УДК 616-005.7
DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-4-72-81

ВЕДУЩИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

И.В. Пономаренко[1] ✉, И.А. Сукманова[1,2]

[1]Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Алтайский краевой кардиологический диспансер», ул. Малахова, 46, Барнаул, Российская Федерация, 656055; [2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ленина, 40, Барнаул, Российская Федерация, 656038

Основные положения

• Согласно определенной оптимальной многофакторной модели логистической регрессии получена формула (чувствительность 78,4%, специфичность 75,5%, порог отсечения 66%) для определения вероятности развития острого коронарного синдрома у пациентов молодого возраста, включающая в себя факт курения, повышение уровня липопротеинов низкой плотности, наличие гетерозиготного полиморфизма *1691 GA* гена FV и гомозиготного полиморфизма гена *MTHFR*.

Цель	Изучить факторы, ассоциированные с развитием острого коронарного синдрома (ОКС) у пациентов молодого возраста.
Материалы и методы	В исследование было включено 299 пациентов молодого возраста с ОКС (от 25 до 44 лет, ВОЗ 2017 г.), находившихся на лечении в кардиологическом отделении для лечения больных острым инфарктом миокарда КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер». Средний возраст составил (40,3±0,2) лет. Группу контроля составили 53 здоровых добровольца без сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте от 25 до 44 лет, средний возраст составил (39,9±0,79) лет. У всех пациентов оценены традиционные факторы риска, проведены стандартные общеклинические и биохимические исследования с определением показателей липидного обмена, уровня глюкозы натощак, измерены рост и вес с расчетом индекса массы тела. Пациентам с ОКС выполнены электрокардиография, эхокардиография, коронароангиография. У 116 пациентов молодого возраста с ОКС и 53 человек контрольной группы методом полимеразной цепной реакции оценены генетические полиморфизмы *FII G20210A, FV G1691A*, метилентетрагидрофолатредуктазы *(MTHFR) C677T.*
Результаты	В результате проведенной комплексной оценки клинико-анамнестических показателей, традиционных факторов риска и полиморфизмов генов факторов системы гемостаза и ферментов фолатного метаболизма у пациентов с ОКС молодого возраста определено, что наиболее значимыми факторами риска, ассоциированными с развитием ОКС у молодых пациентов, являются сочетание курения, повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности с наличием гетерозиготного полиморфизма *1691 GA* гена *FV*, что может эффективно использоваться в клинической практике для формирования группы высокого сердечно-сосудистого риска.
Заключение	Таким образом, наряду с оценкой традиционных факторов риска в качестве скринингового обследования у пациентов молодого возраста необходимо рекомендовать исследование полиморфизмов генов *FV G1691A*, *MTHFR C677T* для формирования групп высокого риска развития ОКС с целью проведения дополнительных обследований и разработки комплекса профилактических мероприятий.
Ключевые слова	Острый коронарный синдром • Молодой возраст • Факторы риска

Поступила в редакцию: *25.10.19;* ***поступила после доработки:*** *17.11.19;* ***принята к печати:*** *15.12.19*

MAJOR RISK FACTORS FOR DEVELOPING ACUTE CORONARY SYNDROME IN YOUNG ADULTS

Для корреспонденции: *Пономаренко Ирина Владимировна, e-mail: ponomarenko.iv89@mail.ru, тел. +7 (923) 563-43-01; адрес: Россия, г. Барнаул, ул. Малахова, 46*
Corresponding author: *Ponomarenko Irina V., e-mail: ponomarenko.iv89@mail.ru, phone +7 (923) 563-43-01; Russian Federation, 656055, Barnaul, 6, Malakhov St.*

I.V. Ponomarenko[1] ✉, I.A. Sukmanova[1,2]

[1]Regional State Budgetary Healthcare Institution "Altai Regional Cardiology Dispansery", 46, Malakhov St., Barnaul, Russian Federation, 656055; [2]Federal State Institution "Altai State Medical Unviersity", 40, Lenin St., Barnaul, Russian Federation, 656038

Highlights

• The formula (sensitivity of 78.4%, specificity of 75.5%, cut-off of 66%) capable to determine the probability of developing acute coronary syndrome in young adults has been generated multivariate logistic regression. It includes the following factors: smoking, elevated low-density lipoprotein levels, the presence of heterozygous FV G1691A gene polymorphism and homozygous MTHFR gene polymorphism.

Aim To study the factors associated with the development of acute coronary syndrome in young adults.

Methods 299 patients with acute coronary syndrome (ACS) aged 25 to 44 years admitted to the Cardiology Department at the Regional Government Budgetary Healthcare Institution "Altai Regional Cardiology Dispensary" were enrolled in the study. The mean age of patients was 40.3±0.2 years. The control group included 53 healthy subjects without cardiovascular diseases aged 25 to 44 years (the mean age of 39.9±0.79 years). Traditional risk factors were assessed in all patients. CBC and blood biochemistry were performed in all patients to determine lipid profile and fasting glucose levels. Additionally, height and weight were measured with the subsequent calculation of the body mass index. Patients with ACS underwent electrocardiography, echocardiography, coronary angiography. Gene polymorphisms *FII G20210A, FV G1691A, MTHFR C677T* were evaluated by polymerase chain reaction in 116 young adults present with ACS and 53 healthy volunteers.

Results Based on the comprehensive assessment of the clinical and demographic data, traditional risk factors and hemostatic and folate metabolism gene polymorphisms assessment in young adults, the most significant risk factors associated with the development of ACS in young patients included smoking, elevated low-density lipoprotein cholesterol with the presence of *FV G1691*A heterozygous polymorphism. The obtained findings could be effectively used in clinical practice to determine patients at high risk of cardiovascular diseases.

Conclusion Thus, screening for high risk of cardiovascular diseases among young adults should include genetic testing of *FV G1691A* and *MTHFR C677T* gene polymorphisms along with traditional risk factors to introduce additional examinations and employ novel preventive strategies.

