

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Ставропольский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ШУШАНОВА АЛЕНА САФРОНОВНА

**ОСОБЕННОСТИ АТЕРОГЕННЫХ ФАКТОРОВ И
ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТРОМБОФИЛИИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ
МИОКАРДА 1 ТИПА В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ**

3.1.18 – внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Гладких Наталья Николаевна

Ставрополь – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИЕ СДВИГИ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1. Инфаркт миокарда 1 типа: патогенетические особенности и воз- раст-зависимое распределение	14
1.2. Сердечно-сосудистые факторы риска	18
1.3. Генетические тромбофилии и риск раннего атеротромбоза коронар- ных артерий	22
1.4. Возможности стратификации риска инфаркта миокарда 1 типа в молодом возрасте на основе сочетания сердечно-сосудистых фак- торов и генетической тромбофилии	30
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1. Дизайн исследования	34
2.2. Клиническая характеристика больных	37
2.3. Специальные методы исследования	42
2.3.1. Анализ факторов риска атеросклероза	42
2.3.2. Определение липидного профиля	43
2.3.3. Оценка степени поражения коронарного русла	44
2.3.4. Исследование генов системы гемостаза	45
2.3.5. Оценка приверженности к лечению	46
2.4. Статистический анализ	47
ГЛАВА 3. АТЕРОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТРОМБОФИЛИЯ У МОЛОДЫХ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА 1 ТИПА (СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)	51
3.1. Особенности атерогенных факторов у молодых больных инфарктом миокарда 1 типа.....	51
3.1.1. Факторы риска атеросклероза	51

3.1.2. Липидный профиль	54
3.2. Генетические аномалии системы гемостаза у молодых больных инфарктом миокарда 1 типа	57
3.3. Совокупность атерогенных факторов и генетической тромбофилии при инфаркте миокарда 1 типа в молодом возрасте	61
3.3.1. Фенотип молодого больного инфарктом миокарда 1 типа	61
3.3.2. Формирование тяжести поражения коронарного русла	69
3.3.3. Развитие Q-позитивного варианта инфаркта миокарда	85
3.4. Характеристика годового этапа наблюдения за больными, перенесшими инфаркт миокарда 1 типа в молодом возрасте	89
3.4.1. Частота и структура конечных точек	89
3.4.2. Риск повторного острого коронарного синдрома.....	91
3.5. Алгоритм формирования группы риска инфаркта миокарда 1 типа в молодом возрасте	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	100
ВЫВОДЫ	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	111
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	114
ПРИЛОЖЕНИЕ	139

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Развитие инфаркта миокарда у людей молодого возраста уже не считается казуистикой, а представляет отражение определенного сдвига сердечно-сосудистой патологии в сторону «омоложения» [28, 30, 49, 94, 95, 117, 143, 183].

Долгое время считалось, что пациентам молодого возраста свойственен инфаркт миокарда, развивающийся при интактных коронарных артериях или при незначительных проявлениях атеросклероза. В качестве основных причин рассматривались аномалии развития сердца и/или коронарных артерий; расслоение или эмболии коронарных артерий; спровоцированные лекарственными или наркотическими препаратами спазмы и тромбозы коронарных артерий; коронариты; наследственные тромбофилии [20, 61, 159].

С внедрением в практику коронароангиографического исследования появились данные об атеросклерозе коронарных артерий с тромботическими осложнениями как причине инфаркта, то есть ИМ 1 типа, в молодом возрасте [30, 61, 82, 98, 105, 157]. При этом стали известны наблюдения у молодых людей не только обструктивного, но и многососудистого атеросклеротического поражения коронарных артерий, в том числе при отсутствии наследственных дислипидемий [57, 62, 95, 154, 173].

Существенно, что в молодом возрасте ИБС обычно манифестирует инфарктом миокарда без предшествующей стенокардии [15, 26, 49]. Это обстоятельство, а также частая регистрация на ЭКГ элевации сегмента ST и патологического зубца Q [11, 97, 103] указывают на возможность острой тромботической окклюзии атеросклеротически измененных коронарных артерий и позволяют предположить генетическую детерминированность нарушений в системе гемостаза – наследственную тромбофилию.

Однако если наследственная тромбофилия как причина «неатерогенного» ИМ доказана [20, 78, 143, 174], то ее роль в развитии «атеротромботического» инфаркта, то есть ИМ 1 типа, изучена не в полной мере, а результаты противоречивы. Имеются сведения о полиморфизме генов факторов свертывания крови I, II, V и XIII, тромбоцитарных рецепторов к коллагену и фибриногену, гена метилентетрагидрофолатредуктазы при коронарном атеросклерозе [72, 78, 89, 110, 132, 175]. С другой стороны, сообщается об идентичности распределения указанных полиморфизмов у больных острым коронарным синдромом при неизмененных коронарных артериях и их атеросклеротическом поражении [89, 150, 152, 161].

Таким образом, инфаркт миокарда 1 типа у пациентов молодого возраста является малоисследованной проблемой и требует дальнейшего изучения. Комплексное исследование факторов риска атеросклероза и генетической тромбофилии в аспекте их синергичного действия на атеротромботический процесс не только расширит представление о патогенезе ИМ 1 типа в молодом возрасте, но и позволит создать научную базу для стратификации группы риска, повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

Степень разработанности темы исследования

Исследования, посвященные комплексному анализу атеро- и тромбогенных факторов у молодых больных ИМ единичны. Известны ассоциации с ИМ в молодом возрасте курения и полиморфизма $-426T/T$ гена *F5*; наследственности и генотипа $1691A/A$ гена *F5*; курения и комбинации полиморфизмов генов *ITGA2* ($807C>T$) и *ITGB3* ($1565T>C$); наследственности и гомозиготного полиморфизма гена *MTHFR*; наследственности, курения и гомозиготного полиморфизма гена *MTHFR* [4, 62, 163]. Другими авторами определен вклад в раннее развитие ИМ только курения и дислипидемии при отсутствии значимости полиморфных маркеров генов *FGB* ($-455G>A$), *F13A1*

(*V34L*), *ITGB3* (*HPA1A/b*), *PAI-1* (-675 4G>5G) [137]. Предикторами повторных сердечно-сосудистых событий, в том числе ИМ, у пациентов молодого возраста в течение года после ИМ признаны курение и высокая агрегационная активность тромбоцитов с аденозиндифосфатом [49].

Необходимо подчеркнуть, что в представленных работах не содержится указаний на типы ИМ. Молодой возраст нередко определен в диапазоне 18-55 лет, в то время как в действующей классификации ВОЗ таковым является 25-44 лет. Тестовые панели ограничены 2-5 генами гемостаза. Отсутствует комплексное изучение профиля факторов риска атеросклероза, липидного спектра и генетической тромбофилии с учетом тяжести поражения коронарного русла, Q-позитивности ИМ и прогноза течения заболевания.

Цель исследования

Определить роль атерогенных факторов и генетической тромбофилии в развитии инфаркта миокарда 1 типа в молодом возрасте.

Задачи исследования:

1. Представить характеристику инфаркта миокарда 1 типа в возрастной группе 25-44 лет с учетом пола, факторов риска атеросклероза, липидного профиля, клинического варианта заболевания.

2. Изучить частоту отдельных генотипов генов системы гемостаза (факторов I, II, V, VII, XIII свертывания крови, ингибитора активатора плазминогена типа 1, тромбоцитарных рецепторов к коллагену и фибриногену) у молодых больных инфарктом миокарда 1 типа.

3. Выделить наиболее значимые атерогенные факторы и генетические тромбофилии, ассоциированные с развитием инфаркта миокарда 1 типа у пациентов молодого возраста.

4. Изучить взаимосвязь атерогенных факторов и генетической тромбофилии с тяжестью поражения коронарного русла и формированием Q-варианта у молодых больных инфарктом миокарда 1 типа.

5. Провести анализ частоты и факторов риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у молодых больных в течение одного года после перенесенного инфаркта миокарда 1 типа.

6. Предложить алгоритм выделения группы риска инфаркта миокарда 1 типа в молодом возрасте на основании комплексного подхода – определения атерогенных и генетических протромботических факторов.

Научная новизна исследования

Впервые на основе комплексного изучения клинико-anamnestических данных, факторов риска атеросклероза, липидной компоненты и генов системы гемостаза представлена характеристика больных инфарктом миокарда 1 типа в возрасте 25-44 лет. Определены наиболее значимые факторы, ассоциированные с инфарктом миокарда 1 типа в молодом возрасте: мужской пол, курение, артериальная гипертензия, липопротеиды низкой плотности, триглицериды и генотип *-675 5G/4G* гена ингибитора активатора плазминогена типа 1.

Впервые выявлена взаимосвязь множественных факторов риска атеросклероза, липопротеидов низкой плотности и сочетания гетерозиготных генотипов генов тромбоцитарного рецептора к фибриногену (*1565T/C*), ингибитора активатора плазминогена типа 1 (*-675 5G/4G*) с тяжестью поражения коронарного русла у молодых больных инфарктом миокарда 1 типа. Впервые определена сопряженность носительства генотипа *-675 5G/4G* гена *PAI-1* с Q-вариантом инфаркта миокарда 1 типа.

Впервые установлена ассоциация полиморфизма *-675 4G/4G* гена ингибитора активатора плазминогена типа 1 с развитием повторного острого

коронарного синдрома у мужчин молодого возраста в течение одного года после перенесенного инфаркта миокарда.

Впервые на основе анализа атерогенных факторов и генетической тромбофилии предложен и научно обоснован алгоритм выделения группы риска инфаркта миокарда 1 типа в когорте мужчин молодого возраста, в том числе с высокой комплексностью поражения коронарного русла, Q-позитивным вариантом инфаркта и развитием повторного острого коронарного синдрома в течение 1 года наблюдения.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные результаты способствуют более полному пониманию механизмов предрасположенности к раннему инфаркту миокарда 1 типа.

Представлен оригинальный алгоритм выделения группы риска инфаркта миокарда 1 типа в молодом возрасте, основанный на сочетании факторов риска атеросклероза, липидных компонентов и генетической тромбофилии. Согласно данному алгоритму, осуществляется отбор пациентов с факторами риска атеросклероза и дислипидемией для проведения генетического анализа на полиморфизмы генов ингибитора активатора плазминогена типа 1 ($-675\ 5G>G$) и тромбоцитарного рецептора к фибриногену ($1565T>C$). Последующая оценка атерогенных факторов и генетической тромбофилии позволяет осуществлять рациональный поиск мужчин с риском инфаркта миокарда 1 типа в молодом возрасте, в том числе с учетом высокой комплексности поражения коронарного русла, Q-позитивного варианта инфаркта и развития повторного острого коронарного синдрома в течение 1 года после перенесенного инфаркта миокарда 1 типа. Персонализированная оценка риска инфаркта миокарда 1 типа в молодом возрасте, учитывающая генетический профиль в дополнение к традиционным факторам сердечно-сосудистого риска создает основу для своевременной первичной профилактики.

Обнаруженная взаимосвязь атерогенных факторов и генетической тромбофилии с тяжестью поражения коронарного русла и Q-позитивным вариантом инфаркта определяет необходимость наиболее активной вторичной профилактики и оптимизации антитромботической терапии у данной категории больных.

Выявленная ассоциация «мутантного» гомозиготного генотипа -675 4G/4G гена *PAI-1* с повторным острым коронарным синдромом позволяет осуществлять персонифицированный подход к оценке годового прогноза у молодых мужчин, перенесших инфаркт миокарда 1 типа.

Методология и методы исследования

Методологическую основу диссертационной работы составили научные публикации последних лет отечественных и зарубежных авторов, в которых освещены аспекты атеротромботических сдвигов при инфаркте миокарда в молодом возрасте, дана оценка значимости сочетания традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с генетическими маркерами в стратификации риска инфаркта миокарда в молодом возрасте.

Диссертация является прикладным научным исследованием, решающим актуальную задачу повышения качества диагностики и прогноза инфаркта миокарда 1 типа в молодом возрасте путем выявления совокупности атерогенных факторов и генетической тромбофилии.

Объект исследования: 100 больных инфарктом миокарда 1 типа в возрасте 25-44 лет и 100 добровольцев молодого возраста без инфаркта миокарда.

Предметом исследования явилось изучение атерогенных факторов и генетической тромбофилии при инфаркте миокарда 1 типа в молодом возрасте. Использовались общие методы эмпирического исследования (наблюдение, измерение, сравнение), специальные методы (оценка факторов риска атеросклероза, липидного профиля, тяжести поражения коронарного русла,

анализ генов системы гемостаза, оценка приверженности пациентов к лечению) и статистический анализ.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

– инфаркт миокарда 1 типа в молодом возрасте встречается в основном у мужчин 35-44 лет, ассоциирован с факторами риска атеросклероза и нарушениями липидного обмена (в основном без признаков семейной гиперхолестеринемии), манифестирует ангинозным вариантом без предшествующей стенокардии, по большей части – Q-позитивен;

– генетической предпосылкой к развитию инфаркта миокарда 1 типа у мужчин молодого возраста служит носительство полиморфизмов генов, контролирующих преимущественно фибринолиз (генотип *-675 5G/4G* гена *PAI-1*), тромбоцитарное звено гемостаза (генотип *1565T/C* гена *ITGB3*), реже – плазменное звено гемостаза (генотип *1691G/A* гена *F5*);

– наиболее значимая совокупность атерогенных и тромбофилических факторов при инфаркте миокарда 1 типа в молодом возрасте – курение, артериальная гипертензия, липопротеиды низкой плотности, триглицериды и генотип *-675 5G/4G* гена *PAI-1*;

– тяжесть поражения коронарного русла определяют множественные факторы риска атеросклероза, липопротеиды низкой плотности и комбинация гетерозиготных генотипов *1565T/C* гена *ITGB3* и *-675 5G/4G* гена *PAI-1*. Для Q-позитивного инфаркта свойственна сопряженность с генотипом *-675 5G/4G* гена *PAI-1*;

– у 15% больных, перенесших инфаркт миокарда 1 типа, в течение первого года развивается повторный острый коронарный синдром. Риск последнего повышает носительство гомозиготного генотипа *-675 4G/4G* гена *PAI-1*;

– алгоритм на основе учета атерогенных факторов и генетической тромбофилии позволяет выделить группу риска инфаркта миокарда 1 типа в

когорте мужчин молодого возраста, в том числе с учетом высокой сложности поражения коронарного русла, Q-образования и повторного острого коронарного синдрома в периоде одногодичного наблюдения.

Степень достоверности исследования

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным числом обследованных с последующим проспективным их наблюдением на протяжении 1 года, соответствием дизайна поставленным в работе цели и задачам, правильным составлением выборки исследования, четким соблюдением критериев включения, невключения и исключения, использованием общеклинических и специальных методов исследования, корректным статистическим анализом. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью основаны на фактических данных, полученных в исследовании.

Практическое использование полученных результатов

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую работу государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница» (ГБУЗ СК СККБ) и государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Краевой клинический кардиологический диспансер» (ГБУЗ СК КККД) г. Ставрополя, а также в учебный и научно-исследовательский процессы на кафедрах госпитальной терапии и поликлинической терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России).

Личный вклад автора

На основе анализа современной научной литературы, патентно-информационного поиска, аргументации научного направления диссертантом определены цель и задачи, дизайн работы, критерии включения, невключения и исключения, материал и методы исследования. Проведен набор изучаемой группы с фиксацией анамнестических, клинико-демографических, лабораторно-инструментальных параметров, тщательно изучена имевшаяся медицинская документация, обследованы добровольцы контрольной группы, созданы индивидуальные регистрационные карты, информация из которых перенесена в электронную базу данных. Совместно с врачами ГБУЗ СК «СККБ» автор участвовала в оценке коронароангиографии и анализе генов системы гемостаза. Автор провела статистический анализ, сформировала главы диссертации и изложила результаты исследования, сформулировала выводы и практические рекомендации. Результаты работы обсуждены автором в научных докладах и отражены в публикациях.

Публикации и апробация работы

По теме диссертации имеется 8 научных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации диссертационных работ по специальности 3.1.18 – внутренние болезни (Медицинский вестник Северного Кавказа, 2022; *Medicine: theory and practice* / Медицина: теория и практика, 2023; *Терапия*, 2023).

Материалы исследования доложены и обсуждены на 73-й межрегиональной научно-практической конференции Российского научного медицинского общества терапевтов (Пятигорск, 2021); Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2021, диплом I степени); международной научной конференции студентов и молодых ученых на английском языке «Актуальные вопросы ме-

дицины» (Ставрополь, 2021); VI съезде терапевтов Северо-Кавказского федерального округа (Ставрополь, 2022, диплом II степени).

Апробация диссертации проведена на межкафедральной конференции кафедр госпитальной терапии и поликлинической терапии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России (Ставрополь, 2023).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования данной специальности, пунктам 1-3.

ГЛАВА 1. АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИЕ СДВИГИ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Инфаркт миокарда 1 типа: патогенетические особенности и возраст-зависимое распределение

Существует 5 типов инфаркта миокарда [54, 55].

Инфаркт 1 типа обусловлен атеротромботическим поражением при ИБС и спровоцирован эрозией или разрывом атеросклеротической бляшки в коронарных артериях. Стало быть, наряду с атеросклерозом коронарный тромбоз представляется обязательным условием возникновения ИМ 1 типа [54, 55].

Инфаркт 2 типа вызван острым повреждением миокарда вследствие ишемии, развившейся из-за несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. Наиболее частые причины: эмболия, спонтанная диссекция или спазм коронарной артерии, дыхательная и/или сердечная недостаточность, анемия, клинически значимая аритмия, артериальная гипер- или гипотензия, воспалительный процесс. Следовательно, инфаркт данного типа не связан с тромботическими осложнениями коронарного атеросклероза [54, 55, 73].

Инфаркт 3 типа. Сердечная смерть при наличии высокого риска острой ишемии миокарда в анамнезе. Диагноз верифицируется на аутопсии. Летальность наступает до взятия образцов крови или в период отсутствия повышения активности биохимических маркеров некроза миокарда [54, 55].

Инфаркт 4 типа является последствием чрескожного коронарного вмешательства.

Тип 4а проявляется во время или в течение 48 часов после чрескожного коронарного вмешательства [54, 55].

Тип 4б обусловлен тромбозом коронарного стента. Тромбоз стента выявлен при коронароангиографии или аутопсии [54, 55].

Тип 4с вызван рестенозом в артерии, соответствующей зоне ИМ, после чрескожного коронарного вмешательства. При этом отсутствуют тромбоз и другие поражения инфаркт-связанной артерии [54, 55].

Инфаркт 5 типа развивается вследствие операции аорто-коронарного шунтирования [54, 55].

При ИМ 1 типа процесс тромбообразования является ответной патофизиологической реакцией на возникновение атеросклеротической бляшки [54]. У больных атеросклерозом существенно снижены противотромботические свойства эндотелия сосудов (антиагрегационные, антикоагулянтные, фибринолитические). При разрыве, трещинах или эрозии бляшек воспалительные процессы и внеклеточные протеазы привлекают тромбогенные элементы крови в субэндотелиальный слой артерии и приводят к образованию тромбов различных размеров, от пристеночного до окклюзирующего просвет артерии [13, 91]. Этот процесс получил название «атеротромбоз» [44, 91].

В таблице 1 представлено влияние липидных факторов на протромботические сдвиги [42, 51, 84]. В свою очередь, тромботические факторы оказывают воздействие на возникновение и прогрессирование атеросклероза. Например, активированные тромбоциты продуцируют факторы роста, тромбоксан A_2 и другие активные вещества, усиливающие модификацию ЛНП [51]. Фибриноген действует как мостиковая молекула для многих типов клеточной адгезии, участвующих в атерогенезе [13]. Гипертромбинемия способствует возникновению и прогрессированию атеросклеротических изменений посредством повышенного синтеза тромбоксанов, активации тромбоцитов, дисрегуляции эндотелиальных клеток, рекрутирования моноцитов и макрофагов [77, 143]. Известна ассоциация факторов II, VII, XII свертывания крови, антитромбина III с наличием нестабильных бляшек в коронарных артериях [156].

Развивается «порочный круг» с вовлечением нарушений липидного обмена и протромботической направленности гемостаза [51].

Таблица 1 – Влияние липидных компонентов на гемостаз

Липидный фактор	Влияние на гемостаз
Протромботическая направленность	
Общий холестерин	– повышает уровень фибриногена; – повышает агрегацию тромбоцитов
ЛНП	– способствуют выработке тканевого фактора; – усиливают активацию фактора VII свертывания крови
Липопротеиды очень низкой плотности	– усиливают активацию фактора VII свертывания крови; – стимулируют секрецию ингибитора активатора плазминогена типа 1
Триглицериды	– повышают активность фактора VII свертывания крови; – усиливают активность ингибитора активатора плазминогена типа 1; – поддерживают сборку протромбокиназного комплекса; – повышают агрегацию тромбоцитов
Липопротеин (а)	– антифибринолитическое действие; – активация тромбоцитов
Антитромботическая направленность	
ЛВП	– ингибирование агрегации тромбоцитов; – снижают активность ингибитора активатора плазминогена типа 1; – способствуют синтезу простациклина; – осуществляют обратную связь с фактором Виллебранда

В этой связи представляет интерес так называемая «тромбогенная теория атерогенеза», которая постулирует протромботические сдвиги не только как детерминирующие уязвимость к закупорке тромбом в атеросклеротически измененных артериях, но и влияющие на развитие и прогрессирование атеросклероза [13, 51].

ИМ 1 типа долгое время считался типичным для пациентов пожилого и старческого возрастных периодов [62, 138]. Роль возраста признана ключевой в патогенезе атеросклероза, поскольку обуславливает кумулятивное воздействие на организм факторов риска (курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, ожирение, хроническая болезнь почек) [67].

У молодых пациентов основными причинами ИМ долгое время считались такие редкие состояния, как аномалии развития; идиопатическое расслоение или эмболии коронарных артерий; коронарииты; спазмы и тромбозы коронарных артерий, включая спровоцированные злоупотреблением лекарственными или наркотическими препаратами, наследственные тромбофилии [6, 61, 159]. Из этого можно констатировать, что группу пациентов молодого возраста отличал ИМ без атеросклеротического поражения коронарного русла.

Внедрение в практику коронароангиографии способствовало появлению сведений об атеросклерозе коронарных артерий как причине ИМ в молодом возрасте [31, 52, 94, 126]. В последнем случае подразумевается атеротромботический ИМ, то есть ИМ 1 типа. Однако характер взаимосвязи отклонений в системе гемостаза с атеросклерозом коронарных артерий у больных молодого возраста изучен недостаточно.

Ранняя манифестация атеросклероза и его тяжесть может свидетельствовать о значительном влиянии генетических факторов на восприимчивость к атеросклеротическому поражению сосудов [13, 81, 105]. Вместе с тем частота наследственных дислипидемий в когорте молодых больных ИМ небольшая, например, семейную гиперхолестеринемию верифицируют всего лишь в 0,3-7% [57, 62, 154, 173], семейную дисбеталипопротеидемию – в 1% случаев [45]. Высказано даже мнение, что на возникновение ИМ у мужчин молодого возраста более значительное влияние оказывают генетически обусловленные гиперагрегация тромбоцитов и накопление окисленных липидов в крови, чем полиморфизмы, ассоциированные с дислипидемиями [16].

В этой связи заслуживают внимание гены, не связанные напрямую с дислипидемией, но участвующие в патогенезе атеротромбоза. Как известно, на восприимчивость к атеротромботическому поражению сосудов влияет множество факторов, включая эндотелиальную дисфункцию, воспаление и иммунные ответы, окислительный стресс, клеточную пролиферацию, гемостатические аномалии [13]. Установлено, что риск возникновения ИМ в молодом возрасте увеличивается при носительстве любого из полиморфизмов: *rs2070744* гена эндотелиальной синтазы оксида азота, *rs1800470* гена трансформирующего фактора роста $\beta 1$, *rs5186**C гена рецептора к ангиотензину II 1-го типа, *RR191* гена параоксоназы 1, *C677N* гена *MTHFR*, *rs1800896**GG гена интерлейкина-10, аллеля *A* гена фактора некроза опухоли α , *rs2430561**A гена интерферона- γ [5, 10, 16, 20, 64, 93, 142, 158].

Таким образом, ИМ 1 типа, характеризующийся тромботическими осложнениями коронарного атеросклероза, не является казуистикой у пациентов молодого возраста. Поиск только наследственных нарушений липидного обмена недостаточен для формирования группы риска развития «атеротромботического» инфаркта миокарда в молодом возрасте. Поэтому важна идентификация дополнительных факторов. Понимание механизмов проатеросклеротической и протромботической направленности и их взаимосвязи в развитии ИМ 1 типа в молодом возрасте может составить основу для создания новых подходов к профилактике и лечению данного заболевания.

1.2. Сердечно-сосудистые факторы риска

По данным крупномасштабного международного исследования INTERHEART, развитие инфаркта миокарда связано с традиционными и нетрадиционными факторами риска К первым относят курение, артериальную гипертензию, сахарный диабет, ожирение, нарушение липидного обмена. Нетрадиционными факторами риска являются, например, психо-эмоциональное состояние, социальный статус [71, 166]. Согласно концепции факторов риска,

курение, гиперхолестеринемия, высокий уровень ЛНП, артериальная гипертензия относятся к факторам, устранение которых достоверно снижает риск ИМ (категория 1); сахарный диабет, низкий уровень ЛВП, гипертриглицеридемия, гиподинамия, ожирение, менопауза – к факторам, коррекция которых с большой вероятностью снижает риск ИМ (категория 2); чрезмерное употребление алкоголя, психо-социальный стресс, питание, высокое содержание в крови липопротеина А, гипергомоцистеинемия, оксидативный стресс – к факторам, модификация которых с меньшей вероятностью снижает риск ИМ (категория 3). Факторами, которые не могут быть устранены (категория 4), являются пол, возраст, отягощенная наследственность по ранней ИБС [61].

Известно возраст-зависимое различие в частоте и характере традиционных факторов риска у больных инфарктом миокарда. У молодых людей, в отличие от старшей возрастной группы, развитие инфаркта на фоне ИБС ассоциировано, в первую очередь, с мужским полом, курением, отягощенной наследственностью, в меньшей степени – с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ожирением [11, 29, 30, 31, 85, 119, 121, 123, 130]. Примечательно, что доля больных, являющихся активными курильщиками максимальна среди молодых больных [4, 101, 115]. В других исследованиях у больных ИМ подобных различий с учетом возраста выявлено не было [24]. Более того некоторые авторы считают, что дислипидемия, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет повышают риск ИБС независимо от возраста [113].

Ряд исследователей отметили, что распространенность артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения, дислипидемии у молодых больных острым коронарным синдромом значительно выше лишь при сравнении со здоровыми людьми, сопоставимыми по возрасту [115, 150]. Вместе с тем даже при таком сравнении в когорте молодых больных ИМ наблюдается значительная вариация факторов риска. Некоторые исследователи частыми считают курение, артериальную гипертензию, отягощенную наследственность,

ожирение и сахарный диабет, другие – только курение и гиперлипидемию [27, 62, 63, 64, 148, 150].

Известно, что на спектр факторов риска влияет пол [133, 178]. Были обнаружены гендерные особенности факторов риска первого ИМ в молодом возрасте с преобладанием у женщин артериальной гипертензии и сахарного диабета, а у мужчин – курения, дислипидемии и злоупотребления алкоголя [100, 133, 149].

Замечены различия в структуре факторов риска у молодых больных ИМ в зависимости от атеросклеротического поражения коронарного русла. При наличии последнего пациенты чаще курили, страдали дислипидемией, диабетом, ожирением, имели семейный анамнез преждевременной ИБС и были мужского пола [79, 102, 165, 146, 185]. Однако в литературе встречаются и данные, согласно которым курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, наследственный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний являются типичными для больных ИМ без обструктивного поражения коронарных артерий [36, 40, 47]. Некоторые исследователи сообщают об отсутствии связи количества факторов риска с развитием обструктивного поражения коронарных артерий, указывая, что лишь низкая физическая активность при многофакторном анализе является независимым предиктором острой окклюзии коронарных артерий [9]. В этой связи стоит отметить появление несколько иных данных о влиянии на атеросклеротический процесс физических нагрузок. Показано, что развитие атеросклероза коронарных артерий напрямую связано с длительностью и интенсивностью занятий спортом [88]. Данный факт объясняется некоторыми из потенциальных проатеросклеротических механизмов: нагрузочно-индуцированная артериальная гипертензия, высокая калорийность питания, частое использование анаболических стероидов и другими [88].

В ряде исследований указана связь возраста с ангиографической тяжестью поражения коронарных артерий [9]. Доказанное влияние сахарного диабета, артериальной гипертензии, ожирения на тяжесть атеросклеротиче-

ского поражения в коронарных артериях в более старшей возрастной группе, по-видимому, свидетельствует об усилении воздействия факторов риска атеросклероза на сосудистую стенку с возрастом [50, 53, 62, 67]. У больных молодого возраста связь различных факторов риска с характером и степенью поражения коронарных артерий представлена лишь в единичных исследованиях. А.М. Mohammad и соавт. [150] обнаружили связь раннего обструктивного коронарного атеросклероза с мужским полом, курением, артериальной гипертензией, гиперлипидемией и отягощенной наследственностью. J.J. Carr и соавт. [106] подтвердили более частое и тяжелое поражение коронарных артерий у молодых пациентов с отягощенной наследственностью. Н.С. McGill и соавт. [155] представили сведения о связи с ожирением количества и протяженности атеросклеротических бляшек у людей молодого возраста.

Множественные факторы риска могут предопределять повторные сердечно-сосудистые катастрофы [49]. В этой связи принципиальное значение приобретает вопрос о предикции повторного ИМ. Поскольку в прогнозировании повторного ИМ существенна роль возраста, что в том числе подтверждается обновленной версией валидированной шкалы GRACE – GRACE 2.0, позволяющей оценить риск повторного ИМ в перспективе до 3 лет [171], логично предположить особенности прогностических факторов для каждой возрастной группы. Сообщается, что в когорте больных пожилого возраста таковыми являются низкая приверженность к лечению, дисфункция почек, сахарный диабет, мультифокальный атеросклероз, артериальная гипертензия, отягощенная наследственность по артериальной гипертензии и ИБС [60]. Указанные критерии, по-видимому, не могут быть применены к группе молодых больных ИМ, потому как они реже имеют стенокардию, хроническую сердечную недостаточность, хроническую болезнь почек, инсульты, коронарную реваскуляризацию и признаки мультифокального атеросклероза [4, 30, 53].

У молодых пациентов, перенесших ИМ, по данным ряда авторов, риск наступления повторных сердечно-сосудистых событий из всех кардиоваску-

лярных факторов определяло лишь курение [49, 59, 65, 111, 144]. Однако в другом исследовании курение являлось фактором риска повторного сердечно-сосудистого осложнения после ИМ только у молодых женщин, в отличие от мужчин [57]. Отметим, что в представленных работах, повторные сердечно-сосудистые события оценивались по комбинированной конечной точке, которая включала, наряду с ИМ и случаями нестабильной стенокардии, плановые аортокоронарное шунтирование и стентирование, летальность. Роль факторов риска атеросклероза в прогнозировании именно повторного острого коронарного синдрома в когорте молодых пациентов не изучена. Имеется лишь указание на более частую встречаемость метаболического синдрома у пациентов молодого возраста с повторным ИМ [129].

Таким образом, в условиях существующей у молодых больных ИМ варибельности традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, можно предположить, что их структура зависит от пола, коморбидности, патофизиологической основы заболевания, то есть типа ИМ. Полный профиль факторов риска именно атеросклероза у молодых больных ИМ 1 типа остается не изученным. Недостаточно сведений о роли факторов риска атеросклероза в развитии тяжести поражения коронарного русла, формировании Q-позитивного инфаркта и возникновении повторного острого коронарного синдрома у молодых больных. Кроме всего прочего, границы молодого возраста в исследованиях представлены 18-55 годами, в то время как в классификации ВОЗ таковыми являются 25-44 лет.

1.3. Генетические тромбофилии и риск раннего атеротромбоза коронарных артерий

Считается доказанной независимость от всех традиционных факторов риска генетической составляющей [92, 125, 138, 167, 169]. В исследованиях последних лет на основе анализа полного генома (GWAS) выявлено достаточно большое количество однонуклеотидных полиморфизмов, ассоцииро-

ванных с развитием ИМ – *rs599839* локуса 1p13.3; *rs3008621* и *rs17465637* гена *MIA3* локуса 1q41; *rs1151640* гена *OR13G1* локуса 1q44; *rs6725887* локуса 2q33; *rs9818870* локуса 3q22.3; *rs12526453* локуса 6p24; *rs619203* гена *ROS1* локуса 6q22; *rs2048327*, *rs3127599*, *rs7767084* и *rs10755578* локуса 6p26-27; *rs499818* хромосомы 6; *rs1333049* и *rs10757278* локуса 9p21.3; *rs501120* локуса 10q11; *rs1376251* гена *TAS2R50* локуса 12p13; *rs2549513* хромосомы 16; *rs4804611* гена *ZNF627* локуса 19p13; *rs9982601* локуса 21q22 [69, 77, 92, 135]. Однако генетика ИМ еще в значительной степени находится в стадии аккумуляции и осмысления полученной информации. Влияние многих генетических маркеров на возникновение ИМ осуществляется через неизвестные до настоящего времени механизмы [13]. Это не позволяет учитывать функциональную роль полиморфизмов, которая важна для определения конкретных направлений в оптимизации профилактических мероприятий и лечебной тактики.

В этой связи актуальным остается подход к анализу генетической предрасположенности, исходя из априорного знания функционального воздействия гена на признак. Например, полиморфизмы генов, задействованных в регуляции одного из ключевых механизмов развития ИМ – нарушений гемостаза. Генетически обусловленные нарушения в системе гемостаза, предрасполагающие к тромбозу определяют термином «наследственные тромбофилии» [23, 78]. Наследственные тромбофилии рассматривалась долгое время наиболее вероятной причиной ИМ в молодом возрасте. При этом подавляющее количество исследований, подтверждающих этот тезис, было проведено у больных без атеросклеротического поражения сосудов [20, 37]. Роль генетических тромбофилий в развитии «атеротромботического» ИМ в молодом возрасте практически не изучена.

