

Инфаркт миокарда у молодого мужчины без классических факторов риска атеросклероза

М.С. Сафарова, М.В. Ежов, В.П. Лупанов*, И.А. Алексеева, Ю.Г. Матчин, В.В. Кухарчук

НИИ кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК МЗ и СР РФ. Москва, Россия

Myocardial infarction in a young man without classical atherosclerotic risk factors

M.S. Safarova, M.V. Ezhov, V.P. Lupanov*, I.A. Alekseeva, Yu.G. Matchin, V.V. Kukharchuk

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Оценить распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) среди молодых представляется сложной задачей, в частности из-за преобладания у них бессимптомных форм заболевания. Во Фремингемском исследовании частота инфаркта миокарда (ИМ) при 10-летнем наблюдении составила 12,9 на 1 тыс. мужчин в возрасте 30-34 лет и 5,2 на 1 тыс. женщин в возрасте 35-44 лет [1]. В других исследованиях доля пациентов < 40-45 лет с ИМ составляла 10 % [2]. В большинстве случаев среди молодых лиц ИМ развивается без предшествующего коронарного анамнеза. Среди 200 больных с ангиографически документированным коронарным атеросклерозом стабильная стенокардия наблюдалась у 24 % в возрасте < 45 лет и у 51 % в возрасте > 60 лет, в то время как диагноз острого коронарного синдрома (ОКС) был установлен в 76 % и 49 % случаев, соответственно [3]. При анализе данных ангиографии у больных до 45 лет обнаруживается преимущественно однососудистое поражение [4].

Согласно результатам международного исследования INTERHEART, 9 показателей: дислипидемия (ДЛП), курение, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), абдоминальное ожирение (АО), диета, физическая активность (ФА), количество употребляемого алкоголя, психосоциальные факторы, определяют ~ 90 % риска развития ИМ независимо от возраста и пола. После применения мультивариантного анализа наибольшая предсказательная ценность наряду с курением была отмечена при повышенном значении показателя apoB/apoA1,

надежного маркера нарушений липидного обмена [5]. Наличие классических факторов риска (ФР) атеросклероза в крупных многоцентровых исследованиях CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) с участием 5115 пациентов в возрасте 18-30 лет [6] и ARYA (The Atherosclerosis Risk in Young Adults, (n=1011 в возрасте 27-40 лет) [7] достоверно было связано с развитием сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в молодом возрасте. Однако примерно в половине случаев ИБС возникает в отсутствие общепринятых ФР, в т.ч. при нормальном уровне липидов в крови [8]. В ряде исследований показано, что у пациентов с ранним клиническим проявлением атеросклероза предсказательная ценность классических ФР ограничена [9]. Для повышения точности прогнозирования ИМ в эпидемиологических исследованиях изучались новые ФР развития ИБС, из которых практический интерес представляют липопротеид (а) [Лп(а)], гомоцистеин, факторы гемостаза и маркеры воспаления [10].

В настоящем сообщении приводится клинический пример больного, перенесшего ИМ, у которого отсутствовали традиционные ФР.

Больной С., 44 лет, преподаватель математики в политехническом университете, поступил в отдел проблем атеросклероза Института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова 16 декабря 2009г с жалобами на дискомфорт в верхней половине грудной клетки, возникающий при интенсивных физических нагрузках, проходящий в покое в течение нескольких минут. Нитроглицерином больной не пользовался. Впервые боли давящего характера в грудной клетке появились в конце

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: lupanovvp@mail.ru; Dr.Maya@bk.ru

[Сафарова М.С. — ординатор отдела проблем атеросклероза, Ежов М.В. — с.н.с. отдела, Лупанов В.П. (*контактное лицо) — в.н.с. отдела, Алексеева И.А. — н.с. отдела, Матчин Ю.Г. — руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях, Кухарчук В.В. — руководитель отдела проблем атеросклероза].

ноября 2009г. при выполнении физической нагрузки и в покое, проходили самостоятельно; 2 декабря 2009г. последовательно в 16.00 и 18.00 возникли 2 эпизода выраженной слабости продолжительностью 5-10 мин, которые сопровождались профузным потом и дискомфортом в грудной клетке при нагрузке. ЭКГ была зарегистрирована через 6 ч после второго приступа бригадой скорой медицинской помощи. На высоте болей в груди отмечены отрицательные зубцы Т в отведениях III, aVF. Приступ был купирован одной дозой нитроглицерина, однако, через несколько мин появилось головокружение, на фоне снижения АД до 80/60 мм рт.ст. От госпитализации пациент отказался. Дискомфорт в груди возобновился через 2 дня, в связи с чем больной поступил в РКНПК.

