DOI: 10.56871/MTP.2023.80.92.007
УДК 616.127-005.8-071+612.12+616-053.81/.86+616.151.5+616-056.7

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТРОМБОФИЛИИ У МОЛОДЫХ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА 1-го ТИПА

© Наталья Николаевна Гладких[1], Алена Сафроновна Шушанова[2], Александр Валентинович Ягода[1]

[1] Ставропольский государственный медицинский университет. 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310

[2] Ставропольская краевая клиническая больница. 355029, г. Ставрополь, ул. Семашко, 1

Контактная информация: Наталья Николаевна Гладких — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии. E-mail: ngladkih@mail.ru ORCID ID: 0000-0003-4510-3604

Для цитирования: Гладких Н.Н., Шушанова А.С., Ягода А.В. Генетические тромбофилии у молодых больных инфарктом миокарда 1-го типа // Медицина: теория и практика. 2023. Т. 8. № 1. С. 54–61. DOI: https://doi.org/10.56871/MTP.2023.80.92.007

Поступила: 28.08.2022 **Одобрена: 15.12.2022** **Принята к печати: 17.01.2023**

РЕЗЮМЕ. «Ранний» инфаркт миокарда (ИМ) 1-го типа предполагает значительное влияние генетических факторов, ассоциированных с атеросклерозом и тромбозом. ***Цель*** — изучить распределение генетических тромбофилий у молодых больных ИМ 1-го типа. ***Материалы и методы.*** Обследовано 100 больных ИМ 1-го типа (100 мужчин, 2 женщины) в возрасте 25–44 лет. В связи с малым количеством женщин в дальнейший анализ были включены только мужчины. Анализировали 8 генов (по 1 полиморфизму): факторов свертывания крови I (*FGB*: *–455G > A*), II (*F2: 20210G > A*), V (*F5*: *1691G > A*), VII (*F7*: *10976G > A*), XIII (*F13A1*: *103G > T*), ингибитор активатора плазминогена типа 1 (*PAI-1*: *-675 5G > 4G*), тромбоцитарных рецепторов к коллагену (*ITGA2*: *807C > T*) и фибриногену (*ITGB3*: *1565T > C*). Группу контроля составили 100 мужчин в возрасте 42–44 лет без ИМ. ***Результаты.*** Вероятность ИМ 1-го типа в молодом возрасте увеличивается при носительстве полиморфизмов *1691GA* гена *F5* (ОШ 8,61; 95% ДИ 1,06–70,17), *1565TC* гена *ITGB3* (ОШ 2,35; 95% ДИ 1,24–4,44), *-675 5G/4G* гена *PAI-1* (ОШ 2,26; 95% ДИ 1,28–3,98), а также при сочетанном носительстве *1565TC* гена *ITGB3* и *-675 5G/4G* гена *PAI-1* (ОШ 3,32; 95% ДИ 1,34–8,26). ***Обсуждение.*** Генетические протромботические сдвиги у молодых больных ИМ 1-го типа представлены в плазменном (*F5: 1691GA*) и тромбоцитарном (*ITGB3: 1565TC*) звеньях гемостаза, в фибринолитической системе (*PAI-1: -675 5G/4G*). Указанные аномалии могут влиять на атеросклеротический процесс, поэтому их допустимо расценить как дополнительные проатеросклеротические механизмы. ***Выводы.*** ИМ 1-го типа в возрасте 25–44 лет верифицируется преимущественно у мужчин, ассоциируется с полиморфизмами в генах *F5* (*1691GA*), *ITGB*3 (*1562TC*) и *PAI-1* (*-675 5G/4G*). Генетические нарушения в системе гемостаза могут быть использованы для прогнозирования ИМ 1-го типа в когорте мужчин молодого возраста.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инфаркт миокарда; молодой возраст; генетическая тромбофилия.

GENETIC THROMBOPHILIA IN YOUNG PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION TYPE 1

© Natalia N. Gladkikh[1], Alena S. Shushanova[2], Alexander V. Yagoda[1]

[1] Stavropol State Medical University. Mira st., 310, Stavropol, Russian Federation, 355017

[2] Stavropol Regional Clinical Hospital. Semashko st., 1, Stavropol, Russian Federation, 355029

Contact information: Natalia N. Gladkikh — Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Hospital Therapy. E-mail: ngladkih@mail.ru ORCID ID: 0000-0003-4510-3604

For citation: Gladkikh NN, Shushanova AS, Yagoda AV. Genetic thrombophilia in young patients with myocardial infarction type 1. Medicine: theory and practice (St. Petersburg). 2023;8(1):54-61. DOI: https://doi.org/10.56871/MTP.2023.80.92.007

