

Андреев Е. Ю.¹, Явелов И. С.¹, Лукьянов М. М.¹, Вернохаева А. Н.¹, Драпкина О. М.¹, Бойцов С. А.²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА: ОСОБЕННОСТИ ЭТИОЛОГИИ, КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ПРОГНОЗА

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, преждевременная ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, факторы риска, генетические факторы риска, патогенез, клинические проявления, прогноз.

Ссылка для цитирования: Андреев Е. Ю., Явелов И. С., Лукьянов М. М., Вернохаева А. Н., Драпкина О. М., Бойцов С. А. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: особенности этиологии, клинических проявлений и прогноза. Кардиология. 2018;58(11):24–34.

РЕЗЮМЕ

У больных молодого возраста с ишемической болезнью сердца (ИБС), помимо традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, важную роль играет ряд других предрасполагающих факторов, в том числе генетических. Молекулярно-генетическая диагностика используется для обнаружения моногенных заболеваний с высоким риском развития ИБС, таких как семейная гиперхолестеринемия. Для уточнения риска развития ИБС у больных без симптомов заболевания осуществляются попытки учета совокупности однонуклеотидных полиморфизмов, объединенных в шкалы генетического риска. У больных молодого возраста первым проявлением ИБС чаще становится острый коронарный синдром, чаще обнаруживают неизмененные или малоизмененные коронарные артерии и однососудистые поражения, а примерно в 20% случаев причина ИБС не связана с атеросклерозом. В целом у молодых больных ИБС прогноз лучше, чем у пожилых. При этом существуют гендерные различия в исходах ИБС у больных молодого возраста, причина которых не выяснена.

Andreenko E. Yu.¹, Yavelov I. S.¹, Loukianov M. M.¹, Vernohaeva A. N.¹, Drapkina O. M.¹, Boytsov S. A.²

¹ National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

² National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

ISCHEMIC HEART DISEASE IN SUBJECTS OF YOUNG AGE: CURRENT STATE OF THE PROBLEM. FEATURES OF ETIOLOGY, CLINICAL MANIFESTATION AND PROGNOSIS

Keywords: ischemic heart disease; premature coronary artery disease; myocardial infarction; risk factors; genetic risk factors; pathogenesis; clinical manifestation; prognosis.

For citation: Andreenko E. Yu., Yavelov I. S., Loukianov M. M., Vernohaeva A. N., Drapkina O. M., Boytsov S. A. Ischemic Heart Disease in Subjects of Young Age: Current State of the Problem. Features of Etiology, Clinical Manifestation and Prognosis. Kardiologiia. 2018;58(11):24–34.

SUMMARY

In addition to conventional risk factors in young patients with ischemic heart disease (IHD) numerous other risk factors including genetics play an important role in its causation. Molecular genetic testing is recommended for the detection of monogenic diseases with a high risk of developing IHD, such as familial hypercholesterolemia. In majority of young patients, the first manifestation of IHD is an acute coronary syndrome. Young patients with IHD more often have normal coronary arteries or single-vessel coronary disease, and in up to 20% of them cause of myocardial ischemia is not related to atherosclerosis. In general, young patients with IHD have better prognosis. However, there are sex differences in IHD outcomes the prognosis of patients with premature IHD and reason for this is still unclear.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) у лиц молодого возраста: факторы риска

Среди факторов риска (ФР) раннего развития ИБС выделяют традиционные и дополнительные. Данные о традиционных ФР представлены в предыдущей публикации (Кардиология. 2018;58(10):52–56).

Дополнительные ФР

За последние годы выявлено множество дополнительных факторов, ассоциированных с развитием ИБС в молодом возрасте. В данном обзоре мы остановимся на основных новых потенциальных ФР. Среди них следует выделить генетические, к которым относятся редко встречающиеся

ся моногенные формы ИБС (ST6GALNAC5, CYP27A1, MEF2A, LRP6), и моногенные заболевания с высоким риском развития ИБС (наследственные формы гиперлипидемии) [1]. Для моногенно наследуемых дефектов жирового обмена характерно развитие ИБС с четкими клиническими особенностями: раннее начало, «злокачественное» течение, несмотря на проведение традиционной терапии, приводящее к ранней инвалидизации и ранней смерти [2]. В зависимости от первичной аномалии липидного обмена и ее влияния на развитие ИБС, моногенные дислипидемии могут быть классифицированы как первичное повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛНП) (рецептор LDL, ApoB-100, PCSK9 и LDLRAP [3–7]), первичное снижение уровня липопротеидов высокой плотности – ЛВП (ApoA1 при первичной гипоальфа-липопротеинемии, ABCA1 при болезни Танжера и лецитин-холестеринацилтрансфераза (LCAT) при болезни Норуна и болезни рыбьего глаза [8–10]), и первичное повышение уровня триглицеридов (LPL, ApoC-II при гиперлипопротеинемии типа Ib и в гене ABCG5/8 при ситостеролемии [11, 12]). Наиболее часто встречающееся моногенное заболевание – семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – наследуемое по аутосомно-доминантному типу нарушение метаболизма липопротеинов (мутации в генах рецептора LDL, ApoB-100, PCSK9). СГХС характеризуется высоким содержанием в плазме крови ЛНП, наличием кожных и сухожильных ксантом и высоким риском раннего развития ИБС [13]. Гомозиготная форма СГХС является не только более тяжелой, но и значительно более редкой – 1 случай на 1 млн населения, тогда как гетерозиготная форма считается распространенным наследственным заболеванием человека с частотой 1 на 500 в открытой популяции. Частота и выраженность клинических симптомов и осложнений при гетерозиготной форме СГХС в российской популяции в целом соответствуют аналогичным показателям в популяциях европейских стран [14]. Частота развития СГХС в российской популяции, по данным исследования ЭССЕ-РФ, составляет 0,8% (1:125) [15]. Стандартизованный показатель смертности мужчин и женщин, больных СГХС, в возрастной группе 20–74 года повышен в 4–8 раз [14].

На основании исследований ассоциаций генов-кандидатов и полногеномного анализа ассоциаций (GWAS) выявлено множество однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), связанных с ранним развитием ИБС. По данным крупного мета-анализа The CARDIoGRAMplusC4D Consortium, объединивших результаты исследований геномных ассоциаций, включавших в совокупности 63 746 больных с ИБС и 130 681 лицо без ИБС, выявлено 104 SNP в 46 генных локусах, независимо ассоциированных с ИБС [5]. В мета-анализе «The 1000 Genomes Project», проведенном на основании исследований 6,7 млн частых и 2,7 млн редких

SNP, включавших в совокупности 60 801 больного ИБС и 123 504 лиц без ИБС, выявлено 202 SNP в 109 генных локусах, ассоциированных с ИБС [16].

