

Ложкина Н. Г.¹, Хасанова М. Х.¹, Куимов А. Д.¹,
Цыганкова О. В.¹, Рагино Ю. И.², Максимов В. Н.², Воевода М. И.²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Новосибирск;

²ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины», Новосибирск

МНОГОФАКТОРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОТДАЛЕННЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ БЕЗ СТОЙКОГО ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST

Ключевые слова: острый коронарный синдром, высокочувствительный С-реактивный протеин, генетические маркеры, многофакторное прогнозирование.

Ссылка для цитирования: Ложкина Н. Г., Хасанова М. Х., Куимов А. Д., Цыганкова О. В., Рагино Ю. И., Максимов В. Н., Воевода М. И. Многофакторное прогнозирование отдаленных исходов у пациентов, перенесших острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST. Кардиология 2017;57(8):28–33.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка годичного прогноза острого коронарного синдрома (ОКС) без подъема сегмента ST (ОКСбпST) путем построения математической нелинейной регрессионной модели для оптимизации реабилитации, вторичной профилактики и персонализированного подхода к лечению. **Материал и методы.** В исследование были включены 135 пациентов с ОКСбпST (94 мужчины и 41 женщина, средний возраст $59,1 \pm 6,1$ года), госпитализированных в ГКБ № 1 Новосибирска в течение 2010 г. Диагноз ОКС устанавливали по совокупности критериев, разработанных Европейским обществом кардиологов и Американской коллегией кардиологов (2000 г.). Всем пациентам во время пребывания в стационаре и в течение года после выписки проводили стандартную медикаментозную терапию ОКС согласно национальным и международным рекомендациям. Пациентам было проведено клинико-инструментальное исследование по следующей программе: клинический осмотр, электрокардиография, эхокардиография, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, исследование воспалительных цитокинов и молекулярно-генетические исследования. В работе было определено влияние каждого из исследованных показателей на вероятность неблагоприятного годового прогноза методами корреляционного и факторного анализа. **Результаты.** Получена математическая модель многофакторного прогнозирования отдаленных (годовых) неблагоприятных и благоприятных исходов ОКСбпST. Модель включает определение возраста пациента в годах, наличия или отсутствия у пациента тахикардии при поступлении, класс острой сердечной недостаточности по классификации Killip >II, угрожающих жизни пароксизмальных тахикардий, а также концентрации высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови и генотипа СТ по полиморфному варианту rs1376251 гена TAS2R50. **Заключение.** Применение предложенной модели многофакторного прогнозирования отдаленных исходов ОКСбпST позволяет повысить точность прогнозируемого события, так как она разработана на основе исследования показателей у российских пациентов и учитывает активность субклинического воспаления атеросклероза и генотип пациента. Формула расчета вероятности неблагоприятного исхода показывает, с каким весовым множителем тот или иной фактор влияет на вероятность неблагоприятного исхода. Модель проста в использовании и позволяет персонализировать вторичную профилактику, что будет способствовать снижению суммарного риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ОКСбпST.

Lozhkina N. G.¹, Khasanova M. H.¹, Kuimov A. D.¹,
Tsygankova O. V.¹, Ragino Yu. I.², Maksimov V. N.², Voevoda M. I.²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Research Institute of therapy and preventive medicine, Novosibirsk, Russia

MULTIFACTORIAL PROGNOSTICATION OF REMOTE OUTCOMES IN PATIENTS WITH NON-ST ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME

Keywords: acute coronary syndrome; high-sensitivity C-reactive protein; genetic markers; multifactorial prognostication.

For citation: Lozhkina N. G., Khasanova M. H., Kuimov A. D., Tsygankova O. V., Ragino Yu. I., Maksimov V. N., Voevoda M. I. Multifactorial Prognostication of Remote Outcomes in Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. Kardiologiia 2017;57(8):28–33.