Как известно, функционально в гемостазе выделяют системы свертывания, противосвертывания и фибринолиза, а структурно – плазменное и сосудисто-тромбоцитарное звенья. Плазменное звено контролируют гены – *FGB*, *F2*, *F3*, *F5*, *F7*, *F13*, тромбоцитарное – *ITGA2*, *ITGB3* и фибринолиз –

PAI-1 [78]. Ниже приводим краткую характеристику некоторых полиморфизмов генов системы гемостаза и их вклад в раннее развитие атеросклеротического процесса.

Полиморфизмы в гене β-субъединицы фибриногена (FGB). Как известно, фибриноген (фактор I свертывания крови) под влиянием тромбина превращается в фибрин. Кроме того, фибриноген способствует агрегации тромбоцитов, связываясь с их IIb/IIIa рецепторами [78]. Мутации в гене *FGB* детерминируют повышение уровня фибриногена в плазме [108]. Гиперфибриногенемия является признанным фактором риска ИБС [21]. Интересно, что полиморфный маркер *-455G>A* влияет не только на уровень фибриногена, но и на содержание липидов в крови, тем самым повышая риск коронарного атеротромбоза [21, 78, 108, 110, 132]. Однако данных о связи аллеля *-455A* с ранним развитием ИМ как проявлением ИБС не получено [4, 137]. Имеется информация о более частой диагностике атеросклеротического поражения коронарных артерий и ИМ в молодом возрасте у носителей другого полиморфизма этого гена – *VcII* [152].

Полиморфизмы в гене протромбина (F2). Протромбин (фактор II свертывания крови) – предшественник тромбина [78]. Гиперэкспрессия гена *F2*, вызванная полиморфизмом *20210G>A*, приводит к повышению протромбина в крови и, соответственно, увеличению вероятности тромбообразования [21, 78]. У носителей гетерозиготного генотипа установлен риск развития ИБС и ИМ в молодом возрасте [110]. Другими авторами утверждается, что риск ИМ в случаях генотипа *G/A* увеличивается лишь у женщин и/или при наличии курения, артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения [21]. В ряде исследований продемонстрировано отсутствие различий в распределении генотипов гена *F2* у пациентов с ИМ и здоровых людей [108, 161, 162].

Полиморфизмы в гене тканевого фактора (F3). Тканевой фактор (фактор III свертывания крови) активирует факторы IX и X свертывания крови [78]. Аллель *1208Ins* гена *F3* обуславливает высокую концентрацию тканевого фактора в крови [21]. Установлена ассоциация аллеля *1208Ins* с более моло-

дым возрастом, в котором проводилась первая операция аортокоронарного шунтирования [181].

Полиморфизмы в гене фактора V свертывания крови (F5). Фактор V свертывания крови (проакцелерин) – основной кофактор катализируемой фактором X активации протромбина. Ингибирование фактора V осуществляет протеин C [21, 78]. Идентифицирован несколько функционально значимых полиморфизмов гена *F5*, приводящих к резистентности к протеину C. Наиболее изученным является полиморфизм *1691G>A (Arg506Cln)*, получивший название «фактор V Лейден» или «Лейденская мутация» [21, 78, 86]. Значимость этого полиморфизма в развитии ИМ у молодых женщин с интактными коронарными артериями не вызывает сомнений [110, 131]. Примечательно, что частота Лейденской мутации у больных ИМ с необструктивным коронарным атеросклерозом в 3 раза выше, чем у больных ИМ с обструктивным поражением коронарного русла [64, 97, 160]. Вместе с тем сообщается об увеличении в 32 раза вероятности ИМ у молодых женщин носителей Лейденской мутации при наличии таких факторов риска атеросклероза как артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет, ожирение [131, 162]. Существенно, что уже у пациентов среднего возраста данную мутацию рассматривают как фактор риска ИБС и тяжести поражения коронарного русла [175]. В то же время некоторые исследователи считают, что ИМ как проявление ИБС у молодых пациентов связан с иными полиморфными маркерами, нежели с носительством Лейденской мутации [21].

В меньшей степени изучена роль других полиморфных маркеров гена *F5*. Сообщается о полиморфизме *-426C>T* у пациентов с «ранней» ИБС, в том числе манифестировавшей ИМ [4]. Отмечено отсутствие связи полиморфизмов *H1(299R)* и *HR2 (A4070G)* с риском ИМ в молодом возрасте [107, 110].

Полиморфизмы в гене фактора VII свертывания крови (F7). Активированный фактор VII (проконвертин) является первым ферментом внешнего пути свертывания крови [21]. Известен ряд полиморфных вариантов гена *F7*:

-323A1>A2, -73G>A, 10976G>A (*Arg353Cln, R353Q, rs 6046*), *IVS7 (H5, H6, H7, H8)* [136]. Аллели -323A2, -73A и 10976A ассоциированы с низким уровнем фактора VII. Следовательно, указанные полиморфизмы обладают протективным в отношении тромбозов и ИМ действием [21, 78]. Снижение риска ИМ, в том числе в молодом возрасте доказано у носителей аллелей -73A и 10976A. При этом протективное действие в отношении ИМ с атеросклеротически измененными коронарными артериями установлено только для аллеля 10976A [21, 136].

Полиморфизмы в гене фактора XIII свертывания крови (F13A1). Фактор XIII свертывания крови (фибриназа) формирует и стабилизирует фибриновый сгусток [78]. Интересны данные о более высокой активности фактора XIII свертывания крови при ИМ у молодых пациентов по сравнению с больными старше 50 лет [102, 127]. Описано несколько полиморфных вариантов гена *F13A1*: 163G>T (*rs5985, Val34Leu*), *His95Arg, IVS11, c.1952+144C>G (Intron K)* [78, 127]. Сведения о полиморфизме 163G>T неоднозначны. С одной стороны, сообщается о повышенном риске ИМ при гомозиготности или гетерозиготности полиморфизма, особенно в случаях сочетания с аллелем A гена *FGB* [89, 108, 137]. Примечателен факт более высокой частоты носительства генотипа GT у больных ИМ при условии присутствия коронарного атеросклероза [89]. В то же время имеются данные о протективной роли аллеля T в развитии ИМ, в частности у молодых людей [122, 128]. Некоторые исследователи вообще не обнаружили связи полиморфизма 163G>T с активностью фактора XIII [102].

Сообщается о повышении активности фактора XIII свертывания крови у носителей полиморфизма 95Arg и, наоборот, о снижении – у носителей *Intron K*. Показана протективная роль генетического варианта *Intron K* в развитии ИМ у молодых людей, хотя при этом не уточнен характер поражения коронарного русла [127].

Полиморфизмы в гене ингибитора активатора плазминогена типа 1 (серпин, PAI-1). Ингибитор активатора плазминогена типа 1 играет важную

роль в регуляции эндогенного фибринолиза. Синтезируется и секретируется в кровь эндотелием сосудов. Поскольку ингибитор активатора плазминогена типа 1 влияет на прогрессирование атеротромбозов, вполне закономерно его участие в развитии ИМ при ишемической болезни сердца [21, 118]. С высокой активностью ингибитора активатора плазминогена типа 1 в плазме крови ассоциируется аллель *4G* полиморфного маркера *-675 5G>4G (rs1799768)* гена *PAI-1* [21]. Данные о частоте аллеля *4G* у пациентов с ИМ в молодом возрасте достаточно противоречивы [4, 21, 110, 137]. Некоторые исследователи считают, что гетерозиготный генотип *-675 5G/4G* способен увеличивать содержание в крови ингибитора активатора плазминогена типа 1 только при наличии артериальной гипертензии, курения, повышенного уровня триглицеридов [78].

Полиморфизмы в гене гликопротеина Ia (GpIa, α2-интегрин – ITGA2). Гликопротеин Ia является субъединицей тромбоцитарного рецептора к коллагену – GpIa/IIa. Взаимодействие GpIa/IIa с коллагеном приводит к адгезии и агрегации тромбоцитов [78]. Установлена зависимость между плотностью рецептора GpIa/IIa на мембране тромбоцитов и наличием полиморфизмов *807C>T (F224F)*, *873G>A*. Аллели *807T* и *873A* ассоциированы с высокой экспрессией рецептора, а аллели *807C* и *873G* – с низкой [179]. Следовательно, полиморфные маркеры *807T* и *873A* могут лежать в основе генетической предрасположенности к развитию тромботических заболеваний [21, 78]. Однако данные о связи указанных аллелей с ИМ, в том числе на фоне ИБС, неоднозначны [78, 112, 179].

Полиморфизмы в гене гликопротеина Iba (GpIba). Гликопротеин Ib – тромбоцитарный мембранный гликопротеин. С факторами V и IX свертывания крови он образует комплекс GpIb/IX/V, являющийся рецептором фактора Виллебранда [78]. Имеются сведения, что аллель *434T* гена *GpIba* ассоциирован с риском ИМ, преимущественно у людей молодого возраста и/или с отягощенным наследственным анамнезом артериального тромбоза [78]. Данные о

связи полиморфизмов гена *GpIba* с ранним ИМ на фоне атеросклеротически измененных коронарных артерий не представляются.

Полиморфизмы в гене гликопротеина IIIa (GpIIIa, интегрин $\beta 3$ – ITGB3). Гликопротеин IIIa является одним из компонентов комплекса GpIIb/IIIa – рецептора к фибриногену. Тромбоцитарный рецептор к фибриногену индуцирует агрегацию тромбоцитов и тем самым определяет протромботическое состояние [78, 177]. Полиморфизм $1565T>C$ ($L33P$, $PAI1/A2$) гена *ITGB3* изначально был представлен как фактор риска ИБС. Известна ассоциация аллеля $1565C$ гена *ITGB3* с обструктивным поражением коронарного русла, а также с неблагоприятным течением острого инфаркта миокарда [78]. В то же время другим исследователям не удалось определить данный полиморфизм в качестве предиктора ИБС, в том числе манифестирующей инфарктом [4, 21, 110, 112].

Полиморфизмы в генах фолатного цикла. С фолатным циклом связан метаболизм гомоцистеина. Гипергомоцистеинемия, как известно, наиболее часто встречающаяся форма тромбофилии и независимый фактор риска атеросклероза и атеротромбоза [78]. Контролируется фолатный каскад метилентетрагидрофолатредуктазой – *MTHFR*. Полиморфизм $677C>T$ в гене *MTHFR* обсуждается в качестве маркера раннего атеросклероза [13]. В то же время другими исследователями, несмотря на свойственную молодым больным ИМ гипергомоцистеинемии, различий в распространенности полиморфизмов в генах фолатного цикла у молодых и пожилых пациентов с ИМ обнаружено не было [163].

Полагают, что «ранний» и «поздний» ИМ могут иметь как общие, так и специфичные генетические маркеры [12]. У молодых и пожилых больных ИМ отмечено сходство распределения полиморфизмов в генах *F5* ($1691G/A$), *F7* ($10976G/A$, $HVR4$, $-73G/A$), *FGB* ($-455G/A$), *GP1BA* ($1018C/T$, $VNTR$), *ITGB3* ($1565T/C$, $A1/A2$), *ITGA2* ($807C/T$), *PAI-1* (-675 $5G/4G$) и *MTHFR* ($677C/T$) [4, 12, 164]. Эти данные можно интерпретировать как сохранение повышенного риска ИМ на протяжении жизни у людей с генетическими про-

тромботическими аномалиями и при наличии условий для их функциональной реализации развитием ИМ в молодом возрасте. Следует отметить, что с возрастом увеличивается вероятность приобретенной тромбофилии, которую вызывают прием глюкокортикостероидов, эстрогенов, химиотерапия, онкологические заболевания, сердечная и дыхательная недостаточность, воспалительные заболевания кишечника, длительная иммобилизация и другие состояния [23]. Ввиду этого, у пожилых пациентов тромбофилия может иметь двойственную природу – генетическую и приобретенную. В качестве специфического генетического маркера «раннего» ИМ на фоне ИБС определен полиморфизм $-426C>T$ гена *F5* [4]. Т. Chiasakul et al. [142] обратили внимание на факт, что генетические ассоциации чаще обнаруживаются в исследованиях с сопоставимыми по возрасту контрольными группами.

Вполне очевидно, что молекулярно-генетические механизмы протромботических изменений при ИМ 1 типа во многом остаются неясными. Изучение генетической тромбофилии с точки зрения ее взаимосвязи с коронарным атеросклерозом позволит расширить представления о роли тромбофилического фактора в возникновении данного типа инфаркта миокарда, особенно в случаях его манифестации в молодом возрасте. Обнаружение конкретных форм тромбофилий у молодых больных ИМ 1 типа откроет перспективы для оптимизации профилактики и лечения данной категории больных.

Результаты экспериментальных исследований доказывают позитивное влияние антиагрегантов на стабилизацию и замедление атеросклероза в сосудистой стенке [84]. Получены данные о влиянии новых оральных антикоагулянтов на динамику коронарного атеросклероза [104]. Заслуживает внимания связанная с генетической тромбофилией лекарственная устойчивость. В частности, известна ассоциация аллеля *C* гена *ITGB3* с уменьшением антиагрегантного действия аспирина и нагрузочной дозы клопидогрела [14, 41]. У носителей $1691G/A$ гена *F5* и $20210G/A$ гена *F2* лечение варфарином сопровождается существенным снижением эффективности системы протеина С. Прием ривароксабана, напротив, оказывает действие, подобное эффекту антикоа-

гулянтной системы [33]. Обоснование выбора антитромботической терапии с учетом форм генетической тромбофилии может явиться одним из путей клинического применения результатов генотипирования полиморфизмов генов системы гемостаза.

Таким образом, несмотря на амбивалентность результатов проведенных исследований, роль генетической тромбофилии в раннем развитии атеротромбоза коронарных артерий очевидна. Неоднозначность полученных результатов может быть обусловлена вариациями в выборках больных по возрасту, полу, этнической принадлежности, наличию факторов сердечно-сосудистого риска и атеросклеротического поражения коронарных артерий. Правомочно предположить, что дальнейшее изучение тромбофилического статуса позволит не только расширить представление о патогенезе ИМ 1 типа в молодом возрасте, но и позволит прогнозировать на доклиническом уровне риск развития сердечно-сосудистых событий, а также определить пути оптимизации профилактических, диагностических и лечебных мероприятий.

1.4. Возможности стратификации риска инфаркта миокарда 1 типа в молодом возрасте на основе сочетания сердечно-сосудистых факторов и генетической тромбофилии

Важным аспектом эффективного контроля сердечно-сосудистых заболеваний является стратификация риска [1, 7, 71]. Однако, несмотря на распространенность сердечно-сосудистых факторов риска, своевременная риск-стратификация ИМ 1 типа в молодом возрасте затруднительна. Ранее также сообщалось, что современные шкалы риска сердечно-сосудистых заболеваний, основанные на традиционных факторах, не позволяют считать вопрос стратификации окончательно решенным, особенно для людей молодого возраста [39, 71, 82].

Известно, что в развитии заболеваний в молодом возрасте возрастает значимость генетических маркеров. Исследование зависимости возраста пер-

вого ИМ от генетического контекста, по мнению ряда авторов, позволит своевременно переклассифицировать пациентов в группу более высокого риска [10]. Существует мнение, что генетические варианты усиливают эффективность, когда действуют синергично с традиционными факторами риска [109, 151, 168, 169]. Именно индивидуальное сочетание генетических и средовых факторов определяет темп развития атеросклеротической бляшки и в зависимости от компенсации нарастающего процесса ишемии – время появления клинических симптомов болезни [84].

Поскольку основными патогенетическими компонентами ИМ 1 типа являются процессы атеротромбообразования, очевиден интерес к возможности стратификации риска заболевания на основе атерогенных и тромбофилических факторов. Следует отметить, что такие факторы риска ИМ, как возраст, отягощенная наследственность по ранней ИБС, курение, артериальная гипертензия, семейная дислипидемия, сахарный диабет, ожирение равным образом являются факторами риска развития и прогрессирования атеросклероза [22, 46].

Ранее была отмечена ассоциация курения с увеличением содержания фибриногена и других циркулирующих маркеров активации системы гемостаза у больных ИМ с подъемом сегмента ST [114, 151]. Интересны данные о сочетании атерогенных факторов с генетическими тромбофилиями у молодых больных ИМ. Так, продемонстрировано независимое влияние на риск возникновения ИБС с манифестацией ИМ в молодом возрасте курения и носительства генотипа *TT* полиморфного маркера *C(-426)T* гена *F5*; наследственности и генотипа *AA* полиморфного маркера *1691G>A* гена *F5*; курения и комбинации полиморфизмов генов *ITGA2 (807C>T)* и *ITGB3 (1565T>C)*; наследственности и мутации в гене *MTHFR*; наследственности, курения и мутации в гене *MTHFR* [4, 62, 63, 163]. Другими авторами установлена значимость в возникновении ИМ в молодом возрасте только курения и дислипидемии и отсутствие влияния полиморфных маркеров генов *FGB (-455G>A)*, *F13A1 (V34L)*, *PAI-1 (-675 4G>5G)* и *ITGB3 (HPA1A/b)* [150]. Стоит отметить,

что в данных работах нет указания на тип ИМ, а молодой возраст определен в диапазоне 18-55 лет, что значительно шире, чем в действующей классификации ВОЗ (25-44 лет). Тестовые панели ограничены 2-5 генами. Отсутствует комплексное изучение профиля факторов риска атеросклероза и генетической тромбофилии с учетом тяжести поражения коронарного русла и Q-позитивного варианта ИМ.

У молодых пациентов, перенесших ИМ, примерно в четверти случаев в течение 1 года развиваются повторные сердечно-сосудистые события [8, 49, 164, 170]. При этом риск однолетней летальности составляет 0-3% [28, 49, 145], остальное, соответственно, приходится на нефатальные сердечно-сосудистые события. В то же время существующие шкалы оценки риска неблагоприятных исходов, разработанные для больных острым коронарным синдромом (GRACE, TIMI, CARDILLAC, PAMI, Zwolle), в том числе их модифицированные версии – GRACE 2.0, DYNAMIC TIMI, позволяют прогнозировать преимущественно госпитальную или постгоспитальную летальность [54, 55]. Этим обоснована необходимость дальнейшего поиска предикторов повторных сердечно-сосудистых событий у больных молодого возраста.

Сообщалось о курении и высокой агрегационной активности тромбоцитов с аденозиндифосфатом как независимых факторах риска повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов молодого возраста в течение 1 года после ИМ [49]. Отметим, что на современном этапе при высокой приверженности врачей к соблюдению клинических рекомендаций, а пациентов – к лечению, развитие повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в значительной мере может быть связано с генетически обусловленными факторами, которые в совокупности с негенетическими и определяют прогноз [14, 32, 35, 59]. Результаты исследований генетических протромботических аномалий в аспекте прогноза повторных сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших ИМ, неоднозначны и рассмотрены вне связи с атерогенными факторами. Так, в одних работах не было обнаружено ассо-

циации неблагоприятного течения постинфарктного периода с носительством полиморфизма *1565T>C* гена *ITGB3* [70]. Другие авторы, наоборот, указывают на неблагоприятный прогноз ИМ в виде тромбоза коронарных стентов или 7-летней летальности от повторного острого коронарного синдрома у носителей аллеля *C* гена *ITGB3* [16, 34]. Развитие повторного ИМ в течение 12 месяцев наблюдалось у носителей полиморфизма *rs6025* гена *F5* [21]. Работы, сфокусированные на комплексной оценке традиционных факторов риска атеросклероза и генетической тромбофилии в прогнозировании повторных коронарных атеротромботических событий в когорте молодых пациентов, перенесших ИМ, отсутствуют.

Таким образом, интерес к инфаркту миокарда 1 типа у молодых пациентов обусловлен, по меньшей мере, тремя обстоятельствами. Во-первых, имеющиеся на сегодняшний день исследования немногочисленны. Рамки молодого возраста в научных работах варьируют в диапазоне 18-55 лет и зачастую затрудняют сопоставление результатов. Во-вторых, можно предположить возрастающую роль генетических маркеров в ассоциации с «традиционными» факторами риска в развитии ИМ 1 типа в молодом возрасте. При этом привлекают внимание генетические маркеры, участвующих в патогенезе тромботических осложнений коронарного атеросклероза. Однако такие исследования в когорте молодых пациентов практически отсутствуют. Выявление генетических аномалий в комплексном обследовании молодых пациентов позволит своевременно стратифицировать или ре-классифицировать пациентов в группу риска ИМ 1 типа и оптимизировать профилактические программы. В-третьих, ИМ 1 типа у пациентов молодого возраста требует дальнейшего изучения не только с позиции выделения причины, тактики обследования и лечения, но и с точки зрения прогноза повторных коронарных событий.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Исследование выполнено на клинической базе кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России (зав. кафедрой – профессор А.В. Ягода) – региональный сосудистый центр ГБУЗ СК «СККБ». Региональный сосудистый центр обладает возможностью проведения инвазивных методов диагностики и лечения коронарной патологии.

Протокол и дизайн исследования одобрены Локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России.

Перед включением в исследование у всех участников взято письменное информированное согласие.

Критерии включения в основную группу:

- подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
- первичный инфаркт миокарда 1 типа;
- мужчины и женщины в возрасте 25-44 лет славянской популяции, проживающие в Ставропольском крае;
- наличие липидограммы до назначения липидснижающей терапии.

Критерии невключения в основную группу:

- отсутствие коронароангиографии;
- инфаркт миокарда 2, 3, 4, 5 типов;
- приобретенные тромбофилии (прием глюкокортикостероидов, химиотерапия, злокачественные новообразования, антифосфолипидный синдром, нефротический синдром, воспалительные и аутоиммунные заболевания, застойная сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, длительная иммобилизация);
- родство с пациентом, включенным в настоящее исследование.

Критерии исключения из основной группы: отказ от участия на любом этапе исследования.

Схема исследования представлена на рисунке 1.

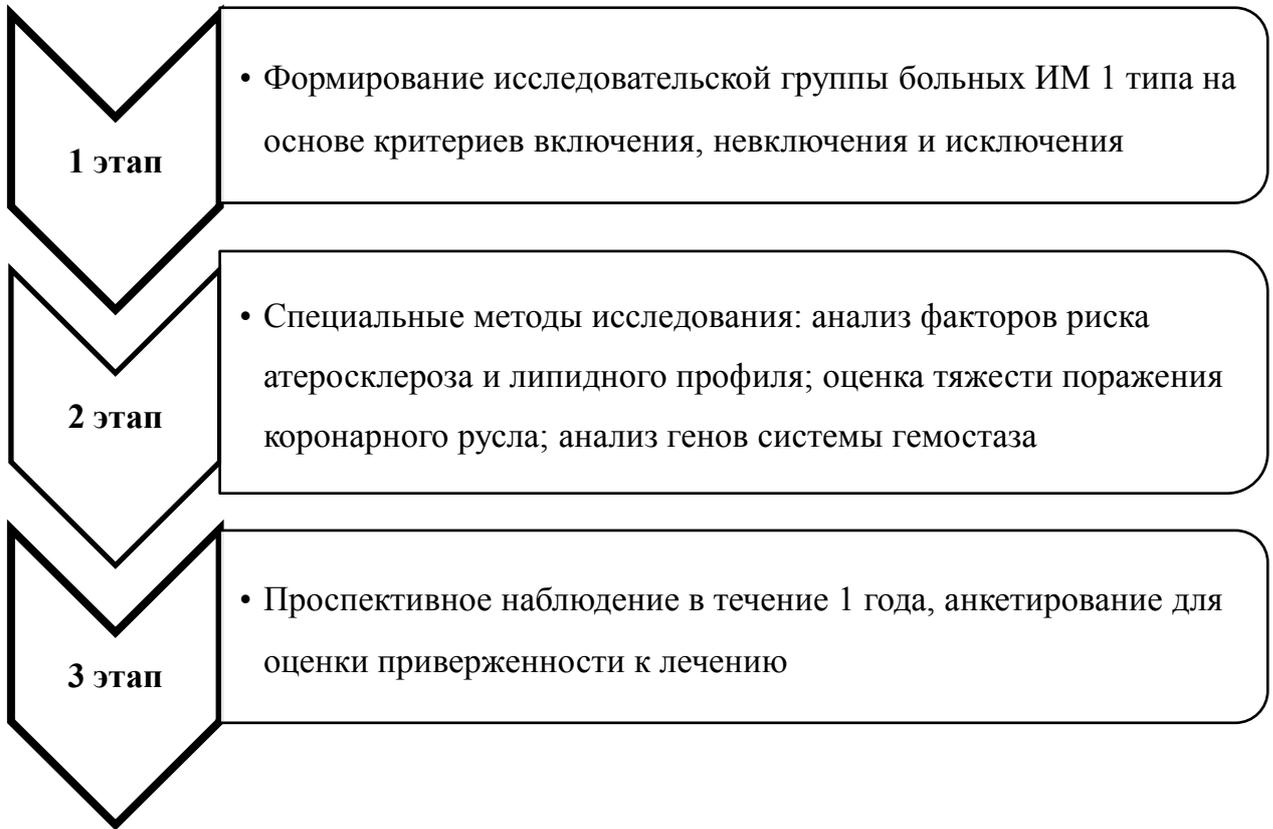


Рис. 1 – Схема исследования

Этап 1. Формирование исследовательской группы больных ИМ 1 типа с учетом критериев включения, невключения и исключения. Диагноз ИМ 1 типа устанавливали на основании клинических рекомендаций Минздрава России [54, 55]. Было последовательно включено 102 больных ИМ 1 типа, госпитализированных в региональный сосудистый центр ГБУЗ СК «СККБ». Среди включенных в исследование больных ИМ 1 типа оказалось 100 (98 %) мужчин и 2 (2%) женщины. Значительное преобладание мужчин сделало нецелесообразным и некорректным установление гендерных различий по изучаемым показателям. Поэтому в дальнейший анализ были включены только мужчины. Группу сравнения (контрольную) составили 100 мужчин без ИМ.

Этап 2. У включенных в исследование мужчин проводилось общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование.

Общеклиническое обследование: сбор жалоб и анамнеза, физикальное исследование, измерение антропометрических показателей.

Лабораторное исследование: общий анализ крови, биохимический анализ крови, оценка параметров гемостаза, общий анализ мочи; рассчитывали скорость клубочковой фильтрации.

Инструментальное исследование: ЭКГ в 12 отведениях, эходоплеркардиография, коронароангиография.

Помимо стандартного обследования, детально анализировали атерогенные факторы (факторы риска атеросклероза и липидный профиль), определяли тяжесть поражения коронарного русла, осуществляли исследование генов системы гемостаза.

Этап 3. Через 1 год от момента включения у каждого пациента фиксировалось достижение конечных точек, в качестве которых рассматривались смерть от сердечно-сосудистой патологии, острый коронарный синдром, инсульт, клинически значимые нарушения сердечного ритма и проводимости, развитие хронической сердечной недостаточности. Осуществляли активный вызов пациентов на консультативный прием. Отклик составил 98%. Проводили клиническое обследование с оценкой антропометрических показателей, общего и биохимического анализов крови, показателей липидного спектра, эходоплеркардиографии и суточного мониторирования ЭКГ. Анализировали доступную медицинскую документацию и данные медицинских информационных систем амбулаторных и стационарных подразделений ГБУЗ СК «СККБ».

Для оценки приверженности к лечению осуществляли анкетирование пациентов.

Контрольную группу составили 100 мужчин-добровольцев без инфаркта миокарда.

Критерии включения:

- подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
- отсутствие инфаркта миокарда;
- мужчины в возрасте 42-44 лет славянской популяции, проживающие в Ставропольском крае.

Критерии невключения:

- приобретенные тромбофилии (прием глюкокортикостероидов, химиотерапия, злокачественные новообразования, антифосфолипидный синдром, нефротический синдром, воспалительные и аутоиммунные заболевания, застойная сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, длительная иммобилизация);
- постоянный прием лекарственных препаратов;
- родство с пациентом, включенным в исследование.

Критерии исключения:

- развитие инфаркта миокарда после включения в исследование;
- отказ от участия на любом этапе исследования.

Период наблюдения за мужчинами контрольной группы составил 1-2 года, тем самым соблюдалось условие исключения развития ИМ до наступления 44 лет.

2.2. Клиническая характеристика больных

Распределение показателей возраста в группе мужчин с ИМ 1 типа отличалось от нормального ($p=0,021$) и медиана составила 41,0 (38,0; 44,0) год. Как представлено на рисунке 2, преобладали пациенты в возрасте 35-44 лет (95%), на возрастную группу 25-34 лет пришлось лишь 5% больных.

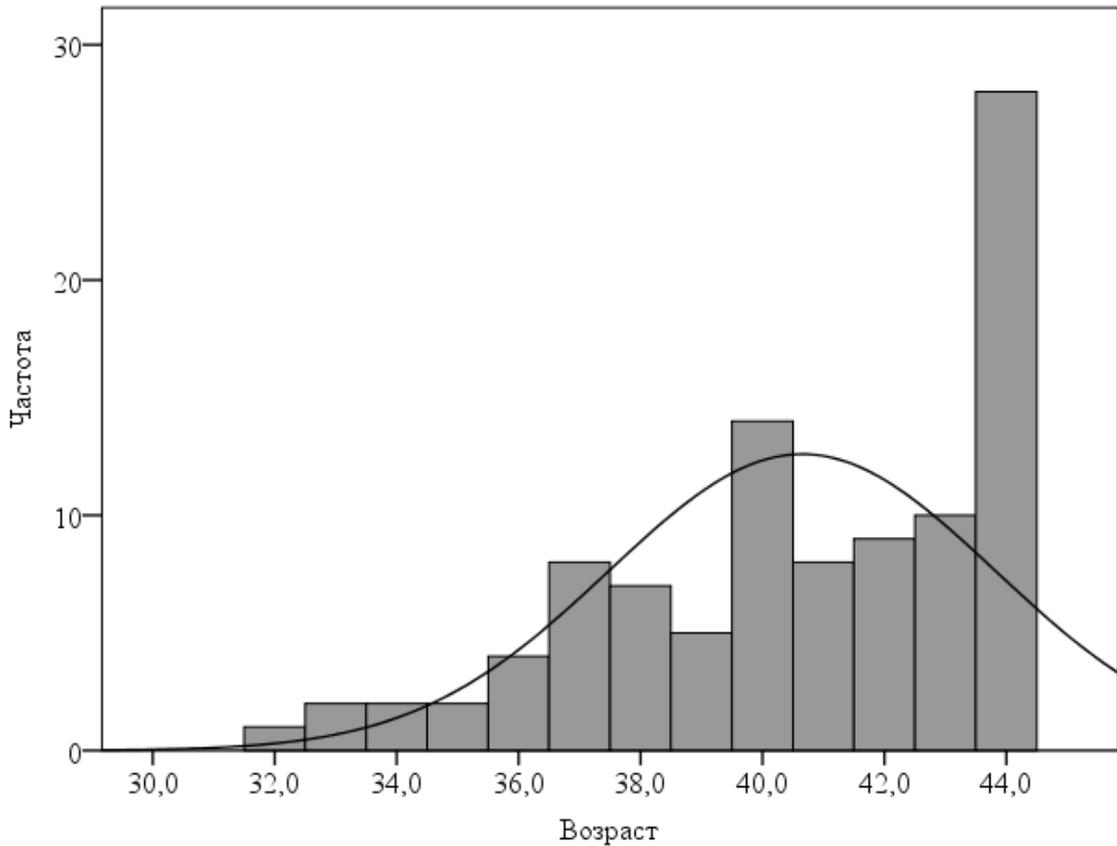


Рис. 2 – Возрастной состав больных ИМ 1 типа

У всех больных острый ИМ 1 типа был первым проявлением ИБС. Клиническим признаком острейшего периода являлся интенсивный болевой синдром в прекардиальной зоне, часто с иррадиацией в левые руку, лопатку, иногда в обе руки, нижнюю челюсть, то есть начальное течение острого ИМ проявлялось классическим ангинозным статусом.

Злоупотребление алкоголем и прием наркотических препаратов пациенты отрицали. Анамнеза заболеваний других органов и систем не было.

У обследуемой категории больных чаще был диагностирован ИМ левого желудочка передней и нижней локализации, реже – боковой, в единичных наблюдениях – задней и неуточненной локализации. Q-позитивный ИМ встретился в 72% случаев, в равной степени имел переднюю и нижнюю локализацию (табл. 2).

Таблица 2 – Локализация и зона некроза у молодых больных (%)

ИМ 1 типа

Локализация ИМ	Q-позитивный ИМ	Q-негативный ИМ	Итого
Передний	31,00	13,00	44,00
Нижний	29,00	5,00	34,00
Задний	3,00	0,00	3,00
Боковой	9,00	5,00	14,00
Неуточненная	0,00	5,00	5,00
Итого	72,00	28,00	100,00

У всех больных было зарегистрировано повышение концентрации тропонина в крови. Скорость клубочковой фильтрации была выше 90 мл/мин/1,73 м², то есть снижения функции почек не наблюдалось.

Средние значения показателей системы гемостаза представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели системы гемостаза у мужчин с ИМ 1 типа

Параметр	Значение (M±SD)	Норма
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	38,70±0,40	25,10-36,50
Протромбиновое время, сек	14,31±1,38	9,40-12,50
Тромбиновое время, сек	15,80±1,50	11-17,8
Фибриноген, г/л	3,0±1,2	2,0-4,0
Антитромбин III, %	99,90±1,20	75-125
Количество тромбоцитов, x10 ⁹ /л	233,10±2,90	150-400
Агрегация тромбоцитов с аденозиндифосфатом (1x10 ⁻⁵ M), %	65,40±3,10	50-80
Агрегация тромбоцитов с коллагеном (20 мкг/мл), %	62,30±1,80	50-80
Агрегация тромбоцитов с ристомидином (0,17 мкг/мл), %	86,30±1,40	50-80

Отклонения от нормальных значений в гемостазиограмме отмечены для активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени и агрегации тромбоцитов с ристомидином. Однако адекватная интерпретация показателей гемостазиограммы невозможна, поскольку на результаты тестов существенное влияние оказывает выполненная на догоспитальном этапе двойная антитромбоцитарная (ацетилсалициловая кислота 250 мг + клопидогрел 600 мг или 300 мг при тромболитической терапии), антикоагулянтная (гепарин) и в некоторых случаях – тромболитическая (фортелизин) терапия.

Эходопплеркардиография у больных ИМ выявляла зоны нарушения локальной сократимости в виде гипокинезии миокарда левого желудочка, соответствующей ЭКГ-изменениям. Фракция выброса левого желудочка у 90% больных была $\geq 50\%$, у 10% – в диапазоне 48-49%.