Received: 28.08.2022 **Revised: 15.12.2022** **Accepted: 17.01.2023**

ABSTRACT. «Early» myocardial infarction (MI) type 1 suggests the genetic susceptibility to atherosclerosis and thrombosis. ***Aim.*** To study the distribution of genetic thrombophilia in young patients with MI type 1. ***Materials and methods.*** 102 patients with MI type 1 (100 men, 2 women) aged 25–44 years were examined. Due to small number of women, only men were included in further analysis. 8 genes (1 polymorphism each) were analyzed: blood clotting factors I (*FGB: -455G>A*), II (*F2: 20210G>A*), V (*F5: 1691G>A*), VII (*F7: 10976G>A*), XIII (*F13A1: 103G>T*), inhibitor of plasminogen activator type 1 (*PAI-1: -675 5G>4G*), platelet receptors for collagen (*ITGA2: 807C>T*) and fibrinogen (*ITGB3: 1565T>C*). Control group consisted of 100 men aged 42–44 years without MI. ***Results.*** Odds ratio of MI type 1 in young patients increases in carriers of polymorphisms *1691GA* of *F5* gene (OR 8.61; 95% CI 1.06–70.17), *1565TC* of *ITGB3* gene (OR 2.35; 95% CI 1.24-4.44), *-675 5G/4G* of *PAI-1* gene (OR 2.26; 95% CI 1.28–3.98), and in combined carrier of *1565TC* of *ITGB3* gene and *-675 5G/4G* of *PAI-1* gene (OR 3.32; 95% CI 1.34–8.26). ***Discussion.*** Genetic prothrombotic shifts in young patients with MI type 1 are represented in plasma (*F5: 1691GA*) and platelet (*ITGB3: 1565TC*) links of hemostasis, and in fibrinolytic system (*PAI-1: -675 5G/4G*). These anomalies can affect the atherosclerotic process. Therefore they can be regarded as additional pro-atherosclerotic mechanisms. ***Conclusions.*** MI type 1 in age period of 25–44 years is verified mainly in men and associated with polymorphisms in genes *F5* (*1691GA*), *ITGB3* (*1562T*C) and *PAI-1* (*-675 5G/4G*). Genetic disorders in hemostasis can be used to prediction of MI type 1 in cohort of young men.

KEY WORDS: myocardial infarction; young age; genetic thrombophilia.

ВВЕДЕНИЕ

Инфаркт миокарда (ИМ) 1-го типа, развивающийся вследствие разрыва или эрозии атеросклеротической бляшки в коронарных артериях с последующим формированием внутрикоронарного тромба (атеротромбоз), долгое время считался характерным для пациентов старших возрастных групп [6, 7, 11, 22]. Современные диагностические исследования, в частности коронарография, позволили верифицировать атеросклеротическое поражение коронарного русла, в том числе обструктивное и многососудистое, в группе больных ИМ молодого возраста [2, 21].

«Ранний» ИМ 1-го типа предполагает значительное влияние генетических факторов, в первую очередь, модулирующих восприимчивость к атеросклерозу и тромбозу. Поскольку частота наследственных гиперлипидемий среди молодых больных ИМ невысока, например, семейную гиперхолестеринемию диагностируют всего лишь в 2–7% случаев [1, 18, 19], представляет интерес анализ генов других факторов, обусловливающих предрасположенность к развитию атеросклероза. К числу известных факторов относятся эндотелиальная дисфункция, воспаление и иммунные реакции, окислительный стресс, клеточная пролиферация, ремоделирование тканей, гемостатические дефекты [8]. Роль последних в развитии ИМ у молодых больных без атеросклеротического поражения сосудов считается доказанной [3, 12].

Генетические нарушения гемостаза при атеросклеротическом поражении коронарных сосудов изучены недостаточно. Имеются сведения о распространенности при коронарном атеросклерозе полиморфизмов генов факторов I (*FGB*), II (*F2*), V (*F5)* и XIII (*F13A1*) свертывания крови, генов тромбоцитарных рецепторов к коллагену (*ITGA2*) и фибриногену (*ITGB3*), метилентетрагидрофолатредуктазы [10, 12, 13, 15, 17, 20]. Кроме того, продемонстрирована идентичность частот генетических тромбофилий у больных острым коронарным синдромом при интактных коронарных артериях и их атеросклеротическом поражении [13, 16, 24–26].