SUMMARY

Aim. Creation of a mathematical nonlinear regression model for prognostication of 1 year outcomes after non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMI ACS) for optimization of rehabilitation, secondary prevention, and personalized approach to treatment. **Material and methods.** We included in this study 135 patients with confirmed NSTEMI ACS (mean age 59.1 ± 6.1 years,

94 men and 41 women) admitted to hospital № 1 in Novosibirsk during 2010. During hospitalization and 1 year after discharge these patients received standard medical therapy. All patients underwent clinical and instrumental examination which included electrocardiography, echocardiography, Holter ECG monitoring. Program of clinical investigation also included determination of levels of inflammatory cytokines and molecular genetic studies. Effect of each of studied parameters on the probability of unfavorable one year prognosis was assessed by methods of correlation and factor analysis. *Results.* The constructed mathematical model of multifactor prognostication of 1 year unfavorable or favorable outcomes after NSTEMI ACS included patient's age in years, presence of tachycardia at admission, Killip class >II, life-threatening paroxysmal tachyarrhythmias, as well as serum concentration of high-sensitivity C-reactive protein and CT genotype of a polymorphic variant rs1376251 of TAS2R50 gene. *Conclusion.* The use of the proposed model of multivariate prognostication of 1 year outcomes of NSTEMI ACS allows to improve the accuracy of events prediction, as it is based on data from Russian patients and takes into account the activity of subclinical inflammation and genotype of the patient. The model is simple to use and allows to personalize secondary prevention, which will facilitate lowering of total cardiovascular risk in these patients.

Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (ОКСбпST) на электрокардиограмме (ЭКГ), согласно данным многочисленных регистров, встречается чаще, чем ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST), и составляет примерно 3 случая на 1000 населения [1, 2]. Смертность у пациентов с ОКСбпST в отдаленном периоде (более 6 мес) превышает таковую у пациентов с ОКСпST. Это объясняется тем, что подгруппа больных с ОКСбпST является гетерогенной по своему составу, в нее чаще попадают женщины, пациенты более старшего возраста, с микрососудистой стенокардией, имеющие в анамнезе острый инфаркт миокарда (ОИМ), сахарный диабет (СД) [3]. В этой группе чаще, чем при подъеме сегмента ST на ЭКГ, диагноз ОКС исключается в процессе обследования и наблюдения [4, 5]. В связи с этим пациенты с ОКСбпST нуждаются в качественном и научно обоснованном прогнозировании отдаленных исходов заболевания для индивидуального подхода к лечению и вторичной профилактики [6–9].

Цель исследования: оценка годичного прогноза ОКСбпST путем построения математической нелинейной регрессионной модели для оптимизации реабилитации, вторичной профилактики и персонализированного подхода к лечению.

Материал и методы

Исследование было проведено в рамках Программы совместных научно-исследовательских работ «НИИТПМ» и ГБОУ ВПО «НГМУ» Минздрава России. Проведение исследования было одобрено локальным Этическим комитетом. Все пациенты заполняли форму информированного согласия на участие в исследовании.

В исследование были включены 135 пациентов с ОКСбпST (94 мужчины и 41 женщина, средний возраст $59,1 \pm 6,1$ года), госпитализированных в ГКБ № 1 Новосибирска в течение 2010 г. Средний возраст мужчин составил $56,2 \pm 5,2$ года, женщин – $62,1 \pm 5,3$ года. Диагноз ОКС устанавливали по совокупности критериев, разработанных Европейским обществом кардиологов и Американской коллегией кардиологов (2000 г.).

Всем пациентам в госпитальном периоде и в течение года после выписки проводили стандартную медикаментозную терапию ОКС согласно национальным и международным рекомендациям; 53 (39,3%) больным выполняли ангиопластику со стентированием симптоматической артерии, 82 (60,7%) – медикаментозное лечение без чрескожного коронарного вмешательства. Всем пациентам проведено клинико-инструментальное исследование по следующей программе: клинический осмотр, электрокардиография, эхокардиография (ЭхоКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ). Кроме того, методом иммуноферментного анализа у пациентов определяли концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) в сыворотке крови, интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 β), α -фактора некроза опухоли, общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ТГ. Оценивали генетические маркеры: различные варианты генотипов по полиморфным вариантам rs499818 (хр. 6), rs619203 гена ROS1, rs10757278 и rs1333049 (хр. 9), rs1376251 гена TAS2R50, rs2549513 (хр. 16), rs4804611 гена ZNF627 и rs17465637 гена MIAF3. Генетические маркеры были отобраны по результатам международных полногеномных ассоциативных исследований, подтвердивших ассоциацию этих однонуклеотидных последовательностей с ишемической болезнью сердца (ИБС) [10–12].

Для исследования влияния перечисленных факторов (всего 150) на вероятность неблагоприятного годового прогноза использовали данные по 109 больным (76 мужчин и 33 женщины), для которых имелись результаты по всем из приведенных ранее исследованных показателей.