По данным коронароангиографии, у всех больных было обструктивное поражение коронарного русла. При проведении простого подсчета поражения коронарных артерий оказалось, что в равной степени встречалось как однососудистое, так и многососудистое поражение, реже – двухсосудистое (рис. 3).

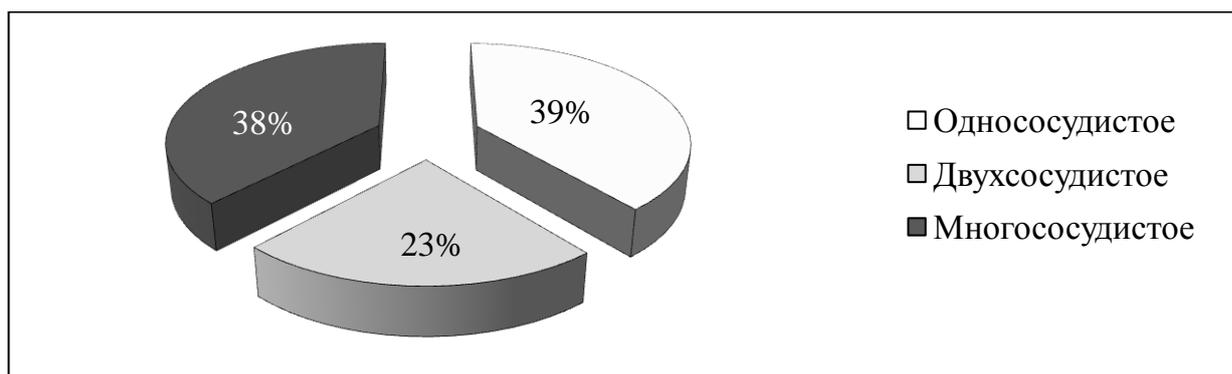


Рис. 3 – Характеристика поражения коронарного русла у молодых больных ИМ 1 типа

Всем больным проводилось реперфузионное лечение в оптимальном «терапевтическом окне» с установкой коронарного стента в инфаркт-

связанную артерию. У 8 больных по причине невозможности транспортировки в региональный сосудистый центр в течение 120 минут была осуществлена тромболитическая терапия на догоспитальном этапе.

На госпитальном этапе больные получали лекарственную терапию согласно действующим в период проведения исследования клиническим рекомендациям [54, 55]. У пациентов с первичным чрескожным коронарным вмешательством (n=92) осуществляли переход с клопидогрела на тикагрелор (первая доза 180 мг, затем по 90 мг 2 раза в сутки). У пациентов с чрескожным коронарным вмешательством после тромболитической терапии (n=8) в первые сутки была нагрузочная доза клопидогрела 300 мг, со вторых суток проводилась эскалация антитромбоцитарной терапии – отмена клопидогрела и назначение тикагрелора по 90 мг 2 раза в сутки). Показаний к длительному назначению антикоагулянтной терапии не было.

Характер медикаментозного сопровождения больных ИМ 1 типа на госпитальном этапе представлен в таблице 4.

Таблица 4 – Медикаментозное лечение больных ИМ 1 типа на госпитальном этапе

Препарат	Больные ИМ 1 типа (n=100), %
Ацетилсалициловая кислота	100,00
Тикагрелор	100,00
Бета-адреноблокатор	100,00
Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента	95,00
Антагонист рецепторов ангиотензина II	5,00
Статин	100,00
Эзетимиб	5,00

Помимо медикаментозной терапии, на госпитальном этапе были начаты профилактические мероприятия, предусматривающие полный отказ от курения, здоровое питание, нормализацию массы тела, контроль АД, у паци-

ентов с сахарным диабетом – поддержание индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина. За время нахождения в стационаре осложнений ИМ не наблюдалось.

После выписки из стационара рекомендовались диспансерное наблюдение и кардиореабилитация. Медикаментозное лечение пациентов на амбулаторном этапе также основывалось на руководящих принципах современных рекомендаций [22, 46, 54, 55, 71]. Пациенты получали стандартную терапию, включавшую ингибиторы P2Y₁₂, препараты ацетилсалициловой кислоты, липидснижающую терапию, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (или антагонисты рецепторов ангиотензина II) и бета-адреноблокаторы. Противопоказаний к указанной терапии не было.

2.3. Специальные методы исследования

2.3.1. Анализ факторов риска атеросклероза

Анализировали факторы риска развития и прогрессирования атеросклероза [22, 46]:

- возраст (старше 40 лет);
- курение (вне зависимости от количества);
- артериальная гипертензия (АД \geq 140/90 мм рт. ст. или постоянный прием антигипертензивных лекарственных препаратов);
- сахарный диабет тип 2 (глюкоза натощак $>$ 6,1 и 7,0 ммоль/л в капиллярной и венозной крови соответственно);
- отягощенная наследственность по ранней ИБС (у ближайших родственников – мужчин $<$ 55 лет, у женщин $<$ 60 лет – ИМ или нестабильная стенокардия);
- семейная гиперлипидемия (по данным анамнеза IIa, IIb и III тип);
- ожирение (по индексу массы тела, кг/м²);

- абдоминальное ожирение (окружность талии ≥ 94 см);
- хроническое заболевание почек (снижение скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин).

2.3.2. Определение липидного профиля

Определяли уровни общего холестерина, ЛНП, ЛВП, триглицеридов (реагенты Mindray, Китай).

Для верификации гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии использовали Голландские диагностические критерии [46]:

- *наследственный анамнез*: развитие заболевания сердечно-сосудистой системы у мужчин в возрасте до 55 лет и у женщин до 60 лет или уровень ЛНП выше 95-го перцентиля у ближайшего родственника (1 балл); наличие сухожильных ксантом у ближайшего родственника или уровень ЛНП выше 95-го перцентиля у детей младше 18 лет (2 балла);
- *персональный анамнез*: развитие заболевания сердечно-сосудистой системы в возрасте до 55 лет (2 балла); атеросклеротическое поражение церебральных и/или периферических артерий в возрасте до 55 лет (1 балл);
- *физикальные данные*: сухожильные ксантомы (6 баллов); липидная дуга роговицы у больных моложе 45 лет (4 балла). При физикальном обследовании максимально считается 6 баллов;
- *уровень ЛНП*: $>8,5$ ммоль/л (8 баллов); 6,5-8,4 ммоль/л (5 баллов); 4,9-6,4 ммоль/л (3 балла); 4,0-4,8 ммоль/л (1 балл);
- *генетический анализ*: мутации генов *PCSK9*, *LDLR*, *APOB* (8 баллов).

При сумме более 8 баллов гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия верифицируется как «определенная», 6-8 баллов – «предположительная» или «вероятная», 3-5 баллов – «возможная», 0-2 балла – «маловероятная».

Поскольку диагностика гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии возможна по клиническим критериям без молекулярно-генетического исследования [71], то анализ на мутации генов *PCSK9*, *LDLR*, *APOB* (лаборатория «Инвитро», г. Ставрополь) проводили у пациентов с суммой ≥ 6 .

Диагностика гомозиготной семейной гиперхолестеринемии осуществляется на основании одного из критериев [46]:

- 1) наличие двух мутантных аллелей в генах *PCSK9*, *LDLR*, *APOB*;
- 2) уровень ЛНП >13 ммоль/л без липидснижающей терапии (или ЛНП >8 ммоль/л на фоне липидснижающей терапии) + сухожильные или кожные ксантомы, появившиеся в возрасте до 10 лет;
или
уровень ЛНП без липидснижающей терапии, соответствующий гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии, у обоих родителей.

2.3.3. Оценка степени поражения коронарного русла

Поражение коронарных артерий оценивали согласно протоколу стандартной полипроекционной коронароангиографии (аппарат Phillips AZURION 7 M20) с расчетом суммарного балла по шкале SYNTAX Score. В данной шкале за расчетную единицу принято понятие «поражение». Под «поражением» понимают смежные сегменты диаметром $>1,5$ мм с уменьшением просвета $>50\%$. После обнаружения «пораженных» сегментов уточняли дополнительные характеристики: наличие окклюзии и внутрисосудистого тромба, извитость и кальциноз, протяженность поражения. Бифуркационные поражения оценивали по классификации A. Medina [147].

Расчет суммарного балла осуществлялся с использованием on-line-калькулятора, представленного на официальном сайте – <http://www.syntaxscore.com>. Суммарный балл <22 соответствовал низкой сложности поражения, 22-32 – средней и >32 – высокой [18, 48].

Оценка коронароангиографии подтверждалась двумя специалистами по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению. Выражаем благодарность врачам отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ СК «СККБ» О.С. Белоконю и Н.В. Писаренко за помощь в проведении этого раздела работы.

2.3.4. Исследование генов системы гемостаза

Кровь для генетического тестирования отбирали из локтевой вены в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) (1,8 мг/мл). ДНК для генетической диагностики выделяли сразу после взятия крови методом ПЦР в режиме реального времени в соответствии с протоколом фирмы производителя («КардиоГенетикаТромбофилия», ДНК-технология, Россия). Исследовано 8 генов системы гемостаза, в каждом гене по 1 полиморфизму:

- *FGB* (ген фактора I свертывания крови, фибриногена), полиморфизм $-455G>A$. Эффекты генотипа *G/G* – без особенностей, *G/A* или *A/A* – повышение уровня фибриногена;
- *F2* (ген фактора II свертывания крови, протромбина), полиморфизм $20210G>A$. Эффекты генотипа *G/G* – без особенностей, *G/A* или *A/A* – повышение уровня протромбина;
- *F5* (ген фактор V свертывания крови, проакцелерина), полиморфизм $1691G>A$. Эффекты генотипа *G/G* – без особенностей, *G/A* или *A/A* – резистентность к активированному протеину C (Лейденская мутация);
- *F7* (ген фактор VII свертывания крови, проконвертина), полиморфизм $10976G>A$. Эффекты генотипа *G/G* – без особенностей, *G/A* или *A/A* – понижение уровня проконвертина;
- *F13A1* (ген субъединицы A фактора XIII свертывания крови, фибриназы), полиморфизм $103G>T$. Эффекты генотипа *G/G* – без особенностей, *G/T* или *T/T* – изменение характеристик фибрина;

– *PAI-1* (ген ингибитора активатора плазминогена типа 1, серпин), полиморфизм -675 5G>4G. Эффекты генотипа 5G/5G – без особенностей, 5G/4G или 4G/4G – снижение активации фибринолиза;

– *ITGA2* (ген $\alpha 2$ -интегрина, тромбоцитарного рецептора к коллагену), полиморфизм 807C>T. Эффекты генотипа C/C – без особенностей, C/T или T/T – усиление адгезии и агрегации тромбоцитов;

– *ITGB3* (ген интегрина $\beta 3$, тромбоцитарного рецептора к фибриногену), полиморфизм 1565T>C. Эффекты генотипа T/T – без особенностей, C/T или C/C – повышение сродства к фибриногену, адгезии клеток, более интенсивная ретракция кровяного сгустка.

Регистрацию и учет результатов проводили на амплификаторе «ДТ-96» (ДНК-технология, Россия).

Выражаем благодарность врачам клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ СК «СККБ» за помощь в проведении данного раздела работы.

2.3.5. Оценка приверженности к лечению

Приверженность к лечению оценивали по «Опроснику количественной оценки приверженности к лечению», состоящему из 25 вопросов (КОП-25, Россия) [58].

Опросник был представлен на бумажном носителе (см. приложение). Заполнялся лично пациентом. Каждый вопрос имел 6 вариантов ответов, и пациент выбирал только один ответ.

Обработку результатов анкетирования также выполняли в ручном режиме. Ответ на каждый вопрос оценивали по выбранному пациентом варианту и присваивали, соответственно, от 1 до 6 баллов.

После этого рассчитывали технические показатели, каждый из которых представлял собой сумму баллов, полученную при ответах на соответствующие вопросы (табл. 5).

Таблица 5 – Технические показатели [58]

Показатель		Номера вопросов (сумма баллов ответов)
Важность	лекарственной терапии (M_d)	2, 3, 4, 6, 14
	медицинского сопровождения (M_m)	1, 5, 10, 11, 13
	модификации образа жизни (M_c)	7, 8, 9, 12, 15
Готовность к	лекарственной терапии (G_d)	16, 17, 18, 20, 21
	медицинскому сопровождению (G_m)	16, 19, 20, 24, 25
	модификации образа жизни (G_c)	19, 22, 23, 24, 25

Вслед за этим проводили собственно расчет приверженности к лекарственной терапии (C_d), медицинскому сопровождению (C_m), модификации образа жизни (C_c). Ниже представлены формулы для расчета:

$$C_d = 1 / \frac{\left(\frac{30}{M_d}\right) \times \left(\frac{60}{G_d}\right)}{2} \times 100\%; \quad C_m = 1 / \frac{\left(\frac{30}{M_m}\right) \times \left(\frac{60}{G_m}\right)}{2} \times 100\%; \quad C_c = 1 / \frac{\left(\frac{30}{M_c}\right) \times \left(\frac{60}{G_c}\right)}{2} \times 100\%.$$

Интегральный показатель приверженности к лечению, рассчитывали по формуле: $C = \frac{C_m + 2C_c + 3C_d}{6}$.

Для всех показателей «приверженности» значение $<50\%$ соответствовало низкому уровню, $51-75\%$ – среднему и $>75\%$ – высокому.

2.4. Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics (версия 21 для Windows).

Качественные показатели представлены в виде абсолютного числа (n) или частоты (%), количественные – в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении или медианы и интерквартильных интервалов (Me (Q_{25} ; Q_{75})) при распределении, отличном от нормального.

Применяли следующие критерии:

– *Колмогорова-Смирнова* – для проверки нормальности распределения количественных признаков. Если вероятность ошибки (p) была $<0,05$, распределение признака считалось отличным от нормального, при $p>0,05$ – нормальным;

– *Стьюдента t-критерий (Student's t-test)* – для выявления межгрупповых различий количественных признаков с нормальным распределением в 2 группах;

– *однофакторный дисперсионный анализ с поправкой Бонферрони (Bonferroni)* – для выявления межгрупповых различий количественных признаков с нормальным распределением в 3 и более группах;

– *Манна-Уитни (Mann-Whitney, U)* – для выявления межгрупповых различий количественных признаков в 2 группах при отсутствии нормального распределения;

– *Крускала-Уоллиса (Kruskal-Wallis)* – для выявления межгрупповых различий количественных признаков в 3 и более группах при отсутствии нормального распределения с последующим выполнением попарного сравнения;

– χ^2 (*Pearson chi-square*) с поправкой *Йемса (Yates)* – для выявления различий в частоте качественных признаков. С помощью этого же критерия оценивали отклонение частот носительства генотипов от равновесия Харди-Вайнберга;

– *точный критерий Фишера (Fisher's exact test, F)* – для выявления различий качественных признаков при частоте менее 5;

– *коэффициент ранговой корреляции Кендалла (Kendella, τ)* – для выявления связи между двумя порядковыми переменными. Силу связи $<0,30$ считали слабой, $0,30-0,69$ – умеренной и $\geq 0,70$ – сильной;

– *отношение шансов* – для оценки связи качественных признаков с 95% ДИ. Если интервал не включал единицу, то ОШ считалось статистически значимым.

Логистический регрессионный анализ – многомерный метод – проводили для извлечения наиболее значимой совокупности атерогенных и тромбофилических факторов при ИМ 1 типа в молодом возрасте и при тяжелом поражении коронарного русла. Зависимой переменной (отклик) являлся ИМ 1 типа или тяжелое поражение коронарного русла, независимыми переменными – атерогенные и тромбофилические факторы. Переменные, связь которых с манифестацией ИМ 1 типа или тяжелым поражением коронарного русла носила достоверный характер, включались в математическую модель форсированным методом (то есть одновременно).

При проведении анализа соблюдали следующие условия: дихотомичность зависимой переменной; кодировка единицей исхода в зависимой переменной; независимость наблюдений; отсутствие связи $>0,9$ независимых переменных; линейная зависимость между каждой независимой переменной и логарифмом ОШ; количество наблюдений, стандартизированные остатки которых выходят за пределы $\pm 1,96$ не более 5%, $\pm 2,58$ – не более 1%, $\pm 3,29$ – не более 0,1% [68].

Вклад каждой переменной определяли критерий Вальда (Wald), регрессионный коэффициент b , экспонента $b - \text{Exp}(b)$. Регрессионный коэффициент указывает на связь с исходом. Критерий Wald показывает отличие регрессионного коэффициента от 0. $\text{Exp}(b)$ указывает во сколько раз меняются шансы наступления исхода (зависимой переменной) при изменении значения независимой переменной на единицу. Влияние всех независимых переменных на зависимую переменную отражал χ^2 модели. Соответствие модели фактическим данным определяет показатель Хосмера-Лемешева. Последний при $p > 0,05$ означает, что построенная модель хорошо отражает фактические данные.

Модель имеет вид: $P = 1 / 1 + e^{-y}$, где P – вероятность принадлежности к одной из двух категорий зависимой переменной, e – основание натурального логарифма ($\approx 2,72$), y – уравнение множественной линейной регрессии ($y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_nX_n$). b_{1-n} – значения независимых переменных, b_0 – константа, b_{1-n} – регрессионные коэффициенты для соответствующих переменных. Если для P получится значение меньше 0,5, то можно предположить, что событие не наступит; в противном случае предполагается наступление события.

ROC-анализ (метод построения характеристических кривых) применяют для нахождения пограничных значений количественных показателей. Площадь под кривой (AUC) в пределах 0,9-1,0 означает отличное качество модели; 0,8-0,9 – очень хорошее; 0,7-0,8 – хорошее; 0,6-0,7 – среднее и 0,5-0,6 – неудовлетворительное [19].

Чувствительность и специфичность определяли для диагностической ценности признаков.

Значимость (p). Различия считали значимыми при $p < 0,05$. При анализе 3 и более независимых групп вводился новый уровень значимости «р», определяемый как $p = 0,05/n$, где n – количество сравниваемых групп. Например, при сравнении 3 групп – $p < 0,0170$, при сравнении 4 групп – $p < 0,0125$ [17]. Значение p округляли до третьего знака после запятой.

ГЛАВА 3. АТЕРОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТРОМБОФИЛИЯ У МОЛОДЫХ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА 1 ТИПА (СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)

3.1. Особенности атерогенных факторов у молодых больных инфарктом миокарда 1 типа

3.1.1. Факторы риска атеросклероза

Факторы риска атеросклероза: возраст >40 лет, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, раннее начало ИБС у ближайших родственников, семейная гиперлипидемия по данным анамнеза, абдоминальное ожирение и ожирение, хроническое заболевание почек выявляли у 100 мужчин в возрасте 25-44 лет (медиана возраста – 41,0 (38,0; 44,0) год) с ИМ 1 типа. Группой сравнения были 100 мужчин-добровольцев в возрасте 42,0 (42,0; 43,0) лет без ИМ. Различия величин считали значимыми при $p < 0,05$.

Наличие факторов риска атеросклероза выявлено у 96% больных ИМ 1 типа.

Таблица 6 – Факторы риска атеросклероза (%) у молодых мужчин с ИМ 1 типа и в контроле

Показатель	ИМ 1 типа (n=100)	Контроль (n=100)	χ^2	p
Возраст (>40 лет)	70,00	100,00	32,98	<0,0001
Курение	53,00	21,00	20,61	<0,0001
Артериальная гипертензия	72,00	25,00	42,36	<0,0001
Сахарный диабет типа 2	8,00	1,00	F	0,035
Наследственность по ранней ИБС	11,00	2,00	F	0,018
Семейная гиперлипидемия	0,00	0,00	-	-
Абдоминальное ожирение	45,00	15,00	20,02	<0,0001
Хроническое заболевание почек	0,00	0,00	-	-
Ожирение	45,00	6,00	38,01	<0,0001

Примечание: F – Fisher's exact test.

Как показано в таблице 6, частыми оказались артериальная гипертензия, курение, абдоминальное ожирение и ожирение, отягощенная наследственность по ранней ИБС и сахарный диабет 2 типа. Анамнез семейной гиперлипидемии, а также хроническое заболевание почек у наблюдаемых больных отсутствовали. Отметим, что более высокая частота фактора «мужчины >40 лет» в контроле обусловлена критерием включения «возраст 42-44 лет» при формировании данной группы.

Статус курения у мужчин с ИМ 1 типа был сопоставим с таковым контрольной группы (табл. 7).

Таблица 7 – Оценка статуса курения у мужчин с ИМ 1 типа (M±SD)

Показатель	Больные ИМ 1 типа (n=53)	Контроль (n=21)	p
Стаж курения, лет	21,94±3,91	23,05±3,53	0,265
С какого возраста начало курения, лет	18,51±2,53	19,19±3,43	0,350
Количество сигарет в сутки	3,94±1,99	3,62±1,39	0,498
Индекс курильщика, пачка/лет	4,33±2,24	4,17±1,66	0,768

Примечание: p (Student's t-test).

Артериальная гипертензия у больных ИМ 1 типа в 94,44% (n=68) случаев соответствовала 1 степени и в 5,56% (n=4) – 2 степени. У мужчин контрольной группы артериальная гипертензия (n=25) была 1 степени. Вторичный характер гипертензии исключен комплексом дополнительного лабораторно-инструментального исследования [3].

Сахарный диабет 2 типа у больных до развития ИМ был неосложненного течения и его продолжительность – менее 10 лет. В 2 случаях сахарный диабет сочетался с артериальной гипертензией, в 1 случае – с курением, в 4 – одновременно с курением и артериальной гипертензией и в 1 – с курением, артериальной гипертензией, наследственным анамнезом по ранней ИБС.

Наследственная отягощенность по раннему началу ИБС отмечалась у всех по мужской линии.

Ожирение у больных ИМ 1 типа в 88,89% (n=40) случаев соответствовало I степени (индекс массы тела 30-34,9 кг/м²) и в 11,11% (n=5) – II степени (35-39,9 кг/м²). У мужчин контрольной группы ожирение было I степени (n=6).

Среднее количество факторов риска атеросклероза в группе ИМ 1 типа было значимо выше, чем в контроле (рис. 4).

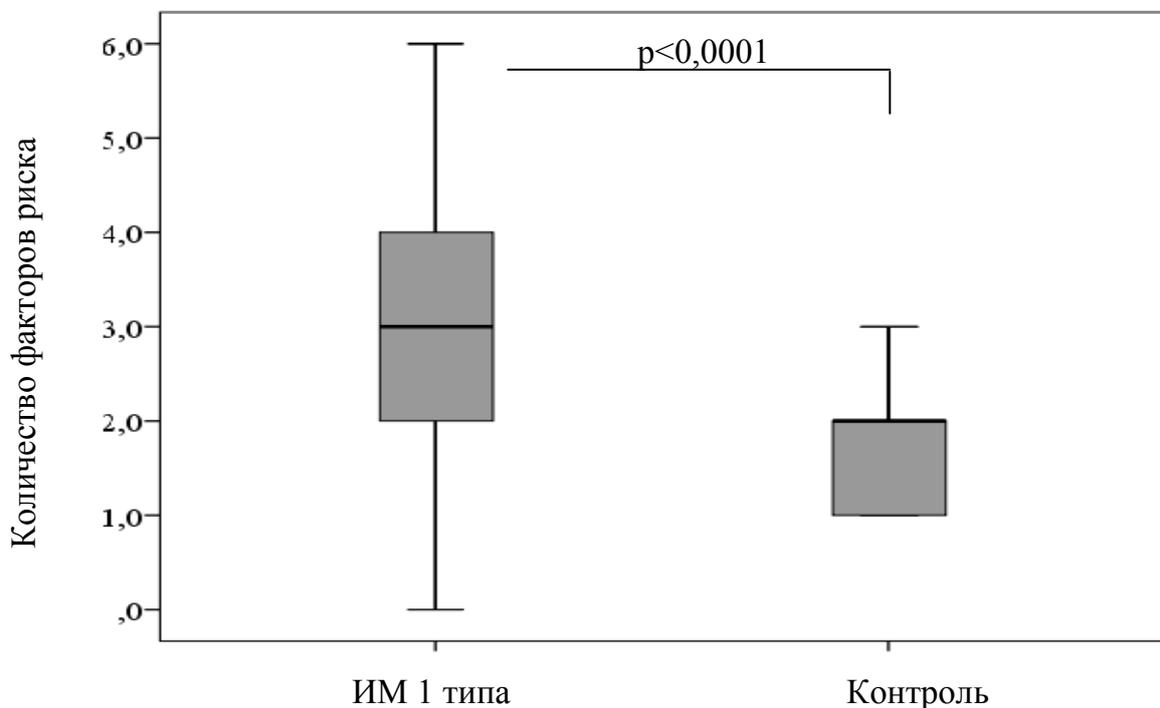


Рис. 4 – Среднее количество факторов риска атеросклероза у молодых больных ИМ 1 типа и в контроле

Примечание: p (критерий Mann-Whitney).

Существенно, что 61% пациентов имели одновременно 3-6 факторов риска атеросклероза, в то время как в контроле лишь в 11% наблюдений выявлено 3 фактора риска и в 2% – 4 фактора (рис. 5).

Множественные факторы риска атеросклероза (3 и более) отличали группу ИМ 1 типа от контроля ($\chi^2=47,38$; $p<0,0001$).

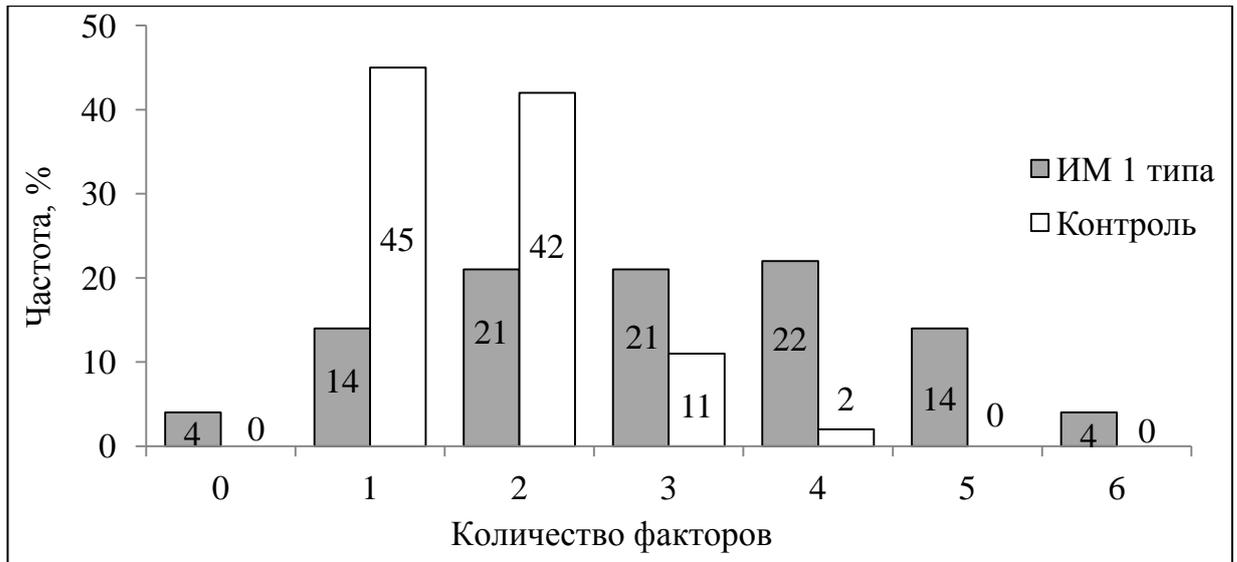


Рис. 5 – Количественное распределение факторов риска атеросклероза у молодых больных ИМ 1 типа и в контроле

Таким образом, наличие факторов риска атеросклероза выявлено у 96% молодых мужчин с ИМ 1 типа. Среднее их количество превышало таковое в контроле (3,0 [2,0; 4,0] и 2,0 [1,0; 2,0], $p < 0,0001$). Детальный анализ факторов риска атеросклероза показал высокую частоту артериальной гипертензии (72%; $p < 0,0001$), курения (53%; $p < 0,0001$), абдоминального ожирения (45%; $p < 0,0001$), ожирения (45%; $p < 0,0001$), наследственности по ранней ИБС (11%; $p = 0,018$) и сахарного диабета 2 типа (8%; $p = 0,035$) среди молодых мужчин с ИМ 1 типа по сравнению с молодыми мужчинами без ИМ. Множественные факторы риска (≥ 3) имели 61% больных ИМ 1 типа ($p < 0,0001$).

3.1.2. Липидный профиль

Показатели липидного профиля: общий холестерин, ЛНП, ЛВП, триглицериды изучали у 100 мужчин в возрасте 25-44 лет (медиана возраста – 41,0 (38,0; 44,0) год) с ИМ 1 типа. Группой сравнения были 100 мужчин-добровольцев в возрасте 42,0 (42,0; 43,0) лет без инфаркта миокарда.

Показатели липидного спектра были определены до назначения липидснижающей терапии. Различия величин считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Средние показатели липидных параметров у больных ИМ 1 типа и в контрольной группе представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Липидные параметры у молодых больных ИМ 1 типа и в контроле

Показатель, ммоль/л	ИМ 1 типа (n=100)	Контроль (n=100)	p
Общий холестерин, M±SD	4,99±1,15	4,22±0,57	<0,0001
ЛНП, Ме (Q25; Q75)	3,19 (2,45; 3,79)	2,00 (1,80; 2,60)	<0,0001
ЛВП, Ме (Q25; Q75)	0,88 (0,78; 1,09)	1,12 (1,10; 1,20)	<0,0001
Триглицериды, Ме (Q25; Q75)	1,80 (1,49; 2,70)	1,60 (1,55; 1,65)	<0,0001

Примечание: p для общего холестерина – Student's t-test, для ЛНП, ЛВП и триглицеридов – критерий Mann-Whitney.

В группе ИМ 1 типа отмечена проатерогенная направленность липидного спектра в виде повышения уровней общего холестерина, ЛНП, триглицеридов и снижения – ЛВП.

Детальный анализ показал, что нарушение липидного обмена имели все больные ИМ 1 типа. Повышение ЛНП ($>1,4$ ммоль/л) наблюдалось у 100%, триглицеридов ($>1,7$ ммоль/л) – у 63%, снижение ЛВП ($<1,0$ ммоль/л) – у 58% больных.

Значимо выраженное повышение общего холестерина (>8 ммоль/л) выявлено лишь в одном случае ИМ 1 типа. Повышение ЛНП в диапазоне 4,0-4,8 ммоль/л определено у 18% больных, в диапазоне 4,9-6,4 ммоль/л – у 3% и в диапазоне 6,5-8,4 ммоль/л – у 1%.

В таблице 9 представлено распределение больных ИМ 1 типа с учетом клинических критериев гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии.

Таблица 9 – Распределение больных ИМ 1 типа с учетом клинических критериев семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии

Критерии		Сумма баллов	Больные ИМ 1 типа (n=100), %
Раннее развитие сердечно-сосудистого заболевания (ИМ 1 типа в возрасте 25-44 лет) +	других критериев нет	2	69,00
	наследственный анамнез раннего сердечно-сосудистого заболевания	3	6,00
	уровень ЛНП 4,0-4,8 ммоль/л	3	17,00
	наследственный анамнез раннего сердечно-сосудистого заболевания + уровень ЛНП 4,0-4,8 ммоль/л	4	1,00
	уровень ЛНП 4,9-6,4 ммоль/л	5	2,00
	наследственный анамнез раннего сердечно-сосудистого заболевания + уровень ЛНП 4,9-6,4 ммоль/л	6	4,00
	уровень ЛНП 6,5-8,4 ммоль/л	7	1,00

На основании суммы баллов, рассчитанным по Голландским диагностическим критериям без генетического исследования, у 26% больных ИМ 1 типа верифицирован диагноз «возможной» семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии (3-5 баллов) и у 5 % – «предположительной» (6-7 баллов).

В дальнейшем генетический анализ на функциональные мутации генов *LDRL*, *APOB*, *PCSK9* у больных с 6-7 баллами (n=5) подтвердил диагноз семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии.

Критериев гомозиготной семейной гиперхолестеринемии у обследуемых больных выявлено не было.

Таким образом, у всех молодых мужчин с ИМ 1 типа имелась проатерогенная направленность липидного спектра, характеризующаяся повышением уровней общего холестерина, ЛНП, триглицеридов и снижением – ЛВП. У 5% больных верифицирована гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия.

Суммируя данные об исследовании атерогенных факторов у молодых мужчин ИМ 1 типа, следует отметить распространенность (96%) факторов риска атеросклероза (артериальная гипертензия, курение, ожирение, абдоминальное ожирение, наследственность по ранней ИБС, сахарный диабет 2 типа), Более половины больных (61%) имели множественные факторы риска атеросклероза (≥ 3). Проатерогенная направленность липидограммы характеризовалась повышением уровней общего холестерина, ЛНП, триглицеридов и снижением – ЛВП, при том, что лишь у 5% больных была верифицирована гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия.

3.2. Генетические аномалии системы гемостаза у молодых больных инфарктом миокарда 1 типа

Генетические полиморфизмы компонентов системы гемостаза: *FGB* (ген фактора I свертывания крови, фибриногена; $-455G>A$), *F2* (ген фактора II свертывания крови, протромбина; $20210G>A$), *F5* (ген фактора V свертывания крови, проакцелерина, Лейденская мутация; $1691G>A$), *F7* (ген фактора VII свертывания крови, проконвертина; $10976G>A$), *F13A1* (ген фактора XIII свертывания крови, фибриназы; $103G>T$), *ITGA2* (ген $\alpha 2$ -интегрина, тромбоцитарного рецептора к коллагену; $807C>T$), *ITGB3* (ген интегрина $\beta 3$, тромбоцитарного рецептора к фибриногену; $1565T>C$), *PAI-1* (ген ингибитора активатора плазминогена типа 1, серпина; $-675 5G>4G$) изучали у 100 мужчин (медиана возраста 41,0 (38,0; 44,0) год) с ИМ 1 типа, славянской популяции, проживающих в Ставропольском крае. Группу сравнения сформировали 100 мужчин-добровольцев (медиана возраста 42,0 (42,0; 43,0) года), славянской популяции, проживающих в Ставропольском крае, без ИМ. Проверили соответствие полученных распределений генотипов равновесию Харди-Вайнберга. Различия величин считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Было изучено распределение генетических вариантов генов плазменного звена гемостаза (гены *FGB*, *F2*, *F5*, *F7*, *F13A1*), фибринолиза (*PAI-1*) и тромбоцитарного звена гемостаза (*ITGA2*, *ITGB3*).

