



Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: новые данные и перспективы дальнейших исследований

С.н.с. Е.Ю. Андрееenko

В.н.с. И.С. Явелов

Отдел клинической кардиологии и молекулярной генетики

ИБС у молодых: терминология

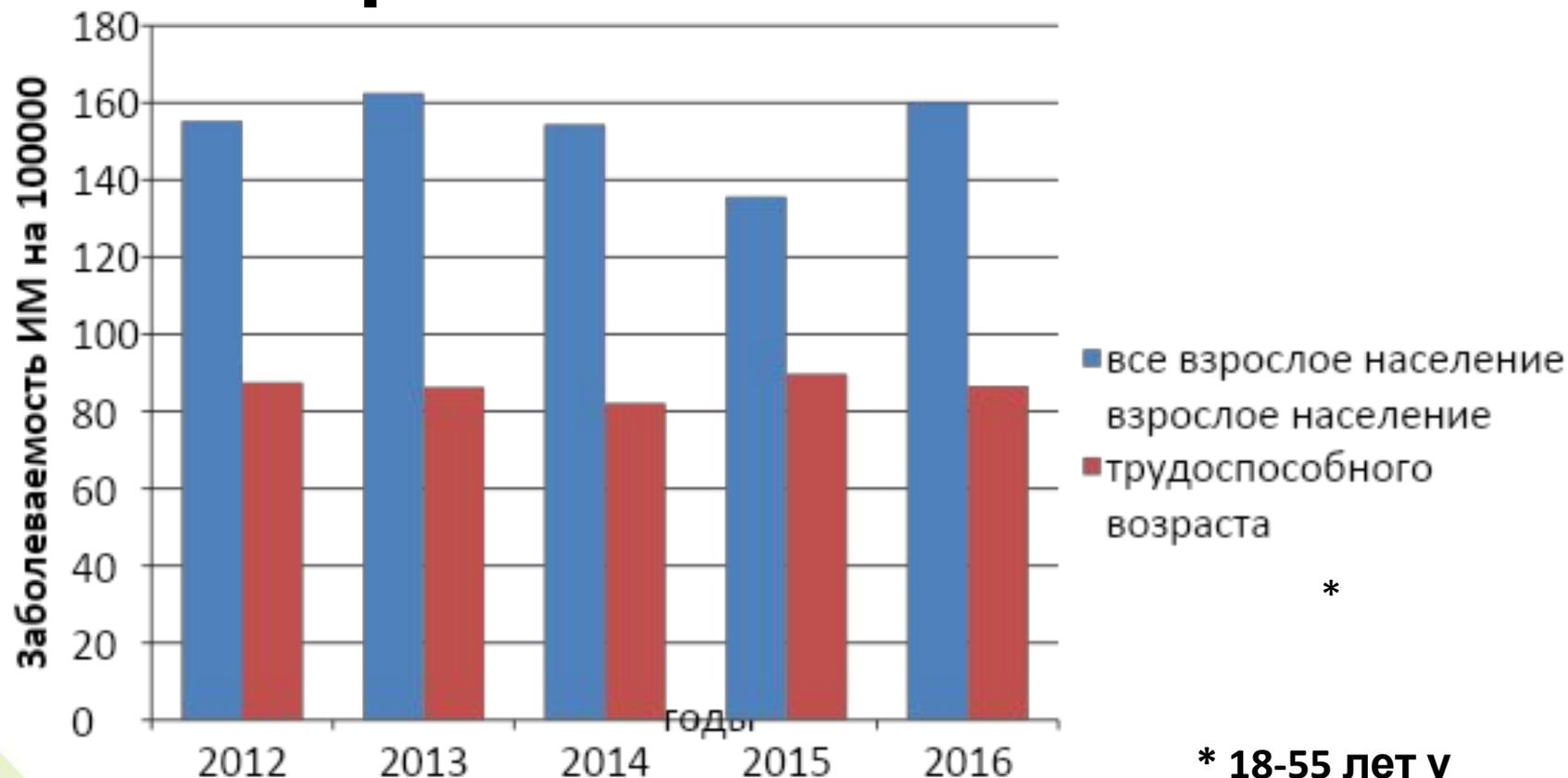
Ранняя (premature) ИБС:

