



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

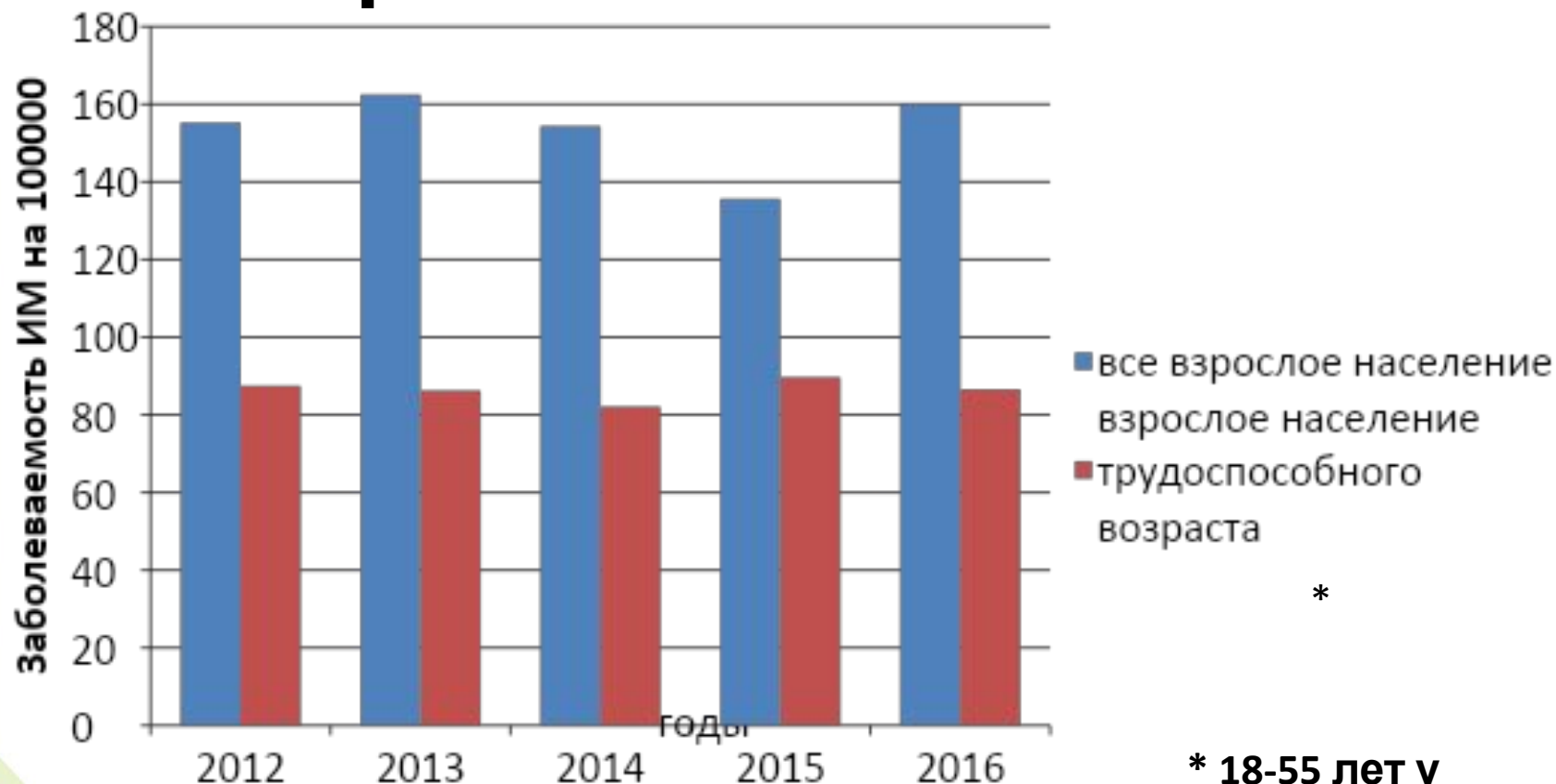
Ранняя (premature) ИБС:

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

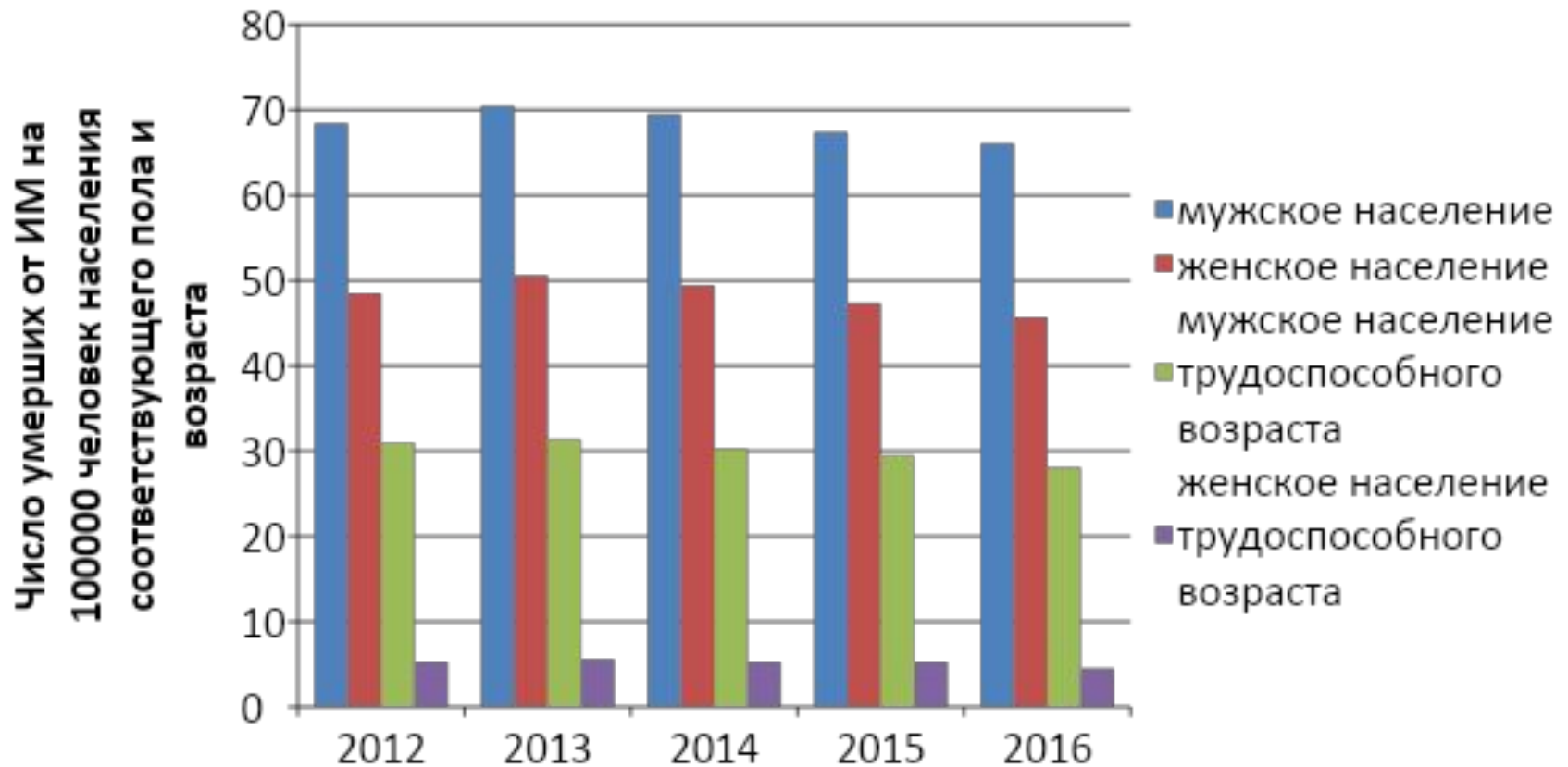
Заболееваемость инфарктом миокарда на 100 000 человек взрослого населения РФ