Генетические варианты компонентов плазменного звена гемостаза представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Частота (%) генотипов генов плазменного звена гемостаза у молодых больных ИМ 1 типа и в контроле

Ген/генотип		ИМ 1 типа (n=100)	Контроль (n=100)	χ^2	p
<i>FGB:</i> <i>-455G>A</i>	<i>G/G</i>	59,00	62,00	0,08	0,772
	<i>G/A</i>	33,00	32,00	0,00	1,000
	<i>A/A</i>	8,00	6,00	0,08	0,782
<i>F2:</i> <i>20210G>A</i>	<i>G/G</i>	97,00	98,00	F	1,000
	<i>G/A</i>	3,00	2,00		
	<i>A/A</i>	0,00	0,00	-	-
<i>F5:</i> <i>1691G>A</i>	<i>G/G</i>	92,00	99,00	F	0,035
	<i>G/A</i>	8,00	1,00		
	<i>A/A</i>	0,00	0,00	-	-
<i>F7:</i> <i>10976G>A</i>	<i>G/G</i>	73,00	70,00	0,09	0,754
	<i>G/A</i>	23,00	28,00	0,42	0,516
	<i>A/A</i>	4,00	2,00	F	0,683
<i>F13A1:</i> <i>103G>T</i>	<i>G/G</i>	55,00	46,00	1,28	0,258
	<i>G/T</i>	33,00	45,00	2,54	0,111
	<i>T/T</i>	12,00	9,00	0,21	0,645

Примечание: F – Fisher's exact test.

Ассоциированным с развитием ИМ 1 типа в молодом возрасте оказался генотип *1691G/A* гена *F5* – Лейденская мутация. Носительство «нормальной» гомозиготной формы (*1691G/G*) данного гена у больных инфарктом, наоборот, регистрировалось реже контрольной величины. Различий в частоте генотипов других исследованных генов – *FGB* (*-455G>A*), *F2* (*20210G>A*), *F7*

(10976G>A), *F13A1* (103G>T) – между больными ИМ 1 типа и контролем не наблюдалось. Отметим, что в представленных группах отсутствовали обследуемые с гомозиготными мутациями в генах *F2* (20210A/A) и *F5* (1691A/A).

В таблице 11 представлено распределение генетических вариантов гена *PAI-1*, контролирующего фибринолиз.

Таблица 11 – Частота (%) генотипов гена *PAI-1* у молодых больных ИМ 1 типа и в контроле

Ген/генотип		ИМ 1 типа (n=100)	Контроль (n=100)	χ^2	p
<i>PAI-1:</i> -675 5G>4G	5G/5G	12,00	41,00	20,13	<0,0001
	5G/4G	57,00	37,00	7,25	0,007
	4G/4G	31,00	22,00	1,64	0,200

Установлена ассоциация ИМ 1 типа в молодом возрасте с гетерозиготным генотипом -675 5G/4G гена *PAI-1*. Носительство «нормальной» его гомозиготной формы (-675 5G/5G) у больных инфарктом встречалось реже, чем в контроле.

Генетические варианты компонентов тромбоцитарного звена гемостаза системы представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Частота (%) генотипов генов тромбоцитарного звена гемостаза у молодых больных ИМ 1 типа и в контроле

Ген/генотип		ИМ 1 типа (n=100)	Контроль (n=100)	χ^2	p
<i>ITGA2:</i> 807C>T	C/C	42,00	45,00	0,08	0,775
	C/T	39,00	43,00	0,19	0,666
	T/T	19,00	12,00	1,37	0,241
<i>ITGB3:</i> 1565T>C	T/T	59,00	74,00	4,39	0,036
	T/C	37,00	20,00	6,28	0,012
	C/C	4,00	6,00	F	0,746

Примечание: F – Fisher's exact test.

Ассоциация с развитием ИМ 1 типа в молодом возрасте отмечена для гетерозиготного генотипа *1565 T/C* гена *ITGB3*. Носительство «нормальной» гомозиготной формы (*1565T/T*) у больных инфарктом встречалось реже, чем в контроле.

Не обнаружено различий в частоте встречаемости генетических полиморфизмов гена *ITGA2* между больными ИМ 1 типа и контролем.

Были проанализированы частоты различных сочетаний полиморфизмов, контролирующих плазменное звено системы гемостаза (генотип *1691G/A* гена *F5*), тромбоцитарное звено (генотип *1565T/C* гена *ITGB3*) и фибринолитическую активность (генотип *-675 5G/4G* гена *PAI-1*) у больных ИМ 1 типа (табл. 13).

Таблица 13 – Варианты некоторых ген-генных сочетаний (%) у молодых больных ИМ 1 типа и в контроле

Вариант сочетания	ИМ 1 типа (n=100)	Контроль (n=100)	χ^2	p
<i>F5 (1691G/A) + ITGB3 (1565T/C)</i>	3,00	1,00	F	0,621
<i>F5 (1691G/A) + PAI-1(-675 5G/4G)</i>	4,00	1,00	F	0,369
<i>ITGB3 (1565T/C) + PAI-1(-675 5G/4G)</i>	20,00	7,00	6,17	0,013
<i>F5 (1691G/A) + ITGB3 (1565T/C) + PAI-1 (-675 5G/4G)</i>	3,00	1,00	F	0,621

Примечание: F – Fisher's exact test.

Показано, что сочетание гетерозиготных генотипов генов *ITGB3* и *PAI-1* в группе ИМ 1 типа встречалось чаще, чем в контроле. Частота комбинаций «*F5 (1691G/A) + ITGB3 (1565T/C)*», «*F5 (1691G/A) + PAI-1 (-675 5G/4G)*», «*F5 (1691G/A) + ITGB3 (1565T/C) + PAI-1 (-675 5G/4G)*» у больных ИМ 1 типа и в группе контроля была идентичной.

Таким образом, ИМ 1 типа у молодых мужчин ассоциируется с генетическими нарушениями в плазменном звене гемостаза (*F5: 1691G/A*; $\chi^2=4,19$,

$p=0,041$), фибринолизе (*PAI-1*: -675 5G/4G; $\chi^2=7,25$, $p=0,007$) и тромбоцитарном звене гемостаза (*ITGB3*: 1562T/C; $\chi^2=6,28$, $p=0,012$). Выявлено частое носительство сочетания протромботических мутаций в генах *ITGB3* (1565T/C) и *PAI-1* (-675 5G/4G) ($\chi^2=6,17$; $p=0,013$).

3.3. Совокупность атерогенных факторов и генетической тромбофилии при инфаркте миокарда 1 типа в молодом возрасте

3.3.1. Фенотип молодого больного инфарктом миокарда 1 типа

Для определения наиболее значимой совокупности атерогенных и тромбофилических факторов при ИМ 1 типа в молодом возрасте проводили многомерный анализ – логистическую регрессию. Зависимой переменной являлся ИМ 1 типа, независимыми переменными – атерогенные и генетические тромбофилические факторы.

Состав атерогенных факторов и генетической тромбофилии для регрессионного анализа определили показатели, имеющие значимые различия между группами ИМ 1 типа и контрольной. В итоге было включено 13 переменных:

- 10 атерогенных факторов:
 - из них 6 факторов риска атеросклероза (курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет тип 2, наследственность по ранней ИБС, абдоминальное ожирение и ожирение),
 - 4 показателя липидного обмена (общий холестерин, ЛНП, ЛВП, триглицериды);
- 3 генетических маркера: *F5:1691G/A*, *ITGB3: 1562T/C* и *PAI-1:-675 5G/4G*.

Из имеющихся данных: общий холестерин, ЛНП, ЛВП, триглицериды являлись количественными переменными, а курение, артериальная гипертен-

зия, сахарный диабет 2 типа, наследственность по ранней ИБС, ожирение, абдоминальное ожирение, генетические маркеры – *F5: 1691G/A*, *PAI-1: -675 5G/4G* и *ITGB3: 1562T/C* – качественными. Метод ввода в модель был форсированным, то есть все переменные вводились одновременно.

Результаты многофакторного анализа представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Поиск наиболее значимых факторов для ИМ 1 типа в молодом возрасте (сводные данные логистического регрессионного анализа)

Показатель	Критерий Wald	b	Exp(b)	95% ДИ	p
Курение	6,69	1,87	6,51	1,58-26,95	0,010
Артериальная гипертензия	14,32	2,69	14,81	3,67-59,79	<0,0001
Наследственность по ранней ИБС	3,42	2,75	15,56	0,85-284,96	0,064
Абдоминальное ожирение	1,23	1,07	2,91	0,44-19,14	0,268
Ожирение	0,48	0,70	2,01	0,28-14,59	0,489
Сахарный диабет тип 2	0,14	-0,74	0,48	0,01-21,95	0,705
ЛНП	21,93	3,49	32,62	7,59-140,25	<0,0001
Триглицериды	6,20	1,66	5,25	1,42-19,37	0,013
Общий холестерин	0,01	-0,05	0,95	0,36-2,48	0,912
ЛВП	0,07	-0,14	0,87	0,31-2,45	0,794
<i>PAI-1: -675 5G/4G</i>	9,97	2,21	9,07	2,31-36,66	0,002
<i>ITGB3: 1565T/C</i>	3,76	1,48	4,39	0,98-19,59	0,052
<i>F5: 1691G/A</i>	1,31	2,06	7,87	0,23-271,19	0,253
Константа	26,49	-15,32	0,000	–	<0,0001

Наиболее значимыми факторами при ИМ 1 типа у мужчин молодого возраста оказались 5 из 13 включенных факторов: артериальная гипертензия, курение, ЛНП, триглицериды, генотип *-675 5G/4G* гена *PAI-1*. Наследственность по ранней ИБС, абдоминальное ожирение, ожирение, сахарный диабет тип 2, общий холестерин, ЛВП, генетические полиморфизмы *1691G/A* гена

F5, 1565T/C гена *ITGB3* не оказывали самостоятельного влияния на развитие ИМ 1 типа у мужчин молодого возраста.

Уравнение логистической регрессии имеет вид:

$$y = -15,32 + 1,87xX_1 + 2,69xX_2 + 3,49xX_3 + 1,66xX_4 + 2,21xX_5,$$

где -15,32 – математическая константа; 1,87, 2,69, 3,49, 1,66, 2,21 – коэффициенты; X_1 – курение, X_2 – артериальная гипертензия, X_3 – ЛНП, X_4 – триглицериды и X_5 – генотип -675 5G/4G гена *PAI-1*. X_1 , X_2 и X_5 принимают значение 1 при наличии признака и 0 при отсутствии; X_3 и X_4 – значение признаков, выражаемое в ммоль/л.

Получена формула для оценки связи атерогенных и генетических тромбофилических факторов с ИМ 1 типа у мужчин молодого возраста:

$$P = 1 / (1 + e^{-y}), \text{ где } e - \text{основание натурального логарифма } (\approx 2,72).$$

При $P \geq 0,5$ оценка связи атерогенных и генетических тромбофилических факторов с ИМ 1 типа у мужчин молодого возраста высока, а при $P < 0,5$ – низка.

При выбранном пороге отсечения модели (разделяющее значение более 0,5) процент правильной классификации связи атерогенных и генетических тромбофилических факторов с ИМ 1 типа у мужчин молодого возраста составил 88%. Модель оказалась статистически значимой ($\chi^2 = 194,63$; $p < 0,0001$). Значимость критерия Хосмера-Лемешева (Hosmer-Lemeshow) 0,434 подтверждает соответствие модели исходным данным.

Проверены условия, необходимые для проведения логистической регрессии:

- зависимая переменная – ИМ 1 типа – дихотомическая (представлена 2 вариантами: есть или нет);
- исход в зависимой переменной был закодирован единицей;
- все наблюдения были независимыми, поскольку отсутствовал анализ повторных измерений, оценки близнецов и другие;

– отсутствовала сильная ($>0,9$) связь между независимыми переменными. Корреляционная матрица для независимых переменных ИМ 1 типа отражена в таблице 15.

Таблица 15 – Корреляционная матрица для независимых переменных ИМ 1 типа в молодом возрасте

Показатель	Курение	Артериальная гипертензия	ЛНП	Триглицериды	<i>PAI-1: -675 5G/4G</i>
Курение	-	+0,24	+0,26	-0,12	+0,09
Артериальная гипертензия	+0,24	-	+0,34	+0,22	+0,16
ЛНП	+0,26	+0,34	-	+0,25	+0,44
Триглицериды	-0,12	+0,22	+0,25	-	+0,12
<i>PAI-1: -675 5G/4G</i>	+0,09	+0,16	+0,44	+0,12	-

В большинстве случаев корреляции между переменными характеризовались как слабые ($<0,30$). Выявленные связи умеренной силы между ЛНП и артериальной гипертензией, ЛНП и генотипом *-675 5G/4G* гена *PAI-1* не мешают применению модели;

– определена линейная зависимость между каждой независимой переменной и логарифмом ОШ;

– наблюдений стандартизированных остатков, выходящих за пределы $\pm 1,96$ было 2,5% от выборки, в том числе за пределы $\pm 2,58$ – 1%. Наблюдений, стандартизированные остатки которых бы выходили из пределов $\pm 3,29$ – не имелось.

Информативность совокупности выявленных признаков оценивали по площади под ROC-кривой (рис. 6).

Площадь под ROC-кривой составила 0,95 (95% ДИ 0,92-0,98) и свидетельствует об отличном качестве модели ($p < 0,0001$). Пороговая вероятность составила 0,49 при чувствительности 80% и специфичности 92%. Следова-

тельно, если расчетная вероятность P попадает в интервал $(0,49; 1)$, то атерогенные и генетические тромбофилические факторы указывают на связь с ИМ 1 типа в молодом возрасте.

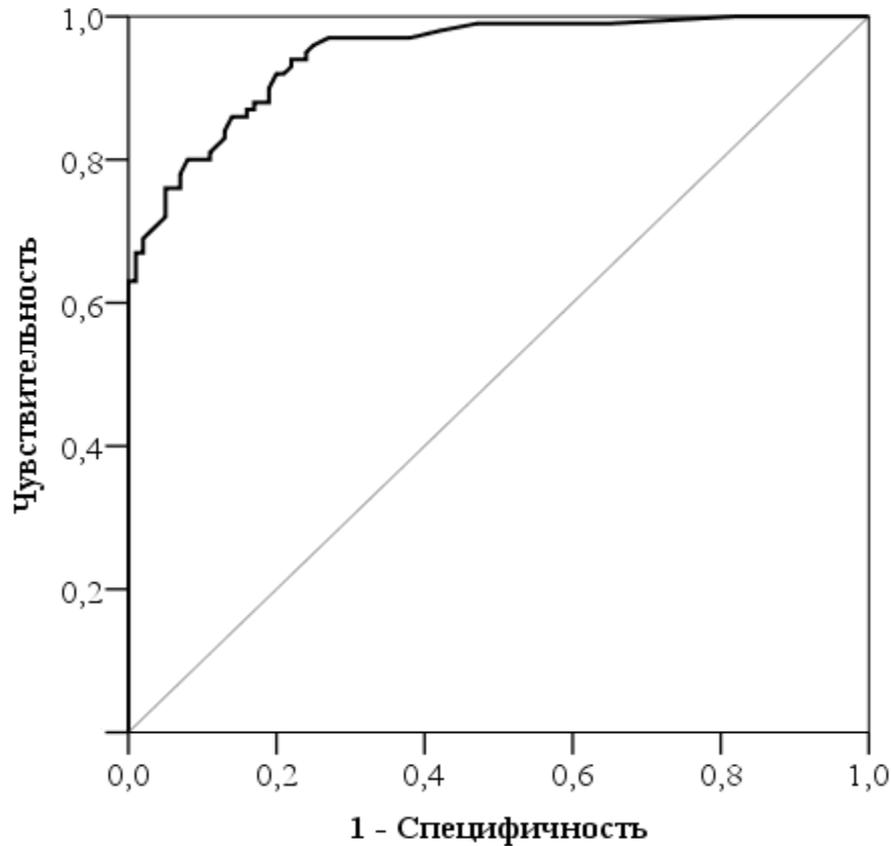


Рис. 6 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности ИМ 1 типа в молодом возрасте от значения логистической функции

Согласно результатам многомерного анализа, артериальная гипертензия, курение, ЛНП, триглицериды, гетерозиготный генотип $-675\ 5G/4G$ гена *PAI-1* являются наиболее значимыми факторами для ИМ 1 типа у мужчин молодого возраста как независимо, так и в сочетании друг с другом.

Для артериальной гипертензии, курения, ЛНП, триглицеридов и генотипа $-675\ 5G/4G$ гена *PAI-1* была рассчитана вероятность развития ИМ 1 типа у мужчин молодого возраста (табл. 16). Предварительно для количественных показателей ЛНП и триглицеридов с помощью ROC-анализа были определены пороговые значения, равные соответственно 2,53 и 1,7 ммоль/л.

Таблица 16 – Факторы, ассоциированные с развитием ИМ 1 типа
в молодом возрасте

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Артериальная гипертензия	7,71	4,11-14,47	<0,05
Курение	4,24	2,28-7,89	<0,05
Триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л	9,33	4,76-18,29	<0,05
ЛНП $\geq 2,53$ ммоль/л	6,31	3,41-11,67	<0,05
Генотип -675 5G/4G гена PAI-1	2,26	1,28-3,98	<0,05

Несмотря на то, что артериальная гипертензия увеличивала вероятность развития ИМ 1 типа у молодых мужчин в 7 раз, курение – в 4 раза, повышенные уровни триглицеридов – в 9 раз и ЛНП – в 6 раз, а генотип -675 5G/4G гена PAI-1 всего лишь в 2 раза, именно последний является признаком, который можно верифицировать до развития всех вышеуказанных факторов.

Представляем клинический пример молодого мужчины с первым проявлением ИБС в виде ИМ 1 типа.

Клинический пример 1

Больной Т. (регистрационная карта №47), 41 года, индивидуальный предприниматель, при поступлении в региональный сосудистый центр предъявлял жалобы на «давящую» боль за грудиной. Первые симптомы заболевания в виде интенсивной «жгущей» боли за грудиной появились после эмоционального напряжения. Клиническая картина стенокардии ранее не прослеживалась. Была вызвана бригада скорой помощи. На ЭКГ – подъем сегмента ST в отведениях I, aVL, V1-V6 (передне-боковой области левого желудочка). Качественный экспресс тест тропонина – положительный. На этапе оказания скорой медицинской помощи проведено: купирование болевого синдрома наркотическими анальгетиками (морфин), системная тромболитическая терапия (Метализе), внутривенное введение антикоагулянтов (гепарин 5000 ЕД болюсно), нагрузочная доза ацетилсалициловой кислоты 250 мг и клопидогрела 300 мг. С диагнозом ОКС с подъемом ST госпитализирован в региональный сосудистый центр. Время от возникновения первых симптомов заболевания до поступления в центр составило 2 ч. 40 мин.

Факторов риска атеросклероза, за исключением «мужчина >40 лет», не выявлено. Наследственность по сердечно-сосудистой патологии не отягощена. АД и липидный спектр ранее не контролировал. Семейной гиперхолестеринемии у родственников 1-й линии не отмечено.

Из физикального обследования: рост 178 см, вес 75 кг, индекс массы тела 23,67 кг/м². Тоны сердца ритмичные, ясные. ЧСС 98 в 1 мин., пульс 98 в 1 мин., удовлетворительных свойств, одинаковый на обеих руках, АД s=d 128/80 мм рт. ст. Аускультативно дыхание везикулярное, ЧДД 18 в 1 мин. Живот мягкий, безболезненный при пальпации.

На ЭКГ сохраняется элевация сегмента ST в отведениях I, aVL, V1-V6, реципрокные изменения в отведениях II, III, aVF, без существенной динамики в сравнении с ЭКГ догоспитального этапа. По данным эходоплеркардиографии, гипокинез миокарда септально-апикального, апикально-бокового и заднего сегментов левого желудочка с фракцией выброса – 48%.

В экстренном порядке проведена коронароангиография. Тип коронарного кровотока – правый. Расположение коронарных артерий обычное. Признаки атеросклероза и кальциноза коронарных артерий. Окклюзия в проксимальной трети передней межжелудочковой артерии. Стеноз передней межжелудочковой артерии в дистальной трети до 40%, первой диагональной ветви в устье до 70%, второй диагональной ветви в устье до 70%, огибающей артерии в средней трети до 70%, первой ветви тупого края в проксимальной трети до 60%, задней межжелудочковой ветви в проксимальной трети до 70%, правой коронарной артерии в проксимальной трети до 30%.

Выполнена баллонная вазодилатация с установкой 1 стента в сосуд: состояние после стентирования передней межжелудочковой артерии в проксимальной трети стентом Endeavor Resolute 3,0x30 мм.

Спустя 12 ч. после выполнения чрескожного коронарного вмешательства проведена эскалация двойной антитромботической терапии с назначением нагрузочной дозы тикагрелора 180 мг и дальнейшей терапии с применением данного препарата. Кроме этого, назначены статин, бета-блокатор, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.

Установлен клинический диагноз: ИБС. Острый Q-позитивный (с подъёмом ST) инфаркт миокарда передне-боковой области левого желудочка, ангинозный вариант. Состояние после системной тромболитической терапии (метализе). Атеросклероз и кальциноз коронарных артерий. Окклюзия в проксимальной трети передней межжелудочковой артерии. Стеноз передней межжелудочковой артерии в дистальной трети до 40%, первой диагональной ветви в устье до 70%, второй диагональной ветви в устье до 70%, огибаю-

щей артерии в средней трети до 70%, первой ветви тупого края в проксимальной трети до 60%, задней межжелудочковой ветви в проксимальной трети до 70%, правой коронарной артерии в проксимальной трети до 30%. Баллонная вазодилатация с установкой 1 стента в сосуд: состояние после стентирования передней межжелудочковой артерии в проксимальной трети стентом Endeavor Resolute 3,0x30 мм.

В анализе крови – общий холестерин 5,6 ммоль/л, ЛНП 4,33 ммоль/л, ЛВП 0,78 ммоль/л, триглицериды 1,67 ммоль/л. Диагноз семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии не предполагался – сумма баллов, согласно клиническим критериям гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии, равнялась 3 (раннее развитие сердечно-сосудистого заболевания (2 балла) + уровень ЛНП (1 балл)).

Анализ генов системы гемостаза выявил гетерозиготный генотип гена *PAI-1* (-675 5G>4G), гетерозиготный генотип гена *ITGA2* (807C>T), гомозиготный генотип гена *ITGB3* (1565 T>C). Полиморфизмов в других изучаемых генах системы гемостаза – *F2*: 20210G>A; *F5*: 1691G>A; *F7*: 10976G>A; *F13A1*: 103G>T; *FGB*: -455G>A – выявлено не было.

Продемонстрируем вклад атерогенных и тромбофилических факторов в развитие ИМ 1 типа у данного больного на основании полученной нами математической формулы: $P = 1 / (1 + e^{-y})$, где $y = -15,32 + 1,87 \times \text{Курение} + 2,69 \times \text{Артериальная гипертензия} + 3,49 \times \text{ЛНП} + 1,66 \times \text{Триглицериды} + 2,21 \times \text{PAI-1: -675 5G/4G}$.

$$P = \frac{1}{1 + 2,72^{-(-15,32 + 1,87 \times 0 + 2,69 \times 0 + 3,49 \times 4,33 + 1,66 \times 1,67 + 2,21 \times 1)}} = \frac{1}{1 + 2,72^{-4,77}} = 0,99.$$

Расчетное значение P свидетельствует о высокой связи атерогенных и генетических тромбофилическими факторов с ИМ 1 типа у мужчины молодого возраста.

Данным случаем мы демонстрируем наличие у молодого больного ИМ 1 типа атерогенного фактора (повышенный уровень ЛНП) и генетической тромбофилии (генотип -675 5G/4G гена *PAI-1*), которые могли быть использована для риск-стратификации ИМ 1 типа на доклиническом этапе, как независимо, так и в сочетании друг с другом. Подтверждением этому является рассчитанные нами вероятности для ЛНП >2,53 ммоль/л (ОШ 6,31, 95% ДИ 3,41-11,67) и для генотипа -675 5G/4G гена *PAI-1* (ОШ 2,26, 95% ДИ 1,28-3,97).

Таким образом, многомерный анализ позволил выделить совокупность наиболее значимых атерогенных и тромбофилических факторов, ассоциированных с ИМ 1 типа у мужчин молодого возраста: артериальная гипертензия ($b=2,69$; $p<0,0001$), курение ($b=1,87$; $p=0,010$), ЛНП ($b=3,49$; $p<0,0001$), триглицериды ($b=1,66$; $p=0,013$) и гетерозиготный генотип $-675\ 5G/4G$ гена *PAI-1* ($b=2,21$; $p=0,002$). Указанные факторы являются наиболее значимыми для развития ИМ 1 типа в молодом возрасте как в сочетании друг с другом, так и независимо. Артериальная гипертензия увеличивает вероятность развития ИМ 1 типа в 7 раз (ОШ 7,71, 95% ДИ 4,11-14,47), курение – в 4 раза (ОШ 4,21, 95% ДИ 2,28-7,89), уровни триглицеридов $\geq 1,66$ ммоль/л – в 9 раз (ОШ 9,33, 95% ДИ 4,76-18,29) и ЛНП $\geq 2,53$ ммоль/л – в 6 раз (ОШ 6,31, 95% ДИ 3,41-11,67), генотип $-675\ 5G/4G$ гена *PAI-1* – в 2 раза (ОШ 2,26, 95% ДИ 1,28-3,98).

3.3.2. Формирование тяжести поражения коронарного русла

Взаимосвязь атерогенных факторов и генетической тромбофилии с тяжестью поражения коронарного русла была изучена у 100 мужчин (медиана возраста 41,0 (38,0; 44,0) год) с ИМ 1 типа. Оценку поражения коронарного русла проводили по протоколу стандартной полипроекционной коронароангиографии с подсчетом баллов по шкале SYNTAX Score. Суммарный балл <22 свидетельствовал о низкой, 22-32 – средней и >32 – высокой комплексности поражения коронарного русла.

У молодых мужчин с ИМ 1 типа были диагностированы все 3 варианта комплексности поражения коронарного русла – низкая, средняя и высокая (рис. 7).

В этой связи было сформировано три группы больных ИМ 1 типа: 1-я группа с низкой ($n=55$), 2-я – со средней ($n=27$) и 3-я – с высокой ($n=18$) комплексностью поражения коронарного русла. Контрольную группу (4-я груп-

па) сформировали 100 мужчин молодого возраста без инфаркта миокарда. Различия величин считали статистически значимыми при $p < 0,0125$ [17].

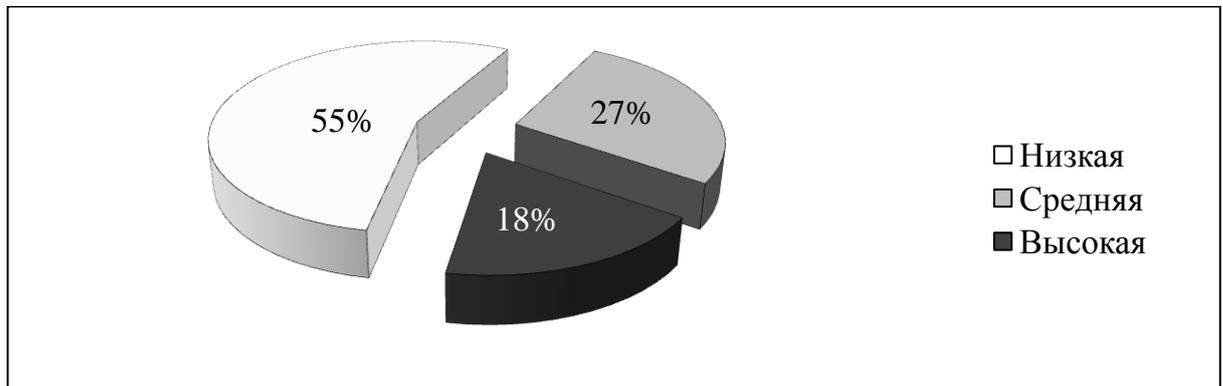


Рис.7 – Комплексность поражения коронарного русла у молодых больных ИМ 1 типа

Характер и частота факторов риска атеросклероза с учетом комплексности поражения коронарного русла при ИМ 1 типа и в контрольной группе представлена в таблице 17.

Статистический анализ показал, что когорты больных ИМ с разной комплексностью поражения коронарного русла оказались однородны по частоте встречаемости всех факторов риска атеросклероза. Однако, если частота курения, артериальной гипертензии, абдоминального ожирения и ожирения у больных ИМ 1 типа независимо от характера поражения коронарного русла была выше, чем в контроле, то распространенность сахарного диабета 2 типа и наследственности по ранней ИБС значимо превышала контрольную величину лишь у больных с высокой комплексностью поражения коронарного русла (группа 3).

Стоит отметить, что более низкая частота фактора «мужчины >40 лет» во всех группах ИМ по сравнению с контрольной обусловлена возрастным критерием формирования последней (42-44 лет). Поэтому говорить о различии в данной ситуации не вполне корректно.

Таблица 17 – Факторы риска атеросклероза (%) у молодых больных ИМ 1 типа с учетом тяжести поражения коронарного русла

Фактор риска	Больные ИМ 1 типа			Группа 4 (контроль) (n=100)	p ₁₋₄ ; p ₂₋₄ ; p ₃₋₄ p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃
	Группа 1 (n=55)	Группа 2 (n=27)	Группа 3 (n=18)		
Мужчины >40 лет	67,27	74,07	72,22	100,00	0,000; 0,000; 0,000 0,709; 0,920; 1,000
Курение	50,90	51,85	61,11	21,00	0,000; 0,003; 0,001 1,000; 0,631; 0,759
Артериальная гипертензия	70,91	62,96	88,89	25,00	0,000; 0,000; 0,000 0,635; 0,207; 0,086
Сахарный диабет 2 типа	3,64	11,11	16,67	1,00	0,287; 0,030; 0,011 0,325; 0,092; 0,670
Наследственность по ранней ИБС	9,09	7,41	22,22	2,00	0,098; 0,198; 0,005 1,000; 0,211; 0,199
Абдоминальное ожирение	40,00	44,44	61,11	15,00	0,001; 0,002; 0,000 0,884; 0,197; 0,429
Ожирение	40,00	44,44	61,11	6,00	0,000; 0,000; 0,000 0,884; 0,197; 0,429

Примечание: p (χ^2 ; при частоте менее 5 – Fisher's exact test).

Количество одновременно выявляемых факторов риска атеросклероза у молодых мужчин с ИМ 1 типа при различной тяжести поражения коронарного русла и в контроле представлено на рисунке 8. Одновременно выявляемое количество факторов риска атеросклероза у пациентов с ИМ при низкой, средней и высокой комплексности поражения коронарного русла было больше, чем в контроле. Следует отметить тенденцию к максимальному количеству факторов риска атеросклероза у больных ИМ в случаях высокой комплексности поражения коронарного русла.

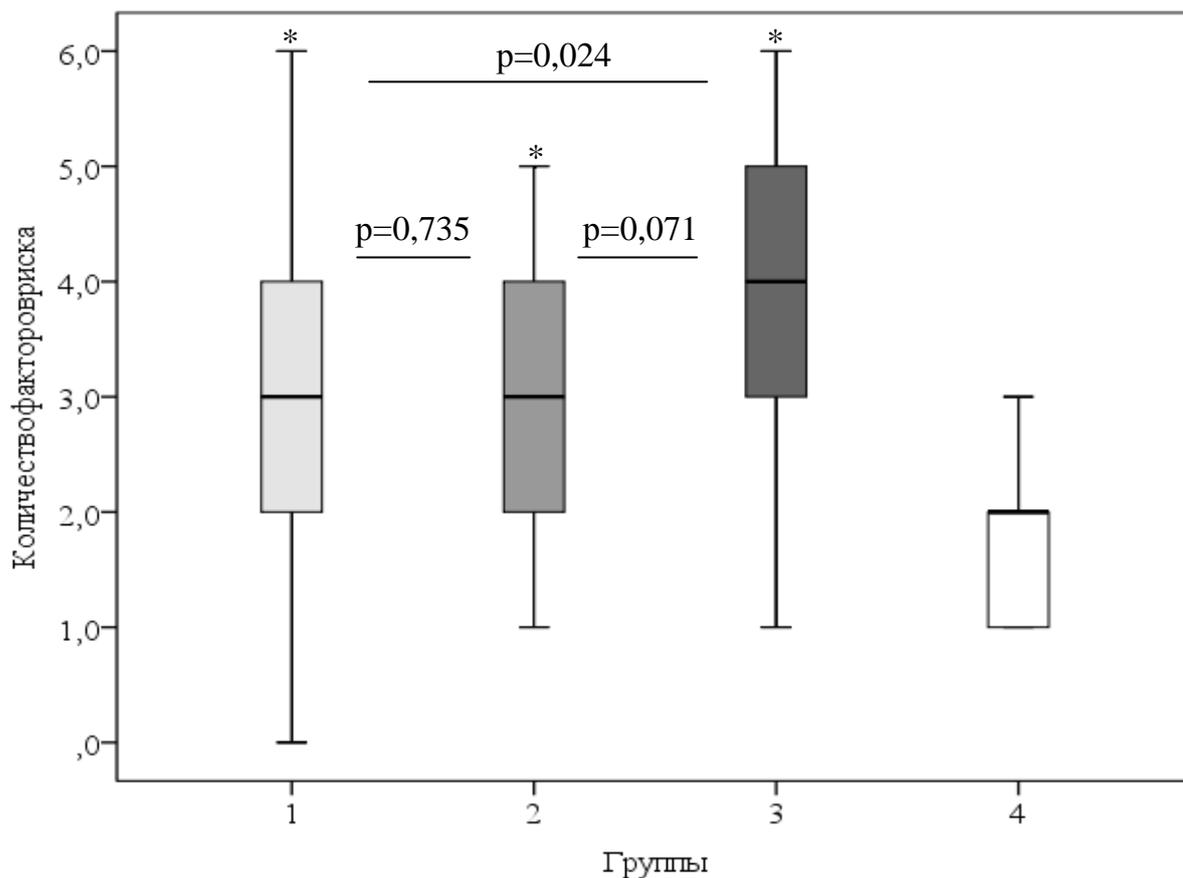


Рис. 8 – Количество факторов риска атеросклероза у молодых больных ИМ 1 типа при различной тяжести поражения коронарного русла и в контроле

Примечание: * – $p < 0,0001$ в сравнении с контролем (критерии Kruskal-Wallis, Mann-Whitney).

