентов с ОКСбпСТ.

Список литературы / References

1. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование. М.: Мир, 1984. 480 с. [Maniatis T., Fritsch E.E., Sambrook J. Methods of genetic engineering. Molecular cloning]. Moscow: World, 1984. 480 p.
2. Asselbergs F.W., Pai J.K., Rexrode K.M., Hunter D.J., Rimm E.D. Effects of lymphotoxin- α gene and galectin-2 gene polymorphisms on inflammatory biomarkers, cellular adhesion molecules and risk of coronary heart disease. *Clin. Sci. (Lond.)*, 2007, Vol. 112, no. 5, pp. 291-298.
3. Bassan F., Bassan R., Esporcatte R., Santos B., Tura B. Very long-term prognostic role of admission BNP in non-ST segment elevation acute coronary syndrome. *Arq. Bras. Cardiol.*, 2016, Vol. 106, no. 3, pp. 218-225.
4. Hagiwara N., Kitazono T., Kamouchi M., Kuroda J., Ago T., Hata J., Ninomiya T., Ooboshi H., Kumai Y., Yoshimura S., Tamaki K., Fujii K., Nagao T., Okada Y., Toyoda K., Nakane H., Sugimori H., Yamashita Y., Wakugawa Y., Kubo M., Tanizaki Y., Kiyohara Y., Ibayashi S., Iida M. Polymorphisms in the lymphotoxin alpha gene and the risk of ischemic stroke in the Japanese population. The Fukuoka Stroke Registry and the Hisayama Study. *Cerebrovasc. Dis.*, 2008, Vol. 25, no. 5, pp. 417-422.
5. Ikeda S., Tanaka N., Arai T., Chida K., Muramatsu M., Sawabe M. Polymorphisms of LTA, LGALS2, and PSMA6 genes and coronary atherosclerosis: a pathological study of 1503 consecutive autopsy cases. *Atherosclerosis*, 2012, Vol. 221, no. 2, pp. 458-460.
6. Laxton R., Pearce E., Kyriakou T., Ye S. Association of the lymphotoxin- α gene Thr26Asn polymorphism with severity of coronary atherosclerosis. *Genes. Immun.*, 2005, Vol. 6, no. 6, pp. 539-541.
7. Li N., Liu R., Zhai H., Yin Y., Zhang J., Xia Y. Polymorphisms of the LTA gene may contribute to the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *PLoS ONE*, 2014, Vol. 9, no. 3, e92272. doi: 10.1371/journal.pone.0092272.

