

Пономаренко И. В.¹, Сукманова И. А.²

¹ – КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», 656055, Алтайский край, Барнаул, ул. Малахова, д. 46,

² – ФГБОУ ВО «АГМУ» МЗ РФ, 656038, Алтайский край, Барнаул, пр-кт Ленина, д. 40

ТРАДИЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА И ГЕННЫЕ МУТАЦИИ ТРОМБОЗА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, факторы риска, молодой возраст

Ссылка для цитирования: Пономаренко И. В., Сукманова И. А. Традиционные факторы риска и генные мутации тромбоза, ассоциированные с острым коронарным синдромом у пациентов молодого возраста. Кардиология. 2018;59(1S):19–24

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение роли традиционных ФР и генных полиморфизмов в развитии ОКС у пациентов молодого возраста. **Материалы и методы.** В исследование включено 299 пациентов с подтвержденным диагнозом ОКС в возрасте от 25 до 44 лет, находившихся на лечении в отделении острого ИМ КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер» за период с 2012 по 2017 г. Средний возраст пациентов с ОКС составил $40,3 \pm 0,2$ года. Группу контроля составили 53 практически здоровых добровольца в возрасте от 25 до 44 лет, средний возраст $39,94 \pm 0,79$ года. Пациенты из группы контроля сопутствующих заболеваний не имели. По результатам нагрузочных проб данных за наличие ИБС в контрольной группе не получено. У всех пациентов оценены традиционные ФР, проведены стандартные общеклинические и биохимические исследования с определением показателей липидного обмена, уровня глюкозы натощак, выполнены электрокардиография, ЭхоКГ, коронароангиография, измерены рост и вес с расчетом ИМТ. У 116 пациентов из группы с ОКС и 53 человек контрольной группы методом полимеразной цепной реакции оценены генетические полиморфизмы FII G20210A, FV G1691A, MTHFR C677T. **Результаты.** На основании многофакторного статистического анализа ФР у пациентов с ОКС молодого возраста с использованием бинарной логистической регрессии были определены наиболее значимые совокупности ФР, связанные с ОКС. Данной совокупностью ФР оказались повышение уровня липопротеидов низкой плотности, снижение уровня липопротеидов высокой плотности, курение, гомозиготность по полиморфизму гена, кодирующего метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR), наследственность в сочетании с курением, наследственность в сочетании с гомозиготностью по полиморфизму гена фактора свертывания V, наследственность в сочетании с гомозиготностью по полиморфизму гена MTHFR, наследственность в комбинации с курением и гомозиготностью по полиморфизму гена MTHFR. **Заключение.** Возможность прогнозировать риск развития ССЗ у лиц молодого возраста на основе традиционных ФР, половина из которых являются модифицируемыми, а также изучение «новых» ФР открывает новые перспективы в формировании стратегического подхода к ведению молодых пациентов при наличии высокого риска.

Ponomarenko I. V.¹, Sukmanova I. A.²

¹ – Altai regional cardiological dispensary, Malakhov street 46, Barnaul, Altai Territory 656055,

² – Altai State Medical University, Prospekt Lenina 40, Barnaul, Altai Territory 656038

THROMBOSIS RISK FACTORS AND GENE MUTATIONS IN YOUNG AGE PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Keywords: acute coronary syndrome, myocardial infarction, risk factors, young age

For citation: Ponomarenko I. V., Sukmanova I. A. Thrombosis risk factors and gene mutations in young age patients with acute coronary syndrome. Kardiologiia. 2019;59(1S):19–24

