

Енисеева Е.С.^{1,2}, Протасов К.В.¹, Реут Ю.А.³, Сендерова О.М.³, Щербакова Н.В.⁴,
Петрончак Н.В.⁴

ИНФАРКТ МИОКАРДА В ПОСТПАРТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ У МОЛОДОЙ ЖЕНЩИНЫ С ДЕФИЦИТОМ ПРОТЕИНА С

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

³ ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почёта» областная клиническая больница» (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

⁴ ОГАУЗ «Ангарская городская больница скорой медицинской помощи» (665027, г. Ангарск, 22-й микрорайон, 23, Россия)

Инфаркт миокарда у молодых женщин без факторов сердечно-сосудистого риска развивается редко. Беременность увеличивает риск инфаркта миокарда в сравнении с небеременными женщинами того же возраста. Причиной инфаркта миокарда у женщин в перипартальном периоде может быть спазм, тромбоз без атеросклеротического поражения, спонтанная диссекция коронарной артерии. Тромбоз коронарной артерии при отсутствии атеросклероза развивается вследствие гиперкоагуляционного статуса, связанного с антифосфолипидным синдромом, наследственными тромбофилиями. При наличии тромбоза необходимо обследование на тромбофилии, исключение антифосфолипидного синдрома. Представлен случай инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST у женщины 34 лет без традиционных факторов риска, развившийся в постпартальном периоде в результате тромбоза передней нисходящей артерии, не связанного с атеросклерозом. У пациентки нормальные результаты исследования антитромбина III, протеина S, не выявлены мутации гена протромбина, фактора V Leiden, антитела к фосфолипидам. Обнаружено снижение активности протеина С (43 %) в сочетании с генетическими маркерами тромбозного риска: полиморфизмом генов тромбоцитарного рецептора IIа коллагена ITGA2: 807 C>T, тромбоцитарного рецептора IIIb фибриногена ITGB:1565 T>C, MTHFR 677 C>T, MTRR 66 A>G.

Ключевые слова: инфаркт миокарда; постпартальный период; тромбофилия; дефицит протеина С

ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN THE POSTPARTUM PERIOD IN THE YOUNG WOMAN WITH PROTEIN C DEFICIENCY

Eniseeva E.S.^{1,2}, Protasov K.V.¹, Reut Y.A.³, Senderova O.M.³, Shcherbakova N.V.⁴,
Petronchak N.V.⁴

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

² Irkutsk State Medical University (ul. Krasnogo Vosstaniya 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

³ Irkutsk Regional Clinical Hospital (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

⁴ Angarsk Emergency Hospital (22-y Mikrorayon 23, Angarsk 665027, Russian Federation)

Women of childbearing age without cardiovascular risk factors have low risk of acute myocardial infarction. Pregnancy has been shown to increase the risk of myocardial infarction compared to the risk in non-pregnant women of similar age. Acute myocardial infarction during pregnancy or postpartum period as a rule develops due to coronary spasm or non-atherogenic thrombosis or spontaneous coronary dissection. Thrombosis is most likely related to hypercoagulable state of pregnancy and postpartum period. It is worth considering the importance of defects of coagulation, such as Leiden factor, protein C, protein S, antithrombin III and mutations of propter genes. There is also the significant role of antiphospholipid antibodies in young women. We present the clinical case of acute ST-elevation myocardial infarction in 34-years old woman without traditional cardiovascular risk factors, which was developed after childbirth due to non-atherogenic left anterior coronary artery thrombosis. Her coagulation profile showed normal results for antithrombin III, protein S, prothrombin gene mutation, factor V Leiden and antiphospholipid antibody syndrome. At the same time the protein C activity decreased to 43 % as well as thrombophilia genetic markers MTHFR677T, MTRR 66A>G, ITGA2: 807 C>T and ITGB:1565 T>C genetic polymorphisms were revealed.

