

*Зыков М.В.^{1,2}, Барбараш О.Л.¹

ИНФАРКТ МИОКАРДА У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ – ТАК ЛИ ВСЁ ОЧЕВИДНО?

¹ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КОМПЛЕКСНЫХ ПРОБЛЕМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»,
Бульвар им. академика Л.С. Барбараша, д. 6, г. Кемерово 650002, Российская Федерация;
²ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» Минздрава России,
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар 350063, Российская Федерация

***Ответственный за переписку:** Зыков Михаил Валерьевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии, отдел клинической кардиологии, НИИ КПССЗ; профессор кафедры медицинской реабилитации, КубГМУ; заведующий кардиологическим отделением №1, ГБУЗ «ГБ №4 г. Сочи» Минздрава Краснодарского края; улица Туапсинская, д. 1, г. Сочи 354057, Краснодарский край, Российская Федерация, e-mail: mvz83@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0954-9270; ResearcherID: N-9272-2016

Ольга Леонидовна Барбараш, д-р мед. наук, профессор, академик Российской академии наук, директор, НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Российская Федерация, e-mail: olb61@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4642-3610

РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен анализу данных литературы об особенностях течения, диагностики и лечения инфаркта миокарда в молодом возрасте. Несмотря на актуальность проблемы инфаркта миокарда у молодых, в современных клинических рекомендациях отсутствует специфический подход к ведению и обследованию таких больных. Поиск литературы проводили в следующих базах: PubMed, Google Scholar, Web of Science с 1990 г. по 2023 г. на предмет всех исследований с ключевыми словами «инфаркт миокарда и молодой возраст», «атеросклероз и молодой возраст», «атеротромбоз и молодой возраст», «myocardial infarction and young age», «atherosclerosis and young age», «atherothrombosis and young age». Также проведен анализ всех имеющихся клинических рекомендаций в области кардиологии, гематологии, ангиологии ведущих специализированных обществ. Представленный обзор не является систематическим в виду особенности тематики, ее широты, а также поставленной задачи – расширить клиническое мыш-

ление врача. Неоспоримым является факт, что первичная профилактика инфаркта миокарда является более эффективной. Учитывая ежегодный рост числа инфаркта миокарда в молодом возрасте, необходимым является создание специального инструмента стратификации риска у пациентов молодого возраста, поскольку в клинических рекомендациях таковая отсутствует. Несмотря на большой вклад неатерогенных причин в развитие инфаркта миокарда у молодых пациентов, всё же основной причиной его развития является атеросклероз. Авторы обзора подтверждают факт отсутствия в настоящее время специально проработанного алгоритма ведения пациентов с ИМ в молодом возрасте, основанного на выявлении ряда традиционных и нетрадиционных факторов риска, на усиленных реабилитационных мероприятиях. Все эти позиции в настоящее время сформулированы в целях и задачах специального спланированного в НИИ КПССЗ семилетнего исследовании инфаркта миокарда у молодых пациентов.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, молодой возраст, диагностика и лечение

Конфликт интересов. Автор статьи Барбараш О.Л. является членом редакционной коллегии журнала «Евразийский Кардиологический Журнал» с 2023 года, но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов или личных отношений, связанных с публикацией настоящей статьи.
Вклад авторов. Зыков М.В.: концептуализация, разработка методологии и

содержания рукописи, работа с программным обеспечением, написание — подготовка черновика рукописи. Барбараш О.Л.: формулирование идеи, научное руководство исследованием, редактирование рукописи. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.
Финансирование: не осуществлялось.

 MVZ83@MAIL.RU

Для цитирования: Зыков М.В., Барбараш О.Л. Инфаркт миокарда у молодых пациентов – так ли всё очевидно? Евразийский кардиологический журнал. Февраль 2024;(1):108-115. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2024-1-108-115>

Рукопись получена: 25.07.2023 | **Рецензия получена:** 04.12.2023 | **Принята к публикации:** 17.01.2024

© Зыков М.В., Барбараш О.Л., 2024

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike»/ «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>

*Mikhail V. Zykov^{1,2}, Olga L. Barbarash¹

MYOCARDIAL INFARCTION IN YOUNG PATIENTS. IS EVERYTHING SO OBVIOUS?

¹RESEARCH INSTITUTE FOR COMPLEX PROBLEMS OF CARDIOVASCULAR DISEASES, ACADEMICIAN L.S. BARBARASH BOULEVARD, 6, KEMEROVO 650002, RUSSIAN FEDERATION;²KUBAN STATE MEDICAL UNIVERSITY, MITROFAN SEDIN STREET, 4, KRASNODAR 350063, RUSSIAN FEDERATION

***Corresponding author: Mikhail V. Zykov**, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases; Associate Professor, the Department of Medical Rehabilitation, Kuban State Medical University; Head of the Cardiology Department, Hospital No. 4; Tuapsinskaya street, 1, Sochi 354057, Krasnodar region, Russian Federation, e-mail: mvz83@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0954-9270; ResearcherID: N-9272-2016
Olga L. Barbarash, Dr. of Sci. (Med.), professor, academician of the Russian academy of science, director, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation, e-mail: olb61@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4642-3610