возраст до 55 лет у мужчин, до 65 лет у женщин*

Терминология	Возрастные группы	Ссылки
ИБС в молодом возрасте (Young CAD)	Мужчины < 55 лет Женщины < 65 лет	Otaki <i>et al</i>
	Менее 45 лет	Ericsson <i>et al</i>
	Менее 40 лет	Konishi <i>et al</i>
	15-39 лет	Gupta <i>et al</i>
ИБС в очень молодом возрасте (Very young CAD)	Мужчины < 45 лет Женщины < 55 лет	Otaki <i>et al</i>
	≤ 35 лет	Christus <i>et al</i>
Преждевременное развитие ИБС (Premature CAD)	Менее 60 лет	Genest <i>et al</i>
	Менее 45 лет	Pineda <i>et al</i>
	Мужчины < 45 лет Женщины < 55 лет	Van Loon <i>et al</i>

* 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

Заболееваемость инфарктом миокарда на 100 000 человек взрослого населения РФ



*

* 18-55 лет у
женщин
18-60 лет у
мужчин

Коэффициенты смертности взрослого населения РФ от инфаркта миокарда



Соотношение смертности от ИМ у мужчин и женщин:

в общей группе 1,4-1,5, в трудоспособном возрасте

5,5-6,2

Факторы риска раннего развития

ИБС

Традиционные факторы риска	Дополнительные факторы риска
<ul style="list-style-type: none">• Мужской пол• Курение• Артериальная гипертензия• Сахарный диабет• Дислипидемия• Ожирение• Отягощенная наследственность	<ul style="list-style-type: none">• Генетические факторы риска (моногенные заболевания с высоким риском развития ИБС, однонуклеотидные полиморфизмы)• Липопротеин-а• Повышенный фибриноген• Повышенный Д-димер• Гипергомоцистеинемия• Фактор V Leiden• Антифосфолипидный синдром• Системная красная волчанка• Ревматоидный артрит• Болезнь Kawasaki в детском возрасте• Неспецифический аортоартериит• Гипотиреоз• Оральные контрацептивы• Употребление кокаина• ВИЧ-инфицированные пациенты на ВААР (особенно ингибиторы протеазы)• Открытое овальное окно• Спонтанная диссекция коронарных артерий

Традиционные факторы риска при ранней ИБС

- От 85% до 90% имеют 1 и более традиционных факторов риска ¹
- Частота курящих среди больных ИБС ²:
 - моложе 45 лет от 60% до 90%
 - старше 45 лет от 24% до 56%
- Ожирение чаще встречается у пациентов с ранним развитием ИБС, в частности с ИМ, и является независимым предиктором коронарного атеросклероза в молодом возрасте ^{3,4}

1) Khot U.N. et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. JAMA 2003;

2) Townsend N. et al. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. Eur Heart J 2014

3) Matsis K. et al. Differing Clinical Characteristics Between Young and Older Patients Presenting with Myocardial Infarction Heart, Lung and Circulation 2016

4) McGill HC Jr, et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. Circulation 2002;

ИБС

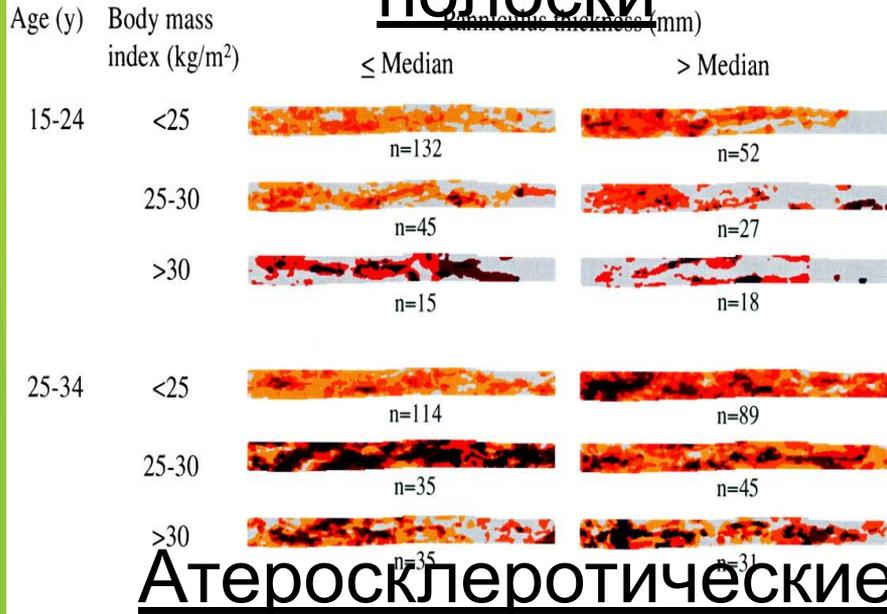
В различных возрастных группах Мета-анализ 14 РКИ (n=122 438)

