

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616-092.4

Огородова Л.М.², Рукин К.Ю.³, Петрова И.В.³, Винтизенко С.И.¹

Диагностически значимые факторы-предикторы рестенозирования в стенке у пациентов с ИБС

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии» 634012, г. Томск, Россия, ул. Киевская, д. 111, к. А

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, г. Томск, Россия, ул. Московский тракт, д. 2

³ ООО «Управляющая компания «Единая клиничко-диагностическая лаборатория», 141427, г. Москва, Россия, ул. Рябиновая д. 26 корп. 1, оф. 404-В

В последние годы все больше внимания уделяется интервенционным способам лечения ИБС. Однако, несмотря на многочисленные клинические исследования остается нерешенным вопрос рестенозирования стентов после интервенционных вмешательств. На сегодняшний день становится актуальным изучение молекулярных механизмов рестенозирования коронарных артерий, а также поиск новых генетически обусловленных предикторов развития рестеноза после стентирования. Воздействие NO-синтаз на развитие дисфункции эндотелия не вызывает сомнения, в то же время исследования, посвященные изучению влияния полиморфизма генов NOS на вероятность рестенозирования в стенке единичны и основаны на небольшом количестве клинических наблюдений. Вышесказанное свидетельствует об актуальности данного исследования, результаты которого сформировали новые представления о роли генов NO-синтаз в формировании предрасположенности к гиперпролиферации стентов у больных с ИБС. **Цель** работы — выделение диагностически значимых факторов-предикторов рестеноза после стентирования коронарных артерий у пациентов с ИБС и определение их чувствительности и специфичности при помощи ROC-кривых. **Методика:** в основу данного исследования положены результаты целенаправленного обследования 484 пациентов с верифицированным диагнозом ИБС, находившихся на лечении в отделении атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии» СО РАН. Стентирование коронарных артерий было проведено у 210 чел. — группа рестеноза (n = 60) и группа без рестеноза (n = 150). Исследование генотипа проводили путем выделения геномной ДНК из цельной венозной крови обследуемых по стандартной неэнзиматической методике, а также исследования полиморфизмов генов NOS методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). **Результаты.** Установлено 6 предикторов развития рестенозирования после стентирования при ИБС: протяженность стеноза, сужение коронарной артерии (% стеноза), полиморфизм 894G/T, наличие в анамнезе АГ, наличие у больного гаплотипов TCabGT11 и TTabGG11, определена их чувствительность и специфичность при помощи ROC-кривых. Установлено, что в Сибирской популяции у носителей гаплотипа TCabGT11 наиболее вероятно развитие рестенозирования в стенке, а при наличии гаплотипа TTabGG11 риск рестенозирования минимален. **Заключение.** Полиморфизмы 894 G/T гена eNOS ассоциированы с риском развития рестеноза, что может быть использовано как дополнительные маркеры риска развития рестеноза после стентирования коронарных артерий.

Ключевые слова: заболевания коронарных артерий, стентирование, молекулярные предикторы рестенозирования.

Для цитирования: Огородова Л.М., Рукин К.Ю., Петрова И.В., Винтизенко С.И. Диагностически значимые факторы-предикторы рестенозирования в стенке у пациентов с ИБС. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017; 61(4): 31–37. DOI: 10.25557/IGPP.2017.4.8520

Для корреспонденции: Рукин Константин Юрьевич, генеральный директор ООО УК «ЕКДЛ», e-mail: eldc-rk@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта президента № СП — 245.2012.4.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.01.2017

Ogorodova L.M.², Rukin K.Yu.³, Petrova I.V.³, Vintizenko S.I.¹

Diagnostically important predictive factors for in-stent restenosis in patients with ischemic heart disease

¹ Research Institute of Cardiology, Kievskaya Str. 111A, Tomsk 634012, Russia

² Siberian State Medical University, Moskovskiy Trakt 2, Tomsk 634050, Russia

³ Management Company, Unified Clinical Diagnostic Laboratory, Ryabinovaya Str. 26, Moscow 141427, Russia