SUMMARY

The review is devoted to the analysis of literature data on the features of the course, diagnosis and treatment of myocardial infarction at a young age. Despite the relevance of the problem of myocardial infarction in young people, there is no specific approach to the management and examination of such patients in current clinical guidelines. Literature search was carried out in the following databases: PubMed, Google Scholar, Web of Science from 1990 to 2023 for all studies with the keywords “myocardial infarction and young age”, “atherosclerosis and young age”, “atherothrombosis and young age”. An analysis of all available clinical recommendations of leading specialized societies in the field of cardiology, hematology, and angiology was also carried out. The presented review is not systematic view of the specifics of the subject, its breadth, as well as the task set – to expand the clinical thinking of the

doctor. It is undeniable that primary prevention of myocardial infarction is more effective. Given the annual increase in the number of myocardial infarctions at a young age, it is necessary to create a special tool for risk stratification in young patients, since there is no such tool in the clinical guidelines. Despite the greater contribution of non-atherogenic causes to the development of myocardial infarction in young patients, atherosclerosis is still the main cause of its development. The authors of the review confirm the fact that there is currently no specially developed algorithm for managing patients with myocardial infarction at a young age, based on the identification of a number of traditional and non-traditional risk factors, on enhanced rehabilitation measures. All these positions are currently formulated in the aims and objectives of a special seven-year study of myocardial infarction in young patients planned at our institute.

Keywords: myocardial infarction, young age, diagnosis and treatment

Conflict of interest. The author of the article is Olga L. Barbarash is a member of the editorial board of Eurasian heart journal from 2023, but had nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors declare no apparent and potential conflicts of interest or personal relationships related to the publication of this article.

Contribution of the authors. All authors made significant contributions to study design, data collection, analysis, and interpretation; in article preparation and validation of meaningful intellectual content; to the final approval of the article version before submission for publication.

All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Funding for the article: none.

 MVZ83@MAIL.RU

For citation: Mikhail V. Zykov, Olga L. Barbarash. Myocardial infarction in young patients. is everything so obvious? Eurasian heart journal. February 2024;(1):108-115 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2024-1-108-115>

Received: 25.07.2033 | **Revision Received:** 04.12.2023 | **Accepted:** 17.01.2024

© Mikhail V. Zykov, Olga L. Barbarash, 2024

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

В последние несколько лет кардиологами всего мира активно изучается и обсуждается инфаркт миокарда (ИМ) у пожилых пациентов. Информация же о сердечно-сосудистых катастрофах у пациентов моложе 45 лет встречается значительно реже. При этом именно у молодых пациентов ИМ может развиваться вследствие так называемых «нетрадиционных» факторов риска (ФР), воздействие на которые нередко способно улучшить прогноз.

Ежегодно доля молодых пациентов с ИМ возрастает [1]. Возможно, это связано с недооценкой роли классических ФР в молодом возрасте, а также с увеличением распространенности среди молодых таких ФР как сахарный диабет (СД), ожирение [2].

Несмотря на актуальность проблемы ИМ у молодых, в современных клинических рекомендациях (КР) отсутствует специфический подход к ведению и обследованию таких больных. Более того, в европейских КР по острому коронарному синдрому без подъема сегмента ST от 2020 года рекомендована «одинаковая стратегия по лечению и диагностике у молодых и пожилых пациентов» [3].

Ниже будет проведена попытка выделения необходимых диагностических мероприятий, результаты которых способны повлиять на стратегию ведения и прогноз у данной категории больных. Стоит подчеркнуть, что в настоящей статье в основном обсуждаются проблемы ИМ 1 типа. Нашей задачей не являлось проведение дифференциального диагноза ИМ без обструктивного поражения коронарных артерий (КА). Считаем, что нет необходимости описывать возможные механизмы развития ИМ 2 типа, так как есть вполне самостоятельный документ «Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018)» [4]. В настоящее время не представляется сложным выявить диссекцию коронарной артерии, диагностировать острый аллергический коронарный синдром (синдром Куониса), оперативно выявить значимую анемию, кровопотерю, оценить степень нарушения гемодинамики и т.д. Тогда как не всегда очевидна грань между атеротромбозом и тромбозом коронарной артерии на фоне как значимо, так и не значимо стенозирующего коронарного атеросклероза. Также ниже будут представлены доказательства о связи коагулопатий с прогрессированием атеросклероза.

Исследования последних лет показывают, что у большинства молодых пациентов с ИМ был выявлен значимый коронарный атеросклероз, чаще в одной КА [5]. Доля пациентов без стенозирующего атеросклероза КА варьирует в различных источниках и составляет от 13 до 25% [6, 7], что, однако, не исключает атеротромбоз КА [8], поскольку ни в одном из приведенных исследований не проводились внутрисосудистое ультразвуковое исследование или оптическая когерентная томография КА. Тромбоз же, как известно, может развиваться при повреждении и незначимой бляшки. Так, показано, что среди пациентов с ИМ без обструкции КА было выявлено до 40% разрывов или эрозий атеросклеротической бляшки [9]. Таким образом, у большинства молодых пациентов ИМ развивался вследствие атеротромбоза КА [1, 5]. Частота же развития некоторых вариантов ИМ 2 типа хоть и выше у молодых пациентов в сравнении с более возрастными, тем не менее остается достаточно низкой. Так, в регистре YOUNG-MI частота спонтанной диссекции коронарной артерии у молодых пациентов составила 3,1% против 1,1% ($p=0,003$) [1].