76 716 ИМспСТ, 35 527 НС/ИМбпСТ, 10 215 ЧКВ

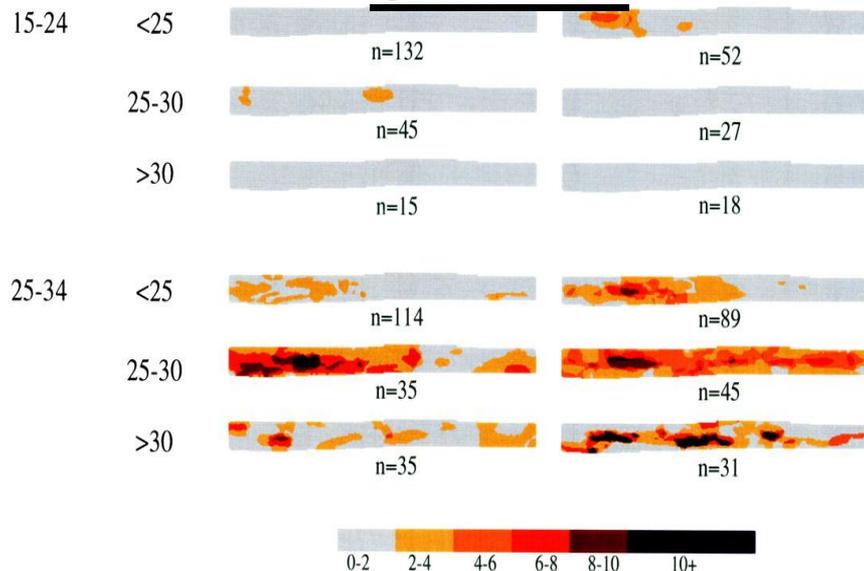
	Age, y									
	≤45		46-55		56-65		66-75		>75	
	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men
Individual Risk Factors										
No.	1623	10 531	4608	21 632	8858	25 666	12 285	22 215	7215	7825
Current smoking →	72.0	71.7†	57.9	58.7†	38.9	39.8†	19.1	23.3	7.9	11.8
Diabetes →	17.8	7.4	19.7	12.1	24.1	16.9	25.2	19.2	22.0	18.4
Hyperlipidemia	33.2	37.0‡	41.0	38.5‡	45.0	36.3	42.2	30.7	29.1	20.4
Hypertension →	37.1	25.3	46.8	33.6	54.6	40.5	60.1	45.1	60.2	43.1
Total No. of Risk Factors										
No. with complete data	1569	10 251	4453	20 996	8524	24 817	11 807	21 411	6885	7485
No. of risk factors										
0	9.4	11.4	10.7	13.3	12.0	18.4	15.8	24.6	23.3	35.5
1	41.9	48.0	35.5	44.4	34.5	41.8	36.4	41.5	41.7	40.7
2	30.8	29.8	35.1	30.1	34.7	29.2	34.6	26.0	28.1	19.3
3	15.2	9.9	16.3	10.8	16.7	9.5	12.4	7.4	6.7	4.2
4	2.7	0.9	2.5	1.3	2.0	1.1	0.8	0.6	0.2	0.2

Жировые

ПОЛОСКИ



бляшки



Исследование патологических детерминант атеросклероза у молодых (PDAY)

Аутопсии 3000 человек в возрасте 15-34 лет, умерших не от кардиологических причин

Факторы риска и смерть от ИБС в различных возрастных группах

Проспективное когортное исследование

(наблюдение 20 лет)

11016 мужчин 18-39 лет и 8955 мужчин 40-59 лет

(исключены больные ИБС и сахарного диабета)

