

ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА У БЕРЕМЕННОЙ НА ФОНЕ ВРОЖДЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ**А.В. Рыбас¹, Е.Н. Данилова², И.Б. Павлова²**¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия;² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь, Россия**Как цитировать:** Рыбас А.В., Данилова Е.Н., Павлова И.Б. Острый инфаркт миокарда у беременной на фоне врожденной тромбофилии // Аспирантский вестник Поволжья. 2021. № 5–6. С. 200–204. DOI: <https://doi.org/10.55531/2072-2354.2021.21.3.200-204>

Поступила: 07.07.2021

Одобрена: 05.08.2021

Принята: 06.09.2021

■ Представлен клинический случай острого инфаркта миокарда у беременной на фоне врожденной тромбофилии. Острый инфаркт миокарда чаще развивается в III триместре, у женщин старше 30 лет с классическими факторами риска: курение, гиперлипидемия, ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет. Риск инфаркта у беременных существенно возрастает на фоне тромбофилии. Тромбофилия — это наследственная или приобретенная предрасположенность к тромбозам. Острый инфаркт миокарда — редкое осложнение беременности, сопровождающееся высокой смертностью. В основе развития тромбоза в конкретном случае лежит врожденная (наследственная, семейная) тромбофилия, включающая полиморфизм генов, ответственных за различные звенья гемостаза — плазменное, тромбоцитарное, в сочетании с беременностью, которая предполагает состояние гиперкоагуляции.

■ **Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда; тромбофилия; беременность.

ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN A PREGNANT WOMAN WITH CONGENITAL THROMBOPHILIA**A.V. Rybas¹, E.N. Danilova², I.B. Pavlova²**¹ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia;² Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russia**To cite this article:** Rybas AV, Danilova EN, Pavlova IB. Acute myocardial infarction in a pregnant woman with congenital thrombophilia. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2021;(5-6):200–204. DOI: <https://doi.org/10.55531/2072-2354.2021.21.3.200-204>

Received: 07.07.2021

Revised: 05.08.2021

Accepted: 06.09.2021

■ A clinical case of acute myocardial infarction in a pregnant woman with congenital thrombophilia is presented. Acute myocardial infarction is more likely to develop in the third trimester, in women older than 30 years with classic risk factors: smoking, hyperlipidemia, obesity, hypertension, diabetes mellitus. The risk of acute myocardial infarction in pregnant women increases significantly against the background of thrombophilia. Thrombophilia is a hereditary or acquired predisposition to thrombosis. Acute myocardial infarction is a rare complication of pregnancy and is associated with high mortality. The development of thrombosis in a particular case is based on congenital (hereditary, familial) thrombophilia, which includes polymorphism of genes responsible for various parts of hemostasis – plasma, platelet in combination with pregnancy, which implies a state of hypercoagulation.

■ **Keywords:** acute myocardial infarction; thrombophilia; pregnancy.

Введение

Одна из главных причин материнской смертности — сердечно-сосудистые заболевания. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) чаще развивается в III триместре беременности, у женщин старше 30 лет с классическими факторами риска: курение, гиперлипидемия,

ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет [1–3]. Смертность от ОИМ у беременных остается высокой и составляет примерно 20 % [3]. Известно, что беременность сопровождается смещением баланса гемостаза в сторону гиперкоагуляции, которая считается естественной реакцией

организма на ожидаемую физиологическую кровопотерю во время родов и в послеродовом периоде. Это проявляется активацией свертывания за счет повышения уровня факторов свертывания, снижения активности протеина S и одновременно уменьшается активность фибринолиза из-за значительного повышения ингибитора активатора плазминогена 1-го и 2-го типов (PAI-1 и PAI-2) [5, 6].

Риск ОИМ у беременных существенно возрастает на фоне тромбофилии [4, 6]. Тромбофилия — это наследственная или приобретенная предрасположенность к тромбозам [5–7]. Следует отметить, что тромбофилия — это только предрасположенность, но не заболевание как таковое. Обычно клиническую значимость тромбофилия приобретает при наличии факторов риска (онкологические заболевания, прием пероральных контрацептивов, беременность, послеродовой период и др.) [5]. Носительство полиморфизма генов тромбофилии способно усилить гиперкоагуляцию во время беременности и стать причиной осложнений [4, 6–9]. Наиболее изученные и часто встречаемые врожденные аномалии: резистентность к активированному протеину C, вызываемая дефектом фактора V (Лейденская мутация), мутация типа 20210A в гене, кодирующем протромбин, мутация с 667T гена метилентетрагидрофолатредуктазы, повышение уровня гомоцистеина, дефицит антитромбина III, дефицит протеина C, дефицит протеина S, повышение уровня факторов VIII, IX, XI [6–10].