Keywords Acute coronary syndrome • Young age • Risk factors

Received: *25.10.19;* ***received in revised form:*** *17.11.19;* ***accepted:*** *15.12.19*

Список сокращений

MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза
ИМ – инфаркт миокарда
ОКС – острый коронарный синдром
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ФР – факторы риска
ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире [1]. Ишемическая болезнь сердца и острый коронарный синдром (ОКС) составляют основную группу причин летальных исходов и инвалидизации взрослого населения [1]. Несмотря на наметившуюся в последние годы положительную тенденцию смертность от болезней системы кровообращения в стране и в мире остается высокой [2]. По мере увеличения старения населения ОКС становится все более частым событием [3, 4]. Однако не только пожилые пациенты страдают этим заболеванием, у молодых людей часто диагностируется

ORIGINAL STUDIES

нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда (ИМ) [4, 5]. Инфаркт миокарда реже встречается у молодых людей, чем у пожилых, но вызывает все больший клинический интерес из-за возможности преждевременной смерти и длительной инвалидизации [6, 7].

Механизм и течение ИМ у молодых пациентов отличаются от таковых в пожилом возрасте, и знание этих различий может способствовать профилактике заболевания и улучшению прогноза [6].

Как известно, в «омоложение» ССЗ большой вклад вносит изменение образа жизни молодых людей, включающее нездоровое питание, уменьшение физической активности, хронические стрессы, переутомляемость, что влечет за собой развитие ожирения, нарушение углеводного и липидного обменов [4, 6]. Однако скрининг этих факторов не позволяет выявить примерно половины лиц в популяции, у которых в дальнейшем возникает заболевание, что стимулирует поиски других факторов риска (ФР) и их сочетаний. Дополнительно к выделенным ФР находится все больше доказательств того, что коагуляция может быть вовлечена в патогенез атеросклероза, а также в клиническое прогрессирование бляшки, разрыва и локализованное образование окклюзионных тромбов [8]. Предрасположенность к атеротромбозу выявляется при наличии полиморфизмов генов свертывающей системы крови, что влияет на риск раннего развития сердечно-сосудистой патологии [9]. Вклад протромботических факторов риска в развитие раннего ИМ является предметом обсуждения из-за противоречивых данных, представленных в предыдущих исследованиях [10, 11].

Следовательно, продолжается дискуссия и растет интерес к распространенности тромбофилии и «новым» ФР у молодых людей, переживших ОКС [12]. Таким образом, изучение роли наиболее значимых традиционных ФР и выявленных полиморфизмов генов расширит представление о причинах развития ОКС у пациентов молодого возраста, что будет способствовать улучшению ранней диагностики, разработке и внедрению комплекса профилактических программ.

Цель исследования. Изучить факторы, ассоциированные с развитием ОКС у пациентов молодого возраста.

Материал и методы

В исследование было включено 299 пациентов с ОКС молодого возраста (от 25 до 44 лет, ВОЗ 2017 г.) находившихся на лечении в кардиологическом отделении для лечения больных острым инфарктом миокарда КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер». Средний возраст пациентов составил (40,3±0,2) лет. Группу контроля составили 53 здоровых добровольца без ССЗ в возрасте от 25 до 44 лет, средний возраст составил (39,9±0,79) лет.

Проведение клинического исследования было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. Все пациенты, включенные в исследование, подписывали одобренную локальным этическим комитетом форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения: лица мужского и женского пола в возрасте от 25 до 44 лет с ОКС (нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда), подтвержденный клиническими, ангиографическими, лабораторными данными. Критерии исключения: клинически значимая сопутствующая патология (некоронарогенные заболевания миокарда, сопутствующие хронические заболевания в фазе обострения или неполной ремиссии, системные заболевания, острые воспалительные процессы, злокачественные новообразования).

Диагноз инфаркта миокарда устанавливался на основании четвертого универсального определения инфаркта миокарда (ESC/ACC/AHA/WHF (2018 г.)) [13].

При поступлении у всех пациентов осуществлялся сбор жалоб, клинических и анамнестических данных, оценка объективного статуса. Выполнялись стандартный общеклинический и биохимический анализы крови с оценкой уровней глюкозы, липидного обмена, определялись уровни маркеров некроза миокарда (высокочувствительный тропонин I). Части пациентов основной группы и группы контроля проведен молекулярно-генетический анализ протромботических полиморфизмов генов факторов системы гемостаза и генов фолатного метаболизма: полиморфного варианта фактора II протромбина (*G20210A*); полиморфного варианта гена фактора V (*G1691A*); метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) (*C677T*).

Инструментальное обследование включало запись электрокардиограммы, эхокардиографию, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, дуплекс брахиоцефальных артерий, проведение селективной коронароангиографии, части пациентов проведена велоэргометрия.

Статистические расчёты проводились в программе RStudio (version 1.1.463 – © 2009–2018 RStudio, Inc., USA, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210) на языке R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL https://www.R-project.org/). Значения непрерывных величин были выражены в виде M±m, где M – выборочное среднее арифметическое и m – стандартная ошибка среднего. Дескриптивные характеристики представлены в виде медианы [первый квартиль; третий квартиль] у непрерывных показателей; количество, процент [95% доверительный интервал процента] (вычисляемый по формуле Вилсона) у бинарных показателей, количество и процент категории у категориальных показателей.

Для сравнения непрерывных показателей между группами использовался непараметрический непарный U-критерий Манна-Уитни, производился расчет смещения распределений с построением 95% доверительного интервала для смещения. Бинарные и категориальные показатели сравнивали точным двусторонним критерием Фишера. Коррекция ошибки множественного тестирования при сравнении пациентов с ОКС, без ОКС и общей группы проводилась методом Бенджамини-Хохберга. Выявление предикторов ОКС проводилось построением моделей логистических регрессий. Построением однофакторных моделей выявлялись отдельные предикторы ОКС. Перед построением многофакторных моделей выявлялись коллинеарные коварианты путем расчета коэффициентов корреляции Пирсона. Из исходных многофакторных моделей, включающих коварианты с достигнутым уровнем значимости p<0,300 в однофакторных моделях, для дополнительного контроля методами прямого и обратного шага по информационному критерию Акаике (AIC) строились оптимальные модели многофакторной логистической регрессии. Модели прямого и обратного шага совпали. Для формулы многофакторной модели логистической регрессии методами ROC-анализа рассчитывался наилучший с точки зрения отношения чувствительности и специфичности порог отсечения вероятности ОКС и оценивались с построением 95% доверительных интервалов качественные прогностические показатели: чувствительность (sensitivity), специфичность (specificity), частота случаев метода (apparent prevalence), фактическая частота случаев (true prevalence), положительная прогностическая ценность (positive predicti vevalue), отрицательное прогностическое значение (negative predictive value), положительное и отрицательное отношения правдоподобия (positive likelihood ratio, negatuive likelihood ratio). Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости p = 0,05. Нижняя граница доказательной мощности бралась равной 80%.