Сравнительная оценка показателей липидного профиля у молодых больных ИМ 1 типа с учетом тяжести поражения коронарного русла представлена в таблице 18.

Оказалось, что больные ИМ 1 типа с различной степенью тяжести поражения коронарного русла характеризовались проатерогенной направленностью липидного спектра.

Наибольшее повышение уровня ЛНП зарегистрировано в группе больных с высокой комплексностью поражения коронарного русла (группа 3). У больных данной группы уровень ЛНП превышал соответствующие показатели

как в контроле (группа 4), так и у больных ИМ 1 типа с низкой (группа 1) и средней (группа 2) комплексностью поражения коронарного русла.

Таблица 18 – Показатели липидного профиля у молодых больных ИМ 1 типа с учетом тяжести поражения коронарного русла
[Me (Q25; Q95)]

Показатель ммоль/л,	Больные ИМ 1 типа			Контроль - Группа 4 (n=100)	p ₁₋₄ ; p ₂₋₄ ; p ₃₋₄ p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃
	Группа 1 (n=55)	Группа 2 (n=27)	Группа 3 (n=18)		
Общий холестерин	4,92 (4,28; 5,30)	4,80 (4,10; 5,38)	5,26 (4,82; 6,23)	4,60 (4,40; 4,90)	0,000 ; 0,017; 0,000 0,509; 0,010 ; 0,011
ЛНП	3,00 (2,40; 3,71)	3,18 (2,31; 3,56)	3,57 (3,18; 4,63)	2,00 (1,80; 2,60)	0,000 ; 0,000 ; 0,000 0,992; 0,001 ; 0,003
ЛВП	0,93 (0,80; 1,09)	0,80 (0,73; 1,12)	0,90 (0,79; 1,11)	1,10 (1,10; 1,20)	0,000 ; 0,000 ; 0,000 0,108; 0,975; 0,223
Триглице- риды	1,78 (1,41; 2,60)	2,22 (1,71; 2,95)	1,59 (1,41; 2,09)	1,60 (1,60; 1,70)	0,000 ; 0,000 ; 0,167 0,088; 0,747; 0,068

Примечание: p (критерии Kruskal-Wallis, Mann-Whitney).

Распределение частоты генотипов генов плазменного звена системы гемостаза представлено в таблице 19.

Статистически значимых различий между группами молодых больных ИМ 1 типа с низкой (группа 1), средней (группа 2) и высокой (группа 3) комплексностью поражения коронарного русла, а также в сравнении указанных групп с контролем (группа 4), по частоте распределения генотипов генов, контролирующих плазменное звено системы гемостаза – *FGB* (-455G>A), *F2* (20210G>A), *F5* (1691G>A), *F7* (10976G>A) и *F13A1* (103G>T) – выявлено не было.

Таблица 19 – Частота (%) генотипов генов плазменного звена гемостаза
с учетом тяжести поражения коронарного русла
у молодых больных ИМ 1 типа

Ген/генотип		Больные ИМ 1 типа			Группа 4 (контроль) (n=100)	p ₁₋₄ ; p ₂₋₄ ; p ₃₋₄ p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃
		Группа 1 (n=55)	Группа 2 (n=27)	Группа 3 (n=18)		
<i>FGB</i> <i>-455G>A</i>	<i>G/G</i>	54,55	59,27	72,22	62,00	0,463; 0,971; 0,573 0,867; 0,295; 0,567
	<i>G/A</i>	36,36	37,03	16,67	32,00	0,709; 0,792; 0,303 1,000; 0,204; 0,254
	<i>A/A</i>	9,09	3,70	11,11	6,00	0,522; 1,000; 0,352 0,658; 1,000; 0,555
<i>F2</i> <i>20210G>A</i>	<i>G/G</i>	96,36	96,30	100,00	98,00	0,615; 0,515; 1,000 1,000; 1,000; 1,000
	<i>G/A</i>	3,64	3,70	0,00	2,00	–
	<i>A/A</i>	0,00	0,00	0,00	0,00	–
<i>F5</i> <i>1691G>A</i>	<i>G/G</i>	90,91	92,59	94,44	99,00	0,022; 0,114; 0,283 1,000; 1,000; 1,000
	<i>G/A</i>	9,09	7,41	5,56	1,00	–
	<i>A/A</i>	0,00	0,00	0,00	0,00	–
<i>F7</i> <i>10976G>A</i>	<i>G/G</i>	70,91	70,37	83,33	70,00	1,000; 1,000; 0,382 1,000; 1,000; 0,482
	<i>G/A</i>	21,82	29,63	16,67	28,00	0,516; 1,000; 0,395 0,617; 0,368; 0,482
	<i>A/A</i>	7,27	0,000	0,000	2,00	0,187; 1,000; 1,000 0,297; 0,748; –
<i>F13A1</i> <i>103G>T</i>	<i>G/G</i>	56,36	55,56	50,00	46,00	0,286; 0,506; 0,955 1,000; 0,566; 0,951
	<i>G/T</i>	34,55	33,33	27,78	45,00	0,274; 0,385; 0,270 1,000; 0,809; 0,948
	<i>T/T</i>	9,09	11,11	22,22	9,00	1,000; 0,717; 0,031 1,000; 0,211; 0,412

Примечание: p (χ^2 ; при частоте менее 5 – Fisher's exact test).

Распределение частоты генотипов гена *PAI-1* представлено в таблице 20.

Таблица 20 – Частота (%) генотипов гена *PAI-1* с учетом тяжести поражения коронарного русла у молодых больных ИМ 1 типа

Ген/генотип		Больные ИМ 1 типа			Группа 4 (контроль) (n=100)	p ₁₋₄ ; p ₂₋₄ ; p ₃₋₄ p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃
		Группа 1 (n=55)	Группа 2 (n=27)	Группа 3 (n=18)		
<i>PAI-1</i> -675 5G>4G	5G/5G	12,73	11,11	11,11	41,00	0,001; 0,008 ; 0,032 1,000; 1,000; 1,000
	5G/4G	58,18	48,15	66,67	37,00	0,018; 0,406; 0,036 0,534; 0,718; 0,358
	4G/4G	29,09	40,74	22,22	22,00	0,431; 0,085; 1,000 0,421; 0,763; 0,333

Примечание: p (χ^2 ; при частоте менее 5 – Fisher's exact test).

У больных с низкой (группа 1) и средней (группа 2) комплексностью поражения коронарного русла по сравнению с контролем выявлена более низкая частота носительства «нормального» генотипа -675 5G/5G гена *PAI-1*. Статистически значимых различий между группами молодых больных ИМ 1 типа с низкой (группа 1), средней (группа 2) и высокой (группа 3) комплексностью поражения коронарного русла, в том числе в сравнении с контролем (группа 4), по частоте распределения других генотипов гена *PAI-1* – -675 5G/4G и -675 4G/4G – выявлено не было.

Распределение частоты генотипов генов тромбоцитарного звена системы гемостаза представлено в таблице 21. Оказалось, что распределение полиморфизмов гена *ITGA2* не зависело от тяжести поражения коронарного русла, и было сопоставимо с таковой в контроле. С высокой комплексностью поражения коронарного русла (группа 3) ассоциированным оказался гетерозиготный полиморфизм 1565T/C гена *ITGB3*, а «нормальный» генотип 1565T/T, наоборот, регистрировался реже, чем в контроле.

Таблица 21 – Частота (%) генотипов генов тромбоцитарного звена гемостаза с учетом тяжести поражения коронарного русла у молодых больных ИМ 1 типа

Ген/генотип		Больные ИМ 1 типа			Группа 4 (контроль) (n=100)	p ₁₋₄ ; p ₂₋₄ ; p ₃₋₄ p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃
		Группа 1 (n=55)	Группа 2 (n=27)	Группа 3 (n=18)		
<i>ITGA2</i> <i>807C>T</i>	<i>C/C</i>	41,82	44,44	38,89	45,00	0,831; 1,000; 0,824 1,000; 1,000; 0,951
	<i>C/T</i>	38,18	37,04	44,44	43,00	0,680; 0,736; 1,000 1,000; 0,846; 0,852
	<i>T/T</i>	20,00	18,52	16,67	12,00	0,269; 0,357; 0,699 1,000; 1,000; 1,000
<i>ITGB3</i> <i>1565T>C</i>	<i>T/T</i>	65,45	62,96	33,33	74,00	0,349; 0,374; 0,002 1,000; 0,034; 0,100
	<i>T/C</i>	32,73	29,63	61,11	20,00	0,117; 0,418; 0,001 0,975; 0,063; 0,074
	<i>C/C</i>	1,82	7,41	5,56	6,00	0,422; 0,678; 1,000 0,251; 0,435; 1,000

Примечание: p (χ^2 ; при частоте менее 5 – Fisher's exact test).

Для установления наиболее значимых факторов, соотносимых с тяжелым поражением коронарного русла у больных ИМ 1 типа в молодом возрасте, были условно выделены 2 группы: 1-я (n=18) – с тяжелым поражением коронарного русла (>32 баллов по шкале SYNTAX Score) и 2-я (n=82) – с поражением коронарного русла \leq 32 баллов. Различия величин считали статистически значимыми при p<0,05.

Проведено сопоставление частоты факторов риска атеросклероза с учетом тяжести поражения коронарного русла (табл. 22). Оказалось, что профиль факторов риска атеросклероза у больных сравниваемых групп был идентичным. Следовательно, факторы риска атеросклероза не оказывали су-

ществленного влияния на формирование тяжести поражения коронарного русла при ИМ 1 типа в молодом возрасте.

Таблица 22 – Факторы риска атеросклероза (%) у молодых больных ИМ 1 типа с учетом тяжести поражения коронарного русла

Фактор	Группа 1 (n=18)	Группа 2 (n=82)	χ^2	p
Мужчины >40 лет	72,22	69,51	0,00	1,000
Курение	61,11	51,22	0,25	0,617
Артериальная гипертензия	88,89	68,29	2,17	0,141
Сахарный диабет 2 типа	16,67	6,09	F	0,153
Наследственность по ранней ИБС	22,22	8,54	F	0,107
Абдоминальное ожирение	61,11	41,46	1,58	0,209
Ожирение	61,11	41,46	1,58	0,209

Примечание: F – Fisher's exact test

Вместе с тем одновременно выявляемое количество факторов риска атеросклероза у больных с тяжелым поражением коронарного русла (1-я группа) было выше, чем у больных 2-й группы (рис. 9).

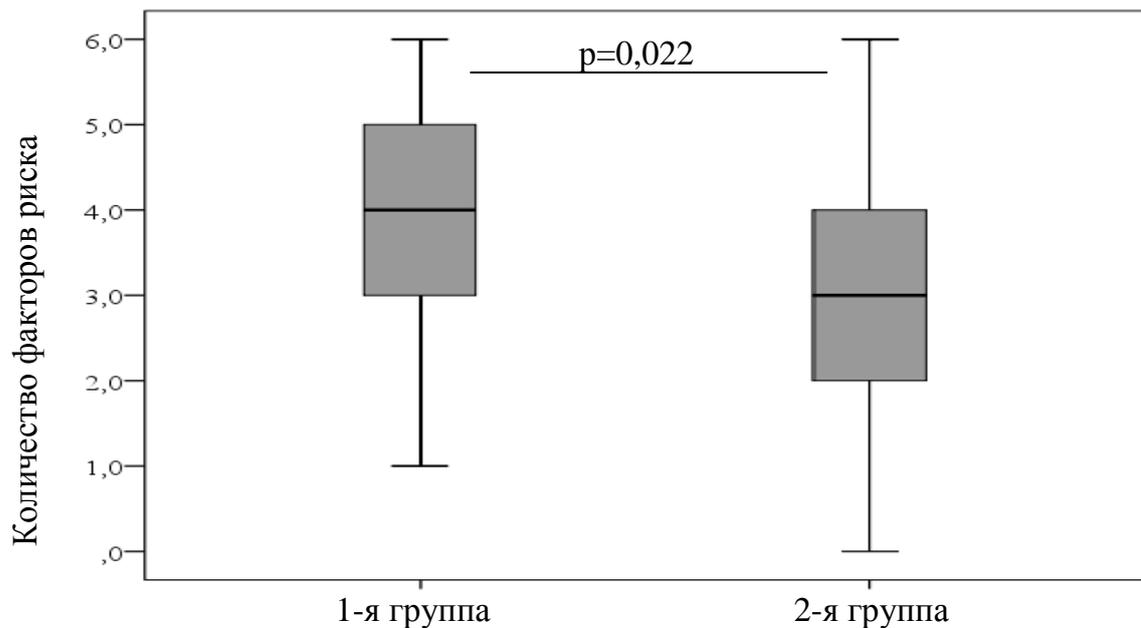


Рис. 9 – Количество факторов риска у молодых больных ИМ 1 типа с учетом тяжести поражения коронарного русла

Примечание: p (критерий Mann-Whitney).

Этот факт позволяет констатировать свойственную группе ИМ 1 типа с высокой комплексностью поражения коронарного русла множественность факторов риска атеросклероза.

Сравнительная оценка показателей липидного спектра у молодых больных ИМ 1 типа с учетом тяжести поражения коронарного русла представлена в таблице 23.

Таблица 23 – Показатели липидного спектра у молодых больных ИМ 1 типа с учетом тяжести поражения коронарного русла [Me (Q25; Q95)]

Показатель, ммоль/л	Группа 1 (n=18)	Группа 2 (n=82)	p
Общий холестерин	5,30 (4,90; 6,34)	4,75 (4,20; 5,29)	0,001
ЛНП	3,80 (3,31; 4,69)	2,96 (2,40; 3,57)	<0,0001
ЛВП	0,97 (0,82; 1,15)	0,86 (0,78; 1,08)	0,330
Триглицериды	1,55 (1,37; 2,58)	1,87 (1,55; 2,72)	0,132

Примечание: p (критерий Mann-Whitney).

У больных ИМ 1 типа с тяжелым поражением коронарного русла (группа 1) отмечены более высокие уровни общего холестерина и ЛНП, чем у больных 2-й группы. Показатели ЛВП и триглицеридов у больных сравниваемых групп не различались между собой.

Как показано в таблице 24, распределение генотипов генов плазменного звена системы гемостаза – *FGB* (-455G>A), *F2* (20210G>A), *F5* (1691G>A), *F7* (10976G>A), *F13A1* (103G>T) и генотипов гена *PAI-1* (-675 5G>4G), функционально связанного с фибринолизом, у больных 1 и 2-й групп было идентичным. Среди генов, регулирующих тромбоцитарное звено гемостаза, выявлены статистически значимые различия в распределении генотипов гена *ITGB3*. Более высокая частота гетерозиготного генотипа *1565T/C* и, наоборот, низкая – «нормального» генотипа *1565T/T* отмечена при тяжелом поражении коронарного русла. Межгрупповых различий в распределении генотипов гена *ITGA2* обнаружено не было.

Таблица 24 – Частота (%) генотипов генов плазменного звена гемостаза с учетом тяжести поражения коронарного русла у молодых больных ИМ 1 типа

Ген/генотип		Группа 1 (n=18)	Группа 2 (n=82)	χ^2	p
<i>FGB:</i> <i>-455G>A</i>	<i>G/G</i>	72,22	59,06	0,99	0,320
	<i>G/A</i>	16,67	36,59	F	0,165
	<i>A/A</i>	11,11	7,32	F	0,632
<i>F2:</i> <i>20210G>A</i>	<i>G/G</i>	100,00	96,34	F	1,000
	<i>G/A</i>	0,00	3,66		
	<i>A/A</i>	0,00	0,00	-	-
<i>F5:</i> <i>1691G>A</i>	<i>G/G</i>	94,44	91,46	F	1,000
	<i>G/A</i>	5,56	8,54		
	<i>A/A</i>	0,00	0,00	-	-
<i>F7:</i> <i>10976G>A</i>	<i>G/G</i>	83,33	70,73	0,64	0,425
	<i>G/A</i>	16,67	14,39	F	0,760
	<i>A/A</i>	0,00	4,88	F	1,000
<i>F13A1:</i> <i>103G>T</i>	<i>G/G</i>	50,00	56,09	0,04	0,834
	<i>G/T</i>	27,78	34,15	0,06	0,808
	<i>T/T</i>	22,22	9,76	F	0,221
<i>PAI-1</i> <i>-675 5G>4G</i>	<i>5G/5G</i>	11,11	12,19	F	1,000
	<i>5G/4G</i>	66,67	54,88	0,43	0,514
	<i>4G/4G</i>	22,22	32,93	F	0,574
<i>ITGA2</i> <i>807C>T</i>	<i>C/C</i>	38,89	42,69	0,001	0,975
	<i>C/T</i>	44,44	37,80	0,07	0,798
	<i>T/T</i>	16,67	19,51	F	1,000
<i>ITGB3</i> <i>1565T>C</i>	<i>T/T</i>	33,33	64,63	4,75	0,029
	<i>T/C</i>	61,11	31,71	4,29	0,038
	<i>C/C</i>	5,56	3,66	F	0,554

Примечание: F – Fisher's exact test.

Сочетанный вариант гетерозиготных генотипов генов *ITGB3* (1565T/C) и *PAI-1* (-675 5G/4G) встречался чаще у больных ИМ с тяжелым поражением коронарного русла (группа 1), чем у пациентов с суммой баллов по шкале SYNTAX Score ≤ 32 (группа 2) – соответственно 44,00 и 14,63% ($\chi^2=6,44$; $p=0,011$).

Для определения наиболее значимых переменных тяжести поражения коронарного русла при ИМ 1 типа в молодом возрасте провели многомерный анализ – логистическую регрессию. В математическую модель включили 5 факторов, которые были свойственны больным ИМ с тяжелым поражением коронарного русла: количество одновременно выявляемых факторов риска атеросклероза, общий холестерин, ЛНП, генотип 1565T/C гена *ITGB3*, сочетанный вариант гетерозиготных генотипов генов *ITGB3* (1565T/C) и *PAI-1* (-675 5G/4G).

Сводные данные по логистической регрессии представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Поиск наиболее значимых факторов тяжести поражения коронарного русла при ИМ 1 типа в молодом возрасте (сводные данные логистического регрессионного анализа)

Показатель	Критерий Wald	b	Exp(b)	95% ДИ	p
Количество факторов риска атеросклероза	6,81	0,72	2,05	1,20-3,51	0,009
Общий холестерин	0,003	-0,05	0,95	0,18-5,02	0,955
ЛНП	4,01	1,95	7,01	1,04-47,21	0,045
Генотип 1565T/C гена <i>ITGB3</i>	0,06	-0,29	0,75	0,07-7,79	0,807
<i>ITGB3</i> (1565T/C) + <i>PAI-1</i> (-675 5G/4G)	4,53	2,91	18,28	1,26-265,61	0,033
Константа	13,43	-11,43	0,00	–	<0,0001

Установлен независимый вклад в формирование тяжести поражения коронарного русла у молодых больных ИМ 1 типа следующих переменных: количество выявляемых у больного факторов риска атеросклероза, уровень ЛНП и носительство сочетанного варианта гетерозиготных генотипов генов *ITGB3* (1565T/C) и *PAI-1* (-675 5G/4G).

Получены параметры уравнения: $y = -11,43 + 0,72X_1 + 1,95X_2 + 2,91X_3$, где -11,43 – математическая константа; 0,72, 1,95 и 2,91 – коэффициенты соответствующих показателей; X_1 – количество одновременно выявляемых у больного факторов риска атеросклероза, X_2 – уровень ЛНП и X_3 – носительство комбинации генотипов 1565T/C гена *ITGB3* и -675 5G/4G гена *PAI-1*.

X_1 принимает цифровое значение признака, X_2 – значение признака, выражаемого в ммоль/л, X_3 – значение 1 при наличии признака и 0 при его отсутствии.

Формула вероятности развития тяжелого поражения коронарного русла при ИМ 1 типа у мужчин в молодом возрасте:

$$P = \frac{1}{1 + 2,72^{-(11,43 + 0,72X_1 + 1,95X_2 + 2,91X_3)}},$$

где 2,72 – значение основания натурального логарифма, X_1 , X_2 , X_3 – соответственно количество одновременно выявляемых у больного факторов риска атеросклероза, уровень ЛНП в ммоль/л и наличие комбинации генотипов 1565T/C гена *ITGB3* и -675 5G/4G гена *PAI-1*.

При $P \geq 0,5$ вероятность развития тяжелого поражения коронарного русла при ИМ 1 типа у мужчин молодого возраста высока, а при $P < 0,5$ – низка.

При выбранном пороге отсечения модели (разделяющее значение более 0,5) процент правильной классификации тяжести поражения коронарного русла при ИМ 1 типа у мужчин молодого возраста составил 85%. Модель оказалась статистически значимой ($\chi^2 = 38,60$; $p < 0,0001$). Значимость критерия

Хосмера-Лемешева (Hosmer-Lemeshow) 0,70 указывает на согласованность модели с исходными данными.

Выполнена проверка условий выполнения многомерного анализа – логистической регрессии:

1. Зависимая переменная «Тяжелое поражение коронарного русла» является дихотомической.

2. Исход в зависимой переменной «Тяжелое поражение коронарного русла» закодирован единицей.

3. Все наблюдения были независимыми (в частности, отсутствовали повторные измерения, оценка близнецов и др.).

4. Отсутствие сильной ($>0,9$) связи между независимыми переменными. В большинстве случаев корреляции между переменными характеризовались как слабые ($<0,30$). Связь умеренной силы между ЛНП и комбинацией генетических полиморфизмов *ITGB3* (1565T/C) и *PAI-1* (-675 5G/4G), а также сильная корреляция общего холестерина с ЛНП не мешают применению модели, поскольку сила связи менее 0,9 (табл. 26).

Таблица 26 – Корреляционная матрица для независимых переменных тяжести поражения коронарного русла при ИМ 1 типа в молодом возрасте

Показатель	Количество факторов риска	ЛНП	<i>ITGB3</i> (1565T/C) + <i>PAI-1</i> (-675 5G/4G)
Количество факторов риска	-	0,16	0,17
ЛНП	0,16	-	0,35
<i>ITGB3</i> (1565T/C) + <i>PAI-1</i> (-675 5G/4G)	0,17	0,35	-

5. Линейная зависимость между независимыми переменными и логарифмом отношения шансов.

6. Стандартизированные остатки, выходящие за пределы $\pm 2,58$, составили 1% от выборки. Наблюдений остатков, выходящих за диапазон $\pm 3,29$, вообще не было.

Для проверки адекватности модели, состоящей из указанной совокупности атерогенных факторов и генетической тромбофилии, и улучшения ее качества путем изменения порога классификации выполнен ROC-анализ (рис. 10).

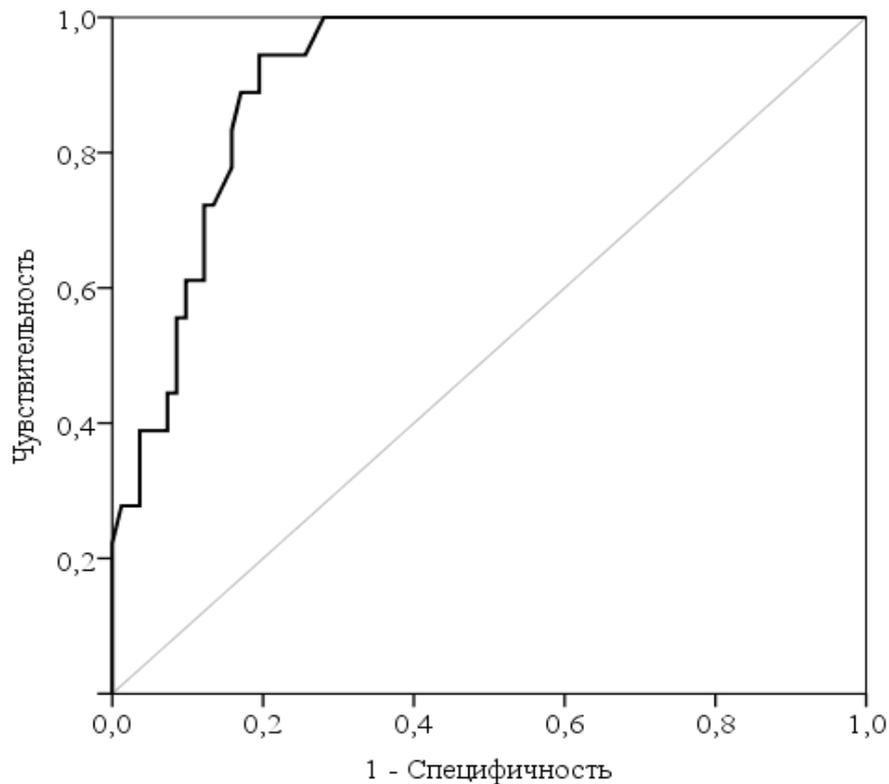


Рис. 10 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности тяжести поражения коронарного русла при ИМ 1 типа в молодом возрасте от значения логистической функции

Площадь под ROC-кривой оказалась равна 0,91 (95% ДИ 0,86-0,97) и указывает на отличное качество модели ($p < 0,0001$). Пороговая вероятность составила 0,23 с чувствительностью 94,4% и специфичностью 80,5%. Поэтому, если расчетное значение P оказывается в диапазоне от 0,23 до 1, то высока вероятность тяжелого поражения коронарного русла (суммарный балл > 32 по шкале SYNTAX Score). При расчетном значении P , попадающем в интер-

вал от 0 до 0,23, наоборот вероятность тяжелого поражения коронарного русла низка.

Согласно результатам многомерного анализа, количество выявляемых у больного факторов риска атеросклероза, уровень ЛНП и носительство сочетанного варианта гетерозиготных генотипов генов *ITGB3 (1565T/C)* и *PAI-1 (-675 5G/4G)* являются наиболее значимыми факторами для формирования тяжести поражения коронарного русла при ИМ 1 типа у мужчин молодого возраста как независимо, так и в сочетании друг с другом.

Для множественных факторов риска атеросклероза, ЛНП и сочетанного варианта носительства полиморфизмов генов *ITGB3 (1565T/C)* и *PAI-1 (-675 5G/4G)* была рассчитана вероятность тяжелого поражения коронарного русла при ИМ 1 типа у мужчин молодого возраста (табл. 27). Предварительно для количественных показателей одновременно выявляемых факторов риска атеросклероза и ЛНП с помощью ROC-анализа были определены пороговые значения, равные соответственно 4 фактора и 3,31 ммоль/л.

Таблица 27 – Факторы, ассоциированные с тяжестью поражения коронарного русла при ИМ 1 типа в молодом возрасте

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Количество факторов риска атеросклероза ≥ 4	2,87	1,01-8,21	<0,05
ЛНП $\geq 3,31$ ммоль/л	5,92	1,91-18,42	<0,05
<i>ITGB3 (1565T/C) + PAI-1 (-675 5G/4G)</i>	4,67	1,53-14,21	<0,05

Количество факторов риска атеросклероза 4 и более увеличивало вероятность тяжелого поражения коронарного русла у молодых больных ИМ 1 типа почти в 3 раза, уровень ЛНП $\geq 3,31$ ммоль/л – в 6 раз и сочетанное носительство гетерозиготных генотипов генов *ITGB3 (1565T/C)* и *PAI-1 (-675 5G/4G)* – в 4,6 раза.

Таким образом, высокая комплексность поражения коронарного русла при ИМ 1 типа в молодом возрасте обусловлена множественными факторами риска атеросклероза, включая сахарный диабет тип 2 и наследственный анамнез по ранней ИБС, повышенными уровнями общего холестерина и ЛНП в крови, носительством гетерозиготного генотипа гена *ITGB3* (*1565T/C*) или сочетанного варианта генотипа *1565T/C* гена *ITGB3* и генотипа *-675 5G/4G* гена *PAI-1*. Многомерный анализ позволил выделить совокупность наиболее значимых атерогенных и тромбофилических факторов, ассоциированных с тяжелым поражением коронарного русла: множественные факторы риска атеросклероза ($b=0,72$; $p=0,009$), уровень ЛНП в крови ($b=1,95$; $p=0,045$) и носительство сочетанного варианта генотипа *1565T/C* гена *ITGB3* и генотипа *-675 5G/4G* гена *PAI-1* ($b=2,91$; $p=0,033$). Указанные факторы являются наиболее значимыми для тяжелого поражения коронарного русла при ИМ 1 типа в молодом возрасте как в сочетании друг с другом, так и независимо. Множественные факторы риска атеросклероза увеличивают вероятность выявления тяжелого поражения коронарного русла при ИМ 1 типа в молодом возрасте почти в 3 раза (ОШ 2,87, 95% ДИ 1,01-8,21), уровень ЛНП $\geq 3,31$ ммоль/л – в 6 раз (ОШ 5,92, 95% ДИ 1,91-18,42) и сочетанное носительство гетерозиготных генотипов генов *ITGB3* (*1565T/C*) и *PAI-1* (*-675 5G/4G*) – более чем в 4,5 раза (ОШ 4,67, 95% ДИ 1,53-14,21).

3.3.3. Развитие Q-позитивного варианта инфаркта миокарда

Проведен сравнительный анализ атерогенных факторов и генетической тромбофилии с учетом Q-позитивного варианта ИМ 1 типа у мужчин молодого возраста. Для этого было сформировано две группы: 1-я ($n=72$) – с Q-позитивным инфарктом (Q+ИМ) и 2-я ($n=28$) – с Q-негативным (Q-ИМ). Контрольную группу составили 100 мужчин-добровольцев 42-44 лет без инфаркта миокарда. Различия величин считали статистически значимыми при $p<0,0170$ [17].

Группы больных с Q-позитивным и Q-негативным ИМ 1 типа оказались сопоставимы по возрастному критерию (41,5 [38,0; 44,0] и 40,5 [39,0; 44,0] лет; $p=0,843$).

Распространенность факторов риска атеросклероза с учетом Q-образующего варианта ИМ 1 типа представлена в таблице 28.

Таблица 28 – Факторы риска атеросклероза (%) в зависимости от Q-варианта ИМ 1 типа у молодых больных

Показатель	ИМ 1 типа		Контроль (n=100) (3)	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃
	Q+ (n=72) (1)	Q- (n=28) (2)		
Курение	54,17	50,00	21,00	0,879; 0,000 ; 0,005
Артериальная гипертензия	72,22	71,43	25,00	1,000; 0,000 ; 0,000
Сахарный диабет 2 типа	8,33	7,14	1,00	1,000; 0,022; 0,120
Наследственность по ранней ИБС	11,11	10,71	2,00	1,000; 0,018; 0,669
Абдоминальное ожирение	44,44	46,43	15,00	1,000; 0,000 ; 0,001
Ожирение	44,44	46,43	6,00	1,000; 0,000 ; 0,000

Примечание: p (χ^2 ; при частоте менее 5 – Fisher's exact test).

Независимо от Q-образования молодые больные ИМ 1 типа оказались однородны по частоте встречаемости факторов риска атеросклероза. В обеих группах больных ИМ 1 типа по сравнению с контролем отмечена высокая частота курения, артериальной гипертензии, абдоминального ожирения и ожирения. Статистически значимых, по сравнению с контролем, повышений частоты сахарного диабета типа 2 и наследственности по ранней ИБС у больных ИМ 1 типа обеих групп отмечено не было.

Среднее количество факторов риска атеросклероза в сравниваемых группах ИМ 1 типа было идентичным (3,0 [2,0; 4,0] и 3,0 [2,0; 4,0]; $p=1,000$) и превышало таковое в контроле (2,0 [1,0; 2,0], $p < 0,05$). Аналогичная тенденция отмечена и в отношении частоты множественных (≥ 3) факторов риска

атеросклероза (соответственно 62,50%, 60,71% и 13% для групп с Q+ИМ, Q-ИМ и контроля).

Как показано в таблице 29, независимо от Q-образования молодые больные ИМ 1 типа характеризовались повышенными уровнями общего холестерина, ЛНП, триглицеридов и сниженным – ЛВП по сравнению с контролем.

Таблица 29 – Показатели липидного профиля в зависимости от Q-образующего ИМ 1 типа у молодых больных

Показатель, ммоль/л	ИМ 1 типа		Контроль (n=100) (3)	P ₁₋₂ ; P ₁₋₃ ; P ₂₋₃
	Q+ (n=72) (1)	Q- (n=28) (2)		
Общий холестерин, М±SD	4,99±1,27	4,99±0,76	4,22±0,57	0,997; 0,000 ; 0,000
ЛНП, Ме (Q25; Q95)	3,19 (2,45; 3,77)	3,18 (2,67; 4,09)	2,00 (1,80; 2,60)	0,482; 0,000 ; 0,000
ЛВП, Ме (Q25; Q95)	0,88 (0,78; 1,10)	0,88 (0,79; 1,05)	1,12 (1,10; 1,20)	0,794; 0,000 ; 0,000
Триглицериды, Ме (Q25; Q95)	1,81 (1,47; 2,78)	1,79 (1,51; 2,47)	1,60 (1,55; 1,65)	0,818; 0,000 ; 0,000

Примечание: p (для общего холестерина – однофакторный дисперсионный анализ с поправкой Bonferroni; для ЛНП, ЛВП, триглицеридов – критерии Kruskal-Wallis и Mann-Whitney).

Характер взаимосвязи генетических маркеров системы гемостаза с наличием Q-варианта ИМ 1 типа представлены в таблице 30. У больных Q-положительным ИМ, в сравнении с контролем, выявлена высокая частота гетерозиготного генотипа *-675 5G/4G* гена *PAI-1* и низкая – его «нормального» варианта – *-675 5G/5G*. Больным с Q-негативным ИМ по сравнению с контролем была свойственна более высокая частота гетерозиготного генотипа *1565T/C* гена *ITGB3*. Значимых различий в распределении генетических вариантов генов системы гемостаза непосредственно между группами больных ИМ в зависимости от Q-образования установлено не было.