Наличие у молодой беременной пациентки острого инфаркта миокарда с интактными коронарными артериями позволило высказать предположение о наличии у нее врожденной (генетической) тромбофилии в качестве основы развития тромбоза коронарных артерий, что впоследствии и было подтверждено.

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациентка Ш., 27 лет (беременность 34–35 нед.), поступила в кардиологическое отделение регионального сосудистого центра с жалобами на одышку в покое, усиливающуюся при малейшей физической нагрузке, дискомфорт за грудиной, выраженную слабость. Появление небольшой одышки при физической нагрузке заметила месяц назад, в связи с ухудшением состояния (усилением одышки, появлением потливости, слабости) и развитием болевого синдрома за грудиной

с предварительным диагнозом острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST бригадой скорой помощи была доставлена в региональный сосудистый центр для интервенционного лечения. Кардиоваскулярные факторы риска отсутствуют. Наследственный анамнез по сердечно-сосудистой патологии не отягощен. Акушерский анамнез: настоящая беременность вторая, в I и II триместрах протекала без осложнений, первая беременность в 23 года — самопроизвольный выкидыш при сроке 12–13 нед. Комбинированные оральные контрацептивы не принимала.

При объективном исследовании — общее состояние тяжелое, кожные покровы бледные, гипергидроз, приглушенность сердечных тонов, систолический шум на верхушке, при аускультации над легкими дыхание везикулярное, с жестким оттенком, выслушивается обильная крепитация. Частота сердечных сокращений 120 в минуту, артериальное давление 90/60 мм рт. ст.

Лабораторные исследования: в общем анализе крови — лейкоцитоз (WBC — $13,4 \cdot 10^9/\text{л}$), гемоглобин — 113 г/л, остальные показатели — в пределах нормы. В биохимическом анализе крови: электролиты в пределах нормы, аспартатаминотрансфераза — 75 Ед/л, аланинаминотрансфераза — 161 Ед/л, лактатдегидрогеназа — 235 Ед/л, С-реактивный белок — 4,8 мг/л, креатинин — 113 мкмоль/л, мочевины — 8,9 ммоль/л. Общий белок, билирубин, глюкоза крови — не изменены. Липидограмма: общий холестерин — 4,21 ммоль/л, липопротеины высокой плотности — 0,78 ммоль/л, липопротеины низкой плотности — 2,54 ммоль/л, триглицериды — 1,10 ммоль/л. Тропонин — HS — 738 пг/мл, мозговой натрийуретический пропептид (NT-proBNP) — 2170 пг/мл. Сывороточное железо — 8 ммоль/л. Коагулограмма: D-димер — 10,1 мкмоль/л, протромбиновое время — 18,1 с, фибриноген — 6,79 г/л, активированное частичное тромбопластиновое время — 41,9 с, протромбиновый индекс — 89 %.

Гены тромбофилии. Выявлены полиморфизм в гене F2 генотип G/A, гетерозиготы в гене F7 (проконвертин) генотип G/A, гомозигота в гене PAI-1 (серпин) генотип 4G/4G, гетерозигота в гене ITAG2-a2, интегрин генотип C/T.

Электрокардиограмма (ЭКГ) при поступлении в стационар: синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 140 в минуту. Очаговые изменения передне-перегородочно-верхушечно-боковой стенки левого желудочка. Подъем сегмента ST в V1–V6 (см. рисунок). На контрольной ЭКГ — блокада правой ножки

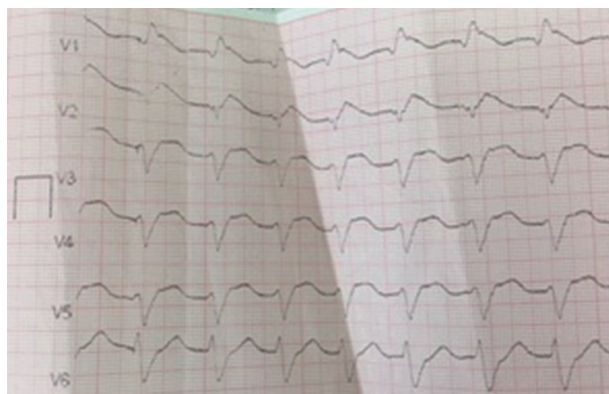


Рисунок. Электрокардиограмма больной Ш. Подъем сегмента ST в V1–V6

Figure. Electrocardiography of the patient Ch. ST segment elevation at leads V1–V6

пучка Гиса, закономерная динамика острого инфаркта миокарда.

