

УДК 616.127:616.155:577.1

Оригинальная статья

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2025-16-3-83-90>

Анализ наследственной тромбофилии и антифосфолипидного синдрома у пациентов с острым коронарным синдромом на основе данных регистра в Краснодарском крае

М.Н. Гендугова^{1,2}, С.В. Кручинова^{1,2}, Н.С. Ираклионова¹, Е.Д. Космачева^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

²Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Автор, ответственный за переписку: Милана Нургуалиевна Гендугова, milana.gendugova@mail.ru.

Аннотация. Цель: оценить распространённость врождённой и приобретённой тромбофилии у пациентов с ИМ. **Материалы и методы:** исследовались тромбофильные факторы у пациентов, включённых в регистр острого коронарного синдрома по Краснодарскому краю. В выборку включались пациенты, поступившие по поводу острого инфаркта миокарда в ГБУЗ НИИ-ККБ№1 с ноября 2023 г. по ноябрь 2024 г. и соответствующие универсальным диагностическим критериям острого инфаркта миокарда. Выделены две группы: I — пациенты с стенозом коронарных артерий <50%, II — пациенты с стенозом коронарных артерий ≥50%. Исключались пациенты, которым ранее проводилась антикоагулянтная терапия. Все пациенты получали помощь в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями, и включение в исследование не влияло на тактику ведения и лечения. Чтобы избежать влияния вводимых лекарств на догоспитальном и госпитальном этапах скрининг тромбофилии осуществлялся через 4 недели от момента поступления. Производилась оценка наследственной тромбофилии (фактор V Лейдена, дефицит белка C, белка S или антитромбина, мутацию протромбина G20210A), антифосфолипидного синдрома (АФС), фактора VIII (> 150%), липопротеина (a) (> 30 мг/дл) и гомоцистеина (≥15 мкм). **Результаты:** проводилось сравнение 100 последовательно включённых пациентов с инфарктом миокарда без обструктивного (стеноз <50%) поражения коронарных артерий (ИМБОКА) (средний возраст — 51,5±12,8 лет) и 102 пациента с инфарктом миокарда и обструктивным (стеноз >50%) коронарных артерий (ИМОКА) (средний возраст — 50,8±12,9 лет). Наиболее значимая частота наследственной тромбофилии была установлена в группе пациентов с ИМБОКА (21 пациент (21,0%) против 9 (8,8%) с ИМОКА (p=0,0076)). Помимо этого, гипергомоцистеинемия, АФС и повышенный фактор VIII также были более распространены среди пациентов ИМБОКА. АФС был обнаружен у 13 (13,0%) пациентов с ИМБОКА, в основном в однопозитивной форме, и превалировал у пациентов с инфарктом миокарда без подъёма сегмента ST (11 пациентов (11,0%) против 2 пациентов (2,0%) с подъёмом сегмента ST, p=0,0035). В свою очередь липопротеина (a) чаще встречался у пациентов с ИМОКА (32 пациента (31,4%) против 18 пациентов (18,0%) с ИМБОКА, p=0,0221). **Выводы:** распространённость тромбофилии, включая АФС, наблюдается в группе пациентов без значимого поражения коронарных артерий. Исследование демонстрирует, что проведение скрининга и выявление тромбофилии у пациентов с ИМБОКА имеет высокую клиническую значимость. Можно предполагать, что назначение долгосрочной антикоагулянтной терапии будет иметь благоприятный прогноз у пациентов с ИМБОКА при некоторых нарушениях, особенно при АФС.

Ключевые слова: ИМБОКА, ИМОКА, тромбофилия, антифосфолипидный синдром.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Гендугова М.Н., Кручинова С.В., Ираклионова Н.С., Космачева Е.Д. Анализ наследственной тромбофилии и антифосфолипидного синдрома у пациентов с острым коронарным синдромом на основе данных регистров Краснодарского края. *Медицинский вестник Юга России*. 2025;16(3):83-90. DOI 10.21886/2219-8075-2025-16-3-83-90.

Analysis of hereditary thrombophilia and antiphospholipid syndrome in patients with acute coronary syndrome based on registry data in the Krasnodar Territory

M.N. Gendugova^{1,2}, S.V. Kruchinova^{1,2}, N.S. Iraklionova¹, E.D. Kosmacheva^{1,2}

¹Scientific Research Institute — Ochapovsky Regional Clinical Hospital №1, Krasnodar, Russia

²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Corresponding author: Milana N. Gendugova, milana.gendugova@mail.ru.

