



Клинические наблюдения

Клинические наблюдения инфаркта миокарда у беременных: роль наследственной тромбофилии

Мравян С.Р.¹ • Коваленко Т.С.¹ • Шугинин И.О.¹ • Будыкина Т.С.¹ • Федорова С.И.²

Мравян Сергей Робертович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. акушерского физиологического отделения¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9591-8433>
✉ 127006, г. Москва, ул. Краснопролетарская, 9–88, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 621 71 39.
E-mail: sergeymrav@list.ru

Коваленко Татьяна Станиславовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. акушерского физиологического отделения¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8995-6727>.
Тел.: +7 (495) 621 71 39.
E-mail: takmoniiag@mail.ru

Шугинин Игорь Олегович – д-р мед. наук, руководитель акушерского физиологического отделения¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9456-8275>.
Тел.: +7 (495) 621 71 39.
E-mail: takmoniiag@mail.ru

Будыкина Татьяна Сергеевна – д-р мед. наук, руководитель клинко-диагностической лаборатории¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9873-2354>.
Тел.: +7 (495) 621 71 39.
E-mail: budyt@mail.ru

Федорова Светлана Ивановна – канд. мед. наук, руководитель отдела функциональной диагностики²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2957-3403>.
Тел.: +7 (499) 681 55 71.

Острый инфаркт миокарда, развившийся во время беременности, представляет собой грозное осложнение с высокой материнской и перинатальной смертностью. По данным литературы, при наследственной тромбофилии чаще выявляются акушерская патология и склонность к венозным тромбозам, тогда как сосуды артериального русла, в том числе коронарные артерии, поражаются редко.

В статье описаны два клинических наблюдения беременных с острым инфарктом миокарда и постинфарктным кардиосклерозом, у которых была выявлена наследственная тромбофилия, связанная с полиморфизмом гена *PAI-1-675*. У обеих пациенток матери перенесли инфаркт миокарда в молодом возрасте, при этом множественные перинатальные потери в анамнезе зарегистрированы только в одном случае. Установлено, что инфаркт миокарда может развиваться с интенсивных головных болей, отражающих системные ангиоспастические реакции.

На основании клинических наблюдений острого инфаркта миокарда у беременных можно заключить, что оценка уровня тропонина вследствие возможности получения ложноотрицательных результатов должна носить динамический характер, а признаки трансмурального повреждения миокарда на электрокардиограмме могут трансформироваться в интрамуральный инфаркт миокарда. При сочетании наследственной тромбофилии и поражения миокарда отмечено развитие

невынашивания беременности и фетоплацентарной недостаточности. Причинами поражения коронарного русла у беременных могут быть наследственные тромбофилии, обычно при полиморфизме гена *PAI-1-675*, а также при его сочетании с гетерозиготным состоянием других генов.

Отсутствие перинатальных потерь в анамнезе и венозных эмболий у беременных с инфарктом миокарда не исключает наличия наследственной тромбофилии, а сама пациентка и семья пробанда в обязательном порядке нуждаются в дообследовании для исключения основной патологии. При лечении инфаркта миокарда может не возникнуть необходимости в проведении интракоронарного вмешательства, терапия может заключаться в назначении нефракционированного или низкомолекулярного гепарина, а также антагонистов кальция.

Ключевые слова: беременность, инфаркт миокарда, наследственная тромбофилия, фетоплацентарная недостаточность

Для цитирования: Мравян СР, Коваленко ТС, Шугинин ИО, Будыкина ТС, Федорова СИ. Клинические наблюдения инфаркта миокарда у беременных: роль наследственной тромбофилии. Альманах клинической медицины. 2020;48(5):341–7. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-059.

Поступила 16.10.2019; доработана 18.11.2019; принята к публикации 16.11.2020; опубликована онлайн 03.12.2020

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) относится к крайне редким заболеваниям у беременных. Среди более чем 43 млн пациенток он выявлен у 3786 (8,7 на 100 тыс. беременных), при этом в 86% случаев ОИМ развивался в дородовом периоде [1]. С 2005 по 2014 г. отмечено увеличение заболеваемости на 18,9% на фоне снижения смертности на 40%. Материнская смертность при ОИМ составляет около 7% [2]. Причины ОИМ у беременных разнообразны, одна из весьма нечастых – наследственная тромбофилия (НТ). Наиболее яркими и характерными проявлениями НТ считаются акушерская патология (синдром потери плода, гестоз, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преждевременные роды и др.) и венозные тромбозы [3]. Поражение артериального русла, в том числе коронарных артерий, встречается гораздо реже, в связи с чем эта патология не всегда ассоциируется с наследственной склонностью к тромбозам и, следовательно, не

всегда служит поводом к обследованию на НТ в подобных случаях инфаркта миокарда [4].

