

**Остър преден  
миокарден инфаркт с  
елевация на ST  
сегмента при млада  
жена с доказано  
носителство на гени за  
тромбофилия**

**А.Шабан, М. Миланова, И.  
Мартинов**

**Клиника по кардиология,  
УМБАЛСМ „Н. И.  
Пирогов” - София**

► По данни на Oxford – Family Planning Association регистъра, включващо 17 хил. наблюдения, сумарната честота на възникване на стенокардия и миокарден инфаркт при жени на възраст 25-34г. не превишава 3 случая на 1000.

► Особеностите при тези пациенти са и в това, че в патогенезата на исхемичната болест на сърцето, често играят роля „некласическите” рискови фактори, което изисква индивидуален подход при такива болни.

► Голям интерес в еволюцията на острия коронарен синдром предствлява изучаването на функционалните изменения в системата на хемостазата.

► Състоянията на хиперсъсирваемост се характеризират с мултифакторна генеза, като често началната клинична изява е резултат от комбинирането на два или повече рискови фактора. При млади лица дисбаланс между хемостатичните фактори може да бъде една от причините за артериална тромбоза (Cooper J.A. et al.).

Известно е, че при лица под 40г. честотата на това заболяване съставлява 0,1 – 0,6 на 1000 мъже и 0,03 – 0,4 на 1000 жени; това е примерно 2 – 7% от всички инфаркти на миокарда регистрирани до 65г. възраст.

Ако в произхода на острия коронарен синдром при възрастни пациенти е водещо атеросклеротичното засягане, то сред възможните причини за това заболяване при млади хора заедно с ранните атеросклеротични изменения на коронарните артерии са:


→ Нарушения в коагулацията и антикоагулацията с последващи тромбози и тромбоемболии на съдовете на сърцето (хиперкоагулационни състояния);

→ Вазореактивни нарушения на коронарния кръвоток, предизвикващи спазъм на коронарните артерии;

→ Артериопатии от невъзпалителен характер;

→ Аномалии в развитието на коронарните съдове;

→ Спонтанна коронарна дисекация и др.



► Атеросклерозата се явява водещ фактор за коронарна болест на сърцето, като се открива в 97% от случаите, а в останалите 3% от случаите инфаркт на миокарда се предизвиква от коронарен спазъм (интракоронарна тромбоза - 40% и хиперактивност на тромбоцитите, вследствие различни рискови фактори за тромбофилия - 60%).

► Един от най-важните подходи за изучаване на генетичните механизми на исхемичната болест на сърцето е да се идентифицират генетични маркери асоциирани с прогресирането на заболяването. Полиморфизъм в гени, които определят склонност към тромбофилия, играе независима роля в патогенеза на миокардния инфаркт при жени в репродуктивна възраст, което в комбинация с традиционните рискови фактори, увеличава риска от миокарден инфаркт и влошава прогнозата на заболяването.

► Британският комитет по хематологични стандарти определя тромбофилията, като вродени или придобити дефекти в процеса на хемостазата, които водят до висока степен на предразположеност към тромбообразуване.

- Причините за тромбофилия са представени на табл. 1 и се класифицират в следните две категории:
- Наследствени форми на тромбофилия – дължат се на мутация на гени, кодиращи синтеза на фактори на кръвосъсирването или на ключови ензими у човека.
- Придобити форми на тромбофилия.

Наследствени форми на тромбофилия	Придобити форми на тромбофилия
<b>Дефицит на естествените инхибитори на коагулацията</b> Дефицит на Протеин S (Pr S Д или Pr S def.); Дефицит на Протеин C (Pr C Д или Pr C def.); Дефицит на Антитромбин III (АД или AT III def.).	<b>Антифосфолипиден синдром</b>
<b>Резистентност към активирания Протеин C (APCR)</b> Фактор V Leiden (ФЛМ или ФV L).	<b>Автоимунни заболявания</b> Системен Лупус Еритематодес; Хроничен улцерохеморагичен колит.
<b>Мутация на гена, кодиращ синтеза на протромбин</b> Протромбин G20210A алел (Prothrombin G20210A).	<b>Хематологични заболявания</b> Polycythaemia rubra vera; Есенциална тромбоцитемия.
<b>Дефицит на метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFRD)</b>	<b>Ендокринни заболявания</b> Захарен диабет; Синдром на Кушинг.
<b>Нарушения във фибринолитичната система:</b> Повишена активност на инхибитора на тъканния плазминоген активатор; Дефицит на плазминоген; Намалено отделяне на тъканен плазминоген активатор.	<b>Други</b> Хепарин-индуцирана тромбоцитопения; Орална контрацепция; Нефротичен синдром; Чернодробни заболявания.
<b>Полиморфизъм на гена, кодиращ синтеза на тромбомодулин</b>	
<b>Повишена експресия на тромбоцитни рецептори (гликопротеини IIb и IIIa)</b>	
<b>Молекулярен вариант на гена, кодиращ синтеза на ангиотензиноген</b>	
<b>Комбинирани дефекти</b>	