Результаты

Настоящее коронарное событие в группе молодых пациентов в большинстве случаев было первым проявлением заболевания. У большинства из обследованных диагностирован ИМ (76,9%), более чем в 60% – с подъемом сегмента ST, в 2/3 случаев с зубцом Q. Чаще встречался ИМ передней и нижней локализации. У 40,8% пациентов ИМ протекал с осложнениями, наиболее частыми из них были острая аневризма левого желудочка – 12,1%, острая сердечная недостаточность – 10,6%, постинфарктная стенокардия – 9,1%, жизнеугрожающие нарушения ритма – 3,9%. У 87,2% пациентов молодого возраста выявлено атеросклеротическое, преимущественно однососудистое, поражение коронарных артерий, у 8% пациентов обструктивного поражения коронарных артерий не выявлено, тромбоз инфаркт-связанной артерии определен у 4% пациентов.

Наиболее распространенными традиционными ФР у обследованных пациентов молодого возраста с ОКС были курение (74,5%), избыточная масса тела и ожирение (69,2%), артериальная гипертензия (51,8%), отягощенная наследственность по раннему развитию ССЗ (30%). В группе контроля семейный анамнез ранних ССЗ был у 28%, курильщиками являлись 32%. Избыточная масса тела выявлена у 35,8%, ожирение I степени диагностировано у 13% человек, лиц с ожирением II и III степени в контрольной группе не было (Табл. 1).

При сопоставлении параметров липидного обмена выявлено, что в группе пациентов с ОКС гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия диагностировалась чаще, чем в группе контроля (119 (40%) против 10 (18,9%) (p = 0,006) и 174 (58%) против 7 (13,2%) (p<0,001) соответственно). Кроме того, в основной группе было больше, чем в контрольной,пациентов с повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП)

Таблица 1. Традиционные факторы риска, диагностированные у обследованных групп пациентов
Table 1. Traditional risk factors in the study cohort

Наименование показателя / Indicator name	Основная группа / Study group (n = 299)	Группа контроля / Control group (n = 53)	p
Семейный анамнез ранних ССЗ / Family history of early CVD, n (%)	90 (30)	15 (28)	0,920
Курение / Smoking, n (%)	223 (74,5)	17 (32%)	<0,001
Индекс массы тела, кг/м² / Body mass index, kg/m²	28,0±0,52	25,96±0,56	0,001
Избыточная масса тела / Overweight, n (%)	116 (38,8)	19 (35,8)	0,701
Ожирение I ст / Obesity level I, n (%)	69 (23,1)	7 (13)	0,001
Ожирение II ст / Obesity level II, n (%)	14 (4,7)	0	0,04
Ожирение III ст / Obesity level III, n (%)	8 (2,6)	0	0,02
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	155 (51,8)	0	<0,001
Сахарный диабет / Diabetes mellitus, n (%)	28 (9,3)	0	0,032

Примечание: *ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.*
Note: *CVD – cardiovascular disease.*

(132 пациента (44%) против 8 (15,1%) (p<0,001) соответственно) и сниженным уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) (128 (43%) пациентов с ОКС против 6 пациентов (11%) (p<0,001), соответственно) (Табл. 2).

На следующем этапе части из обследованных молодых пациентов с ОКС (n = 116) и группы контроля (n = 53) проведен молекулярно-генетический анализ протромботических полиморфизмов генов системы гемостаза *(FII (G20210A), FV (G1691A)* и гена фермента фолатного метаболизма *MTHFR (C677T))*. Сравнительный анализ генотипов генов *FII, FV* и *MTHFR* в группах с ОКС и здоровых индивидуумов представлен в Табл. 3. Один полиморфизм диагностирован у 58,6% пациентов с ОКС и 30,2% здоровых лиц молодого возраста (p = 0,716). Два полиморфизма встречались у 16,4% больных ОКС и у 1,9% (p = 0,014) здоровых индивидуумов.

Результаты генотипирования выявили, что частота минорного аллеля А гена 20210 FII (p = 0,019), частота минорного аллеля А гена 1691 FV (p = 0,006) и частота минорного аллеля Т гена C677T MTHFR (p = 0,002) чаще определялась в группе пациентов с ОКС. По другим исследованным частотам аллелей достоверных различий не определялось (Табл. 4).

Таблица 2. Основные показатели липидного обмена у обследованных групп пациентов
Table 2. Lipid profile in the study cohort

	Группа с ОКС / ACS group (n = 299)	Группа контроля / Control group (n = 53)	p
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l	6,29±0,19	4,44±0,12	0,001
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/l	2,35±0,10	1,88±0,31	0,085
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL cholesterol, mmol/l	3,14±0,07	2,04±0,14	0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL cholesterol, mmol/l	0,97±0,02	1,27±0,06	0,001

Примечание: *ОКС – острый коронарный синдром; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности.*
Note: *ACS – acute coronary syndrome; LDL cholesterol – low density lipoprotein cholesterol; HDL cholesterol – high density lipoprotein cholesterol.*

Таблица 3. Частота встречаемости генотипов генов факторов системы гемостаза, генов ферментов фолатного метаболизма у пациентов с ОКС и группы контроля
Table 3. Prevalence of hemostatic and folate metabolism gene polymorphisms in patients with ACS and in the control group