Подавляющее большинство ранее проведенных исследований рассматривали проблему ИМ в молодом возрасте с позиций распространенности классических ФР атеросклероза. Данные таких исследований весьма схожи и демонстрируют

высокую распространенность традиционных ФР развития атеросклероза среди молодых пациентов [1, 9]. Однако профиль данных ФР отличается от такового у более пожилых пациентов. Самыми распространенными ФР у молодых являлись курение и дислипидемия, в то время как артериальная гипертензия (АГ) и СД встречались достоверно реже [4, 5, 10]. Также, по данным многих исследований, ожирение и отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям достоверно чаще регистрируется у молодых пациентов с ИМ, однако в некоторых работах значимых различий выявлено не было [11, 12]. Имеются данные, что в 20% случаев клиника ИБС в молодом возрасте обусловлена неатеросклеротическими факторами, такими как коронарные аномалии, дисплазии соединительной ткани и аутоиммунные заболевания [13]. С другой стороны, в японском исследовании 97,8% пациентов имели хотя бы один классический ФР развития атеросклероза [14]. В исследовании INTERHEART было показано, что традиционные ФР (курение, АГ, СД, дислипидемия) являются более важными предикторами ИМ у молодых мужчин (<55 лет) и женщин (<65 лет), чем у более старшей возрастной категории [15].

Другим подходом в исследовании раннего развития атеросклероза КА является анализ генетических полиморфизмов. В обзорной статье Е.Ю. Андреевко и соавторов (2018 г.) достаточно подробно описываются генетические ФР раннего развития ишемической болезни сердца (ИБС), перспективы создания и применения шкал генетического риска [16]. Наиболее распространенными и известными являются мутации в генах, приводящие к развитию семейной гиперхолестеринемии (СГХ): LDL, ApoB-100, PCSK9 (пропротеин-конвертаза субтилин/кексин типа 9). В российской популяции частота СГХ, по данным исследования ЭССЕ-РФ, составляет 0,8% [17]. Ассоциация развития атеросклероз-ассоциированных заболеваний (ААЗ) в молодом возрасте с наличием СГХ весьма очевидна и доказана. Однако в действующих КР по острому коронарному синдрому нет акцента на необходимость исключения СГХ при раннем дебюте ИМ на фоне высокого уровня общего холестерина (ОХ), липопротеинов низкой плотности (ЛНП) или триглицеридов (ТГ) [18]. Такие инструкции имеются в специализированных национальных КР, посвященных нарушениям липидного обмена [19]. Заподозрить СГХ необходимо при раннем дебюте ААЗ (мужчины моложе 55 лет, женщины моложе 60 лет), высоком уровне ОХ (≥ 8 ммоль/л) или ЛНП (≥ 5 ммоль/л), наличии липоидных дуг у пациентов моложе 45 лет, наличии ксантелазм (плоские, желтые образования на коже век), ксантом (очаговые образования от желто-коричневого до розового цвета, располагающиеся в области сухожилий, суставов, на ладонях, стопах, ягодицах, бедрах). Для подтверждения диагноза СГХ важно провести анализ полиморфизмов LDLR, ApoB, PCSK9, хотя их отсутствие не исключает наличие генетически детерминированной дислипидемии. Необходимо отметить, что своевременная постановка данного диагноза не является праздным интересом. Это позволит своевременно назначить комбинированную липидснижающую терапию и не дать времени для дальнейшего прогрессирования атеросклероза, а также провести эффективный каскадный скрининг у родственников.

Отдельного внимания заслуживает липопротеин (а) (ЛП(а)), уже ставший классическим для нашего понимания ФР. Его концентрация также в основном генетически детерминирована. ЛП(а) является установленным независимым ФР раннего развития атеросклероза и аортального стеноза [20]. Молекула ЛП(а) представляет собой аполипопротеин-В, содержащий

липопротеин, который структурно подобен ЛНП, но имеет дополнительный плазминоген-подобный домен, препятствующий фибринолизу. В российских [19] и европейских руководствах по дислипидемии [21] рекомендуется определение уровня ЛП(а) хотя бы раз в жизни каждому взрослому субъекту. В других рекомендациях, например: 2018 American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Guidelines, 2019 National Lipid Association Scientific Statement, 2019 HEART UK Consensus Statement – отдельный акцент делается на определение ЛП(а) при раннем дебюте ААЗ у пациента или при отягощенном анамнезе по данному пункту [22]. Своевременное выявление повышения уровня ЛП(а) является крайне важным, поскольку данное отклонение имеет специфическое лечение. Так, снизить на 25-30% уровень ЛП(а) способны ингибиторы PCSK9 и инклисиран [23, 24]. В настоящее время завершается III фаза исследования HORIZONT, где изучается клиническая эффективность и безопасность препарата пелакарсен, действие которого направлено на снижение уровня ЛП(а) [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04023552>].

В настоящее время описаны ассоциированные с риском развития ИМ полиморфизмы генов, например, ST6GALNAC5, CYP27A1, MEF2A, LRP6 и т.д. [16]. Механизм, с помощью которого мутации данных генов приводят к развитию ИБС, в настоящее время неизвестен, что делает таргетную терапию невозможной. Таким образом, определение данных полиморфизмов в настоящее время носит чисто научный интерес и в клинической практике не рекомендовано. Однако вполне перспективным кажется определение ряда полиморфизмов генов как дополняющих факторов к стратификации риска ИМ с целью первичной профилактики. Так, показано, что выделение таких ФР как курение, АГ, повышение ЛНП, ТГ в сочетании с генотипом -675 5G/4G гена PAI-1 позволяет идентифицировать пациентов с высоким риском развития ИМ 1 типа [25].

Гиперкоагуляция как фактор, предрасполагающий к атеротромбозу. Основной из множества причин гиперкоагуляции являются тромбофилии. Тромбофилии возможно разделить на наследственные и приобретенные [26]. К довольно хорошо изученным причинам наследственных тромбофилий относятся мутации, приводящие к снижению активности противосвертывающей системы крови. Например, в генах антитромбина, протеина S и C [26]. Другой причиной являются мутации, приводящие к усилению активности свертывающей системы крови. Например, мутация Лейдена в гене фактора свертывания V или мутация в гене протромбина. Также обсуждается роль мутаций факторов свертывания VIII, XI, гомоцистеина, Янускиназы JAK2 [26]. Стоит отметить, что фактически тромбоз формируется при взаимодействии генетических факторов и факторов окружающей среды, что объясняет различное течение заболевания у носителей одних и тех же мутаций.