Таблица 30 – Частота (%) генотипов генов системы гемостаза в зависимости от Q-образующего ИМ 1 типа у молодых больных

Ген/генотип		ИМ 1 типа		Контроль (n=100) (3)	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃
		Q+ (n=72) (1)	Q- (n=28) (2)		
<i>FGB</i> -455G>A	<i>G/G</i>	63,89	46,43	62,00	0,171; 0,926; 0,207
	<i>G/A</i>	27,78	46,43	32,00	0,123; 0,670; 0,234
	<i>A/A</i>	8,33	7,14	6,00	1,000; 0,772; 1,000
<i>F2</i> 20210G>A	<i>G/G</i>	95,83	100,00	98,00	0,557; 0,651; 1,000
	<i>G/A</i>	4,17	0,00	2,00	
	<i>A/A</i>	0,00	0,00	0,00	–
<i>F5</i> 1691G>A	<i>G/G</i>	93,06	89,29	99,00	0,683; 0,083; 0,033
	<i>G/A</i>	6,94	10,71	1,00	
	<i>A/A</i>	0,00	0,00	0,00	–
<i>F7</i> 10976G>A	<i>G/G</i>	77,78	60,72	70,00	0,140; 0,336; 0,483
	<i>G/A</i>	19,44	32,14	28,00	0,276; 0,268; 0,848
	<i>A/A</i>	2,78	7,14	2,00	0,312; 1,000; 0,208
<i>F13A1</i> 103G>T	<i>G/G</i>	56,95	50,00	46,00	0,687; 0,207; 0,872
	<i>G/T</i>	33,33	32,14	45,00	1,000; 0,167; 0,317
	<i>T/T</i>	9,72	17,86	9,00	0,308; 1,000; 0,187
<i>PAI-1</i> -675 5G>4G	<i>5G/5G</i>	11,11	14,29	41,00	0,735; 0,000 ; 0,017
	<i>5G/4G</i>	58,33	53,57	37,00	0,836; 0,009 ; 0,174
	<i>4G/4G</i>	30,56	32,14	22,00	1,000; 0,275; 0,391
<i>ITGA2</i> 807C>T	<i>C/C</i>	44,45	35,71	45,00	0,570; 1,000; 0,508
	<i>C/T</i>	36,11	46,43	43,00	0,471; 0,452; 0,914
	<i>T/T</i>	19,44	17,86	12,00	1,000; 0,259; 0,528
<i>ITGB3</i> 1565T>C	<i>T/T</i>	62,50	50,00	74,00	0,360; 0,149; 0,028
	<i>T/C</i>	33,33	46,43	20,00	0,324; 0,072; 0,010
	<i>C/C</i>	4,17	3,57	6,00	1,000; 0,736; 1,000

Примечание: p (χ^2 ; при частоте менее 5 – Fisher's exact test).

Носительство гетерозиготного генотипа *-675 5G/4G* гена *PAI-1* увеличивает вероятность Q-позитивного варианта ИМ 1 типа в 2 раза (ОШ 2,38; 95% ДИ 1,28-4,43).

Отметим, что развитие Q-варианта ИМ 1 типа не зависело от тяжести атеросклеротического поражения коронарного русла ($\tau = +0,08$; $p = 0,361$).

Таким образом, группы мужчин молодого возраста с Q-позитивным и Q-негативным ИМ 1 типа были однородны по частоте и характеру факторов риска атеросклероза, проатерогенной направленности липидного спектра. Вместе с тем у больных Q-позитивным ИМ 1 типа прослеживалась определенная сопряженность с носительством генотипа *-675 5G/4G* гена *PAI-1*, а у больных Q-негативным – с генотипом *1565T/C* гена *ITGB3*. Носительство генотипа *-675 5G/4G* гена *PAI-1* увеличивает вероятность Q-образования при ИМ 1 типа у молодых пациентов в 2 раза (ОШ 2,38; 95% ДИ 1,28-4,43).

3.4. Характеристика годового этапа наблюдения за больными, перенесшими инфаркт миокарда 1 типа в молодом возрасте

3.4.1. Частота и структура конечных точек

Проспективное наблюдение за больными, перенесшими ИМ 1 типа в молодом возрасте, осуществляли в течение 1 года. Проводили активный вызов пациентов на консультативный прием, анализ доступной медицинской документации и данных медицинских информационных систем амбулаторных и стационарных подразделений ГБУЗ СК «СККБ».

Отклик составил 98% (n=98). С 2% (n=2) больных контакт установить не удалось. В дальнейшем данные приведены в отношении 98 пациентов, не выбывших из исследования.

В течение периода наблюдения отмечена высокая приверженность к лечению. Оценка всех показателей по «Опроснику количественной оценки приверженности к лечению» (КОП-25) была выше 75%.

Существенно, что двойная антиагрегантная терапия и высокоинтенсивные дозы статинов были у всех пациентов в ходе годового наблюдения. Гиполипидемическая терапия больным с семейной гиперхолестеринемией назначалась в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по нарушениям липидного обмена, а именно – стартовая терапия статинами высокой интенсивности, при их недостаточной эффективности – комбинация с эзетимибом. У 1-больного рассматривался вопрос о назначении ингибиторов PCSK9.

Оценивали первичные и вторичные конечные точки:

- первичные: смерть от сердечно-сосудистой патологии;
- вторичные: острый коронарный синдром, инсульт, клинически значимые аритмии, развитие хронической сердечной недостаточности.

Летальных исходов не было. У 15,31% (n=15) больных зарегистрирована вторичная конечная точка – острый коронарный синдром. Других вторичных конечных точек исследования за однолетний период не отмечено (рис. 11).

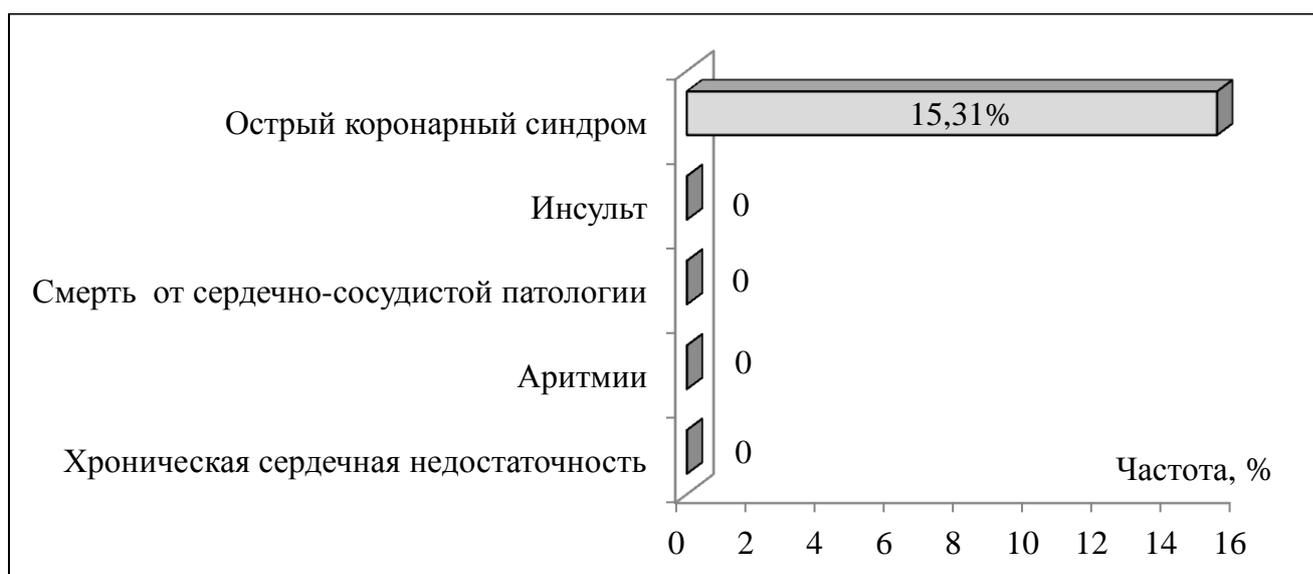


Рис. 11 – Сердечно-сосудистые события за 1 год наблюдения

При анализе случаев ОКС было обнаружено, что у 6% (n=6) больных наблюдался повторный ИМ 1 типа и у 9% (n=9) – ОКС с подъемом ST без развития инфаркта на фоне тромболитической терапии. Тромболитическая терапия была проведена у 3 больных с повторным ИМ 1 типа и у 9 больных ОКС с подъемом ST без развития инфаркта по причине невозможности транспортировки в региональный сосудистый центр в течение 120 минут.

Выполнены следующие вмешательства по реваскуляризации миокарда: стентирование коронарных артерий (n=11) и аорто-коронарное шунтирование (n=4).

Таким образом, в течение периода однолетнего наблюдения за молодыми мужчинами, перенесшими ИМ 1 типа и стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии, с высокой приверженностью к лечению в 15,31% случаев зарегистрированы неблагоприятные сердечно-сосудистые события в виде острого коронарного синдрома. Структура острого коронарного синдрома была представлена повторным ИМ 1 типа (6,12%) и острым коронарным синдромом без развития инфаркта на фоне тромболитической терапии (9,18%). Летальных исходов зарегистрировано не было.

3.4.2. Риск повторного острого коронарного синдрома

У 15,31% молодых мужчин в течение 1 года после перенесенного индексного ИМ 1 типа и стентирования инфаркт-связанной коронарной артерии наблюдались вторичные конечные точки, представленные повторным ИМ 1 типа (n=6) и ОКС без развития инфаркта на фоне тромболитической терапии (n=9).

Было высказано предположение, что атерогенные факторы и генетическая тромбофилия могут иметь прогностическое значение для оценки риска повторного ОКС. Для обоснования данной гипотезы через 1 год после индексного ИМ 1 типа были сформированы 2 группы пациентов: с наличием повторного ОКС и его отсутствием. В 1 группу вошли 15 пациентов с по-

вторным ОКС. Группу 2 составили 83 пациента с благоприятным течением годового периода. Различия величин при сравнении 2 групп считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

В таблице 31 представлена исходная – на момент индексного ИМ 1 типа – характеристика пациентов в зависимости от последующего развития повторного ОКС.

Таблица 31 – Исходная характеристика пациентов в зависимости от развития повторного ОКС

Показатель	Повторный ОКС		p
	Есть (n=15)	Нет (n=83)	
Возраст, лет, Me (Q25; Q95)	40,0 (37,0; 44,0)	41,0 (39,0; 44,0)	0,200
Курение, %	60,00	51,81	0,761
Артериальная гипертензия, %	73,33	72,29	1,000
Сахарный диабет 2 типа, %	6,67	8,43	1,000
Наследственность по ранней ИБС, %	13,33	10,84	0,674
Абдоминальное ожирение, %	33,33	48,19	0,435
Ожирение, %	33,33	48,19	0,435
Множественные (≥ 3) факторы риска, %	53,33	65,10	0,441
Среднее количество факторов риска, Me (Q25; Q95)	3,0 (2,0; 4,0)	3,0 (2,0; 4,0)	0,540
Общий холестерин, ммоль/л, $M \pm SD$	4,50 \pm 1,12	5,10 \pm 1,15	0,066
ЛНП, ммоль/л, Me (Q25; Q95)	2,70 (2,38; 3,23)	3,24 (2,45; 3,80)	0,205
ЛВП, ммоль/л, Me (Q25; Q95)	0,80 (0,71; 1,09)	0,90 (0,79; 1,10)	0,132
Триглицериды, ммоль/л, Me (Q25; Q95)	1,71 (1,40; 2,71)	1,86 (1,53; 2,79)	0,214
Шкала SYNTAX Score >32 баллов, %	13,30	19,30	0,853
Q-позитивный ИМ 1 типа, %	93,30	67,50	0,084

Примечание: p (χ^2 (F) – для курения, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, наследственности по ранней ИБС, абдоминального ожирения, ожирения, множественности факторов риска, шкалы SYNTAX Score, Q-ИМ; Student's t-test – для общего холестерина; Mann-Whitney – для возраста, среднего количества факторов риска, ЛНП, ЛВП, триглицеридов).

По возрасту, частоте и характеру факторов риска атеросклероза, липидному профилю, частоте Q-образующего инфаркта и тяжести атеросклеротического поражения коронарного русла группы были сопоставимы.

В процессе проспективного годового наблюдения в обеих группах больных отмечено достижение целевого АД. Отказ от курения отметили 44,44% (n=4) и 46,51% (n=20) больных соответственно для групп с наличием и отсутствием повторного ОКС. У 5 (12,5%) пациентов с ожирением из группы благоприятным течением годового периода зарегистрированы нормальные значения индекса массы тела. Окружности талии менее 94 см у мужчин обеих групп, страдающих абдоминальным ожирением, не наблюдалось.

При анализе динамики показателей ЛНП в исследуемых группах было обнаружено, что почти у половины больных были достигнуты целевые значения (<1,4 ммоль/л) и еще у половины снижение от исходного на 50%. Целевые значения триглицеридов (<1,7 ммоль/л) и ЛВП (>1,0 ммоль/л) были достигнуты у всех больных.

По частоте и характеру «остаточных» атерогенных факторов исследуемые группы были также сопоставимы (табл. 32).

Таблица 32 – Результаты однолетнего наблюдения молодых пациентов после ИМ 1 типа

Показатель, %	Повторный ОКС		p
	Есть (n=15)	Нет (n=83)	
Доля достигших целевого АД	100,00	100,0	-
Курение	26,67	27,71	1,000
Ожирение	33,33	42,17	1,000
Абдоминальное ожирение	33,33	48,19	0,435
Доля, достигших целевого уровня ЛНП	53,33	51,81	1,000
Доля, достигших целевого уровня триглицеридов	100,00	100,00	–
Доля, достигших целевого уровня ЛВП	100,00	100,00	–

Примечание: p (χ^2 ; при частоте менее 5 – Fisher's exact test).

Следовательно, факторы риска атеросклероза и изученные липидные компоненты не оказывали влияния на развитие повторного ОКС.

В таблице 33 представлено распределение генотипов генов системы гемостаза в зависимости от повторного ОКС у молодых больных.

Таблица 33 – Частота (%) генотипов генов системы гемостаза в зависимости от повторного ОКС в молодом возрасте

Ген/генотип		Повторный ОКС		χ^2	p
		Есть (n=15)	Нет (n=83)		
<i>FGB</i> -455G>A	<i>G/G</i>	73,33	56,63	0,86	0,354
	<i>G/A</i>	20,00	36,14	F	0,357
	<i>A/A</i>	6,67	7,23	F	1,000
<i>F2</i> 20210G>A	<i>G/G</i>	93,33	97,59	F	0,396
	<i>G/A</i>	6,67	2,41		
	<i>A/A</i>	0,00	0,00	–	–
<i>F5</i> 1691G>A	<i>G/G</i>	86,67	92,77	F	0,604
	<i>G/A</i>	13,33	7,23		
	<i>A/A</i>	0,00	0,00	–	–
<i>F7</i> 10976G>A	<i>G/G</i>	66,66	73,49	0,05	0,549
	<i>G/A</i>	26,67	22,90	F	0,747
	<i>A/A</i>	6,67	3,61	F	0,491
<i>F13A1</i> 103G>T	<i>G/G</i>	53,33	55,43	0,00	1,000
	<i>G/T</i>	26,67	33,73	F	0,767
	<i>T/T</i>	20,00	10,84	F	0,388
<i>PAI-1</i> -675 5G>4G	<i>5G/5G</i>	6,67	13,25	F	0,686
	<i>5G/4G</i>	33,33	60,24	2,72	0,099
	<i>4G/4G</i>	60,00	26,51	5,13	0,023
<i>ITGA2</i> 807C>T	<i>C/C</i>	26,67	44,58	F	0,260
	<i>C/T</i>	33,33	39,76	0,03	0,855
	<i>T/T</i>	40,00	15,66	3,38	0,069
<i>ITGB3</i> 1565T>C	<i>T/T</i>	80,00	55,42	2,24	0,134
	<i>T/C</i>	20,00	39,76	F	0,244
	<i>C/C</i>	0,00	4,82	F	1,000

Примечание: F – Fisher's exact test.

Исследуемые группы оказались также сопоставимы по распределению генотипов изучаемых генов системы гемостаза. Исключение составил гомозиготный «мутантный» генотип *-675 4G/4G* гена *PAI-1*, ассоциированный с повторным ОКС. Примечательно, что гетерозиготный генотип (*-675 5G/4G*) гена *PAI-1* не оказывал влияния на возникновение повторного ОКС.

Для носителей генотипа *-675 4G/4G* гена *PAI*, перенесших ИМ 1 типа в молодом возрасте рассчитали показатель отношения шансов возникновения повторного ОКС. Гомозиготный «мутантный» генотип гена *PAI-1* увеличивает вероятность повторного ОКС в 4 раза (ОШ 4,16; 95% ДИ 1,33-13,03).

Представляем клинический пример повторного ОКС и возможности его прогноза у мужчины молодого возраста.

Клинический пример 2.

Больной Т. (регистрационная карта № 23), 37 лет, менеджер, поступил в региональный сосудистый центр с диагнозом: Острый коронарный синдром с подъемом ST. Кардиальный болевой синдром отмечает в течение нескольких часов, когда на фоне обычной нагрузки появилась интенсивная «пекущая» боль за грудиной.

Из анамнеза 6 месяцев назад перенес Q-позитивный ИМ 1 типа, была выполнена коронароангиография: окклюзия правой коронарной артерии. Выполнено стентирование средней и дистальной трети правой коронарной артерии стентами Синус 3,5x38 мм и 3,5x8 мм и баллонная ангиопластика дистальной части задне-боковой ветви правой коронарной артерии (окклюзия) баллонным катетером 2,0x30 мм.

После выписки из стационара амбулаторно принимал рекомендованные лекарственные препараты (аспирин кардио 100 мг, тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки, розувастатин 20 мг, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокатор). Оценка всех показателей по «Опроснику количественной оценки приверженности к лечению» (КОП-25) выше 75%.

В течение последних 6 месяцев – отказ от курения. Других факторов риска атеросклероза не выявлено.

Из физикального обследования: рост – 180 см, вес – 80 кг, индекс массы тела (24,69 кг/м²). Кожные покровы физиологической окраски. Тоны сердца ритмичные, ясные. ЧСС 88 в 1 мин., пульс 88 в 1 мин., удовлетворительных свойств, одинаковый на обеих руках. АД s=d 126/82 мм рт. ст. Аускультативно дыхание везикулярное. ЧДД 18 в 1 мин., сатурация 98%. Живот мягкий, безболезненный при пальпации.

Пациенту в экстренном порядке выполнена коронароангиография. Тип кровоснабжения правый. Расположение коронарных артерий обычное. Визуализируются атеросклеротические проявления. Состояние после стентирования средней и дистальной трети правой коронарной артерии стентами Синус 3,5x38 мм и 3,5x8 мм и баллонной ангиопластики дистальной части задне-боковой ветви правой коронарной артерии (окклюзия) баллонным катетером 2,0x30 мм. Окклюзия правой коронарной артерии на протяжении средней и дистальной трети в том числе на 2 см выше проксимального стента (по сравнению с предыдущей коронароангиографией): тромбоз распространился проксимальнее на 2 см). Дистальное русло (задней межжелудочковой ветви и задне-боковой ветви правой коронарной артерии) контрастируется через межсистемные коллатерали. Выполнено стентирование правой коронарной артерии стентами Калипсо 3,5x38 мм, Синус 3,5x15 мм.

Установлен клинический диагноз: ИБС. Острый повторный Q-позитивный (с подъёмом ST) инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка, ангинозный вариант. Постинфарктный кардиосклероз. Состояние после стентирования средней и дистальной трети правой коронарной артерии стентами Синус 3,5x38мм и 3,5x8 мм и баллонной ангиопластики дистальной части задне-боковой ветви правой коронарной артерии (окклюзия) баллонным катетером 2,0x30 мм. Окклюзия правой коронарной артерии на протяжении средней и дистальной трети в том числе на 2 см выше проксимального стента (по сравнению с предыдущей коронароангиографией): тромбоз распространился проксимальнее на 2 см). Дистальное русло (задней межжелудочковой ветви и задне-боковой ветви правой коронарной артерии) контрастируется через межсистемные коллатерали. Выполнено стентирование правой коронарной артерии стентами Калипсо 3,5x38 мм, Синус 3,5x15 мм.

В анализе крови – общий холестерин 3,37 ммоль/л, ЛНП 1,39 ммоль/л, ЛВП 1,19 ммоль/л, триглицериды 1,69 ммоль/л.

Анализ генов системы гемостаза выявил гомозиготный генотип гена *PAI-1* (-675 4G/4G), *FGB* (-455 G/A), *F7* (10976 G/A). Полиморфизмов в других изучаемых генах системы гемостаза (*F2*: 20210 G>A; *F5*: 1691 G>A; *F13A1*: 103 G>T; *ITGA2*: 807 C>T; *ITGB3*: 1565 T>C) выявлено не было.

Полиморфизм *PAI-1*: -675 4G/4G – показатель риска повторного ОКС в течение 1 года.

Данным случаем мы демонстрируем возможность прогноза повторного острого коронарного синдрома у молодого больного, перенесшего стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии, с высокой приверженностью

к лечению и достижением целевых значений АД и липидного профиля на основе генетического маркера – генотипа *-675 4G/4G* гена *PAI-1*.

Таким образом, больные с повторным ОКС и без такового были сопоставимы по характеристикам атерогенных факторов. Тяжесть поражения коронарного русла и Q-позитивность индексного ИМ 1 типа также не являлись предикторами неблагоприятного прогноза в течение 1 года. Значимые межгрупповые отличия выявлены лишь при анализе генетических маркеров системы гемостаза. Установлена ассоциация гомозиготного «мутантного» генотипа *-675 4G/4G* гена *PAI-1* с развитием повторного ОКС. Носительство генотипа *-675 4G/4G* гена *PAI-1* увеличивает вероятность повторного ОКС в 4 раза (ОШ 4,16; 95% ДИ 1,33-13,03).

3.5. Алгоритм формирования группы риска инфаркта миокарда 1 типа в молодом возрасте

С учетом полученных результатов для формирования группы риска развития ИМ 1 типа в молодом возрасте предлагаем алгоритм, состоящий из двух этапов.

Как представлено на рисунке 12, на первом этапе в популяционной когорте 25-44 лет выделяют мужчин с факторами риска атеросклероза (курение, артериальная гипертензия, ожирение, абдоминальное ожирение, сахарный диабет типа 2, наследственность по ранней ИБС). Наличие указанных факторов риска атеросклероза предполагает выявление проатерогенной направленности липидного спектра крови – повышенные уровни общего холестерина, ЛНП, триглицеридов и сниженный уровень ЛВП.

При обнаружении атерогенных факторов дополнительно проводят генетический анализ на определение полиморфизмов в генах *PAI-1 (-675 5G/4G)* и *ITGB3 (1565T>C)*.

Таблица 34 – Алгоритм формирования группы риска ИМ 1 типа в молодом возрасте (этап 2)

Фенотип	Интерпретация для мужчин 25-44 лет
Курение, артериальная гипертензия, ЛНП, триглицериды, генотип -675 5G/4G гена <i>PAI-1</i>	Риск ИМ 1 типа
Множественные факторы риска атеросклероза, ЛНП, <i>ITGB3</i> (1565T/C) + <i>PAI-1</i> (675 5G/4G)	Риск ИМ 1 типа с высокой комплексностью поражения коронарного русла
<i>PAI-1</i> : -675 5G/4G на фоне атерогенных факторов	Риск ИМ 1 типа с Q-образованием
Генотип -675 4G/4G гена <i>PAI-1</i> у больного ИМ 1 типа	Риск повторного ОКС в течение 1 года

Множественные факторы риска атеросклероза, уровень ЛНП в крови и носительство сочетанного варианта генотипа 1565T/C гена *ITGB3* и генотипа -675 5G/4G гена *PAI-1* ассоциированы с развитием тяжелого поражения коронарного русла при ИМ 1 типа у мужчин молодого возраста.

Носительство генотипа -675 5G/4G гена *PAI-1* сопряжено с Q-позитивным вариантом ИМ 1 типа, а «мутантного» гомозиготного генотипа (-675 4G/4G) этого гена – с риском повторного острого коронарного синдрома в течение 1 года после перенесенного инфаркта миокарда.

Таким образом, разработанный алгоритм на основе учета «традиционных» сердечно-сосудистых факторов с включением генетического маркера – генетической тромбофилии – позволяет осуществить персонализированный подход к формированию группы риска ИМ 1 типа в молодом возрасте, а также выделить фенотипы больных ИМ 1 типа, ассоциированные с тяжелым поражением коронарного русла, Q-позитивным вариантом миокарда и повторным острым коронарным синдромом в течение первого года после перенесенного ИМ 1 типа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преобладание больных мужского пола (98%) в группе «атеротромботического» инфаркта миокарда, то есть ИМ 1 типа, вполне согласуется с данными о мужском поле как факторе риска развития ИБС, особенно в возрастной группе до 45 лет [64, 95, 153, 180]. У молодых женщин, наоборот, ИМ развивается на фоне неизмененных коронарных артерий или их незначительного атеросклеротического поражения [95]. Подобное гендерное различие связывают с защитным действием эндогенного эстрогена на сердечно-сосудистую систему у женщин [56, 75, 134]. У мужчин, наоборот, эндокринные факторы способствуют и ускоряют развитие коронарного атеросклероза [64, 95, 153, 180].

Одним из ключевых объяснений развития ИМ в молодом возрасте считают высокую частоту сердечно-сосудистых факторов риска [94, 149, 153, 164, 172, 182, 183]. Констатируется, что их распространенность увеличилась за последние 20 лет именно в возрастной когорте 18-45 лет [71]. Ранее I. Gotsman et al. [140] заметили, что у молодых больных острым коронарным синдромом классические факторы риска наиболее часто встречаются в случаях значимых стенозов коронарных артерий и гораздо реже при малоизмененных артериях. В нашем исследовании у подавляющего большинства (96%) мужчин с ИМ 1 типа выявлены факторы риска атеросклероза, среди которых наиболее частыми оказались артериальная гипертензия (72%), курение (53%), ожирение и абдоминальное ожирение (45%), реже – наследственность по ранней ИБС (11%) и сахарный диабет 2 типа (8%). Отсутствие у наблюдаемых нами больных хронического заболевания почек соответствует мнению ряда авторов о возрастании значения нарушения функции почек как фактора риска с возрастом [11].

Существенно, что более половины (61%) пациентов с ИМ 1 типа имели одновременно 3 и более факторов риска ($\chi^2=47,38$; $p<0,0001$). Логично, что наличие в молодом возрасте факторов риска атеросклероза, в том числе мно-

жественных, способно вызвать не только раннее атеросклеротическое, но и обструктивное поражение коронарных артерий.

Выявленные у мужчин с ИМ 1 типа нарушения в липидном профиле в виде повышения атерогенных (общий холестерин, ЛНП, триглицериды) и снижения антиатерогенных (ЛВП) фракций также являются факторами риска сердечно-сосудистых событий [2, 22, 71, 74, 141]. Отклонения в липидограмме у мужчин молодого и среднего возраста некоторые авторы рассматривают как маркер преждевременного сосудистого старения. Последнее, в свою очередь, обуславливает раннее развитие ИБС и острого коронарного синдрома в частности [30, 25, 85].

Невысокая частота (5%) семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии в нашем исследовании согласуется с результатами других авторов о 2-7% случаев данной дислипидемии среди молодых больных ИМ [57, 154, 173]. По этой причине заслуживают внимания маркеры предрасположенности к атеросклерозу, не связанные напрямую с липидным обменом. Одними из таковых являются генетические полиморфизмы, ассоциированные с артериальным тромбозом [13]. Более того, манифестация ИБС в виде инфаркта с элевацией ST без предшествующей стенокардии, наблюдаемая у большинства молодых больных [15, 38], свидетельствует об острой окклюзии в крупной эпикардальной коронарной артерии и позволяет предположить важную патогенетическую значимость нарушений гемостаза.

Действительно, помимо факторов риска атеросклероза и дислипидемии, у молодых мужчин с ИМ 1 типа выявлены генетические тромбофилии, представленные гетерозиготными генотипами *1691G/A* гена *F5*, *1565T/C* гена *ITGB3* и *-675 5G/4G* гена *PAI-1*. Сведения о полиморфизмах в плазменном звене гемостаза (*F5: 1691G/A*), системе фибринолиза (*PAI-1: -675 5G/4G*) и тромбоцитарном звене гемостаза (*ITGB3: 1565T/C*) позволят дифференцированно подойти к проблеме подбора антитромботической терапии. В то же время, необходимо обратить внимание на существующие сведения о влиянии указанных генетических тромбофилий на атеросклеротический процесс [4,

78, 118, 175]. Так, у пациентов среднего возраста Лейденская мутация уже обсуждалась в качестве фактора риска ИБС и тяжести поражения коронарного русла [174]. Как фактор риска ИБС представлен полиморфизм $1565T>C$ гена *ITGB3* [89]. Мутация в гене *PAI-1* сопряжена с нарушением липидного обмена, прогрессированием атеромы и тромбоза [51, 118]. Эти данные позволяют считать представленные тромбофилии дополнительными атерогенными факторами.

Наиболее частое носительство генного комплекса *ITGB3* ($1565T/C$) + *PAI-1* ($-675\ 5G/4G$) у молодых больных ИМ 1 типа можно объяснить преимущественным вовлечением тромбоцитарного звена гемостаза и фибринолиза в формирование тромбофилического статуса у данной категории пациентов.

Многофакторный анализ позволил установить наибольшее влияние на риск ИМ 1 типа у мужчин молодого возраста следующих факторов: курения ($b=1,87$, $p=0,010$), артериальной гипертензии ($b=2,69$, $p<0,0001$), повышенного уровня ЛНП в крови ($b=3,49$, $p<0,0001$), гипертриглицеридемии ($b=1,66$, $p=0,013$) и генотипа $-675\ 5G/4G$ гена *PAI-1* ($b=2,21$, $p=0,002$). Сочетание атерогенных факторов и генетической тромбофилии демонстрирует кумулятивный эффект в плане повышения вероятности ИМ 1 типа и позволяет выделить группу пациентов с более высоким реальным риском.

Следует отметить, что самостоятельно артериальная гипертензия увеличивала вероятность развития ИМ 1 типа в молодом возрасте в 7 раз (ОШ 7,71, 95% ДИ 4,11-14,47), курение – в 4 раза (ОШ 4,21, 95% ДИ 2,28-7,89), уровни триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л – в 9 раз (ОШ 9,33, 95% ДИ 4,76-18,29) и ЛНП $\geq 2,53$ ммоль/л – в 6 раз (ОШ 6,31, 95% ДИ 3,41-11,67), генотип $-675\ 5G/4G$ гена *PAI-1* – в 2 раза (ОШ 2,26, 95% ДИ 1,28-3,98). Несмотря на то, что полиморфизм гена *PAI-1* увеличивает вероятность ИМ 1 типа всего лишь в 2 раза, именно он является единственным признаком, диагностика которого возможна в максимально ранние сроки, до развития всех вышеуказанных

факторов. Примечательно, что аллель *4G* гена *PAI-1* считается наиболее распространенным именно у лиц мужского пола [83].

Значимость артериальной гипертензии как фактора риска ИМ 1 типа в молодом возрасте согласуется с результатами исследований о высоком риске сердечно-сосудистых заболеваний у молодых людей с повышенным АД [75, 176]. ЛНП играют ключевую роль в развитии атеросклеротического процесса и сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Мужской пол и триглицериды прежде были определены независимыми факторами формирования обструктивного поражения коронарных артерий у пациентов среднего возраста со стабильной ИБС [43]. Имеются сведения о максимальном влиянии генотипа - *675 5G/4G* гена *PAI-1* на плазменный уровень ингибитора активатора плазминогена типа 1 у пациентов с артериальной гипертензией, курением, гипертриглицеридемией [78]. Неполноценный фибринолиз, в свою очередь, определяет тяжесть дисфункции эндотелия [80]. Поэтому сочетание полиморфизма гена *PAI-1* с факторами, влияющими на эндотелий (курение, артериальная гипертензия, проатерогенные липидные компоненты), возможно, усиливает эндотелиальную дисфункцию – основной субстрат для процессов атеро- и тромбогенеза.

С более выраженной эндотелиальной дисфункцией связывают множественное поражение коронарных артерий у больных ИМ [116]. Ранее было показано, что генетическими детерминантами, определяющими тяжесть коронарного атеросклероза у молодых больных ИМ, являются ассоциированные с дисфункцией эндотелия полиморфизмы *rs699* гена ангиотензиногена, *rs5370* гена эндотелина, *T785C* гена эндотелиальной синтазы оксида азота [34, 93]. В более старшей возрастной группе на тяжесть атеросклеротического поражения в коронарных артериях, наоборот, доказано влияние традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [9].

Полученные нами данные о множественных факторах риска атеросклероза (ОШ 2,87; 95% ДИ 1,01-8,21), повышенном уровне ЛНП (ОШ 5,92; 1,91-18,42), сочетанном варианте гетерозиготных генотипов генов *ITGB3* и *PAI-1*

(ОШ 4,67; 1,53-14,21) как о переменных, увеличивающих вероятность высокой комплексности поражения коронарного русла позволяют предположить, во-первых, что у молодых мужчин с ИМ 1 типа тяжесть поражения коронарного русла зависит от традиционных сердечно-сосудистых факторов и генетической тромбофилии. Во-вторых, совокупность атерогенных и генетических тромбофилических факторов можно проанализировать с точки зрения «порочного круга». В частности, у больных атеросклерозом аллель *C* гена *ITGB3* повышает риск тромбообразования вследствие гиперагрегации тромбоцитов. Активированные тромбоциты продуцируют соединения, повышающие уровень ЛНП. В свою очередь, пациенты с повышенными ЛНП и носительством аллеля *C* гена *ITGB3* характеризуются более высоким уровнем липопротеина (а), подавляющего фибринолиз [21, 51, 84]. Полиморфизм гена *PAI-1* обуславливает дополнительный недостаточный эффект эндотелийзависимого фибринолитического фактора. В-третьих, обнаруженную ассоциацию тяжелого поражения коронарного русла с двумя формами генетической тромбофилии (*ITGB3: 1565T/C + PAI-1: -675 5G/4G*) можно трактовать и в аспекте более высокого суммарного генетического риска. Полагают, что тяжесть атеросклеротического поражения коронарного русла в группе «раннего» ИМ обусловлена именно суммарным генетическим риском – одновременным наследованием нескольких генетических вариантов с небольшим или умеренным влиянием на риск заболевания [57, 105, 139, 184].

