

Федорова С. Б., Кулагина И. В., Рябов В. В.

ФГБНУ «НИИ кардиологии», «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск, Россия

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ ФАКТОРОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С НЕВЫРАЖЕННЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, неструктивный коронарный атеросклероз, тромбофилия, тромбоз.
Ссылка для цитирования: Федорова С. Б., Кулагина И. В., Рябов В. В. Полиморфизмы генов факторов системы гемостаза у пациентов с невыраженными изменениями коронарных артерий при остром коронарном синдроме. *Кардиология*. 2019;59(10):14–22.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить распределение полиморфизмов генов системы свертывания крови, неблагоприятных в отношении риска развития тромбозов, и их влияние на сыровоточные показатели крови системы гемостаза у больных с невыраженным атеросклерозом коронарных артерий (НАКА) при остром коронарном синдроме (ОКС). **Материалы и методы.** Нерандомизированное открытое исследование выполнено в отделении неотложной кардиологии. В исследование были включены больные с ОКС старше 18 лет с интактными коронарными артериями (КА) или стенозом <50%, подтвержденным при коронарографии. Проводили анализ генотипов по 8 полиморфным вариантам генов системы гемостаза: F2 (20210 G>A) rs1799963, F5 (1691 G>A) rs6025, F7 (10976G>A) rs6046, F13 (163 G>T) rs5985, F1 (-455G>A) rs1800790, GP Ia – IIa (807C>T) rs1126643, GP IIb-IIIa (1565 T>C) rs5918, PAI-I (-6755G>4G) rs1799889, для которых ранее была установлена ассоциация с риском развития тромбофилии. Определяли активность протеина С, фактора Виллебранда, плазминогена и анти-тромбина III. **Результаты.** Из 913 больных с ОКС у 30 (3,3%) выявлен НАКА, средний возраст больных составил 54±11 лет. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) диагностировали в 24 (80%) случаях, нестабильную стенокардию – в 6 (20%). Только у одного (3%) пациента с НАКА не выявлено носительства генотипов, ассоциированных с тромбозами. Частота гетерозиготного генотипа гена фактора V составила 1 (3%). Гетерозиготный генотип гена фактора XIII при наличии атеросклеротического поражения регистрировался статистически значимо чаще, чем при интактных КА. Средний уровень активности протеина С составил 103% (90; 110), анти-тромбина III – 96% (88; 103), фактора Виллебранда – 137% (114; 162), плазминогена – 109% (102; 112). При поступлении снижение активности анти-тромбина III и протеина С выявлялось в 4 (13%) случаях. В динамике уровень этих показателей восстанавливался. Повышение активности фактора Виллебранда при поступлении выявлялось в 14 (47%) случаях и сохранялось таковым через 1 год после индексного события. Не выявлено ассоциации между уровнем фибриногена и активностью протеина С и полиморфизмами генов rs1800790 и rs6025 соответственно. Через 1 год умерли 2 (7%) больных, рецидив ОИМ отмечен у 1 (3%), развитие сердечной недостаточности – у 15 (50%), повторные госпитализации по всем причинам – у 11 (37%). Ассоциации между активностью исследуемых сыровоточных маркеров и госпитальными и годичными исходами (смерть, рецидив ОИМ и повторные госпитализации) не выявлялось. **Выводы.** Среди больных с ОКС 3,3% составляют пациенты с НАКА, что соответствует данным литературы. В 29 (97%) случаях ОКС при НАКА регистрировалось носительство хотя бы одного полиморфного варианта гена системы свертывания крови, ассоциированного с тромбозами. Распределение частот полиморфных вариантов 8 генов системы свертывания крови, ассоциированных с тромбозами, было сопоставимо с таковыми в европейской популяции и при ОИМ на фоне стенозирующего коронарного атеросклероза. Уровень сыровоточных маркеров не зависел от распределения полиморфных вариантов генов системы свертывания крови и наличия атеросклеротического поражения коронарного русла. Не выявлено ассоциации между госпитальными и отдаленными исходами и распределением полиморфных вариантов генов системы свертывания крови и уровнем сыровоточных маркеров крови.

Fedorova S. B., Kulagina I. V., Ryabov V. V.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Tomsk, Russia

HEMOSTATIC GENE POLYMORPHISMS IN ACUTE CORONARY SYNDROME WITH NONOBSTRUCTIVE CORONARY ATHEROSCLEROSIS

Keywords: acute coronary syndrome; myocardial infarction; nonobstructive coronary atherosclerosis; thrombophilia; thrombosis.

For citation: Fedorova S.B., Kulagina I.V., Ryabov V.V. Hemostatic Gene Polymorphisms in Acute Coronary Syndrome with Nonobstructive Coronary Atherosclerosis. *Kardiologia*. 2019;59(10):14–22.

SUMMARY

Purpose: to study distribution of genes of the coagulation system, unfavorable in relation to the risk of thrombosis, and their influence on serum parameters of the hemostasis system in patients with nonobstructive coronary atherosclerosis (NCA) and acute coronary syndrome (ACS). **Materials and methods.** We included in this nonrandomized open study patients with ACS older than 18 years with intact