Фактор риска	Относительный риск (95% CI)		P
	Мужчины (18-39 лет)	Мужчины (40-59 лет)	
Возраст (каждые 6 лет)	1,63 (1,3 – 2,04)	1,60 (1,47 – 1,75)	> 0,2
Холестерин (каждые 1,04 ммоль/л)	1,92 (1,64 – 2,24)	1,18 (1,12 – 1,25)	< 0,01
Систолическое АД (каждые 20 мм рт.ст.)	1,32 (1,07 – 1,64)	1,29 (1,20 – 1,38)	> 0,2
Диастолическое АД (каждые 10 мм рт.ст.)	1,20 (1,02 – 1,42)	1,26 (1,18 – 1,33)	> 0,2
Количество сигарет в день (каждые 10 сигарет)	1,36 (1,21 – 1,52)	1,25 (1,19 – 1,31)	0,17
ИМТ (каждые 4 кг/м ²)	1,01 (0,82 – 1,23)	1,04 (0,96 – 1,13)	> 0,2

Отягощенная наследственность при ранней ИБС

Частота отягощенной наследственности
среди больных ИБС:

- у больных с ранней ИБС от 41% до
64%

- у больных старшего возраста от 12% до
43%

Hoit BD, et al. Myocardial infarction in young patients: an analysis by age subsets. Circulation 1986

Zimmerman FH et al. Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry). J Am Coll Cardiol 1995;

Международный проспективный регистр CONFIRM

Из 27 125 человек, которым была выполнена МСКТ коронарных артерий, 6 308 мужчин <55 лет и женщин <65 без ранее диагностированной ИБС наблюдались в течение 3 лет

Предикторы стенозирующего атеросклероза по МСКТ

Variable	Odds Ratio	95% Confidence interval	p Value
Age	1.07	1.05–1.08	<0.001
Male gender	2.56	2.03–3.21	<0.001
Hypertension	1.51	1.24–1.82	<0.001
Diabetes	1.74	1.36–2.22	<0.001
Dyslipidemia	1.61	1.31–1.96	<0.001
Current smoking	1.71	1.37–2.13	<0.001
FH of CAD	1,71	1.42–2.07	<0.001

Предикторы развития ИМ

Variable	HR	95% CI	p Value
Age	1.03	0.99–1.08	0.14
Male gender	1.08	0.53–2.22	0.83
Hypertension	1.26	0.67–2.35	0.48
Diabetes	1.46	0.63–3.37	0.38
Dyslipidemia	0.86	0.46–1.60	0.63
Current smoking	1.68	0.84–3.38	0.14
FH of CAD	2,60	1.41–4.79	0.002

Смерть от ИБС в исследовании

Близнецы – мужчин 3298, женщин 4012

Дизиготные – мужчин 5964, женщин 7730

(наблюдение 26 лет)

VARIABLE	RELATIVE HAZARD (95% CI)*	
	MEN	WOMEN†
Age at death		
Monozygotic twins		
36–55 yr	8.1 (2.7–24.5)	15.0 (7.1–31.9)‡
56–65 yr	6.0 (3.3–10.8)‡	
66–75 yr	3.8 (2.5–6.0)‡	3.8 (2.2–6.7)‡
76–85 yr	2.1 (1.4–3.2)	2.3 (1.5–3.6)
≥86 yr	0.9 (0.4–2.1)	1.2 (0.5–2.5)
Dizygotic twins		
36–55 yr	3.8 (1.4–10.5)	2.6 (1.0–7.1)
56–65 yr	2.5 (1.6–4.0)	
66–75 yr	1.7 (1.3–2.3)	1.8 (1.2–2.8)
76–85 yr	1.6 (1.2–2.3)	1.4 (1.0–2.0)
≥86 yr	0.7 (0.3–1.6)	1.0 (0.6–1.7)

Генетические факторы риска ИБС

1. Моногенные:

- Семейная гиперхолестеринемия (LDLR, APO B, PCSK9 – доминантный тип наследования, LDLRAP1 – рецессивный тип наследования)
- APO E
- APO CII
- LPL

2. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs)

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – самое частое аутосомно-доминантное заболевание



Распространенность СГХС в российской популяции

(субисследование ЭССЕ-РФ по данным трех регионов:
Тюменская область, Кемеровская область, Приморский край)

0,8% (1:125)

**(пациенты с определенной и вероятной
СГХС)**



**1 100 000 случаев в
России**

Однонуклеотидные полиморфизмы

The CARDIoGRAMplusC4D Consortium, 2013 г.

- данные из исследований геномных ассоциаций на 63 746 пациентах с ИБС и 130 681 без ИБС
- 104 однонуклеотидных полиморфизма из 46 генных локусов, независимо ассоциированных с ИБС

The 1000 Genomes Project, 2015 г.