SUMMARY

Goal of research. Study the role of thrombosis risk factors and polymorphisms in genes in young age patients with acute coronary syndrome (ACS). **Materials and methods.** The study included 299 patients of age 25 to 44 years old with ACS were treated from 2012 to 2017 at the department of myocardial infarction 1st KGBUZ Altai regional cardiological clinic. The middle age of patients with ACS was 40.3 ± 0.2 years. The control group included of 53 apparently healthy volunteers aged from 25 to 44 years old, the average age those patients was 39.94 ± 0.79 years. Also, those patients hadn't any comorbid conditions. The control group hadn't any data of ischemic heart disease by the results of exercise tolerance tests. All patients had standard clinical, anamnestic, biochemical tests, lipid profile, fasting plasma glucose, electrocardiogram, echocardiography and coronarangiography, also they were determined growth and weight with body-weight index. 116 patients from the ACS group and 53 patients from the control group had screening of polymerase chain reaction for determine polymorphism of the FII genes G20210-A, FV G1691-A, and MTHFR C677-T. **Results.** We identified the most significant sets of risk factors associated with ACS in young age patients based on our multifactorial statistical analysis with binary logistic regression. This combination of risk factors was: increased levels of low-density lipoproteins, decreased levels of high-density lipoproteins, smoking, existence of MTHFR homozygous polymorphism, heredity in combination with smoking, FV homozygote, MTHFR homozygote, smoking with MTHFR-homozygote. **Conclusion.** The ability predicting the risk of developing cardiovascular disease in young people based on traditional risk factors, partly modifiable, as well as the researching of "new" risk factors, opens up new opportunities for developing a clinical approach of treating young patients with high risk of ACS.

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться основной причиной преждевременной смертности [1]. В настоящее время все чаще ИМ развивается у молодых лиц, трудоспособного возраста [2]. Считается, что у большинства пациентов, перенесших ИМ в молодом возрасте, имеется хотя бы один идентифицируемый сердечно-сосудистый ФР [3, 4]. Однако классические ФР развития атеросклероза не могут полностью объяснить развитие сердечно-сосудистых осложнений у лиц молодого возраста. Не так давно выделена группа так называемых «новых» ФР, к которым прежде всего относят полиморфизмы в генах. Если взаимосвязь факторов окружающей среды и ИБС достаточно хорошо известны, то значение генетических маркеров изучено не в полной мере [5]. Так, например, согласно последним исследованиям наблюдается связь между ИБС и полиморфизмами в генах, кодирующих факторы свертывания крови, ингибиторы тканевого активатора плазминогена I типа (PAI-I), фибринолитические факторы и рецепторы тромбоцитарных мембран [5]. Особое внимание среди большого числа генов-кандидатов привлекают полиморфные варианты генов FII (FII) и V (FV) факторов свертывания крови, гена, кодирующего метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR) (особенно его однонуклеотидный полиморфизм C677T), ассоциированные с развитием ССЗ, которые могли являться ФР ОКС. Однако данные о роли полиморфизмов в генах FII, FV, MTHFR в развитии артериальной патологии противоречивы [6–8].

Таким образом, изучение ФР и полиморфизмов в генах, ассоциированных с развитием ОКС у пациентов молодого возраста, является актуальным для улучшения ранней диагностики, разработки и внедрения профилактических программ у данной категории пациентов.

Цель исследования – изучение роли традиционных ФР и полиморфизмов в генах в развитии ОКС у пациентов молодого возраста.

Материалы и методы

Проведение настоящего клинического исследования было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «АГМУ» Минздрава России и КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер». Перед включением пациента в исследование было подписано информированное согласие. В исследование включено 299 пациентов с подтвержденным диагнозом ОКС в возрасте от 25 до 44 лет, находившихся на лечении в отделении острого ИМ КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер» за период с 2012 по 2017 г. Средний возраст пациентов с ОКС составил $40,3 \pm 0,2$ года.

Критерии включения: возраст 25-44 года; подтвержденный диагноз ИМ с или без признаков атеросклеро-

тического поражения коронарных артерий. Критерии исключения: лица, отказавшиеся принять участие в исследовании, клинически значимая сопутствующая патология (некоронарогенные заболевания миокарда, сопутствующие хронические заболевания в фазе обострения или неполной ремиссии, системные заболевания, острые воспалительные процессы, злокачественные новообразования).