Из всех показателей путем корреляционного и факторного анализа были отобраны 6: возраст в годах, частота сердечных сокращений (ЧСС) при поступлении выше 100 уд/мин, острая сердечная недостаточность (ОСН) по классификации Killip >II класса, наличие угрожающих жизни пароксизмальных тахикардий

(желудочковые и предсердные), концентрация вч-СРБ и генотип СТ по полиморфному варианту rs1376251 гена TAS2R50. Эти показатели имели статистически значимые высокие коэффициенты парной корреляции с вероятностью неблагоприятного исхода и слабую корреляцию между собой. Остальные показатели не были включены в модель в силу их слабого влияния на вероятность неблагоприятного исхода или из-за статистически значимой зависимости с уже введенными в модель переменными.

В дальнейшем будут использоваться следующие обозначения переменных модели и соответствующее им смысловое содержание:

- X_1 – возраст пациента в годах;
- X_2 – ЧСС при поступлении (при величине ЧСС выше 100 уд/мин $X_2=1$, при величине ЧСС ниже 100 уд/мин $X_2=0$);
- X_3 – класс Killip более II (при величине Killip выше II класса $X_2=1$, при величине Killip ниже II класса $X_2=0$);
- X_4 – угрожающие жизни пароксизмальные тахикардии при поступлении или в течение госпитального периода (если зарегистрирован хотя бы один эпизод таких нарушений ритма, значение $X_4=1$, если не зарегистрировано, то $X_4=0$);
- X_5 – концентрация вч-СРБ в сыворотке крови, мг/дл;
- X_6 – генотип СТ rs1376251 гена TAS2R50 (при наличии этого варианта генотипа значение $X_6=1$, при других вариантах генотипов (СС или ТТ) $X_6=0$).

Прогностическая вероятность $p(X)$ неблагоприятного годового прогноза вычисляется по формуле логистической регрессии:

$$p(X) = \frac{1}{1 + e^{-z(X)}}, \quad (1)$$

где

$$z(X) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 (1 - X_2) + \beta_3 (1 - X_3) + \beta_4 X_4 + \beta_5 X_5 + \beta_6 (1 - X_6), \quad (2)$$

$\beta_0, \beta_1 \dots \beta_6$ – неизвестные коэффициенты, для которых необходимо построить оценки. Для перехода к значениям зависимой переменной Y , характеризующей исход (благоприятный исход $Y=0$, неблагоприятный – $Y=1$), использовалось следующее решающее правило (строчные буквы означают конкретные значения переменных):

$$Y(X) = \begin{cases} 0, & \text{если } p(X) \leq C_p \\ 1, & \text{если } p(X) > C_p \end{cases}, \quad (3)$$

где C_p – величина порога ($0 < C_p < 1$), определение которой излагается ниже.

Для нахождения оценок $b_0, b_1 \dots b_6$ для неизвестных коэффициентов $\beta_0, \beta_1 \dots \beta_6$ использовался метод максимального правдоподобия. В качестве оценок принимались такие значения $b_0, b_1 \dots b_6$, при которых функци-

онал метода максимального правдоподобия достигает максимального значения. В качестве вычислительного инструментария нахождения оценок $b_0, b_1 \dots b_6$ использовался модуль «Регрессия статистического пакета SPSS» (версия 17). Объем пространственной выборки был равен 109.

При вычисленных коэффициентах функция принимает вид:

$$z(X) = 0,133 X_1 - 1,375 (1 - X_2) - 6,810 (1 - X_3) - 1,262 (1 - X_4) + 0,207 X_5 - 1,086 (1 - X_6), \quad (4)$$

а вероятность неблагоприятного исхода определяется выражением:

$$p(X) = \frac{1}{1 + e^{-0,133 X_1 + 1,375 (1 - X_2) + 6,810 (1 - X_3) + 1,262 (1 - X_4) - 0,207 X_5 + 1,086 (1 - X_6)}} \quad (5)$$

Величина порога C_p находилась из условия максимума числа совпадений исходных значений переменной Y и прогнозных значений переменной Y , и была определена, как $C_p=0,4$.

Результаты и обсуждение

Несмотря на то что для построения модели отобраны значимые коэффициенты, была выполнена проверка адекватности построенного уравнения регрессии на исходной выборке.

В таблице 1 приведены количество исходных значений переменной Y и количество вычисленных (прогнозируемых) значений, а также процент совпадений этих значений.

Видно достаточно хорошее совпадение как значения 1, так и значения 0. Разницу между процентами совпадения нулей и единиц можно объяснить тем, что пространственная выборка содержала значений $Y=0$ больше, чем $Y=1$.