Данные о специфичных для «раннего» ИМ 1-го типа генетических детерминантах в системе гемостаза единичны. Сообщается лишь о признаках атеросклеротического поражения коронарных артерий и развитии ИМ в молодом возрасте у носителей полиморфизмов *BclI* гена *FGB* и *-426C>T* гена *F5* [4, 23]. Между тем изучение носительства полиморфизмов в генах, контролирующих систему гемостаза при «атеротромбогенном» ИМ, позволит не только расширить патогенетические представления о заболевании, но и использовать гены тромбофилии в оценке риска ИМ 1-го типа в молодом возрасте, определить поиск путей воздействия на возникновение раннего атеротромбоза.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить распределение генетических тромбофилий у молодых больных ИМ 1-го типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 102 больных ИМ 1-го типа (100 мужчин, 2 женщины) в возрасте 25–44 лет,

находившихся на лечении в региональном сосудистом центре Ставропольской краевой клинической больницы. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Ставропольского государственного медицинского университета. Диагноз ИМ 1-го типа устанавливали на основании клинических рекомендаций Минздрава России [6, 7].

Критерии включения: подписание информированного согласия на участие в исследовании; ИМ 1-го типа; мужчины и женщины славянской популяции в возрасте 25–44 лет, проживающие в Ставропольском крае; наличие липидограммы в остром периоде ИМ. Критерии невключения: отсутствие коронароангиографии; инфаркт миокарда 2–5-го типов; приобретенные тромбофилии; гипотиреоз; родство с пациентом, включенным в настоящее исследование. Критерии исключения: отказ от участия на любом этапе исследования.

В связи с малым количеством женщин (n = 2) в дальнейший анализ были включены только мужчины.

Группу сравнения составили 100 мужчин славянской популяции в возрасте 42–44 лет, проживающих в Ставропольском крае, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения: кардиоваскулярная и иная патология, за исключением заболеваний и состояний, являющихся факторами риска атеросклероза; родство с лицом, включенным в настоящее исследование. Критерии исключения: отказ от участия на любом этапе исследования; развитие ИМ до 44 лет включительно.

Характеристика пациентов с ИМ 1-го типа и контрольной группы представлена в таблице 1.

У 100% больных острый ИМ (ангинозный вариант) был первым проявлением ишемической болезни сердца (ИБС), наблюдались дислипидемия (95% наблюдений без клинических критериев гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии [5]) и обструктивное поражение коронарного русла (одососудистое — в 39% случаев, двухсосудистое — в 23% и многососудистое — в 38% случаев). Q-позитивный ИМ верифицирован в 72% наблюдений.

Генотипирование осуществляли методом ПЦР в соответствии с инструкцией к тест-системе «Кардиогенетика тромбофилия» («ДНК-технология», Россия). Тестовая панель включала 8 генов (по 1 полиморфизму) системы гемостаза (табл. 2).

Для статистического анализа использовали программу IBM SPSS Statistics (21.0). Качественные показатели описаны в виде абсолютного числа (n) или частоты выявления признака (%). Количественные данные с нормальным распределением представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M ± SD), при отсутствии нормального распределения — в виде медианы и интерквартильных интервалов (Me [Q25; Q75]). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Отклонение частот носительства генотипов в исследуемых группах от равновесия Харди–Вайнберга оценивали с помощью критерия χ^2 с поправкой на непрерывность. Проводили расчет отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считались значимыми при величине $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение генотипических вариантов генов системы гемостаза у молодых больных ИМ 1-го типа и в контрольной группе представлено в таблице 3.

Оказалось, что частота гетерозиготных полиморфизмов *1691GA* гена *F5* (лейденская мутация), *1565TC* гена *ITGB3* и *-675 5G/4G* гена *PAI-1* у больных ИМ 1-го типа значимо выше

Таблица 1

Характеристика больных инфарктом миокарда 1-го типа и контрольной группы

Параметр	ИМ 1-го типа (n = 100)	Контроль (n = 100)
Возраст, годы, Me (Q25; Q75)	41,0 (38,0; 44,0)	42,0 (42,0; 43,0)
Мужчины, %	100,00	100,00
Текущее курение, %	53,00	21,00
Артериальная гипертензия (I степень), %	72,00	25,00
Ожирение (I степень), %	45,00	6,00
Абдоминальное ожирение, %	45,00	15,00
Сахарный диабет 2-го типа, %	8,00	1,00
Наследственность по ранней ИБС, %	11,00	2,00
Общий холестерин, ммоль/л, M ± SD	4,99 ± 1,15	4,22 ± 0,57
ЛПНП, ммоль/л, Me (Q25; Q75)	3,19 (2,45; 3,79)	2,00 (1,80; 2,60)
ЛПВП, ммоль/л, Me (Q25; Q75)	0,88 (0,78; 1,09)	1,12 (1,10; 1,20)
Триглицериды, ммоль/л, Me (Q25; Q75)	1,80 (1,49; 2,70)	1,60 (1,55; 1,65)

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности.