- 60 801 пациента с ИБС и 123 504 больных без ИБС
- 202 однонуклеотидных полиморфизма в 109 генных локусах, ассоциированных с развитием ИБС

Самые сильные ассоциированные с факторами риска локусы

Локус	SNP	Аллель	Ассоциированные заболевания	OR	HR _{MI}	HR _{CAD}	Ассоциация с факторами риска
SORT1-CELSR2-PSRC1	rs599839	A (0.78)	Myocardial infarction or coronary revascularization	1.29	0.83	0.88	TC, LDLc
АpoE-АpoC1	rs2075650	C (0.10)	Dyslipidemia and coronary artery disease	1.14	1.28	1.04	↑TG, ↑TC, ↓HDLc, ↑LDLc
COL4A1/A2	rs4773144	G (0.44)	Coronary artery disease	1.07	0.92	0.94	↑ HDLc
MIA3	rs17464857	C (0.72)	Early-onset myocardial infarction	1.14	1.01	0.86	
PCSK9	rs11206510	T (0.81)	Early-onset myocardial infarction	1.15	0.98	1.00	↑TC, ↑LDLc
PPAP2B	rs17114036	A (0.91)	Coronary artery disease	1.17	1.39	0.93	
CYP17A1-CNNM2-NT5C2	rs12413409	G (0.89)	Coronary artery disease	1.12	1.65	1.21	Systolic blood pressure, intracranial aneurisms, BMI, waist-to-hip ratio
KIAA1462	rs2505083	C (0.43)	Myocardial infarction/ Coronary artery disease	1.15	0.99	1.01	Non-alcoholic fatty liver disease
CXCL12	rs501120	A (0.83)	Myocardial infarction or coronary revascularization	1.33	0.85	0.88	
LIPA	rs1412444	T (0.37)	Coronary artery disease	1.09	0.90	0.95	Systolic blood pressure
DYNC2H1/PDGFDF	rs974819	T (0.22)	Coronary artery disease	1.07	1.05	1.18	
ZNF259/APOA5-A4-C3-A1	rs9326246	G (0.13)	Coronary artery disease	1.07	1.21	1.17	↑TG, ↑TC, ↓HDLc, ↑LDLc,
SH2B3	rs3184504	T (0.44)	Myocardial infarction	1.13	0.89	0.89	Hypertension, LDLc
RAI1-PEMT-RASD1	rs12936587	G (0.59)	Coronary artery disease	1.06	0.88	0.86	
HHIPL1	rs2895811	C (0.43)	Coronary artery disease	1.07	1.33	1.17	
ADAMTS7 –RPL21P116	rs3825807	T (0.58)	Coronary artery disease	1.08	1.06	1.00	