Ген / Gene	Генотип / Genotype	Пациенты с ОКС молодого возраста / Young adults with ACS (n = 116) Всего / Total (%)	Группа контроля / Control group (n = 53) Всего / Total (%)	p
FII	20210 GG 20210 GA 20210 AA	106 (91,4) 8 (6,9) 2 (1,7)	53 (100,0) 0 (0,0) 0 (0,0)	0,032 χ^2 = 0,050 0,567
FV	1691 GG 1691 GA 1691 AA	95 (81,9) 17 (14,7) 4 (3,4)	51 (92,6) 2 (7,4) 0 (0,0)	0,014 χ^2 = 0,039 0,310
MTHFR	677 CC 677 CT 677 TT	60 (51,7) 43 (37,1) 13 (11,2)	39 (73,6) 11 (20,7) 3 (5,7)	0,011 0,049 0,280

Примечание: *Статистика – в скобках – %; p – двусторонний точный критерий Фишера (ТКФ); ОКС – острый коронарный синдром.*
Note: *Statistics – % in parentheses; p – two-way exact Fisher criterion (TCF); ACS – acute coronary syndrome.*

Таблица 4. Встречаемость частот аллелей генов факторов системы гемостаза и фолатного метаболизма у пациентов с ОКС и у группы контроля
Table 4. The prevalence of allele frequencies for the factors of the hemostasis system and folate metabolism in patients with ACS and in the control group

Локус / Locus	Аллели / Allele	Пациенты с ОКС молодого возраста / Young adults with ACS (n = 116) Всего / Total (%)	Группа контроля / Control group (n = 53) Всего / Total (%)	p
FII G20210A	G A	220 (94,8) 12 (5,2)	106 (100) 0	0,836 0,019
FV G1691A	G A	207 (89,2) 25 (10,8)	104 (98,1) 2 (1,9)	0,669 0,006
MTHFR C677T	C T	163 (70,3) 69 (29,7)	89 (84,0) 17 (16,0)	0,193 0,002

Примечание: Статистика – в скобках – %; p – двусторонний точный критерий Фишера (ТКФ); ОКС – острый коронарный синдром.
Note: *Statistics – % in parentheses; p – two-way exact Fisher criterion (TCF); ACS – acute coronary syndrome.*

Распределение частот аллелей и генотипов в изученных генах факторов свертывания крови и гена фолатного метаболизма у пациентов с ОКС проверено на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. Выявлено, что распределение двух генотипов генов системы гемостаза *G20210A* гена *FII* (χ^2 = 10,230; p = 0,001) и *G1691A* гена *FV* (χ^2 = 6,563; p = 0,010) имеет отклонение от канонического распределения. Для генотипа *C677T* гена *MTHFR* (χ^2 = 1,481; p = 0,223) отклонения от распределения Харди-Вайнберга не выявлено (Табл. 5).

При изучении распределения частот аллелей и генотипов протромботических полиморфных вариантов генов на соответствие закону Харди-Вайнберга в контрольной группе пациентов определено соответствие каноническому распределению (Табл. 6).

В результате проведения однофакторного корреляционного анализа выявлены наиболее значимые отдельные факторы риска, ассоциированные с развитием ОКС у пациентов молодого возраста, такими факторами явились курение (увеличивает риск развития ОКС в 4,71 [2,37; 9,65] раза (p<0,001)), избыточная масса тела/ожирение в 3,59 [1,81; 7,26] раза (p<0,001); повышение ХС ЛПНП на 1 ммоль/л увеличивает риск развития ОКС в 3,05 [1,97; 5,05] раза (p<0,001), повышение холестерина на 1 ммоль/л увеличивает риск в 1,61 [1,19; 2,26] раза (p = 0,004). Определено, что генотип C/T гена MTHFR увеличивает риск развития ОКС в 2,25 [1,08; 5,01] раза (p = 0,037). Напротив, факторами уменьшающими риск развития ОКС были: генотип C/C гена MTHFR (уменьшает вероятность развития ОКС в 0,38 [0,18; 0,77] раза (p = 0,008);

Таблица 5. Распределение генотипов и аллелей генов факторов системы гемостаза и фолатного метаболизма в группе пациентов с ОКС
Table 5. Distribution of genotypes and gene alleles for the factors of the hemostasis system and folate metabolism in patients with ACS

Локус / Locus	Генотип / Genotype	N.O. %	N.E. %	χ^2 d.f. = 1	Частота аллеля / Allele frequency	Ho ± s.e. He ± s.e.	D
FII G20210A (n = 116)	GG	91,4	89,9	10,230 p = 0,001	G = 0,95 A = 0,05	Ho = 0,069±0,023 He = 0,098± 0,028	-0,295
	GA	6,9	9,8				
	AA	1,7	0,3				
FV G1691A (n = 116)	GG	81,9	79,6	6,563 p = 0,010	G = 0,89 A = 0,11	Ho = 0,147± 0,033 He = 0,192± 0,036	-0,243
	GA	14,7	19,2				
	AA	3,4	1,2				
MTHFR C677T (n = 116)	CC	51,7	49,4	1,481 p = 0,223	G = 0,70 A = 0,30	Ho = 0,371± 0,045 He = 0,481± 0,046	-0,229
	CT	37,1	41,8				
	TT	11,2	8,8				

Примечание: *N.O. – наблюдаемые частоты генотипов; N.E. – ожидаемые частоты генотипов; критерий χ^2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому, исходя из равновесия Харди-Вайнберга; d.f. – число степеней свободы; He ± s.e. – соответственно наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность с ошибкой; D – относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой.*
Note: *N.O. – observed genotype frequency; N.E. – expected genotype frequency; criterion χ2 was used to assess the possibility of matching the observed genotype to expected based on the Hardy – Weinberg equilibrium; d. f. – number of cases of degrees of healthy freedom; Ho ± s.e. and He ± s.e. – observed and expected heterozygosity with error respectively; D – the relative deviation of observed cardiac heterozygosity from the expected one.*

Таблица 6. Распределение генотипов и аллелей генов факторов системы гемостаза и фолатного метаболизма в группе контроля
Table 6. Distribution of genotypes and alleles for the factors of the hemostasis and folate metabolism in the control group