*

* 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 гипертония• 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

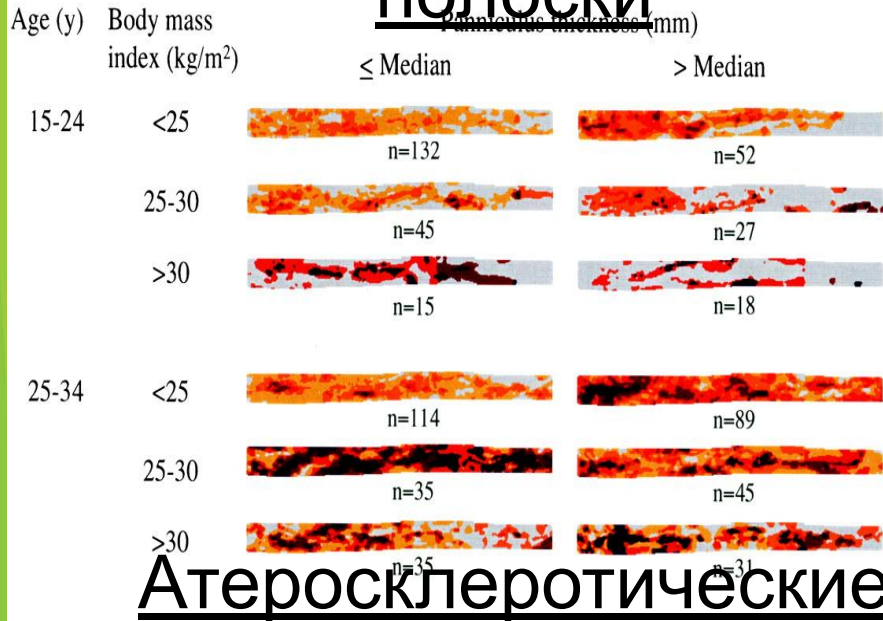
В различных возрастных группах Мета-анализ 14 РКИ (n=122 438)

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

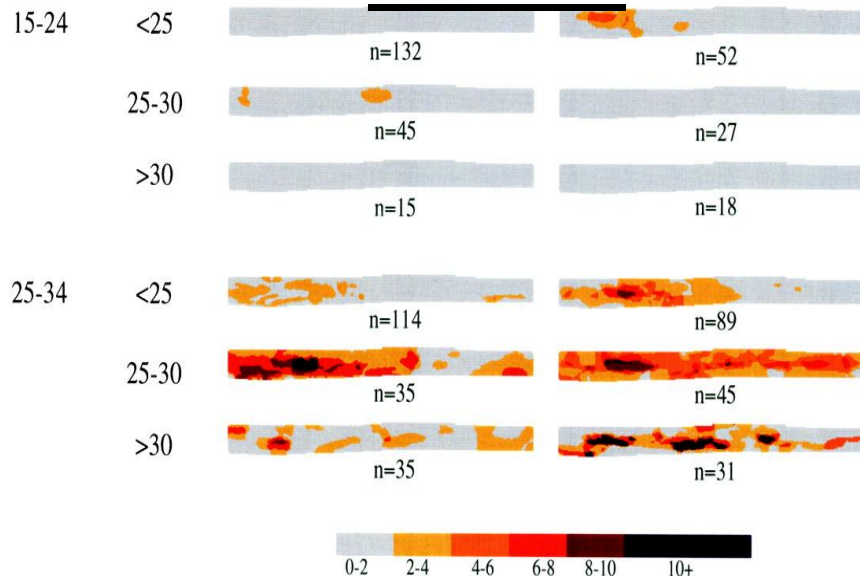
| | Age, y | | | | | | | | | |
|----------------------------------|--------|--------|-------|--------|-------|--------|--------|--------|-------|------|
| | ≤45 | | 46-55 | | 56-65 | | 66-75 | | >75 | |
| | Women | Men | Women | Men | Women | Men | Women | Men | Women | Men |
| Individual Risk Factors | | | | | | | | | | |
| 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