по сравнению с контрольной группой. Носительство «нормальных» генотипов *1691GG* гена *F5*, *1565TT* гена *ITGB3* и *-675 5G/5G* гена *PAI-1* в группе ИМ 1-го типа встречалось реже, чем в контроле. Различий в распространенности генотипов других исследованных генов между больными ИМ 1-го типа и контролем не наблюдалось.

Установлено, что наличие полиморфизма *1691GA* гена *F5* связано с 8-кратным возрастанием вероятности развития ИМ 1-го типа в молодом возрасте (ОШ 8,61; 95% ДИ 1,06–70,17). Полиморфизмы *1565TC* гена *ITGB3* (ОШ 2,35; 95% ДИ 1,24–4,44) и *-675 5G/4G* гена *PAI-1* (ОШ 2,26; 95% ДИ 1,28–3,98) могут увеличивать риск ИМ 1-го типа в молодом возрасте более чем в 2 раза.

Следующим этапом исследования было выявление частоты различных сочетаний полиморфных вариантов *1691GA* гена *F5* (лейденская мутация), *1565TC* гена *ITGB3* и *-675 5G/4G* гена *PAI-1* у больных ИМ 1-го типа (табл. 4).

Таблица 2

Типированные генетические варианты

Ген/генотип	Генотип	Эффекты
F2 (фактор II свертывания крови, протромбин): *20210G>A*	*G/G*	Без особенностей
	G/A	Уровень протромбина в крови повышен
	A/A	
F5 (фактор V свертывания крови, проакцелерин): *1691G>A*	*G/G*	Без особенностей
	G/A	Резистентность к активированному протеину С (лейденская мутация)
	A/A	
F7 (фактор VII свертывания крови, проконвертин) *10976G>A*	*G/G*	Без особенностей
	G/A	Понижение уровня конвертина в крови
	A/A	
F13A1 (фактор XIII свертывания крови, фибриназа): *103G>T*	*G/G*	Без особенностей
	G/T	Изменение характеристик фибрина
	T/T	
FGB (фактор I свертывания крови, фибриноген): *-455G>A*	*G/G*	Без особенностей
	G/A	Уровень фибриногена в крови повышен
	A/A	
ITGA2 (α2-интегрин, тромбоцитарный рецептор к коллагену): *807C>*T	C/C	Без особенностей
	C/T	Увеличение скорости адгезии и агрегации тромбоцитов
	T/T	
ITGB3 (интегрин β3, тромбоцитарный рецептор фибриногена): *1565T>C*	T/T	Без особенностей
	C/T	Увеличение скорости адгезии и агрегации тромбоцитов
	C/C	
PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена типа 1, серпин): *-675 5G>4G*	*5G/5G*	Без особенностей
	5G/4G	Уровень PAI-1 в крови повышен
	4G/4G	

Таблица 3

Частота (%) генотипов генов системы гемостаза у молодых больных инфарктом миокарда 1-го типа и в контрольной группе

Ген/генотип	Генотип	ИМ 1-го типа (n=100)	Контроль (n=100)	χ^2	p
F2: 20210G>A	*G/G*	97,00	98,00	0,00	1,000
	G/A	3,00	2,00		
F5: 1691G>A	*G/G*	92,00	99,00	4,19	**0,041**
	G/A	8,00	1,00		
F7: 10976G>A	*G/G*	73,00	70,00	0,09	0,754
	G/A	23,00	28,00	0,42	0,516
	A/A	4,00	2,00	0,17	0,678
F13A1: 103G>T	*G/G*	55,00	46,00	1,28	0,258
	G/T	33,00	45,00	2,54	0,111
	T/T	12,00	9,00	0,21	0,645
FGB: -455G>A	*G/G*	59,00	62,00	0,08	0,772
	G/A	33,00	32,00	0,00	1,000
	A/A	8,00	6,00	0,08	0,782
ITGA2: 807C>T	*C/C*	42,00	45,00	0,08	0,775
	C/T	39,00	43,00	0,19	0,666
	T/T	19,00	12,00	1,37	0,241
ITGB3: 1565T>C	*T/T*	59,00	74,00	4,39	**0,036**
	T/C	37,00	20,00	6,28	**0,012**
	C/C	4,00	6,00	0,11	0,746
PAI-1: -675 5G>4G	*5G/5G*	12,00	41,00	20,13	**<0,0001**
	5G/4G	57,00	37,00	7,25	**0,007**
	4G/4G	31,00	22,00	1,64	0,200

Таблица 4

Варианты некоторых ген-генных сочетаний (%) у молодых больных ИМ 1-го типа и в контрольной группе

Вариант сочетания	ИМ 1-го типа (n=100)	Контроль (n=100)	χ^2	p
F5: 1691GA+ITGB3: 1565TC	3,00	1,00	0,26	0,614
F5: 1691GA+PAI-1: -675 5G/4G	4,00	1,00	0,82	0,365
*ITGB3: 1565*TC*+PAI-1: -675 5G/4G*	20,00	7,00	6,17	**0,013**
*F5: 1691GA+ITGB3: 1565*TC*+PAI-1: -675 5G/4G*	3,00	1,00	0,26	0,614