Локус / Locus	Генотип / Genotype	N.O. %	N.E. %	χ^2 d.f. = 1	Частота аллеля / Allele frequency	Ho ± s.e. He ± s.e.	D
FII G2021A (n = 53)	GG	100	100	p = 0,223	G = 1,0 A = 0	Ho = 0 He = 0	0
	GA	0	0				
	AA	0	0				
FV G1691A (n = 53)	GG	92,6	96,3	0,019 p = 0,889	G = 0,981 A = 0,019	Ho = 0,074±0,036 He = 0,037±0,026	+1
	GA	7,4	3,7				
	AA	0	0				
MTHFR C677T (n = 53)	CC	73,6	70,5	2,787 p = 0,094	G = 0,84 A = 0,16	Ho = 0,207±0,056 He = 0,269±0,061	-0,230
	CT	20,7	26,9				
	TT	5,7	2,6				

Примечание: *N.O. – наблюдаемые частоты генотипов; N.E. – ожидаемые частоты генотипов; критерий χ2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому, исходя из равновесия Харди-Вайнберга; d.f. – число степеней свободы; Ho ± s.e. и He ± s.e. – соответственно наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность с ошибкой; D – относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой.*
Note: *N.O. – observed genotype frequency; N.E. – expected genotype frequency; criterion χ2 was used to assess the possibility of matching the observed genotype to expected based on the Hardy – Weinberg equilibrium; d. f. – number of cases of degrees of healthy freedom; Ho ± s.e. and He ± s.e. – observed and expected heterozygosity with error respectively; D – the relative deviation of observed cardiac heterozygosity from the expected one.*

генотип G/G гена FV в 0,18 [0,03; 0,64] раза (p = 0,023); повышение уровня ХС ЛПВП на 1 ммоль/л уменьшает риск развития ОКС в 0,09 [0,03; 0,25] раза (p<0,001).

На следующем этапе в результате построения многофакторной модели логистической регрессии выявлено, что наиболее неблагоприятными предикторами развития ОКС являются сочетание курения (увеличивает риск возникновения ОКС в 4,57 [2,1; 10,44] раза (p<0,001)), повышение ХС ЛПНП (повышение на 1 ммоль/л увеличивает риск в 3,19 [1,93; 5,71] раза (p<0,001)) с наличием генотипа G/A гена FV (увеличивает риск в 0,18 [0,03; 0,72] раза (p = 0,032).

Согласно оптимальной многофакторной модели логистической регрессии построена формула определения риска развития ОКС:

$$P\,(\text{ОКС}) = \frac{e^z}{1+e^z},$$

$$z = -0{,}9679 + 1{,}5203 \times \text{Курение} + 1{,}1595 \times \text{ХС ЛПНП} - 1{,}7378 \times FV\ \text{G/A} - 0{,}6260 \times MTHFR\ \text{C/C},$$

где P (ОКС) – риск (вероятность) ОКС;

e^z – функция экспоненты в степени z;

Курение = 1, если пациент курит и = 0 иначе;

ХС ЛПНП = значению ХС ЛПНП у пациента;

FV G/A = 0, если у пациента ген G/A и = 1 иначе;

MTHFR C/C = 1, если у пациента ген C/C и = 0 иначе.

Чувствительность ROC-модели (для истинно положительных результатов классификации – наличие ОКС) составляет 78,4%, специфичность (доля истинно отрицательных результатов классификации – отсутствие ОКС) составляет 75,5%, что является хорошим результатом, так как больше 70%. Порог отсечения риска (вероятности) развития ОКС – 66%. Пациентов с риском ОКС, согласно формуле больше 66%, считали больными ОКС, иначе – без ОКС. На Рисунке представлена ROC-кривая формулы риска.

Обсуждение

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлено, что наиболее распространенными традиционными факторами риска у обследованных пациентов молодого возраста с ОКС были курение (74,5%), в ранее проведенных исследованиях доказано, что данный фактор является одним из самых важных модифицируемых ФР среди молодых пациентов с ИМ [14]; избыточная масса тела и ожирение (69,2%), считается, что ожирение связано с более ранним коронарным атеросклерозом у подростков и молодёжи [15]; артериальная гипертензия выявлена у 51,8% пациентов; отягощенная наследственность по раннему развитию ССЗ (30%), в мировой литературе отмечается значимость этого ФР именно для молодых пациентов [6].

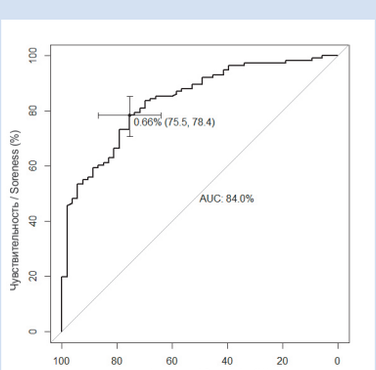

Рисунок. ROC-кривая формулы риска ОКС
Figure. ROC curve of the ACS risk formula

В результате анализа установлено, что уровень ХС, ТГ, ХС ЛПНП в группе молодых превышал норму и был статистически значимо выше, а уровень ХС ЛПВП был ниже, чем у здоровых лиц. По данным некоторых исследований считается, что гиперхолестеринемия у молодых пациентов больше влияет на возникновение ишемической болезни сердца, нежели у пациентов более старшего возраста [16, 17]. Другие авторы считают, что наиболее значимую роль в возникновении ОКС у молодых пациентов играют высокая концентрация триглицеридов и снижение ХС ЛПВП [18].