В статье приводится описание двух клинических наблюдений инфаркта миокарда у беременных, анализируются особенности клинико-anamnestической картины заболевания, подходы к лечению, а также роль различных патогенетических факторов, включая НТ.

Клиническое наблюдение 1

Большая П., 37 лет, повторнобеременная. В анамнезе двое самопроизвольных родов (2006 и 2015 гг.) без осложнений. Заболела остро 13.04.2019, когда отметила интенсивные головные боли, а 14.04.2019 – боли в области шеи и грудной клетки давящего и жгущего характера, невозможность движения в шейном отделе позвоночника. При осмотре по месту жительства: состояние удовлетворительное. Креатинфосфокиназа-МВ 38 МЕ/л, тропонин, миоглобин – отрицательные.

На рис. 1 дана электрокардиограмма больной П. от 16.04.2019. При эхокардиографии (ЭхоКГ) от 16.04.2019 выявлены участки гипокинезии миокарда. Фракция выброса левого желудочка составила 48%. К 17.04.2019 болевой синдром был постепенно купирован кеторолаком.

Госпитализирована в ГБУЗ МО МОНИИАГ 18.04.2019 на сроке 33–34 недель беременности. Прослежен следующий семейный анамнез: мать пациентки перенесла острый, по-видимому, интрамуральный инфаркт миокарда в 38 лет. Пациентка и ее дети обследованы на НТ. У матери выявлены гетерозиготные мутации F7 (фибриноген), FGB-455. Отмечена гомозиготная мутация гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-1-675). Тропонин Т – положительный, NT-proBNP – 1917 нг/мл (норма 28,5–585 нг/мл). Исследование тромбодинамики: выраженная гиперкоагуляция со спонтанным тромбообразованием. Исследование на волчаночный антикоагулянт с ядом гадюки Рассела – не обнаружен, антитромбин III – активность 100%, гомоцистеин 3,59 мкмоль/л (норма 4,44–13,56 мкмоль/л).

У первого, второго ребенка – гомозиготные мутации PAI-1, у третьего ребенка, кроме того, гомозиготная мутация метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) 677.

Электрокардиограмма больной П. от 18.04.2019 приведена на рис. 2. При ЭхоКГ нарушений общей и сегментарной сократимости не выявлено.

Диагноз: беременность 33–34 недели, головное предлежание. Наследственная тромбофилия. Острый (от 16.04.2019) интрамуральный инфаркт миокарда. Сердечная недостаточность I функционального класса.

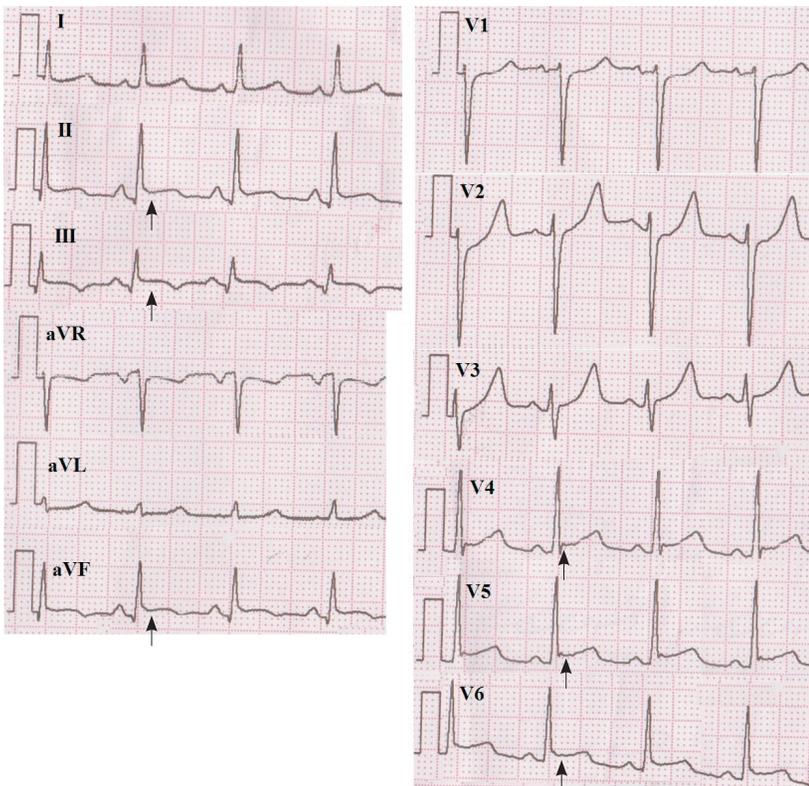


Рис. 1. Электрокардиограмма больной П. от 16.04.2019: синусовый ритм 94 уд/мин, склонность к синусовой тахикардии. Нормальное направление электрической оси сердца. Пограничные значения скорректированного интервала QT. Острое повреждение миокарда в области нижнебоковой стенки левого желудочка в виде монофазного подъема сегмента ST (отмечено стрелками) в отведениях II, III, aVF, V₄₋₆ с реципрокными изменениями в правой группе грудных отведений