Данные таблицы позволяют сделать вывод о том, что предлагаемый способ прогноза характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью. Из 109 обследованных пациентов с ОКСбпСТ неблагоприятные исходы в течение 12 мес с даты ОКСбпСТ имелись у 28 пациентов (из них, согласно прогнозу по предлагаемому способу, они должны были наступить у 31). Отсутствовали неблагоприятные исходы у 81 пациента (из них, согласно прогнозу, по предлагаемому способу их не должно было быть

Таблица 1. Фактические и прогнозируемые значения переменной Y на рабочей выборке у больных с ОКСбпСТ

Наблюдаемые (исходные) значения переменной Y	Прогнозируемые (вычисленные) значения переменной Y		Процент совпадений
	0	1	
0	70	11	86
1	8	20	71
Общая процентная доля совпадений			82

ОКСбпСТ – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST.

у 78). Таким образом, чувствительность предлагаемого способа по прогнозированию неблагоприятных исходов составила 71%, благоприятных исходов – 86%.

Преимущества предложенного способа перед методами оценки по шкалам TIMI и GRACE:

- учитывает не только смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и ОИМ, как шкала GRACE, но и инсульт, госпитализации в связи с повторной ишемией, внеплевральной коронарной и некоронарной реваскуляризацией;
- разработан на основе российской популяции;
- учитывает генетические факторы, существенно влияющие на отдаленный прогноз и вторичную профилактику для конкретного индивидуума;
- учитывает годовой период, а не только первые 6 мес, как шкала GRACE, так как высокий риск летального исхода и тяжелого нефатального осложнения у больных после ОКСбпСТ возрастает именно по прошествии 6 мес;
- у больных с ОКСбпСТ на прогноз в отдаленном периоде существенно влияет активность субклинического воспаления, наиболее точным маркером которого является уровень вч-СРБ, а шкала GRACE его не включает;
- учитывает электрическую нестабильность миокарда, которая является предвестником внезапной аритмической смерти;
- предлагаемая формула расчета вероятности неблагоприятного исхода показывает, с каким весовым множителем тот или иной фактор влияет на вероятность неблагоприятного исхода. Это позволяет ранжировать факторы (с учетом их размерности и величины) по степени их влияния на вероятность неблагоприятного исхода.

Так, около 30% больных с ОКСбпСТ и низким риском по шкале GRACE имели высокую вероятность постгоспитального неблагоприятного исхода по предложенной в работе модели (группа неблагоприятного прогноза). Действительно, фактически произошли какие-либо неблагоприятные события в группе таких пациентов в 75% случаев. Напротив, каждый пятый больной с высоким риском по шкале GRACE выписывался как пациент из группы «благоприятного отдаленного исхода», что свидетельствует о переоценке тяжести состояния и прогноза.

Заметим, что предложенная модель прогнозирования достаточно просто реализуется на практике: у пациента определяют значения указанных 6 параметров, а затем эти значения подставляют в соответствующую формулу (5), либо реализованную в табличном процессоре Excel.

Далее приводится конкретный пример использования построенной модели.

Пациентка Ш., 59 лет, пенсионерка, масса тела 82 кг, рост 165 см, поступила в приемное отделение. Жалобы при поступлении на жжение за грудиной волнообразного характера, которое появилось накануне, повторялось в день поступления дважды, длительность каждого эпизода более 5–10 мин с положительным эффектом от приема нитроглицерина. Когда у пациентки возникло ощущение сердцебиения, сопровождавшееся одышкой, она вызвала «скорую помощь». В анамнезе имеется артериальная гипертензия (АГ), СД 2-го типа. Наследственность отягощена по матери (АГ, СД 2-го типа). Регулярно соблюдает диету, лекарственные препараты не назначались. При поступлении артериальное давление 120/80 мм рт. ст., ЧСС 120 уд/мин. На ЭКГ у пациентки определялась тахиформа фибрилляции предсердий (ФП) и гипертрофия левого желудочка (ЛЖ). Тяжесть ОСН расценена как II класс по классификации Killip (имелись признаки гипертензии в малом круге кровообращения). Концентрация креатинина в сыворотке крови при поступлении составляла 86 мкмоль/л (при выписке – 79 мкмоль/л), общей креатинфосфокиназы (КФК) – 190 ед/л, фракции МВ КФК – 11 ед/л; высокочувствительный тропонин – 0,002 мг/л (в пределах нормы). Концентрация вч-СРБ в сыворотке составила 8 мг/дл. Коронарография пациентке проведена на следующие сутки (в соответствии с международным протоколом ведения таких пациентов), гемодинамически значимые стенозы не выявлены. По данным ЭхоКГ, которую выполняли на 8-е сутки от поступления в стационар, фракция выброса ЛЖ составляла 49%. У пациентки выявлен генотип СТ по полиморфному варианту rs1376251.