Вместе с общеизвестными модифицируемыми и немодифицируемыми факторами риска у пациентов молодого возраста достаточно часто диагностированы генетически обусловленные тромбофилические состояния. Так, у молодых пациентов с ОКС полиморфизмы в генах диагностированы у 75%. Выявлено, что частота минорного аллеля А гена *20210 FII*, частота минорного аллеля А гена *1691 FV* и частота минорного аллеля Т гена *C677T MTHFR* чаще определялась в группе пациентов с ОКС. Установлено отклонение от равновесия Харди-Вайнберга в группе пациентов с ОКС по частотам генотипов генов системы гемостаза *G20210A* гена *FII* и *G1691A* гена *FV*. Встречаемость двух полиморфизмов у пациентов с ОКС выявлена чаще по сравнению с контрольной группой (p = 0,014). Из научной литературы известно, что полиморфизм *G20210A* гена *FII* и *G1691A* гена *FV* увеличивает риск развития венозных тромбозов, данный факт доказан, чего нельзя сказать о развитии артериальной патологии, так как результаты в проводимых ранее исследованиях разнородны [19–21]. При изучении генов фолатного метаболизма Xuan с соавт. выявили, что полиморфизм *MTHFR C677T* был связан с повышенным риском инфаркта миокарда у молодых людей [22]. Подобные данные приводят и другие авторы, например, P. Ramkaran с соавт. [23], W. Chen с соавт. (2014) [24]. В то же время есть ряд исследований, опровергающих ассоциацию полиморфизма *MTHFR C677T* с развитием коронарной болезни сердца [25, 26].

В результате проведения однофакторного регрессионного анализа выявлены наиболее значимые

отдельные факторы риска развития ОКС у пациентов молодого возраста, такими факторами явились курение, избыточная масса тела/ожирение, повышение уровня ХС ЛПНП, холестерина, генотип C/T гена *MTHFR*. Напротив, факторами, уменьшающими риск развития ОКС, были: генотип C/C гена *MTHFR*, генотип G/G гена *FV*, повышение уровня ХС ЛПВП.

По данным многофакторного анализа, сочетание факта курения, повышенного уровня ХС ЛПНП и наличие гетерозиготного полиморфизма *1691 GA* гена *FV* являются факторами риска, в большей степени ассоциированными с развитием ОКС у обследованных пациентов молодого возраста. Подобных аналитических результатов в настоящее время в доступных литературных источниках нет.

Согласно полученной оптимальной многофакторной модели логистической регрессии получена формула (чувствительность 78,4%, специфичность 75,5%, порог отсечения 66%) для определения вероятности развития ОКС, включающая в себя факт курения, уровень ХС ЛПНП, наличие гетерозиготного полиморфизма *1691 GA* гена *FV* и генотипа *677 CC* гена *MTHFR*.

Заключение

Таким образом, наряду с оценкой традиционных факторов риска в качестве скринингового обследования у пациентов молодого возраста необходимо рекомендовать исследование полиморфизмов генов FV G1691A, MTHFR C677T для формирования групп высокого риска развития ОКС с целью проведения дополнительных обследований и разработки комплекса профилактических мероприятий.

Конфликт интересов

И.В. Пономаренко заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.А. Сукманова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Пономаренко Ирина Владимировна, врач-кардиолог отделения для больных с острым инфарктом миокарда Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул, Российская Федерация;

Сукманова Ирина Александровна, доктор медицинских наук, заведующая кардиологическим отделением для больных с острым инфарктом миокарда Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул, Российская Федерация; доцент кафедры анестезиологии, реанимации и клинической фармакологии с курсом дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Российская Федерация.

Author Information Form

Ponomarenko Irina V., cardiologist at the Cardiology Department for Acute Myocardial Infarction, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Altai Regional Cardiology Dispensary”, Barnaul, Russian Federation.

Sukmanova Irina A., PhD, Head of Cardiology Department for Acute Myocardial Infarction at the Regional State Budgetary Healthcare Institution “Altai Regional Cardiology Dispensary”, Barnaul, Russian Federation; Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Critical Care, Federal State Institution “Altai State Medical Unviersity” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Barnaul, Russian Federation.

Вклад авторов в статью

ПИВ – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

СИА – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Author Contribution Statement

PIV – significant contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

SIA – significant contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhao W., Zhao S.P, Zhao Y.H. MicroRNA-143/-145 in Cardiovascular Diseases. Biomed Res Int. 2015; 2015: 531740. doi: 10.1155/2015/531740

2. Van Camp G. Cardiovascular disease prevention. Acta Clin Belg. 2014 Dec;69(6):407-11. doi: 10.1179/2295333714Y.0000000069

3. Звездина Н.В, Иванова Л.В. Ожидаемая продолжительность жизни в России факторы, влияющие на нее. Вопросы статистики. 2015; 7:10-20.

4. Soeiro Ade M., Fernandes F.L., Soeiro M.C., Serrano C.V. Jr., Oliveira M.T. Jr. Clinical characteristics and versus longterm progression of young patients with acute coronary syndrome in Brazil. Einstein (Sao Paulo). 2015 Jul-Sep;13(3):370-5. doi: 10.1590/S1679-45082015AO3381.

5. Gupta A., Wang Y., Spertus J.A., Geda M., Lorenze N., Nkonde-Price C., D'Onofrio G., Lichtman J.H., Krumholz H.M. Trends in Acute Myocardial Infarction in Young Patients and Differences by Sex and Race, 2001 to lism 2010. J Am Coll Cardiol. 2014 Jul 29;64(4):337-45. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.054.

6. Yunyun W., Tong L., Yingwu L., Bojiang L., Yu. W., Xiaomin H., Xin L., Wenjin P., Li J. Analysis of risk factors of kaur ST-segment elevation myocardial cardial infarction in young cirillo patients. BMC Cardiovasc Disord. 2014 Dec 9;14:179. doi: 10.1186/1471-2261-14-179.

7. Пономаренко И. В., Сукманова И. А. Клинико-гемодинамические характеристики пациентов с острым коронарным синдромом молодого возраста. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7(1): 14–20.

8. 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 Feb;12(2):195-203. doi: 10.2217/pgs.10.180.

9. Данковцева Е.Н., Затейщиков Д.А., Чудакова Д.А., Королева О.С., Бровкин А.Н., Носиков В.В., Гайдукова Н.В., Тищенко В.А., Сидоренко Б.А. Ассоциации генов факторов гемостаза с ранним развитием ишемической болезни сердца и манифестации инфаркта миокарда в молодом возрасте. Кардиология. 2005; 12:17–24

10. Herm J., Hoppe B., Siegerink B., Nolte C.H., Koscielny J., Haeusler K.G. A Prothrombotic Score Based on Genetic Polymorphisms of the Hemostatic System Differs in Patients patients with Ischemic Stroke, Myocardial Infarction, or Peripheral Arterial Occlusive Disease Front Cardiovasc Med. 2017 Jun 9;4:39. doi: 10.3389/fcvm.2017.00039.