(исключено без 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/PDGF D | 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 сильные ассоциации с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Полиморфизмы

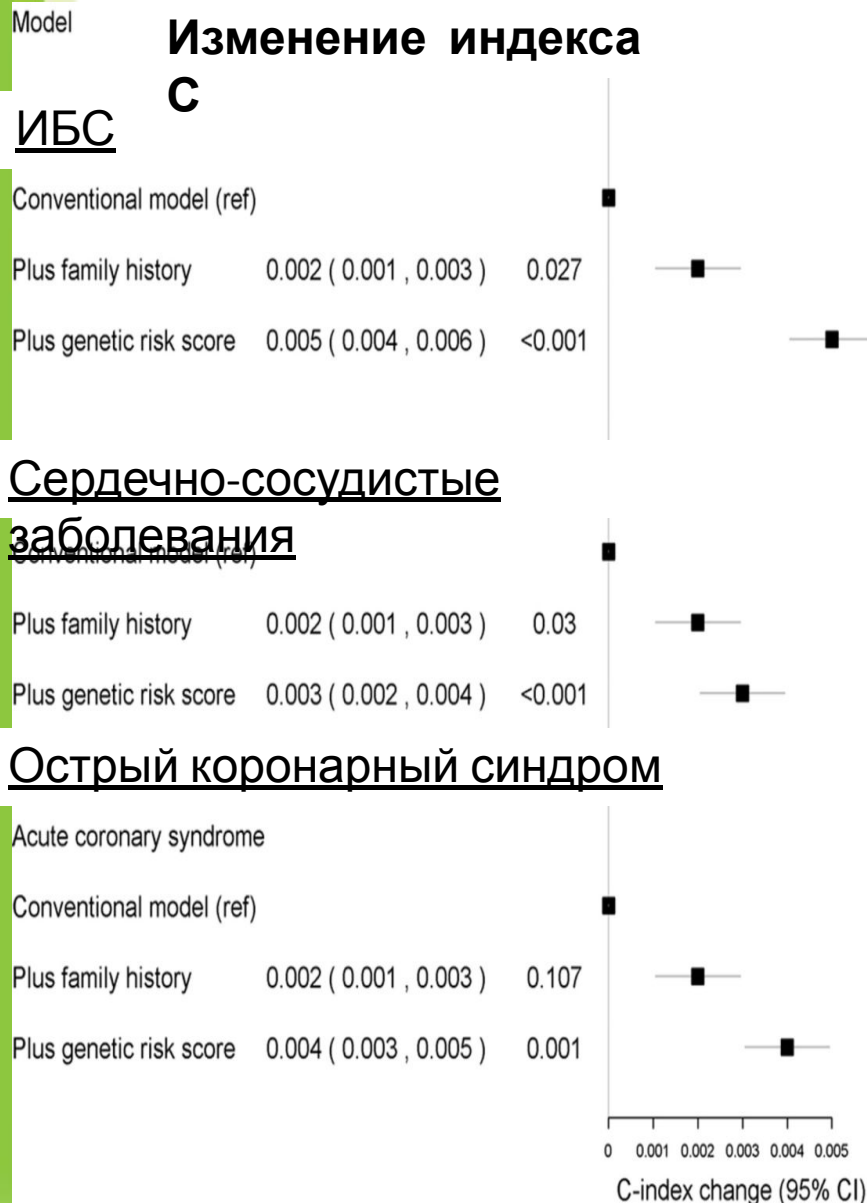
| Локус | SNP | Аллель | Ассоциация с сердечно-сосудистым заболеванием | HR _{MI} | HR _{stroke} | HR _{CAD} | Ассоциация с факторами риска |
|-----------------------|------------|----------|---|------------------|----------------------|-------------------|--|
| SMG6 | rs216172 | C (0.37) | Coronary 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)