Самые значимые единичные варианты

ПОЛИМОРФИЗМЫ

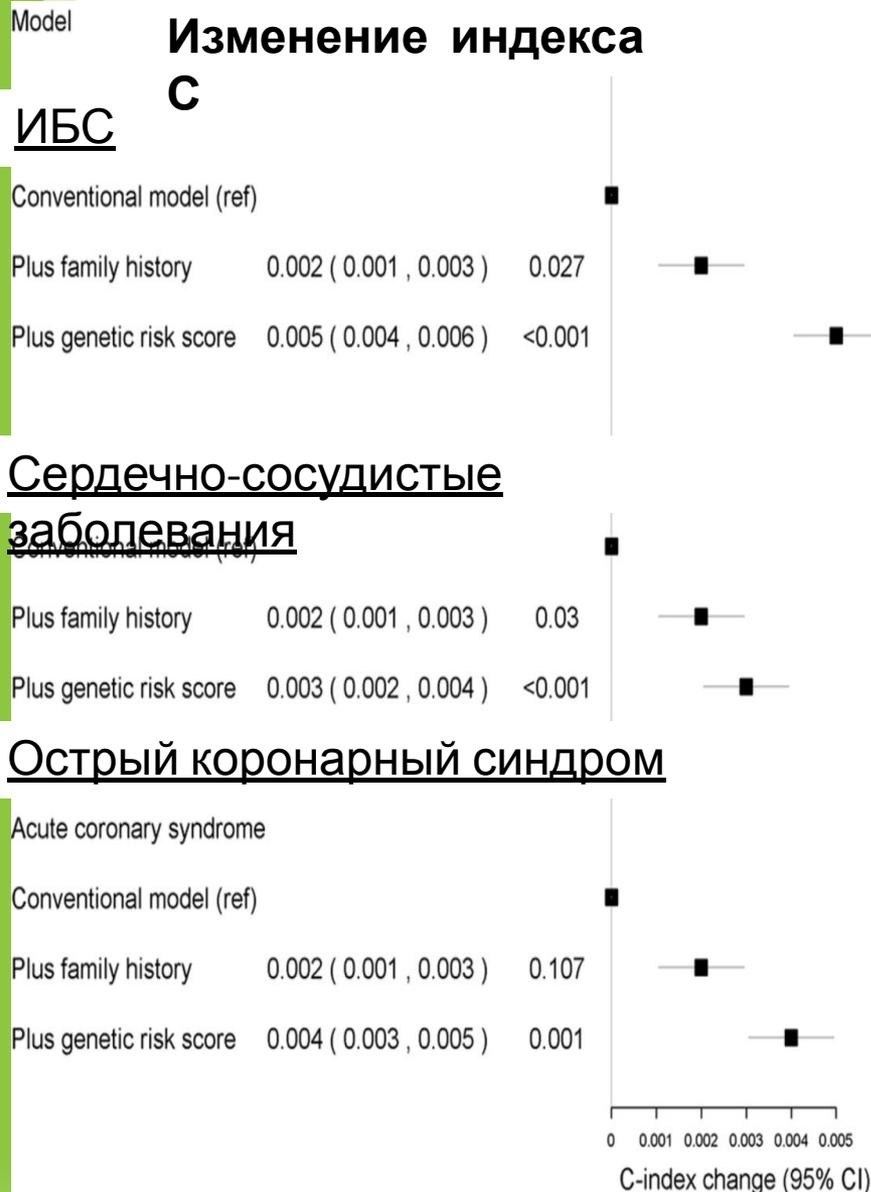
Локус	SNP	Аллель	Ассоциация с болезнью	HR _{CAD}	HR _{CAD}	HR _{CAD}	Ассоциация с факторами риска
SMG6	rs216172	C (0.37)	Coronary artery disease	1.07	1.22	1.13	Aorta root size, type 2 diabetes, ↓HDLc
UBE2Z/GIP/ATP5G1/SNF8	rs46522	T (0.52)	Coronary artery disease	1.06	1.11	1.23	↑TC, ↑LDLc
LDLR	rs1122608	G (0.76)	Early-onset myocardial infarction	1.14	1.08	0.98	LDLc, ↑TC
WDR12	rs6725887	C (0.11)	Early-onset myocardial infarction	1.17	0.89	0.99	↓TG, ↓TC
SLC5A3-MRPS6-KCNE2	rs9982601	T (0.13)	Early-onset myocardial infarction	1.19	1.05	1.24	
MRAS	rs9818870	T (0.14)	Myocardial infarction	1.12	1.03	0.93	
PHACTR1	rs12526453	C (0.65)	Early-onset myocardial infarction	1.12	1.54	0.91	Coronary calcification
TCF21	rs12190287	C (0.59)	Coronary artery disease	1.08	1.08	1.09	↓VLDLc
LPA	rs3798220	C (0.02)	Coronary artery disease	1.92	1.18	1.29	Lp(a) levels, LDLc
(Chr7q22)	rs12539895	A (0.19)	Coronary artery disease	1.08	1.00	1.02	
ANKS1A	rs17609940	G (0.81)	Coronary artery disease	1.07	0.87	0.98	HDLc, ↑VLDLc
ZC3HC1	rs11556924	C (0.62)	Coronary artery disease	1.09	1.28	1.13	Diastolic blood pressure
ABO	rs579459	C (0.21)	Coronary artery disease	1.21	1.10	1.05	Liver enzymes, thrombo-embolism, E-selectin, adhesion levels, LDLc
CDKN2BAS1	rs1333049	C (0.47)	Myocardial infarction or coronary revascularization	1.36	1.32	1.15	
IL6R	rs4845625	T (0.47)	Coronary artery disease/ Myocardial infarction	1.04	1.25	1.07	
APOB	rs515135	G (0.83)	Coronary artery disease/ Myocardial infarction	1.08	1.87	1.19	↑TC, ↑LDLc
ZEB2-AC074093.1	rs2252641	G (0.46)	Coronary artery disease/ Myocardial infarction	1.04	0.96	0.94	