К важнейшим приобретенным тромбофилиям относят антифосфолипидный синдром (АФС), пароксизмальную ночную гемоглобинурию (ПНГ), миелопролиферативные новообразования (МПН). Также существуют состояния, ведущие к гиперкоагуляции. Так, гипергомоцистеинемия обсуждают с позиций ассоциации с тромбозами. Наследственные и приобретенные тромбофилии могут взаимодействовать друг с другом, увеличивая риск тромбоза, например, во время беременности и в послеродовом периоде, при приеме оральных контрацептивов [26].

В КР Британского общества гематологов по тромбофилии от 2022 года, тестирование на приобретенные тромбофилии не рекомендуется всем пациентам с атеротромбозом. Однако тестирование на антифосфолипидные антитела (АФ-АТ), МПН

и ПНГ следует рассматривать у пациентов с артериальным тромбозом при отсутствии других ФР или выраженного атеросклероза, особенно у молодых пациентов и у пациентов с отклонениями от нормы в общем анализе крови (при МПН и ПНГ), поскольку это может оказать существенное влияние на лечение пациентов [26].

Антифосфолипидный синдром является наиболее распространенной формой приобретенной тромбофилии. Условно выделяют первичный АФС и вторичный АФС, ассоциированный с другими аутоиммунными заболеваниями (наиболее часто с системной красной волчанкой) [27]. Конечно, частота возникновения ИМ на фоне АФС невелика – всего 2,8% [28]. Однако данная проблема все равно требует обсуждения, поскольку имеет специфическое лечение. Диагноз АФС устанавливается при наличии по крайней мере одного клинического признака (тромбоз или осложнения беременности) и одного лабораторного признака: волчаночный антикоагулянт (ВА), антитела к кардиолипину или антитела к β 2-гликопротеину-I (анти- β 2ГП1). Уровень АФ-АТ должен превышать диагностические критерии в двух или более анализах с интервалом не менее 12 недель [29]. Стоит подчеркнуть, что определение ВА не должно проводиться на фоне течения тромботического процесса или при активном воспалении, в ближайшее время после родов (3 месяцев), потому что это может привести к получению ложноположительного или ложноотрицательного значения [29]. Определение ВА на фоне приема антикоагулянтов также рекомендуется избегать ввиду искажения результатов. Если обеспечить перерыв в приеме антикоагулянта не представляется возможным, необходимо тщательно выбрать лабораторный метод определения ВА и оценить возможный вклад антикоагулянта в искажение результата. Четких временных рамок отмены антикоагулянтов перед забором крови нет. Поскольку низкомолекулярные гепарины не имеют выраженного влияния на результат ВА, рекомендуется их назначение вместо варфарина или прямых оральных антикоагулянтов не менее, чем за 48 часов перед забором крови [29]. В 2017 году был опубликован систематический обзор, включивший 40 клинических случаев: 75% пациентов с АФС имели или измененные КА, или их тромбоз [30]. Н. Gandhi и соавторами (2019 г.) было показано, что среди пациентов с АФС доля ИМ без значимого поражения КА была значительно меньше и составила 20% [31]. Н. Pervez и соавторами (2019 г.) описан клинический случай манифестации АФС развитием тромбоза КА у 27-летней девушки [32]. В настоящее время обследование на АФС рекомендовано пациентам с острыми множественными тромботическими событиями и признаками органной недостаточности, свидетельствующими о катастрофическом АФС. Также определение АФ-АТ рекомендовано пациентам с артериальным тромбозом при отсутствии других ФР. Учитывая то, что АФС является приобретенной тромбофилией, скрининг на АФ-АТ не рекомендуется у родственников больного [26].

В литературе достаточно широко обсуждается связь АФС с ранним развитием атеросклероза [33], что в итоге обусловило добавление раннего дебюта атеросклероза к вариантам манифестации АФС [34]. Несмотря на это, ни в одних текущих КР, посвященных ААЗ, АФС не значится как возможная причина развития атеросклероза и, соответственно, отсутствуют рекомендации по его диагностике. В российских рекомендациях 2019 года по периферическому атеросклерозу АФС упомянут только как причина окклюзии дистального артериального русла при дифференциальной диагностике незаживающих ран конечностей [35].

Несмотря на то, что в КР по АФС в качестве антикоагулянтов при артериальных тромбозах рекомендован приём варфарина или комбинации варфарина и аспирина [36], в последнее время появляется всё больше публикаций, посвящённых определению места ПОАК и монотерапии аспирина в лечении АФС. Аспирин можно назначать пациентам без клинических проявлений АФС, но имеющим профиль АФ-АТ высокого риска, а также пациентам с системной красной волчанкой без АФС и женщинам, у которых АФС проявляется только акушерской патологией в анамнезе [27]. Кроме того, лечение аспирином можно использовать в комбинации с антикоагулянтами для профилактики вторичных артериальных тромбозов при АФС, причём с целевым уровнем МНО более 3.0. Существующий Кокрейновский обзор [37] и международные ассоциации [27] не рекомендуют применять ривароксабан для профилактики тромбозов у пациентов с АФС, особенно с «тройной позитивностью» по АФ-АТЛ. Назначение ПОАК возможно только при непереносимости или недостаточной эффективности АВК. SSC/ISTH (Scientific and Standardization Committee/International Society on Thrombosis and Haemostasis) сформулировали весьма строгие ограничения в отношении приёма ПОАК. Во-первых, ПОАК не должны назначаться пациентам с АФС с высоким риском тромбоза: - с «тройной позитивностью» по АФ-АТ; - с артериальными тромбозами; - с тромбозами мелких сосудов или органами поражениями; - с патологией клапанов сердца. Во-вторых, пациентам с рецидивирующими тромбозами, которым требуется интенсификация антикоагулянтной терапии, вместо назначения ПОАК следует тщательно подобрать дозу АВК, добавить при необходимости лечение низкомолекулярными гепаринами и/или антитромбоцитарными препаратами [38].