Существуют различные шкалы, позволяющие оценить индивидуальный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), такие как Фрамингемская шкала риска развития ССЗ в США, SCORE в Европе, PROCAM и др. Все эти шкалы опираются на традиционные ФР развития ССЗ и ни одна из них для оценки индивидуального риска не использует молекулярно-генетические маркеры, поскольку каждый SNP, взятый отдельно, вносит незначительный вклад в прогнозирование возникновения ИБС [17]. В настоящее время накапливается все больше исследований по созданию шкал генетического риска (genetic risk score – GRS) с целью улучшения прогностической ценности SNP в оценке риска развития ИБС. Генетический риск рассчитывается либо путем суммирования неблагоприятных аллелей каждого SNP из числа отобранных для данной шкалы (ассоциированных с развитием ИБС: 0 – нет риска ассоциированного аллеля, 1 – гетерозиготный вариант, 2 – гомозиготный вариант), либо с использованием индивидуальных коэффициентов для каждого SNP, рассчитанных по величине эффекта, определенного на основании результатов мета-анализов [18]. Включение шкал генетического риска в алгоритмы оценки риска развития ССЗ может повысить их диагностическую точность. Так, в проспективном исследовании финской популяции, включавшем 24 124 пациента без документированной ИБС (средний возраст 47 лет) со сроком наблюдения 12 лет, оценивали эффективность шкалы генетического риска, состоявшей из 28 SNP, отобранных на основании результатов мета-анализов исследований полногеномного анализа ассоциаций, в повторной классификации степени риска, оцененной по Фрамингемской шкале. Добавление генетической информации к традиционным ФР и семейному анамнезу немного улучшило оценку риска развития ИБС (С-индекс 0,856 против 0,851; $p=0,0002$), инфаркта миокарда (0,859 против 0,855; $p=0,001$) и ССЗ (0,840 против 0,837; $p=0,0004$). Использование шкалы генетического риска в стандартной популяции из 100 тыс. человек при проведении генетического скрининга среди субъектов со средним риском развития ИБС позволило дополнительно выявить 12% пациентов с высоким риском и вовремя назначить профилактическое лечение [19]. В проспективном многоцентровом когортном исследовании GENESIS-PRAXY у 763 больных с острым коронарным синдромом (ОКС), развившимся в возрасте до 55 лет и доказанным гемодинамически значимым поражением по крайней мере одной коронарной артерии (КА), оценивали взаимосвязь тяжести поражения коронарного русла с отягощенной наследственностью и генетическим риском по шкале, состоящей из 30 SNP. Как отягощенная наследственность,

так и высокий генетический риск были независимо ассоциированы с многососудистым поражением коронарного русла (относительный риск – ОР 1,42; $p=0,005$ для отягощенной наследственности и 1,41; $p=0,047$ для высоких значений по шкале генетического риска). У пациентов с сочетанием отягощенной наследственности и высокого генетического риска вероятность выявления многососудистого поражения оказалась наиболее высокой (ОР 2,14; $p=0,0064$) [20]. Преимуществами шкал генетического риска являются возможность одновременной оценки большого количества генетических вариантов и раннего выявления лиц, подверженных риску, с ранним началом у них профилактических мероприятий, а наличие специфических аллелей генетического риска потенциально может предоставить информацию о целевых мерах профилактики [2]. Накапливается все больше данных о том, что частота и патогенность мутаций и генетических полиморфизмов в разных популяциях могут различаться. Это может ограничивать применимость шкал генетического риска, созданных на основании результатов мета-анализов исследований, проведенных исключительно в европейской популяции. В целом использование шкал генетического риска наиболее оправдано в тех популяциях, для которых проводился полногеномный анализ ассоциаций [21].

Другие факторы, связанные с развитием и прогрессированием ИБС в молодом возрасте, обусловлены заболеваниями и состояниями, ассоциированными с патологией системы гемостаза, дисфункцией эндотелия, развитием воспалительных реакций. К ним относят следующие:

- Повышенный уровень фибриногена, D-димера, фактора Виллебранда (фВ), VII фактора свертывания крови, антигена тканевого активатора плазминогена (tPA), ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1), липопротеина (а), снижение уровня тканевого активатора плазминогена. Так, в исследовании с участием 142 пациентов, перенесших ИМ в возрасте моложе 45 лет, J. Pineda и соавт. выявили более высокие уровни липопротеина-а, фибриногена, D-димера и фВ по сравнению с контрольной группой здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и наличию традиционных ФР [22]. В проспективном исследовании The Northwick Park Heart Study, включавшем 1511 больных, высокие уровни VII фактора свертывания или фибриногена в крови ассоциировались с повышенным риском развития коронарных осложнений среди мужчин от 40 до 64 лет [23]. В проспективном многоцентровом исследовании ЕСАТ, включавшем 3043 пациентов с стабильной стенокардией, изучалась связь показателей системы гемостаза с развитием ИМ и внезапной сердечной смерти в течение 2 лет. Из 106 пациентов, перенесших указанные осложнения, 12% были моложе 45 лет. Повышенные

уровни фибриногена, антигена тканевого активатора плазминогена и фВ в крови оказались независимыми предикторами ИМ и внезапной сердечной смерти [24]. В проспективных исследованиях показано, что снижение фибринолитической активности за счет повышения PAI-1 и/или снижения активности tPA ассоциировано с риском развития ИМ у больных с нестабильной стенокардией и риском развития ИМ в возрасте моложе 45 лет [25].

- Наследственные тромбофилии, такие как лейденская мутация, дефицит протеина S и протеина C. Фактор V Лейден, который менее эффективно инактивируется протеином C, чем V фактор свертывания крови дикого типа, приводит к прокоагулянтному состоянию за счет увеличения синтеза тромбина [26]. В исследовании J. Mansourati и соавт. среди 107 больных с ранним развитием ИМ без гемодинамически значимых стенозов КА (средний возраст 44 года) распространенность носителей фактора V Лейден была существенно выше, чем среди 244 пациентов с ИМ и значительными стенозами и контрольной группой, включавшей 400 здоровых лиц (12% против 4,5 и 5% соответственно; $p=0,01$) [27].
- Использование комбинированных пероральных контрацептивов приводит к увеличению риска развития ИМ и ишемического инсульта (ИИ) у молодых женщин из-за возникновения артериальных тромбозов. По данным Кохрановского систематического обзора и мета-анализа, включавшего 24 исследования по сравнению риска развития фатального или нефатального ИМ или ИИ у женщин в возрасте от 18 до 50 лет, использовавших и не использовавших комбинированные пероральные контрацептивы разных поколений, типов и доз, относительный риск развития ИМ и ИИ увеличивается по мере увеличения дозы эстрогена: на 60% при дозах 20 мкг и более, в 2 раза при использовании доз выше 50 мкг. При этом риск развития ИМ и ИИ не зависел от типа или поколения гестагенов [28].
- В ряде исследований гипергомоцистеинемия являлась независимым ФР раннего развития ИБС [29]. Среди возможных механизмов этой связи – повреждение эндотелия и активация свертывающей системы крови, а также экспрессия тканевого фактора, подавление активности тромбомодулина и сульфата гепарина, что способствует образованию тромбина [30].
- Системная красная волчанка (СКВ) и антифосфолипидный синдром ассоциированы с рядом сердечно-сосудистых осложнений, из которых ускоренный атеросклероз с ИБС являются важной причиной заболеваемости и преждевременной смерти [31]. В исследованиях аутопсий молодых пациентов с СКВ клинически значимый атеросклероз имелся у 50% обследуемых [32]. Систематический обзор, включавший 28 исследований,

показал, что риск развития ССЗ (включая ИМ, цереброваскулярные заболевания и заболевания периферических сосудов) у пациентов с СКВ удваивается по сравнению с общей популяцией [33]. Чаще всего стенокардия и ИМ в молодом возрасте у пациентов с СКВ связаны с атеросклерозом, однако ИБС у этих больных может быть обусловлена и тромбозом ангиографически не измененных КА или коронарным васкулитом [34].