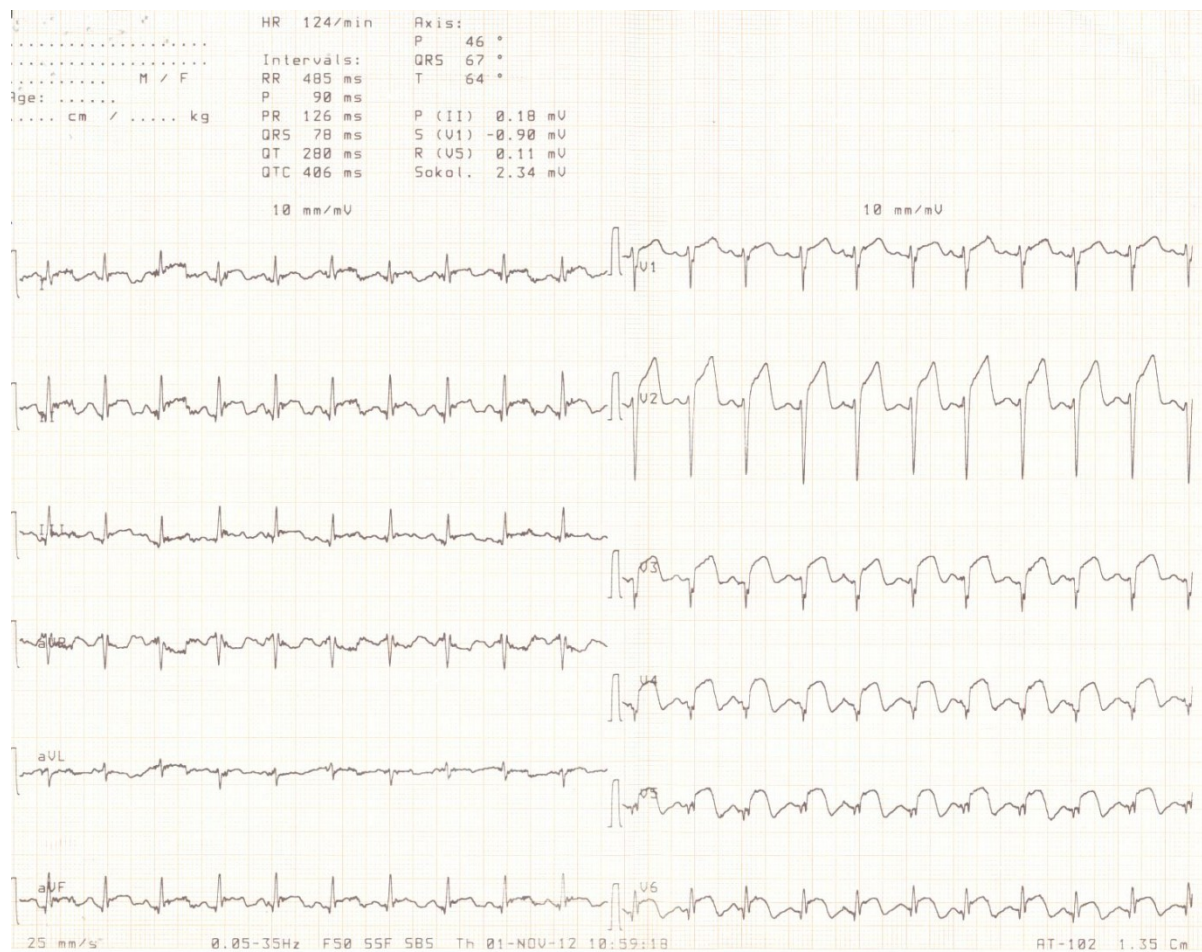
## КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

▶ Пациентка на 24г., постъпила в Клиниката по кардиология на УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов” с оплаквания от болка в прекордиума на широка площ с давност от три дни, без ирадиация и вегетативна симптоматика. В домашни условия е провеждала лечение с нестероидни противовъзпалителни средства -без ефект. Съобщава за прием на орални контрацептиви. Вредни навици – тютюнопушене по 20 цигари на ден. Фамилна анамнеза - баща с преживян белодробен тромбоемболизъм; дядо по бащина линия - с диагноза тромбофлебит; баба по майчина линия починала внезапно в млада възраст по време на физическо усилие.