Key words: myocardial infarction, peripartum period, thrombophilia, protein C deficiency

Инфаркт миокарда у молодых развивается редко, лишь 2–8 % больных имеют возраст моложе 40 лет. Раннее развитие атеросклероза возможно при сахарном диабете, инсулинорезистентности, семейной

гиперхолестеринемии, курении, артериальной гипертонии, ВИЧ. Неатеросклеротическая этиология инфаркта миокарда у молодых включает врождённые аномалии коронарных артерий, спонтанную диссек-

цию коронарной артерии, вазоспазм, артериальный тромбоз на фоне тромбофилии [1].

Беременность увеличивает риск инфаркта миокарда в 3 раза в сравнении с небеременными женщинами того же возраста. Большинство случаев инфаркта, связанных с беременностью, развиваются в третьем триместре или в послеродовом периоде. Тромбоз без очевидного атеросклероза обнаружен у 17 % женщин с инфарктом миокарда, развившимся в перипартальный период [2].

Описан случай ИМ у 19-летней женщины без традиционных факторов риска, развившийся в послеродовом периоде [3].

Тромбоз коронарной артерии является причиной ассоциированного с беременностью инфаркта миокарда в 20 % случаев и четверть из них связаны с тромбофилией [5].

Врождённые тромбофилии включают дефицит протеина С, S, антитромбина III, гипергомоцистеинемии, лейденскую мутацию. Описан случай инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST у женщины среднего возраста вследствие тромбоза левой коронарной артерии после родоразрешения кесаревым сечением. Тромбоз обусловлен Лейденской мутацией [5].

Дефицит протеина С обычно проявляется венозными тромбозами, артериальные тромбозы с развитием инфаркта миокарда являются редкой манифестацией такой тромбофилии [11].

При обследовании 552 членов семей больных с ТЭЛА и наличием тромбофилии дефицит протеина С наблюдался у 39 %, протеина S – у 35 %, антитромбина III – у 25 %. Риск артериальных тромбозов у лиц до 55 лет увеличивался в 6,9 раза при дефиците протеина С и в 4,6 раза – при дефиците протеина S в сравнении с членами семьи, не имеющими дефицита протеина S и протеина С [6].

Имеются сообщения о развитии инфаркта у лиц молодого возраста вследствие дефицита протеина С [8, 10]. Описан случай инфаркта миокарда у больного с тромбозом бедренной вены и ТЭЛА в анамнезе при отсутствии факторов риска ИБС. Коагуляционный профиль показал нормальный уровень гомоцистеина, антитромбина III, отсутствие мутаций гена протромбина, Лейденской мутации, антител к фосфолипидам и снижение активности протеина С до 42 %. При коронарографии выявлен тромб в дистальном сегменте передней нисходящей артерии и в проксимальном сегменте диагональной ветви. После тромбэкстракции изменений коронарных артерий не выявлено [8].

Вместе с тем по результатам больших исследований данные о наличии связи между дефицитом протеина С и артериальными тромбозами остаются противоречивыми. В исследовании ARIC низкий уровень протеина С увеличивал риск ишемического инсульта, но не коронарных событий [4].

В исследовании частоты тромбофилий у больных с инфарктом миокарда до 36 лет обнаружено, что мутация G20210A гена протромбина является единственным фактором риска, ассоциирующимся с инфарктом миокарда у молодых пациентов. Вклад других протромботических состояний, таких как дефицит протеина С, протеина S и антитромбина III

и наличие антител к фосфолипидам был минимальным [11].

Риск артериальных тромбозов увеличивается при комбинации тромбофилии с традиционными кардиоваскулярными факторами риска, особенно с сахарным диабетом. Риск артериальных тромбозов при сочетании тромбофилии и сахарного диабета в 6 раз выше по сравнению с больными с тромбофилией, но без сахарного диабета [7]. Связь тромбофилии с артериальными тромбозами у женщин до 55 лет более строгая, чем у мужчин [7].