Группу контроля составили 53 здоровых добровольца в возрасте от 25 до 44 лет, средний возраст $39,94 \pm 0,79$ года. По результатам нагрузочных проб данных за наличие ИБС в контрольной группе не получено. У всех пациентов оценены традиционные ФР, выполнены стандартные общеклинические и биохимические исследования с определением показателей липидного обмена, уровня глюкозы натощак. Кроме электрокардиографии в 12 отведениях, всем пациентам проведено ЭхоКГ исследование на аппарате Toshiba UTSHI9C, коронароангиография на аппарате GeneralElectric для определения степени поражения коронарных артерий и возможного проведения чрескожного коронарного вмешательства, измерены рост и вес с расчетом ИМТ. У 116 пациентов из группы с ОКС и 53 человек контрольной группы оценены полиморфизмы в генах FII G20210A, FV G1691A, MTHFR C677T ампли. Выделение геномной ДНК осуществляли из размороженной венозной крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме «реального времени» путем дискриминации аллелей с помощью TaqMan-зондов на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad) с использованием праймеров и зондов, синтезированных компанией «Синтол» (Москва).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ Statistica 10Rus и MS Excel 2007. Значения непрерывных величин представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее арифметическое и m – стандартная ошибка среднего. В случаях нормального распределения, а также равенства выборочных дисперсий для сравнения выборок использовали t-критерий Стьюдента. Для сравнения связанных выборок использовали парный t-критерий Стьюдента. В случае распределений, не соответствующих нормальному закону, а также при неравенстве дисперсий использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения частот качественных признаков использовали критерий Пирсона χ^2 . Для выявления ФР развития ОКС использовали бинарный логистический регрессионный анализ. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующим $p < 0,05$.

Таблица 1. Основные показатели липидного обмена у пациентов с ОКС и здоровых добровольцев

Наименование показателя	Группа с ОКС (n=299)	Группа контроля (n=53)	p
Общий ХС, ммоль/л	6,29±0,19	4,44±0,12	0,001
ТГ, ммоль/л	2,35±0,10	1,88±0,31	0,085
ЛПНП, ммоль/л	3,14±0,07	2,04±0,14	0,001
ЛПВП, ммоль/л	0,97±0,02	1,27±0,06	0,001

Результаты

Среди пациентов основной группы у 230 (76,9%) был диагностирован острый ИМ, у 69 (23,1%) – нестабильная стенокардия. ИМ с подъемом сегмента ST выявлен у 141 (61%) пациента, ИМ без подъема сегмента ST – у 89 (39%).

У пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST тромболитическая терапия проведена в 56 (39,7%) случаях, первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) – в 112 (79,4%). Фармакоинвазивная стратегия реализована у 54 (38, %) пациентов. При ИМ без подъема сегмента ST ЧКВ выполнено у 85 (53,8%) пациентов в сроки до 24 часов. Всего ЧКВ выполнено 197 (65,9%) пациентам с ОКС. По результатам коронароангиографии атеросклеротическое поражение коронарных артерий выявлено у 265 (88,6%) пациентов, у 20 (6,7%) пациентов атеросклеротического поражения коронарного русла не выявлено. Значительно реже при ангиографии определялся тромбоз – в 12 (4%) случаях и всего в 2 (0,7%) случаях выявлен спазм инфаркт-связанной артерии.

Из поступивших за 5 лет в стационар 299 пациентов с ОКС молодого возраста большинство – 259 (86,6%) были мужчинами, что оказалось в 6 раз больше, чем число женщин – 40 (13,4%). Пациенты с ОКС и здоровые добровольцы не различались по частоте семейного анамнеза ранних ССЗ (30 и 28,3%, $p=0,920$). Курильщики в группе пациентов с ОКС было больше, чем в группе контроля (74,5 и 32%, $p<0,001$). Также у пациентов основной группы был выше ИМТ ($29,0\pm0,52$ и $25,96\pm0,56$ кг/м², $p=0,001$). Более половины (65,6%) молодых лиц с ОКС имели избыточную массу тела, в контрольной группе таких пациентов было меньше (35,8%), $p<0,001$. У 89 (29,7%) больных с ОКС выявлено ожирение I степени, у 20 (6,6%) – II степени,