Мультиспиральная компьютерная томография легких с внутренним болюсным контрастированием: легкие расправлены, в дорсальных сегментах нижних долей обоих легких (S 6-9-10) инфильтрация. В S4 правого легкого — небольшой фокус инфильтрации. В правой плевральной полости толщина слоя жидкости до 10 мм, в левой плевральной полости толщина слоя до 4 мм. Заключение: картина двусторонней пневмонии, двустороннего гидроторакса. Признаков тромбоэмболии легочной артерии нет.

Эхокардиография с цветным картированием: левый желудочек — конечный диастолический размер — 4,8 см; конечный систолический размер — 3,3 см; задняя стенка левого желудочка в диастолу — 1,1 см; межжелудочковая перегородка в диастолу — 1,1 см, фракция выброса 30 % (метод Тейхольца). Систолическое давление в легочной артерии — 38 мм рт. ст. (норма до 30 мм рт. ст.). Значительное снижение глобальной сократительной способности миокарда. Миокард левого желудочка гипокинетичен в целом, преимущественно по переднеперегородочному сегменту. Умеренное увеличение всех полостей сердца. Недостаточность трикуспидального клапана. Незначительная аортальная регургитация. Дисфункция клапана легочной артерии. Диффузные изменения в миокарде левого желудочка. Умеренная степень легочной гипертензии.

Коронарная ангиография: тип кровоснабжения правый; расположение коронарных артерий обычное, контуры ровные, ширина просвета равномерная; патологических изменений в бассейне левой и правой коронарной артерий не выявлено.

Через два часа после поступления в стационар у пациентки появились схваткообразные боли в животе, излитие околоплодных вод. Консультирована акушером-гинекологом, проведен консилиум, с учетом начавшейся родовой деятельности принято решение об экстренном родоразрешении. Показания к досрочному родоразрешению при ОИМ: сохраняющаяся стенокардия; злокачественные аритмии, устойчивые к проводимой терапии; левожелудочковая сердечная недостаточность [11], которая имела у нашей пациентки. В подобных случаях (при наличии у пациентки тяжелой экстрагенитальной патологии и развитии осложнений в виде отека легких, двусторонней пневмонии, дыхательной недостаточности) предпочтительным считается искусственное родоразрешение, но от кесарева сечения больная категорически отказалась. Родоразрешение было проведено через естественные родовые пути под кардиомониторным наблюдением.

Диагноз у нашей пациентки соответствовал критериям ОИМ у беременных (клинические проявления, подъем сегмента ST на ЭКГ и наличие биохимических маркеров некроза миокарда) [11]. Возникший у беременной ОИМ в III триместре часто требует исключения перипартальной кардиомиопатии, однако в нашем наблюдении имелись четкие диагностические критерии ОИМ с закономерной его динамикой (ЭКГ и маркеры некроза миокарда).

Сформулирован клинический диагноз пациентки. Основной: Острый Q-позитивный (с подъемом ST) инфаркт миокарда переднеперегородочно-верхушечно-боковой области левого желудочка, ангинозно-астматический вариант, тип 2.

Носительство полиморфизмов генов, ассоциированных с риском тромбофилии: F2 (генотип G/A — увеличение уровня протромбина в крови), ITGA2 (генотип C/T — увеличение скорости адгезии тромбоцитов), PAI-1 (генотип 4G/4G — снижение фибринолитической активности крови).

Осложнения: Транзиторная блокада правой ножки пучка Гиса. Острая левожелудочковая недостаточность (стадия III по Killip): отек легких. Двусторонний гидроторакс, гипостатическая двусторонняя нижнедолевая пневмония. Легочная гипертензия. Дыхательная недостаточность.

Сопутствующие: Беременность 34 нед. 4 дня, головное предлежание плода. Роды вторые, поздние, преждевременные, спонтанные. Отягощенный акушерский анамнез.