In recent years, growing attention has been paid to interventional treatment of ischemic heart disease (IHD). However, despite numerous clinical studies, the issue of in-stent restenosis following interventions remains unsolved. At present, studying molecular mechanisms of coronary restenosis along with searching for new, genetically determined predictors of in-stent restenosis has become relevant. Effects of NO synthases on development of endothelial dysfunction are above any doubt; however, studies focusing on the effect of NOS gene polymorphism on probability of in-stent restenosis are scarce and based on a small number of clinical observations. Therefore, the present study is highly relevant as it has resulted in development of new concepts on the role of NO-synthase genes in predisposition to in-stent hyperproliferation in patients with IHD. The **aim** of this study was to identify diagnostically significant, predictive factors for in-stent coronary restenosis in patients with ischemic heart disease and to determine their sensitivity and specificity using ROC curves. **Methods.** This study was based on data from a targeted evaluation of 484 patients with a verified diagnosis of IHD who were managed at the Department of Atherosclerosis and Chronic Ischemic Heart Disease of the Research Institute of Cardiology, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. Coronary artery stenting was performed for 210 patients divided into two groups, with restenosis ($n = 60$) and without restenosis ($n = 150$). The genotype was studied on isolated genomic DNA from whole venous blood using a standard non-enzymatic technique, as well as by studying NOS gene polymorphisms using the polymerase chain reaction (PCR). **Results.** Six predictors for in-stent restenosis in IHD were identified - stenosis length, per cent narrowing of the coronary artery (% stenosis), 894G/T polymorphism, history of arterial hypertension, presence of TCabGT11 and TTabGG11 haplotypes, and their sensitivity and specificity determined with ROC curves. In the Siberian population, development of in-stent restenosis most likely occurred in carriers of the TCabGT11 haplotype while the risk for restenosis was minimal in the presence of the TTabGG11 haplotype. **Conclusion.** The 894 G/T eNOS gene polymorphisms are associated with a risk for restenosis and might be used as additional markers for the risk of restenosis following coronary stenting.

Keywords: coronary artery disease, stenting, molecular predictors for restenosis.

For citation: Ogorodova L.M., Rukin K.Yu., Petrova I.V., Vintizenko S.I. Diagnostically important predictive factors for in-stent restenosis in patients with ischemic heart disease. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2017; 61 (4): 31—37. (in Russian). DOI: 10.25557/IGPP.2017.4.8520

For correspondence: Konstantin Y. Rukin, General Director of LLC «UK» EKDL, 26 Ryabinovaya str., Moscow, 141427, e-mail: eldc-rk@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was carried out with the financial support of the President's Grant № СП — 245.2012.4.

Information about authors:

Ogorodova L.M., <https://orcid.org/0000-0002-2962-1076>

Rukin K.Y., <http://orcid.org/0000-0002-4894-6909>

Vintizenko S.I., <http://orcid.org/0000-0002-9566-4787>

Petrova I.V., <http://orcid.org/0000-0001-9034-4226>

Received 20.01.2017

Введение

В настоящее время серьезной альтернативой аортокоронарному шунтированию являются эндоваскулярные методы реваскуляризации миокарда, что привело к существенному пересмотру тактики ведения пациентов с ИБС: коронарное стентирование является «золотым стандартом» лечения. В последние годы в России количество процедур имплантации стентов неуклонно увеличивалось и к 2013 году достигло более 20 000 эндоваскулярных операций в год, что, однако, не покрывает всей потребности в данном виде лечения [1]. Однако основным ограничением этого метода является рестенозирование в стенте (РВС), и, несмотря на то, что применение стентов с лекарственными покрытиями уменьшает частоту риска развития осложнений, полностью эта проблема не решена. Рестенозирование коронарных артерий после стентиро-

вания развивается примерно в 20—25% случаев [2]. В связи с этим остается актуальным поиск новых предикторов рестеноза внутри стента для стратификации риска развития данного осложнения.