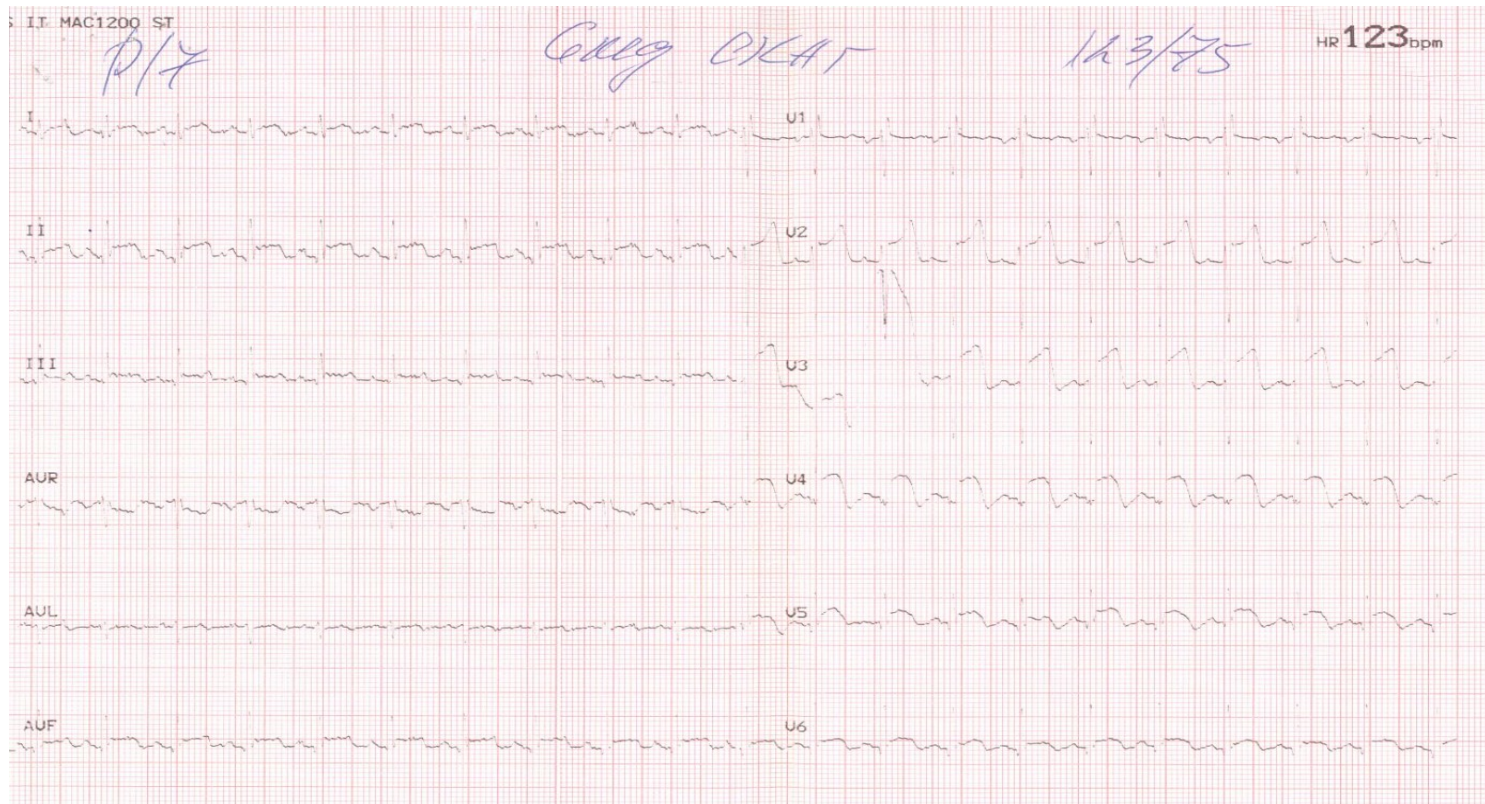
▶ От статуса при постъпването правят впечатление увреденото общо състояние; ССС - РСД, сърдечна дейност 124/мин.; АН - 100/60 mmHg; ИТМ – 21;

▶ Клинично-лабораторни изследвания

ПКК- Хг-127; Ер-4.4 ; Хтк 0.36 ; Левк-20.1; 8.0 ; РУЕ-28; 8 мм;  
Биохимия- кр.захар-6.8 ; урея-2.4 ; креатинин-42 ; К-4.1 ; Na-140 ; Cl-103 ; общ белтък-68; албумини-37 ; ASAT-45 ; ALAT-131 ; СРК-816 ..48; МВ-86.6..1.9 ; тропонин-16.41 ..3.61; Липиден профил- холестерол- 3,7; TG-0.66 ; LDL-1.61 ; HDL-1.79;