- Болезнь Kawasaki, которая обычно проявляется у детей младше 5 лет. Наиболее тяжелым осложнением является коронарный васкулит, приводящий к образованию аневризм КА во время острой стадии заболевания у 20–25% нелеченых пациентов. Почти у 50% больных аневризмы регрессируют, но в 20% случаев приводят к развитию стенозов КА, в перспективе проявляющихся ранним развитием стабильной стенокардии и ИМ [35, 36].
- Употребление кокаина в настоящее время является доказанным ФР развития ИБС и ИМ в молодом возрасте. По результатам национального исследования состояния здоровья и питания, проведенного в США среди 10 085 взрослых в возрасте от 18 до 45 лет, около 25% нефатальных ИМ в молодом возрасте были обусловлены частым употреблением кокаина [37]. Кокаин увеличивает частоту сердечных сокращений и артериальное давление, уменьшает коронарный кровоток вследствие вазоспазма. Этот эффект наряду с повышением агрегации тромбоцитов может способствовать развитию ишемии или ИМ [38].
- Злоупотребление алкоголем. По данным общенационального когортного исследования внезапной сердечной смерти от ИБС в молодом возрасте (от 18 до 50 лет), проведенного в Дании и включавшего 197 случаев внезапной смерти от ИБС, у 68% выявлены ФР развития ССЗ, наиболее частыми из которых были ожирение ($n=97$; 57%), курение ($n=91$; 46%) и злоупотребление алкоголем ($n=38$; 19%). Злоупотребление алкоголем было более распространено среди лиц в возрасте от 36 до 49 лет, чем от 18 до 35 лет (23% против 11%; $p=0,04$) [39].
- Взаимосвязь гипотиреоза с атеросклерозом впервые наблюдалась более века назад [40] и, по данным ряда исследований, гипотиреоз, даже субклинический, ассоциирован с повышенным риском раннего развития ИБС и ее тяжестью [41, 42]. Однако данные о взаимосвязи уровня гормонов щитовидной железы с развитием ИБС противоречивы [43–45]. Последнее наиболее крупное исследование по изучению влияния гипотиреоза на развитие ИБС и ОКС проведено в США с использованием самой большой национальной базы данных стационаров с 2009 по 2011 г. (более 7 млн госпитализаций в год). В исследование вошли 17 250 488 госпитализированных пациентов в возрас-

те старше 18 лет. По результатам данного исследования выявлена ассоциация гипотиреоза с повышенным риском развития хронической формы ИБС (ОР 1,11; $p<0,001$), при этом у больных ИБС с гипотиреозом отмечалось снижение риска развития ОКС (ОР 0,71; $p<0,001$) и смерти от него (ОР 0,86; $p<0,001$) [46].

- Наличие открытого овального окна повышает риск развития ИМ у молодых больных из-за парадоксальной эмболии КА [47].
- ВИЧ-инфекция и высокоактивная антиретровирусная терапия ингибиторами протеазы ассоциирована с ранним развитием атеросклероза [48].
- Заболевания пародонта. Опубликованы по меньшей мере 9 систематических обзоров и мета-анализов, в которых показана связь патологии пародонта с развитием ИБС [49]. В последнем, самом крупном мета-анализе 15 проспективных когортных исследований, включавших в совокупности 230 406 пациентов, показано, что при заболеваниях пародонта, независимо от других ФР, значительно увеличивается риск развития ИБС (ОР 1,19; $p=0,001$) [50]. Однако исследований, изучающих связь патологии пародонта с ранним возникновением ИБС, не проводилось. E. Cotti и соавт. исследовали связь заболеваний пародонта с наличием дисфункции эндотелия у лиц в возрасте от 20 до 40 лет (41 пациент с пародонтозом и 40 здоровых лиц). Для выявления дисфункции эндотелия оценивали эндотелиальный резерв кровотока, измеренный с помощью тканевой доплерографии. У пациентов с пародонтозом эндотелиальный резерв кровотока был существенно ниже, чем у здоровых лиц, что свидетельствует в пользу раннего появления дисфункции эндотелия у лиц с заболеваниями пародонта [51].
- Некоторые психосоциальные факторы являются независимыми ФР раннего развития ИБС, неблагоприятных исходов и преждевременной смерти от ИМ. К ним относятся низкий социально-экономический статус, острый и хронический стресс, низкая социальная поддержка, враждебность, тип личности D, тревожные и депрессивные состояния [52].

ИБС у лиц молодого возраста: причины

Основная причина развития ИБС в молодом возрасте – атеросклероз КА. Распространенность атеросклероза у лиц молодого возраста была оценена в исследовании аутопсий 760 лиц в возрасте от 15 до 34 лет (жертв несчастных случаев, самоубийств или убийств). Атеросклеротические бляшки КА выявлены у 2% мужчин и отсутствовали у женщин в возрасте от 15 до 19 лет. В возрасте от 30 до 34 лет атеросклеротические бляшки в КА наблюдались у 20% мужчин и 8% женщин, при этом у 19% мужчин и 8% женщин выявлены стенозы более 40% в передней нисходящей

артерии [53]. Одним из первых в изучении этиологии, патогенеза и клинического течения коронарной недостаточности у лиц молодого возраста в нашей стране был Д.М. Аронов. В его работе 1968 г. обследованы 325 больных ИБС моложе 39 лет (34% больных с коронарной недостаточностью без очагового поражения миокарда, 21% с острым ИМ и 45% с постинфарктным кардиосклерозом) со сроком наблюдения до 10 лет. В группу сравнения вошли 186 больных ИБС старше 40 лет и 100 практически здоровых лиц моложе 39 лет. С целью верификации диагноза отдельным пациентам проводилась коронарография (КГ). Исследование показало, что ведущая причина развития ИБС у лиц молодого возраста – коронарный атеросклероз, который был выявлен у 89% больных ИБС [54].

ИМ у лиц молодого возраста в отсутствие атеросклеротического поражения КА составляет примерно 20% случаев [55].

Врожденные аномалии КА служат причиной около 4% случаев ИБС у молодых пациентов [56]. Наиболее значимыми аномалиями для развития ишемии миокарда и внезапной сердечной смерти являются отхождение КА от легочной артерии, отхождение ствола левой КА или передней межжелудочковой ветви от правого синуса Вальсальвы, отхождение правой КА от левого синуса Вальсальвы или передней межжелудочковой ветви, интрамиокардиальный ход КА [57, 58]. Клинически указанные аномалии могут проявляться болями в грудной клетке, синкопальными состояниями, особенно при физической нагрузке. Первым клиническим проявлением может быть внезапная смерть, особенно у молодых спортсменов и военнослужащих. В регистре внезапной смерти у 286 спортсменов моложе 35 лет аномалии КА были выявлены в 13% случаев, являясь второй по частоте причиной внезапной смерти после гипертрофической кардиомиопатии [59]. В исследовании причин внезапной смерти военнослужащих армии США в возрасте 17–35 лет, проводимом с 1977 по 2001 г., аномалии КА были выявлены в 65% случаев, при этом более чем у 50% умерших обнаружена аномалия отхождения КА от аорты. Смерти предшествовали обмороки или ангинозные боли в грудной клетке [60].

Около 5% ИМ в молодом возрасте обусловлены эмболией КА: тромбоэмболия при некомпактном миокарде левого желудочка (ЛЖ), обусловленная выраженной трабекулярностью и глубокими межтрабекулярными пространствами, которые могут стать причиной застоя кровотока и образования тромбов в полости ЛЖ [61–63]; парадоксальная тромбоэмболия через открытое овальное окно; нетромботические эмболы при эндокардите, опухолях сердца, таких как миксома и папиллярная фиброэластома [55, 64].