Методика

В основу данной работы положены результатыце левого обследования 484 пациентов с верифицированным диагнозом ИБС, находившихся на лечении в отделении атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии». Возраст больных в среднем составил 60 (33—83) лет. Среди них 361 (74,9%) мужчина и 121 (25,1%) женщина. От всех больных было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Стентирование коронарных артерий было проведено у 210 чел., из них у 60 (28,3%) впоследствии развился ангиографически верифицированный рестеноз в стенке. Для выявления предикторов рестенозирования все пациенты были разделены на 2 клинические группы.

В I клиническую группу вошли 150 чел., которым была выполнена операция стентирования коронарных артерий, без ангиографических признаков рестенозирования в течение 6—57 мес. после вмешательства. Средний возраст пациентов 59 лет. Количество мужчин составило 84% (126 чел.), женщин — 16% (24 чел.). Артериальную гипертензию в анамнезе имели 26,67% (40 чел.) и 8% (12 чел.) компенсированный сахарный диабет 2 типа. Средний процент сужения артерии, как и в группе с рестенозом составил 83%. Средняя длина пораженного участка — 16,35 мм.

Были установлены следующие критерии включения пациентов в I клиническую группу:

- возраст от 45 до 75 лет;
- ИБС со стабильной формой стенокардии и верифицированным коронарным атеросклерозом;
- стенты голометаллические или с лекарственным покрытием;
- локализация стента преимущественно в проксимальных отделах артерий;
- пролиферация неоинтимы на интактном участке от 0 до 25%;
- отсутствие ангиографических и клинических признаков рестенозирования в стенке через 6—57 мес.

II клиническая группа была сформирована из 60 больных, у которых через 2,5—65 мес. после стентирования были диагностированы ангиографические признаки сосудистого ремоделирования с рестенозом проксимального отдела коронарной артерии более чем на 50%. Средний возраст составил 59 лет. Количество лиц мужского пола составило 77,42% (48 чел.), женщин — 22,58% (14 чел.). Средний процент сужения артерии составил 83%. Средняя длина пораженного участка — 21,20 мм.

Для данной группы определены следующие критерии включения:

- возраст от 45 до 75 лет;
- ИБС со стабильной формой стенокардии и верифицированным коронарным атеросклерозом;
- локализация стента преимущественно в проксимальных отделах артерий;
- пролиферация неоинтимы на интактном участке от 50 до 90%;
- ангиографические и клинические признаки рестенозирования в стенке через 2,5—65 месяцев.

Для предотвращения искажения результатов вследствие воздействия неконтролируемых или не

поддающихся анализу факторов были установлены следующие критерии исключения из исследования:

- острый инфаркт миокарда и постинфарктные осложнения, требующие хирургической коррекции;
- выраженная сердечная недостаточность или отек легких;
- операция аортокоронарного шунтирования в анамнезе;
- сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы (клапанные пороки сердца, аневризма аорты и т.п.), являющаяся показанием к хирургическому лечению;
- тяжелые нарушения проводимости и ритма сердца (атриовентрикулярная блокада II—III степени, частые полиморфные желудочковые экстрасистолы, пароксизмы желудочковой тахикардии, мерцательная аритмия, имплантированный искусственный водитель сердечного ритма);
- семейные формы гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии;
- сахарный диабет (СД) I типа или декомпенсированный СД II типа;
- онкологические заболевания;
- печеночная и (или) почечная недостаточность;
- злоупотребление алкоголем и никотином;
- прием антиоксидантных препаратов;
- отказ больного от исследования.