coronary arteries or confirmed at coronary angiography stenosis <50%. Genotypes of these patients were analyzed by 8 polymorphic variants of the hemostatic system genes which previously were found to be associated with the thrombophilia risk: F2 (20210 G>A) rs1799963, F5 (1691 G>A) rs6025, F7 (10976G>A) rs6046, F13 (163 G>T) rs5985, F1 (-455G>A) rs1800790, GP Ia - IIa (807C>T) rs1126643, GP IIb-IIIa (1565 T>C) rs5918, PAI-I (-6755G>4G) rs1799889. Activities of protein C, Von Willebrand factor, plasminogen, and antithrombin III were also determined. *Results.* Of 913 patients with ACS in 30 (3.3%) with mean age 54±11 years we detected NCA. Acute myocardial infarction (AMI) was diagnosed in 24 (80%), unstable angina – in 6 (20%) patients. Only in 1 patient we found no carriage of thrombosis associated genotypes. The frequency of occurrence of the heterozygous genotype of the factor V gene was 1 (3%). Heterozygous genotype of the factor XIII was registered significantly more often in patients with present atherosclerotic lesion compared with those with intact coronary arteries. Mean activity of protein C was 103% [90; 110], antithrombin III – 96% [88; 103], Von Willebrand factor – 137% [114; 162], plasminogen – 109% [102;112]. At admission lowering of antithrombin III and protein C activities was detected in 4 cases (13%). In dynamics level of these parameters was restored. Elevation of Von Willebrand factor activity at admission was detected in 14 cases (14%) and remained elevated one year after the index event. There was no association between of fibrinogen level, protein C activity, rs1800790 and rs6025 gene polymorphisms, respectively. One-year mortality was 7% (n=2). For one year occurred 1 AIM recurrence (3%), heart failure developed in 15 patients (50%), 11 patients (37%) were repetitively hospitalized due to all causes. No association was revealed between activity of studied blood serum markers and 1-year outcomes (death, re-AIM, rehospitalization). *Conclusion.* Among ACS patients 3.3% had NCA, what corresponded to the literature data. Carriage of at least 1 polymorphic variant of 8 thrombosis associated genes of the coagulation system was found in 97% of patients with ACS and NCA. Distribution of these variants was like that in the European population and in patients with AIM at the background of stenosing atherosclerosis. Level of serum markers did not depend on distribution of polymorphic variants of the coagulation system genes, and presence of atherosclerotic coronary artery lesions. There was no association between hospital and long-term outcomes and distribution of polymorphic variants of thrombosis associated coagulation system genes, as well as levels of blood serum markers.

Information about the corresponding author: Fedorova Saiana B. – MD. E-mail: gomboboevasayana@gmail.com

В 1856 г. Р. Вирхов предположил, что тромбоз развивается вследствие нарушения целостности сосудистой стенки, стаза и гиперкоагуляции крови. Последний фактор может быть связан с наследственными тромбофилиями. Известны полиморфизмы 8 генов системы свертывания крови, ассоциированных с развитием тромбозов [1]. На основании накопленных данных установлено, что наличие лейденской мутации, неблагоприятного полиморфизма гена фактора свертывания II, недостаточности антитромбина III, протеинов С и S предрасполагает к развитию венозных тромбозов. Однако роль наследственных тромбофилий в развитии артериальных тромбозов не определена [1, 2].

В ранее проведенных небольших исследованиях при инфаркте миокарда на фоне невыраженного атеросклероза коронарных артерий (НАКА) или интактных сосудов выявлялась ассоциация между носительством полиморфизмов генов факторов II, V и недостаточностью антитромбина III, протеинов С и S, что свидетельствует о важной роли состояния гиперкоагуляции в этой когорте больных [2, 3].

Согласно результатам мета-анализа 8 исследований, частота выявления наследственных тромбофилий, связанных с носительством неблагоприятных полиморфизмов генов факторов II, V, XIII, и недостаточности протеинов С и S при инфаркте миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза (ИМ без ОКА) составила 14% [3]. В исследовании N.S. Van de Water и соавт. [4] у больных с НАКА частота носительства неблагоприятных полиморфных вариантов генов факторов II и V была в 3 раза выше, чем при однососудистом коронарном атеросклерозе. Напротив, небольшое пилотное исследование показало, что больные с острым инфарктом миокарда (ОИМ) при НАКА и сте-

нозирующем коронарном атеросклерозе существенно не различались по распределению полиморфных вариантов генов системы гемостаза [5]. Носительство неблагоприятных полиморфизмов генов факторов I и V ассоциировалось с увеличением уровня фибриногена [6] и недостаточностью протеина С [2] соответственно и приводило к увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Однако не всегда носительство неблагоприятных полиморфизмов генов приводит к изменению свойств и содержания сывороточных маркеров и развитию тромботических осложнений. Данные по ассоциациям носительства полиморфизмов генов, ответственных за развитие тромбозов, и их влиянию на сывороточные маркеры при ИМ без ОКА не изучены, остаются нерешенными вопросы распределения полиморфизмов генов системы свертывания в зависимости от фенотипа острого коронарного синдрома (ОКС).

Дисфункция эндотелия – один из факторов коронарного тромбоза. Известно, что повышение уровня фактора Виллебранда (ФВ) свидетельствует о высоком вазоконстрикторном и тромбогенном потенциале эндотелия и является неблагоприятным прогностическим фактором развития сердечно-сосудистых осложнений при ишемической болезни сердца [7]. В ранее проведенных исследованиях при коронарной болезни сердца регистрировалось повышение уровня ФВ по сравнению с таковым в контрольной выборке. Кроме того, отмечалось статистически значимое повышение уровня ФВ при атеросклеротическом поражении коронарного русла в ряду стабильная стенокардия–нестабильная стенокардия–ОИМ [8]. Однако остаются вопросы о значении дисфункции эндотелия в развитии ОКС при НАКА.

Цель исследования – изучить частоту носительства полиморфизмов генов системы свертывания крови, неблагоприятных в отношении риска развития тромбозов, оценить их влияние на сывороточные показатели крови и на исходы ОКС при НАКА.

Материалы и методы

Материал для исследования был собран в рамках нерандомизированного открытого исследования, выполненного в 2015–2016 гг. в отделении неотложной кардиологии. В исследование включены больные старше 18 лет с ОКС при интактных коронарных артериях (КА) или стенозе >50% по данным коронарографии (КГ). Из исследования были исключены лица, которым ранее проводилась реваскуляризация КА. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

ОКС – «рабочий» диагноз, который устанавливали при появлении боли в грудной клетке длительностью 20 мин и более с/без подъема сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) с/без повышения кардиоспецифических ферментов [9].

ИМбезОКА устанавливали при выявлении повышения или закономерной динамики снижения кардиоспецифических ферментов в сочетании хотя бы с одним из следующих критериев: симптомы ишемии миокарда, диагностически значимый подъем сегмента ST либо впервые зарегистрированная блокада левой ножки пучка Гиса, патологический зубец Q на ЭКГ, появление новых участков нарушения локальной сократимости миокарда и выявление интактных КА или стеноза <50% при КГ [10].