Спонтанная диссекция КА является редкой причиной острого ИМ, которая чаще встречается у пациентов моложе 50 лет и у женщин. У молодых женщин спонтанная

диссекция КА может составлять до 25% случаев ИМ [65]. Причины коронарной диссекции до конца не изучены. В одноцентровом когортном исследовании наблюдались 87 больных с ангиографически подтвержденными диссекциями КА. Средний возраст составил 42,6 года, доля женщин – 82%. Чрезмерное физическое напряжение непосредственно перед началом болевого синдрома в грудной клетке чаще встречалось у мужчин (7 из 16 против 2 из 71; $p < 0,001$), послеродовой период отмечен у 13 (18%) женщин из 71. В 8 (50%) из 16 случаев у женщин при проведении ангиографии бедренных артерий была выявлена фибромышечная дисплазия подвздошных артерий. В 49% случаев у пациентов развился ИМ с подъемом сегмента ST. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) оказалось успешным у 28 (65%) из 43 пациентов, при этом у 7 из них ЧКВ осложнялись распространением диссекции или интрамуральной гематомы, что потребовало имплантации более 2 стентов. В остальных случаях ЧКВ не удалось провести из-за попадания коронарного проводника в ложный ход КА или дальнейшего распространения диссекции и формирования интрамуральной гематомы, перекрывающей просвет сосуда в ответ на введение коронарного проводника [66]. В двух исследованиях, включавших более 100 беременных женщин, оценивали причины ИМ, используя данные КГ или вскрытия. В одном из этих исследований у 103 пациенток, перенесших ИМ во время беременности, коронарный атеросклероз имелся лишь в 40% случаев, остальные случаи были представлены диссекциями КА (27%), тромбозом неизменной КА (8%), спазмом КА (2%) или ее эмболией (2%). В остальных 13% случаев причина ИМ не выявлена [67]. В другом исследовании из 129 пациенток коронарный атеросклероз был обнаружен у 27%. Остальные случаи включали диссекции КА (43%), тромбоз неизменной КА (17%), спазм КА (2%), кардиомиопатию такоцубо (1,5%). Причина ИМ осталась невыясненной у 9,5% больных [68].

К другим редким причинам ИБС в молодом возрасте относят спазм КА, который может развиваться вследствие гиперреактивности гладкомышечных клеток КА в ответ на действие эндогенных стимулов (при вазоспастической стенокардии) и при воздействии экзогенных вазоспастических агентов (кокаина или метамфетаминов) [69]; неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу), который встречается в 2–3 случаях на 1000 тыс. населения, преимущественно у женщин моложе 40 лет (соотношение мужчин и женщин 1:9) и при вовлечении в процесс КА протекает крайне тяжело с повторными крупноочаговыми ИМ [70, 71]; травму грудной клетки, вызывающую тромбоз или диссекцию КА [72]; значительное физическое напряжение с очаговым поражением миокарда; интоксикацию (свинцом, алкоголем, светильным газом, антабусом); феохромоцитому; гипотиреоз [54, 70, 73, 74].

ИБС у лиц молодого возраста: особенности клинического течения

Клиническая картина ИБС у молодых пациентов отличается от таковой у больных старшего возраста. Молодые чаще не имеют стенокардии [75], и в большинстве случаев ОКС – чаще ИМ с подъемом сегмента ST – служит первым проявлением ИБС [76–78]. В исследовании с участием 200 пациентов с ИБС, подтвержденной данными КГ, у больных моложе 45 лет реже встречалась стабильная стенокардия, чем в более старшей возрастной группе (24% против 51%; $p < 0,001$), и первым проявлением ИБС чаще был ОКС (76% против 49%; $p < 0,001$ [80]. Аналогичные результаты получены в другом исследовании, включавшем 85 больных моложе 40 лет, направленных на КГ. Первым проявлением ИБС у них в 69% случаев был острый ИМ, и $\frac{2}{3}$ не предъявляли жалоб на боли в грудной клетке до развития ИМ [78]. Среди тех, кто предъявляет жалобы, первые эпизоды болей в грудной клетке обычно возникали только за неделю до развития ИМ [77]. В проспективном многоцентровом когортном исследовании GENESIS-PRAXY среди 1015 больных с ОКС в возрасте моложе 55 лет распространенность безболевого ИМ оказалась выше у женщин, чем у мужчин (19 и 13,7% соответственно; $p = 0,03$). Пациенты без болей в грудной клетке не отличались по типу ОКС, уровню тропонина и степени коронарных стенозов от пациентов с болевым синдромом [80].

Потенциальная диагностическая проблема, с которой приходится наиболее часто сталкиваться у молодых пациентов, заключается в том, что миокардит может имитировать острый ИМ. Миокардит наиболее распространен среди молодых больных с клиническим проявлением ОКС и неизмененными КА. Частота развития миокардита среди молодых пациентов с диагнозом ИМ при неизмененных КА варьирует от 33 до 70% [80, 81]. Систолическая функция ЛЖ полностью восстанавливается за 1–6 мес у 50–80% пациентов [82].

Поражение КА у больных ИБС молодого возраста имеет особенности. У молодых пациентов неизмененные или малоизмененные КА и однососудистые поражения встречаются чаще, чем у больных более старшего возраста [79]. Одним из самых крупных исследований особенностей поражения КА у молодых пациентов с ИБС является международный многоцентровый регистр CASS, в котором сравнивались результаты КГ у 504 молодых мужчин (≤ 35 лет) и женщин (≤ 45 лет), перенесших ИМ, с 8300 больными старшего возраста. Неизмененные КА чаще встречались у молодых пациентов: 2% против 5% среди мужчин и 34% против 18% у женщин ($p < 0,0001$); у молодых чаще наблюдалось однососудистое поражение коронарного русла (38% против 24%; $p < 0,0001$), а трехсосудистое – реже (14% против 39%; $p < 0,0001$). В исследовании

J. Cole и соавт. у 823 молодых пациентов с ИБС однососудистое поражение выявлено в 55–60% случаев [83]. Многососудистое поражение КА чаще наблюдается у больных молодого возраста с сахарным диабетом (СД) [77] и многочисленными ФР прогрессирования атеросклероза. Так, G. Berenson и соавт. изучили взаимосвязь выраженности атеросклеротического поражения с количеством ФР (индекс массы тела, систолическое и диастолическое артериальное давление, концентрация общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности в крови, курение) по данным аутопсии у 204 молодых людей в возрасте от 2 до 39 лет, которые умерли от различных причин (главным образом от травм). По мере увеличения числа ФР развития ССЗ увеличивалась тяжесть атеросклеротического поражения у молодых людей. У лиц с 0, 1, 2 и 3 или 4 ФР жировыми полосками в аорте было покрыто 19,1; 30,3; 37,9 и 35% поверхности интимы соответственно ($p = 0,04$). Для жировых полосок в КА этот показатель составлял 1,3; 2,5; 7,9 и 11% ($p = 0,01$), для атеросклеротических бляшек в КА – 0,6; 0,7; 2,4 и 7,2% соответственно ($p = 0,003$) [84].