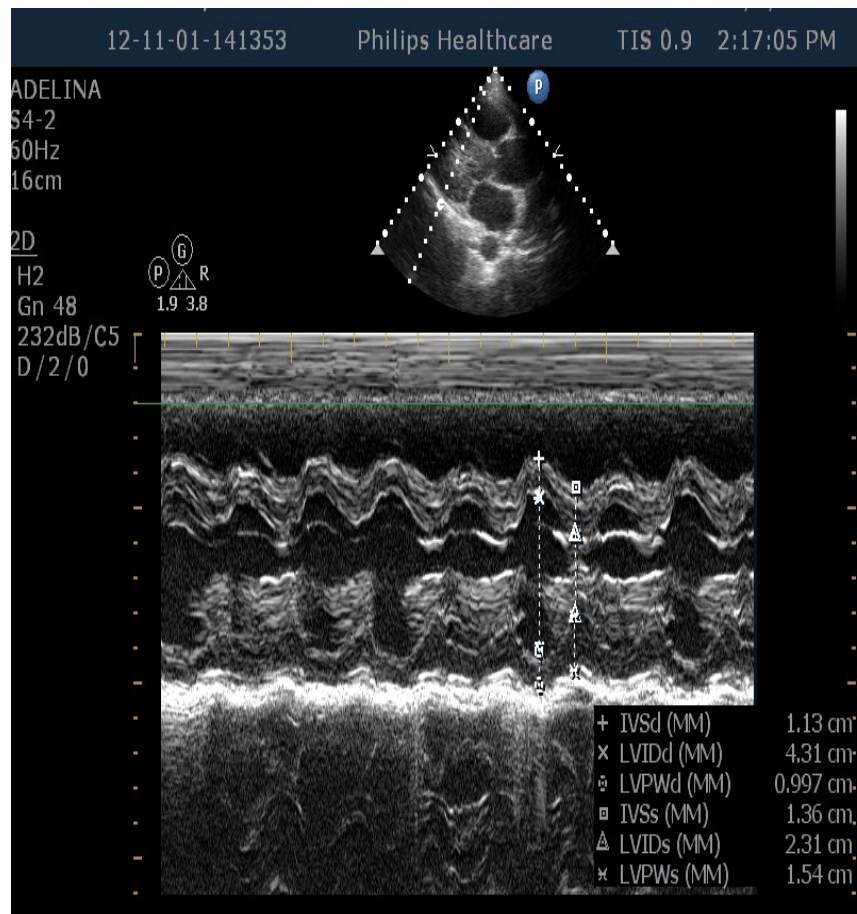
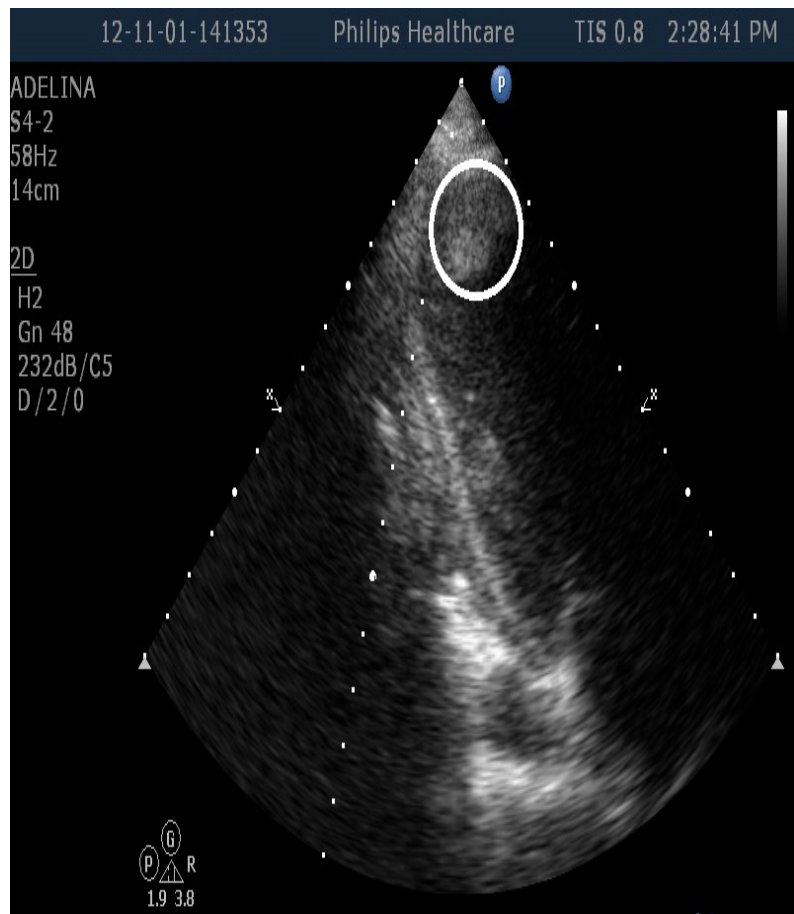


► ЕКГ при постъпването с данни за остър миокарден инфаркт с елевация на ST сегмента по предна стена(фиг 1).