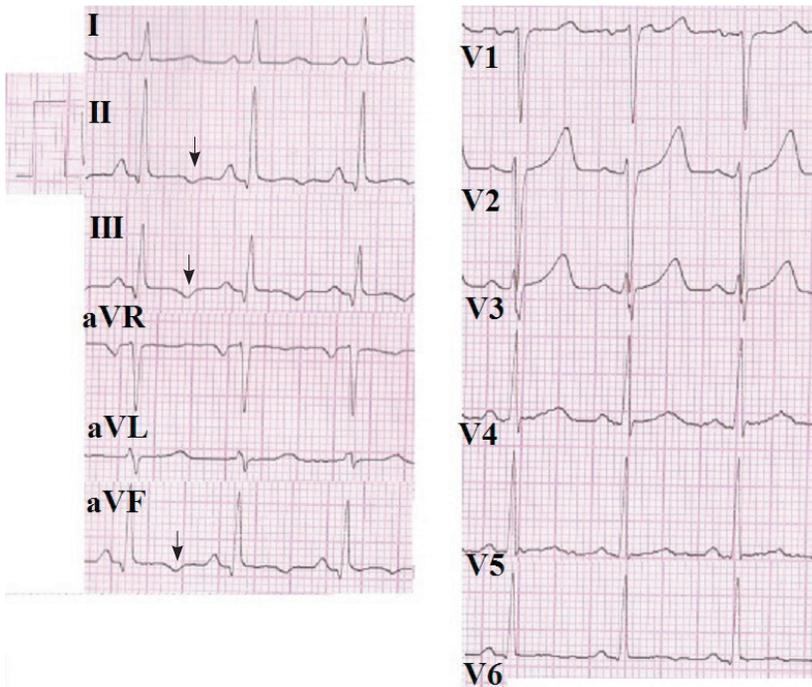


Рис. 2. Электрокардиограмма больной П. от 18.04.2019: синусовый ритм 94 уд/мин, склонность к синусовой тахикардии. Нормальное направление электрической оси сердца. Пограничные значения скорректированного интервала QT. Острая стадия не Q-образующего инфаркта миокарда (2-е сутки). В динамике отмечается обратная эволюция патологических признаков острого интрамурального повреждения миокарда в области нижнебоковой стенки левого желудочка в виде приближения сегмента ST к изолинии и инверсии зубца T в отведениях II, III, aVF (отмечено стрелками). Об интрамуральном характере повреждения миокарда свидетельствуют нормальные параметры зубца Q во II, III, aVF отведениях

Лечение: гепарин 5 тыс. Ед × 2 раза, верапамил 40 мг × 3 раза.

На сроке беременности 38–39 недель проведено абдоминальное родоразрешение под эпидуральной анестезией в плановом порядке. Извлечена живая доношенная девочка с оценкой состояния по шкале Апгар 8/9 баллов. Выписана на 6-й день после родов в удовлетворительном состоянии.

Клиническое наблюдение 2

Больная С., 32 года, повторнобеременная. Данная беременность седьмая. Предыдущие беременности в 2006, 2007, 2008, 2010, 2011, 2012 гг. заканчивались на сроке 28–29 недель в связи с антенатальной гибелью плодов. В 2012 г. родоразрешена операцией кесарева сечения.

В 2011 г. через 2 месяца после родов отметила интенсивные давящие боли за грудиной, иррадиирующие под левую лопатку. Диагностирован крупноочаговый инфаркт миокарда. Лечилась стационарно, длительно получала ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут. Семейный анамнез: мать умерла в возрасте 45 лет от инфаркта миокарда.

Поступила в ГБУЗ МО МОНИИАГ на сроке 27–28 недель беременности. При поступлении: состояние удовлетворительное. Рост 165 см, вес 71 кг. Курит до 1 пачки сигарет в день. Физикально со стороны матери и плода патологии не выявлено. При ультразвуковом исследовании плода отмечен синдром задержки роста I степени.

На рис. 3 дана электрокардиограмма больной С. на сроке 28 недель беременности. При ЭхоКГ-исследовании: глобальная сократимость не нарушена (фракция выброса 64%). Определяется акинез верхушки левого желудочка, апикальной части межжелудочковой перегородки. При обследовании на НТ выявлена гомозиготная мутация гена PAI-1.