Показано, что сочетание гетерозиготных генотипов генов *ITGB3* (*1565TC*) и *PAI-1* (*-675 5G/4G*) в группе ИМ 1-го типа встречалось с бóльшей частотой, чем в контроле. Сочетания гетерозиготных генотипов генов *F5* (*1691GA*) и *ITGB3* (*1565TC*), *F5* (*1691GA*) и *PAI-1* (*-675 5G/4G*), а также комбинация полиморфизмов генов *F5 (1691GA)*, *ITGB3* (*1565TC*) и *PAI-1* (*-675 5G/4G*) у больных ИМ 1-го типа не достигали уровня статистической значимости по сравнению с контрольной группой.

При носительстве сочетанного варианта протромботических полиморфизмов генов *ITGB3* (*1565TC*) и *PAI-1* (*-675 5G/4G*) вероятность развития ИМ 1-го типа в молодом возрасте возрастает более чем в 3 раза (ОШ 3,32; 95% ДИ 1,34–8,26).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Факт превалирования мужчин в группе молодых больных ИМ с обструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий вполне согласуется с данными о более высокой частоте интактных коронарных артерий и неатеросклеротических их поражений при ИМ у молодых женщин по сравнению с мужчинами [14]. Примечательно, что именно у молодых женщин с отсутствием или гемодинамически незначимым атеросклерозом коронарных артерий генетические тромбофилии считаются причиной ИМ [12, 14, 15].

Мужской пол, наоборот, является фактором более раннего возникновения атеросклеротического поражения коронарных артерий [14]. Можно предположить, что у молодых мужчин с «атеротромбогенным» ИМ генетические тромбофилии (*F5*: *1691GA*; *ITGB3*: *1562TC*; *PAI-1: -675 5G/4G*) не только определяют протромботическую направленность состояния в плазменном (*F5*), тромбоцитарном (*ITGB3*) звеньях гемостаза и в фибринолитической системе (*PAI-1*), но могут непосредственно влиять на развитие и прогрессирование атеросклероза. Ранее лейденская мутация в группе пациентов среднего возраста уже была определена как существенный фактор риска развития ИБС и степени тяжести поражения коронарного русла [17]. Полиморфизм *1565T>C* гена *ITGB3* первоначально вообще был описан как фактор риска ИБС [12]. Детерминируемый мутацией гена *PAI-1* повышенный уровень ингибитора активатора плазминогена типа 1 сопряжен с проатерогенным липидным спектром, прогрессированием атеромы и тромбоза [9, 27]. И поэтому указанные формы тромбофилии можно расценивать как дополнительные проатерогенные факторы.

Увеличение риска развития ИМ 1-го типа в случаях сочетания полиморфных вариантов *1565TC* гена *ITGB3* и *-675 5G/4G* гена *PAI-1* предполагает усиление протромботической и проатеросклеротической направленности в реализации «раннего» атеротромбоза коронарных артерий. Отметим, что PAI-1 не только ингибирует фибринолиз, но и является протромбогенным эндотелиальным фактором [9, 27]. Эндотелиальной дисфункции, как известно, принадлежит ключевая роль в развитии и прогрессировании атеросклероза [8, 9]. Аллель С гена *ITGB3* у больных атеросклерозом определяет риск протромботического состояния, характеризующегося усилением процесса активации тромбоцитов. Активированные тромбоциты, в свою очередь, продуцируют соединения, усиливающие модификацию липопротеидов низкой плотности, которые проникают в зону атеросклеротического повреждения, что приводит к снижению толщины фиброзного покрова бляшки и ее разрыву [9].

Отсутствие значимых различий в отношении полиморфных вариантов генов *F2* (*20210G>A*), *F7* (*10976 G>A*), *FGB* (*-455G>A*) также было показано рядом авторов у больных ранней ИБС, в том числе манифестирующим ИМ у мужчин в возрасте до 50 лет [4, 10]. Неоднозначна, по данным ряда исследований, и связь с ИМ на фоне ИБС полиморфизмов генов *ITGA2* (*807C>T*) и *F13A1* (*163G>T*) [12, 13, 16, 24].

ВЫВОДЫ

1. ИМ 1-го типа в возрастном периоде 25–44 лет верифицируется преимущественно у мужчин, ассоциируется с полиморфизмами в генах фактора V свертывания крови (*1691GA*), тромбоцитарного рецептора к фибриногену (*1562TC*) и ингибитора активатора плазминогена типа 1 *(-675 5G/4G*).