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, диагноз ОИМ подтверждался при субэндокардиальном или трансмуральном накоплении контрастного вещества в отсроченную фазу контрастирования в T1-взвешенных изображениях (ВИ) и при наличии или в отсутствие усиления интенсивности сигнала от миокарда в T2-ВИ. Нестабильную стенокардию диагностировали при наличии острой боли в грудной клетке в течение 20 мин и более в отсутствие повышения уровня кардиоспецифических ферментов и в отсутствие рубцовых изменений по данным МРТ сердца [10]. При выявлении 2 из 3 критериев Lake Louise: 1) субэпикардиального или интрамурального накопления контрастного вещества в позднюю фазу контрастирования в режиме T1-ВИ; 2) усиления интенсивности сигнала от миокарда в T2-ВИ в соответствующих зонах миокарда; 3) при накоплении контрастного вещества в раннюю фазу контрастирования в T1-ВИ по МРТ сердца [11] устанавливали диагноз псевдоинфарктный вариант миокардита. Тромбоэмболию легочной артерии устанавливали при наличии признаков тромбоза

ветвей легочной артерии по результатам спиральной компьютерной томографии легких с контрастированием [12].

Всего с диагнозом ОКС были госпитализированы 913 человек, из них 44 (4,8%) больных с НАКА. После МРТ сердца ОИМ выявлен в 24 (54%) случаях, нестабильная стенокардия – в 6 (14%), миокардит – в 10 (23%), в остальных 4 (9%) случаях установлены неишемические причины боли за грудиной. Из анализа данных исключены 14 (32%) больных с миокардитом и другими причинами болей за грудиной.

Все пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия подъема сегмента ST на ЭКГ при поступлении с подозрением на ОКС с подъемом ST (ОКСпST) и без подъема ST (ОКСбпST); в зависимости от степени стеноза КА на интактные – в отсутствие атеросклеротического поражения, и с НАКА – при стенозах 50% и менее.

В клинично-диагностической лаборатории НИИ кардиологии Томского НИМЦ был проведен анализ генотипов по 8 полиморфным вариантам генов системы гемостаза: F2 (20210 G>A) rs1799963, F5 (1691 G>A) rs6025, F7 (10976G>A) rs6046, F13 (163 G>T) rs5985, F1 (-455G>A) rs1800790, GP Ia – IIa (807C>T) rs1126643, GP IIb-IIIa (1565 T>C) rs5918, PAI-I (-6755G>4G) rs1799889, для которых ранее была установлена ассоциация с риском развития тромбофилии. Определение генотипов проводили с использованием методов полимеразной цепной реакции и применением набора реагентов производства ООО «ДНК-Технология».

Для оценки тромботического потенциала сыворотки крови проводили исследование активированного частичного тромбопластинового времени, уровня фибриногена, D-димера, растворимых комплексов мономеров фибрина, протромбинового времени, представленного в виде международного нормализованного отношения.

Активность протеина С определяли при помощи набора «Реахром-Протеин С», норма составила 70–130%. Активность фВ определяли реакцией агглютинации при помощи тест-системы «Ристоцетин-кофактор (ФВ)», за норму приняты показатели 69–116%; антитромбина III – с помощью хромогенного анализа тест-системы «Хромогенный анти-тромбин жидкий» («Helena Biosciences Europe»), норма составила 83–128%. Норма активности плазминогена составила 80–135%. Образцы крови брали в течение 24 ч от момента госпитализации и через 12 мес после индексного события.

Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) определялась при наличии у кого-либо из родственников первой степени родства ОИМ или других ССЗ в молодом возрасте (для мужчин моложе 55, для женщин моложе 65 лет) [13].

Замедление коронарного кровотока определяли по данным КГ как медленное антеградное прохождение контрастного вещества в коронарном артериальном русле в отсутствие стеноза или спазма эпикардиальной

КА, определяемое по шкале кровотока TIMI, равное 2, или количество кадров TIMI >27 [14].

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы Statistica 10. Сравнения частот генотипов между исследованными выборками проводили, используя точный критерий Фишера и χ^2 , непараметрические критерии Манна–Уитни и Крускала–Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. При описании количественных данных использовали Me (Q1; Q3), где Me – медиана, Q1; Q3 – нижний и верхний квартиль. Для качественных показателей указывали абсолютное число и относительную величину в процентах.

Результаты

Среди поступивших в клинику пациентов с ОКС у 30 (3,3%) выявлен НАКА, из них 13 мужчин (43%) и 17 (57%) женщин, средний возраст 57 (50; 61) лет. По основным клинико-anamnestическим показателям группы с ОКСпST и ОКСбпST были сопоставимы (табл. 1).

На основании изучения полиморфных вариантов 8 исследуемых генов только у 1 (2%) пациента с НАКА не выявлено носительства генотипов, ассоциированных с тромбозами.

У 22 (50%) пациентов зарегистрированы неблагоприятные гомозиготные варианты по следующим генам: rs1800790, rs5985, rs1126643, rs5918, rs1799889, у 2 из них определялось сочетание двух гомозиготных генотипов генов rs5918

Таблица 1. Распространенность факторов риска развития ССЗ

Клинико-anamnestические данные	Всего	ОКСпST	ОКСбпST
Число больных	30 (100)	16 (53)	14 (47)
Мужчины	13 (43)	7 (44)	6 (43)
Средний возраст, годы Me (Q1; Q3)	57 (50; 61)	58 (56; 63)	54 (46; 58)
Гипертоническая болезнь	24 (80)	13 (81)	11 (79)
Дислипидемия	25 (83)	13 (81)	12 (86)
Ожирение	10 (33)	5 (31)	5 (36)
Наследственность	13 (43)	7 (44)	6 (43)
Курение	18 (60)	9 (56)	9 (64)
Сахарный диабет 2-го типа	7 (23)	4 (25)	3 (21)
Хроническая болезнь почек	1 (3)	1 (6)	0
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	70 (64; 82)	67 (60; 83)	73 (66; 82)
Периферический атеросклероз	23 (77)	13 (81)	10 (71)
Стенокардия в анамнезе	16 (53)	9 (56)	7 (50)
Инсульт в анамнезе	0	0	0
Перенесенный инфаркт миокарда	3 (10)	1 (6)	2 (14)

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или Me (Q1; Q3), если не указано другое. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ОКСпST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; СКФ – скорость клубочковой фильтрации. Для всех межгрупповых сравнений $p > 0,05$.