Диагноз: беременность 27–28 недель. Головное предлежание. Фетоплацентарная недостаточность. Повышенная резистентность в сосудах фетоплацентарного комплекса. Осложненный акушерско-гинекологический анамнез. Наследственная тромбофилия по PAI-1. Постинфарктный кардиосклероз. Хроническая аневризма левого желудочка. Хронический бронхит курильщика.

Пациентка была родоразрешена на сроке 28 недель беременности операцией кесарева сечения в связи с декомпенсированной фетоплацентарной недостаточностью. Извлечен живой недоношенный мальчик массой 1300 г, ростом 39 см с оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка выписана на 7-й день после операции с рекомендациями приема ацетилсалициловой кислоты 100 мг/сут длительно.

Обсуждение и заключение

Наиболее часто (в 40% случаев) причиной инфаркта миокарда у беременных становится атеросклероз с сопутствующим тромбозом коронарных артерий или без такового [5].

Одним из этиологических факторов ОИМ у беременных (27% всех случаев) может быть спонтанная диссекция интимы коронарных артерий (СДИКА), возникающая в период родов (50%) и послеродовом периоде (34%) [5] и имеющая множественный характер. При СДИКА разрыв *vasa vasorum* с последующим кровоизлиянием в интимальный слой коронарной артерии вызывает ее расслоение и вторичную обструкцию [6]. Причиной СДИКА служит высокий уровень прогестерона во время беременности. Как следствие возникает фрагментация ретикулиновых волокон в сосудистой стенке, уменьшается количество кислых мукополисахаридов, исчезает «складчатость» эластических волокон. Исследователи обращали внимание на более частое поражение левой

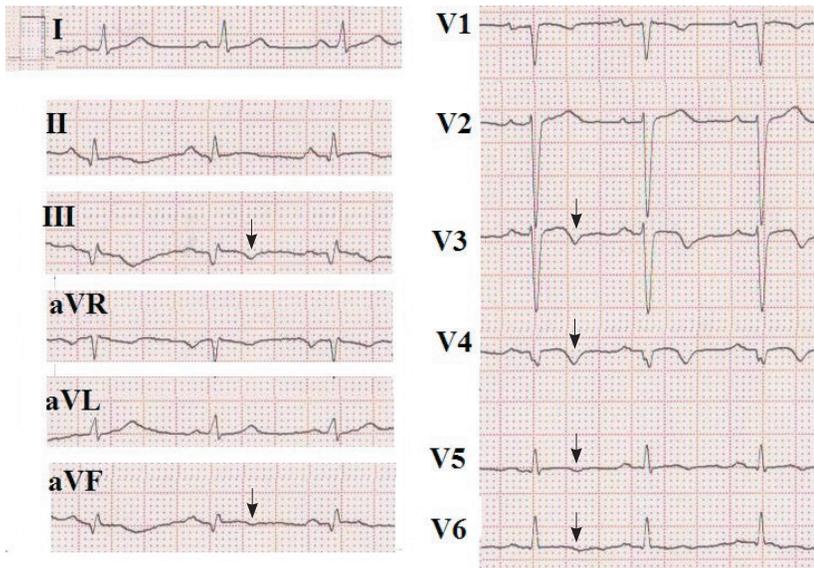


Рис. 3. Электрокардиограмма больной С. Ритм синусовый, правильный. Нормальное направление электрической оси сердца. Определяются признаки обширного постинфарктного кардиосклероза нижней стенки с переходом на верхушку и часть передней стенки левого желудочка в виде регресса зубца rV_{1-4} и появления патологического зубца Q в отведениях III, aVF в сочетании с инверсией зубца T в отведениях II, III, V_{3-6} (отмечено стрелками)

коронарной артерии при СДИКА у беременных [7]. Гемодинамические различия в кровотоке коронарных артерий характеризуются более равномерным снижением кровотока во время систолы и диастолы в правой коронарной артерии и значительным снижением кровотока во время систолы в системе левой коронарной артерии, что приводит к увеличению напряжения стенки и «сдвигу» эндотелия. Кроме того, вследствие большого количества ветвей левая коронарная артерия во время сердечного цикла подвергается повышенному эффекту «скручивания» [8]. Уровень тропонина в дебюте заболевания может быть нормальным, а болевой приступ – носить рецидивирующий характер [9].