Лечение, включающее эноксапарин натрия, ацетилсалициловую кислоту, карведи-

лол, спиронолактон, левосимендан, Ликферр, увлажненный кислород, привело к значительному улучшению состояния (клиническое, нормализация уровня ферментов, увеличение уровней сывороточного железа и гемоглобина, увеличение фракции выброса до 50 %). Послеродовой период протекал без осложнений. Ребенок здоров (масса плода при рождении 2600 г). Проявления сердечной недостаточности (одышка, слабость) постепенно уменьшились, увеличилась переносимость физических нагрузок. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение с рекомендацией приема антикоагулянтов и ацетилсалициловой кислоты.

Обсуждение

ОИМ — редкое осложнение беременности с высокой смертностью [3, 10]. Развитие тромбоза у беременных связано не только с гиперкоагуляцией, но и другими факторами, в частности, наследственной тромбофилией. В основе развития тромбоза в конкретном случае лежит врожденная (наследственная, семейная) тромбофилия, включающая полиморфизм генов, ответственных за различные звенья гемостаза — плазменное, тромбоцитарное в сочетании с беременностью, которая предполагает состояние гиперкоагуляции. Нарушения, выявленные при молекулярно-генетическом анализе, свидетельствуют о следующих нарушениях: полиморфизм в гене *F2* генотип G/A приводит к повышению уровня протромбина, а гетерозигота в гене *ITAG2-a2* интегрин способствует увеличению скорости адгезии тромбоцитов. Большое внимание необходимо уделять роли ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) в снижении фибринолитического потенциала и усилении процессов тромбообразования. Повышение активности PAI-1 часто встречается у пациентов с ишемической болезнью сердца и ассоциируется с риском развития ОИМ. У пациентки обнаружена гомозигота в гене *PAI-1* (серпин) генотип 4G/4G, причем носительство аллеля 4G ассоциируется с высокой активностью PAI-1 в плазме крови. Важной генетической детерминантой уровня PAI-1 является полиморфизм 4G/5G в 5'-нетранслируемой области гена. Аллели 4G и 5G характеризуются различным базальным уровнем экспрессии PAI-1, у гомозигот 4G/4G он на 25–30 % больше, чем у носителей аллеля 5G [12].

В настоящее время увеличилась частота тромботических инфарктов у беременных; поэтому так важно своевременно проводить

исследование на врожденную тромбофилию [10]. Клиническая значимость наблюдения заключается в том, что представленный случай как раз характеризует роль генетических факторов тромбофилического состояния в развитии тромбоза коронарных сосудов у беременной. Тромбофилии сложны в диагностике, поскольку кроме тромбозов не имеют никаких клинических проявлений. Заподозрить подобную патологию можно, лишь предварительно исключив другие, более часто встречающиеся заболевания, протекающие с образованием тромбов. Клиническими ориентирами при выявлении генетических форм тромбофилий являются тромбозы в молодом возрасте (до 40 лет), рецидивирующий и беспричинный их характер, необычная локализация (мезентериальные, церебральные сосуды), наличие положительного семейного тромботического анамнеза, тромбозы после травмы.

Таким образом, еще на этапе планирования беременности, особенно у женщин с отягощенным тромботическим анамнезом, при наличии различных факторов риска (модифицируемых и немодифицируемых), необходимо проводить более расширенное обследование с целью раннего выявления тромбофилических состояний и предотвращения в будущем сердечно-сосудистых катастроф. Родоразрешение при ОИМ может осуществляться как через естественные родовые пути, так и оперативным путем. Родоразрешение через естественные родовые пути позволяет избежать потенциальных рисков, связанных с анестезией, относительно безопасно при условии стабильного состояния гемодинамики пациентки. Оперативное родоразрешение осуществляется с мониторингом ЭКГ и артериального давления, пульсоксиметрией [11]. Тактику лечения совместно определяют кардиологи и акушеры-гинекологи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Источники финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Список литературы

1. James A.H., Jamison M.G., Biswas M.S. et al. Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study // *Circulation*. 2006. Vol. 113, No. 12. P. 1564–1571. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.576751