Известно, что гипергомоцистеинемия является фактором риска инфаркта миокарда. Повышение уровня гомоцистеина связано с эндотелиальной дисфункцией и ассоциируется с тромбозами, как венозными, так и артериальными. Гипергомоцистеинемия может быть обусловлена полиморфизмом гена MTHFR 677C>T или гена MTHFR 1298A>C. В исследовании SHEEP ассоциация между гомоцистеином и инфарктом миокарда наблюдалась у MTHFR 677 C гомозигот (относительный риск 1,4; 95% ДИ 1,2–1,6) и у MTHFR 677 C гетерозигот (относительный риск 1,3; 95% ДИ 1,1–1,6) [9]. Гипергомоцистеинемия может быть более выраженной при сочетании полиморфизма гена MTHFR677C>T с полиморфизмом гена MTRR 66A>G [13].

Мы представляем случай развития инфаркта миокарда с подъёмом сегмента у женщины в послеродовом периоде, у которой выявлено снижение активности протеина С в сочетании с генетическими маркерами тромбогенного риска: полиморфизмом генов тромбоцитарного рецептора IIa коллагена ITGA2: 807 C>T, тромбоцитарного рецептора IIIb фибриногена ITGB:1565 T>C, MTHFR 677 C>T, MTRR 66 A>G.

Пациентка П., 34 года, поступила в кардиологическое отделение районной больницы с жалобами на давящие боли за грудиной, которые появились 14 часов назад, вечером. В течение ночи боли носили рецидивирующий характер. Утром следующего дня обратилась в поликлинику, была осмотрена терапевтом. Зарегистрирована электрокардиограмма (ЭКГ). На ЭКГ: подъём сегмента ST в отведениях V3–V6, низкоамплитудный зубец r V3–V5. Пациентка экстренно госпитализирована в кардиологическое отделение.

Диагноз при поступлении в стационар: инфаркт миокарда с подъёмом ST, переднебоковой. Тромболитическая терапия не проводилась в связи с поздним поступлением (более 12 часов от начала болевого синдрома). Проводилось лечение: гепарин 1 тыс. ЕД в час 48 часов, аспирин 75 мг, клопидогрел 75 мг, зналаприл 1,25 мг 2 раза, аторвастатин 30 мг.

При поступлении концентрация тропонина Т в крови – 12,47 мкг/л, через сутки – 9,50 мкг/л.

Пациентке 8 недель назад проведено кесарево сечение на 38-й неделе, родоразрешение двойней. Данная беременность была первой. Во второй половине беременности отмечалось повышение АД до 160/100 мм рт. ст. Получала допегит со снижением АД до 120/80 мм рт. ст. Ранее артериальной гипертензии не было. Курение отрицает. Сахарного диабета нет. Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям и тромбозам неотягощена.

Через двое суток переведена в кардиологическое отделение Иркутской областной клинической больницы. На четвёртые сутки от начала клиники проведена коронароангиография, выявлен окклюзивный тромбоз среднего сегмента передней нисходящей артерии. При контроле выявлена диссекция передней нисходящей артерии в 7-м сегменте, стойкое депо контраста без отклонения за пределы сосудистого русла. Вмешательство остановлено.

Общий анализ крови: гемоглобин – 129 г/л; эритроциты – $4,16 \times 10^{12}$, лейкоциты – $7,38 \times 10^9$, тромбоциты – 282×10^9 , СОЭ – 32 мм/час. Общий холестерин крови – 3,5 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности – 2,2 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности – 0,8 ммоль/л, триглицериды – 1,1 ммоль/л, сахар – 5,6 ммоль/л. Скорость клубочковой фильтрации – 96 мл/мин/1,73 м². Антитела к вирусу иммунодефицита человека не обнаружены.

Проведена эхокардиография: конечно-диастолический размер левого желудочка – 5,3 см, фракция выброса – 33 %, толщина межжелудочковой перегородки – 1,0 см, толщина задней стенки левого желудочка – 1,0 см. Акинез передней стенки (средний и верхушечный сегмент), боковой стенки и межжелудочковой перегородки (верхушечные сегменты).

Пациентка выписана с рекомендациями: аспирин 75 мг, клопидогрел 75 мг, эналаприл 2,5 мг 2 раза, бисопролол 1,25 мг, спиронолактон 25 мг, триметазидин 35 мг 2 раза. В течение 4 месяцев получала назначенную терапию. Состояние удовлетворительное. Ангинозные боли отсутствовали. Одышку отрицает.