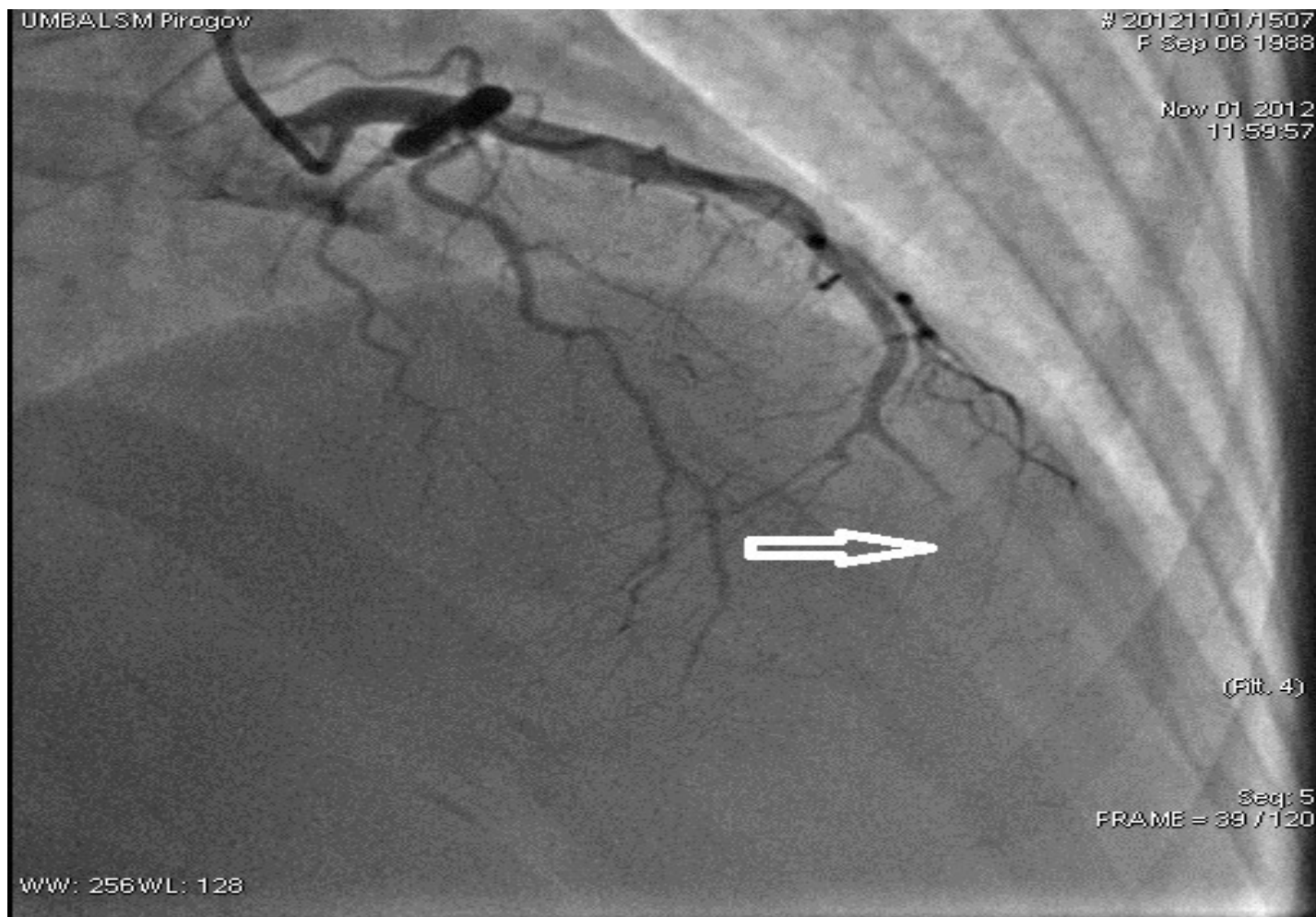


Персистираща елевация на ST сегмента след СКАГ(фиг 2).





► ЕхоКГ: ЛК - ФИ-47 %; Апикална част на ЛК сферично ремоделирана и дилатирана. Тромботична маса в апекса на ЛК. Спонтанен контраст във кухината на ЛК; (фиг. 3 и 4).



► СКАГ: LM – без стенози. LAD - оклузия в среден към дистален сегмент на съда при калибър 2-2,5 мм и TIMI 0 кръвоток дистално. LCx и RCA - без стенози.



Пристъпи се към опит за PCI на LAD - през десен радиален достъп остиумът на ЛКА се канюлира с водещ катетър JL- 3.0/6F и дистално в съда се пласира водач Runthrough. Извърши се балонна дилатация с балони- 1,5/10 до 6 атм и 2,0/20 до 7 атм без да се изобрази кръвоток дистално. Използва се и контралатерално впръскване от RCA през ляв радиален достъп като не се изобрази ретроградно изпълване на съда.

UMBALSM Pirogov

#20121101/1507  
F Sep 06 1988

Nov01 2012  
12:54:15

WW: 256 WL: 128

(Fit 4)

Seq: 38  
FRAME = 62 / 178

ЛВГ- предно- върхова аневризма с тапицираща тромбоза при ФИ- 55%

- ▶ След процедурата - с персистиране на стенокардна симптоматика, но без прояви на левостранна сърдечна недостатъчност при стабилни хемодинамични параметри. Изписана на 9 постпроцедурен ден без стенокардна симптоматика , без прояви на СН, афебрилна. Пулмо-везикуларно дишане без хрипове. Кор - РСД, СЧ- 60у/мин, ясни тонове, АН- 100/60mmHg.
- ▶ ЕКГ- при изписването- синусов ритъм , вертикална ел. позиция , отрицателни Т вълни V2-V6 , I и II отвеждане.
- ▶ Терапевтична схема: Aspirin 100mg, Clopidogrel 75mg, Rosuvastatin 10mg, Zofenopril 7,5mg по 1/2т., Bisoprolol 2.5mg., предвид наличието на тромботична маса в лява камера и Sintrom 4mg по сх.

Пациентката е насочена за изследване на:

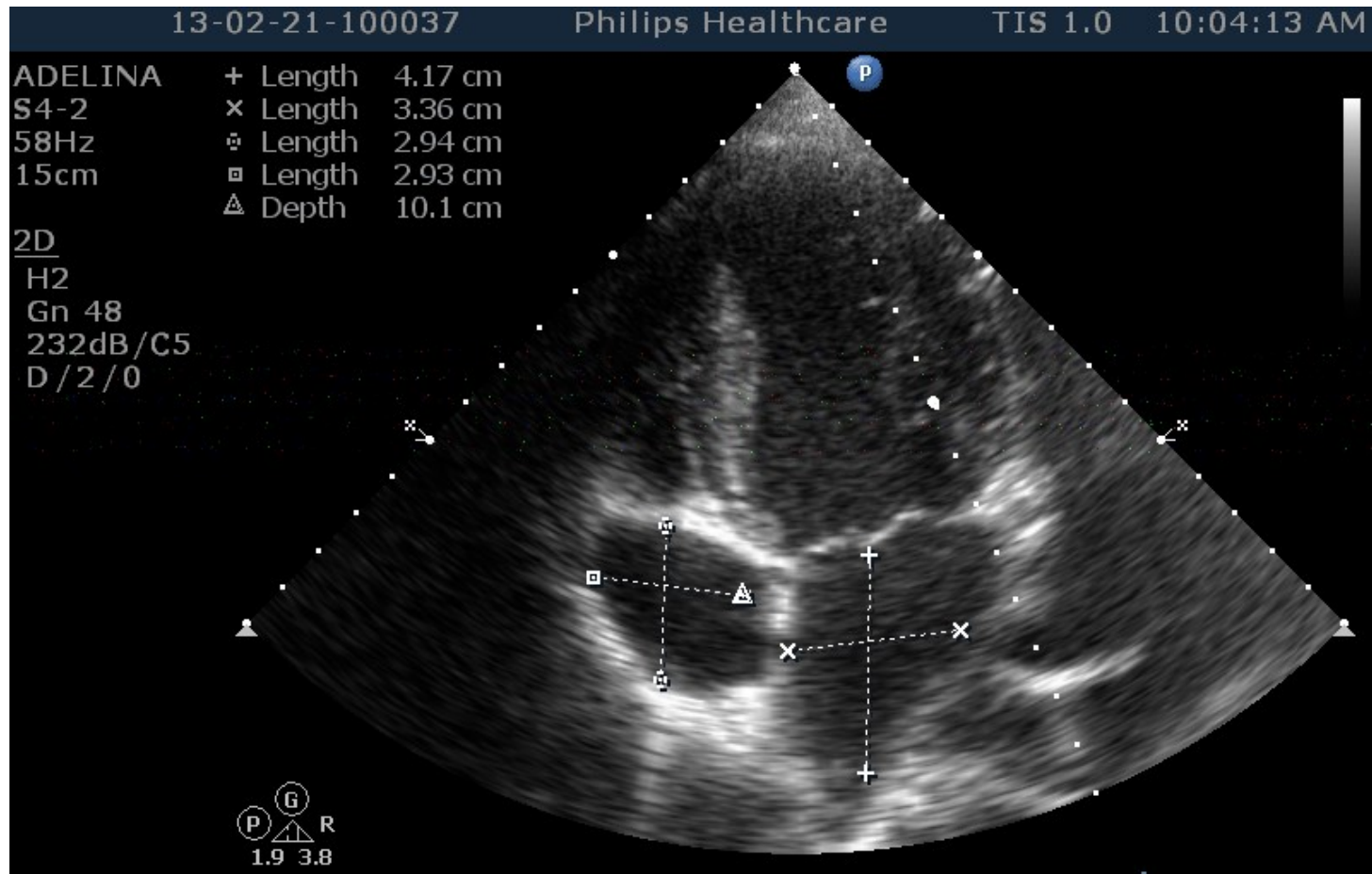
1. Тромбеластограма и изследване на антитромбин III, Протеин С и S.
2. Генетичен панел за тромбофилия.