у 8 (2,6%) – III степени, в группе контроля пациентов с ожирением не было. Несмотря на молодой возраст пациентов, большинство (n=191, 63,8%) имели в анамнезе артериальную гипертензию (АГ), причем АГ 1-й степени диагностирована у 55 (29%) пациентов, 2-й степени – у 48 (25%) и 3-й степени – у 88 (46%) пациентов основной группы. В группе с ОКС нарушения углеводного обмена выявлены у 34 (11,4%) человек, основная доля приходилась на СД 2 типа (n=28, 9,3%), реже встречались СД 1 типа (n=1, 0,3%), нарушение толерантности к углеводам (n=1, 0,3%) и метаболический синдром (n=4, 1,3%) (Рекомендации по диабету, предиабету и ССЗ. EASD/ESC, 2014). В группе контроля ни у одного из пациентов нарушений углеводного обмена не было выявлено. Средний уровень глюкозы крови в группе пациентов с ОКС составил $6,06\pm0,13$ ммоль/л, в контрольной группе – $5,3\pm0,11$ ммоль/л ($p=0,016$).

При сопоставлении параметров липидного обмена выявлено, что в группе пациентов с ОКС гиперхолестеринемия (119 (40%) и 10 (18,9%), $p=0,006$) и гиперТГ [174 (58%) и 7 (13,2%); $p<0,001$] диагностировались чаще, чем в группе контроля. Кроме того, в основной группе было больше, чем в контрольной, пациентов с повышением уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [132 (44%) и 8 (15,1%); $p<0,001$] и сниженным уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [128 (43%) и 6 (11%); $p<0,001$]. У пациентов с ОКС по сравнению с контрольной группой наблюдались более высокие уровни ОХС и ЛПНП, но меньшие значения ЛПВП (табл. 1).

На следующем этапе у 116 пациентов с ОКС и 53 человек контрольной группы были исследованы генетические полиморфизмы FII G20210A, FV G1691A, MTHFR C677T. В данном исследовании мы приняли решение рассматривать аллели FII 20210A, FV 1691A,

Таблица 2. Результаты определения генетических полиморфизмов у пациентов с ОКС и здоровых добровольцев

Наименование показателя	Пациенты с ОКС (n=116)	Группа контроля (n=53)	p
FII G20210A гетерозиготность (G/A), n (%)	17 (14,6)	0	0,004
FII G20210A гомозиготность (A/A), n (%)	4 (3,4)	0	0,310
FV G1691A гетерозиготность (G/A), n (%)	22 (18,9)	2 (7,4)	0,008
FV G1691A гомозиготность (A/A), n (%)	9 (7,7)	0	0,058
MTHFR C677T гетерозиготность (C/T), n (%)	51 (43,9)	12 (22,6)	0,278
MTHFR C677T гомозиготность (T/T), n (%)	12 (12)	14 (26,4)	0,020

Таблица 3. Предварительные параметры логистической регрессии

Предиктор, включенный в уравнение	Весовой коэффициент регрессии (b)	Статистика Вальда (p)
Эмпирическая константа (a)	-1,998	0,235
ИМТ	0,094	0,054
Общий ХС	0,031	0,896
ТГ	-0,104	0,519
ЛПНП	1,311	<0,001
ЛПВП	-2,067	<0,001
Курение	-0,812	<0,001

Таблица 4. Предварительные результаты логистической регрессии

Предиктор, включенный в уравнение	Весовой коэффициент регрессии (b)	Статистика Вальда (p)
Эмпирическая константа (a)	15,27	<0,001
FV-гомозиготность	-0,29	0,611
МТНFR-гомозиготность	3,95	<0,001
Наследственность * Курение	1,73	<0,001
Наследственность * FV-гомозиготность	-3,12	<0,001
Курение * FV-гомозиготность	-3,51	<0,001
Наследственность * МТНFR-гомозиготность	3,38	<0,001
Курение * МТНFR-гомозиготность	-1,07	<0,001
Наследственность * Курение * МТНFR-гомозиготность	0,93	0,002