Поиск потенциальных предикторов рестенозирования проводился с помощью логистической регрессии. Логистическая регрессия (логит-регрессия) является наиболее часто используемым в медицине методом предсказания вероятности некоторого события на данных множества признаков. Классической записью любого уравнения логит-регрессии является запись вида:

$$y = e^{\text{logit}} / (1 + e^{\text{logit}}),$$

где «e» — экспонента, основание натурального логарифма, «y» — зависимый показатель, вероятность которого необходимо предсказать. «Logit» представляет собой линейное уравнение вида $\text{logit} = a + bx$, где a — свободный член уравнения, x — значение показателя-предиктора, b — коэффициент показателя-предиктора.

Результат решения этого линейного уравнения является числом, в степень которого возводится экспонента в уравнении логит-регрессии. Вариантом записи уравнения является запись вида:

$$y = \exp(\text{logit}) / (1 + \exp(\text{logit})),$$

при этом экспонента обозначается как «exp», а «exp(logit)» означает возведение экспоненты в степень logit.

Результатом решения уравнения является вероятность прогнозируемого события; она изменяется в до-

лях единицы (независимо от единиц измерения предиктора) и может быть переведена в проценты.

Для анализа с помощью логистической регрессии в выборку был введен показатель исхода. Он определял вероятность развития рестенозирования как осложнения стентирования и кодировался как «0» при отсутствии развития рестенозирования, «1» при наличии рестенозирования.

Чувствительность и специфичность выявленных показателей-предикторов оценивалась с помощью ROC-кривых (New York, NY: John Wiley and Sons Inc., 1966). Также с их помощью определялись точки отсечения показателя исхода, при которых чувствительность и специфичность модели будут оптимальными. Чувствительностью (sensitivity, Se) называют долю истинно положительных случаев, специфичностью (specificity, Spe) — долю истинно отрицательных. Таким образом, показатель с высокой чувствительностью будет чаще давать истинные результаты при наличии неблагоприятного исхода (развитии рестенозирования), а показатель с высокой специфичностью — при наличии благоприятного исхода (отсутствии рестенозирования). Специфичность можно также определить как способность показателя четко разделять пациентов с благоприятными и неблагоприятными исходами. Точка отсечения вероятности определяет разбиение выборки на два класса — с благо-

приятными и неблагоприятными исходами: если полученная при решении уравнения вероятность больше точки отсечения — прогноз неблагоприятный, если меньше — благоприятный.

Предикторы сравнивались между собой по прогностической способности с помощью площади под ROC-кривой (AUC — area under curve): чем больше площадь, тем выше прогностическая способность модели.

Результаты и обсуждение

Поиск предикторов в ходе исследования проводился на всех признаках, которые, по данным последних исследований, могут способствовать рестенозированию. При анализе было найдено 6 предикторов, имеющих прогностическую ценность в развитии рестенозирования после стентирования при ОИМ: протяженность стеноза, сужение коронарной артерии (% стеноза), полиморфизм 894G/T, наличие в анамнезе АГ, наличие у больного гаплотипов TCabGT11 и TTabGG11, которые в дальнейшем прошли через анализ при помощи ROC-кривых. Диагностическая эффективность (предсказательная способность) каждого предиктора оценивалась по общепринятой экспертной шкале для значений площади под характеристической ROC-кривой AUC.

Полученные результаты отражены на рис. 1—6.

Уравнение логит-регрессии для первой модели (протяженность стеноза) имело вид:

$$\text{Исход} = \frac{\exp(-2,27+0,07*\text{протяженность стеноза})}{(1+\exp(-2,27+0,07*\text{протяженность стеноза}))},$$

где «Исход» — вероятность рестенозирования в долях единицы (здесь и далее — %), протяженность стеноза выражена в ед. изм.

Как видно из логистической кривой на рис. 1,а, увеличение значения показателя «протяженность стеноза» увеличивает вероятность неблагоприятного исхода и, наоборот, уменьшение значения показателя «протяженность стеноза» уменьшает вероятность неблагоприятного исхода. Чувствительность показателя составила 30,77%, специфичность — 94,52%, площадь под ROC-кривой — 60,4% (рис. 1,б).