Среди состояний, ассоциированных с гиперкоагуляцией, отдельного обсуждения, заслуживает гипергомоцистеинемия. Гомоцистеин (ГЦ) – серосодержащая аминокислота, являющаяся частью обмена метионина. Он образуется в организме из метионина при его деметилировании. Его концентрация в плазме в основном зависит от двух реакций метаболизма, включающих транссульфурацию гомоцистеина с образованием цистеина и реметилирование с образованием метионина. Ключевыми ферментами в этих процессах являются цистатионин-β-синтетаза (ЦБС) и метилентетрагидрофолат редуктаза (МТГФР) соответственно. Основными ко-факторами метаболизма метионина являются фолиевая кислота (витамин В9), пиридоксин (витамин В6), цианокобаламин (витамин В12) и рибофлавин (витамин В2). Витамин В6 выступает в роли ко-фактора при транссульфурации гомоцистеина, а витамины В12, фолат, а также витамин В2 участвуют в процессе реметилирования [39].

Таким образом, причины ГЦ условно можно разделить на 5 категорий: 1) нарушение работы ферментов, обусловленное генетическими дефектами; 2) дефицит ко-факторов; 3) избыточное потребление метионина; 4) специфические заболевания, такие как почечная недостаточность, гипотиреоз, анемия, злокачественные новообразования, псориаз, СД, СКВ, заболевания желудочно-кишечного тракта; 5) приём специфических препаратов, таких как холестирамин, метатрексат, оральные контрацептивы, карбамазепин, метформин [39].

В литературе фигурируют два понятия: гипергомоцистеинемия (ГГЦ) и гипергомоцистеинурия (ГГУ). ГГУ – гетерогенная группа наследственных болезней обмена веществ, относящаяся к аминокислотопатиям, обусловленная нарушением метаболизма серосодержащих аминокислот, в первую очередь метионина. ГГУ разделяется на 2 типа в зависимости от локализации

мутации: классическая, связанная с мутациями гена ЦБС, и обусловленная дефицитом МТГФР. Их общее следствие – повышение уровня общего гомоцистеина, при этом аминокислотный профиль при разных формах ГЦУ значительно отличается. Таким образом, ГГЦ является более широким понятием, включающим в себя и вторичное повышение уровня ГЦ, например, вследствие дефицита ряда витаминов. Далее будут использоваться оба термина в зависимости от источника информации.

Анализ актуальных КР показал, что только при ишемическом инсульте есть указания о необходимости определения уровня ГЦ [40]. При этом в литературе найдены описания клинических случаев развития ИМ на фоне ГЦ [41, 42]. В 2022 году Минздравом РФ были одобрены рекомендации «Нарушение обмена серосодержащих аминокислот (гомоцистинурия)», применимые ко взрослым и детям. В данных рекомендациях указано, что тромбозы (чаще венозные, чем артериальные) являются вторым по частоте осложнением ГГУ. Почти у 50 % пациентов к возрасту 29 лет отмечаются сосудистые осложнения, представленные тромбозами. В ряде случаев поражение сосудов может являться единственным симптомом заболевания, возникающим на 2-3 десятилетия жизни (особенно у пациентов с наиболее частой гомозиготной миссенс мутацией с.833T>C в гене ЦБС). Тромбозы, возникающие в молодом возрасте, указаны первым пунктом в клинических проявлениях ГГУ, связанной с мутациями гена, кодирующего ЦБС. Для гомоцистинурии, обусловленной дефицитом МТГФР, тромбозы возникают несколько реже – в 21% случаев. В данном документе пациентам с подозрением на гомоцистинурию рекомендовано количественное определение метионина, общего и свободного гомоцистеина в крови и моче [43]. В 2017 году опубликованы рекомендации по диагностике и лечению дефицита цистатионин бета-синтазы [44].

Механизм развития тромбозов при ГГЦ в настоящее время не вполне ясен: указана роль активации тромбоцитов (прямая и непрямая), активации фактора Хагемана и фактора V, эндотелиальная дисфункция и окислительный стресс с активацией тканевого фактора, подавление протеина С и экспрессии тромбомодулина. Кроме того, было показано, что ГГЦ влияет на биодоступность оксида азота, ингибитора эндотелиальной и тромбоцитарной активации, тем самым усиливая реакцию тромбоцитов на физиологические стимуляторы [43].

Диагностика ГГЦ рекомендована при наличии клинических проявлений. Рекомендовано количественное определение метионина, цистеина, общего и свободного гомоцистеина в крови и моче. При этом уточняется, что определение уровня гомоцистеина должно проводиться после отмены пиридоксина за 2 недели, а по некоторым данным за 1-2 месяца [43].

В Европейских рекомендациях 2017 года по диагностике и лечению дефицита цистатионин бета-синтазы [44] первым шагом диагностики ГГУ является определение общего гомоцистеина плазмы. Определение свободного гомоцистеина не рекомендовано ввиду его малой информативности. Четкого диагностического уровня гомоцистеина крови ни в российских, ни в европейских рекомендациях не указано, однако имеются данные, что обычно при нелеченой ГГУ уровень общего гомоцистеина составляет более 100 ммоль/л, но может быть и ниже.