Таблица 2. Распределение полиморфизмов генов факторов системы гемостаза в зависимости от наличия атеросклеротического поражения КА у больных с НАКА при ОКС

№ п/п	Ген	SNP	Генотип	Все больные		Интактные КА		Стеноз <50%	
				абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	F2	rs1799963, 20210 G>A	G/G	30	1,0	16	1,0	14	1,0
			G/A	0	0	0	0	0	0
			A/A	0	0	0	0	0	0
2	F5	rs6025, 1691 G>A	G/G	29	0,967	15	0,938	14	1,0
			G/A	1	0,033	1	0,0625	0	0
			A/A	0	0	0	0	0	0
3	F7	rs6046, 10976 G>A	G/G	22	0,733	10	0,625	12	0,857
			G/A	8	0,267	6	0,375	2	0,143
			A/A	0	0	0	0	0	0
4	F13	rs5985, 163 G>T	G/G	17	0,567	12	0,75	5	0,357
			G/T	11	0,367	3	0,186	8	0,571
			T/T	2	0,067	1	0,0625	1	0,071
5	F1	rs1800790, -455 G>A	G/G	18	0,6	9	0,563	9	0,643
			G/A	11	0,367	7	0,438	4	0,286
			A/A	1	0,033	0	0	1	0,071
6	GP Ia–IIa	rs1126643, 807 C>T	C/C	11	0,367	4	0,25	7	0,5
			C/T	14	0,467	10	0,625	4	0,286
			T/T	5	0,167	2	0,125	3	0,214
7	GP IIb–IIIa	rs5918, 1565 T>C	T/T	22	0,733	10	0,625	12	0,857
			T/C	6	0,20	4	0,25	2	0,143
			C/C	2	0,67	2	0,125	0	0
8	PAI-I	rs1799889, -6755G>4G	5G/5G	5	0,167	3	0,188	2	0,143
			5G/4G	14	0,467	7	0,438	7	0,5
			4G/4G	11	0,367	6	0,375	5	0,357

КА – коронарные артерии; НАКА – невыраженный атеросклероз коронарных артерий; ОКС – острый коронарный синдром.

Таблица 3. Уровень фибриногена и активность протеина С в зависимости от распределения полиморфизмов генов rs1800790 и rs6025

Ген	SNP	Генотип	Частота в исследуемой группе		Показатели крови	Р	
			абс.	%			
F1	rs1800790, -455 G>A	G/G	18	0,6	Фибриноген 2–4,8 г/л	3,2 (2,6; 3,7) 2,7 (2,6; 3,1)	
		G/A	11	0,367			3,3 (2,8; 5,1) 2,93 (2,5; 3,2)
		A/A	1	0,033			
F5	rs6025, 1691 G>A	G/G	29	0,967	Активность протеина С 70–130%	97,7 (88,5; 109,6)* 127,7 –	
		G/A	1	0,033			113,7 (95,3; 131,9)* 132,2
		A/A	0	0			

* – p<0,05

Таблица 4. Активность сывороточных маркеров крови при поступлении, %

Сывороточный маркер	Норма активности	Все	ОКСпСТ	ОКСбпСТ
ФВ	69–116	137 (114; 162)	155 (125; 172)	122 (93; 139)
Плазминоген	80–135	109 (102; 112)	103 (98; 110)	110 (109; 112)
Протеин С	70–130	103 (90; 110)	98 (70; 110)	108 (793; 111)
Антитромбин III	83–128	96 (88; 103)	97 (80; 103)	94 (93; 104)

Данные представлены в виде Ме (Q1; Q3). ОКСпСТ – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST на ЭКГ; ОКСбпСТ – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST на ЭКГ; ФВ – фактор Виллебранда. Для всех межгрупповых сравнений p>0,05.

и rs1799889; rs5985 и rs1126643. У 1 (2%) индивида зарегистрировано носительство неблагоприятных гетерозиготных вариантов по 5 исследуемым генам; у 8 (18%) – гетерозиготные генотипы по 4 SNP (Single nucleotide polymorphism – однонуклеотидный полиморфизм), у 14 (32%) – гетерозиготные генотипы по 3 SNP, у 14 (32%) – по 2 SNP, у 4 (9%) – по 1 SNP; только у 3 (7%) индивидов не обнаружено носительства гетерозиготных аллелей.

Частота носительства гетерозиготного варианта гена фактора XIII при наличии атеросклеротического поражения была статистически значимо выше, чем при интактных КА (табл. 2). Распределение остальных полиморфных вариантов генов не зависело от степени стеноза коронарных сосудов. Носительство гетерозиготного генотипа rs6025 регистрировалось только при интактных КА.

Уровень фибриногена и активности протеина С не зависел от распределения полиморфных вариантов генов rs1800790 и rs6025 соответственно при поступлении и через 12 мес после индексного события (табл. 3). Активность протеина С восстановилась через 12 мес у носителей предкового аллеля G гена rs6025. При носительстве генотипа GA восстановление уровня протеина С было статистически незначимым, вероятнее всего из-за малого объема выборки (n=1).

Исследуемые сывороточные маркеры не различались в зависимости от фенотипа ОКС при поступлении (табл. 4).

При поступлении снижение активности антитромбина III и протеина С выявлялось в 4 (13%) случаях. В динамике уровень этих показателей восстановился (табл. 5). Повышение активности ФВ при поступлении выявлялось в 14 (47%) случаях и сохранялось повышенным через 1 год после индексного события.

Активность исследуемых маркеров системы свертывания крови не различалась в зависимости от степени атеросклеротического поражения КА при ОКС. Наблюдалось статистически значимое восстановление уровня антитромбина III и протеина С при интактных КА (табл. 6).

В стационаре умер 1 (2%), через 1 год – 2 (7%) больных, рецидив ОИМ развился у 1 (3%), сердечная недостаточность – у 15 (50%), повторные госпитализации от всех причин отмечены в 11 (37%) случаях. Ассоциации между уровнем активности исследуемых сывороточных маркеров и госпитальными и годовыми исходами (смерть, рецидив ОИМ и повторные госпитализации) не выявлялось.