Уравнение регрессии для второй модели — % стеноза (сужения коронарной артерии) имело вид:

$$\text{Исход} = \frac{\exp(2,24-0,04*\text{процент стеноза})}{(1+\exp(2,24-0,04*\text{процент стеноза}))},$$

где «процент стеноза» выражен в %.

Как видно из рис. 2,а, увеличение значения показателя «процент стеноза» уменьшает вероятность рестенозирования, и, наоборот, уменьшение процента стеноза увеличивает вероятность рестенозирования. Чувствительность показателя 84,62%, специфичность — 37,5%, площадь под ROC-кривой — 61,1% (рис. 2,б).

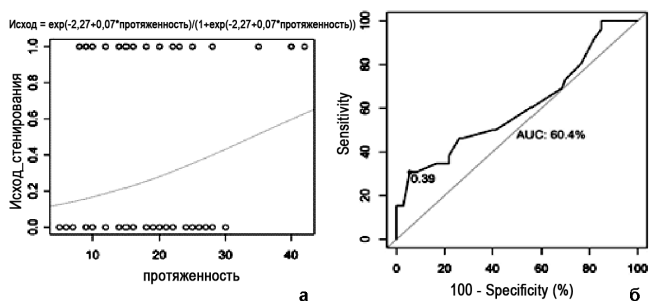


Рис. 1. Зависимость исхода от значения показателя «протяженность стеноза» (а) и ROC-кривая чувствительности (Se) и специфичности (Spe) для показателя протяженности стеноза (б).

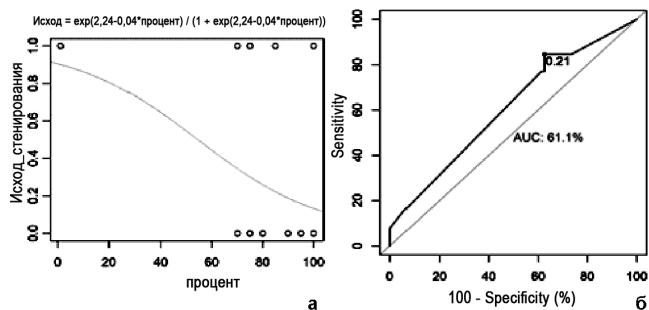


Рис. 2. Зависимость исхода от значения показателя «процент стеноза» (а) и ROC-кривая чувствительности (Se) и специфичности (Spe) для показателя «процент стеноза» (б).

Уравнение регрессии для третьего предиктора — полиморфизма 894G/T имело вид:

$$\text{Исход} = \exp(-1,71+0,64*894G/T) / (1 + \exp(-1,71+0,64*894G/T)),$$

где показатель полиморфизма «894G/T» являлся номинальным признаком и был кодирован как «0» для значения «GG», «1» для значения «TT», «2» для значения «GT».

Как видно из логистической кривой на рис. 3,а, наличие у пациента полиморфизма 894 G/T увеличивает вероятность неблагоприятного исхода стентирования, и, наоборот, отсутствие полиморфизма 894 G/T уменьшает вероятность неблагоприятного исхода. Чувствительность (Se) модели была равна 76,92%, специфичность (Spe) — 54,67%, площадь под ROC-кривой — 65,3% (рис. 3,б).

Уравнение регрессии для четвертой модели — с показателем артериальной гипертензии имело следующий вид:

$$\text{Исход} = \exp(-1,61+1,56*AG) / (1 + \exp(-1,61+1,56*AG)),$$

где «AG» — бинарный показатель наличия артериальной гипертензии, принимавший значение «1» при ее наличии, «0» — при отсутствии.