МТНFR С677Т в качестве мутантных. У 81 (69,8%) пациента с ОКС выявлены генотипы с мутантным аллелем/аллелями в генах, причем один мутантный генотип обнаружен у 62 (53,4%) пациентов, два – у 19 (16,3%) из обследованных пациентов. В контрольной группе мутантные генотипы обнаруживались значительно реже – у 27 (50,9%) человек (p=0,028). В группе ОКС наиболее частым полиморфизмом была МТНFR-гетерозиготность (С/Т), различий между обследуемыми группами по частоте данного полиморфизма не выявлено. МТНFR-гомозиготность (Т/Т) встречалась реже, лишь у 12% пациентов с ОКС, а в контрольной группе данный полиморфизм встречался у половины молодых людей. У пациентов с ОКС полиморфизм в гене FII в гетерозиготной форме (G/A) встречался в 17 (14,6%) случаях, а FII – гомозиготность (A/A) – всего у 4 (3,4%) пациентов. В группе контроля полиморфизмов в генах FII не обнаружено. Предположительно мутантные генотипы FV в группе с ОКС встречались чаще, чем таковые в гене FII. Так, FV – гетерозиготность (G/A) диагностирована у 18,9% пациентов, что больше,

чем в группе без ОКС. У пациентов с ОКС FV-гомозиготность (A/A) была выявлена у 9 (7,7%) человек, в группе контроля полиморфизмов с гомозиготной формой FV не обнаружено (табл. 2). Причем важно отметить, что у пациентов с тромбозом и без атеросклеротического поражения коронарных артерий мутантные генотипы были выявлены в 83,3% случаев.

С целью определения совокупности наиболее значимых ФР, ассоциированных с ОКС у обследуемых пациентов, с помощью метода проверки статистических гипотез относительно равенства средних и долей были отобраны наиболее значимые факторы, показатели которых определяли значимые различия между группой молодых людей с ОКС и контрольной группой здоровых добровольцев с вероятностью нулевой гипотезы p<0,05. В качестве таких факторов были отобраны: статус курения (наличие или отсутствие факта курения), ИМТ, уровни общего ХС, ТГ, ЛПНП и ЛПВП, остальные ФР были исключены ввиду отсутствия значимых различий между пациентами с ОКС и лицами контрольной группы.

На следующем этапе с целью определения степени связи исследуемых ФР с развитием ОКС, с помощью метода бинарной логистической регрессии нами были получены параметры уравнения:

$$y=a_0+b_1x_1+b_2x_2+...+b_nx_n,$$

где y – значение функции логистической регрессии; a – эмпирическая константа; $x_1... x_n$ – значения предикторов (независимых переменных); $b_1... b_n$ – весовые коэффициенты регрессии, расчет которых является задачей логистической регрессии; n – число предикторов.

Результаты анализа показали, что в совокупности исследуемые факторы оказывают статистически значимое влияние ($\chi^2=41,1$; p<0,001) на итоги классификации.

В таблице 3 показаны предварительные параметры уравнения логистической регрессии.

Таким образом, наиболее значимую связь с ОКС при обследовании пациентов молодого возраста показали такие ФР, как повышение ЛПНП, снижение ЛПВП, наличие факта курения, тогда как показатели ИМТ, общего ХС, ТГ были исключены.

Отдельно, также с помощью бинарного логистического регрессионного анализа, был проведен анализ влияния генетических полиморфизмов и их сочетания с традиционными ФР на вероятность развития ОКС. В качестве таких факторов были выбраны: семейный анамнез ранних ССЗ, факт курения, избыточная масса тела, уровни общего ХС, ТГ, ЛПНП, ЛПВП, наличие гетерозиготного генотипа или гомозиготного по мутантному

аллелю: FII G20210A, FV G1691A, MTHFR C677T. Были рассмотрены 2 группы: 1-я (n=116) – пациенты с ОКС, у которых определяли полиморфизмы в генах, и 2-я – контрольная группа (n=53).

Параметры линейного уравнения логистической функции описаны выше. В таблице 4 показаны параметры уравнения логистической регрессии после первого шага анализа.

FV-гомозиготность не оказывала влияния на развитие ОКС. На следующем этапе был проведен пошаговый анализ с исключением незначимых предикторов из расчетов.