Проведените молекулярно-генетични изследвания показват:

СТ (време на съсирване) в INTEM (вътрешна коагулационна система) скъсено; увеличена MCF (максимална здравина на съсирека) в EXTEM (външна коагулационна система) и FIBTEM. Заключение: Недостатъчно потискане на тромбиновата генерация, данни за хиперсъсирваемост. Препоръки: Подържане на адекватна антикоагулация при INR от 2,5-3,5. В момента на изследване INR 1.26.

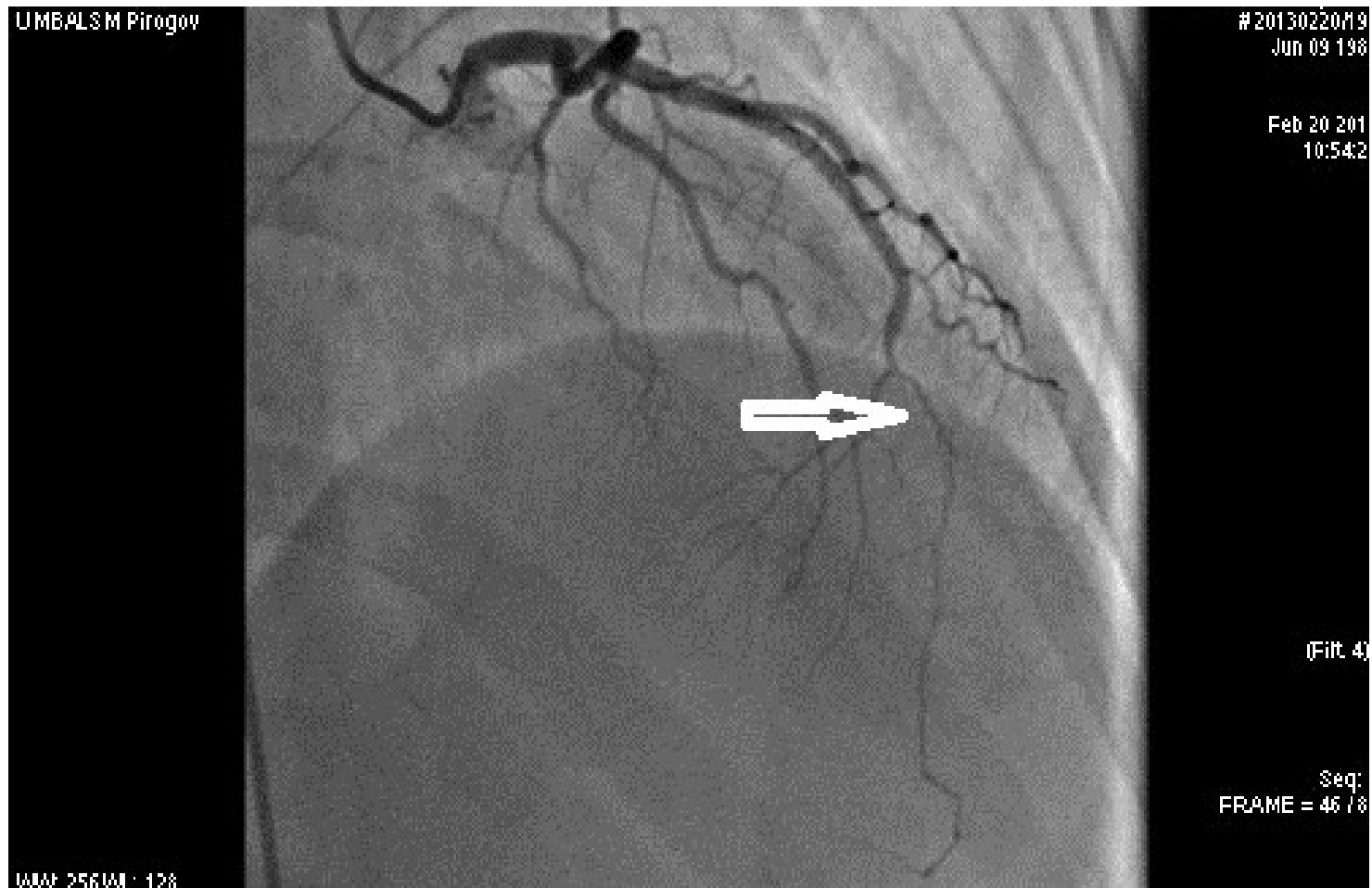
- АТ III – А – 103% (реф. граници 75-125), Tromboelastogram – 1, APC-resistance 2.69 (реф. граници над 1,7 ), Protein C 54.4 (реф. граници 70-140%), Protein S 92.7 (реф. граници за жени 54,7-123,7%). Заключение: Намалените стойности на Protein C вероятно се дължи на Vit. К антагонист. В останалите маркери не се наблюдават отклонения. Препоръки: Желателно е повторение на изследването на Protein C без наличие на Vit. К антагонист.
- Фактор V Лайден – мутация R506Q – нормален генотип; Фактор II (Протромбин) – мутация G/A 20210 – **хетерозиготен носител на 20210 G/A**; Инхибитор на плазминогенния активатор – PAI 4G/5G – **хомозиготен носител 4G/4G**; MTHFR – мутация C677T – нормален генотип C/C. **Заключение: Мутацията 20210 G/A в протромбиновия ген се свързва с повишени плазмени нива на протромбина и се среща с повишена честота при лица с венозни тромбози. Хомозиготно носителство на 4G/4G алел в PAI се среща с висока честота (32%) при пациентки с обременена акушерска анамнеза особено при пациентки със спонтанни хабитуални аборти.** Препоръки: Препоръчва се обсъждане на медикаментозна профилактика поради повишения риск от тромбофилия.