Необходимо отметить, что в приведенных выше КР диагностика гипергомоцистеинемии возможна только при тромбозах и нет никакого упоминания об атеросклерозе. Однако, в литературе достаточно давно описывается связь ГГЦ с развитием атеросклероза. В 1995 было установлено, что у лиц с ГГЦ от-

носительный риск развития коронарной болезни выше в 1,7 раза, цереброваскулярной патологии – в 2,5 раза, окклюзионных поражений периферических артерий – в 6,8 раз [45]. По данным мета-анализа, было показано, что повышение уровня гомоцистеина на каждые 2,5 ммоль/л увеличивает риск развития ИМ на 10% [46]. Другими авторами также выявлялась ассоциация между повышением уровня гомоцистеина и коронарным атеросклерозом и предлагалось его исследование в качестве терапевтической мишени у молодых с ИБС [47, 48].

В национальных рекомендациях по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей (2019) уточняется, что повышенный уровень гомоцистеина в крови увеличивает риск развития и прогрессирования атеросклероза артерий нижних конечностей в 2–3 раза. При этом в виду отсутствия доказательной базы введение в рацион витаминов группы В для снижения уровня гомоцистеина с целью профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с заболеваниями периферических артерий не рекомендуется (IIIB). Данная позиция основана на исследовании HOPE-2 у пациентов с периферическим атеросклерозом, где было установлено, что несмотря на снижение уровня гомоцистеина в группе, получавшей витамины, не отмечалось улучшения первичной конечной точки в виде снижения частоты ИМ, инсульта или смерти по причине сердечно-сосудистой патологии [35].

Отдельно хотелось бы обсудить тромбозы, ассоциированные с приемом комбинированных оральных контрацептивов (КОК), поскольку данные препараты по определению принимаются молодыми женщинами. С одной стороны, в 1998 году в журнале “Circulation” был опубликован объединенный анализ двух американских исследований, посвященный развитию ИМ на фоне приема КОК со сниженной концентрацией эстрогенов. Количество пациенток с ИМ составило 271, группа контроля – 993 женщин. Отношение шансов развития ИМ в группе текущего приема КОК составило 0,94. Таким образом, авторами был сделан вывод о безопасности приема КОК в плане риска развития ИМ [49]. Также по данным крупного мета-анализа эстроген-содержащие контрацептивы также не привели к достоверному увеличению риска ИМ [50]. С другой стороны, в национальных медицинских критериях приемлемости методов контрацепции 2023 года уточняется, что среди женщин с наличием таких ФР, как курение, гиперхолестеринемия и АГ, но не ожирение, приём КОК может сопровождаться повышением вероятности развития ИМ [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вышеприведенные данные подтверждают актуальность проблем, но не предлагают пути её решения. Неоспоримым является факт, что первичная профилактика ИМ является более эффективной. Соответственно необходимым является создание специального инструмента стратификации риска у пациентов молодого возраста, поскольку в клинических рекомендациях таковая отсутствует. Более того, согласно КР, сердечно-сосудистый риск в молодом возрасте расценивается как низкий, даже несмотря на наличие множества факторов, а медикаментозная профилактика вообще не обсуждается, за исключением СГХ [52]. Несмотря на большой вклад неатерогенных причин в развитие ИМ у молодых пациентов, всё же основной причиной его развития является атеросклероз [53]. Шкалы SCORE и SCORE2 применимы только с 40 лет, для более молодых пациентов надежных шкал нет [52]. Например, Фрамингемская модель 2008 года так и не нашла широкого применения в реальной клинической практике. Все это делает пациентов и врачей ненастороженными в развитии ИМ у

молодых пациентов. Так, по данным американского регистра YOUNG-MI, только 12,5% пациентов моложе 45 с ИМ принимали перед его развитием статины [54]. В исследовании VIRGO только половина молодых пациентов с ИМ считали, что они подвержены риску сердечно-сосудистых заболеваний [55].