Через четыре месяца проведена повторная коронароангиография: стенотических изменений коронарных артерий не выявлено.

Проведено обследование на врождённые тромбофилии: активность протеина С снижена до 43 %; мутация Лейдена не выявлена, активность протеина S нормальная, антитромбин III в норме. Проведено генетическое исследование маркеров тромбогенного риска, обнаружено носительство полиморфизма генов в гетерозиготной форме тромбоцитарного рецептора IIa коллагена ITGA2: 807C>T, тромбоцитарного рецептора IIIb фибриногена ITGB: 1565T>C, MTHFR: 677C>T; MTRR: 66A>G.

Антитела к фосфолипидам класса IgG и IgM не выявлены.

Таким образом, у молодой женщины без факторов риска ишемической болезни сердца в постпартальном периоде развился инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST. У больной отсутствовали признаки воспалительной активности, не было проявлений системных заболеваний, поэтому коронарит как причина инфаркта миокарда исключён. Исключено инфицирование вирусом иммунодефицита человека. При коронароангиографии выявлен тромбоз передней нисходящей артерии. Необходимо отметить, что связанный с беременностью инфаркт миокарда может быть результатом спонтанной диссекции коронарной артерии [12]. У нашей пациентки диссекция передней нисходящей артерии является не спонтанной, а ятрогенной. Тромбоз коронарной артерии не связан с атеросклерозом, о чём свидетельствуют

молодой возраст, женский пол, отсутствие факторов риска атеросклероза, отсутствие изменений коронарных артерий при повторном исследовании. В данном случае можно считать, что тромбоз коронарной артерии развился вследствие дефицита протеина С в сочетании с полиморфизмом генов тромбоцитарного рецептора IIa коллагена, тромбоцитарного рецептора IIIb фибриногена, MTHFR 677 C>T, MTRR 66A>G.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Alihanoglu YI, Kilic ID, Yildiz BS. (2013). Non-atherosclerotic causes of acute coronary syndrome and management of the patients. *Eur J Gen Med*, 10 (Suppl 1), 22-31.
2. Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakkat MN, Khatir N, Kealey AJ, Mehra A, Roth A. (2014). Pregnancy-associated acute myocardial infarction a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation*, 129, 1695-1702. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002054
3. Flaherty MP, Leeser MA, Dawn B. (2008) Acute myocardial infarction in a 19 year-old female owing to hypercoagulable state of pregnancy and the puerperium. *J Invasive Cardiol*, 20 (9), E262-64.
4. Folsom AR, Ohira T, Yamagishi K, Cushman M. (2009). Low protein C and incidence of ischemic stroke and coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Thromb Haemost*, 7 (11), 1774-1778. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03577.x
5. Iaccarino D, Monopoli D, Rampino KC, Sangiorgi GM, Modena MG. (2010). 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*, 11, 758-761. doi:10.2459/JCM.0b013e3283347db9
6. Mahmoodi BK, Brouwer JLP, Veeger NJGM, Meer J. (2008). Hereditary deficiency of protein c or protein s confers increased risk of arterial thromboembolic events at a young age. results from a large family cohort study. *Circulation*, 118, 1659-1667. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.780759
7. Mahmoodi BK, Veeger NJGM, Middeldorp S, Lijfering WM, Brouwer Jan-Leendert P, Berg Jur ten, Hamulyák K, Meijer K. (2016). Interaction of hereditary thrombophilia and traditional cardiovascular risk factors on the risk of arterial thromboembolism pooled analysis of four family cohort studies. *Circ Cardiovasc Genet*, 9, 79-85. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.115.001211
8. Maqbool S, Rastogi V, Seth A, Singh S, Kumar V, Mustaqueem A. (2013). Protein-C deficiency presenting as pulmonary embolism and myocardial infarction in the same patient. *Thromb J*, 11, 19. doi:10.1186/1477-9560-11-19
9. Mehlig K, Leander K, de Faire U, Nyberg F, Berg C, Rosengren A, Björck L, Zetterberg H, Blennow K, Tognon G, Torén K, Strandhagen E, Lissner L, Thelle D. (2013). The association between plasma homocysteine and coronary heart disease is modified by the MTHFR 677C>T polymorphism. *Heart*, 99, 1761-1765. doi:10.1136/heartjnl-2013-304460
10. Osman I, Patel B, Koromia G, Movahed A. (2017). Unusual acute myocardial infarction in young male with

hereditary protein C and S deficiency. *J Clin Image Case Rep*, 1 (1).