Больной отрицает наличие вредных привычек. Наследственность по сердечно-сосудистой патологии неотягощена. Семейный статус: женат, сыну 23 года. Хронических стрессов нет. В анамнезе отсутствуют указания на сопутствующие заболевания. При плановом обследовании уровень АД находился в пределах нормы. Изменений в показателях липидного и углеводного обмена не отмечалось. При тредмил-тесте от 6 апреля 2009г признаков ишемии миокарда не выявлено, переносимость нагрузки высокая, достигнутая частота сердечных сокращений (ЧСС) 151 уд/мин.

При физикальном осмотре без особенностей. Рост 182 см, вес 95 кг, индекс массы тела 29 кг/м². ЧСС 62 уд/мин, АД 130/84 мм рт.ст.

Клинический анализ крови без патологии. Биохимический анализ крови: холестерин 5,00 ммоль/л, триглицериды 1,13 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности 1,64 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности 2,85 ммоль/л, Лп(а) 23 мг/дл, глюкоза 4,0 ммоль/л, высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ) 0,1 мг/л, гомоцистеин 11,16 мкмоль/л, тропонин I 0,02 нг/мл. Показатели гемостаза в пределах нормы, фибриноген 2,2 г/л, D-димер 0,22 мкг/мл, протеин С 116 %, антитромбин III 70 %.

На ЭКГ при поступлении (рисунок 1) синусовая брадикардия 50 уд/мин, признаки очагового поражения миокарда нижней локализации (Q III, aVF), PQ — 0,20 с, QRS — 0,08 с, косонисходящая депрессия сегмента ST и отрицательные зубцы Т в отведениях III, aVF от 3 до 6 мм. По эхокардиографическим данным аорта уплотнена, не расширена, камеры сердца не расширены, стенки миокарда не утолщены, нарушения локальной сократимости левого желудочка в виде зон гипо- и акинеза среднего и базального сегментов нижней стенки без снижения общей сократимости, фракция выброса 60 %, диастолическая функция не нарушена, сократимость правого желудочка не изменена. При дуплексном сканировании сонных артерий и артерий нижних конечностей атеросклеротических изменений не обнаружено. Скорость распространения пульсовой волны, определяемая методом компьютерной сфигмографии, составила 10,6 м/с, что в пределах нормальных значений. При мультиспиральной компьютерной томографии кальцинатов в проекции коронарных артерий не выявлено.

При проведении тредмил-теста по протоколу Брюса при нагрузке, эквивалентной 11 метаболическим единицам, были выявлены признаки безболевого ишемии миокарда на ЭКГ в виде элевации сегмента ST во II, III, aVF до 2 мм, депрессии сегмента ST в отведении aVL до 2 мм (рисунок 2). Во время нагрузки в отведениях III, aVF

регистрировался зубец Q. Была достигнута субмаксимальная ЧСС 151 уд/мин. После нагрузки отмечены слабость, холодный пот, гипотония до 90/60 мм рт.ст.; восстановление самочувствия и исчезновение изменений на ЭКГ через 3 мин. Толерантность к физической нагрузке высокая, проба положительная. При холтеровском мониторировании ЭКГ ишемической динамики сегмента ST и нарушений ритма сердца не зарегистрировано.

В отделении больной принимал аспирин 75 мг, клопидогрел 150 мг, ингибитор АПФ (периндоприл 2,5 мг), β — адреноблокатор (бисопролол 2,5 мг), статины (аторвастатин 40 мг).

Учитывая молодой возраст, наличие стенокардии напряжения и положительный результат пробы с физической нагрузкой, больному была выполнена коронарография (КАГ), при которой выявлены стеноз среднего сегмента передней нисходящей артерии (ПНА) на 60 %, стеноз устья 1-го септального перфоратора (СП), неровности контуров проксимального сегмента огибающей артерии (ОА), стеноз на 50 % устья 1-й артерии тупого края (АТК), неровности контуров 2-й АТК со стенозом устья ее ветви 2-го порядка до 70 %. Правая коронарная артерия (ПКА) в проксимальном сегменте окклюзирована (рисунок 3а), степень антеградного кровотока TIMI 0, постокклюзионный сегмент заполняется по межсистемным коллатералям.