Гораздо реже причиной ОИМ выступает НТ [10]. Наличие НТ у беременных увеличивает риск венозных тромбозов и тромбоэмболической болезни, а также акушерских осложнений, таких как преэклампсия, синдром задержки роста плода, отслойка плаценты и преждевременные роды [11, 12]. Акушерский анамнез в приведенных нами клинических примерах различен. Если у пациентки П. случаев невынашивания беременности в анамнезе не отмечено, у больной С. в анамнезе шесть преждевременных родов в связи с антенатальной гибелью плода, при этом она нигде не была обследована

на предмет НТ. В литературе имеются описания и артериальных тромбозов при НТ у молодых женщин, в том числе во время беременности [13]. Абсолютный риск артериальных тромбозов у беременных составляет 4 случая на 10 тыс. с преобладанием инсультов [14]. В отечественной литературе присутствуют описания ОИМ у беременных с НТ [15], но обследования на ее наличие проводятся не всегда [4]. Наиболее серьезное нарушение – сочетание гетерозиготных мутаций генов фактора Лейдена, протромбина и МТГФР, особенно у женщин и молодых мужчин [16]. Так, риск венозных тромбозов у беременных с генетической мутацией фактора Лейдена составляет 0,2%, протромбина – 0,5%, а при их сочетании – 4,6% [17].

Анализ опубликованных в базе Medline случаев корреляций артериальных тромбозов (инфаркт миокарда, инсульт и заболевания периферических артерий) с генетическими мутациями фактора Лейдена, протромбина и МТГФР выявил слабую взаимосвязь: при мутации фактора Лейдена отношение шансов (ОШ) составило 1,21 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,99–1,49), при мутации гена протромбина – 1,32 (95% ДИ 1,03–1,69), при мутации гена МТГФР – 1,20 (95% ДИ 1,02–1,41) [18]. Тем не менее предполагаемый фактор риска считается значимым, если ОШ составляет более единицы.

В описываемых нами наблюдениях тестирование аллелей генов протромбина F2 и фактора Лейдена F5 выявило нормальный генотип. У пациенток П. и С. отмечена гомозиготная мутация гена ингибитора активатора плазминогена *PAI-1-675*, кодирующего белок-антагонист тканевого и урокиназного активатора плазминогена, что ассоциировано с повышением риска тромбообразования, преэклампсии, самопроизвольного прерывания беременности, инфаркта миокарда, а также нарушением функции плаценты и семейной предрасположенностью к ишемической болезни сердца. У матери пробанда П., кроме того, обнаружена гомозигота *FGB-455* – фактора свертывания крови, кодирующего аминокислотную последовательность бета-цепи фибриногена. У третьего ребенка больной П. также определена гомозиготная мутация гена *PAI-1-675* и не встречавшаяся ранее гомозигота МТГФР (*MTHFR 677*), кодирующая аминокислотную последовательность фермента метаболизма гомоцистеина и связанная с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Одновременное выявление нескольких генетических факторов предрасположенности



к тромбофилическим состояниям значительно увеличивает риск развития тромбозов [3].

В настоящее время показано, что полиморфизм гена *PAI-1-675* ассоциирован с невынашиваемостью беременности, в связи с чем скрининг на него должен быть включен в диагностическое обследование таких пациенток [19]. Наличие и уровень активности *PAI-1-675* связаны с неблагоприятными кардиологическими событиями в 15,1 и 29,6% случаев соответственно, а у таких пациентов его содержание составляет около 6,11 нг/мл (95% ДИ 3,27–8,96) [20]. Проведенный в рамках исследования причинно-следственной связи между *PAI-1* и ишемической болезнью сердца систематический метаанализ показал, что самый высокий квантиль уровня *PAI-1* в крови был связан с более высоким риском заболевания по сравнению с самым низким квантилем. Рандомизационный анализ выявил влияние повышенного уровня *PAI-1* на риск ишемической болезни сердца [21].

Анализируя развитие клинической картины у больной П., необходимо отметить атипичность таковой: началом болевого приступа стали мигреноподобные боли и ограниченность движения в шейном и грудном отделах позвоночника. А.Н. James и соавт. (2006) на основании популяционного исследования 859 беременных с инфарктом миокарда установили: кроме известных у общего контингента факторов риска, у беременных на возникновение инфаркта миокарда достоверно влияют перенесенная инфекция и мигреноподобные головные боли, зафиксированные и в нашем наблюдении. Авторы считают, что головные боли такого характера служат отражением генерализованных вазоспастических нарушений, которые лежат в основе спазма коронарных артерий [22]. В отношении инфаркта миокарда у беременных ОШ для мигреноподобных болей составляет 4,2 (95% ДИ 1–17,1; $p=0,05$), для тромбофилии – 22,3 (95% ДИ 8,2–61,1; $p<0,05$), тогда как, например, для сахарного диабета – 3,2 (95% ДИ 1,5–6,9;

$p<0,01$) [23]. Ранее нами была описана подобная пациентка с развившимся во время беременности ОИМ, сопровождавшимся мигреноподобными головными болями [24].