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

12. Tweet MS, Hayes ShN, Codsí E, Gulati R, Rose CH, Best PJM. (2017). Spontaneous coronary artery dissection

associated with pregnancy. *JACC*, 70 (4), 426-435. dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.055

13. Vaughn JD, Bailey LB, Shelnutz KP, Dunwoody KM, Maneval DR, Davis SR, Quinlivan EP, Gregory JF 3rd, Theriaque DW, Kauwell GP. (2004). Methionine synthase reductase 66A->G polymorphism is associated with increased plasma homocysteine concentration when combined with the homozygous methylenetetrahydrofolate reductase 677C->T variant. *J Nutr*, 134 (11), 2985-2990.

Сведения об авторах
Information about the authors

Енисеева Елена Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100; тел. (3952) 46-03-18; e-mail: eniseeva-irk@yandex.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-9069-3570>

Eniseeva Elena Sergeevna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Cardiology and Functional Diagnostics, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Associate Professor at the Department of Hospital Therapy, Irkutsk State Medical University (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100; tel. (3952) 46-03-18; e-mail: eniseeva-irk@yandex.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-9069-3570>

Протасов Константин Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии и функциональной диагностики, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (e-mail: k.v.protasov@gmail.com)  <http://orcid.org/0000-0002-6516-3180>

Protasov Konstantin Victorovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Cardiology and Functional Diagnostics, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Associate Professor at the Department of Hospital Therapy, Irkutsk State Medical University (e-mail: k.v.protasov@gmail.com)  <http://orcid.org/0000-0002-6516-3180>

Реут Юлия Александровна – врач-кардиолог ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница» (664079, г. Иркутск, Юбилейный, 100; тел. (3952) 40-76-54; e-mail: julreut@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0001-9508-980X>
Reut Yuliya Aleksandrovna – Cardiologist, Irkutsk Regional Clinical Hospital (664079, Irkutsk, Yubileyniy, 100; tel. (3952) 40-76-54; e-mail: julreut@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0001-9508-980X>

Сендерова Ольга Михайловна – врач-гематолог консультативно-диагностической поликлиники ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница» (тел. (3952) 46-53-32, e-mail: o_senderova@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0003-3382-3284>

Senderova Olga Mihajlovna – Hematologist, Outpatient Department of Irkutsk Regional Clinical Hospital (tel. (3952) 46-53-32; e-mail: o_senderova@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0003-3382-3284>

Щербак Нина Васильевна – врач-кардиолог, ОГАУЗ «Ангарская городская больница скорой медицинской помощи» (665027, г. Ангарск, микрорайон 22, д. 23; тел. (3955) 67-51-93; e-mail: wert41@yandex.ru)  <http://orcid.org/0000-0001-6905-0012>

Shcherbakova Nina Vasil'evna – Cardiologist, Angarsk Emergency Hospital (665027, Angarsk, 22-y Mikrorayon, 23; tel. (3955) 67-51-93; e-mail: wert41@yandex.ru)  <http://orcid.org/0000-0001-6905-0012>

Петрончак Наталья Викторовна – врач-кардиолог, ОГАУЗ «Ангарская городская больница скорой медицинской помощи» (e-mail: natapetronchak@gmail.com)  <http://orcid.org/0000-0002-6606-1936>

Petronchak Natalia Viktorovna – Cardiologist, Angarsk Emergency Hospital (e-mail: natapetronchak@gmail.com)  <http://orcid.org/0000-0002-6606-1936>