Принимая во внимание клинические и ангиографические данные, была выбрана интервенционная тактика лечения. Выполнена ангиопластика со стентированием окклюзированного сегмента ПКА стентом Cypher 3,0 x 18 мм. При контрольной КАГ остаточный стеноз стентированного сегмента отсутствовал (рисунок 3б).

На основании проведенных исследований был поставлен диагноз: ИБС: стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, инфаркт миокарда нижней локализации от 02.12.09, стентирование правой коронарной артерии от 18.12.09 г.

После вмешательства приступы стенокардии не рецидивировали, нарушений ритма сердца не отмечалось. Больной выписан из клиники в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить прием подобранной медикаментозной терапии, через месяц уменьшить дозу клопидогрела до 75 мг с дальнейшим его приемом не менее 1 года. Принимая во внимание гемодинамическую значимость стенозов в бассейне левой коронарной артерии, при появлении стенокардии больному рекомендовано проведение повторного нагрузочного теста для оценки ишемии миокарда и целесообразности повторного эндоваскулярного вмешательства.

Таким образом, у больного 44 лет без традиционных ФР атеросклероза и предшествующего коронарного анамнеза развился ИМ нижней локализации. При обследовании не было выявлено атеросклеротических изменений сонных, периферических сосудов, кальциноза коронарных артерий (КА). Однако, при КАГ обнаружено распространенное атеросклеротическое поражение, включая тромбоз инфаркт-связанной ПКА, потребовавший ее реканализации с имплантацией стента. Острофазовые показатели воспаления (СРБ и фибриноген) были в норме, нарушения в свертывающей системе крови пациента отсутствовали. Результаты молекулярно-генетического исследования ДНК не выявили



Рис. 1 ЭКГ в 12 стандартных отведениях от 16.12.2009 г больного С., 44 лет. Объяснения в тексте.

отклонений в генах фактора V Лейдена, протромбина, ингибитора активатора плазминогена 1 типа, фактора свертываемости XIII, тромбоцитарного гликопротеина IIIa/IIIb. Изменений в генах гемохроматоза, 5-10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) не отмечено.



А — исходная ЭКГ до нагрузки (12 отведений), пульс 75 уд/мин, АД 120/80 мм рт.ст.

Б — ЭКГ на высоте нагрузки на тредмиле по протоколу Bruce (скорость дорожки 4,2 мили/час, угол подъема 16 %), объем работы 11 МЕТ, пульс 151 уд/мин, АД 150/80 мм рт.ст. Подъем сегмента ST во II, III, aVF отведениях > 2 мм, депрессия сегмента ST на 2 мм в I, aVL отведениях, появление зубца Q в III, aVF отведениях. Проба прекращена.

В — 1 минута отдыха, снижение АД до 90/60 мм рт.ст., пульс 125 уд/мин, головокружение. На ЭКГ сохраняются подъем ST в III, aVF отведениях, депрессия ST в aVL до 2 мм. Больной переведен в горизонтальное положение (уложен на кушетку), АД 110/70 мм рт.ст., пульс 81 уд/мин. Болей нет.

Г — 3 минута отдыха. Жалоб нет. Восстановление ЭКГ, прошли подъем сегмента ST в III, aVF отведениях, депрессия ST в I, aVL, исчезновение зубцов Q в III, aVF отведениях. Пульс 76 уд/мин, АД 115/70 мм рт.ст.

Рис. 2 Проба на тредмиле больного С., 44 лет.

У молодых пациентов развитие ИМ возможно при неизмененных КА вследствие тромбоза (например, при тромбофилиях, нефротическом синдроме), эмболии (в основном при эндокардитах), вазоспастических реакций по причине передозировки наркотическими средствами, в т.ч. кокаином, амфетаминами, а также алкоголем, “миокардиальных мостиков”. К другим возможным причинам заболевания у молодых относят спонтанную диссекцию КА, врожденные аномалии коронарного русла, аневризмы, эктазии, коронарииты при системных заболеваниях соединительной ткани [11]. У представленного больного перечисленные ФР отсутствуют. Можно предположить, что в данном случае ключевую роль мог сыграть умеренно повышенный уровень Лп(а). В различных исследованиях была продемонстрирована независимая связь высокой концентрации Лп(а) крови с атеротромбозом, в т.ч. в молодом возрасте [12]. По результатам исследования, выполненного в России (n=2120), пороговый уровень Лп(а) при наличии атеросклеротического поражения КА у мужчин составил 23 мг/дл [13].