Обсуждение

В 2015–2016 гг. с ОКС в Отделение неотложной кардиологии госпитализированы 913 человек. В 30 (3,3%) случаях выявлен НАКА, что соответствует данным литературы [15, 16]. Клинико-анамнестические данные описаны в табл. 1, средний возраст составил 57 (50; 61) лет,

Таблица 5. Активность антитромбина III, ФВ и протеина С у больных при ОКС с НАКА в динамике, %

Сывороточный маркер	Норма активности	При поступлении	Через 12 мес	Р
Антитромбин III	N при <83	4 (13)	0	0,61
	83–128	96 (88; 103)	110 (98; 123)	0,004
Протеин С	N при <70	4 (13)	0	0,2
	70–130	103 (90; 110)	119 (95; 132)	0,002
ФВ	N при >116	14 (47)	14 (47)	0,68
	69–116	137 (114; 162)	119 (105; 149)	1

Данные представлены в виде Ме (Q1; Q3). ОКС – острый коронарный синдром; НАКА – невыраженный атеросклероз коронарных артерий; ФВ – фактор Виллебранда.

Таблица 6. Активность антитромбина III, ФВ, протеина С и плазминогена в зависимости от наличия атеросклеротического поражения коронарного русла, %

Сывороточный маркер крови	Норма активности	КА	
		интактные	стеноз <50%
При поступлении			
ФВ	69–116	138 (122; 155)	115 (108; 137)
Антитромбин III	83–128	94 (92; 101)*	102 (80; 103)
Протеин С	70–130	108 (91; 109)**	98 (71; 134)
Плазминоген	80–135	105 (96; 111)	113 (103; 125)
Через 12 мес			
ФВ	69–116	121 (102; 155)	125 (93; 172)
Антитромбин III	83–128	117 (103; 124)*	104 (95; 116)
Протеин С	70–130	124 (102; 132)**	97 (77; 141)
Плазминоген	80–135	115 (106; 118)	112 (101; 120)

Данные представлены в виде Ме (Q1; Q3). КА – коронарные артерии; ФВ – фактор Виллебранда. * – статистически значимое восстановление уровня антитромбина III; ** – статистически значимое восстановление уровня протеина С.

по гендерному распределению доля мужчин составила 13 (43%), что соответствует данным ранее проведенных исследований [15].

Известно, что носительство полиморфных вариантов генов, ответственных за развитие тромбозов, варьирует в разных этнических группах [2]. По этническому составу нашей выборки преобладали русские – 42 (96%).

Таблица 7. Распределение частот генотипов генов факторов свертывания крови у пациентов с НАКА и у представителей европеоидной расы

Ген	SNP	Генотип	Частота в исследуемой группе		Частота у представителей европеоидной расы			Ранее проведенные исследования		Исследование	
			абс.	%	абс.	среднее значение	min–max	ссылка	абс.		%
F2	rs1799963, 20210 G>A	G/G	30	1,0	495	0,984	0,91–0,984	[19]	116	0,967	[6]
		G/A	0	0	8	0,016	0–0,056		4	0,033	
		A/A	0	0	0	0	0		0	0	
F5	rs6025, 1691 G>A	G/G	29	0,967	492	0,978	0,978–0,979	[20]	116	0,968	[21]
		G/A	1	0,033	10	0,020	0,020–0,021		4	0,032	
		A/A	0	0	1	0,02	0–0,02		0	0	
F7	rs6046, 10976 G>A	G/G	22	0,733	400	0,795	0,664–0,890	[22]	–	–	–
		G/A	8	0,267	94	0,187	0,110–0,290				
		A/A	0	0	9	0,018	0–0,047				
F13	rs5985, 163 G>T	G/G	17	0,567	293	0,583	0,562–0,729	[23]	67	0,558	[6]
		G/T	11	0,367	177	0,352	0,208–0,391		45	0,375	
		T/T	2	0,067	33	0,066	0,010–0,062		8	0,076	
F1	rs1800790, –455 G>A	G/G	18	0,6	321	0,638	0,650–0,708	[24]	44	0,367	[6]
		G/A	11	0,367	147	0,292	0,260–0,314		76	0,633	
		A/A	1	0,033	35	0,070	0,012–0,099		0	0	
GP Ia–IIa	rs1126643, 807 C>T	C/C	11	0,367	166	0,330	0,355–0,444	[25]	104	0,43	[26]
		C/T	14	0,467	269	0,535	0,444–0,523		109	0,45	
		T/T	5	0,167	68	0,135	0,111–0,128		29	0,12	
GP IIb–IIIa	rs5918, 1565 T>C	T/T	22	0,733	380	0,755	0,760–0,788	[27]	88	0,667	[28]
		T/C	6	0,20	113	0,225	0,192–0,225		30	0,227	
		C/C	2	0,67	10	0,020	0,010–0,021		14	0,106	
PAI-I	rs1799889, –6755G>4G	5G/5G	5	0,167	–	–	0,206	[17]	–	–	[18]
		5G/4G	14	0,467			0,461				
		4G/4G	11	0,367			0,333				

Частота регистрации полиморфных гомозиготных вариантов генов, предрасполагающих к тромбозам, в обследованной выборке не превышает таковых, показанных для европеоидной популяции (табл. 7). Для гена PAI-1 в базе Ensembl [17] нет информации по частоте распределения генотипов в европеоидной популяции. В то же время доступны данные по распространенности аллелей 5G и 4G гена PAI-1 у здоровых подростков Алтайского края [18]. Полученные в настоящем исследовании данные по частоте регистрации генотипов несколько отличаются от данных, приведенных в указанной работе [18]. В частности, у пациентов с НАКА чаще регистрируются гетерозиготные генотипы 5G/4G и гомозиготные 4G/4G, и несколько реже гомозиготы по аллелю 5G (табл. 7).

НАКА – невыраженный атеросклероз коронарных артерий

Частота полиморфных вариантов генов системы свертывания крови в исследуемой выборке и у больных с ОИМ и выраженным коронарным атеросклерозом не различалась [6, 21, 26, 28]. Таким образом, можно сделать вывод об отсутствии различий по распределению частот полиморфных вариантов генов системы свертывания крови среди больных с ОКС со стенозирующим и необструктивным коронарным атеросклерозом.