В течение госпитального периода рецидивов коронарных болей не было, по результатам ХМ ЭКГ эпизодов ишемической депрессии сегмента ST не было, в том числе при физической нагрузке с достижением ЧСС 115 уд/мин; выявлен один эпизод краткосрочной суправентрикулярной тахикардии.

Диагноз при выписке: ИБС, прогрессирующая стенокардия. Пароксизмальная ФП, тахисистолическая форма. Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. Хроническая сердечная недостаточность II функционального класса. СД 2-го типа, легкой степени, компенсированный. Пациентке рекомендована стандартная двухкомпонентная антитромбоцитарная терапия в сочетании со статинами, β -адреноблокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

Пациентка регулярно принимала назначенное лечение в течение всего постгоспитального периода наблюдения (1 год). В течение года она трижды госпитализировалась, в том числе дважды по поводу нестабильной стенокардии и 1 раз – в связи с ОИМ без зубца Q перед-

ней стенки ЛЖ. Проведена внеплановая ангиопластика со стентированием передней нисходящей артерии.

Для определения прогноза наступления неблагоприятного исхода у данной пациентки в течение 12 мес с даты ОКСбпСТ учитывается возраст (59 лет), класс Killip II, ЧСС при поступлении (120 уд/мин), пароксизмальная тахикардия (пароксизм ФП при поступлении и наличие эпизода краткосрочной суправентрикулярной тахикардии при ХМ ЭКГ в период госпитализации), концентрация вч-СРБ (8 мг/дл), генотип СТ по полиморфному варианту rs1376251. Значения переменных $X_1 - X_6$ у данной пациентки равны следующим величинам: $X_1=55$, $X_2=1$, $X_3=1$, $X_4=1$, $X_5=8$ мг/дл, $X_6=1$.

Вычисляется вероятность неблагоприятного исхода с использованием для этого построенной регрессионной модели. Подставляем значения переменных $X_1=55$, $X_2=1$, $X_3=1$, $X_4=1$, $X_5=8$ мг/дл, $X_6=1$ в формулу (4) для $z(X)$, получаем:

$$z(X) = 0,133 \times 55 - 1,375(1-1) - 6,810(1-1) - 1,262(1-1) + 0,207 \times 8 - 1,086(1-1) = 8,968$$

Затем подставляется это значение в выражение (5):

$$p(X) = \frac{1}{1 + e^{-8,968}} = 0,99987$$

Так как вычисленная вероятность больше 0,4, то прогнозируемое значение Y равно 1, т.е. прогнозируется неблагоприятный исход.

Следует отметить, что у данной пациентки исходная оценка баллов по шкале TIMI 4 составила 4 балла (промежуточный риск), по шкале GRACE – 126 (из 263 возможных) баллов, что определяло низкую вероятность развития у нее как летального исхода, так и нефаталь-

ных сердечно-сосудистых осложнений в ранние и отдаленные сроки. Однако у пациентки выявлялась высокая вероятность развития неблагоприятного исхода, что и реализовалось в развитии 2 эпизодов нестабильной стенокардии и ОИМ, хотя предикторов развития такого по традиционным шкалам не было. В то же время использование построенной модели позволило прогнозировать наблюдаемый неблагоприятный исход с высокой вероятностью, равной 0,999994, т.е. неблагоприятный исход являлся практически достоверным событием.

Заключение

Применение предложенной модели многофакторного прогнозирования отдаленных исходов острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST позволяет повысить точность прогнозируемого события, так как она разработана на основе исследования показателей у российских пациентов и учитывает активность субклинического воспаления атеросклероза и генотип пациента. Формула расчета вероятности неблагоприятного исхода показывает, с каким весовым множителем тот или иной фактор влияет на вероятность неблагоприятного исхода. Модель проста в использовании и позволяет персонифицировать вторичную профилактику, что будет способствовать снижению сердечно-сосудистой смертности, частоты развития нефатального инфаркта миокарда, инсульта, нестабильной стенокардии и внеплановой коронарной реваскуляризации у данной категории пациентов.

Работа поддержана Грантом РФФИ № 09-04-00374а.

Сведения об авторах:

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Новосибирск

Цыганкова О. В. – д.м.н., доцент кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ.