По логистической кривой на рис. 4,а видно, что наличие артериальной гипертензии увеличивает вероятность неблагоприятного исхода после стентирования, и, наоборот, отсутствие артериальной гипертензии уменьшает вероятность неблагоприятного исхода. Чувствительность (Se) модели составила 62,07%, специфичность (Spe) — 74,32%, площадь под ROC-кривой — 68,02% (рис. 4,б).

Уравнение логит-регрессии для пятой модели — с участием показателя гаплотип «TCabGT11» имело следующий вид:

$$\text{Исход} = \exp(-1,17+2,96*TCabGT11) / (1 + \exp(-1,17+2,96*TCabGT11)),$$

где показателем «TCabGT11» принимал значение «1» при наличии гаплотипа, «0» — при отсутствии гаплотипа.

Как видно из рис. 5,а, увеличение значения показателя гаплотип «TCabGT11» увеличивает вероятность рестенозирования и, наоборот, уменьшение значения показателя гаплотип «TCabGT11» уменьшает вероятность рестенозирования. Чувствительность показателя составила 20,69%, специфичность — 98,67%, площадь под ROC-кривой — 59,7% (рис. 5,б).

Уравнение логит-регрессии для модели с участием показателя гаплотип «TTabGG11» имело следующий вид:

$$\text{Исход} = \exp(-0,81-16,76*TTabGG11) / (1 + \exp(-0,81-16,76*TTabGG11)),$$

где «TTabGG11» принимал значение «1» при наличии гаплотипа, «0» — при его отсутствии.

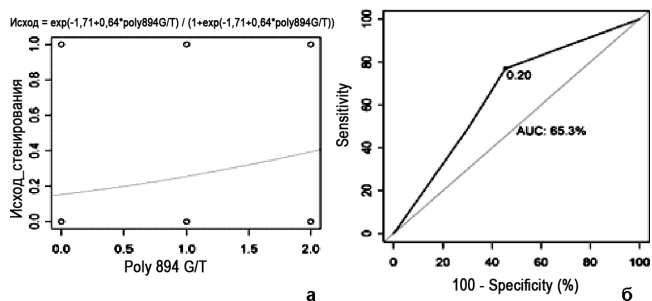


Рис. 3. Зависимость исхода от значения показателя «полиморфизм 894 G/T» (а) и ROC-кривая чувствительности (Se) и специфичности (Spe) для показателя «полиморфизм 894 G/T» (б).

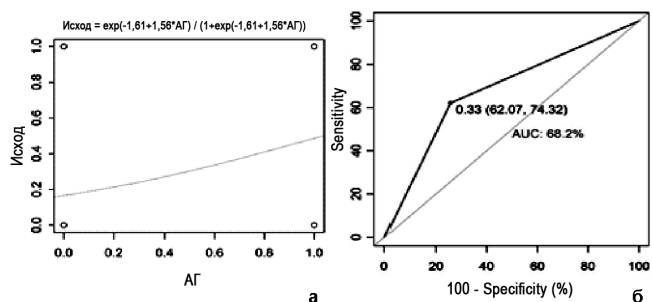


Рис. 4. Зависимость исхода от значения показателя «артериальная гипертензия» (а) и ROC-кривая чувствительности (Se) и специфичности (Spe) для показателя «артериальная гипертензия» (б).

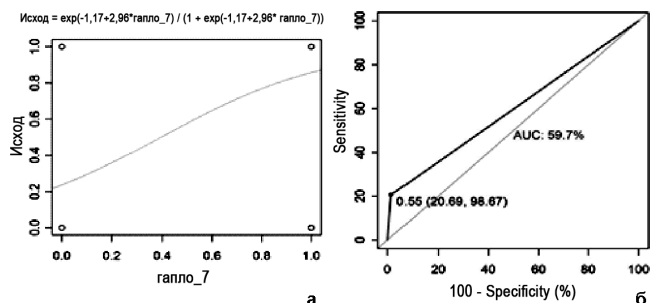


Рис. 5. Зависимость исхода от значения показателя гаплотип «TCabGT11» (а) и ROC-кривая чувствительности (Se) и специфичности (Spe) для показателя гаплотип «TCabGT11» (б).