В последние 2 десятилетия проводилось множество исследований для определения частоты распределения полиморфных вариантов генов-кандидатов, ответственных за развитие артериальных тромбозов. Однако вопросы о распределении полиморфных вариантов генов факторов системы гемостаза и их ассоциации с ОИМ остаются открытыми. В настоящее время доказано, что носительство неблагоприятных полиморфных вариантов генов-кандидатов факторов II и V является важным фактором риска развития тромбозов [2]. В проведенном нами небольшом пилотном исследовании не выявлено ассоциации между развитием ишемических осложнений и носительством неблагоприятных вариантов генов-кандидатов, ответственных за развитие тромбозов. Эти результаты подтверждают ранее проведенные исследования.

Согласно данным литературы, не выявлено различий в распределении частот генотипов генов rs6025 и rs1799963 у пациентов молодого возраста с ОИМ и здоровых добровольцев [29], что подтверждается крупными исследованиями Physicians' Health Study [30], Cardiovascular Health Study [31] и Copenhagen Heart Study [32]. Частота гетерозиготного генотипа rs6025 была одинаковой в исследуемой группе и группе контроля у пациентов с ОКС (3,2 и 2,8% соответственно), что свидетельствует об отсутствии взаимосвязи между носительством лейденской мутации и развитием ОКС [21]. Однако у больных без атеросклеротического поражения коронарного русла, вероятнее всего, носительство неблагоприятных полиморфизмов гена, кодирующего фактор V, может быть причиной коронарного тромбоза. В исследовании, включавшем 165 больных ОИМ, определена ассоциация гена rs6025 с более высоким риском рецидивирующего нефатального ИМ и смерти в течение одного года [33]. В исследовании [34] у больных с ОИМ при необструктивном коронарном атеросклерозе в 3 раза выше частота неблагоприятных полиморфных вариантов генотипов фактора V, чем при стенозирующем коронарном атеросклерозе.

Согласно анализу, проведенному S.M. Voekholdt и соавт. [35], установлено отсутствие связи между носительством полиморфизма гена G20210A. Напротив, мета-анализ F. Burzotta [36] показал ассоциацию гена G20210A с увеличением риска развития ОИМ у лиц моложе 55 лет с НАКА по сравнению с больными с многососудистым поражением коронарного русла. Мета-анализа 34 исследований, включавший 14 611 случаев ИМ и 84 358 контроля, описал ассоциацию между носительством гена G20210A и увеличением риска развития ОИМ у пациентов моложе 55 лет. Однако эта связь отсутствовала у больных старше 55 лет [30]. Доминирующая роль приобретенных факторов риска при ИМ, таких как дислипидемия, курение, ослабляла влияние генетического фактора у пожилых людей [37]. В проведенном нами исследовании

полиморфизм гена G20210A регистрировался лишь в 1 (0,25%) случае и не ассоциировался с увеличением риска развития ОИМ, что подтверждает результаты небольшого пилотного исследования, в котором больные с ОИМ при НАКА и стенозирующем атеросклерозе КА существенно не различались по частоте носительства неблагоприятных генотипов генов системы гемостаза [5].

Известно, что увеличение риска развития ОИМ ассоциировалось с носительством неблагоприятного гетерозиготного генотипа гена rs1800790, а также носительством гомо- и гетерозиготного варианта гена rs5985 и приводило к увеличению уровня фибриногена [6]. В проведенном нами исследовании не выявлено ассоциаций между уровнем фибриногена и носительством неблагоприятных полиморфизмов генов rs1800790 и rs5985, и различий уровня фибриногена в зависимости от причин развития ОКС.

По результатам ранее проведенных исследований по изучению влияния носительства полиморфизмов гена фактора XIII на частоту развития рецидивов ИМ и смерти от сердечной недостаточности у больных с коронарной болезнью сердца и реваскуляризацией миокарда выявлено, что носители гетерозиготного полиморфизма фактора XIII демонстрировали повышенный риск ИМ и комбинированной конечной точки по сравнению с носителями предковой аллели. В свою очередь, по сравнению с гетерозиготными субъектами гомозиготные по аллели T индивиды имели высокую скорость образования фибринового сгустка, повышенный риск развития ИМ и комбинированные конечные точки [38]. В проведенном нами исследовании гетерозигота GT статистически значимо чаще регистрировалась при наличии невыраженного коронарного атеросклероза.

Недостаточность протеинов C и S, антитромбина III увеличивает риск развития венозных тромбозов [2]. Есть данные, которые свидетельствуют об их ассоциации с артериальными тромбозами [2]. Отсутствие связи между недостаточностью протеинов C, S, антитромбина III и риском развития артериальных тромбозов, вероятнее всего, обусловлено низкой распространенностью наследственных тромбофилий у населения в целом. По данным литературы, высокий риск развития тромбоза наблюдался до 55 лет при недостаточности протеина C, однако такие наблюдения не отмечались при недостаточности антитромбина III [39]. В исследовании, включавшем 400 здоровых добровольцев и 255 больных ОИМпСТ моложе 35 лет, не выявлено различий по частоте носительства лейденской мутации; определялось увеличение риска развития ОИМпСТ при сочетании носительства полиморфизма G20210A и курения. Вклад протромботических расстройств, таких как недостаточность протеинов C, S и антитромбина III, у исследованных больных был незначительным [40]. В проведенном

нами исследовании снижение активности антитромбина III и протеина С выявлялось у 4 (13%) больных в течение 1-х суток после индексного события и не определялось через 1 год. Не было зарегистрировано различий по уровню протромботических расстройств в зависимости от фенотипа ОКС при поступлении и наличия НАКА. Таким образом, можно сделать вывод об отсутствии влияния недостаточности протеина С и антитромбина III на развитие ОКС при НАКА.