ИБС у лиц молодого возраста: прогноз

ИБС, возникающая в раннем возрасте, настораживает в отношении наличия тяжелого атеросклеротического поражения и неблагоприятного прогноза. Однако, как отмечалось выше, у большинства молодых пациентов нет тяжелой коронарной болезни сердца. В большинстве исследований показан также относительно благоприятный краткосрочный и долгосрочный прогноз ИМ в этой возрастной категории. Так, больничная смертность среди молодых больных, перенесших ИМ, колеблется от 0 до 4%, что ниже, чем в старших возрастных группах (от 8 до 22%) [77, 85, 86]. По данным исследования B. Noit и соавт., у 2 643 больных с острым ИМ больничная смертность в возрасте ≤ 45 лет, от 46 до 70 лет и > 70 лет составляла 2,5, 9 и 21% соответственно [87]. Долгосрочный прогноз после ИМ у молодых пациентов с ИБС также лучше, чем у лиц старшего возраста [88]. Так, в регистре CASS выживаемость через 7 лет после ИМ составила 84% против 75% для мужчин моложе 35 лет и старше 35 лет соответственно, а также 90 и 77% для женщин моложе и старше 45 лет соответственно [89].

Долгосрочный прогноз при ИБС в молодом возрасте во многом зависит от тяжести поражения сердца и наличия ФР развития ССЗ. Так, по данным исследования J. Cole и соавт., включавшего 823 больных ИБС моложе 40 лет, 55% из которых ранее перенесли ИМ и у 10% из которых отмечался СД, смертность после 15 лет наблюдения составила 30% в целом и была значительно выше у лиц с предшествующим ИМ (45%), СД (65%) и фракцией выброса ЛЖ менее 30% (83%) [83].

По результатам другого исследования, включавшего 210 пациентов в возрасте до 40 лет, которым была выполнена КГ, число пораженных КА не влияло на отдаленный прогноз (возможно из-за того, что при более тяжелых поражениях КА чаще проводилась реваскуляризация миокарда), при том, что у пациентов с малоизмененными КА 17-летняя смертность составила всего 9% [88]. Помимо риска смерти в исследовании, проведенном на 108 мужчинах без СД, перенесших ИМ в возрасте моложе 45 лет со сроком наблюдения от 6 до 9 лет, оценивали риск развития повторных коронарных осложнений. Частота комбинированной конечной точки (смерть, повторный ИМ и коронарная реваскуляризация) составила 50% [90]. В многофакторных моделях в качестве предикторов долгосрочной смертности или повторного ИМ в дополнение к перечисленным (ИМ, СД и низкая фракция выброса ЛЖ) выступали фибрилляция предсердий, использование антиаритмических препаратов, продолжение курения и ожирение [83, 88, 90, 91].

Есть указания на гендерные различия прогноза после ИМ, перенесенного в молодом возрасте. Так, в международном многоцентровом наблюдательном исследовании VIRGO, включавшем 3501 пациента с ИМ в возрасте от 18 до 55 лет, показатели состояния здоровья, оцененные с использованием опросников (Сиэтлский опросник качества жизни при стенокардии и краткая форма оценки здоровья SF-12), исходно, через 1 и 12 мес после ИМ у женщин оказались хуже, чем у мужчин соответствующего возраста [92]. В ряде других исследований показано, что смертность после острого коронарного осложнения в 2 раза выше у женщин, чем у мужчин моложе 50 лет [93]. Худший прогноз у женщин молодого возраста, перенесших ИМ, был подтвержден во многих популяционных исследованиях и регистрах, и отмечался как при ИМ с подъемом сегмента ST, так и ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ. Среди больных, перенесших ИМ в возрасте ≥ 65 лет, у женщин прогноз обычно лучше, чем у мужчин [94]. Аналогичная картина неблагоприятных исходов для молодых женщин наблюдается при учете осложнений в восстановительном периоде [95] и смертности после операции коронарного шунтирования [96], а также осложнений и смерти после ЧКВ [97]. Причина повышенной частоты нежелательных явлений у женщин с ИБС молодого и среднего возраста в настоящее время неизвестна. Неучтенные коморбидные состояния и ФР, такие как психологический стресс и социальный статус,

могут быть причиной гендерных различий в прогнозе у молодых пациентов с ИБС. Так, курение ассоциировано с более высоким риском развития ИМ и более высокой смертностью от ИБС у женщин, чем у мужчин [98]. Различия в клинических проявлениях также могут влиять на исходы. Среди больных без болевого синдрома в грудной клетке у молодых женщин отмечается более высокая больничная смертность, чем среди мужчин в той же возрастной группе, и эти гендерные различия уменьшаются и нивелируются с возрастом [99].

Заключение

У молодых больных ишемической болезнью сердца, помимо традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сопряженных с возникновением и прогрессированием атеросклероза, представляется оправданным поиск других предрасполагающих факторов. Молекулярно-генетическая диагностика способна выявить моногенные заболевания с высоким риском развития ишемической болезни сердца, таких как семейная гиперхолестеринемия, а также оказать определенную (пока не слишком большую) помощь в уточнении риска появления ишемической болезни сердца у лиц без симптомов заболевания при учете совокупности SNP. Поскольку около 20% молодых пациентов с ишемической болезнью сердца имеют неатеросклеротическую причину заболевания, следует обратить особое внимание на поиск таких причин, как употребление кокаина или амфетаминов, алкоголя, пероральных контрацептивов, психосоциальные факторы риска, заболевания соединительной ткани, наследственные тромбофилии, кардиомиопатии, аномалии коронарных артерий. Молодой возраст при инфаркте миокарда указывает на относительно благоприятный краткосрочный прогноз. Однако в долгосрочной перспективе в отсутствие контроля факторов риска вероятность повторных коронарных осложнений и смерти может оказаться высокой. Существуют гендерные различия по исходам ишемической болезни сердца у больных молодого возраста, причина которых в настоящее время не выяснена. Перспективным для определения путей улучшения прогноза у больных этой категории представляется уточнение данных об этиологии, особенностях патогенеза, клинического течения и прогнозирования неблагоприятных исходов в условиях современного лечения заболевания, включая оценку роли дополнительных факторов риска и генетических особенностей пациентов.

Information about the author:

National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Andreenko Elena Yu. – MD, PhD.