Представленные клинические наблюдения развития инфаркта миокарда во время беременности и в послеродовом периоде свидетельствуют о важном значении НТ в патогенезе заболевания. Поводом к обязательному обследованию на НТ для практикующего врача должны стать не только случаи репродуктивных потерь и венозных тромбозов в анамнезе у беременной, но и наличие инфаркта миокарда как у самой пациентки, так и в семье. Важным фактором сосудистого поражения (с возможным доминированием коронарного русла) служит полиморфизм гена *PAI-1-675*, вызывающего нарушения в системе фибринолиза. Наличие мультигенных форм НТ, возможно, выступает более неблагоприятным фактором в отношении не только репродуктивных потерь [25], но и сосудистого поражения. Мигреноподобные головные боли у беременных – важный клинический признак системного ангиоспазма, в практическом здравоохранении в качестве простого скринингового метода у таких пациенток обязательно должна проводиться электрокардиография с целью исключения острого коронарного синдрома. Необходимо учитывать, что развитие острого коронарного синдрома у беременных может заканчиваться интрамуральным поражением миокарда с восстановлением сегментарной и тотальной сократительной функции миокарда, что свидетельствует, по-видимому, об отсутствии СДИКА. При таком течении заболевания может не возникнуть необходимости в проведении инвазивного интракоронарного вмешательства и/или тромболитической терапии. В комплексную терапию таких пациенток целесообразно включать нефракционированный гепарин или низкомолекулярные гепарины, а также антагонисты кальция. ☺