ФВ выделяется во время повреждения эндотелия и признается маркером дисфункции эндотелия. Повышение уровня ФВ в плазме рассматривается как один из факторов риска развития ИМ при стенозирующем коронарном атеросклерозе [8]. Проводились многочисленные исследования вклада ФВ в развитие ОИМ при стенозирующем коронарном атеросклерозе [41]. Однако таковых данных не описано для больных ИМ при НАКА. В проведенном нами исследовании повышение активности ФВ в острый период после индексного события отмечалось в 14 (47%) случаях, преимущественно при ОКСпST, и оставалось таковым через 1 год. Активность ФВ не различалась в зависимости от наличия атеросклеротического поражения КА.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Momot A.P. Modern methods of recognition of thrombotic state. -Barnaul: Publishing house of Altai state University, 2011. - 136p. [Russian: Момот А.П. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности. - Барнаул: Издательство Алтайского государственного университета, 2011. - 136с]. ISBN 978-5-7904-1176-2
2. Boekholdt S, Kramer M. Arterial Thrombosis and the Role of Thrombophilia. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2007;33(6):588–96. DOI: 10.1055/s-2007-985755
3. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic Review of Patients Presenting With Suspected Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Arteries. *Circulation*. 2015;131(10):861–70. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201
4. Van de Water NS, French JK, Lund M, Hyde TA, White HD, Browett PJ. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin variant G20210A in patients age <50 years with no significant stenoses at angiography three to four weeks after myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(3):717–22. PMID: 10987590
5. Pasupathy S, Rodgers S, Tavella R, McRae S, Beltrame J. Risk of Thrombosis in Patients Presenting with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA). *TH Open*. 2018;02(02):e167–72. DOI: 10.1055/s-0038-1645875
6. El-Fattah AAA, Sadik NA hamid, Sedrak H, Battah A, Nabil M. Association of genetic variants of hemostatic genes with myocardial infarction in Egyptian patients. *Gene*. 2018;641:212–9. DOI: 10.1016/j.gene.2017.10.043
7. Sokolov E.I., Grishina T.I., Shtin S.R. Effect of Von Willebrand factor and endothelin-1 on formation of thrombotic status in patients with ischemic heart disease. *Kardiologiya*. 2013;53(3):25–30. [Russian: Соколов Е.И., Гришина Т.И., Штин С.Р. Влияние фактора Виллебранда и эндотелина-1 на формирование тромботического статуса при ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2013;53(3):25-30]

Выводы

1. Среди больных с острым коронарным синдромом 3,3% составляют пациенты с невыраженным атеросклерозом коронарных артерий, что соответствует данным литературы. В 29 (97%) случаях острого коронарного синдрома при невыраженном атеросклерозе коронарных артерий регистрировалось носительство хотя бы одного полиморфного варианта гена системы свертывания крови, ассоциированного с тромбозами. Распределение частот полиморфных вариантов 8 генов системы свертывания крови, ассоциированных с тромбозами, было сопоставимо с таковыми в европейской популяции и при остром инфаркте миокарда на фоне стенозирующего коронарного атеросклероза.
2. Уровень сывороточных маркеров не зависел от распределения полиморфных вариантов генов системы свертывания крови и наличия атеросклеротического поражения коронарного русла. Не выявлено ассоциации между госпитальными и отдаленными исходами и распределением полиморфных вариантов генов системы свертывания крови и уровнем сывороточных маркеров крови.

Конфликт интересов не заявляется.

8. Verigo Ya.I., Demko I.V., Petrova M.M., Sobko E.F., Mamaeva M.G. Von Willebrand factor and its role in endothelial dysfunction in coronary heart disease. *Siberian Medical Review*. 2014;5:23–8. [Russian: Вериге Я.И., Демко И.В., Петрова М.М., Собко Е.А., Мамаева М.Г. Фактор Виллебранда и его роль в дисфункции эндотелия при ишемической болезни сердца. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014;5:23-8]
9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2019;40(3):237–69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462
10. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F 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). *European Heart Journal*. 2016;37(3):267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
11. Stukalova O.V., Gupalo E.M., Mironova N.A., Egiazaryan L.G., Utsumueva M.D. Role of contrast-enhanced cardiac MRI in diagnosing myocarditis with different clinical courses. *Russian Heart Journal*. 2016;15(2):133–40. DOI: 10.18087/rhj.2016.2.2171
12. Konstantinides SV, Torbicki A, Skoro-Sajer N, Najafov R, Sudzhaeva S, De Pauw M et al. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Russian Journal of Cardiology*. 2015;20(8):67–110. [Russian: Рабочая группа по диагностике и ведению острой эмболии лёгочной артерии Европейского общества кардиологов (ESC). Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы лёгочной артерии 2014. *Российский кардиологический журнал*. 2015;20(8):67-110]. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-08-67-110
13. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arte-