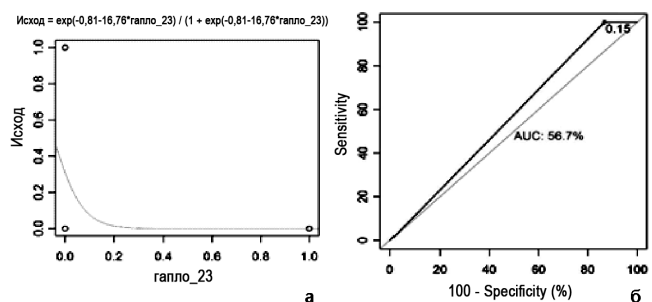


Рис. 6. Зависимость исхода от значения показателя «TTabGG11» (а) и ROC-кривая чувствительности (Se) и специфичности (Spe) для показателя «TTabGG11» (б).

По графику логистической кривой на рис. 6,а видно, что увеличение значения показателя «TTabGG11» уменьшает вероятность рестенозирования после стентирования коронарной артерии, и, наоборот, уменьшение значения показателя «TTabGG11» увеличивает вероятность рестенозирования. Чувствительность (Se) модели была равна 100%, специфичность (Spe) — 13,33%, площадь под ROC-кривой — 56,70% (рис. 6,б).

Таким образом, интерпретируя результаты проведенного анализа с помощью логистической регрессии и ROC-анализа (таблица), следует отметить, что наименьшей прогностической точностью обладали показатели-предикторы гаплотипов TCabGT11 и TTabGG11 (AUC 59,7% и 56,7% соответственно). Более высокие показатели отмечались для переменных: «протяженность стеноза» (AUC = 60,4%); «сужение артерии (% стеноза)» (AUC = 61,1%). Самые высокие значения площади под кривой выявлены для переменных «полиморфизм 894 G/T» и «артериальная гипертензия» (AUC 65,3% и 68,2% соответственно).

Широкое применение коронарного стентирования и анализ большого количества исследований позволили выделить факторы риска возникновения РВС [3]. Один из наиболее значимых факторов риска — наличие у пациента сахарного диабета, что ассоциировано с 5-кратным увеличением риска развития РВС [4]. Установлен ряд морфологических предикторов развития РВС — длина стеноза более 20 мм, устьевые поражения, бифуркационное и множественное стентирование, стентирование венозных шунтов, проксимальной трети передней нисходящей артерии и артерий малого диаметра (менее 3 мм), хроническая окклюзия [2, 3, 5]. Предикторами развития РВС также являются малый диаметр (менее 3 мм) сосуда после стентирования и неоптимальное расположение стента [2, 6].

В настоящее время во всём мире интенсивно проводятся исследования, посвящённые изучению связи полиморфизмов кандидатных генов с риском развития РВС. Исследуются полиморфизмы генов ангиотензин-альдостероновой системы [7, 8], провоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления [9, 10], системы гемостаза [9], регуляторных белков клеточного цикла и регуляторов пролиферации [10, 11]. Полученные нами результаты дополняют спектр выделенных генетических предикторов РВС, что, позволяет прогнозировать риск рестенозирования и тем самым уменьшать вероятность неблагоприятного исхода после стентирования. Следует отметить, что результаты исследований в области генетических основ развития РВС характеризуются неоднозначностью и противоречивостью полученных в них результатов. Это, вероятно, связано, с этническими особенностями, методологическими проблемами, а также неоднородностью обследуемых групп в отношении наличия других факторов риска РВС.