Дополнительная информация

Согласие пациента

Пациентки добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

С.Р. Мравян – концепция и дизайн исследования, написание текста; Т.С. Коваленко – сбор и обработка материала; И.О. Шугинин – анализ результатов, написание и редактирование текста; Т.С. Будыкина и С.И. Федорова – разработка дизайна статьи, набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Tripathi B, Kumar V, Pitiliya A, Arora S, Sharma P, Shah M, Atti V, Ram P, Patel B, Patel NJ, Tripathi A, Savani S, Wojtaszek E, Patel T, Deshmukh A, Figueredo V, Gopalan R. Trends in Incidence and Outcomes of Pregnancy-Related Acute Myocardial Infarction (From a Nationwide Inpatient Sample Database). *Am J Cardiol.* 2019;123(8):1220–7. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.01.030.
2. Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakkat MN, Khatri N, Kealey AJ, Mehra A, Roth A. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation.* 2014;129(16):1695–702. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002054.
3. Dłuski D, Mierzyński R, Poniedziałek-Czajkowska E, Leszczyńska-Gorzela B. Adverse pregnancy outcomes and inherited thrombophilia. *J Perinat Med.* 2018;46(4):411–7. doi: 10.1515/jpm-2017-0059.
4. Баринов СВ, Полтанова АА, Плехо РМ, Стариков НВ, Кролевец ЭН, Медяникова ИВ, Тирская ЮИ, Шамина ИВ, Ковалева ЮА, Шлапаков ОВ. Клиническое наблюдение родоразрешения при многоплодной беременности пациентки с крупноочаговым инфарктом миокарда в анамнезе и стентированием коронарной артерии. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2019;19(1):76–9. doi: 10.17116/rosakush20191901176. [Barinov SV, Poltanova AA, Plekho RM, Starikov NV, Krolevets EN, Medyannikova IV, Tirskaia Yul, Shamina IV, Kovaleva YuA, Shlapakov OV. [A clinical observation of delivery for multiple pregnancy in a patient with large-focal myocardial infarction in the history and with coronary artery stenting]. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2019;19(1):76–9. Russian. doi: 10.17116/rosakush20191901176.]
5. Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(3):171–80. doi: 10.1016/j.jacc.2008.03.049.
6. Ito H, Taylor L, Bowman M, Fry ET, Hermiller JB, Van Tassel JW. Presentation and therapy of spontaneous coronary artery dissection and comparisons of postpartum versus nonpostpartum cases. *Am J Cardiol.* 2011;107(11):1590–6. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.01.043.
7. Al-Sadawi M, Shaikh S, Marmur JD, Saliccioli L, Kariyanna PT, McFarlane IM. Post-partum spontaneous coronary artery dissection: a case report. *Am J Med Case Rep.* 2018;6(10):218–21. doi: 10.12691/ajmcr-6-10-6.
8. Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakkat MN, Khatri N, Kealey AJ, Mehra A, Roth A. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation.* 2014;129(16):1695–702. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002054.
9. Lindor RA, Tweet MS, Goyal KA, Lohse CM, Gulati R, Hayes SN, Sadosty AT. Emergency Department Presentation of Patients with Spontaneous Coronary Artery Dissection. *J Emerg Med.* 2017;52(3):286–91. doi: 10.1016/j.jemermed.2016.09.005.
10. Hossain N, Shamsi T, Soomro N. Frequency of thrombophilia in patients with adverse pregnancy outcome. *J Pak Med Assoc.* 2005;55(6):245–7.
11. Галайко МВ, Рыбина ОВ, Литвиненко МС, Климов ЮВ, Альтшулер БЮ, Губкин АВ. Тромбофилия и беременность. *Клиническая онкогематология.* 2017;10(3):409–22. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-409-422. [Galaiko MV, Rybina OV, Litvinenko MS, Klimov YuV, Al'tshuler BYu, Gubkin AV. [Thrombophilia and Pregnancy]. *Clinical Oncohematology.* 2017;10(3):409–22. Russian. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-409-422.]
12. Trasca LF, Patrascu N, Bruja R, Munteanu O, Cirstoiu M, Vinereanu D. Therapeutic Implications of Inherited Thrombophilia in Pregnancy. *Am J Ther.* 2019;26(3):e364–74. doi: 10.1097/MJT.0000000000000985.
13. Bohiltea RE, Turcan N, Muresian H, Condu S, Bratila E, Cirstoiu MM. Postpartum Aortic Bifurcation Thrombosis on the Background of Thrombophilic Disorder. *Maedica (Bucur).* 2016;11(3):241–4.
14. Фазлиахметова АГ, Богданов ЭИ. Тромбофилия и инсульт. *Практическая медицина.* 2016;4–2(96):133–6. [Fazliakhmetova AG, Bogdanov EI. [Thrombophilia and stroke]. *Practical Medicine.* 2016;4–2(96):133–6. Russian.]
15. Кокорин ВА, Кочмарева ЕА, Варданын АГ, Кондрашова ЕА, Хохлова НВ, Дорошенко ДА, Каширин ВВ, Коньшева ОВ. Некомпактный миокард левого желудочка у беременной пациентки с наследственной тромбофилией: разбор клинического случая. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2017;12(2):222–5. doi: 10.14300/mnnc.2017.12064. [Kokorin VA, Kochmareva EA, Vardanyan AG, Kondrashova EA, Khokhlova NV, Doroshenko DA, Kashirin VV, Konisheva OV. [Non-compact myocardium of the left ventricle in a pregnant patient with inherited thrombophilia: clinical case investigation]. *Medical News of the North Caucasus.* 2017;12(2):222–5. Russian. doi: 10.14300/mnnc.2017.12064.]
16. Couto E, Nomura ML, Barini R, Pinto e Silva JL. Pregnancy-associated venous thromboembolism in combined heterozygous factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations. *Sao Paulo Med J.* 2005;123(6):286–8. doi: 10.1590/s1516-31802005000600007.
17. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, Struve S, Bender HG, Pillny M, Sandmann W, Zotz RB. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med.* 2000;342(6):374–80. doi: 10.1056/NEJM200002103420602.
18. Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am Heart J.* 2003;146(6):948–57. doi: 10.1016/S0002-8703(03)00519-2.
19. Chen H, Nie S, Lu M. Association between plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Am J Reprod Immunol.* 2015;73(4):292–300. doi: 10.1111/aji.12321.
20. Jung RG, Motazedian P, Ramirez FD, Simard T, Di Santo P, Visintini S, Faraz MA, Labinaz A, Jung Y, Hibbert B. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J.* 2018;16:12. doi: 10.1186/s12959-018-0166-4.
21. Song C, Burgess S, Eicher JD, O'Donnell CJ, Johnson AD. Causal Effect of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 on Coronary Heart Disease. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(6):e004918. doi: 10.1161/JAHA.116.004918.
22. James AH, Jamison MG, Biswas MS, Brancizio LR, Swamy GK, Myers ER. Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study. *Circulation.* 2006;113(12):1564–71. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.576751.
23. Kealey A. Coronary artery disease and myocardial infarction in pregnancy: a review of epidemiology, diagnosis, and medical and surgical management. *Can J Cardiol.* 2010;26(6):185–9. doi: 10.1016/s0828-282x(10)70397-4.
24. Мравян СР, Петрухин ВА, Давыдова ТВ, Будыкина ТС, Тишенина РС, Пронина ВП, Гришин ВЛ. Особенности ведения беременности после множественного стентирования коронарных артерий. *Клиническая медицина.* 2012;90(9):69–74. [Mravyan SR, Petrukhin VA, Davydova TV, Budykina TS, Tishenina RS, Pronina VP, Grishin VL. [Peculiarities of pregnancy management after multiple stenting of coronary arteries]. *Clinical Medicine.* 2012;90(9):69–74. Russian.]
25. Макацария АД., Бицадзе ВО. Антифосфолипидный синдром, генетические тромбофилии в патогенезе основных форм акушерской патологии. *Русский медицинский журнал.* 2006;50:2–10. [Makatsariya AD, Bitsadze VO. [Antiphospholipid syndrome, genetic thrombophilia in the pathogenesis of the main forms of obstetric pathology]. *Russian Medical Journal.* 2006;50:2–10. Russian.]