11. Rallidis L.S., Gialeraki A., Tsirebolos G., Tsalavoutas S., Rallidi M., Iliodromitis E. Prothrombotic genetic risk factors in patients nary with very early ST-segment elevation myocardial infarction. J Thromb Thrombolysis. 2017 Aug;44(2):267-273. doi: 10.1007/s11239-017-1520-2.

12. Maor E., Fefer P., Varon D., Rosenberg N., Levi N., Hod H., Matetzky S. Thrombophilic lism state in young hereditary patients northern with acute ciati myocardial русла infarction. J Thromb Thrombolysis. 2015 May;39(4):474-80. doi: 10.1007/s11239-014-1166-2.

13. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction.Eur Heart J. 2019 Jan 14;40(3):237-269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.

14. Shah N., Kelly A.M., Cox N., Wong C., Soon K. Myocardial Infarction in the "Young": Risk Factors, Presentation, Management and Prognosis. Heart Lung Circ. 2016 Oct;25(10):955-60. doi: 10.1016/j.hlc.2016.04.015.

15. Kitalwatta I. D., Pollanan M.S. A Comparative Study of Coronary Atherosclerosis in Young and Old. Am J Forensic Med Pathol. 2015 Dec;36(4):323-6. doi: 10.1097/PAF.0000000000000203.

16. Essilfie G., Shavelle D.M., Tun H., Platt K., Kobayashi R., Mehra A., Matthews R.V., Clavijo L., Gaglia M.A. Jr. Association of Elevated Triglycerides and Acute Myocardial Infarction in Young Hispanics. Cardiovasc Revasc Med. 2016 Dec;17(8):510-514. doi: 10.1016/j.carrev.2016.06.001.

17. Sinha N., Kumar S., Rai H., Singh N., Kapoor A., Tewari S. et all. 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 J. 2012 May-Jun;64(3):229-35. doi: 10.1016/S0019-4832(12)60078-9.

18. Shah A.J., Ghasemzadeh N., Zaragoza-Macias E., Patel R., Eapen D.J., Neeland I.J. Sex and age differences in the association of depression with obstructive coronary artery disease and adverse cardiovascular events. J Am Heart Assoc. 2014 Jun 18;3(3):e000741. doi: 10.1161/JAHA.113.000741.

19. Franco R.F., Trip M.D., ten Cate H., van den Ende A., Prins M.H., Kastelein J.J., Reitsma P.H. The 20210 G-->A mutation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene and the risk for arterial thrombotic disease. Br J Haematol. 1999 Jan;104(1):50-4.

20. Çinier G., Öz A., Tekkesin A., Hayıroğlu M.İ., Keskin M., Avsar Ş.. Young Male Patient With Multiple Thromboembolisms Associated With Factor V Leiden Mutation. Int Heart J. 2016 Sep 28;57(5):654-6. doi: 10.1536/ihj.16-004.

21. Robetorye R.S., Rodgers G.M. Update on selected in heredity thrombotic disorders. Am J Hematol. 2001 Dec;68(4):256-68. doi: 10.1002/ajh.10002

22. Liew S.C., Gupta E.D. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. Eur J Med Genet. 2015 Jan;58(1):1-10. doi: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004.

23. Ramkaran P., Phulukdaree A., Khan S., Moodley D., Chuturgoon A.A. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism is associated with increased risk of coronary artery disease in young South African Indians. Gene. 2015 Oct 15;571(1):28-32. doi: 10.1016/j.gene.2015.06.044.

24. Chen W., Hua K., Gu H., Zhang J., Wang L. Methylenetetrahydrofolate Reductase C667T Polymorphism is associated with increased risk of coronary artery disease in a Chinese population. Scand J Immunol. 2014 Nov;80(5):346-53. doi: 10.1111/sji.12215.

25. Sadewa A.H., Sunarti, Sutomo R., Hayashi C., Lee M.J., Ayaki H., Sofro A.S., Matsuo M., Nishio H. Tha C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene among the Indonesian Javanese population. Kobe J Med Sci. 2002 Dec;48(5-6):137-44.

26. Anderson J.L., King G.J., Thomson M.J., Todd M., Bair T.L., Muhlestein J.B., Carlquist J.F. A mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is not associated with increased risk for coronary artery disease or myocardial infarction J Am Coll Cardiol. 1997 Nov 1;30(5):1206-11.doi: 10.1016/s0735-1097(97)00310-0

REFERENCES

1. Zhao, W.. Zhao S. P, Zhao Y. H.MicroRNA-143/-145 in Cardiovascular Diseases. Biomed Res Int. 2015; 2015: 531740. doi: 10.1155/2015/531740

2. Van Camp G. Cardiovascular disease prevention. Acta Clin Belg.2014Dec;69(6):407-11.doi:10.1179/2295333714Y.0000000069

3. Zvezdina N. V., Ivanova L. V. Ozhidaemaya chronic prodolzhitel'nost' vozrasta zhizni v Rossii infarkt faktory, obshchej vliyayushchie na nee. Voprsi statistiki. 2015;7:10–20 (In Russian)

4. Soeiro Ade M., Fernandes F.L., Soeiro M.C., Serrano C.V. Jr., Oliveira M.T. Jr. Clinical characteristics and versus longterm progression of young patients with acute coronary syndrome in Brazil. Einstein (Sao Paulo). 2015 Jul-Sep;13(3):370-5. doi: 10.1590/S1679-45082015AO3381.

5. Gupta A., Wang Y., Spertus J.A., Geda M., Lorenze N., Nkonde-Price C., D'Onofrio G., Lichtman J.H., Krumholz H.M. Trends in Acute Myocardial Infarction in Young Patients and Differences by Sex and Race, 2001 to lism 2010. J Am Coll Cardiol. 2014 Jul 29;64(4):337-45. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.054.