Вышеприведенные данные подтверждают и необходимость разработки специального алгоритма вторичной профилактики ИМ, основанного как на выявлении традиционных и нетрадиционных ФР, так и на усиленных реабилитационных мероприятиях. Все эти позиции в настоящее время сформулированы в целях и задачах специального, спланированного в НИИ КПССЗ, семилетнего исследования ИМ у молодых пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yang J., Biery D.W., Singh A. et al. Risk factors and outcomes of very young adults who experience myocardial infarction: The Partners YOUNG-MI Registry. *Am J Med.* 2020;133(5):605-612. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.10.020>
2. Wu W.Y., Berman A.N., Biery D.W., Blankstein R. Recent trends in acute myocardial infarction among the young. *Curr Opin Cardiol.* 2020;35(5):524-530. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000781>
3. Collet J.-P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289-1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
4. Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018). *Российский кардиологический журнал.* 2019;(3):107-138. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-107-138> [Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(3):107-138 (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-107-138>]
5. Gao H., Wang Y., Shen A., Chen H. et al. Acute myocardial infarction in young men under 50 years of age: clinical characteristics, treatment, and long-term prognosis. *Int J Gen Med.* 2021;14:9321-9331. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S334327>
6. Anjum M., Zaman M., Ullah F. Are their young coronaries old enough? Angiographic findings in young patients with acute myocardial infarction. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2019;31:151-155. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31094106/>
7. Sinha S.K., Krishna V., Thakur R. et al. Acute myocardial infarction in very young adults: A clinical presentation, risk factors, hospital outcome index, and their angiographic characteristics in North India-AMIYA Study. *ARYA Atheroscler.* 2017; 13(2):79-87. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29026414/>
8. Reynolds H.R., Srichai M.B., Iqbal S.N. et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation.* 2011;124:1414-1425. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026542>
9. Khraishah H., Karout L., Jeong S.Y. et al. Clinical characteristics and cardiovascular outcomes among young patients with acute myocardial infarction in Kerala, India: A secondary analysis of ACS QUIK trial. *Atherosclerosis Plus.* 2022;50:25-31. <https://doi.org/10.1016/j.athplu.2022.08.003>
10. Gao J., Wang J., Feng L. et al. Clinical characteristics and outcomes in premature (≤45 years) acute myocardial infarction: a cohort study. *Journal of Chinese Physician.* 2021; 358(12):347-353. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/wpr-884054>
11. Pandey R., Maskey A., Shrestha B. et al. Angiographic profile and in-hospital outcome of young patients presenting with ST Elevation Myocardial Infarction (STEMI) in tertiary cardiac hospital. *JAIM.* 2021;10(2):76-79. <https://doi.org/10.3126/jaim.v10i2.42175>
12. Ambroziak M., Niewczas-Wieprzowska K., Maicka A., Budaj A. Younger age of patients with myocardial infarction is associated with a higher number of relatives with a history of premature atherosclerosis. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2020;20:410. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01677-w>
13. Rubin J.B., Borden W.B. Coronary heart disease in young adults. *Curr Atheroscler Rep.* 2012;14:140-149. <https://doi.org/10.1007/s11883-012-0226-3>
14. Liu Q., Shi R.-J., Zhang Y.-M. et al. Risk factors, clinical features, and outcomes of premature acute myocardial infarction. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:1012095. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1012095>
15. McGorrian C., Yusuf S., Islam S. et al. Estimating modifiable coronary

- heart disease risk in multiple regions of the world: the INTERHEART Modifiable Risk Score. *Eur Heart J*. 2011;32(5):581-589. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq448>
16. Андреевко Е.Ю., Явелов И.С., Лукьянов М.М. и соавт. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: особенности этиологии, клинических проявлений и прогноза. *Кардиология*. 2018;58(11):24-34. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.11.10195> [Andreenko E.Yu., Yavelov I.S., Loukianov M.M., Vernohaeva A.N., Drapkina O.M., Boytsov S.A. Ischemic Heart Disease in Subjects of Young Age: Current State of the Problem. Features of Etiology, Clinical Manifestation and Prognosis. *Kardiologiya*. 2018;58(11):24-34. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.11.10195>]
 17. Ershova A.I., Meshkov A.N., Bazhan S.S. et al. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian federation: A substudy of the ESSE-RF. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181148. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181148>
 18. Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищиков Д.А. и соавт. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4449. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449> [Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateishchikov D.A. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>]
 19. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и соавт. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471> [Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V. et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>]
 20. Kronenberg F., Mora S., Stroses E.S.G. et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022;43(39):3925-3946. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>
 21. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41:111188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
 22. Lau F.D., Giugliano R.P. Lipoprotein(a) and its significance in cardiovascular disease a review. *JAMA Cardiol*. 2022;7(7):760-769. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.0987>
 23. Gaudet D., Kereiakes D.J., McKenney J.M. et al. Effect of alirocumab, a monoclonal proprotein convertase subtilisin/kexin 9 antibody, on lipoprotein(a) concentrations (a pooled analysis of 150 mg every two weeks dosing from phase 2 trials). *Am J Cardiol*. 2014;114:711-715. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.05.060>
 24. Зырянов С.К., Бутранова О.И. Новые возможности снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности: сравнительные характеристики PCSK9-таргетной терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5271. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5271> [Zyryanov S.K., Butranova O.I. New opportunities for lowering low-density lipoprotein cholesterol: comparative characteristics of PCSK9-targeted therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5271. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5271>]
 25. Шушанова А.С., Гладких Н.Н., Ягода А.В. Инфаркт миокарда 1 типа в молодом возрасте: вклад проатерогенных факторов и генетических тромбофилий. *Терапия*. 2023;4:30-37. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.30-37> [Shushanova A.S., Gladkih N.N., Yagoda A.V. Type 1 myocardial infarction at a young age: the contribution of proatherogenic factors and genetic thrombophilias. *Terapiya*. 2023;4:30-37. (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.30-37>]
 26. Arachchilage D.J., Mackillop L., Chandratheva A. et al. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol*. 2022;198:443-458. <https://doi.org/10.1111/bjh.18239>
 27. Решетняк Т.М., Нурбаева К.С. Прямые оральные антикоагулянты при антифосфолипидном синдроме. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):708-715. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-708-715> [Reshetnyak T.M., Nurbaeva K.S. Direct-acting oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):708-715. (In Russ.). <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-708-715>]
 28. Ramjas V., Jain A., Lee R.M. et al. Unraveling the association between myocardial infarction of nonobstructive coronary arteries and antiphospholipid syndrome. *Cureus*. 2018;13(8):e17002. <https://doi.org/10.7759/cureus.17002>
 29. Vandeveld A., Devreese K.M.J. Laboratory diagnosis of antiphospholipid syndrome: insights and hindrances. *J Clin Med*. 2022;11(8):2164. <https://doi.org/10.3390/jcm11082164>
 30. Nazir S., Tachamo N., Lohani S. et al. Acute myocardial infarction and antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *Coron Artery Dis*. 2017;28:332-335. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000476>
 31. Gandhi H., Ahmed N., Spevack D.M. Prevalence of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) amongst acute coronary syndrome in patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;22:148-149. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2018.12.015>
 32. Pervez H., Rufus S., Gopalakrishnan P. In-situ coronary thrombosis in antiphospholipid syndrome: a case report. *Cureus*. 2019;11(9):e5727. <https://doi.org/10.7759/cureus.5727>
 33. Karakasis P., Lefkou E., Pamporis K. et al. Risk of subclinical atherosclerosis in patients with antiphospholipid syndrome and subjects with antiphospholipid antibody positivity: a systematic review and meta-analysis. *Current Problems in Cardiology*. 2023;48(6):101672. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101672>
 34. Knight J.S., Branch D.W., Ortel T.L. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *BMJ*. 2023;380:e069717. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.2021.069717>
 35. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижней конечности. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов, Российское общество хирургов, Российское кардиологическое общество, Российская ассоциация эндокринологов. — М., 2019. — 89 с. https://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf (18.07.2023) [National guidelines for the diagnosis and treatment of diseases of the arteries of the lower extremities. Association of Cardiovascular Surgeons of Russia, Russian Society of Angiologists and Vascular Surgeons, Russian Society of Surgeons, Russian Society of Cardiology, Russian Association of Endocrinologists. — Moscow, 2019. — 89 p. (In Russ.). https://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf (18.07.2023)]
 36. Tektonidou M.G., Andreoli L., Limper M., et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults *Ann Rheum Dis* 2019;78:1296–1304. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215213>
 37. Bala M.M., Celinska-Lowenho M., Szot W. et al. Antiplatelet and anticoagulant agents for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in people with antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10:CD012169. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012169.pub3>
 38. Zuily S., Cohen H., Isenberg D. et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome: Guidance from the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2126-2137. <https://doi.org/10.1111/jth.1>
 39. Bajic Z., Sobot T., Skrbic R. et al. Homocysteine, vitamins b6 and folic acid in experimental models of myocardial infarction and heart failure – how strong is that link? *Biomolecules*. 2022;12:536. <https://doi.org/10.3390/biom12040536>
 40. Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Год утверждения: 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171_2 (18.07.2023) [Clinical guidelines. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. Year of approval: 2021. (In Russ.) https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171_2 (18.07.2023)]
 41. Shoji K., Yanishi K., Wakana N. et al. Acute coronary syndrome with large thrombus successfully managed with no-stenting revascularization based on intravascular imaging in a patient with hyperhomocysteinemia: a case report. *Med Case Rep*. 2020;14(1):214. <https://doi.org/10.1186/s13256-020-02531-5>