Строение частицы Лп(а) сходно с таковым липопротеидов низкой плотности (ЛНП), однако, белковая часть помимо молекулы апобелка В100 (апоВ100) содержит молекулу апобелка (а) [апо (а)], которая образует комплекс апо (а)-апоВ100. Уникальность белка апо (а) состоит в том, что он не обнаруживается более ни в одном из классов липопротеидов и имеет высокую степень гомологии первичной структуры с пространственной аминокислотной последовательностью (кринглем IV) молекулы плазминогена [14]. Частица Лп(а) рассматривается в качестве связующего звена между процессами атеросклероза и тромбоза. Лп(а) конкурентно взаимодействует с рецепторами плазминогена, что приводит к подавлению фибринолиза. Лп(а) негативно влияет на связывание плазминогена с поверхностью эндотелиоцитов. С другой стороны, за счет способности ингибировать активацию и экспрессию тканевого активатора плазминогена происходит уменьшение количества образуемого плазмина. В качестве еще одного отрицательного механизма действия Лп(а) рассматривается его способность формировать комплексы с протеогликанами и глюкозаминогликанами экстрацеллюлярного матрикса и быстро накапливаться в стенке сосудов, увеличивать агрегацию тромбоцитов. Показано прямое ингибирование фибринолиза Лп(а), за счет непосредственного взаимодействия лизин-связывающего участка частицы с фибрином [15]. Вероятно, эти механизмы могут объяснить развитие у больного тромботической окклюзии инфаркт-связанной артерии. В экспериментальных и эпидемиологических исследованиях показано, что наличие гипер- ЛНП и Лп(а),



Рис. 3а Коронарограмма правой коронарной артерии больного С., 44 лет, тромботическая окклюзия в проксимальной трети.

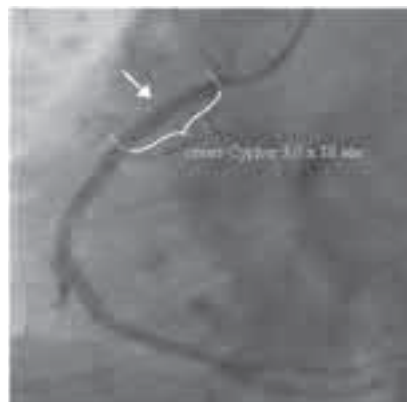


Рис. 3б Коронарограмма после ангиопластики со стентированием правой коронарной артерии больного С., 44 лет.

а также обнаружение кальция в сосудистой стенке приводит к повреждению эндотелия и формированию атеромы с последующим развитием ОКС [16]. В проспективном исследовании с участием 9 тыс. человек, была показана прямая связь между уровнем Лп(а) и риском развития ИМ, причем у мужчин отношение шансов (ОШ) $> 1,3$; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,9-1,6, отмечалось при уровне Лп(а) > 5 мг/дл. Авторами был сделан вывод о причинной роли Лп(а) в развитии ИМ, подчеркнута необходимость дальнейшего детального изучения этого фактора в рандомизированных, клинических исследованиях с использованием терапии, направленной на его снижение [17].

В крупном, общегеномном исследовании с участием 7 тыс. респондентов показано, что 3 хромосомных региона имеют достоверную связь с риском развития коронарного атеросклероза. Два участка, локализующиеся на коротких плечах 9-й и 1-й хромосом, были ассоциированы с риском ИБС и уровнем ХС ЛНП, соответственно. Наибольшая статистическая значимость результатов была получена для гена, расположенного на длинном плече 6 хромосомы в позиции 26-27, ответственного за синтез белка апо (а) частицы Лп(а) [18]. В другом более детальном исследовании с использованием генного чипа из 48742

однонуклеотидных полиморфизмов для 2100 генов-кандидатов были выявлены 2 локуса гена Лп(а), связанные с одной стороны, с высоким уровнем частицы, с другой, с наличием низкомолекулярных изоформ. При наличии этих признаков ОШ для ИБС составило 1,7 (95 % ДИ 1,49-1,95) [19].