Самые важные гены, связанные с

полиморфизмы

Локус	SNP	Аллель	Ассоциация с заболеваниями	HR _{MI}	HR _{CAD}	Ассоциация с факторами риска	
VAMP5-VAMP8-GGCX	rs1561198	A (0.45)	Coronary artery disease/ Myocardial infarction	1.05	1.03	1.01	
GUCY1A3	rs7692387	G (0.81)	Coronary artery disease/ Myocardial infarction	1.06	0.77	0.79	
SLC22A4-SLC22A5	rs273909	C (0.14)	Coronary artery disease/ Myocardial infarction	1.09	1.01	0.99	
KCNK5	rs10947789	T (0.76)	Coronary artery disease/ Myocardial infarction	1.06	1.08	0.98	
PLG	rs4252120	T (0.73)	Coronary artery disease/ Myocardial infarction	1.06	1.00	0.96	↓HDLc
LPL	rs264	G (0.86)	Coronary artery disease/ Myocardial infarction	1.05	0.90	1.02	↑TG, ↓HDLc, ↑VLDLc
FLT1	rs9319428	A (0.32)	Coronary artery disease/ Myocardial infarction	1.05	1.02	1.04	
FURIN-FES	rs17514846	A (0.44)	Coronary artery disease/ Myocardial infarction	1.05	0.91	0.90	Systolic and diastolic blood pressure
TRIB1	rs2954029	A (0.55)	Coronary artery disease/ Myocardial infarction	1.06	1.17	1.02	↑TG, ↑TC, ↓HDLc, ↑LDLc, ↑VLDLc
ABCG5-ABCG8	rs6544713	T (0.30)	Coronary artery disease/ Myocardial infarction	1.06	1.16	1.09	↑TG, ↑TC, ↑LDLc, ↑VLDLc
EDNRA	rs1878406	T (0.15)	Coronary artery disease/ Myocardial infarction	1.10	1.16	1.10	
HDAC9	rs2023938	G (0.10)	Coronary artery disease/ Myocardial infarction	1.07	0.89	1.03	↑TC, ↑LDLc

Роль шкал генетического риска (ШГР): проспективное исследование в Финляндии



24 124 человека

без документированной ИБС,
наблюдения в среднем 12 лет

Оценка добавочной эффективности
ШГР,
состоявшей из 28 SNP
в реклассификации степени риска
по сравнению с системой Framingham

Использование ШГР

в стандартной популяции из 100 тыс. человек
при проведении генетического скрининга
среди субъектов со средним риском развития
ИБС **позволило дополнительно
выявить**

12% пациентов высокого риска

Шкалы генетического риска (ШГР)

Недостаток ШГР:
мета-анализы для комплексных
заболеваний были проведены
исключительно
в европейской популяции.

Это ограничивает применение ШГР,
созданных на их основе в других
популяциях.

ИБС

у молодых

- У пациентов ≤ 45 лет реже встречается стабильная стенокардия, чем в более старшей возрастной группе (24% против 51%) и чаще развивается ОКС как первое проявление ИБС (76% против 49%).
- Более 60% молодых пациентов не предъявляют жалобы на боли в грудной клетке до развития инфаркта миокарда.
- Среди тех, кто предъявляет жалобы, первые эпизоды болей в грудной клетке обычно возникают примерно за неделю до развития инфаркта миокарда.