E-mail: Elena.Andreenko@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Meshkov A.N. Shcherbakova N.V. Molecular genetic diagnosis of predisposition to the development of coronary heart disease: modern state of the problem. *Cons Medicum* 2016;12:22–26. Russian (Мешков А.Н., Щербакова Н.В. Молекулярно-генетическая диагностика предрасположенности к развитию ишемической болезни сердца: современное состояние проблемы. *Consilium Medicum* 2016;12:22–26.)
2. Dai X., Wiernek S., Evans J.P., Runge M.S. Genetics of coronary artery disease and myocardial infarction. *World J Cardiol* 2016;8 (1):1–23. DOI:10.4330/wjc.v8.i1.1
3. British Heart Foundation. LDLR Database. url: http://www.ucl.ac.uk/ldlr/Current/summary.php?select_db=LDLR&show=sum.
4. Soria L.F., Ludwig E.H., Clarke H.R.G. et al. Association between a specific apolipoprotein B mutation and familial defective apolipoprotein B-100 (genetic disease/cholesterol metabolism). *Genetics* 1989;86:587–591. DOI:10.1073/pnas.86.2.587
5. CARDIoGRAMplusC4D Consortium, Deloukas P., Kanoni S. et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2013;45 (1):25–33. DOI:10.1038/ng.2480
6. Abifadel M., Rabès J.P., Devillers M. et al. Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease. *Hum Mutat* 2009;30 (4):520–529. DOI:10.1002/humu.20882
7. Arca M., Zuliani G., Wilund K. et al. Autosomal recessive hypercholesterolaemia in Sardinia, Italy, and mutations in ARH: A clinical and molecular genetic analysis. *Lancet* 2002;359 (9309):841–847. DOI:10.1016/S0140-6736(02)07955-2
8. Cenarro A., Artieda M., Castillo S. et al. A common variant in the ABCA1 gene is associated with a lower risk for premature coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *J Med Genet* 2003;40 (3):163–168. DOI:1141634 [pii]
9. Zargar S., Wakil S., Mobeirek A.F. et al. Involvement of ATP-binding cassette, subfamily A polymorphism with susceptibility to coronary artery disease. *Biomed reports* 2013;1 (6):883–888. DOI:10.3892/br.2013.163
10. Abd El-Aziz T.A., Mohamed R.H., Hagrass H.A. Increased risk of premature coronary artery disease in Egyptians with abca1 (r219k), cetp (taqib), and lcat (4886c/t) genes polymorphism. *J Clin Lipidol* 2014;8 (4):381–389. DOI:10.1016/j.jacl.2014.06.001
11. Connelly P.W., Maguire G.F., Little J.A. Apolipoprotein CII (St. Michael). Familial apolipoprotein CII deficiency associated with premature vascular disease. *J Clin Invest* 1987;80 (6):1597–1606. DOI:10.1172/JCI113246
12. Kawano M., Kodama K., Inadera H. et al. A case of apolipoprotein C-II deficiency with coronary artery disease. *Clin Exp Med* 2002;2 (1):29–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12049186>.
13. Austin M.A., Hutter C.M., Zimmern R.L., Humphries S.E. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review. *Am J Epidemiol* 2004;160 (5):421–429. DOI:10.1093/aje/kwh237
14. Meshkov A.N., Malyshev P.P., Kuharchuk V.V. Familial hypercholesterolemia in Russia: genetic and phenotypic characteristics. *Ter Arkh* 2009;81 (9):23–28. Russian (Мешков А.Н., Малышев П.П., Кухарчук В.В. Семейная гиперхолестеринемия в России: генетические и фенотипические характеристики. *Терапевтический архив* 2009;81 (9):23–28.)
15. Ershova A.I., Meshkov A.N., Bazhan S.S. et al. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian federation: A substudy of the ESSE-RF. *PLoS One* 2017;12 (7): e0181148. DOI:10.1371/journal.pone.0181148
16. Nikpay M., Goel A., Won H.H. et al. A comprehensive 1000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet* 2015;47 (10):1121–1130. DOI:10.1038/ng.3396
17. Humphries S.E., Yiannakouris N., Talmud P.J. Cardiovascular disease risk prediction using genetic information (gene scores): Is it really informative? *Curr Opin Lipidol* 2008;19 (2):128–132. DOI:10.1097/MOL.0b013e3282f5283e
18. Janssens A.C. J. W., Ioannidis J.P. A., Van Duijn C.M. et al. Strengthening the reporting of Genetic Risk Prediction Studies: The GRIPS statement. *Genet Med* 2011;13 (5):453–456. DOI:10.1097/GIM.0b013e318212fa82
19. Tikkanen E., Havulinna A.S., Palotie A. et al. Genetic risk prediction and a 2-stage risk screening strategy for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33 (9):2261–2266. DOI:10.1161/ATVBAHA.112.301120
20. Hindieh W., Pilote L., Cheema A. et al. Association Between Family History, a Genetic Risk Score, and Severity of Coronary Artery Disease in Patients With Premature Acute Coronary Syndromes. *Arter Thromb Vasc Biol* 2016;36 (6):1286–1292. DOI:10.1161/atvbaha.115.306944
21. Smith J.A., Ware E.B., Middha P. et al. Current Applications of Genetic Risk Scores to Cardiovascular Outcomes and Subclinical Phenotypes. *Curr Epidemiol Reports* 2015;2 (3):180–190. DOI:10.1007/s40471-015-0046-4
22. Pineda J., Marín F., Marco P. et al. Premature coronary artery disease in young (age < 45) subjects: Interactions of lipid profile, thrombophilic and haemostatic markers. *Int J Cardiol* 2009;136 (2). DOI:10.1016/j.ijcard.2008.04.020
23. Meade T.W., Brozovic M., Chakrabarti R.R. et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the northwick park heart study. *Lancet* 1986;328 (8506):533–537. DOI:10.1016/S0140-6736(86)90111-X
24. Thompson S.G., Kienast J., Pyke S.D. et al. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med* 1995;332 (10):635–641. DOI:10.1056/NEJM199503093321003
25. Munkvad S., Gram J., Jespersen J. A depression of active tissue plasminogen activator in plasma characterizes patients with unstable angina pectoris who develop myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990;11 (6):525–528. DOI:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059745
26. Thorelli E., Kaufman R.J., Dahlbäck B. Cleavage of factor V at Arg 506 by activated protein C and the expression of anticoagulant activity of factor V. *Blood* 1999;93 (8):2552–2558. <http://www.bloodjournal.org/content/93/8/2552.abstract>.
27. Mansourati J., Da Costa A., Munier S. et al. Prevalence of factor V Leiden in patients with myocardial infarction and normal coronary angiography. *Thromb Haemost* 2000;83 (6):822–825. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10896232>.
28. Roach R., Helmerhorst F., Lijfering W. et al. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (8):CD011054. DOI:10.1002/14651858.CD011054.pub2
29. Zylberstein D.E., Bengtsson C., Björkelund C. et al. Serum Homocysteine in Relation to Mortality and Morbidity from Coronary Heart Disease: A 24-Year Follow-Up of the Population Study of Women in Gothenburg. *Circulation* 2004;109 (5):601–606. DOI:10.1161/01.CIR.0000112581.96154.EA
30. Coppola A., Davi G., De Stefano V. et al. Homocysteine, coagulation, platelet function, and thrombosis. *Semin Thromb Hemo* 2000;26 (3):243–254. DOI:10.1055/s-2000-8469
31. Manzi S., Meilahn E.N., Rairie J.E. et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: Comparison with the Framingham study. *Am J Epidemiol* 1997;145 (5):408–415. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a009122
32. Bulkley B.H., Roberts W.C. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. A study of 36 necropsy patients. *Am J Med* 1975;58 (2):243–264. DOI:10.1016/0002-9343(75)90575-6
33. Schoenfeld S.R., Kasturi S., Costenbader K.H. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43 (1):77–95. DOI:10.1016/j.semarthrit.2012.12.002

34. Kutom A.H., Gibbs H.R. Myocardial infarction due to intra-coronary thrombi without significant coronary artery disease in systemic lupus erythematosus. *Chest* 1991;100 (2):571–572. DOI:10.1378/chest.100.2.571
35. Noto N., Okada T., Yamasue M. et al. Noninvasive Assessment of the Early Progression of Atherosclerosis in Adolescents With Kawasaki Disease and Coronary Artery Lesions. *Pediatrics* 2001;107 (5):1095–1099. DOI:10.1542/peds.107.5.1095
36. Kato H., Inoue O., Toshima H. et al. Adult coronary artery disease probably due to childhood Kawasaki disease. *Lancet* 1992;340 (8828):1127–1129. DOI:10.1016/0140-6736(92)93152-D
37. Qureshi I., Suri M.F., Guterman L.R., Hopkins L.N. Cocaine use and the likelihood of nonfatal myocardial infarction and stroke: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2001;103 (Mi): 502–506. DOI:10.1161/01.CIR.103.4.502
38. Kloner R., Hale S., Alker K., Rezkalla S. The effects of acute and chronic cocaine use on the heart. *Circulation* 1992;85:407–419. DOI:10.1161/01.CIR.85.2.407
39. Zachariasdóttir S., Risgaard B., Ågesen F.N. et al. Sudden cardiac death and coronary disease in the young: A nationwide cohort study in Denmark. *Int J Cardiol* 2017;236. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.01.118
40. Klein I., Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344 (7):501–509.
41. Yun K.H., Jeong M.H., Oh S.K. et al. Relationship of thyroid stimulating hormone with coronary atherosclerosis in angina patients. *Int J Cardiol* 2007;122 (1):56–60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.11.039>
42. Ochs N., Auer R., Bauer D.C. et al. Meta-analysis: Subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 2008;148 (11):832–845. DOI:10.7326/0003-4819-148-11-200806030-00225
43. Bai M. fu, Gao C. yu, Yang C. et al. Effects of thyroid dysfunction on the severity of coronary artery lesions and its prognosis. *J Cardiol* 2014;64 (6):496–500. DOI:10.1016/j.jjcc.2014.03.009
44. McQuade C., Skugor M., Brennan D.M. et al. Hypothyroidism and Moderate Subclinical Hypothyroidism Are Associated with Increased All-Cause Mortality Independent of Coronary Heart Disease Risk Factors: A PreCIS Database Study. *Thyroid* 2011;21 (8):837–843. DOI:10.1089/thy.2010.0298
45. Jung C. H., Rhee E. J., Shin H. S. et al. Higher Serum Free Thyroxine Levels Are Associated with Coronary Artery Disease. *Endocr J* 2008;55 (5):819–826. DOI: <https://doi.org/10.1507/endocrj.K08E-010>
46. Dhital R., Basnet S., Poudel D.R. Impact of Hypothyroidism on Occurrence and Outcome of Acute Coronary Syndrome from the National Inpatient Sample. *Am J Cardiol* 2017;120 (12):2160–2163. DOI:10.1016/j.amjcard.2017.08.035
47. Kleber F.X., Hauschild T., Schulz A. et al. Epidemiology of Myocardial Infarction Caused by Presumed Paradoxical Embolism via a Patent Foramen Ovale. *Circ J* 2017;81 (10):1484–1489. DOI:10.1253/circj.CJ-16-0995
48. Martin L. D. Saint, Vandhuick O., Guillo P. et al. Premature atherosclerosis in HIV positive patients and cumulated time of exposure to antiretroviral therapy (SHIVA study). *Atherosclerosis* 2006;185 (2):361–367. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2005.06.049
49. Carrizales-Sepúlveda E.F., Ordaz-Farías A., Vera-Pineda R.F.-R.R. Periodontal Disease, Systemic Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. *Hear Lung Circ* 2018; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.05.102>
50. Leng W.D., Zeng X. T., Kwong J. S. H. X. et al. Periodontal disease and risk of 474 coronary heart disease: an updated meta-analysis of prospective cohort 475 studies. *Int J Cardiol* 2015;201:469–412. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.07.087>
51. Cotti E., Zedda A., Deidda M. et al. Endodontic Infection and Endothelial Dysfunction Are Associated with Different Mechanisms in Men and Women. *J Endod* 2015. DOI:10.1016/j.joen.2015.01.037
52. Chang P.P., Ford D.E., Meoni L.A. et al. Anger in Young Men and Subsequent Premature Cardiovascular Disease. *Arch Intern Med* 2002;162 (8):901. DOI:10.1001/archinte.162.8.901
53. McGill H. J., McMahan C., Zieske A. et al. Association of Coronary Heart Disease Risk Factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation* 2000;102 (4):374–379. DOI:10.1161/01.CIR.102.4.374
54. Aronov D.M. Origin of coronary insufficiency in young adults according to clinical and coronarographic studies. *Ter Arkh* 1971; (2):39–45. Russian (Аронов Д.М. О происхождении коронарной недостаточности у лиц молодого возраста по данным клинического и коронарографического исследований. *Тер Арх* 1971; (2):39–45).
55. Choudhury L., Marsh J.D. Myocardial infarction in young patients. *Am J Med* 1999;107 (3):254–261. DOI:10.1016/S0002-9343(99)00218-1
56. Warren E., Thompson I., Vieweg W.V. R. Historic and angiographic features of young adults surviving myocardial infarction. *Chest* 1979;75 (6):667–670.
57. Corrado D., Thiene G., Cocco P., Frescura C. Non-atherosclerotic coronary artery disease and sudden death in the young. *Br Heart J* 1992;68 (6):601–607. http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1025692&tool=pmcentrez&render_type=abstract.
58. Davis J.A., Cecchin F., Jones T.K., Portman M.A. Major coronary artery anomalies in a pediatric population: Incidence and clinical importance. *J Am Coll Cardiol* 2001;37 (2):593–597. DOI:10.1016/S0735-1097(00)01136-0
59. Maron B.J., Carney K.P., Lever H.M. et al. Relationship of race to sudden cardiac death in competitive athletes with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41 (6):974–980. DOI:10.1016/S0735-1097(02)02976-5
60. Eckart R.E., Scoville S.L., Campbell C.L. et al. Sudden death in young adults: A 25-year review of autopsies in military recruits. *Ann Intern Med* 2004;141 (11):829–834. DOI:10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00005
61. Myasnikov R.P., Blagova O.V., Kulikova O.V. et al. Manifestation features of non-compaction cardiomyopathy. *Kardiovaskulyarnaya Ter i Profil* 2015;14 (5): 78–82. Russian (Мясников Р.П., Благова О.В., Куликова О.В. и др. Особенности манифестации некомпактной кардиомиопатии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2015;14 (5): 78–82.)
62. Myasnikov R. P., Kulikova O.V., Shirobokih O.E. et al. Thrombotic complications in patients with left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Profil Med* 2016;19 (2):59–60. Russian (Мясников Р.П., Куликова О.В., Широких О.Е. и др. Тромбоэмболические осложнения у пациентов с некомпактной кардиомиопатией левого желудочка. *Профилактическая медицина* 2016;19 (2):59–60.)
63. Myasnikov R.P., Kulikova O.V., Harlap M.S. et al. Left ventricular noncompaction: secondary prevention of thrombotic complications. *Profil Med* 2016;19:59–60. Russian (Мясников Р.П., Куликова О.В., Харлап М.С. и др. Некомпактный миокард левого желудочка: вторичная профилактика тромбоэмболических осложнений. *Профилактическая медицина* 2016;19:59–60.)
64. Pasupathy S., Air T., Dreyer R.P. et al. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation* 2015;131 (10):861–870. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201
65. Saw J., Aymong E., Mancini G.B. et al. Nonatherosclerotic coronary artery disease in young women. *Can J Cardiol* 2014;30 (7):814–819. DOI:10.1016/j.cjca.2014.01.011 [doi]
66. Tweet M.S., Hayes S.N., Pitta S.R. et al. Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation* 2012;126 (5):579–588. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105718
67. Roth A., Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *Ann Intern Med* 1996;125 (9):751–762. DOI:10.1016/S0140-6736(05)60436-9

68. Elkayam U., Jalnapurkar S., Barakkat M.N. et al. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: A review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation* 2014;129(16):1695–1702. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002054
69. Kaski J. C., Crea F., Meran D. et al. Local coronary supersensitivity to diverse vasoconstrictive stimuli in patients with variant angina. *Circulation* 1986;74 (6):1255–1265. DOI:10.1161/01. CIR. 74.6.1255
70. Aronov D.M. Coronary insufficiency by facies juvenile age. *Cardiologia* 1968; 11:150–159. DOI: Russian (Аронов Д.М. Коронарная недостаточность у лиц молодого возраста. *Кардиология* 1968; 11:150–159.)
71. Emire Seyahi. Takayasu arteritis: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2017;51–56. DOI:10.1097/BOR. 0000000000000343
72. Orbe C.L., Gallego g. L., Sorbino N. et al. Acute myocardial infarction after blunt chest trauma in young people: Need for prompt intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 1991;24 (3):182–185. DOI: <https://doi.org/10.1002/ccd.1810240309>
73. Aronov D.M., Nikolaeva L.F. Peculiarities of the course of myocardial infarct as a function of age. *Clin Med* 1967;11:142–146. Russian (Аронов Д.М., Николаева Л.Ф. Особенности течения инфаркта миокарда в зависимости от возраста. *Клиническая медицина* 1967;11:142–146.)
74. Aronov D.M. Focal lesions of the myocardium in young persons in significant physical overexertion. *Cardiologia* 1968;9:72–76. Russian (Аронов Д.М. Очаговые поражения миокарда у молодых лиц при значительном физическом напряжении. *Кардиология* 1968;9:72–76.)
75. Doughty M., Mehta R., Bruckman D. et al. Acute myocardial infarction in the young – The University of Michigan experience. *Am Heart J* 2002;143 (1):56–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1067/mhj.2002.120300>
76. Chen L., Chester M., Kaski J. C. Clinical factors and angiographic features associated with premature coronary artery disease. *Chest* 1995;108 (2):364–369. DOI:10.1378/chest.108.2.364
77. Fournier J.A., Sanchez A., Quero J. et al. Myocardial Infarction in Men Aged 40 Years or Less: A Prospective Clinical-Angiographic Study. *Clin Cardiol* 1996;19:631–636. DOI:10.1002/clc.4960190809
78. Klein L.W., Agarwal J.B., Herlich M.B. et al. Prognosis of symptomatic coronary artery disease in young adults aged 40 years or less. *Am J Cardiol* 1987;60 (16):1269–1272. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(87\)90606-0](https://doi.org/10.1016/0002-9149(87)90606-0)
79. Nadia A. Khan, Stella S. Daskalopoulou, Igor Karp et al. Sex Differences in Acute Coronary Syndrome Symptom Presentation in Young Patients. *JAMA Intern Med* 2013;173 (20):1863–1871. DOI:10.1001/jamainternmed.2013.10149
80. Sarda L., Colin P., Boccara F. et al. Myocarditis in patients with clinical presentation of myocardial infarction and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 2001;37 (3):786–792. DOI:10.1016/S0735-1097(00)01201-8
81. Tornvall P., Gerbaud E., Behaghel A. et al. A meta-analysis of individual data regarding prevalence and risk markers for myocarditis and infarction determined by cardiac magnetic resonance imaging in myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2015;241 (1):87–91. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.816
82. Caforio A.L. P., Pankuweit S., Arbustini E. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34 (33):2636–2648. DOI:10.1093/eurheartj/eh210
83. Cole J. H., Miller J. I., Sperling L. S., Weintraub W. S. Long-term follow-up of coronary artery disease presenting in young adults. *J Am Coll Cardiol* 2003;41 (4):521–528. DOI:10.1016/S0735-1097(02)02862-0
84. Berenson G. S., Srinivasan S. R., Bao W. et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998;338 (23):1650–1656. DOI:10.1056/NEJM199806043382302
85. Moccetti T., Malacrida R., Pasotti E. et al. Epidemiologic variables and outcome of 1972 young patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 database. *Arch Intern Med* 1997;157 (8):865–869. DOI:10.1001/archinte.157.8.865
86. Fullhaas J. U., Rickenbacher P., Pfisterer M., Ritz R. Long-term prognosis of young patients after myocardial infarction in the thrombolytic era. *Clin Cardiol* 1997;20 (UNITED STATES PT-Comparative Study PT-Journal Article LG-English DC-19980203 OVID MEDLINE UP 20151216):993–998.
87. Hoit B. D., Gilpin E. A., Henning H. et al. Myocardial infarction in young patients: An analysis by age subsets. *Circulation* 1986;74 (4):712–721. DOI:10.1161/01. CIR. 74.4.712
88. Porter A., Wurzel M., Ben-Gal T. et al. Long-term prognosis of 210 patients who underwent coronary angiography before 40 years of age. *Am J Cardio* 1998;81 (9):1168–1170. DOI:10.1016/S0002-9149(98)00087-3
89. Zimmerman F. H., Cameron A., Fisher L. D., Ng G. Myocardial infarction in young adults: Angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry). *J Am Coll Cardiol* 1995;26 (3):654–661. DOI:10.1016/0735-1097(95)00254-2
90. Malmberg K., Båvenholm P., Hamsten A. Clinical and biochemical factors associated with prognosis after myocardial infarction at a young age. *J Am Coll Cardiol* 1994;24 (3):592–599. DOI:0735-1097(94)90002-7 [pii]
91. Konishi H., Miyauchi K., Kasai T. et al. Long-term prognosis and clinical characteristics of young adults (≤40 years old) who underwent percutaneous coronary intervention. *J Cardiol* 2014;64 (3):171–174. DOI:10.1016/j.jjcc.2013.12.005
92. Dreyer R. P., Wang Y., Strait K. M. et al. Gender differences in the trajectory of recovery in health status among young patients with acute myocardial infarction: Results from the variation in recovery: Role of gender on outcomes of young AMI patients (VIRGO) study. *Circulation* 2015;131 (22):1971–1980. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014503
93. Vaccarino V., Badimon L., Corti R. et al. Presentation, management, and outcomes of ischaemic heart disease in women. *Nat Rev Cardiol* 2013;10 (9):508–518. DOI:10.1038/nrcardio.2013.93
94. Radovanovic D., Erne P., Urban P. et al. Gender differences in management and outcomes in patients with acute coronary syndromes: results on 20,290 patients from the AMIS Plus Registry. *Heart* 2007;93:1369–1375. DOI:10.1136/hrt.2006.106781
95. Vaccarino V. Sex Differences in Health Status After Coronary Artery Bypass Surgery. *Circulation* 2003;108 (21):2642–2647. DOI:10.1161/01. CIR. 0000097117.28614. D8
96. Jneid H., Fonarow G. C., Cannon C. P. et al. Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation* 2008;118 (25):2803–2810. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.789800
97. Abramson J. L., Veledar E., Weintraub W. S., Vaccarino V. Association between gender and in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention according to age. *Am J Cardiol* 2003;91 (8):968–971. DOI:10.1016/S0002-9149(03)00114-0
98. Njølstad I., Arnesen E., Lund-Larsen P. G. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction: A 12-year follow-up of the Finnmark study. *Circulation* 1996;93 (3):450–456. DOI:10.1161/01. CIR. 93.3.450
99. Canto J. G., Rogers W. J., Goldberg R. J. et al. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *JAMA – J Am Med Assoc* 2012;307 (8):813–822. DOI:10.1001/jama.2012.199

Поступила 25.05.18 (Received 25.05.18)