2. Poh C.C., Lee C.H. Acute myocardial infarction in pregnant women // *Ann. Acad. Med. Singap.* 2010. Vol. 39, No. 3. 247–253.
3. Başkurt M., Ozkan T., Arat Ozkan A., Gürmen T. Acute myocardial infarction in a young pregnant woman // *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2010. Vol. 10, No. 3. P. 285–286. DOI: 10.5152/akd.2010.072
4. Roth A., Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 52, No. 3. P. 171–180. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.03.049
5. Галайко М.В., Рыбина О.В., Литвиненко М.С. и др. Тромбофилия и беременность // *Клиническая онкогематология.* 2017. Т. 10, № 3. С. 409–422. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-409-422
6. Iaccarino D., Monopoli D., Rampino K.C. et al. Acute ST elevation myocardial infarction in early puerperium due to left main coronary thrombosis in a woman with thrombophilic state: a case report // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* 2010. Vol. 11, No. 10. P. 758–761. DOI: 10.2459/JCM.0b013e3283347db9
7. Dizon-Townson D., Miller C., Sibai B. et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus // *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 106, No. 3. P. 517–524. DOI: 10.1097/01.AOG.0000173986.32528.ca
8. Kupfermanc M.J., Eldor A., Steinman N. et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complication of pregnancy // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340, No. 1. P. 9–13. DOI: 10.1056/NEJM199901073400102
9. Khalafallah A.A., Ibraheem A.R., Teo Q.Y. et al. Review of management and outcomes in women with thrombophilia risk during pregnancy at a single institution // *ISRN Obstet. Gynecol.* 2014. Vol. 2014. P. 381826. DOI: 10.1155/2014/381826
10. Coriu L., Copaciu E., Tulbure D. et al. Inherited thrombophilia in pregnant women with intrauterine growth restriction // *Maedica (Bucur).* 2014. Vol. 9, No. 4. P. 351–355.
11. Стрюк Р.И., Бунин Ю.А., Гурьева В.М. и др. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации // *Российский кардиологический журнал.* 2018. Т. 3, № 155. С. 91–134. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-3-91-134
12. Гематология: национальное руководство / под ред. О.М. Рукавицына М., 2019.

■ Информация об авторах

Анна Викторовна Рыбас — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии. ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия. E-mail: rybasdoc@mail.ru

Елена Николаевна Данилова — заведующая кардиологическим отделением. ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь, Россия. E-mail: danilen72@mail.ru

Ирина Борисовна Павлова — врач-кардиолог кардиологического отделения. ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь, Россия. E-mail: stavrpavlfam@yandex.ru

References

1. James AH, Jamison MG, Biswas MS, et al. Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study. *Circulation.* 2006;113(12):1564–1571. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.576751
2. Poh CC, Lee CH. Acute myocardial infarction in pregnant women. *Ann Acad Med Singap.* 2010;39(3):247–253.
3. Başkurt M, Ozkan T, Arat Ozkan A, Gürmen T. Acute myocardial infarction in a young pregnant woman. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2010;10(3):285–286. DOI: 10.5152/akd.2010.072
4. Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(3):171–180. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.03.049
5. Galaiko MV, Rybina OV, Litvinenko MS, et al. Thrombophilia and Pregnancy. *Clinical oncohematology.* 2017;10(3):409–422. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-409-422
6. Iaccarino D, Monopoli D, Rampino KC, et al. Acute ST elevation myocardial infarction in early puerperium due to left main coronary thrombosis in a woman with thrombophilic state: a case report. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2010;11(10):758–761. DOI: 10.2459/JCM.0b013e3283347db9
7. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol.* 2005;106(3):517–524. DOI: 10.1097/01.AOG.0000173986.32528.ca
8. Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complication of pregnancy. *N Engl J Med.* 1999;340(1):9–13. DOI: 10.1056/NEJM199901073400102
9. Khalafallah AA, Ibraheem AR, Teo QY, et al. Review of management and outcomes in women with thrombophilia risk during pregnancy at a single institution. *ISRN Obstet Gynecol.* 2014;2014:381826. DOI: 10.1155/2014/381826
10. Coriu L, Copaciu E, Tulbure D, et al. Inherited thrombophilia in pregnant women with intrauterine growth restriction. *Maedica (Bucur).* 2014;9(4):351–355.
11. Stryuk RI, Bunin YuA, Gur'eva VM, et al. Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy 2018. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;3(155):91–134. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-3-91-134
12. Gematologiya: nacionalnoe rukovodstvo. Ed. by O.A. Ru-kavitsyn. Moscow; 2019. (In Russ.)

■ Information about the authors

Anna V. Rybas — Candidate of Medical Science, Associate Professor of the Hospital Therapy Department. Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia. E-mail: rybasdoc@mail.ru

Elena N. Danilova — Head of the Cardiology Department. Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russia. E-mail: danilen72@mail.ru

Irina B. Pavlova — Cardiologist of the Cardiology Department. Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russia. E-mail: stavrpavlfam@yandex.ru