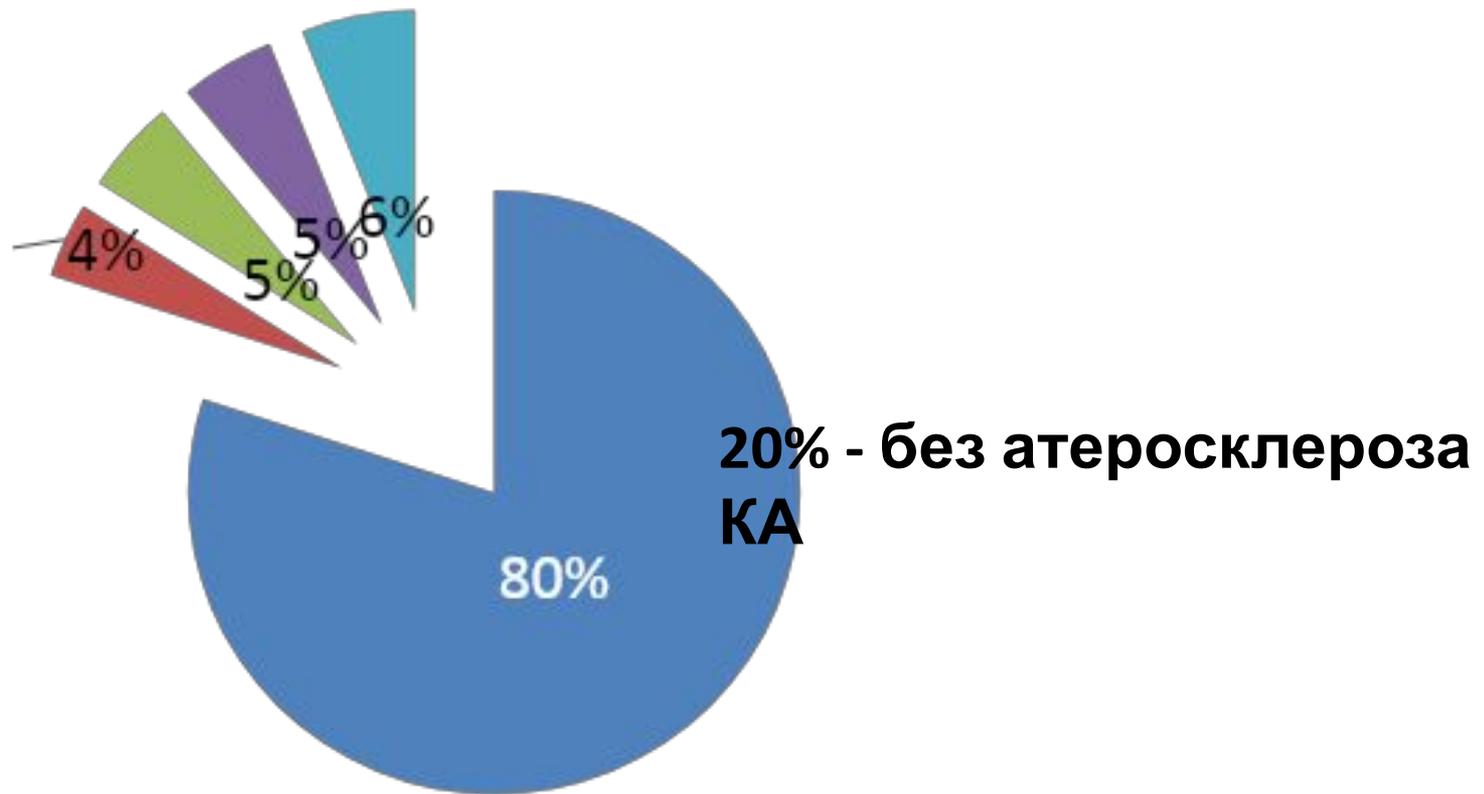
Особенности поражения коронарных артерий у молодых

Регистр CASS (Coronary Artery Surgery Study)

- 8,839 пациентов, перенесших инфаркт миокарда
- 504 пациента молодого возраста (294 мужчины ≤ 35 лет и 210 женщин ≤ 45 лет)
- У молодых чаще однососудистое поражение коронарных артерий (38 % против 24%; $p < 0,0001$), а трехсосудистое реже (14% против 39%; $p < 0,0001$).
- Неизмененные коронарные артерии чаще у молодых:

Причины ИБС в молодом возрасте

- коронарный атеросклероз
- аномалии коронарных артерий
- тромбоз коронарных артерий
- патология системы свертывания
- спазм, воспаление, травмы грудной клетки, лучевая терапия, спонтанная
- диссекция коронарной артерии, употребление кокаина, амфетамин



Миокардит

- Частота миокардита среди молодых пациентов с диагнозом “инфаркт миокарда при неизмененных коронарных артериях” варьирует от 33% до 70%
- Систолическая функция левого желудочка восстанавливается за 1-6 месяцев у 50-80% пациентов

Tornvall P, 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

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

возраста:

новые данные и перспективы дальнейших исследований

1. За последние годы заболеваемость ИМ и смертность от него

среди лиц трудоспособного возраста в РФ не снижается. При этом мужчины трудоспособного возраста умирают от ИМ значительно чаще, чем женщины.

2. По сравнению с лицами пожилого возраста у больных с ранним дебютом ИБС:

- отмечается другая частота сердечно-сосудистых факторов риска

(чаще курение и ожирение, реже – сахарный диабет и АГ);

- чаще выявляются: отягощенная наследственность, ОКС как первое проявление заболевания, однососудистое поражение коронарных артерий

или маломозаичное поражение коронарных артерий