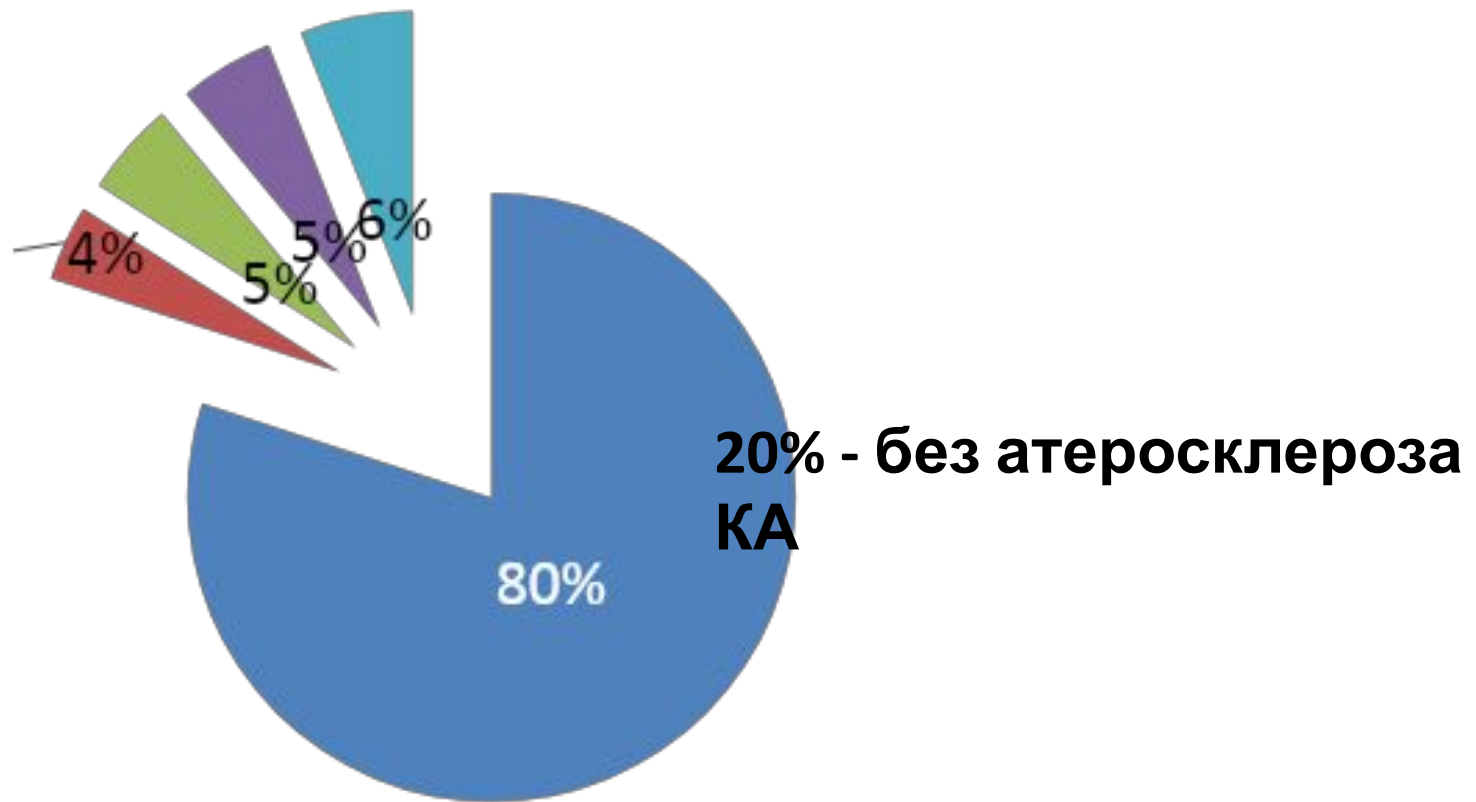
- 8,839 пациентов, перенесших инфаркт миокарда
- 504 пациента молодого возраста (294 мужчины ≤ 35 лет и 210 женщин ≤ 45 лет)

□ 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