Преобладание у пациентов молодого возраста Q-позитивного ИМ [11, 103] связывают с отсутствием развитого коллатерального кровотока [61]. С другой стороны, установленная нами более частая сопряженность Q-позитивного варианта ИМ 1 типа с носительством мутации в фибринолитической системе (*PAI-1: -675 5G/4G*) может свидетельствовать о решающем значении этой формы генетической тромбофилии в формировании острой окклюзии коронарной артерии. Интересен факт, что артериальные тромбы, в отличие, например, от венозных, содержат большое количество тромбоцитов и гораздо более устойчивы к лизису под влиянием тканевого активатора

плазминогена. Это связано с тем, что после активации тромбоциты начинают вырабатывать ингибитор активатора плазминогена типа 1, быстро ингибирующий тканевой активатор плазминогена в кровотоке. После активации происходит агрегация тромбоцитов и выброс функционально активного ингибитора активатора плазминогена типа 1, что обеспечивает резистентность артериальных тромбов к лизису [87].

Анализируя годовой этап наблюдения, следует отметить высокую выживаемость молодых пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий по поводу ИМ 1 типа, что в целом соотносится с мировыми данными по 0-2,4% однолетней летальности [28, 145]. Сведений о частоте именно повторного ИМ в молодом возрасте недостаточно, и она варьирует в пределах – 4-17,5% [28, 49, 120]. По данным некоторых исследователей, с позиций повторного инфаркта группа мужчин молодого возраста с «атеротромботическим» инфарктом миокарда выглядит менее благополучно, чем группа ИМ без обструктивного поражения коронарных артерий [28]. По результатам нашего исследования, на фоне высокой приверженности к лечению повторный ИМ 1 типа в течение одного года был зарегистрирован у 6% мужчин молодого возраста и еще у 9% – ОКС без развития ИМ на фоне тромболитической терапии.

Ассоциированной с повторным острым коронарным синдромом оказалась гомозиготная мутантная форма -675 4G/4G гена *PAI-1* (ОШ 4,16; 95% ДИ 1,33-13,03). Примечательно, что в единственном долгосрочном (7 лет) наблюдении за мужчинами, перенесшими ИМ в молодом возрасте, предиктором повторного ИМ с летальным исходом являлся аллель *C* гена *ITGB3*, ассоциированный с повышенной АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов [16]. Не исключено, что двойная антиагрегантная терапия в течение первого года после ИМ у наблюдаемых нами больных нивелировала или существенно снизила функциональную активность полиморфных вариантов гена *ITGB3*.

В этой связи интересна информация о так называемом остаточном риске макро- и микрососудистых осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимающих стандартную терапию, с достижением оптимального уровня ЛНП, АД и глюкозы крови [8, 90, 124]. Предполагается, что парадигмы в стратегии управления рисками будут смещаться от преимущественно липидного и гликемического контроля в сторону комплексного подхода с учетом гетерогенности признаков атеросклеротических заболеваний и дополнятся генетическим контентом [90, 99].

С учетом полученных результатов мы предложили оригинальный алгоритм с включением генетического маркера – генетической тромбофилии – для выделения группы риска ИМ 1 типа в молодом возрасте. На первом этапе на основе традиционных факторов риска определен «портрет» мужчины молодого возраста (курение, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, ожирение, наследственность по ранней ИБС, сахарный диабет 2 типа, повышенные уровни общего холестерина, ЛНП, триглицеридов и сниженные – ЛВП) для последующего генетического исследования генов системы гемостаза (*PAI-1: -675 5G>4G, ITGB3: 1565T>C*).

На втором этапе учет конкретных атерогенных факторов и форм генетической тромбофилии позволяет выделить группу риска ИМ 1 типа в когорте молодых мужчин (курение, артериальная гипертензия, повышенный уровень ЛНП, гипертриглицеридемия, носительство генотипа *-675 5G/4G* гена *PAI-1*), то есть группы, требующей внимания врача терапевта или кардиолога и, возможно, раннего начала профилактики или лечения атеросклероза. Вполне логично, что своевременная коррекция модифицируемых факторов риска атеросклероза и нарушений липидного обмена ограничит в том числе условия для функциональной реализации генетической тромбофилии.

Установленная взаимосвязь атерогенных факторов и полиморфизмов генов системы гемостаза с тяжестью поражения коронарного русла (множественные факторы риска атеросклероза, повышенный уровень ЛНП, комбинация *PAI-1: -675 5G/4G + ITGB3: 1565T/C*) и Q-позитивным вариантом ин-

фаркта миокарда (*PAI-1*: -675 5G/4G на фоне атерогенных факторов) у молодых больных ИМ 1 типа с одной стороны, указывает на необходимость наиболее активных вторичных профилактических мероприятий с акцентом на блок модифицируемых атерогенных факторов, а, с другой – может служить основой для разработки дифференцированного подхода к выбору антитромботической терапии у данной категории пациентов.

Ассоциация «мутантного» гомозиготного генотипа -675 4G/4G гена *PAI-1* с повторным острым коронарным синдромом позволяет не только осуществлять персонифицированный подход к оценке годового прогноза у молодых мужчин, перенесших ИМ 1 типа, но и, возможно, свидетельствует о недостаточной эффективности двойной антиагрегантной терапии у этих больных.

Своевременная и качественная оценка риска после перенесенного инфаркта позволит не только установить тщательный контроль модифицируемых факторов и приверженности к лечению, но и увеличить кратность амбулаторного наблюдения, сформировать индивидуально обоснованные программы антитромботической терапии и вторичной профилактики ИМ, что будет способствовать снижению риска сердечно-сосудистых событий.

Таким образом, инфаркт миокарда 1 типа в молодом возрасте возникает у мужчин с атерогенными факторами и генетической тромбофилией. Наибольшее клиническое значение имеют курение, артериальная гипертензия, повышенные уровни липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, носительство полиморфизма -675 5G>4G гена ингибитора активатора плазминогена типа 1 и его сочетания с полиморфизмом 1565T/C гена тромбоцитарного рецептора к фибриногену. Выявление у мужчин молодого возраста совокупности атерогенных факторов и генетической тромбофилии не только расширяет патогенетические представления о раннем атеротромбозе коронарных артерий, но и создает основу для формирования на доклиническом уровне группы риска инфаркта миокарда 1 типа, в том числе без предшествующей стенокардии, позволяет сформировать когорты по тяжести пораже-

ния коронарных артерий, развития Q-позитивного варианта инфаркта, а также определить риск повторного острого коронарного синдрома в течение 1 года. Генетические тромбофилии можно считать дополнительными факторами риска возникновения инфаркта миокарда 1 типа у мужчин молодого возраста, а их учет является шагом к персонифицированной рискометрии, указывает на необходимость составления индивидуальных программ первичной профилактики, антитромботической терапии и вторичной профилактики инфаркта миокарда.

ВЫВОДЫ

1. Инфаркт миокарда 1 типа в молодом возрасте типичен для мужчин, преимущественно 35-44 лет, с факторами риска атеросклероза и нарушением липидного обмена (в том числе без признаков семейной гиперхолестеринемии), манифестирует ангинозным вариантом без предшествующей стенокардии, в большинстве случаев Q-позитивен.

2. Инфаркт миокарда 1 типа у мужчин молодого возраста ассоциирован в большей мере с полиморфизмами генов фибринолиза (генотип *-675 5G/4G* гена ингибитора активатора плазминогена типа 1) и тромбоцитарного звена гемостаза (генотип *1565T/C* гена тромбоцитарного рецептора к фибриногену), реже – плазменного звена гемостаза (генотип *1691G/A* гена фактора V свертывания крови). В группе инфаркта миокарда 1 типа выявлено частое носительство сочетания гетерозиготных генотипов генов тромбоцитарного рецептора к фибриногену и ингибитора активатора плазминогена типа 1.

3. Наиболее значимой для развития инфаркта миокарда 1 типа у мужчин молодого возраста является следующая совокупность атерогенных факторов и генетической тромбофилии: курение, артериальная гипертензия, повышенные уровни в крови липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, гетерозиготный генотип *-675 5G/4G* гена ингибитора активатора плазминогена типа 1.

4. С тяжестью поражения коронарного русла у молодых больных инфарктом миокарда 1 типа ассоциированы множественные факторы риска атеросклероза, липопротеиды низкой плотности и сочетание гетерозиготных генотипов генов тромбоцитарного рецептора к фибриногену (*1565T>C*) и ингибитора активатора плазминогена типа 1 (*-675 5G>4G*). Формирование Q-позитивного варианта инфаркта миокарда сопряжено с носительством генотипа *-675 5G/4G* гена ингибитора активатора плазминогена типа 1.

5. У мужчин молодого возраста с инфарктом миокарда 1 типа в 15% случаев в течение первого года развивается повторный острый коронарный

синдром. Фактором риска последнего является носительство мутантного гомозиготного генотипа *-675 4G/4G* гена ингибитора активатора плазминогена типа 1.

6. Предложен алгоритм формирования группы риска инфаркта миокарда 1 типа у мужчин молодого возраста, включающий на первом этапе анализ факторов риска атеросклероза, липидного профиля и – при их обнаружении – исследование генов системы гемостаза. На втором этапе на основе совокупности атерогенных факторов и генетической тромбофилии осуществляют поиск пациентов с риском инфаркта миокарда 1 типа, в том числе с тяжелым поражением коронарного русла и формированием Q-позитивного варианта, а у перенесших инфаркт миокарда больных выделяют группу риска повторного острого коронарного синдрома в течение первого года.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для стратификации риска инфаркта миокарда 1 типа у мужчин молодого возраста с факторами риска атеросклероза и дислипидемией осуществлять генетический анализ на полиморфизмы в генах *PAI-1*(-675 5G>4G) и *ITGB3* (1565T/C).

2. Совокупность атерогенных факторов и генетической тромбофилии у молодых мужчин трактовать следующим образом:

а) курение, артериальная гипертензия, повышенные уровни липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, генотип -675 5G/4G гена *PAI-1* – риск инфаркта миокарда 1 типа;

б) множественные факторы риска атеросклероза, повышенный уровень липопротеидов низкой плотности, комбинация *ITGB3* (1565T/C) и *PAI-1* (-675 5G/4G) – риск инфаркта миокарда 1 типа с тяжелым поражением коронарного русла;

в) гетерозиготный генотип гена *PAI-1* (-675 5G/4G) на фоне атерогенных факторов – риск инфаркта миокарда 1 типа с формированием патологического Q.

3. У мужчин молодого возраста, перенесших инфаркта миокарда 1 типа, проводить генетическое тестирование на определение полиморфизма -675 4G/4G гена *PAI-1* для оценки риска развития повторного острого коронарного синдрома в течение первого года.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшего исследования сводятся к уточнению роли генетической тромбофилии в эффективности антитромботической терапии у мужчин молодого возраста с инфарктом миокарда 1 типа.

Целесообразно проведение исследований, направленных на определение вклада атерогенных факторов и генетической тромбофилии в развитие повторного острого коронарного синдрома в средне- и долгосрочном временных интервалах.

Повысить качество прогноза инфаркта миокарда 1 типа в молодом возрасте на основе объединения информации о нескольких генетических маркерах, в том числе из данных полногеномных исследований (GWAS), и негенетических факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	– артериальное давление
ДИ	– доверительный интервал
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
ЛВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛНП	– липопротеиды низкой плотности
ОКС	– острый коронарный синдром
ОШ	– отношение шансов
ЭКГ	– электрокардиограмма
<i>APOB</i>	– ген аполипопротеина В
<i>F2</i>	– ген фактора II свертывания крови
<i>F5</i>	– ген фактора V свертывания крови
<i>F7</i>	– ген фактора VII свертывания крови
<i>F13A1</i>	– ген субъединицы А фактора XIII свертывания крови
<i>FGB</i>	– ген фибриногена, фактора I свертывания крови
<i>ITGA2</i>	– ген $\alpha 2$ -интегрина, тромбоцитарного рецептора к коллагену
<i>ITGB3</i>	– ген интегрин $\beta 3$, тромбоцитарного рецептора к фибриногену
<i>LDRL</i>	– ген рецептора к липопротеидам низкой плотности
<i>MTHFR</i>	– ген метилентетрагидрофолатредуктазы
<i>PAI-1</i>	– ген ингибитора активатора плазминогена типа 1
<i>PCSK9</i>	– ген пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин типа 9

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритм прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений у больных низкого/умеренного риска с использованием «классических» и «новых» факторов (по данным десятилетнего наблюдения) / М.Д. Смирнова, О.Н. Свирида, Т.В. Фофанова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, №6. – С. 6-12. – DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2799.
2. Арабидзе, Г.Г., Лабораторная диагностика нарушений липидного обмена и развития атеросклероза / Г.Г. Арабидзе, А.А. Жлоба, А.П. Ройтман // Атеросклероз и дислипидемии. – 2021. – Т. 45, №4. – С. 5-16. – DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.04.0001.
3. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ. – М., 2020. – 136 с.
4. Ассоциация генов факторов гемостаза с ранним развитием ишемической болезни сердца и манифестацией ИМ в молодом возрасте / Е.Н. Данковцева, Д.А. Затейщиков, Д.А. Чудакова [и др.] // Кардиология. – 2005. – №12. – С. 17-24.
5. Ассоциация полиморфных вариантов RS1800470 гена трансформирующего ростового фактора $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) с тяжестью коронарного атеросклероза / Д.А. Брусенцов, С.Ю. Никулина, П.А. Шестерня, А.А. Чернова // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, №10. – С. 43-47. – DOI: 10.15829/1560-4071-2018-10-43-47.
6. Ахмедов, Л.А. Острый коронарный синдром у молодых: клинические характеристики, факторы риска и прогноз / Л.А. Ахмедов, Ш.Х. Пулатова // Новый день в медицине. – 2020. – Т. 30, №2. – С. 314-317.
7. Веретюк, В.В. Оценка сердечно-сосудистого риска у молодых мужчин / В.В. Веретюк, О.В. Цыганкова, А.С. Аметов // Доктор.Ру. – 2023. – Т. 22, №4. – С. 7–17. – DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-7-17.
8. Влияние демографических факторов, сопутствующих заболеваний и особенностей лечения на отдаленный прогноз после перенесенного ин-

фаркта миокарда / А.М. Щинова, А.В. Потехина, Е.В. Сорокин [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2021. – Т. 44, №3. – С. 17-23. – DOI: 10.34687/2219-8202. JAD.2021.04.0002.

9. Влияние сердечно-сосудистых факторов риска на степень поражения коронарных артерий у больных с впервые развившимся острым коронарным синдромом / Х.Р. Келехсаев, С.Р. Гиляревский, Л.С. Коков [и др.] // Диагностическая и интервенционная кардиология. – 2014. – Т. 8, №3. – С. 51-61.

10. Возраст-зависимый подход к исследованию возраст-зависимых полигенных заболеваний: поиск генетических вариантов, связанных с ранним развитием инфаркта миокарда / И.С. Киселев, Г.Ж. Осьмак, Н.М. Баулина [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8, № S3-2. – С. 25-25.

11. Возрастные различия в особенностях течения и факторах риска неблагоприятного исхода у больных с острым коронарным синдромом / В.А. Бражник, А.А. Зубова, А.О. Аверкова [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2020. – №3. – С. 19-26. – DOI: 10.26269/0gs5-7066.

12. Генетическая предрасположенность к инфаркту миокарда в разных возрастных группах / И.А. Гончарова, М.С. Назаренко, Н.П. Бабушкина [и др.] // Молекулярная биология. – 2020. – Т. 54, №2. – С. 224-232. – DOI: 10.31857/S0026898420020044.

13. Генетическая предрасположенность к развитию атеросклероза / Т.В. Кожанова, Е.В. Неудахин, С.С. Жилина [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2018. – Т. 8, №6. – С. 407-417. – DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-407-417.

14. Генетические и негенетические факторы в оценке прогноза у высоко приверженных лекарственной терапии больных, перенесших инфаркт миокарда / К.Г. Переверзева, С.С. Якушин, А.С. Галус, А.Р. Шанина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, №4. – С. 74-81. – DOI:10.15829/1728-8800-2021-2773.

15. Генетические предикторы инфаркта миокарда у лиц молодого возраста / П.А. Шестерня, С.Ю. Никулина, В.А. Шульман [и др.] // Кардиология. – 2013. – №7. – С. 4-8.
16. Генетические факторы риска развития инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста, проживающих в северо-западном регионе России / С.Н. Пчелина, О.В. Сироткина, А.М. Шейдина [и др.] // Кардиология. – 2007. – №7. – С. 29-34.
17. Гржибовский, А.М. Анализ трех и более независимых групп количественных данных / А.М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – №3. – С. 50-58.
18. Григорьев, В.С. Анатомическая шкала оценки риска SYNTAX Score – инструмент определения тяжести поражения коронарного русла и прогнозирования исходов эндоваскулярных вмешательств / В.С. Григорьев, К.В. Петросян, А.В. Абросимов // Креативная кардиология. – 2019. – Т. 13, №2. – С. 159-172. – DOI: 10.24022/1997-3187-2019-13-2-159-172.
19. Григорьев, С. Г. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач / С.Г. Григорьев, Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 36-45.
20. Гуськова, Е.В. Клиническое наблюдение: врожденные тромбофилии как причина развития тромботических осложнений в молодом возрасте / Е.В. Гуськова, А.Л. Комаров, Е.П. Панченко // Атеротромбоз. – 2013. – №2. – С. 51-60.
21. Данковцева, Е.Н. Полиморфизм генов факторов гемостаза у пациентов с ранним развитием ишемической болезни сердца / Е.Н. Данковцева, Д.А. Затейщиков, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 2006. – №2. – С. 56-65.
22. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр / Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – Т. 38, №1. – С. 7-40. – DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.

23. Зотова, И.В. Наследственная тромбофилия и венозные тромбоэмболические осложнения: правила тестирования в клинической практике / И.В. Зотова, Д.А. Затейщиков // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № S3. – С. 55-61. – DOI:10.15829/1560-4071-2020-4024.

24. Иванцов, Е.Н. Генетические факторы атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с ранним развитием острого коронарного синдрома : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 3.1.20 // Иванцов Евгений Николаевич. – Казань, 2021. – 26 с.

25. Изменения липидного обмена у мужчин молодого и среднего возраста, характерные для преждевременного старения / В.Н. Федорец, Е.Ю. Загарских, Г.А. Прощай, В.С. Василенко // Медицина: теория и практика. – 2022. – Т. 7, №3. – С. 3-8. – DOI: 10.56871/9225.2022.77.60.001.

26. Инфаркт миокарда в молодом возрасте / Е.В. Алексеева, С.В. Гордеева, В.В. Рудоманова, Г. С. Иванчура // Научный вестник здравоохранения Кубани. – 2019. – Т. 62, №2. – С. 1-11.

27. Инфаркт миокарда в молодом возрасте: факторы риска, клиническая картина, особенности ведения на госпитальном этапе / В.И. Денисов, К.Г. Переверзева, Д.Ю. Бояков [и др.] // Клиническая медицина. – 2021. – Т. 99, №1. – С. 58-62. – DOI: 10.30629/0023-2149-2021-99-1-58-62.

28. Инфаркт миокарда у мужчин молодого возраста: маркеры неблагоприятного прогноза на постгоспитальном этапе с учетом андрогенной функции / В.В. Ткаченко, А.В. Туев, Н.С. Карпунина, Е.А. Шишкина // Терапия. – 2023. – Т. 9, №4. – С. 22-29. DOI: 10.18565/therapy.2023.4.22–29.

29. Инфаркт миокарда у пациентов молодого возраста: многолетний сравнительный анализ особенностей развития, клинического течения и стратегии ведения / С.В. Попов, А.А. Гарганеева, К.Н. Борель [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2016. – №4. – С. 66-72.

30. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: особенности этиологии, клинических проявлений и прогноза / Е.Ю. Андреевко, И.С.

Явелов, М.М. Лукьянов [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, №11. – С. 24-34. – DOI: 10.18087/cardio.2018.11.10195.

31. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: распространенность и сердечно-сосудистые факторы риска / Е.Ю. Андреев, И.С. Явелов, М.М. Лукьянов [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, №10. – С. 53-58. – DOI: 10.18087/cardio.2018.10.10184.

32. Калинова, Ю.А. Приверженность к лечению и пути ее повышения у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST / Ю.А. Калинова, Е.В. Филиппов // Наука молодых. – 2020. – Т. 8, №3. – С. 444-456. – DOI:10.23888/HMJ202083444-456.

33. Карпич, С.А. Фенотипические проявления наследственной тромбофилии, обусловленной мутациями в генах фактора V (G1691A) и/или фактора II (G20210A) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.21 // Карпич Светлана Александровна. – СПб., 2019. – 22 с.

34. Кашталап, В.В. Клиническая и прогностическая значимость молекулярно-генетических маркеров формирования и прогрессирования мультифокального атеросклероза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.05 // Кашталап Василий Васильевич. – Кемерово, 2015. – 42 с.

35. Клинико-генетические особенности развития осложнений острого инфаркта миокарда / А.А. Гарганеева, В.А. Александренко, Е.А. Кужелева [и др.] // Генетика. – 2018. – Т. 54, №10. – С. 1200-1206. – DOI: 10.1134/S0016675818100065.

36. Клинико-эпидемиологические особенности и тактика ведения пациентов, страдающих острым инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий / Д.В. Тришкин, К.С. Шуленин, Д.В. Черкашин [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2020. – Т. 72, №4. – С. 12-16. – DOI: 10.17816/brmma62797.

37. Клинический случай множественных тромботических и эмболических поражений у пациентки с врожденной тромбофилией / А.В. Рыбас, Е.Н. Данилова, Е.Н. Афанасьева [и др.] // Вестник молодого ученого. – 2017. – №2. – С. 47-51.
38. Константинова, Е.В. Инфаркт миокарда у молодых: причины и прогноз / Е.В. Константинова, Н.М. Балаян, Н.А. Шостак // Клиницист. – 2017. – Т. 11, №1. – С. 10-15.– DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-4-10-15.
39. Концевая, А.В. Биомаркеры в прогнозировании сердечно-сосудистого риска: новые возможности тропонина I / А.В. Концевая, А.О. Мырзаматова, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, №3. – С. 219-226. – DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2584.
40. Кручинова, С.В. Сравнительный анализ демографических, анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных данных у пациентов с инфарктом миокарда с обструктивным поражением и без обструктивного поражения коронарных артерий / С.В. Кручинова, Е.Д. Космачева, В.А. Порханов // Сибирский медицинский журнал. – 2018. – Т. 33, №4. – С. 69–75. – DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-4-69-75.
41. Кудряшова, С.Ю. Генетические основы индивидуальной чувствительности к антитромбоцитарным препаратам / С.Ю. Кудряшова, Д.А. Зайцев, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 2005. – №9. – С. 85-89.
42. Липопротеид (а) как единственный фактор риска у молодого мужчины с инфарктом миокарда / А.Л. Бурдейная, М.В. Ежов, Ю.Г. Матчин [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2014. – № 4. – С. 52-56.
43. Метаболические, воспалительные и визуальные биомаркеры в оценке анатомического стеноза коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца / О.А. Кошельская, Т.Е. Сулова, И.В. Кологривова [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2020. – Т. 16, №1. – С. 4-9. – DOI: 10.20996/1819-6446- 2020-01-01.

44. Многообразие типов инфаркта миокарда / под ред. О.Л. Барбараш. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 184 с. – DOI: 10.33029/9704-7630-7-INF-2023-1-184.
45. Мультилокусный анализ генетической предрасположенности к инфаркту миокарда у русских: репликационное исследование / Н.Г. Кукава, Б.В. Титов, Г.Ж. Осьмак [и др.] // Acta Naturae. – 2017. – Т. 9, №4. – С. 77-86.
46. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации МЗ РФ. – М., 2023. – 101 с.
47. Некоторые особенности патогенеза острого инфаркта миокарда при необструктивном поражении коронарных артерий / Н.В. Дятлов, Ю.В. Лыков, В.В. Желнов, Л.И. Дворецкий // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 260-265. – DOI: 10.14300/mnnc.2017.12078.
48. Немик, Д.Б. Роль шкалы SYNTAX Score в стратификации внутрибольничного риска сердечно-сосудистых осложнений и летальности у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Д.Б. Немик, Г.В. Матюшин, С.А. Устюгов // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2018. – Т.14, №3. – С. 324-329. – DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-324-329.
49. Новикова, И.А. Прогнозирование повторных сердечно-сосудистых событий в молодом возрасте / И.А. Новикова, О.В. Хлынова, Л.А. Некрутенко // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8, № 3-4. – С. 8–13. – DOI: 10.33029/2309-1908-2020-8-3-4-8-13.
50. Новикова, И.А. Профиль факторов риска инфаркта миокарда: фокус на молодой возраст / И.А. Новикова, О.В. Хлынова, Л.А. Некрутенко // Анализ риска здоровью. – 2021. – №3. – С. 160–166. – DOI: 10.21668/health.risk/2021.3.16.
51. Оганов, Р.Г. Дислипидемии и атеросклероз. Биомаркеры, диагностика и лечение: руководство для врачей / Р.Г. Оганов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 160 с.
52. Особенности течения инфаркта миокарда у молодых женщин / А.В. Соловьева, С.Б. Аксентьев, Д.Р. Ракита, Я.Н. Гринькова // Медицинский

вестник Северного Кавказа. – 2021. – Т. 16, №3. – С. 315-318. – DOI: 10.14300/mnnc.2021.16076.

53. Особенности факторов риска, течения инфаркта миокарда и тактики ведения пациентов молодого возраста по данным двух госпитальных регистров / О.Л. Барбараш, Д.Ю. Седых, И.С. Быкова [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2020. – Т. 16, №2. – С. 250-257. – DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-01.

54. Острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации МЗ РФ. – М., 2020. – 152 с.

55. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации МЗ РФ. – М., 2020. – 157 с.

56. Острый инфаркт миокарда: гендерные особенности возникновения и течения в популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири / А.А. Гарганеева, С.А. Округин, Ю.И. Зяблов, Д.А. Паршин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11, №3. – С. 12-15.

57. Отягощенная наследственность у больных с «ранним» развитием острого коронарного синдрома / А.О. Аверкова, В.А. Бражник, А.А. Рогожина [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, №8. – С. 12-17. – DOI: 10.18087/cardio.2018.8.10158.

58. Первый российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению: основные положения, алгоритмы и рекомендации / О.М. Драпкина, М.А. Ливзан, А.И. Мартынов [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, №1-2. – С. 259-271. – DOI: 10.14300/mnnc.2018.13039.

59. Переверзева, К.Г. Оценка эффективности и безопасности использования системы удаленного наблюдения пациентов, перенесших инфаркт миокарда / К.Г. Переверзева, С.С. Якушин // Терапия. – 2021. – №7. – С. 95-103. – DOI: 10.18565/therapy.2021.7.95-103.

60. Повторный инфаркт миокарда: факторы риска и профилактика / Н. Горбунова, Д. Седых, И. Брюханова [и др.] // Врач. – 2017. – №9. – С. 84-85.

61. Подзолков, В. Инфаркт миокарда у молодых пациентов: новый взгляд на «старые» факторы риска / В. Подзолков, Д. Наткина, Н. Драгомирецкая // *Врач.* – 2015. – №8. – С. 7-10.

62. Пономаренко, И.В. Острый коронарный синдром у пациентов молодого возраста: клинические особенности и факторы риска / И.В. Пономаренко, И.А. Сукманова, В.А. Елыкомов // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2018. – Т. 17, №6. – С. 13-19. – DOI: 10.15829/1728-8800-2018-6-13-19.

63. Пономаренко, И.В. Клинико-гемодинамические характеристики пациентов с острым коронарным синдромом молодого возраста / И.В. Пономаренко, И.А. Сукманова // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* – 2018. – Т. 7, №1. – С. 14-20. – DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-14-20.

64. Пономаренко, И.В. Традиционные факторы риска и генные мутации тромбоза, ассоциированные с острым коронарным синдромом у пациентов молодого возраста / И.В. Пономаренко, И.А. Сукманова // *Кардиология.* – 2019. – Т. 59, № 1S. – С. 19-24. – DOI: 10.18087/cardio.2602.

65. Предикторы летального исхода острого инфаркта миокарда у пациентов молодого возраста / А.А. Гарганеева, К.Н. Борель, С.А. Округин, Е.А. Кужелева // *Клиническая медицина.* – 2017. – Т. 95, №8. – С. 713-718.

66. Предикторы неблагоприятного прогноза инфаркта миокарда у молодых пациентов на амбулаторном этапе реабилитации / О.В. Хлынова, И.А. Новикова, Л.А. Некрутенко, Н.С. Карпунина // *Актуальные проблемы медицины.* – 2021. – Т. 44, №3. – С. 319-331. – DOI 10.52575/2687-0940-2021-44-3-319-331.

67. Предикторы прогрессирования мультифокального атеросклероза у пациентов, перенесших инфаркт миокарда / Д.Ю. Седых, А.Н. Казанцев, Р.С. Тарасов [и др.] // *Кардиология.* – 2019. – Т. 59, №5. – С. 36-44. – DOI: 10.18087/cardio.2019.5.10257.

68. Применение множественного логистического регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS / Е.Е. Шарапова, К.К. Холматова, М.А. Горбатова, А.М. Гржибовский // Наука и здравоохранение. – 2017. – №4. – С. 5-26.

69. Проверка взаимосвязи между девятью однонуклеотидными полиморфизмами и инфарктом миокарда на сибирской популяции / В.Н. Максимов, И.В. Куликов, П.С. Орлов [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – №5. – С. 24-29.

70. Прогностическая роль полиморфизмов I/D гена ACE и T1565C гена ITGB3 в развитии осложнений острого инфаркта миокарда / В.А. Александренко, Э.Ф. Муслимова, Е.А. Кужелева [и др.] // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2017. – Т. 32, №1. – С. 36-39.

71. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022 / О.М. Драпкина, А.В. Концевая, А.М. Калинина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, №4. – С. 5-232. – DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3235. EDN DNBVAT.

72. Распределение полиморфизмов генов некоторых компонентов системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца / Т.В. Павлова, В.П. Поляков, Д.В. Дупляков [и др.] // Кардиология. – 2009. – Т. 49, №4. – С. 9-13.

73. Распространенность инфаркта миокарда 2-го типа в структуре летальности по данным многопрофильного стационара за 7 лет / Д.В. Облавацкий, С.А. Болдуева, М.В. Соловьева [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, №6. – С. 76-83. – DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n896.

74. Распространенность ишемической болезни сердца (по эпидемиологическим критериям) и ее ассоциации с липидными и нелипидными факторами риска в популяции 25-45 лет Новосибирска / Ю.И. Рагино, Н.А. Кузьминых, Л.В. Щербакова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – №6. – С. 78-84. – DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-78-84.

75. Риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у мужчин 25-44 лет города Новосибирска. Когортное исследование / Е. В. Стрюкова, Л.В. Щербакова, В.В. Гафаров [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, №1. – С. 21-28. – DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3393.

76. Роль нарушений гемостаза в атерогенезе и в патогенезе гипертонической болезни и ишемической болезни сердца / Воробьев В.Б., Ускова Т.В., Бехтерева Н.А., Славный П.П. // Фундаментальные исследования. – 2004. – №4. – С. 10-13.

77. Романова, А.Н. Генетические маркеры метаболического синдрома и коронарного атеросклероза у жителей Якутии / А.Н. Романова, М.И. Воевода, В.Н. Максимов // Российский кардиологический журнал. – 2017. – №10. – С. 66-75. – DOI: 10.15829/1560-4071-2017-10-66-75.

78. Рукавицин, О.А. Гематология: национальное руководство / О.А. Рукавицин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 784 с.

79. Рябов, В.В. Инфаркт миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза – актуальная проблема неотложной кардиологии / В.В. Рябов, С.Б. Федорова, Е.В. Вышлов // Сибирский медицинский журнал. – 2018. – Т. 33, №4. – С. 10-18. – DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-4-10-18.

80. Саввинова, П.П. Эндогенный фибринолиз и ишемическая болезнь сердца / П.П. Саввинова, А.И. Калининская // Креативная кардиология. – 2018. – Т. 12, №4. – С. 341-352. – DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-4-341-352.

81. Семейная дисбеталипопротеидемия: высокоатерогенное и недостаточно диагностируемое заболевание / А.В. Блохина, А.И. Ершова, А.Н. Мешков, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, №6. – С. 117-126. – DOI:10.15829/ 1728-8800-2021-2893.

82. Случай инфаркта миокарда вследствие первичного повреждения атеросклеротической бляшки у молодого мужчины / Д.В. Черкашин, А.С. Свистов, П.Г. Шахнович [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2017. – №10. – С. 69-72.

83. Строзенко, Л.А. Полиморфные варианты сочетаний генов системы гемостаза и фолатного цикла в популяции подростков Алтайского края / Л.А. Строзенко, В.В. Гордеев, Ю.Ф. Лобанов // Российский педиатрический журнал. – 2015. – №4. – С. 26-31.

84. Сумароков, А.Б. Сопряжение механизмов действия гиполипидемической и антитромботической терапии. Обзор / А.Б. Сумароков, Л.И. Бурячковская // Атеросклероз и дислипидемии. – 2021. – Т. 42, № 1. – С. 5-20. – DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.01.0001.

85. Традиционные факторы риска и состояние артериального русла у пациентов с ишемической болезнью сердца моложе и старше 50 лет / А.А. Хромова, Л.И. Саламова, О.Г. Квасова, В.Э. Олейников // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, №4. – С. 38-44. – DOI:10.15829/1728-8800-2020-2541.

86. Тромботические события при редких формах генетических тромбофилий / М.Г. Николаева, А.П. Момот, А.Н. Мамаев [и др.] // Тромбоз, гемостаз, реология. – 2020. – №4. – С. 87-94. DOI: 10.25555/THR.2020.4.0950.

87. Уразовская, И.Л. Эндотелиальная дисфункция у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / И.Л. Уразовская // Креативная кардиология. – 2010. – №2. – С. 5-24.

88. Факторы риска и возможности медикаментозной терапии при атеросклеротическом поражении коронарных артерий у спортсменов / С.А. Бондарев, В.В. Смирнов, А.Б. Шаповалова [и др.] // Медицина: теория и практика. – 2021. – Т. 6, №3. – С. 37-47.