Полученные клинические и экспериментальные данные убедительно доказывают роль Лп(а) как ФР ИБС и демонстрируют причинно-следственную связь Лп(а) с развитием поражения коронарного русла. В настоящее время добиться снижения уровня Лп(а) на 70-90 % возможно только с помощью экстракорпоральных методов лечения, в частности Лп(а)-афереза [20]. У пациентов с умеренным увеличением уровня Лп(а) возможно применение пролонгированной формы никотиновой кислоты в дозе не менее 1,5 г/сут.

Однако, несмотря на полученные результаты исследований по атеротромбогенным свойствам Лп(а), вопрос о целесообразности коррекции гиперлипотеидемии (а) [ГЛп(а)] остается открытым. Доказательная база в отношении этого пока недостаточна. Для того чтобы представить пользу для клиники, необходимо проведение проспективных, контролируемых исследований с применением методов, способных целенаправленно снижать уровень частицы Лп(а).

Литература

1. Kannel W.B., Abbott R.D. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. *N Engl J Med* 1984; 311: 1144-7.
2. Chouhan L, Hajar HA, Pomposiello JC. Comparison of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction in patients aged < 35 and > 55 years. *Am J Cardiol* 1993; 71: 157-9.
3. Chen L, Chester M, Kaski JC. Clinical factors and angiographic features associated with premature coronary artery disease. *Chest* 1995; 108: 364-9.
4. Zimmerman FH, Cameron A, Fisher LD, et al. Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry). *JACC* 1995; 26: 654-61.
5. Yusuf S, Hawken S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
6. Friedman GD, Cutter GR, Donahue RP, et al. CARDIA: study design, recruitment, and some characteristics of the examined subjects. *J Clin Epidemiol* 1988; 41(11): 1105-16.
7. Oren A, Vos LE, Uitterwaal CS, et al. The Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) study: Rationale and design. *Eur J Epidemiol* 2003; 18(7): 715-27.
8. Vita JA, Loscalzo J. Shouldering the risk factor burden: infection, atherosclerosis, and the vascular endothelium. *Circulation* 2002; 106: 164-6.
9. Ridker PM. Beyond cholesterol: novel risk factors for atherosclerotic disease. *Cardiology Rounds* 1997; 1(1): 1-8.

10. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. JAMA 2001; 285: 2481-5.
11. Cengel A, Tanindi A. Myocardial infarction in the young. J Postgrad Med 2009; 55(4): 305-13.
12. Bostom AG, Cupples AL, Jenner JL, Ordovas J.M. Elevated Plasma Lipoprotein (a) and Coronary Heart Disease in Men Aged 55 Years and Younger. A Prospective Study. JAMA 1996; 276(7): 544-8.
13. Ежов М.В. Липопротеид (a) и его роль в развитии коронарных осложнений у больных ишемической болезнью сердца. Автореф дис док мед наук. Москва 2009.
14. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, et al. cDNA Sequence of human apolipoprotein (a) is homologous to plasminogen. Nature 1987; 330: 132-7.
15. Hoover-Plow JL, Miles LA, Fless GM. Comparison of the lysine binding functions of lipoprotein (a) and plasminogen. Biochemistry 1993; 32(49): 13681-7.
16. Keller C. Apheresis in coronary heart disease with elevated Lp (a): a review of Lp (a) as a risk factor and its management. Ther Apher Dial 2007; 11(1): 2-8.
17. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A., Steffensen R, et al. Genetically Elevated Lipoprotein (a) and Increased Risk of Myocardial Infarction. JAMA 2009; 301(22): 2331-9.
18. Trégouët DA, Künig IR, Erdmann J, et al. Genome-wide haplotype association study identifies the SLC22A3-LPAL2-LPA gene cluster as a risk locus for coronary artery disease. Nat Genet 2009; 41: 283-5.
19. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. Genetic variants associated with Lp (a) lipoprotein level and coronary disease. N Engl J Med 2009; 361(26): 2518-28.
20. Pokrovsky SN, Sussekov AV, Afanasieva OI, et al. Extracorporeal immunoabsorption for the specific removal of lipoprotein (a) (Lp (a) apheresis): preliminary clinical data. Chem Phys Lipids 1994; 67-68: 323-30.

Поступила 21/04-2010