Обсуждение

При проведении многочисленных исследований было доказано, что мужской пол выступает независимым фактором риска развития ИБС, особенно в возрастной группе до 45 лет [4, 9, 10]. Действительно, 86,6% из поступивших были мужчины, что оказалось в 6 раз больше, чем доля женщин – 13,4%. По частоте анамнеза ранних ССЗ группы пациентов с ОКС и здоровых добровольцев не различались. Напротив, курильщиков среди пациентов с ОКС оказалось больше (74,5 и 32% соответственно). Ранее доказано, что курение является одним из самых важных модифицируемых ФР у молодых пациентов с ИМ [5, 11]. Средний показатель ИМТ у пациентов с ОКС был выше, чем в группе контроля ($29,0 \pm 0,52$ против $25,96 \pm 0,56$ кг/м², $p=0,001$). Пациентов с избыточной массой тела в общей группе пациентов было больше, чем в группе здоровых (65,5 против 35,8%, $p<0,001$). Как известно, избыточная масса тела и/или ожирение являются независимыми предикторами развития ИМ [3, 10].

В ранее проводимых исследованиях наблюдалась высокая распространенность нарушений липидного обмена у молодых с ИБС по сравнению со старшей возрастной группой [12]. Все виды дислипидемий выявлялись у обследованных пациентов с ОКС практически с одинаковой частотой. При анализе основных показателей липидного обмена обнаружено, что уровни общего ХС, ЛПНП были выше у пациентов с ОКС по сравнению с контролем ($6,29 \pm 0,19$ против $4,44 \pm 0,12$ ммоль/л, $p<0,001$ и $3,14 \pm 0,07$ против $2,04 \pm 0,14$ ммоль/л, $p<0,001$ соответственно). Уровень ЛНВП был ниже, чем в контрольной группе ($0,97 \pm 0,02$ против $1,27 \pm 0,06$ ммоль/л, $p<0,001$). По уровню ТГ значимых различий между исследуемыми группами не выявлено.

Наряду с общеизвестными модифицируемыми и немодифицируемыми ФР у пациентов молодого возраста достаточно часто выявляются генетически обусловленные тромбофилические состояния (69,8%). Статистически значимые различия между исследуемыми группами были при генотипах FII-гетерозиготность [17 (14,6%) против 0%; $p=0,004$] и FV – гетерозиготность (18,9 против 7,4%;

$p=0,008$). Достоверных различий между группами по гомозиготному генотипу не выявлено, что может быть связано с малой выборкой пациентов и определяет необходимость продолжения исследований в данном направлении с целью получения дополнительных данных об ассоциациях гомозиготного генотипа с развитием ОКС.

На основании многофакторного анализа имеющихся ФР у пациентов с ОКС молодого возраста с использованием бинарной логистической регрессии нами были определены наиболее значимые совокупности ФР, связанные с ОКС. Данной совокупностью ФР оказались: повышение уровня ЛПНП ($b=1,361$; $p<0,001$), снижение уровня ЛПВП ($b=-2,386$; $p<0,001$), факт курения ($b=0,830$; $p<0,001$), наличие полиморфизма MTHFR – гомозиготный генотип ($b=3,96$; $p<0,000$), наследственность в сочетании с курением ($b=1,73$; $p<0,000$), наследственность в сочетании с FV-гомозиготностью ($b=1,73$; $p<0,000$), наследственность в сочетании с MTHFR-гомозиготностью ($b=3,37$; $p<0,000$), наследственность в комбинации с курением и MTHFR-гомозиготностью ($b=0,87$; $p<0,002$).

Заключение

Таким образом, вместе с общеизвестными модифицируемыми и немодифицируемыми ФР у пациентов молодого возраста с ОКС достаточно часто выявляются генетически обусловленные тромбофилические состояния. Но на сегодняшний день вклад полиморфизма генов, кодирующих компоненты свертывающей системы крови, в увеличение риска развития ОКС однозначно не определен. Тем не менее, согласно полученным нами данным, ряд традиционных ФР и полиморфизмов в генах показали ассоциации с развитием ОКС: наличие полиморфизма MTHFR – гомозиготный генотип, наследственность в сочетании с курением, наследственность в сочетании с FV-гомозиготностью, наследственность в сочетании с MTHFR-гомозиготностью, наследственность в комбинации с курением и MTHFR-гомозиготностью. В этой связи, наряду с оценкой традиционных ФР в качестве скринингового обследования у пациентов молодого возраста можно рекомендовать исследование полиморфизмов в генах FV G1691A, MTHFR C677T для формирования групп высокого риска развития ОКС, проведения дополнительных доклинических обследований (нагрузочных проб, дуплекса брахиоцефальных артерий) и разработки комплекса профилактических мероприятий.