89. Федорова, С.Б. Полиморфизмы генов факторов системы гемостаза у пациентов с невыраженными изменениями коронарных артерий при остром коронарном синдроме / С.Б. Федорова, И.В. Кулагина, В.В. Рябов // Кардиология. – 2019. – Т. 59, №10. – С. 14-22. – DOI: 10.18087/cardio.2019.10.2680.

90. Хазова, Е.В. Остаточный риск у пациентов с атеросклеротическими кардиоваскулярными заболеваниями / Е.В. Хазова, О.В. Булашова // Кар-

диоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, №1. – С. 94-104. – DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3382.

91. Шамес, А.Б. Атеросклероз: предупреждение тромбозов при хирургическом лечении стенотических поражений. / А.Б. Шамес. – М.: Изд-во БИНОМ, 2012. – 160 с.

92. Шестерня, П.А. Генетические аспекты инфаркта миокарда: проблемы и перспективы / П.А. Шестерня, В.А. Шульман, С.Ю. Никулина // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 93, №1. – С. 4-9.

93. Шишкина, Е.А. Возможности использования полиморфизма rs2070744 гена эндотелиальной синтазы оксида азота для идентификации тяжелого коронарного атеросклероза у больных инфарктом миокарда молодого и среднего возраста / Е.А. Шишкина, О.В. Хлынова, А.В. Туев // Врач. – 2020. – Т. 31, №9. – С.35-40. – DOI: 10.29296/25877305-2020-09-06.

94. Шишкина, Е.А. Инфаркт миокарда у лиц молодого и среднего возраста: клиничко-патогенетические особенности моделей его развития, коморбидности и прогноза : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.05 / Шишкина Екатерина Андреевна. – Пермь, 2020. – 47 с.

95. Якушин, С.С. Многоликий инфаркт миокарда: руководство / С.С. Якушин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 232 с. – DOI: 10.33029/9704-6421-2-INF-2022-1-232.

96. A young male patient with multiple thromboembolisms associated with factor V Leiden mutation / G. Çinier G, A. Öz, A.I. Tekkesin [et al.] // International Heart J. – 2016. – Vol. 57, №5. – P. 654-656. – DOI:10.1536/ihj.16-004.

97. Acute coronary syndrome: the risk to young women / B. Ricci, E. Cenko, Z. Vasiljevic [et al.] // J. Am. Heart Assoc. – 2017. – Vol. 6, №12. – P. e007519. – DOI: 10.1161/JAHA.117.007519.

98. Acute myocardial infarction associated with clomiphene citrate in a young woman / S. Avşar, A. Öz, A. Köken Avşar [et al.] // Turk Kardiyol. Dern. Ars. – 2018. – Vol. 46, №5. – P. 401-405. – DOI: 10.5543/tkda.2017.55237.

99. Acute myocardial infarction in patients with hereditary thrombophilia – A focus on factor V Leiden and prothrombin G20210A // M.C. Badescu, L.I. Butnariu, A.D. Costache [et al.] // *Life (Basel)*. – 2023. – Vol. 13(6). – P. 1371-1371. – DOI: 10.3390/life13061371.

100. Acute myocardial infarction in the young – National Trend Analysis with gender-based difference in outcomes / D. Bandyopadhyay, S. Chakraborty, B. Amgai [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2020. – Vol. 301. – P. 21-28. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.11.096.

101. Acute ST-elevation myocardial infarction in the young compared with older patients in the Tamil Nadu STEMI Program / T. Alexander, D.J. Kumbhani, V. Subban [et al.] // *Heart Lung Circ.* – 2021. – Vol. 30(12). – P. 1876-1882. – DOI: 10.1016/j.hlc.2021.04.013.

102. Ambroziak, M. Increased coagulation factor XIII activity but not genetic variants of coagulation factors is associated with myocardial infarction in young patients / M. Ambroziak, A. Kuryłowicz, A. Budaj // *J. Thromb. Thrombolysis*. – 2019. – Vol. 48, №3. – P. 519-527. DOI: 10.1007/s11239-019-01856-3.

103. Analysis of risk factors of ST-segment elevation myocardial infarction in young patients / W. Yunyun, L. Tong, L. Yingwu [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2014. – Vol. 14. – P. 179-179. – DOI: 10.1186/1471-2261-14-179.

104. Apixaban versus warfarin in evaluation of progression of atherosclerotic and calcified plaques (prospective randomized trial) / T.T. Win, R. Nakanisbi, K. Osawa [et al.] // *Am. Heart J.* – 2019. – Vol. 212. – P. 129-133. – DOI: 10.1016/j.ahj.2019.02.014.

105. Association between family history, a genetic risk score, and severity of coronary artery disease in patients with premature acute coronary syndromes / W. Hindieh, L. Pilote, A. Cheema [et al.] // *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* – 2016. – Vol. 36, №6. – P. 1286-1292. – DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.306944.

106. Association of coronary artery calcium in adults aged 32 to 46 years with incident coronary heart disease and death / J.J. Carr, D.R. Jacobs, J.G. Terry

[et al.] // JAMA Cardiol. – 2017. – Vol. 2, №4. – P. 391-399. – DOI: 10.1001/jamacardio.2016.5493.

107. Association of FV G1691A polymorphism but not A4070G with coronary artery disease / A. Amara, M. Mrad, A. Sayeh [et al.] // Clin. Appl. Thromb. Hemost. – 2018. – Vol. 24, №2. – P. 330-337. DOI: 10.1177/1076029617744320.

108. Association of genetic variants of hemostatic genes with myocardial infarction in Egyptian patients / A.A. El-Fattah, N.A. Sadik, H. Sedrak [et al.] // Gene. – 2018. – Vol. 641. – P. 212-219. – DOI: 10.1016/j.gene.2017.10.043.

109. Association of genetic variants previously implicated in coronary artery disease with age at onset of coronary artery disease requiring revascularizations / C. Andersson, M. Lukács Krogager, R. Kuhr Skals [et al.] // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, №2. – P. e0211690. – DOI: 10.1371/journal.pone.0211690.

110. Association of hemostatic gene polymorphisms with early-onset ischemic heart disease in Egyptian patients / W. Alkhiary, H. Azzam, M.M. Yossof [et al.] // Clin. Appl. Thromb. Hemost. – 2016. – Vol. 22, №6. – P. 535-542. – DOI: 10.1177/1076029615572466.

111. Association of smoking cessation and survival among young adults with myocardial infarction in the partners YOUNG-MI registry / D.W. Biery, A.N. Berman, A. Singh [et al.] // JAMA Netw. Open. – 2020. – Vol. 3, №7. – P. e209649-e209649. – DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.9649.

112. Association of the GPIa C807T and GPIIIa PlA1/A2 polymorphisms with premature myocardial infarction in men / G. Benze, J. Heinrich, H. Schulte [et al.] // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 23, №4. – P. 325-330. – DOI: 10.1053/euhj.2001.2776.

113. Association of traditional cardiovascular risk factors in adults younger than 55 years with coronary heart disease. Case-control study / F. Guerrero-Pinedo, L. Ochoa-Zárate, C.J. Salazar [et al.] // SAGE Open Med. – 2020. – Vol. 17, №8. – P. A 2050312120932703. – DOI: 10.1177/2050312120932703.

114. Basmah, S. Clues to diagnose myocardial infarction in the young. No longer a needle in the haystack / S. Basmah // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2019. – Vol. 73, №5. – P. 585-588. – DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.034.

115. Bęćkowski, M. Risk factors predisposing to acute coronary syndromes in young women <45 years of age / M. Bęćkowski // *International journal of cardiology.* – 2018. – Vol. 264. – P. 165-169. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.135.

116. Brachial reactivity and extent of coronary artery disease in patients with first ST-elevation acute myocardial infarction / O. Amir, R. Jaffe, A. Shiran [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 98, №6. – P. 754-757. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.04.013.

117. Cardiovascular disease risk factors and outcomes of acute myocardial infarction in young adults: evidence from 2 nationwide cohorts in the United States a decade apart / R. Desai, V. Mishra, A.K. Chhina // *Curr. Probl. Cardiol.* – 2023. – Vol. 48, №9. – P. 101747. – DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101747.

118. Causal effect of plasminogen activator inhibitor type 1 on coronary heart disease / C. Song, S. Burgess, J.D. Eicher [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6, №6. – P. e004918. – DOI: 10.1161/JAHA.116.004918.

119. Characterization of features and outcomes of young patients (<45 years) presenting with ST-segment elevation myocardial infarction / A. Samir, M. Almahjori, B. Zarif [et al.] // *Egypt Heart J.* – 2023. – Vol. 75(1). – P. 32-32. DOI: 10.1186/s43044-023-00357-2.

120. Clinical characteristics and outcomes in young patients with ST-segment elevation myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention / M. Gao, W. Zhao, Z. Zhang [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* – 2018. – Vol. 355, №6. – P. 544-552. – DOI: 10.1016/j.amjms.2018.02.003.

121. Clinical characteristics and prognosis of young middle eastern adults with ST-Elevation myocardial infarction: one-year follow-up / O.S. Obeidat, H. Makhamreh, R.Z. Al-Muhaisen [et al.] // *Heart Views.* – 2021. – Vol. 22, №2. – P. 88-95. – DOI: 10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS_67_20.

122. Coagulation factor XIII Val34Leu polymorphism in the prediction of premature cardiovascular events-the results of two meta-analyses / B. Sarecka-Hujar, D. Łoboda, E. Paradowska-Nowakowska, K.S. Gołba // *J. Clin. Med.* – 2022. – Vol. 11, №12. – P. 3454. – DOI: 10.3390/jcm11123454.

123. Comparison of risk factors between younger and older patients of myocardial infarction among Bangladeshi rural people: a hospital based study / M.M. Alam, M.S. Rana, S. Hayee [et al.] // *Mymensingh Med. J.* – 2023. – Vol. 32, №2. – P. 567-579.

124. Coronary artery disease severity and long-term cardiovascular risk in patients with myocardial infarction: a Danish nationwide register-based cohort study / C. Özcan, A. Deleskog, O. A-M. Schjerning [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* – 2018. – Vol. 4, №1. – P. 25-35. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvx009.

125. Coronary artery disease, genetic risk and the metabolome in young individuals / T. Battram, L. Hoskins, D.A. Hughes [et al.] // *Wellcome Open Res.* – 2019. – №3. – P. 114-114. – DOI: 10.12688/wellcomeopenres.14788.2.

126. Demographic and angiographic profile in premature cases of acute coronary syndrome: analysis of 820 young patients from South India / S. Deora, T. Kumar, R. Ramalingam [et al.] // *Cardiovasc. Diagn. Ther.* – 2016. – Vol. 6, №3. – P. 193-198. – DOI: 10.21037/cdt.2016.03.05.

127. Effect of factor XIII levels and polymorphisms on the risk of myocardial infarction in young patients / L. Balogh, E. Katona, Z.A. Mezei [et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* – 2018. – Vol. 448, №1-2. – P. 199-209. – DOI: 10.1007/s11010-018-3326-8.

128. Effect of factor XIII-A Val34Leu polymorphism on myocardial infarction risk: a meta-analysis / F. Chen, Q. Qiao, P. Xu [et al.] // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2014. – Vol. 20, №8. – P. 783-792. – DOI: 10.1177/1076029613504130.

129. Effect of the metabolic syndrome on outcomes in patients aged <50 years versus >50 years with acute myocardial infarction / I. Kim, M.C. Kim, D.S.

Sim [et al.]. // *Am. J. Cardiol.* – 2018. – Vol. 122, №2. – P. 192-198. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.03.366.

130. Epidemiological features and clinical presentations of acute coronary syndrome in young patients / H. Sawada, H. Ando, H. Takashima [et al.] // *Intern. Med.* – 2020. – Vol. 59, №9. – P. 1125-1131. – DOI: 10.2169/internalmedicine.4138-19.

131. Factor V Leiden (resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women / F.R. Rosendaal, D.S. Siscovick, S.M. Schwartz [et al.] // *Blood.* – 1997. – Vol. 89, №8. – P. 2817-2821.

132. Fajar, J.K. The β fibrinogen gene G-455A polymorphism in Asian subjects with coronary heart disease: A meta-analysis Egypt / J.K. Fajar // *J. Med. Hum. Genet.* – 2017. – Vol. 18, №1. – P. 19-28. – DOI: 10.1016/J.EJMHG.2016.06.002.

133. Gender differences in cardiovascular risk factors in patients with acute myocardial infarction in China / M. Zhang, X.J. Gao, J.G. Yang [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2021. – Vol. 101(44). – P. 3643-3649 (Chinese). – DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210413-00876.

134. Gender-specific, lifestyle-related factors and 10-year cardiovascular disease risk; the ATTICA and GREECS Cohort Studies / M. Kouvari, D.B. Panagiotakos, C. Chrysohoou [et al.] // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 17, №4. – P. 401-410. – DOI: 10.2174/1570161116666180608121720.

135. Gene dosage of the common variant 9p21 predicts severity of coronary artery disease / S. Dandona, A.F. Stewart, L. Chen [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2010. – Vol. 56. – P. 479-486. – DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.092.

136. Genetic polymorphisms and the risk of myocardial infarction in patients under 45 years of age / A. Sakowicz, W. Fendler, M. Lelonek [et al.] // *Biochem. Genet.* – 2013. – Vol. 51, №3-4. – P. 230-242. – DOI: 10.1007/s10528-012-9558-5.

137. Genetic polymorphisms in early-onset myocardial infarction in a sample of Iraqi patients: a pilot study / A.M. Mohammad, G.O. Othman, C.Saeed [et al.] // BMC Res. Notes. – 2020. – Vol. 13, №1. C. 541-541. – DOI: 10.1186/s13104-020-05367-w.

138. Genetic polymorphisms, biochemical factors, and conventional risk factors in young and elderly North Indian patients with acute myocardial infarction / R. Kaur, R. Das, J. Ahluwalia [et al.] // Clin. Appl. Thromb. Hemost. – 2016. – Vol. 22, №2. – P. 178-183. – DOI: 10.1177/1076029614548058.

139. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations / A.V. Khera, M. Chaffin, K.G. Aragam [et al.] // Nat. Genet. – 2018. – Vol. 50, №9. – P. 1219-1224. – DOI: 10.1038/s41588-018-0183-z.

140. Gotsman, I. Clinical manifestations and outcome of acute myocardial infarction in very young patients / I. Gotsman, C. Lotan, M. Mosseri // Isr. Med. Assoc. – 2003. – Vol. 5, №9. – P. 633-636.

141. Impact of mean and variability of high-density lipoprotein-cholesterol on the risk of myocardial infarction, stroke, and mortality in the general population / B.H. Han, K. Han, K.H. Yoon [et al.] // J. Am. Heart Assoc. – 2020. – Vol. 9, №7. – P. e015493. – DOI: 10.1161/JAHA.119.015493.

142. Inherited thrombophilia and the risk of arterial ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis / T. Chiasakul, E. De Jesus, J. Tong [et al.] // J. Am. Heart Assoc. – 2019. – Vol. 19, №8. – P. e012877. – DOI: 10.1161/JAHA.119.012877.

143. Kayikcioglu, M. Premature myocardial infarction: a rising threat / M. Kayikcioglu, H.S. Ozkan, B. Yagmur // Balkan Med. J.. – 2022. – Vol. 39, №2. – P. 83-95. – DOI: 10.4274/balkanmedj.galenos.2022-2-19.

144. Long-term evolution of premature coronary artery disease / J.P. Collet, M. Zeitouni, N. Procopi [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2019. – Vol. 74, №15. – P. 1868-1878. – DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.1002.

145. Long-term mortality, cardiovascular events, and bleeding in stable patients 1 year after myocardial infarction: A Danish nationwide study / D.M. Christensen, A.M. Schjerning, L. Smedegaard [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2023. – Vol. 44, №6. – P. 488-498. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehac667.

146. Long-term prognosis of patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction with no significant coronary artery disease (from the HORIZONS-AMI trial) / A.I. Larsen, D.W. Nilsen, J. Yu [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 111, №5. – P. 643-648. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.11.011.

147. Medina, A. [A new classification of coronary bifurcation lesions] / A. Medina, J. Suarez de Lezo, M. Pan // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2006. – Vol. 59, №2. – P. 183-183. – DOI: 10.1157/13084649.

148. Messner, B. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis / B. Messner, D. Bernhard // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2014. – Vol. 34, №3. – P. 509-515. – DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.300156.

149. Modifiable risk factors in young adults with first myocardial infarction / S. Yandrapalli, C. Nabors, A. Goyal [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2019. – Vol. 73, №5. – P. 573-584. – DOI: 10.1016/j.jacc.2018.10.084.

150. Mohammad, A.M. Prevalence and risk factors of premature coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography in Kurdistan, Iraq / A.M. Mohammad, H.I. Jehangeer, S.K. Shaikhow // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2015. – №15. – P. 155-155. – DOI: 10.1186/s12872-015-0145-7.

151. Muddathir, A.R.M. Waterpipe smoking is associated with changes in fibrinogen, FVII, and FVIII levels / A.R.M. Muddathir, M.I. Abd Alla, O.F. Khabour // *Acta Haematol.* – 2018. – Vol. 140, №3. – P. 159-165. – DOI: 10.1159/000492740.

152. Myocardial infarction in patients aged less than 40 years. Frequency of BclI polymorphism in the fibrinogen β -chain gene and plasma fibrinogen / K. Lewandowski, P. Kwaśnikowski, W. Elikowski, K. Zawilska // *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*. – 2003. – Vol. 59, №9. – P. 209-211.

153. Myocardial infarction in the «young»: risk factors, presentation, management and prognosis / N. Shah, A-M. Kelly, N. Cox [et al.] // *Heart, Lung and Circulation*. – 2016. – Vol. 25, №10. – P. 955-960. – DOI: 10.1016/j.hlc.2016.04.015.

154. New data on familial hypercholesterolaemia and acute coronary syndromes: The promise of PCSK9 monoclonal antibodies in the light of recent clinical trials / K.L. Ellis, J. Pang, C.J. Schultz, G.F. Watts / *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2017. – Vol. 24, №11. – P. 1200-1205. – DOI: 10.1177/2047487317708890.

155. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men / H.C. Jr McGill, C.A. McMahan, E.E. Herderick [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105, №23. – P. 2712-2718. – DOI: 10.1161/01.cir.0000018121.67607.ce.

156. Olie, R.H. The coagulation system in atherothrombosis: Implications for new therapeutic strategies / R.H. Olie, P.E.J. van der Meijden, H. Ten Cate // *Res. Pract. Thromb. Haemost.* – 2018. – Vol. 2, №2. – P. 188-198. – DOI: 10.1002/rth2.12080.

157. Pillay, A.K. Atherosclerotic disease is the predominant aetiology of acute coronary syndrome in young adults / A.K. Pillay, D.P. Naidoo // *Cardiovasc. J. Afr.* – 2018. – Vol. 29, №1. – P. 36-42. – DOI: 10.5830/CVJA-2017-035.

158. Polymorphisms of TGF β -1 and TGFBR2 in relation to coronary disease in a Chinese population / M. Yang, M. Zhu, L. Tang [et al.] // *Clinical Biochemistry*. – 2016. – Vol. 49, №12. – P. 873-878. – DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2016.05.022.

159. Presentation, clinical profile, and prognosis of young patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): results from the VIRGO study / B. Safdar, E.S. Spatz, R.P. Dreyer [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2018. – №7. – P. e009174. – DOI: 10.1161/JAHA.118.009174.

160. Prevalence of factor V Leiden in patients with myocardial infarction and normal coronary angiography / J. Mansourati, A. Da Costa, S. Munier [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2000. – Vol. 83, №6. – P. 822–825.

161. Prothrombin gene G20210A variant in angiographically documented patients with coronary artery stenosis / L. Pourgholi, H. Goodarzynejad, S. Ziaee [et al.] // J. Tehran Heart Cent. – 2019. – Vol. 14, №4. – P. 150-155.

162. Prothrombotic coagulation defects and cardiovascular risk factors in young women with acute myocardial infarction / B.C. Tanis, D.G. Bloemenkamp, M.A. van den Bosch [et al.] // Br. J. Haematol. – 2003. – Vol. 122, №3. – P. 471-478. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04454.

163. Prothrombotic gene polymorphisms and plasma factors in young North Indian survivors of acute myocardial infarction / R.K. Dogra, R. Das, J. Ahluwalia [et al.] // J. Thromb. Thrombolysis. – 2012. – Vol. 34, №2. – P. 276-282. – DOI: 10.1007/s11239-012-0734-6.

164. Risk factor burden and long-term prognosis of patients with premature coronary artery disease / M. Zeitouni, R.M. Clare, K. Chiswell [et al.] // J. Am. Heart Assoc. – 2020. – Vol. 9, №24. – P. e017712- e017712. – DOI: 10.1161/JAHA.120.017712.

165. Risk factors for coronary artery disease and acute coronary syndrome in patients ≤ 40 years old / H. Alkhawam, R. Sogomonian, M. El-Hunjul [et al.] // Future Cardiol. – 2016. – Vol. 12, №5. – P. 545-552. – DOI: 10.2217/fca-2016-0011.

166. Risk factors for myocardial infarction in women and men: In sights from the INTERHEART study / S.S Anand, S. Islam, A. Rosengren [et al.] // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 932-940. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehn018.

167. Roberts, R. Genetic risk stratification: a paradigm shift in prevention of coronary artery disease / R. Roberts, C.C. Chang, T. Hadley // JACC Basic Transl. Sci. – 2021. – Vol. 6, №3. – P. 287-304. – DOI: 10.1016/j.jacbts.2020.09.004.

168. Roy, H. Molecular genetics of atherosclerosis / H. Roy, S. Bhardwaj, S. Yla-Herttuala // Hum. Genet. – 2009. – Vol. 125, №5-6. – P. 467-491. – DOI: 10.1007/s00439-009-0654-5.

169. Semaev, S. Genetic risk score for coronary heart disease: review / S. Semaev, E. Shakhtshneider // J. Pers. Med. – 2020. – Vol. 10, №4. – P. 239-239. – DOI: 10.3390/jpm10040239.

170. Short and long-term survival after primary percutaneous coronary intervention in young patients with ST-elevation myocardial infarction / H. Waziri, E. Jørgensen, H. Kelbæk [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 203. – P. 697-701. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.09.012.

171. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score / K.A. Fox, G. Fitzgerald, E. Puymirat [et al.] // *BMJ.* – 2014. – Vol. 4, №2. – P. e004425. – DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004425.

172. Study on myocardial infarction in young adults: risk factor analysis / M.A. Habib, F. Ahamed, M.A. Hasan [et al.] // *Mymensingh Med. J.* – 2023. – Vol. 32, №3. – P. 778-786.

173. Systematic analysis of variants related to familial hypercholesterolemia in families with premature myocardial infarction / I. Braenne, M. Kleinecke, B. Reiz [et al.] // *Eur. J. Human. Genetics.* – 2016. – Vol. 24, №2. – P. 191-197. – DOI: 10.1038/ejhg. 2015.100.

174. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries / S. Pasupathy, T. Air, R.P. Dreyer [et al.] // *Circulation.* – 2015. – Vol. 131, №10. – P. 861-870. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201.

175. The association between Factor V Leiden with the presence and severity of coronary artery disease / M. Boroumand, L. Pourgholi, S. Ziaee [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2014. – Vol. 47, №6. – P. 356-360. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.12.006.

176. The coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study: JACC Focus Seminar 8/8 / D.M. Lloyd-Jones, C.E. Lewis, P.J. Schreiner [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2021. – Vol. 78, №3. – P. 260-277. – DOI: 10.1016/j.jacc.2021.05.022.

177. The human platelet antigen-1b (Pro33) variant of α IIb β 3 allosterically shifts the dynamic conformational equilibrium of this integrin toward the active

state / G. Pagani, J.P.V. Pereira, V.R. Stoldt [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2018. – Vol. 293, №13. – P. 4830-4844. – DOI: 10.1074/jbc.RA118.002149.

178. The influence of sex on cardiac physiology and cardiovascular diseases / Y. Zhang, B. Liu, R. Zhao [et al.] // *J. Cardiovasc. Transl. Res.* – 2020. – Vol. 13, №1. – P. 3-13. – DOI: 10.1007/s12265-019-09898-x.

179. The prevalence of C807T mutation of glycoprotein Ia gene among young male survivors of myocardial infarction: a relation with coronary angiography results / K. Lewandowski, A. Swierczyńska, P. Kwaśnikowski [et al.] // *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*. – 2005. – Vol. 63, №2. – P. 107-113.

180. The young myocardial infarction study of the Western Indians: YOUTH Registry / A.N. Shukla, A.A. Jayaramy, D. Dhaval [et al.] // *Glob Heart*. – 2019. – Vol. 14, №1. – P. 27-33. – DOI: 10.1016/j.gheart.2018.12.001.

181. Tissue factor and platelet glycoprotein Ib-alpha alleles are associated with age at first coronary bypass operation / B.S. Donahue, D.W. Byrne, D. Gailani, A.L. George / *Anesthesiology*. – 2003. – Vol. 99, №6. – P. 1287-1294. – DOI: 10.1097/00000542-200312000-00009.

182. Trends in conventional cardiovascular risk factors and myocardial infarction subtypes among young Chinese men with a first acute myocardial infarction / M. Zhang, H.J. Zuo, H.X. Yang [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2022. – Vol. 45, №1. – P. 129-135. – DOI: 10.1002/clc.23770.

183. Twenty year trends and sex differences in young adults hospitalized with acute myocardial infarction. The ARIC Community Surveillance Study. / S. Arora, G.A. Stouffer, A.M. Kucharska-Newton [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139, №10. – P. 47-56. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037137.

184. Whole genome sequencing to characterize monogenic and polygenic contributions in patients hospitalized with early-onset myocardial infarction / A.V. Khera, M. Chaffin, S.M. Zekavat [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139, №13. – P. 1593-1602. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035658.

185. Younger age of patients with myocardial infarction is associated with a higher number of relatives with a history of premature atherosclerosis / M. Ambroziak, K. Niewczas-Wieprzowska, A. Maicka, A. Budaj // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2020. – Vol. 20, №1. – P. 410-410. – DOI: 10.1186/s12872-020-01677-w.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25)

Вопросы	Варианты ответов		
1. Врач выявил у Вас хроническую болезнь. Важно ли вам знать, какими признаками она проявляется?	1	Совершенно не важно	
	2	Почти не важно	
	3	Скорее не важно, чем важно	
	4	Скорее важно, чем не важно	
	5	Достаточно важно	
	6	Очень важно	
2. Врач назначил Вам лекарство, которое нужно принимать каждый день в течение многих лет. Насколько сложно для Вас выполнять эту рекомендацию?	1	Очень сложно	
	2	Достаточно сложно	
	3	Скорее сложно, чем несложно	
	4	Скорее несложно, чем сложно	
	5	Почти несложно	
	6	Совершенно несложно	
3. Врач назначил Вам лекарство, которое нужно принимать несколько раз в день в течение многих лет. Насколько сложно для Вас выполнять эту рекомендацию?	1	Очень сложно	
	2	Достаточно сложно	
	3	Скорее сложно, чем несложно	
	4	Скорее несложно, чем сложно	
	5	Почти несложно	
	6	Совершенно несложно	
4. Врач назначил Вам несколько лекарств, которые нужно принимать каждый день в течение многих лет. Насколько сложно для Вас выполнять эту рекомендацию?	1	Очень сложно	
	2	Достаточно сложно	
	3	Скорее сложно, чем несложно	
	4	Скорее несложно, чем сложно	
	5	Почти несложно	
	6	Совершенно несложно	
5. Врач предложил Вам каждый день в течение многих лет отмечать имеющиеся проявления болезни. Насколько сложно для Вас выполнять эту рекомендацию?	1	Очень сложно	
	2	Достаточно сложно	
	3	Скорее сложно, чем несложно	
	4	Скорее несложно, чем сложно	
	5	Почти несложно	
	6	Совершенно несложно	
6. Хроническая болезнь имеет свои проявления. Насколько важно для Вас не ощущать эти проявления?	1	Совершенно не важно	
	2	Почти не важно	
	3	Скорее не важно, чем важно	
	4	Скорее важно, чем не важно	
	5	Достаточно важно	
	6	Очень важно	
7. Если у Вас есть сексуальная жизнь, насколько важно для Вас сохранять её на привычном уровне?	1	Совершенно не важно / ее нет	
	2	Почти не важно	
	3	Скорее не важно, чем важно	
	4	Скорее важно, чем не важно	
	5	Достаточно важно	
	6	Очень важно	
8. Хроническая болезнь вынуждает изменить привычный образ жизни. Насколько сложно для Вас такое изменение?	1	Очень сложно	
	2	Достаточно сложно	
	3	Скорее сложно, чем несложно	
	4	Скорее несложно, чем сложно	
	5	Почти несложно	

	6	Совершенно несложно	
9. Хроническая болезнь вынуждает изменить привычную диету. Насколько сложно для Вас такое изменение?	1	Очень сложно	
	2	Достаточно сложно	
	3	Скорее сложно, чем несложно	
	4	Скорее несложно, чем сложно	
	5	Почти несложно	
	6	Совершенно несложно	
10. Хроническая болезнь может привести к инвалидности. Насколько важно для Вас получить или подтвердить группу инвалидности?	1	Совершенно не важно	
	2	Почти не важно	
	3	Скорее не важно, чем важно	
	4	Скорее важно, чем не важно	
	5	Достаточно важно	
	6	Очень важно	
11. Хроническая болезнь может изменить работу внутренних органов и анализы. Насколько важно для Вас знать результаты анализов?	1	Совершенно не важно	
	2	Почти не важно	
	3	Скорее не важно, чем важно	
	4	Скорее важно, чем не важно	
	5	Достаточно важно	
	6	Очень важно	
12. Все люди верят или не верят в Бога. Насколько важно для Вас верить в Бога?	1	Совершенно не важно	
	2	Почти не важно	
	3	Скорее не важно, чем важно	
	4	Скорее важно, чем не важно	
	5	Достаточно важно	
	6	Очень важно	
13. Хроническая болезнь приводит к необходимости регулярно посещать врача. Насколько сложно для Вас такое врачебное наблюдение?	1	Очень сложно	
	2	Достаточно сложно	
	3	Скорее сложно, чем несложно	
	4	Скорее несложно, чем сложно	
	5	Почти несложно	
	6	Совершенно несложно	
14. Приём лекарств может вызывать неприятные ощущения. Насколько сложно для Вас будет переносить такие ощущения?	1	Очень сложно	
	2	Достаточно сложно	
	3	Скорее сложно, чем несложно	
	4	Скорее несложно, чем сложно	
	5	Почти несложно	
	6	Совершенно несложно	
15. Хроническая болезнь может ограничить привычную жизнь, активный отдых и развлечения. Насколько сложно для Вас пойти на такие ограничения?	1	Очень сложно	
	2	Достаточно сложно	
	3	Скорее сложно, чем несложно	
	4	Скорее несложно, чем сложно	
	5	Почти несложно	
	6	Совершенно несложно	
16. Врач назначил лекарство, которое нужно принимать каждый день в течение многих лет. Будете ли Вы точно выполнять эту рекомендацию?	1	Ни за что не буду	
	2	Вероятнее всего не буду	
	3	Скорее не буду, чем буду	
	4	Скорее буду, чем не буду	
	5	Вероятнее всего буду	
	6	Обязательно буду	
17. Врач назначил лекарство, которое нужно принимать несколько раз в день в течение многих лет. Будете ли Вы точно выполнять эту рекомендацию?	1	Ни за что не буду	
	2	Вероятнее всего не буду	
	3	Скорее не буду, чем буду	
	4	Скорее буду, чем не буду	
	5	Вероятнее всего буду	

	6	Обязательно буду	
18. Врач назначил несколько лекарств, которые нужно принимать каждый день в течение многих лет. Будете ли Вы точно выполнять эту рекомендацию?	1	Ни за что не буду	
	2	Вероятнее всего не буду	
	3	Скорее не буду, чем буду	
	4	Скорее буду, чем не буду	
	5	Вероятнее всего буду	
	6	Обязательно буду	
19. Врач предложил каждый день в течение многих лет отмечать имеющиеся проявления болезни. Будете ли Вы точно выполнять эту рекомендацию?	1	Ни за что не буду	
	2	Вероятнее всего не буду	
	3	Скорее не буду, чем буду	
	4	Скорее буду, чем не буду	
	5	Вероятнее всего буду	
	6	Обязательно буду	
20. Врач сообщил, что назначенные лекарства могут вызывать неприятные ощущения, в том числе и те, что Вы у себя уже наблюдаете. Будете ли Вы принимать такие лекарства?	1	Ни за что не буду	
	2	Вероятнее всего не буду	
	3	Скорее не буду, чем буду	
	4	Скорее буду, чем не буду	
	5	Вероятнее всего буду	
	6	Обязательно буду	
21. Врач сообщил, что назначенные лекарства могут ухудшать сексуальную жизнь. Будете ли Вы после этого принимать такие лекарства?	1	Ни за что не буду	
	2	Вероятнее всего не буду	
	3	Скорее не буду, чем буду	
	4	Скорее буду, чем не буду	
	5	Вероятнее всего буду	
	6	Обязательно буду	
22. Врач сообщил, что в связи с болезнью нужно изменить привычный образ жизни. Будете ли Вы точно выполнять эту рекомендацию?	1	Ни за что не буду	
	2	Вероятнее всего не буду	
	3	Скорее не буду, чем буду	
	4	Скорее буду, чем не буду	
	5	Вероятнее всего буду	
	6	Обязательно буду	
23. Врач сообщил, что в связи с болезнью нужно изменить привычную диету. Будете ли Вы точно выполнять эту рекомендацию?	1	Ни за что не буду	
	2	Вероятнее всего не буду	
	3	Скорее не буду, чем буду	
	4	Скорее буду, чем не буду	
	5	Вероятнее всего буду	
	6	Обязательно буду	
24. Врач сообщил, что в связи с болезнью нужно регулярно приходить на приём. Будете ли Вы точно выполнять эту рекомендацию?	1	Ни за что не буду	
	2	Вероятнее всего не буду	
	3	Скорее не буду, чем буду	
	4	Скорее буду, чем не буду	
	5	Вероятнее всего буду	
	6	Обязательно буду	
25. Врач сообщил, что в связи с болезнью нужно регулярно сдавать анализы. Будете ли Вы точно выполнять эту рекомендацию?	1	Ни за что не буду	
	2	Вероятнее всего не буду	
	3	Скорее не буду, чем буду	
	4	Скорее буду, чем не буду	
	5	Вероятнее всего буду	
	6	Обязательно буду	