42. Varlamos C., Pappas C., Kiouri E. et al. Hyperhomocysteinemia as the only risk factor in a young man presenting with ST-elevation myocardial infarction. *J Cardiol Cases*. 2020;23(3):112-114. <https://doi.org/10.1016/j.jccase.2020.10.004>
43. Клинические рекомендации. Нарушение обмена серосодержащих аминокислот (гомоцистинурия). Год утверждения: 2022. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/483_2 (18.07.2023)
[Clinical guidelines. Violation of the metabolism of sulfur-containing amino acids (homocystinuria). Year of approval: 2022. (In Russ.) https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/483_2 (18.07.2023)]
44. Morris A.A.M., Kožich V., Santra S. et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40:49-74. <https://doi.org/10.1007/s10545-016-9979-0>
45. Boushey C.J., Beresford S.A., Omenn G.S., Motulsky A.G. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*. 1995;274(13):1049-1057. <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03530130055028>
46. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288:2015–2022. <https://doi.org/10.1001/jama.288.16.2015>
47. Sharma A., Rawat A., Hivre M. et al. The impact of high homocysteine on coronary atherosclerosis and hdl function in patients with medium Hdl level. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*. 2023;14(2):2712-2715. <https://doi.org/10.47750/pnr.2023.14.S02.318>
48. Werida, R.H., Omran, A. and El-Khodary, N.M., 2021. Sortilin and homocysteine as potential biomarkers for coronary artery diseases. *Int J Gen Med*. 2021;14:6167-6176. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S324889>
49. Sidney S., Siscovick D.S., Petitti D.B. et al. Myocardial infarction and use of low-dose oral contraceptives. a pooled analysis of 2 US studies. *Circulation*. 1998;98(11):1058-1063. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.11.1058>
50. Weill A., Dalichampt M., Raguideau F. et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ*. 2016;353:i2002. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2002>
51. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции. Адаптированный документ «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ, 5 издание, 2015». Москва, 2023 г. <https://phlebounion.ru/files/uploads/News/files/2023%20Национальные%20критерии%20приемлемости%20контрацепции%202023.pdf> (18.07.2023)
[National medical criteria for the acceptability of contraceptive methods. Adapted from WHO Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 5th edition, 2015. Moscow, 2023 (In Russ.) <https://phlebounion.ru/files/uploads/News/files/2023%20Национальные%20критерии%20приемлемости%20контрацепции%202023.pdf> (18.07.2023)]
52. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
53. Kayikcioglu M., Ozkan H.S., Yagmur B. Premature myocardial infarction: a rising threat. *Balkan Med J*. 2022;39(2):83-95. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2022-2-19>
54. Singh A., Collins B.L., Gupta A. et al. Cardiovascular risk and statin eligibility of young adults after an MI: Partners YOUNG-MI Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:292–302. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.007>
55. Bucholz E.M., Strait K.M., Dreyer R.P. et al. Sex differences in young patients with acute myocardial infarction: a VIRGO study analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6(7): 610–622. <https://doi.org/10.1177/2048872616661847>