Кафедра факультетской терапии

Ложкина Н. Г. – д.м.н., доц. кафедры.

Куимов А. Д. – д.м.н., проф., зав. кафедрой.

Хасанова М. Х. – ассистент кафедры.

ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины», Новосибирск

Рагино Ю. И. – д.м.н., проф., руков. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний.

Максимов В. Н. – д.м.н., проф., руков. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний.

Воевода М. И. – д.м.н., проф., акад. РАН, директор Института.

E-mail: lozhkina.n@mail.ru

Information about the author:

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Natalya G. Lozhkina - MD.

E-mail: lozhkina.n@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Marco R., Carlo P.A., Jean-Philippe C. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015;11:1–59.
2. Josien Engel, Ineke van der Wulp, Martine de Bruijne, Cordula Wagner. A cross-sectional multicentre study of cardiac risk score use in the management of unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction. *BMJ Open* 2015;5: e008523. doi:10.1136/bmjopen-2015-008523
3. Kang J.S., Goodman S.G., Yan R.T. et al. Management and outcomes of non-ST elevation acute coronary syndromes in relation to previous use of antianginal therapies (from the Canadian Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE] and Canadian Registry of Acute Coronary Events [CANRACE]). *Am J Cardiol* 2013;112 (1):51–56.
4. Ragino Y.I., Kuimov A.D., Polonskaya Y.V. et al. Dynamics of changes of inflammatory and oxidative biomarkers in the blood of patients with acute coronary syndrome. *Kardiologiya* 2012;2:18–22. Russian (Рагино Ю.И., Куимов А.Д., Полонская Я.В. и др. Динамика изменений воспалительно-окислительных биомаркеров в крови при остром коронарном синдроме. *Кардиология* 2012;2:18–22).
5. Scirica B.M., Sabatine M.S., Jarolim P. et al. Assessment of multiple cardiac biomarkers in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial. *Eur Heart J* 2011;32 (6):697–705.
6. Li Y.Q., Liu N., Lu J.H. Outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome randomly assigned to invasive versus conservative treatment strategies: a meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)* 2014;69 (6):398–404.
7. Lozhkina N.G., Maksimov V.N., Ragino Y.I. et al. Problems of outcomes prognosis of acute coronary syndrome. *Modern problems of science and education* 2013;4. <http://www.science-education.ru/110-9952>. Russian (Ложкина Н.Г., Максимов В.Н., Рагино Ю.И. и др. Проблемы прогнозирования исходов острого коронарного синдрома. *Современные проблемы науки и образования* 2013;4. <http://www.science-education.ru/110-9952>).
8. Osmolovskaja V.S., Zatejshnikov D.A., Minushkina L.O. et al. Diagnostic value of the index GRACE in patients with acute coronary syndrome in the Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2010;6 (1):246–247. Russian (Осмоловская В.С., Затеишиков Д.А., Минушкина Л.О. и др. Диагностическая значимость индекса GRACE у больных, перенесших острый коронарный синдром в Российской популяции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2010;6 (1):246–247).
9. Zykov M.V., Barbarash O.L., Zykova D.S. et al. Comparative characteristics of the hospital mortality predicting scales in patients with myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology* 2012;1:20–27. Russian (Зыков М.В., Барбараш О.Л., Зыкова Д.С. и др. Сравнительная характеристика шкал прогнозирования госпитальной летальности у больных инфарктом миокарда. *Росс кардиол журнал* 2012;1:20–27).
10. Samani N.J., Erdmann J., Hall A.S. et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 2007;2357:443–453.
11. Preuss M., König I.R., Thompson J.R. et al. Design of the Coronary ARtery Disease Genome-Wide Replication And Meta-Analysis (CARDIoGRAM) Study: A Genome-wide association meta-analysis involving more than 22000 cases and 60000 controls. *CARDIoGRAM Consortium. Circ Cardiovasc Genet* 2010;3 (5):475–483.
12. Maksimov V.N., Kulikov I.V., Orlov P.S. et al. The relationship check between the nine single nucleotide polymorphisms and myocardial infarction in the Siberian population. *Topical issues of internal medicine. Vestnik RAMN* 2012;5:24–29. Russian (Максимов В.Н., Куликов И.В., Орлов П.С. и др. Проверка взаимосвязи между девятью однонуклеотидными полиморфизмами и инфарктом миокарда на сибирской популяции. *Актуальные вопросы внутренних болезней. Вестник РАМН* 2012;5:24–29).

Поступила 15.01.16 (Received 15.01.16)