8. Liu Y., Sheng H., Lu L., Wu Z., Chen Q., Xiao H., Jin W. Haplotype-based association of four lymphotoxin-alpha gene polymorphisms with the risk of coronary artery disease in Han Chinese. *Tohoku J. Exp. Med.*, 2011, Vol. 224, no. 2, pp. 119-125.
9. Ozaki K., Tanaka T. Genome-wide association study to identify SNPs conferring risk of myocardial infarction and their functional analyses. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2005, Vol. 62, no. 16, pp. 1804-1813.
10. Saade S., Cazier J.B., Ghassibe-Sabbagh M., Youhanna S., Badro D.A., Kamatani Y., Hager J., Yeretzian J.S., El-Khazen G., Haber M., Salloum A.K., Douaihy B., Othman R., Shasha N., Kabbani S., el Bayeh H., Chammass E., Farrall M., Gauguier D., Platt D.E., Zalloua P.A. Large scale association analysis identifies three susceptibility loci for coronary artery disease. *PLoS ONE*, 2011, Vol. 6, no. 12, e29427. doi: 10.1371/journal.pone.0029427.
11. Shiffman D., Ellis S.G., Rowland C.M., Malloy M.J., Luke M.M., Iakoubova O.A., Pullinger C.R., Cassano J., Aouizerat B.E., Fenwick R.G., Reitz R.E., Catanese J.J., Leong D.U., Zellner C., Sninsky J.J., Topol E.J., Devlin J.J., Kane J.P. Identification of four gene variants associated with myocardial infarction. *Am. J. Hum. Genet.*, 2005, Vol. 77, no. 4, pp. 596-605.
12. Tanaka T., Ozaki K. Inflammation as a risk factor for myocardial infarction. *J. Hum. Genet.*, 2006, Vol. 51, pp. 595-604.
13. The PROCARDIS Consortium. A trio family study showing association of the lymphotoxin-alpha N26 (804A) allele with coronary artery disease. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2004, Vol. 12, no. 9, pp. 770-774.
14. Trompet S., de Craen A.J., Slagboom P., Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B., Bollen E.L., Buckley B.M., Ford I., Gaw A., Macfarlane P.W., Packard C.J., Stott D.J., Westendorp R.G., Jukema J.W. Lymphotoxin-alpha C804A polymorphism is a risk factor for stroke. The PROSPER study. *Exp. Gerontol.*, 2008, Vol. 43, no. 8, pp. 801-805.
15. Vagnarelli F., Taglieri N., Ortolani P., Norscini G., Cinti L., Bacchi Reggiani M.L., Marino M., Lorenzini M., Bugani G., Corsini A., Semprini F., Nanni S., Tricoci P., De Palma R., Rapezzi C., Melandri G. Long-term outcomes and causes of death after acute coronary syndrome in patients in the Bologna, Italy, Area. *Am. J. Cardiology*, 2015, Vol. 115, no. 2, pp. 171-177.
16. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J.-P., Cremer J., Falk V., Filippatos G., Hamm C., Head S.J., Jüni P., Kappetein A.P., Kastrati A., Knuuti J., Landmesser U., Laufer G., Neumann F.-J., Richter D.J., Schauerte P., Uva M.S., Stefanini G.G., Taggart D.P., Torracca L., Valgimigli M., Wijns W., Witkowski A. 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) APCI. *Eur. Heart J.*, 2014, Vol. 35, no. 37, pp. 2541-2619.
17. Yamada A., Ichihara S., Murase Y., Kato T., Izawa H., Nagata K., Murohara T., Yamada Y., Yokota M. Lack of association of polymorphisms of the lymphotoxin alpha gene with myocardial infarction in Japanese. *J. Mol. Med. (Berl.)*, 2004, Vol. 82, no. 7, pp. 477-483.
18. Zhang B., Shen D.P., Zhou X.C., Liu J., Huang R.C., Wang Y.E., Chen A.M., Zhu Y.R., Zhu H. Long-term prognosis of patients with acute non-ST-segment elevation myocardial infarction undergoing different treatment strategies. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 2015, Vol. 128, no. 8, pp. 1026-1031.

Авторы:

Шмидт Е.А. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Бернс С.А. — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово; профессор кафедры внутренних болезней ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», Москва, Россия

Authors:

Shmidt E.A., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Circulation Pathology, Division of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Berns S.A., PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Circulation Pathology, Division of Polyvascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; Professor, Chair of Internal Medicine, Moscow State A.I. Evdokimov University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Жидкова И.И. — к.м.н., врач-кардиолог, научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Макеева О.А. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, старший научный сотрудник лаборатории популяционной генетики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Гончарова И.А. — к.б.н., научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Нагирняк О.А. — младший научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Клименкова А.В. — к.м.н., заведующая приемным отделением ГБУЗ Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», г. Кемерово, Россия

Литвинова М.Н. — кардиолог ГБУЗ Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», г. Кемерово, Россия

Барбараш О.Л. — д.м.н., член-корр. РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Zhidkova I.I., PhD (Medicine), Cardiologist, Research Associate, Laboratory of Circulation Pathology, Division of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Makeeva O.A., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Genomic Medicine, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Goncharova I.A., PhD (Biology), Research Associate, Laboratory of Genomic Medicine, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Nagirnyak O.A., Junior Research Associate, Laboratory of Circulation Pathology, Division of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Klimenkova A.V., PhD (Medicine), Head, Admission Department, Kemerovo L.S. Barbarash Regional Clinical Cardiac Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

Litvinova M.N., Cardiologist, Kemerovo L.S. Barbarash Regional Clinical Cardiac Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

Barbarash O.L., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Director, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Поступила 04.05.2017

Отправлена на доработку 21.06.2017

Принята к печати 18.07.2017

Received 04.05.2017

Revision received 21.06.2017

Accepted 18.07.2017