- ▶ След три месеца поради симптоматика от стягане в гърдите в покой пациентката повторно е хоспитализирана в Клиниката по кардиология.
- ▶ ДС- нормостеничен симетричен гръден кош, везикуларно дишане двустранно без хрипове. ССС –РСД, фр. 60/мин.АН 90/60, ясни сърдечни тонове.
- ▶ ЕКГ при постъпването син.ритъм,полувертикална позиция, QS форми V3-V5 отв.,отр.Т вълни в III отв.
- ▶ Лабораторни изследвания в референтни стойности.
- ▶ Grace score - 84



Ехокардиография: ЛК - ФИ 50%, Апикални сегменти на ЛК-акинетични. Апикална аневризма на ЛК. Предна стена среден и апикален сегмент-акинетични. Антеросептална стена-фиброзна, изтънена с дебелина 5,6мм. Не се регистрира тромб във върховата част на ЛК.





► СКАГ : LM без стенози. LAD-с вид на реканализиран съд в среден/дистален сегмент с р-р на съда в този участък -1,5 мм и TIMI III кръвоток. LCx и RCA-без стенози.

## Дискусия

- ▶ Днес се смята, че голяма част от лицата с артериална и венозна тромбоза са носители на един или комбинация от няколко вродени и/или придобити фактори за тромбофилия. Нерядко ДВТ, БТЕ или тромбози в други органи и тъкани са първата изява на това носителство. Често обаче клиничната проява на вродената и/или придобитата тромбофилия изисква наличие на провокиращи фактори, които се срещат при нашата пациентка като прием на орални контрацептиви и тютюнопушене.
- ▶ Смята се, че мутацията G20210A в гена за протромбин има предимно адитивен ефект, но не и роля на самостоятелен фактор. Въпреки това Martinelli I. и сътр. установяват връзка с по-честите аборти при жени носителки на мутацията. Рискът за развитието на първи инцидент на БТЕ при носителите на този дефект е 5,6 пъти по-висок в сравнение с неносителите.
- ▶ Както е известно, миокардният инфаркт при жените се развива 10-15г. по-късно от мъжете, което се дължи на кардиопротективното действие на женските полови хормони. Според някои статистически данни, инфарктът на миокарда е една от водещите причини за смърт при жени в доменопаузалния период (Danesh J., Kaplan J.).
- ▶ Болките при жени в репродуктивна възраст, често имат атипичен характер; тестовете с физическо натоварване са с по-ниска надеждност, което значително затруднява навременната диагностика на исхемичната болест на сърцето (Williams J. K. et al.).