6. Yunyun W., Tong L., Yingwu L., Bojiang L., Yu. W., Xiaomin H., Xin L., Wenjin P., Li J. Analysis of risk factors of kaur ST-segment elevation myocardial cardial infarction in young cirillo patients. BMC Cardiovasc Disord. 2014 Dec 9;14:179. doi: 10.1186/1471-2261-14-179.

7. Ponomarenko I.V., Sukmanova I.A.. Clinical data and hemodynamic parameters in young adults with acute coronary syndrome. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018; 7 (1): 14-20 (In Russian)

8. 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 Feb;12(2):195-203. doi: 10.2217/pgs.10.180.

9. Dankovtseva E.N., Zateyshchikov D.A., Chudakova D.A., Koroleva O.S., Brovkin a.N., Nosikov V.V., Gaidukova N.V., Tishchenko V.A., Sidorenko B.A. Associations of Hemostasis Factors Genes With Early Development of Ischemic Heart Disease and Manifestation of Myocardial Infarction in Young Age. Kardiologiya.2005;12:17–24 (In Russian)

10. Herm J., Hoppe B., Siegerink B., Nolte C.H., Koscielny J., Haeusler K.G. A Prothrombotic Score Based on Genetic Polymorphisms of the Hemostatic System Differs in Patients patients with Ischemic Stroke, Myocardial Infarction, or Peripheral

Arterial Occlusive Disease Front Cardiovasc Med. 2017 Jun 9;4:39. doi: 10.3389/fcvm.2017.00039.

11. Rallidis L.S., Gialeraki A., Tsirebolos G., Tsalavoutas S., Rallidi M., Iliodromitis E. Prothrombotic genetic risk factors in patients nary with very early ST-segment elevation myocardial infarction. J Thromb Thrombolysis. 2017 Aug;44(2):267-273. doi: 10.1007/s11239-017-1520-2.

12. Maor E., Fefer P., Varon D., Rosenberg N., Levi N., Hod H., Matetzky S. Thrombophilic lism state in young hereditary patients northern with acute ciati myocardial русла infarction. J Thromb Thrombolysis. 2015 May;39(4):474-80. doi: 10.1007/s11239-014-1166-2.

13. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction.Eur Heart J. 2019 Jan 14;40(3):237-269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.

14. Shah N., Kelly A.M., Cox N., Wong C., Soon K. Myocardial Infarction in the "Young": Risk Factors, Presentation, Management and Prognosis. Heart Lung Circ. 2016 Oct;25(10):955-60. doi: 10.1016/j.hlc.2016.04.015.

15. Kitalwatta I. D., Pollanan M.S. A Comparative Study of Coronary Atherosclerosis in Young and Old. Am J Forensic Med Pathol. 2015 Dec;36(4):323-6. doi: 10.1097/PAF.0000000000000203.

16. Essilfie G., Shavelle D.M., Tun H., Platt K., Kobayashi R., Mehra A., Matthews R.V., Clavijo L., Gaglia M.A. Jr. Association of Elevated Triglycerides and Acute Myocardial Infarction in Young Hispanics. Cardiovasc Revasc Med. 2016 Dec;17(8):510-514. doi: 10.1016/j.carrev.2016.06.001.

17. Sinha N., Kumar S., Rai H., Singh N., Kapoor A., Tewari S. et all. 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 J. 2012 May-Jun;64(3):229-35. doi: 10.1016/S0019-4832(12)60078-9.

18. Shah A.J., Ghasemzadeh N., Zaragoza-Macias E., Patel R., Eapen D.J., Neeland I.J. Sex and age differences in the association of depression with obstructive coronary artery disease and adverse cardiovascular events. J Am Heart Assoc. 2014 Jun 18;3(3):e000741. doi: 10.1161/JAHA.113.000741.

19. Franco R.F., Trip M.D., ten Cate H., van den Ende A., Prins M.H., Kastelein J.J., Reitsma P.H. The 20210 G-->A mutation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene and the risk for arterial thrombotic disease. Br J Haematol. 1999 Jan;104(1):50-4..

20. Çinier G., Öz A., Tekkesin A., Hayıroğlu M.İ., Keskin M., Avsar Ş.. Young Male Patient With Multiple Thromboembolisms Associated With Factor V Leiden Mutation. Int Heart J. 2016 Sep 28;57(5):654-6. doi: 10.1536/ihj.16-004 .

21. Robetorye R.S., Rodgers G.M. Update on selected in heredity thrombotic disorders. Am J Hematol. 2001 Dec;68(4):256-68. doi: 10.1002/ajh.10002

22. Liew S.C., Gupta E.D. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. Eur J Med Genet. 2015 Jan;58(1):1-10. doi: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004.

23. Ramkaran P., Phulukdaree A., Khan S., Moodley D., Chuturgoon A.A. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism is associated with increased risk of coronary artery disease in young South African Indians. Gene. 2015 Oct 15;571(1):28-32. doi: 10.1016/j.gene.2015.06.044.

24. Chen W., Hua K., Gu H., Zhang J., Wang L. Methylenetetrahydrofolate Reductase C667T Polymorphism is associated with increased risk of coronary artery disease in a Chinese population. Scand J Immunol. 2014 Nov;80(5):346-53. doi: 10.1111/sji.12215.

25. Sadewa A.H., Sunarti, Sutomo R., Hayashi C., Lee M.J., Ayaki H., Sofro A.S., Matsuo M., Nishio H. Tha C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene among the Indonesian Javanese population. Kobe J Med Sci. 2002 Dec;48(5-6):137-44.

26. Anderson J.L., King G.J., Thomson M.J., Todd M., Bair T.L., Muhlestein J.B., Carlquist J.F. A mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is not associated with increased risk for coronary artery disease or myocardial infarction J Am Coll Cardiol. 1997 Nov 1;30(5):1206-11.doi: 10.1016/s0735-1097(97)00310-0

Для цитирования: *И.В. Пономаренко, И.А. Сукманова. Ведущие факторы развития острого коронарного синдрома у пациентов молодого возраста. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (4): 72-81. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-72-81*

To cite: *I.V. Ponomarenko, I.A. Sukmanova. Major risk factors for developing acute coronary syndrome in young adults. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019; 8 (4): 72-81. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-72-81*