Заключение

Нами впервые установлено, что в Сибирской популяции предикторами развития рестенозирования являются: полиморфизм 894 G/T, артериальная гипертензия, протяженность стеноза и наличие гаплотипа TCabGT11. В этом случае пациентам необходимо обращать особое внимание на компенсацию и лечение ИБС и СД. При наличии гаплотипа TTabGG11 у пациента наиболее вероятен благоприятный исход и риск рестенозирования минимален. Полученные данные свидетельствуют о высокой прогностической и практической ценности генетических исследований.

Также в исследовании установлено, что процент сужения коронарной артерии (% стеноза) в нашем исследовании не является предиктором развития рестенозирования в стенке.

Таблица

Прогностические характеристики предикторов развития рестенозирования после стентирования коронарных артерий

Показатель	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точка отсечения вероятности	AUC, %	Уровень значимости p для модели
Протяженность стеноза	30,77	94,52	>0,39	60,4	0,022
Сужение артерии (%)	84,62	37,5	>0,21	61,1	0,009
Полиморфизм 894G/T	76,92	54,67	>0,20	65,3	0,013
Артериальная гипертензия	62,07	74,32	>0,33	68,20	0,001
TCabGT11	20,69	98,67	>0,55	59,7	0,001
TTabGG11	100	13,33	>0,15	56,7	0,008

References

1. Savchenko A.P. *Interventional cardiology: coronary angiography and stenting*. [Rukovodstvo]. Moscow: GEOTAR; 2010. (in Russian)
2. Kim M.S., Dean L.S. In-Stent Restenosis. *Cardiovasc Ther*. 2011; 29(3): 190-8.
3. Kastrati A., Schomig A., Elezi S. et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30: 1428-36.
4. Ryden L., Grant P.J., Anker S.D., Berne C., Cosentino F., Danchin N. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013; 34(39): 3035-87.
5. Stone G.W., Ellis S.G., Cox D.A. et al. TAXUS-IV investigators. One-year clinical results with slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation*. 2004; 109: 1942-7.
6. Gerald S. Collaterals: how important are they? *Heart*. 2007; 93(7): 778-9.
7. Agema W.R. et al. Current PTCA practice and clinical outcomes in The Netherlands: The real world in the pre-drug-eluting stent era. *Eur Heart J*. 2004; 25(13): 1163-70.
8. Wijpkema J.S., Van Haelst P.L., Monraats P.S., Bruinenberg M. et al. Restenosis after percutaneous coronary intervention is associated with the angiotensin-II type-1 receptor 1166A/C polymorphism but not with polymorphisms of angiotensin-converting enzyme, angiotensin-II receptor, angiotensinogen or heme oxygenase-1. *Pharmacogenet Genomics*, 2006; 16(5): 331-7.
9. Kastrati A., Koch W., Gawaz M. et al. PIA polymorphism of glycoprotein IIIa and risk of adverse events after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36: 84-9.
10. Monraats P.S., Kurreeman F.A., Pons D., Sewgobind V.D., de Vries F.R., Zwinderman A.H. et al. Interleukin 10: a new risk marker for the development of restenosis after percutaneous coronary intervention. *Genes Immun*. 2007; 8(1): 44-50.
11. Tiroch K., Koch W., Mehilli J., Bottiger C., Schomig A., Kastrati A. P27 and P53 gene polymorphisms and restenosis following coronary implantation of drug-eluting stents. *Cardiology*. 2009; 112(4): 263-9.

Сведения об авторах

Огородова Людмила Михайловна, доктор мед. наук, проф., член-корр. РАН, Сибирский государственный медицинский университет, Томск. E-mail: lm-ogorodova@mail.ru;

Рукин Константин Юрьевич, генеральный директор ООО «Единая клинико-диагностическая лаборатория», e-mail: eldc-rk@yandex.ru;

Петрова Ирина Валерьевна, директор медицинского департамента ООО «Единая клинико-диагностическая лаборатория» e-mail: irinavall@mail.ru;

Винтизенко Станислав Игоревич, канд. мед. наук, ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАН, e-mail: stasv@bk.ru