- ▶ Инвазивно изследване на коронарните артерии при мъже и жени на възраст 18 до 35 години, лезии по артериите са идентифицирани при 92% от мъжете и само 23% при жените.
- ▶ Данни от морфологични изследвания на починали в млада възраст от нещастен случай или по-време на военни действия свидетелства за голяма често на атеросклеротичните поражения на аортата и коронарните съдове. Така, фиброзните плаки, обикновено наблюдавани при лица на 20г. възраст, могат да се появят в аортата в 10% от случаите, а в коронарните артерии 18%, т.е. при млади лица атипичното начало на атеросклерозата не е в аортата, а в коронарните съдове на сърцето.
- ▶ При анализ на 187 аутопсирани починали от ИБС на възраст до 40г.; при 32% от случаите е засегната една коронарна артерия, при 36% на две и при 26% на три и в 3% са наблюдавани дифузни изменения по коронарните артерии.
- ▶ Както в нашия клиничен случай, често при млади лица таргетния артерия за тромбоза е лява предна нисходяща артерия (LAD). При това следва да се подчертае, че при болни по-млади от 30г. често в сравнение с пациенти на 31-40г., се откриват коронарни тромби, като единствена причина за фатален миокарден инфаркт.
- ▶ По данни на френски изследователи през 1995г. само една от десет жени с преживян инфаркт е била под 60г., днес тази възрастова категория включва всяка четвърта жена с история за миокарден инфаркт.

► Определянето на група с висок риск за жени в репродуктивна възраст ще позволи разработването и внедряването на ефективни методи за превенция на миокардния инфаркт и/или неговия рецидив, като по този начин ще се намали смъртността и ще се подобри качеството на живот (Cooper J.A. et al., Yusuf S.).

► Такива методи ще дадат възможност да се идентифицират конкретни гени-кандидати, въввлечени в патогенезата на исхемичната болест на сърцето и грипа от хора с по-висок генетичен риск за развитие на миокарден инфаркт (Balleisen L. et al., Ardissino D. et al., Lane D. A., Grant P.J.).

► Провеждане на едновременен анализ на всички гени-кандидати представлява сложна задача. Очевидно е, че трябва да се търси група от гени с потенциално голям принос в патогенезата на миокардния инфаркт (Ridker P. M. et al., Lane D. A., Grant P. J.).

► Честотата на фамилната обремененост сред жените използващи орални контрацептиви (ОК) съставлява 32,5%. Това означава, че приблизително 273 от 840 тромбози, възникващи в Германия за година, използвайки ОК, могат да бъдат свързани с фамилна анамнеза. В Германия около 6 млн. жени приемат ОК. Честотата на възникване на венозните тромбоемболии при прием на ОК е 1,4/10000 жени на година, което е 3-4 пъти по-висок отколкото при жени използващи нехормонални методи на контрацепция. Освен това, това означава, че позитивна семейна анамнеза се среща при 869 878 жени използващи ОК, т.е. 14,5% от 6 млн.

► Под влиянието на хормоналните противозачатъчни средства се увеличава вискозитета на кръвта и вероятно активността на коагулационната система, което може да предизвика тромбоемболични усложнения и миокарден инфаркт. Особено рязко се увеличава риска от възникване на миокарден инфаркт при употреба на ОК от жени, които пушат.

► Скрининг на пациенти с висок риск за тромбоемболизъм, изисква щателна фамилна анамнеза (венозни тромбози, особено повторни в ранна възраст) за да се определи възможна генетична предразположеност. Тези пациенти трябва да проведат серия от специални лабораторни тестове за изясняване естеството на хемостатичните нарушения.

► Честотата на тези генетични аномалии в общата популация (около 5%), показва, че при 1000 носителки на мутации приемащи ОК само една ще развие тромбоза.

- **Изводи и задачи:**
- 1. Определяне на честотата на носителство на някои генетични дефекти (ф.V Leiden, мутация в гена за протромбин G20210A, мутация C677T в гена за MTHFR), отговорни за състоянието на вродена тромбофилия при пациенти с МИ, ДВТ, БТЕ и здрави лица.
- 2. Определяне на някои от маркерите за придобита тромбофилия при пациенти с МИ, ДВТ, БТЕ и здрави лица:
  - $\alpha$  Антитела срещу ФЛ: АКЛА,  $\alpha\beta$ 2GPI антитела
  - $\alpha$  Маркери за тромбоцитна активация - CD62P, CD63
  - $\alpha$  Плазмени протеини: АТ III, протеин С
  - $\alpha$  Хомоцистеин
- 3. Определяне на групите пациентки с висок риск от венозен тромбоемболизъм и/или усложнения на бременността на базата на носителството на вродени и/или придобити тромбофилни фактори
- 4. Изработване на алгоритъм за идентифициране на пациентите, при които изследването на факторите за тромбофилия имат висока информативна стойност.

### **Индикации за молекулярно – генетична диагностика:**

- Пациенти на възраст до 50г., имащи в анамнезата епизод на тромбоза;
- Пациенти, имащи роднини с тромботични усложнения на възраст до 50г. (миокарден инфаркт, БТЕ, ДВТ, инсулт и внезапна смърт);
- Развитието на тромботичен инцидент в млада възраст и/или загуба на бременност е индикация за определяне нивата на протеин С.
- На жени , при които се провежда заместителна хормонална терапия;
- При жени планиращи хормонална контрацепция (за да се избере метода на контрацепция);
- При пациенти, които са показани за голяма хирургическа интервенция (трансплантация, ендопротезиране и др.);
- Млади жени с дистрофия и микротромбози на ретината;
- Пациенти в млада възраст с нарушения в слуха с неустановена етиология;

### **Изследвания за хиперкоагулабилни състояния:**

- APC-Resistance, Protein C, Protein S, AT III, Coagulation F XII, Factor V/Factor II – mutation, MTHFR-gen, Lupus anticoagulant, Cardiolipin IgG+ IgM, Homocystein.
- Няма единен диагностичен пакет при пациенти с липсваща суспектност за подлежащо тромбофилично заболяване.



БЛАГОДАРЯ