Clinical cases of myocardial infarction in pregnant women: the role of hereditary thrombophilia

S.R. Mravyan¹ • T.S. Kovalenko¹ • I.O. Shuginin¹ • T.S. Budykina¹ • S.I. Fedorova²

Acute myocardial infarction during pregnancy is a threatening complication with high maternal and perinatal mortality. According to the literature, hereditary thrombophilia is commonly associated with obstetric disorders and susceptibility to venous thrombosis, whereas arterial part of the vasculature, including coronary, is rarely involved. The article describes two clinical cases of pregnant women with acute myocardial infarction and post-infarction cardiosclerosis, in whom hereditary thrombophilia, associated with the gene *PAI-1-675* polymorphism, was diagnosed. Mothers of both patients had suffered myocardial infarction at a young age, while past history of only one pregnant woman was remarkable for multiple perinatal losses. Myocardial infarction may manifest with intense headache mirroring systemic angiospasm.

Based on the clinical observations of acute myocardial infarction in pregnancy, one could conclude that measurements of troponin levels that might be false negative should be done repeatedly, while the signs of transmural myocardial injury at ECG can evolve into those of an intramural myocardial infarction. Miscarriage and fetoplacental insufficiency have been found in the patients with combination of hereditary thrombophilia and myocardial injury. Coronary artery damage in pregnant women can be the result of

hereditary thrombophilia, most often associated with the *PAI-1-675* gene polymorphism, as well as its combination with the heterozygous state of other genes.

The absence of past perinatal losses and venous thromboembolism in pregnant women with myocardial infarction does not exclude hereditary thrombophilia, and additional work-up of the patient and the proband family is mandatory to exclude the underlying pathology. The course of myocardial infarction may not require an intracoronary intervention, and treatment may consist of non-fractionated or low molecular weight heparin and calcium antagonists.

Key words: pregnancy, myocardial infarction, hereditary thrombophilia, fetoplacental insufficiency

For citation: Mravyan SR, Kovalenko TS, Shuginin IO, Budykina TS, Fedorova SI. Clinical cases of myocardial infarction in pregnant women: the role of hereditary thrombophilia. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(5):341–7. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-059.

Received 16 October 2019; revised 18 November 2019; accepted 16 November 2020; published online 3 December 2020

Sergey R. Mravyan – MD, PhD, Leading Research Fellow, Obstetrical and Physiological Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9591-8433>
✉ 9–88 Krasnoiproletarskaya ul., Moscow, 127006, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 621 71 39. E-mail: sergeymrav@list.ru

Tatiana S. Kovalenko – MD, PhD, Leading Research Fellow, Obstetrical and Physiological Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8995-6727>. Tel.: +7 (495) 621 71 39. E-mail: 1akmoniiag@mail.ru

Igor O. Shuginin – MD, PhD, Head of Obstetrical and Physiological Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9456-8275>. Tel.: +7 (495) 621 71 39. E-mail: 1akmoniiag@mail.ru

Tatiana S. Budykina – MD, PhD, Head of Clinical Diagnostic Laboratory¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9873-2354>. Tel.: +7 (495) 621 71 39. E-mail: budyt@mail.ru

Svetlana I. Fedorova – MD, PhD, Head of Department of Functional Diagnostics²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2957-3403>. Tel.: +7 (499) 681 55 71.

Informed consent statement

The patients have voluntarily signed their informed consents for the publication of their personal medical information in an anonymized form in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

S.R. Mravyan, the study concept and design, text writing; T.S. Kovalenko, data collection and management; I.O. Shuginin, analysis of the study results, text writing and editing; T.S. Budykina and S.I. Fedorova, design of the paper, clinical data collection, analysis and interpretation of the study results. All the authors made their significant contributions to the research and preparation of the article, have read and approved the final version before submission.

¹ Moscow Regional Scientific Research Institute for Obstetrics and Gynecology; 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation

² Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation