

ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.127-005.8-036.8:616.151.5

DOI: 10.15275/kreatkard.2016.04.02

Прогнозирование осложнений инфаркта миокарда в течение одного года наблюдения с применением генетических полиморфизмов

А.А. Иноземцева¹, В.В. Кашталап¹, Л.А. Гордеева², Е.С. Каган³, О.Л. Барбараш¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; Сосновый бульвар, 6, г. Кемерово, 650002, Российская Федерация;

² ФГБУН «Институт экологии человека Сибирского отделения Российской академии наук»; Ленинградский просп., 10, г. Кемерово, 650000, Российская Федерация;

³ ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный университет»; ул. Красная, 6, г. Кемерово, 650043, Российская Федерация

Иноземцева Анастасия Анатольевна, аспирант, науч. сотр., e-mail: nastya060988@yandex.ru;

Кашталап Василий Васильевич, доктор мед. наук, заведующий лабораторией;

Гордеева Людмила Александровна, канд. биол. наук, заведующий лабораторией;

Каган Елена Сергеевна, канд. технич. наук, доцент;

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор

Цель. Создание шкалы оценки риска развития неблагоприятного годового прогноза у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* (ИМп*ST*) с использованием клинических, лабораторных и генетических параметров.

Материал и методы. Обследованы 358 пациентов, поступивших с ИМп*ST* давностью не более 24 ч. Помимо рутинных общеклинических методов обследования пациентам проведены расчет баллов по шкалам риска TIMI, CADILLAC, GRACE, а также генотипирование полиморфизмов *APOA1* (rs670), *APOA5* (rs662799), *APOE* (rs429358, rs7412), *LPL* (rs328), *CETP* (rs5882), *ACE* (rs4341, rs4343). Через год оценен прогноз, который считался неблагоприятным в случае развития смерти, повторного инфаркта миокарда, наличия повторных госпитализаций в связи с клиникой прогрессирующей стенокардии и декомпенсации хронической сердечной недостаточности.

Результаты. Проведен анализ клинических, анамнестических, лабораторных, генетических факторов, влияющих на прогноз и с помощью бинарной логистической регрессии создана новая шкала. Установлено, что для прогнозирования неблагоприятного годового прогноза у пациентов с ИМ существующие шкалы малоэффективны, тогда как новая шкала, включающая клинические (наличие сахарного диабета), лабораторные (концентрация липопротеинов низкой плотности) и генетические показатели (полиморфизмы генов *APOA1*, *APOA5*, *APOE*, *ACE*, *CETP* и *LPL*), обладает высокой прогностической способностью (AUC=0,77).

Заключение. Использование новой шкалы возможно для оценки отдаленного прогноза и повышения эффективности вторичной профилактики у пациентов с ИМп*ST*.

Ключевые слова: инфаркт миокарда; генетические полиморфизмы; прогнозирование осложнений; атеросклероз.

Forecasting the myocardial infarction complications during one year applying genetic polymorphisms

А.А. Inozemtseva¹, V.V. Kashtalap¹, L.A. Gordeeva², E.S. Kagan³, O.L. Barbarash¹

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Sosnovyy bul'var, 6, Kemerovo, 650002, Russian Federation;

² Institute of Human Ecology of the Siberian Branch of the Russian Academy Sciences; Leningradskiy prospekt, 10, Kemerovo, 650000, Russian Federation;

³ Kemerovo State University; ulitsa Krasnaya, 6, Kemerovo, 650043, Russian Federation

Inozemtseva Anastasiya Anatol'evna, Postgraduate, Research Associate, e-mail: nastya060988@yandex.ru;

Kashtalap Vasilij Vasil'evich, MD, DM, Chief of Laboratory;

Gordeeva Lyudmila Aleksandrovna, PhD of Biol. Sci., Chief of Laboratory;

Kagan Elena Sergeevna, PhD of Tech. Sci., Associate Professor;

Barbarash Ol'ga Leonidovna, MD, DM, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director

Objective. To form a new risk scale of adverse annual prognosis in *ST*-elevation myocardial infarction (STEMI) patients using clinical, laboratory and genetic parameters.

Material and methods. 358 patients with STEMI of less than 24 hours were examined. Besides routine clinical methods of examination the risk scores were calculated by TIMI, CADILLAC, GRACE risk scales, and genotyping of following polymorphisms was performed: *APOA1* (rs670), *APOA5* (rs662799), *APOE* (rs429358, rs7412), *LPL* (rs328), *CETP* (rs5882), *ACE* (rs4341, rs4343). A year later the adverse cases were analyzed which were: death, recurrent myocardial infarction, repeated hospitalization due to progressing of ischemic heart disease and chronic heart failure decompensation.

Results. The analysis of clinical, medical history, laboratory, genetic factors influencing the prognosis and using binary logistic regression new scale is created. It was revealed that existing scales are not effective enough for prognosis of adverse annual events in patients after STEMI, whereas the new scale including clinical, laboratory and genetic indicators possesses a high prognostic ability (AUC=0.77).

Conclusion. Using the new scale is possible to estimate the annual prognosis and increase the secondary preventive efficiency.

Keywords: myocardial infarction; genetic polymorphisms; prediction complications; atherosclerosis.

Вопросы оценки прогноза при ишемической болезни сердца (ИБС) и при ее отдельных формах, в частности при инфаркте миокарда с подъемом сегмента *ST* (ИМп*ST*) остаются крайне актуальными. В последние десятилетия достигнуты колоссальные успехи в диагностике и лечении ИМ. Однако среди множества шкал и критериев оценки риска четко не определены те, которые максимально влияют на прогноз.

В многочисленных исследованиях показано, что дискретное определение риска, основанное на оценке только одного показателя, не актуально ввиду своей низкой прогностической значимости [1]. Этот факт предопределяет разработку многофакторных моделей оценки риска. В ранее проведенных исследованиях было установлено, что сочетание не только клинических, но и лабораторных, инструментальных критериев оценки риска обладает большей предсказательной силой [2].

Одной из наиболее распространенных и простых систем, рекомендованных к использованию в клинической практике Всемирным научным сообществом кардиологов, является шкала TIMI RiskScore, со-

зданная на основании результатов исследования TIMI II В. Данная шкала получила широкую распространенность благодаря простоте использования и хорошей прогностической способности [3]. В исследовании S. Littnerova et al., посвященном сравнению предсказательной способности шести основных шкал, используемых для оценки риска неблагоприятного исхода ИМ, показана хорошая прогностическая способность шкалы TIMI в течение 1 года [4]. Однако данная шкала была разработана только для оценки риска развития смерти в течение 30 дней после ИМ и первоначально была рекомендована для пациентов, подвергающихся тромболитической терапии (ТЛТ). Также не исключена возможность вариабельности прогностической способности шкалы в зависимости от демографических, социальных, экономических условий жизни пациентов с развившимся ИМ.

Шкала CADILLAC, разработанная в 2005 г., позволяет оценить риск смерти в течение 30 дней от развития ИМ или через 1 год с высокой эффективностью прогнозирования – площадь под ROC-кривой 0,83 и 0,79 соответственно [5]. Однако дан-

ная шкала имеет несколько существенных ограничений: возможность ее использования только у пациентов, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), а также стратификация риска только летального исхода, тогда как оценка риска развития осложнений остается неосвоенной.

В 2006 г. в результате многоцентрового исследования GRACE, включавшего 43 810 пациентов, была разработана одноименная шкала. Данная прогностическая модель превзошла по предсказательной способности все существующие до нее шкалы. Площадь под ROC-кривой для оценки госпитальной летальности составила 0,82 [6].

Среди принципиальных преимуществ данной модели перед всеми существующими шкалами следует отметить возможность оценки риска не только летальности, но и рецидива ИМ и универсальность модели. Ее можно применять у всех пациентов с острым коронарным синдромом независимо от метода реперфузии миокарда. Однако с универсальностью шкалы GRACE связана ее гиперчувствительность. Практически все пациенты с ИМпST автоматически попадают в группу высокого риска, так как априори имеют элевацию сегмента ST по электрокардиограмме (ЭКГ). В связи с этим разграничения пациентов по степени риска осложнений в такой большой и разнородной группе не происходит. Еще одним недостатком данной шкалы является невозможность прогнозирования риска неблагоприятных исходов в отдаленном периоде, данная модель создана для оценки госпитального прогноза и риска развития неблагоприятного исхода в течение 6 мес после ИМ.

Ввиду вышеуказанных ограничений вопрос эффективной стратификации риска остается открытым.

В последние десятилетия активно разрабатывается возможность использования генетических полиморфизмов в диагностике различных мультифакториальных за-

болеваний. Это стало возможным после полной расшифровки генома в 2003 г., а также благодаря изобретению методики частичного секвенирования генома. В настоящее время для диагностики ИБС изучено более тысячи полиморфизмов. Однако ни в одной из существующих шкал не используются генетические полиморфизмы, как один из критериев оценки риска неблагоприятного прогноза ИМ.

Целью настоящего исследования стало создание принципиально новой шкалы оценки риска развития неблагоприятного годового прогноза у пациентов с ИМпST с использованием клинических, лабораторных и генетических параметров.

Материал и методы

В течение 2010 г. на базе Кемеровского кардиологического диспансера действовал электронный регистр острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСпST). Критериями включения в регистр были следующие:

- наличие ИМпST, подтвержденного стандартными критериями: ангинозный болевой синдром продолжительностью 20 мин и более или его эквиваленты, подъем сегмента ST на 1 мм и более как минимум в двух смежных отведениях с реципрокной депрессией сегмента ST электрокардиограммы (ЭКГ) или впервые возникшая полная блокада левой ножки пучка Гиса, диагностически значимое повышение кардиоспецифических ферментов: миоглобиновой фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) и тропонина T;
- длительность симптомов не более чем 24 ч до поступления в стационар;
- подписанное пациентом информированное согласие.

Критериями исключения являлись: наличие тяжелой соматической патологии (острой или хронической почечной, печеночной недостаточности, хронических заболеваний легких, заболеваний щитовидной железы, аутоиммунных заболеваний); ОКС, возникший в результате проведения

ЧКВ или операции аортокоронарного шунтирования; нежелание участвовать в генетическом исследовании.

В данное исследование из общего регистра были включены 358 пациентов с ИмпST, средний возраст – $61,8 \pm 11$ лет, из них 128 (35,8%) женщин и 230 (64,2%) мужчин.

Схема обследования включала: сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр врачом-кардиологом, запись ЭКГ, определение уровня кардиоспецифических ферментов крови, контроль показателей системной гемодинамики, проведение эхокардиографии с определением сократительной способности сердца, а также локализации зон а- и гипокинезии, проведение цветового дуплексного сканирования экстракраниальных артерий для определения наличия некоронарного атеросклероза, а также проведение генетического тестирования. Дополнительно всем пациентам определяли уровни гемоглобина, креатинина, общего холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов и глюкозы крови. Всем пациентам в кратчайшие сроки проводили определение дальнейшей тактики реваскуляризации. Большинству пациентов – 246 (68%) проведено ЧКВ на симптомзависимой арте-

рии; ТЛТ проведена у 37 (10%) пациентов. Реваскуляризация миокарда не проводилась в случае наличия технических ограничений вследствие коронарной анатомии, наличия противопоказаний к ЧКВ и ТЛТ. Клинико-anamнестическая характеристика группы представлена в таблице 1.

Для комплексной оценки влияния полиморфизмов на прогноз после ИМ были отобраны и прогенотипированы 6 полиморфизмов: *APOA1* (rs670), *APOA5* (rs662799), *APOE* (rs429358, rs7412), *LPL* (rs328), *CETP* (rs5882), *ACE* (rs4341, rs4343); 5 из них отвечают за липидный обмен и 1 – за регуляцию артериального давления. В ранее проведенных исследованиях найдены связи этих полиморфизмов не только с развитием ИМ, но и с его тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом [7]. В 2000-х годах неоднократно проводились попытки систематизации имеющихся знаний о генах-кандидатах сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с использованием базы HuGENet, в результате были выявлены 16 генов синтропии ССЗ, в том числе указанные выше полиморфизмы. Следует отметить, что только для этих генов были найдены связи со всеми семью формами, составляющими синтропию сердечно-сосудистого континуума [8]. Именно поэтому

Таблица 1

Клинико-anamнестические данные

Показатель	Число больных, n (%)
Постинфарктный кардиосклероз	74 (21)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	28 (8)
Стенокардия в анамнезе	208 (58)
Хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК до развития ИМ	32 (9)
Ранее выявленный периферический атеросклероз	36 (10)
ЧКВ в анамнезе	22 (6)
АКШ в анамнезе	2 (1)
Артериальная гипертензия	266 (74)
Гиперхолестеринемия	202 (56)
Семейный анамнез ИБС	138 (38)
Избыточная масса тела (ИМТ $25,0 \text{ кг/м}^2$ и более)	144 (40)
Курение в настоящее время	126 (35)
Сахарный диабет	44 (12)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

исследование этих генов является приоритетным. Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из лейкоцитов крови проводили с помощью фенол-хлороформной экстракции с последующим осаждением этанолом. Хранение биообразцов осуществляли при температуре -20°C . Амплификацию проводили с помощью системы детекции полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Через год у 308 (86%) пациентов был оценен прогноз. В течение данного периода наблюдения умерли 12 (3,4%) пациентов, в том числе по причине сердечно-сосудистых заболеваний – 8 (2,2%) больных. Повторный ИМ развился у 22 (6,1%), острое нарушение мозгового кровообращения – у 2 (0,6%), прогрессирующая стенокардия отмечалась у 46 (12,8%) больных, декомпенсации хронической сердечной недостаточности за год наблюдения зарегистрировано не было. Отсроченная реваскуляризация – АКШ или ЧКВ была проведена у 31 (10,1%) пациента.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программ SPSS 17.0 и Statistica 8.0 для Windows (StatSoft, США). Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). При построении прогностической модели использовали регрессионный анализ в виде бинарной логистической регрессии. Учитывали площадь под ROC-кривой. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

С целью комплексной оценки влияния генотипа на годовой прогноз пациента для каждого из исследуемых полиморфизмов были рассчитаны относительные частоты неблагоприятного исхода (прогностические коэффициенты), характеризующие риск наступления осложнений в течение года (табл. 2).

В качестве показателя, характеризующего комплексную оценку риска на основании генотипа пациента, был выбран по-

Таблица 2

Прогностические коэффициенты, характеризующие риск развития осложнений через 1 год после ИМ

Гены	Генотипы	Прогностические коэффициенты
APOA5 rs662799	TT	0,223301
	TC	0,236842
	CC	0,230769
APOA1 rs670	GG	0,252874
	GA	0,188679
	AA	0,214286
APOE rs429358+ rs7412	E3/E3	0,195876
	E3/E4	0,482759
	E4/E4	0,25
	E2/E3	0,052632
	E2/E4 E2/E2	0 0
CETP rs5882	GA	0,269841
	AA	0,181818
	GG	0,285714
LPL rs328	CC	0,244094
	CG	0,153846
	GG	0
ACE rs4341+4343	DD	0,289474
	ID	0,211765
	II	0,193548

казатель, характеризующий средний риск по генотипу, рассчитываемый по формуле:

$$R = \frac{1}{n \sum P_i},$$

где P_i – неблагоприятный исход, n – количество случаев.

Данный показатель был включен в группу факторов, предположительно влияющих на развитие осложнений через год. Помимо него в группу факторов были введены: возраст, семейный анамнез ИБС, наличие артериальной гипертензии и сахарного диабета, гиперхолестеринемия в анамнезе, курение, повышение маркеров некроза миокарда в крови, класс сердечной недостаточности по Killip, фракция выброса

левого желудочка при поступлении, скорость клубочковой фильтрации, уровень общего холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов крови при поступлении, наличие реваскуляризации миокарда в остром периоде ИМ, тяжесть поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX и применен регрессионный анализ. Метод пошагового включения оставил в качестве факторов, влияющих на возможность осложнений через год, наличие сахарного диабета, комплексную оценку риска на основе генотипа и концентрацию липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Основные результаты анализа представлены в таблице 3.

Используя регрессионные коэффициенты, представленные в столбце 2, на основании значений трех отобранных факторов вероятность развития осложнений через 1 год можно рассчитать по формуле:

$$P(Y = \frac{1}{X_1, X_2, X_3}) = \frac{1}{1 + e^{-(-10,082 + 34,955 \times X_1 + 0,196 \times X_2 + 1,597 \times X_3)}}$$

Оценка адекватности модели с помощью ROC-анализа показала, что модель обладает хорошей прогностической способностью (площадь под ROC-кривой составила 0,77, см. рисунок)

Для повышения первоначального качества классификации на основании данных ROC-анализа, исследуя значения чувствительности и специфичности для различных

порогов отсечения, был выбран новый порог, равный 0,212. Изменяя порог чувствительности с 0,5 до 0,212, чувствительность модели была увеличена до 71,4%. При этом специфичность модели снизилась до 69,5%. Таким образом, классификация пациентов осуществлялась по правилу: если вероятность возможного наступления осложнений через год ниже 0,212, то прогноз для пациента будет благоприятным; в противном случае – неблагоприятным.

Для качественной оценки риска были введены следующие интервалы (табл. 4).

При сопоставлении прогностических способностей разработанной шкалы с существующими шкалами TIMI, GRACE, CADILLAC у исследуемой группы пациентов видно, что новая шкала с использованием генетических маркеров превосходила существующие шкалы по прогностической способности. Так, наибольшей предсказательной способностью в оценке годового прогноза на исследуемой выборке обладала шкала TIMI, однако и ее прогностическая значимость значительно уступает новой шкале. Площадь под ROC-кривой составила всего лишь 0,24. Данные представлены в таблице 5.

Схожие данные получены в исследовании E.A. Scruth et al.: шкала GRACE обладает большей предиктивной способностью для прогнозирования риска госпитальных осложнений, а TIMI – для оценки прогноза через 1 год после ИМ [9].

Таблица 3

Основные результаты бинарной логистической регрессии для прогноза развития осложнений через 1 год после ИМ

Показатель	B (коэффициент регрессии)	SE (стандартная ошибка)	Wald (статистика Вальда)	Sig (уровень значимости)	Exp(B)
Комплексная оценка на основе генотипа пациента (X ₁)	34,955	9,257	14,258	0,0001	1,517E15
Концентрация ЛПНП (X ₂)	0,196	0,099	3,92	0,048	1,217
Наличие сахарного диабета (X ₃) (0 – отсутствие; 1 – наличие)	1,597	0,638	6,258	0,012	4,938
Константа	-10,082	2,282	19,514	0,0001	0,0001

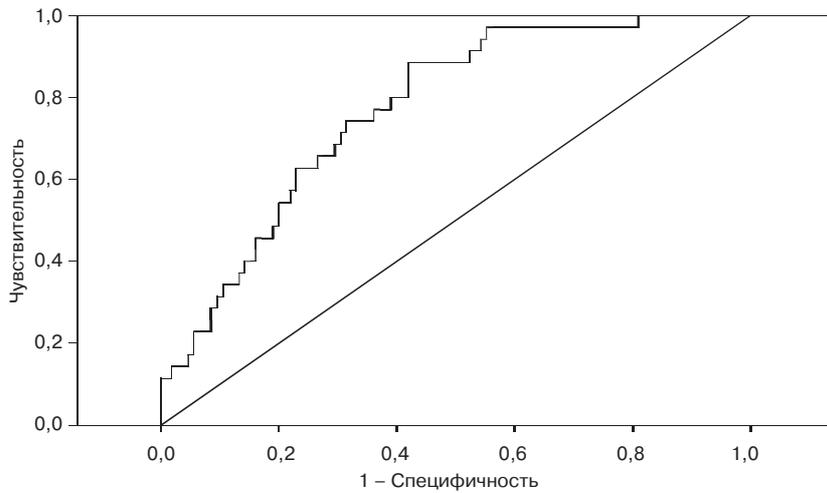


График ROC-кривой для модели бинарной логистической регрессии, прогнозирующей вероятность развития осложнений через 1 год после ИМ

Таблица 4

Интервалы прогнозируемой вероятности для качественной оценки риска развития осложнений через 1 год после ИМ

Интервалы вероятности развития осложнений через 1 год	Качественные оценки риска наступления осложнений через 1 год	Доля пациентов, вероятность развития осложнений которых попала в данный диапазон, %	
		без осложнений через 1 год	с осложнениями через 1 год
[0–0,16]	Низкий	47,6	11,4
[0,16–0,46]	Средний	42,4	57,2
[0,46–1]	Высокий	10,0	31,4

Таблица 5

Прогностические возможности известных шкал риска в оценке риска развития осложнений через 1 год после ИМ в исследуемой группе больных

Шкалы	Площадь под ROC-кривой	Значения χ^2
TIMI	0,24 [0,17; 0,33]	26,3
GRACE	0,24 [0,17; 0,31]	3,6
CADILLAC	0,18 [0,12; 0,25]	3,7

Однако если в оценке госпитального прогноза данные шкалы показывают высокую прогностическую способность, то для оценки отдаленного прогноза они чаще всего неэффективны. Схожие данные получены в исследовании О.В. Мальцевой и соавт.: шкалы GRACE и TIMI оказались неэффективными в прогнозировании смерти и рецидива ИМ [10].

При разработке собственной модели прогнозирования в настоящей работе учи-

тывались не только факторы, вошедшие в шкалы TIMI, GRACE, CADILLAC, но и ряд дополнительных показателей. Следует отметить, что самая высокая прогностическая значимость наблюдалась именно при сочетании клинических, лабораторных и генетических маркеров неблагоприятного риска. По данным мировой литературы, аддитивный вклад каждого из факторов риска выше, чем оценка каждого критерия отдельно [11, 12].

На настоящий момент, согласно общемировой базе HuGENet, связь с ИМ показана для 874 генетических полиморфизмов, а с ИБС — для 1149. Любой отдельный однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) объясняет только 1–8% от общего риска заболевания в популяции, что, на первый взгляд, кажется незначительным, но аддитивный эффект нескольких таких факторов может составлять 20–70% общего риска, обусловленного генетическими факторами [12]. Однако использование только генетических маркеров неблагоприятного исхода нелогично и малоэффективно. В исследовании S. Humphries et al. найдено, что для улучшения предсказательной способности существующих шкал оценки риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий необходимы всего 12 ОНП с частотой «рискового» генотипа 10% или 3 ОНП с частотой в популяции 30% для аналогичного увеличения предсказательной силы [11]. Исследователями был сделан вывод о том, что использование небольшого количества полиморфных генетических вариантов в совокупности с традиционными критериями оценки риска будет достаточным для идентификации индивидов с высоким риском заболевания.

Заключение

В настоящем исследовании была построена именно такая модель прогнозирования. С помощью внедрения такого мультифакториального подхода можно добиться разработки эффективной стратегии прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после перенесенного ИМ [12]. Внедрение генетических полиморфизмов в стандартные модели оценки риска позволит более точно идентифицировать группу высокого сердечно-сосудистого риска для рационализации и повышения эффективности вторичной профилактики.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Литература

1. D'Ascenzo F., Biondi-Zoccai G., Moretti C., Bollati M. et al. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemp. Clin. Trials*. 2012; 33: 507–14.
2. Зыков М.В., Кашталап В.В., Зыкова Д.С., Каретникова В.Н., Тавлуева Е.В., Коломыцева И.С. и др. Прогнозирование осложнений инфаркта миокарда в течение одного года наблюдения. *Сибирский медицинский журнал*. 2011; 4: 41–6.
3. Morrow D.A., Antman E.M., Charlesworth A. et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction. A convenient, bedside substudy. *Circulation*. 2000; 102: 2031–7.
4. Littnerova S., Kala P., Jarkovsky J. et al. GRACE Score among six risk scoring systems (CADILLAC, PAMI, TIMI, Dynamic TIMI, Zwolle) demonstrated the best predictive value for prediction of long-term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction. *PLoS One*. 2015; 10: 2137–48.
5. Halkin A., Singh M., Nikolsky E. et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. The CADILLAC Risk Score. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2005; 45: 1397–405.
6. Fox K.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J. et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006; 333: 1091–8.
7. Иноземцева А.А., Кашталап В.В., Гордеева Л.А., Усольцева Е.Н., Груздева О.В., Барбараш О.Л. Роль генетических полиморфизмов нарушений липидного обмена и артериальной гипертензии в оценке тяжести и госпитального прогноза инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. *Атеросклероз*. 2015; 4: 25–32.
8. Пузырев В.П., Степанов В.А., Макеева О.А. Синтропные гены болезней сердечно-сосудистого континуума. *Медицинская генетика*. 2009; 3: 31–8.
9. Scruth E.A., Cheng E., Worrall-Carter L. Risk score comparison of outcomes in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs*. 2013; 12: 330–6.
10. Мальцева О.В., Сафиуллина З.М., Шалаев С.В. Использование дифференцированного подхода в стратификации риска у больных ОКСбпСТ с применением различных прогностических моделей. *Уральский медицинский журнал*. 2011; 10: 17–21.
11. Humphries S.E., Cooper J.A., Talmud P.J., Miller G.J. Candidate gene genotypes, along with conventional risk factors assessment, improve estimation of coronary heart disease risk in healthy UK men. *Clin. Chem*. 2007; 53: 8–16.

12. Broadbent H.M., Peden J.F., Lorkowski S. et al. Susceptibility to coronary artery disease and diabetes is encoded by distinct, tightly linked SNPs in the ANRIL locus on chromosome 9p. *Hum. Mol. Genet.* 2008; 17: 806–14.
- References**
1. D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G., Moretti C., Bollati M. et al. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemp. Clin. Trials.* 2012; 33: 507–14.
 2. Zykov M.V., Kashtalap V.V., Zykova D.S., Karetnikova V.N., Tavlyeva E.V., Kolomyceva I.S. Predicting of myocardial infarction complications within one-year follow-up. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2011; 4: 41–6 (in Russ.).
 3. Morrow D.A., Antman E.M., Charlesworth A. et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction. A convenient, bedside substudy. *Circulation.* 2000; 102: 2031–7.
 4. Littnerova S., Kala P., Jarkovsky J. et al. GRACE Score among six risk scoring systems (CADILLAC, PAMI, TIMI, Dynamic TIMI, Zwolle) demonstrated the best predictive value for prediction of long-term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction. *PLoS One.* 2015; 10: 2137–48.
 5. Halkin A., Singh M., Nikolsky E. et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. The CADILLAC Risk Score. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 1397–405.
 6. Fox K.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J. et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ.* 2006; 333: 1091–8.
 7. Inozemtseva A.A., Kashtalap V.V., Gordeeva L.A., Usol'tseva E.N., Gruzdeva O.V., Barbarash O.L. The role of genetic polymorphisms of the lipid metabolism and hypertension in the assessment of severity and hospital prognosis of myocardial infarction with ST-segment elevation. *Ateroskleroz.* 2015; 4: 25–32 (in Russ.).
 8. Puzyrev V.P., Stepanov V.A., Makeeva O.A. Sintropic genes of heart diseases. *Meditsinskaya genetika.* 2009; 3: 31–8 (in Russ.).
 9. Scruth E.A., Cheng E., Worrall-Carter L. Risk score comparison of outcomes in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* 2013; 12: 330–6.
 10. Mal'tseva O.V., Safiullina Z.M., Shalaev S.V. Using differentiated approach to risk stratification in patients with non-STEMI using different predictive models. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal.* 2011; 10: 17–21 (in Russ.).
 11. Humphries S.E., Cooper J.A., Talmud P.J., Miller G.J. Candidate gene genotypes, along with conventional risk factors assessment, improve estimation of coronary heart disease risk in healthy UK men. *Clin. Chem.* 2007; 53: 8–16.
 12. Broadbent H.M., Peden J.F., Lorkowski S. et al. Susceptibility to coronary artery disease and diabetes is encoded by distinct, tightly linked SNPs in the ANRIL locus on chromosome 9p. *Hum. Mol. Genet.* 2008; 17: 806–14.

Поступила 06.12.2016