- rial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*. 2013;31(7):1281–357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.c
14. Sharif-Yakan A, Divchev D, Trautwein U, Nienaber CA. The coronary slow flow phenomena or “cardiac syndrome Y”: a review. *Reviews in Vascular Medicine*. 2014;2(4):118–22. DOI: 10.1016/j.rvm.2014.07.001
 15. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio ALP et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *European Heart Journal*. 2016;38(3):143–53. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw149
 16. Ryabov V.V., Gomboeva S.B., Shelkovnikova T.A., Baev A.E., Rebenkova M.S., Rogovskaya Yu.V. et al. Cardiac magnetic resonance imaging in differential diagnostics of acute coronary syndrome in patients with non-obstruction coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;12:47–54. [Russian: Рябов В.В., Гомбоева С.Б., Шелковникова Т.А., Баев А.Е., Ребенкова М.С., Роговская Ю.В. и др. Магнитно-резонансная томография сердца в дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома у больных неструктивным коронарным атеросклерозом. *Российский кардиологический журнал*. 2017;12:47–54]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-12-47-54
 17. rs1799889 (SNP) - Explore this variant - Homo sapiens - Ensembl genome browser 96. [Интернет] Available at: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=7:101125930-101126930;v=rs1799889;vdb=variation;vf=415970278
 18. Momot A.P. The problem of thrombophilia in clinical practice. *Russian Journal of Children Hematology and Oncology*. 2015;2(1):36–48. [Russian: Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015;2(1):36–48]. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-36-48
 19. rs1799963 (SNP) - Population genetics - Homo sapiens - Ensembl genome browser 96. [Интернет] Available at: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=11:46739005-46740005;v=rs1799963;vdb=variation;vf=331341676
 20. rs6025 (SNP) - Population genetics - Homosapiens - Ensembl genome browser 96. [Интернет] Available at: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=1:169549311-169550311;v=rs6025;vdb=variation;vf=501900670
 21. Burzotta F. Increased prevalence of the G20210A prothrombin gene variant in acute coronary syndromes without metabolic or acquired risk factors or with limited extent of disease. *European Heart Journal*. 2002;23(1):26–30. DOI: 10.1053/euhj.2001.2685
 22. rs6046 (SNP) - Population genetics - Homosapiens - Ensembl genome browser 96. [Интернет] Available at: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=13:113118345-113119345;v=rs6046;vdb=variation;vf=41991404
 23. rs5985 (SNP) - Population genetics - Homosapiens - Ensembl genome browser 96. [Интернет] Available at: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=6:6318062-6319062;v=rs5985;vdb=variation;vf=103972080
 24. rs1800790 (SNP) - Population genetics - Homo sapiens - Ensembl genome browser 96. [Интернет] Available at: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=4:154562056-154563056;v=rs1800790;vdb=variation;vf=250176888
 25. rs1126643 (SNP) - Population genetics - Homo sapiens - Ensembl genome browser 96. [Интернет] Available at: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=5:53051039-53052039;v=rs1126643;vdb=variation;vf=574644062
 26. Park S, Park HY, Park C, Ko YG, Im EK, Jo I et al. Association of the Gene Polymorphisms of Platelet Glycoprotein Ia and IIb/IIIa with Myocardial Infarction and Extent of Coronary Artery Disease in the Korean Population. *Yonsei Medical Journal*. 2004;45(3):428–34. DOI: 10.3349/ymj.2004.45.3.428
 27. rs5918 (SNP) - Population genetics - Homosapiens - Ensembl genome browser 96. [Интернет] Available at: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=17:47282864-47283864;v=rs5918;vdb=variation;vf=362538473
 28. Khatami M, Heidari MM. Common rs5918 (PLA1/A2) polymorphism in the ITGB3 gene and risk of coronary artery disease. *Archives of Medical Science - Atherosclerotic Diseases*. 2016;1:9–15. DOI: 10.5114/amsad.2016.59587
 29. Berredjeb Ben Slama D, Fekih-Mrissa N, Haggui A, Nsiri B, Baraket N, Haouala H et al. Lack of association between factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms in Tunisian subjects with a history of myocardial infarction. *Cardiovascular Pathology*. 2013;22(1):39–41. DOI: 10.1016/j.carpath.2012.03.002
 30. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the Gene Coding for Coagulation Factor V and the Risk of Myocardial Infarction, Stroke, and Venous Thrombosis in Apparently Healthy Men. *New England Journal of Medicine*. 1995;332(14):912–7. DOI: 10.1056/NEJM199504063321403
 31. Cushman M, Rosendaal FR, Psaty BM, Cook EF, Valliere J, Kuller LH et al. Factor V Leiden is not a risk factor for arterial vascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study. *Thrombosis and Haemostasis*. 1998;79(5):912–5. PMID: 9609219
 32. Juul K. Factor V Leiden: The Copenhagen City Heart Study and 2 meta-analyses. *Blood*. 2002;100(1):3–10. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0111
 33. Makeeva O.A., Zykov M.V., Golubenko M.V., Kashtalap V.V., Kulish E.V., Goncharova I.A. et al. The role of genetic factors in the prediction of myocardial infarction complications within one year follow up. *Kardiologiya*. 2013;53(10):16–23. [Russian: Макеева О.А., Зыков М.В., Голубенко М.В., Кашталап В.В., Кулиш Е.В., Гончарова И.А. и др. Роль генетических факторов в прогнозировании осложнений на протяжении года после инфаркта миокарда. *Кардиология*. 2013;53(10):16–23]
 34. Mansourati J, Da Costa A, Munier S, Mercier B, Tardy B, Ferec C et al. Prevalence of factor V Leiden in patients with myocardial infarction and normal coronary angiography. *Thrombosis and Haemostasis*. 2000;83(6):822–5. PMID: 10896232
 35. Boekholdt SM, Bijsterveld NR, Moons AHM, Levi M, Büller HR, Peters RJG. Genetic Variation in Coagulation and Fibrinolytic Proteins and Their Relation With Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review. *Circulation*. 2001;104(25):3063–8. DOI: 10.1161/hc5001.100793
 36. Burzotta F. G20210A Prothrombin gene polymorphism and coronary ischaemic syndromes: a phenotype-specific meta-analysis of 12 034 subjects. *Heart*. 2004;90(1):82–6. DOI: 10.1136/heart.90.1.82
 37. Li C, Ren H, Chen H, Song J, Li S, Lee C et al. Prothrombin G20210A (rs1799963) polymorphism increases myocardial infarction risk in an age-related manner: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2017;7(1):13550. DOI: 10.1038/s41598-017-13623-6
 38. Kreutz RP, Bitar A, Owens J, Desta Z, Breall JA, von der Lohe E et al. Factor XIII Val34Leu polymorphism and recurrent myocardial infarction in patients with coronary artery disease. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2014;38(3):380–7. DOI: 10.1007/s11239-014-1059-4
 39. Mahmoodi BK, Brouwer J-LP, Veeger NJGM, van der Meer J. Hereditary Deficiency of Protein C or Protein S Confers Increased Risk of Arterial Thromboembolic Events at a Young Age: Results From a Large Family Cohort Study. *Circulation*. 2008;118(16):1659–67. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.780759
 40. Rallidis LS, Gialeraki A, Tsirebolos G, Tsalavoutas S, Rallidi M, Iliodromitis E. Prothrombotic genetic risk factors in patients with very early ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2017;44(2):267–73. DOI: 10.1007/s11239-017-1520-2
 41. Wang X, Zhao J, Zhang Y, Xue X, Yin J, Liao L et al. Kinetics of plasma von Willebrand factor in acute myocardial infarction patients: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(52):90371–9. DOI: 10.18632/oncotarget.20091

Поступила 25.11.18 (Received 25.11.18)