В дальнейшем необходимы новые исследования по данному направлению с более крупными выборками, которые позволили бы расширить представления о связи вышеуказанных полиморфизмов с развитием ОКС.

Конфликт интересов не заявлен.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Van Camp G. Cardiovascular disease prevention. *Acta Clinica Belgica*. 2014;69(6):407–11. DOI: 10.1179/2295333714Y.0000000069
2. Gupta A, Wang Y, Spertus JA, Geda M, Lorenze N, Nkonde-Price C et al. Trends in Acute Myocardial Infarction in Young Patients and Differences by Sex and Race, 2001 to 2010. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(4):337–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.04.054
3. Agarwal S, Sud K, Thakkar B, Menon V, Jaber WA, Kapadia SR. Changing Trends of Atherosclerotic Risk Factors Among Patients with Acute Myocardial Infarction and Acute Ischemic Stroke. *The American Journal of Cardiology*. 2017;119(10):1532–41. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.02.027
4. Shah N, Kelly A-M, Cox N, Wong C, Soon K. Myocardial Infarction in the “Young”: Risk Factors, Presentation, Management and Prognosis. *Heart, Lung and Circulation*. 2016;25(10):955–60. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.04.015
5. Satra M, Samara M, Wozniak G, Tzavara C, Kontos A, Valotassiou V et al. Sequence variations in the FII, FV, F13A1, FGB and PAI-1 genes are associated with differences in myocardial perfusion. *Pharmacogenomics*. 2011;12(2):195–203. DOI: 10.2217/pgs.10.180
6. Çinier G, Öz A, Tekkesin AI, Hayıroğlu Mİ, Keskin M, Avsar Ş. A Young Male Patient with Multiple Thromboembolisms Associated With Factor V Leiden Mutation. *International Heart Journal*. 2016;57(5):654–6. DOI: 10.1536/ihj.16-004
7. Garakanidze S, Costa E, Bronze-Rocha E, Santos-Silva A, Nikolaishvili G, Nakashidze I et al. Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphism (C677T) as a Risk Factor for Arterial Thrombosis in Georgian Patients. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018;24(7):1061–6. DOI: 10.1177/1076029618757345
8. Бушуева О. Ю., Долженкова Е. М., Иванова Н. В., Рыжаева В. Н., Разинькова Н. С., Полоников А. В. Исследование взаимосвязи полиморфизма C667T гена МТНFR с риском развития ишемической болезни сердца у русских жителей центральной России. *Курский научно-практический вестник. Человек и его здоровье*. 2015;(4):76–80. [Bushueva O. Y., Dolzhenkova E. M., Baryshev A. S., Ivanova N. V., Ryzhaeva V. N., Razinkova N. S., Polonikov A. V. The relationship between polymorphism C667T of the MTHFR gene and ischemic heart disease risk in russian population of Central Russia. *Kursk Scientific and Practical Bulletin “Man and His Health”*. 2015;(4):76-80.]
9. Egiziano G, Akhtari S, Pilote L, Daskalopoulou SS, the GENESIS (GENdEr and Sex Determinants of Cardiovascular Disease) Investigators. Sex differences in young patients with acute myocardial infarction. *Diabetic Medicine*. 2013;30(3):e108–14. DOI: 10.1111/dme.12084
10. Yunyun W, Tong L, Yingwu L, Bojiang L, Yu W, Xiaomin H et al. Analysis of risk factors of ST-segment elevation myocardial infarction in young patients. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2014;14(1). DOI: 10.1186/1471-2261-14-179
11. Sherpa M, Sharma S, Avasthi R. Thrombophilic molecular markers in young patients (<40 years) with coronary artery disease. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 2012;55(3):343. DOI: 10.4103/0377-4929.101741
12. Sinha N, Kumar S, Rai H, Singh N, Kapoor A, Tewari S et al. Patterns and determinants of dyslipidaemia in “Young” versus “Not so Young” patients of coronary artery disease: a multicentric, randomised observational study in northern India. *Indian Heart Journal*. 2012;64(3):229–35. DOI: 10.1016/S0019-4832(12)60078-9

Материал поступил в редакцию 24/07/2018