2. Генетические нарушения в плазменном и тромбоцитарном звеньях гемостаза, а также фибринолитической системе свидетельствуют о возможности дополнительного влияния на развитие атеросклероза и могут быть использованы для определения риска ИМ 1-го типа в когорте мужчин молодого возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверкова А.О., Бражник В.А., Рогожина А.А. и др. Отягощенная наследственность у больных с «ранним» развитием острого коронарного синдрома.

Кардиология. 2018; 58(8): 12–7. DOI: 10.18087/cardio.2018.8.10158.
2. Андреенко Е.Ю., Явелов И.С., Лукьянов М.М. и др. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: распространенность и сердечно-сосудистые факторы риска. Кардиология. 2018; 58(10): 53–8. DOI: 10.18087/cardio.2018.10.10184.
3. Гуськова Е.В., Комаров А.Л., Панченко Е.П. Клиническое наблюдение: врожденные тромбофилии как причина развития тромботических осложнений в молодом возрасте. Атеротромбоз. 2013; 2: 51–60.
4. Данковцева Е.Н., Затейщиков Д.А., Чудакова Д.А. Ассоциация генов факторов гемостаза с ранним развитием ишемической болезни сердца и манифестацией инфаркта миокарда в молодом возрасте. Кардиология. 2005; 12: 17–24.
5. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 38(1): 7–40. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
6. Клинические рекомендации МЗ РФ. Острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы. М.; 2020.
7. Клинические рекомендации МЗ РФ. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. М.; 2020.
8. Кожанова Т.В., Неудахин Е.В., Жилина С.С. и др. Генетическая предрасположенность к развитию атеросклероза. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(6): 407–17. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-407-417.
9. Оганов Р.Г., ред. Дислипидемии и атеросклероз. Биомаркеры, диагностика и лечение: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
10. Павлова Т.В., Поляков В.П., Дупляков Д.В. и др. Распределение полиморфизмов генов некоторых компонентов системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2009; 49(4): 9–13.
11. Пономаренко И.В., Сукманова И.А., Елыкомов В.А. Острый коронарный синдром у пациентов молодого возраста: клинические особенности и факторы риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018; 17(6): 13–9. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-6-13-19.
12. Рукавицин О.А., ред. Гематологи. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
13. Федорова С.Б., Кулагина И.В., Рябов В.В. Полиморфизмы генов факторов системы гемостаза у пациентов с невыраженными изменениями коронарных артерий при остром коронарном синдроме. Кардиология. 2019; 59(10): 14–22. DOI: 10.18087/cardio.2019.10.2680.
14. Якушин С.С., ред. Многоликий инфаркт миокарда: руководство М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. DOI: 10.33029/9704-6421-2-INF-2022-1-232.
15. Alkhiary W., Azzam H., Yossof M.M. et al. Association of hemostatic gene polymorphisms with early-onset ischemic heart disease in Egyptian patients. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2016; 22(6): 535–42. DOI: 10.1177/1076029615572466.
16. Benze G., Heinrich J., Schulte H. et al. Association of the GPIa C807T and GPIIIa PlA1/A2 polymorphisms with premature myocardial infarction in men. Eur. Heart J. 2002; 23(4): 325–30. DOI: 10.1053/euhj.2001.2776.
17. Boroumand M., Pourgholi L., Ziaee S. et al. The association between Factor V Leiden with the presence and severity of coronary artery disease. Clin. Biochem. 2014; 47(6): 356–60. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.12.006.
18. Braenne I., Kleinecke M., Reiz B. et al. Systematic analysis of variants related to familial hypercholesterolemia in families with premature myocardial infarction. Eur. J. Human Genetics. 2016; 24(2): 191–7. DOI: 10.1038/ejhg. 2015.100.
19. Ellis K.L., Pang J., Schultz C.J., Watts G.F. New data on familial hypercholesterolaemia and acute coronary syndromes: The promise of PCSK9 monoclonal antibodies in the light of recent clinical trials. Eur. J. Prev. Cardiol. 2017; 24(11): 1200–5. DOI: 10.1177/2047487317708890.
20. Fajar J.K. The β fibrinogen gene G-455A polymorphism in Asian subjects with coronary heart disease: A meta-analysis Egypt. J. Med. Hum. Genet. 2017; 18: 19–28. DOI: 10.1016/j.ejmhg.2016.06.002.
21. Hindieh W., Pilote L., Cheema A. et al. Association between family history, a genetic risk score, and severity of coronary artery disease in patients with premature acute coronary syndromes. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2016; 36: 1286–92. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.306944.
22. Kaur R., Das R., Ahluwalia J. et al. Genetic polymorphisms, biochemical factors, and conventional risk factors in young and elderly North Indian patients with acute myocardial infarction. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2016; 22(2): 178–83. DOI: 10.1177/1076029614548058.
23. Lewandowski K., Kwaśnikowski P., Elikowski W., Zawilska K. Myocardial infarction in patients aged less than 40 years. Frequency of BclI polymorphism in the fibrinogen β-chain gene and plasma fibrinogen. Kardiologia Polska (Polish Heart Journal). 2003; 59(9): 209–11.
24. Lewandowski K., Swierczyńska A., Kwaśnikowski P. et al. The prevalence of C807T mutation of glycoprotein Ia gene among young male survivors of myocardial infarction: a relation with coronary angiography results. Kardiologia Polska (Polish Heart Journal). 2005; 63(2): 107–13.
25. Mohammad A.M., Othman G.O., Saeed C. et al. Genetic polymorphisms in early-onset myocardial infarction in a sample of Iraqi patients: a pilot study. BMC Res. Notes. 2020; 13(1): 541. DOI: 10.1186/s13104-020-05367-w.
26. Pourgholi L., Goodarzynejad H., Ziaee S. et al. Prothrombin gene G20210A variant in angiographically documented patients with coronary artery stenosis. J. Tehran Heart Cent. 2019; 14(4): 150–5.

27. Song C., Burgess S., Eicher J.D. et al. Causal effect of plasminogen activator inhibitor type 1 on coronary heart disease. J. Am. Heart Assoc. 2017; 6(6): e004918. DOI: 10.1161/JAHA.116.004918.

REFERENCES

1. Averkova A.O., Brazhnik V.A., Rogozhina A.A. i dr. Otyagoshchennaya nasledstvennost' u bol'nyh s «rannim» razvitiem ostrogo koronarnogo sindroma [Family history of cardiovascular disease in young patients with acute coronary syndrome]. Kardiologiya. 2018; 58(8): 12–7. DOI: 10.18087/cardio.2018.8.10158. (in Russian).
2. Andreenko E.Yu., Yavelov I.S., Loukianov M.M. i dr. Ishemicheskaya bolezn' serdca u lic molodogo vozrasta: rasprostranennost' i serdechno-sosudistye faktory riska [Ischemic heart disease in subjects of young age: current state of the problem: prevalence and cardiovascular risk factors]. Kardiologiya. 2018; 58(10): 53–8. DOI: 10.18087/cardio.2018.10.10184. (in Russian).
3. Guskova E.V., Komarov A.L., Panchenko E.P. Klinicheskoe nablyudenie: vrozhdennye trombofilii kak prichina razvitiya tromboticheskih oslozhnenij v molodom vozraste [Clinical observation: congenital thrombophilia as a cause of thrombotic complications at a young age]. Aterotromboz. 2013; 2: 51–60. (in Russian).
4. Dankovtseva E.N., Zateĭshchikov D.A., Chudakova D.A. i dr. Associaciya genov faktorov gemostaza s rannim razvitiem ishemicheskoj bolezni serdca i manifestaciej infarkta miokarda v molodom vozraste [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).
5. Diagnostika i korrekciya narushenij lipidnogo obmena s cel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossijskie rekomendacii, VII peresmotr [Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis. Russian recommendations VII revision]. Ateroskleroz i dislipidemii. 2020; 38(1): 7–40. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002. (in Russian).
6. Klinicheskie rekomendacii MZ RF. Ostryj infarkt miokarda bez pod"ema segmenta ST elektrokardiogrammy [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Acute myocardial infarction without ST segment elevation on electrocardiogram]. Moskva; 2020. (in Russian).
7. Klinicheskie rekomendacii MZ RF. Ostryj infarkt miokarda s pod"emom segmenta ST elektrokardiogrammy [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Acute myocardial infarction with ST segment elevation on electrocardiogram]. Moskva; 2020. (in Russian).
8. Kozhanova T.V., Neudakhin E.V., Zhilina S.S. i dr. Geneticheskaya predraspolozhennost' k razvitiyu ateroskleroza [The genetic susceptibility to atherosclerosis]. Arhiv vnutrennej mediciny. 2018; 8(6): 407–17. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-407-417. (in Russian).
9. Oganov R.G., ed. Dislipidemii i ateroskleroz. Biomarkery, diagnostika i lechenie: rukovodstvo dlya vrachej [Dyslipidemia and atherosclerosis. Biomarkers, diagnostics and treatment: a guide for doctors]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2009. (in Russian).
10. Pavlova T.V., Poliakov V.P., Dupliakov D.V. i dr. Raspredelenie polimorfizmov genov nekotoryh komponentov sistemy gemostaza u bol'nyh ishemicheskoj bolezn'yu serdca. [Distributions of polymorphisms of genes of some components of hemostasis in patients with ischemic heart disease]. Kardiologiya. 2009; 49(4): 9–13. (in Russian).
11. Ponomarenko I.V., Sukmanova I.A., Elykomov V.A. Ostryj koronarnyj sindrom u pacientov molodogo vozrasta: klinicheskie osobennosti i faktory riska [Acute coronary syndrome in young patients: clinical features and risk factors]. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2018; 17(6): 13–9. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-6-13-19. (in Russian).
12. Rukavitsyn O.A., ed. Gematologiya [Hematology]. Nacional'noe rukovodstvo. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2019. (in Russian).
13. Fedorova S.B., Kulagina I.V., Ryabov V.V. Polimorfizmy genov faktorov sistemy gemostaza u pacientov s nevyrazhennymi izmeneniyami koronarnyh arterij pri ostrom koronarnom syndrome [Hemostatic gene polymorphisms in acute coronary syndrome with nonobstructive coronary atherosclerosis]. Kardiologiya. 2019; 59(10): 14–22. DOI: 10.18087/cardio.2019.10.2680. (in Russian).
14. Yakushin S.S., ed. Mnogolikij infarkt miokarda. [Multiple myocardial infarction: a guide]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2022. DOI: 10.33029/9704-6421-2-INF-2022-1-232. (in Russian).
15. Alkhiary W., Azzam H., Yossof M.M. et al. Association of hemostatic gene polymorphisms with early-onset ischemic heart disease in Egyptian patients. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2016; 22(6): 535–42. DOI: 10.1177/1076029615572466.
16. Benze G., Heinrich J., Schulte H. et al. Association of the GPIa C807T and GPIIIa PlA1/A2 polymorphisms with premature myocardial infarction in men. Eur. Heart J. 2002; 23(4): 325–30. DOI: 10.1053/euhj.2001.2776.
17. Boroumand M., Pourgholi L., Ziaee S. et al. The association between Factor V Leiden with the presence and severity of coronary artery disease. Clin. Biochem. 2014; 47(6): 356–60. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.12.006.
18. Braenne I., Kleinecke M., Reiz B. et al. Systematic analysis of variants related to familial hypercholesterolemia in families with premature myocardial infarction. Eur. J. Human Genetics. 2016; 24(2): 191–7. DOI: 10.1038/ejhg. 2015.100.
19. Ellis K.L., Pang J., Schultz C.J., Watts G.F. New data on familial hypercholesterolaemia and acute coronary syndromes: The promise of PCSK9 monoclonal antibodies in

the light of recent clinical trials. Eur. J. Prev. Cardiol. 2017; 24(11): 1200–5. DOI: 10.1177/2047487317708890.
20. Fajar J.K. The β fibrinogen gene G-455A polymorphism in Asian subjects with coronary heart disease: A meta-analysis Egypt. J. Med. Hum. Genet. 2017; 18: 19–28. DOI: 10.1016/j.ejmhg.2016.06.002.
21. Hindieh W., Pilote L., Cheema A. et al. Association between family history, a genetic risk score, and severity of coronary artery disease in patients with premature acute coronary syndromes. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2016; 36: 1286–92. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.306944.
22. Kaur R., Das R., Ahluwalia J. et al. Genetic polymorphisms, biochemical factors, and conventional risk factors in young and elderly North Indian patients with acute myocardial infarction. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2016; 22(2): 178–83. DOI: 10.1177/1076029614548058.
23. Lewandowski K., Kwaśnikowski P., Elikowski W., Zawilska K. Myocardial infarction in patients aged less than 40 years. Frequency of BclI polymorphism in the fibrinogen β-chain gene and plasma fibrinogen. Kardiologia Polska (Polish Heart Journal). 2003; 59(9): 209–11.
24. Lewandowski K., Swierczyńska A., Kwaśnikowski P. et al. The prevalence of C807T mutation of glycoprotein Ia gene among young male survivors of myocardial infarction: a relation with coronary angiography results. Kardiologia Polska (Polish Heart Journal). 2005; 63(2): 107–13.
25. Mohammad A.M., Othman G.O., Saeed C. et al. Genetic polymorphisms in early-onset myocardial infarction in a sample of Iraqi patients: a pilot study. BMC Res. Notes. 2020; 13(1): 541. DOI: 10.1186/s13104-020-05367-w.
26. Pourgholi L., Goodarzynejad H., Ziaee S. et al. Prothrombin gene G20210A variant in angiographically documented patients with coronary artery stenosis. J. Tehran Heart Cent. 2019; 14(4): 150–5.
27. Song C., Burgess S., Eicher J.D. et al. Causal effect of plasminogen activator inhibitor type 1 on coronary heart disease. J. Am. Heart Assoc. 2017; 6(6): e004918. DOI: 10.1161/JAHA.116.004918.