© М.Н. Гендугова, С.В. Кручинова, Н.С. Ираклионова, Е.Д. Космачева, 2025

Abstract. Objective: to evaluate the prevalence of congenital and acquired thrombophilia in patients with myocardial infarction (MI). **Materials and methods:** thrombophilic factors were studied in patients included in the registry of acute coronary syndrome in the Krasnodar Territory. The sample included patients who were admitted for acute myocardial infarction at the Ochapovsky Regional Clinical Hospital, from November 2023 to November 2024, and who meet the universal diagnostic criteria for acute myocardial infarction. Based on the coronary angiography data, two groups were identified: 1 — patients with coronary artery stenosis <50%, 2 — patients with coronary artery stenosis ≥50%. Patients who had previously received anticoagulant therapy were excluded. All patients received care in accordance with current clinical guidelines, and inclusion in the study did not affect management and treatment tactics. In order to avoid the effect of the drugs administered at the prehospital and hospital stages, thrombophilia screening was carried out 4 weeks after admission. Hereditary thrombophilia (Leiden factor V, protein C, protein S or antithrombin deficiency, prothrombin G20210A mutation), antiphospholipid syndrome (APS), factor VIII (>150%), lipoprotein (a) (>30 mg/dl) and homocysteine (≥15 μm) were evaluated. **Results:** a comparison was conducted of 100 sequentially enrolled patients with myocardial infarction without obstructive (stenosis <50%) coronary artery disease (MINOCA) (mean age 51.5±12.8 years) and 102 patients with myocardial infarction and obstructive (stenosis >50%) coronary arteries (MIOCA) (the average age is 50.8±12.9 years). The most significant incidence of hereditary thrombophilia was found in the group of patients with MINOCA (21 patients (21%) versus 9 (8.8%) with MIOCA (p=0.0076). In addition, hyperhomocysteinemia, APS, and elevated factor VIII were also more common among MINOCA patients. APS was detected in 13 (13.0%) patients with IBD, mainly in a single-positive form, and prevailed in patients with non-ST segment elevation myocardial infarction (11 patients (11.0%) versus 2 patients (2.0%) with ST segment elevation, p=0.0035). In turn, lipoprotein (a) was more common in patients with MIOCA (32 patients (31.4%) versus 18 patients (18.0%) with MIOCA, p=0.0221. **Conclusions:** the prevalence of thrombophilia, including APS, is higher in the group of patients without significant coronary artery damage. The study demonstrates that screening and detection of thrombophilia in patients with MINOCA is of high clinical importance. Based on the data obtained, it can be assumed that the appointment of long-term anticoagulant therapy will have a favorable prognosis in patients with IBD with certain disorders, especially with AFS.

Keywords: MIOCA, MINOCA, thrombophilia, antiphospholipid syndrome.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Gendugova M.N., Kruchinova S.V., Iraklionova N.S., Kosmacheva E.D. Analysis of hereditary thrombophilia and antiphospholipid syndrome in patients with acute coronary syndrome based on registry data in the Krasnodar Territory. *Medical Herald of the South of Russia*. 2025;16(3):83-90. DOI 10.21886/2219-8075-2025-16-3-83-90.

Введение

Инфаркт миокарда (ИМ) без обструктивного поражения коронарных артерий (ИМБОКА) клинически определяется по общим критериям ИМ при отсутствии обструктивного заболевания коронарной артерии [1]. Многоцентровые регистры показали, что ИМБОКА имеет распространённость от 1 до 13% пациентов с ИМ [2]. Метаанализ, включающий 28 исследований, показал, что пациенты с ИМБОКА в сравнении с пациентами с ИМ и обструктивным поражением коронарных артерий (ИМОКА) чаще встречаются среди женщин и у лиц более молодого возраста [3].

Этиология ИМБОКА остается неясной. До настоящего времени было предложено несколько потенциальных механизмов, таких как спазм сосудов, спонтанная коронарная диссекция, дисфункция микроциркуляции, кардиомиопатия Такоцубо или миокардит [4]. В недавних руководствах по острому ИМ Европейского общества кардиологов был упомянут ИМБОКА, а также было подчеркнуто, что для каждого пациента необходимо определить основную причину, поскольку это повлияет на последующую терапию [5]. Одной из предполагаемых причин является образование тромба, с последующим лизисом, в результате чего проходимость коронарной артерии восстанавливается, однако это нарушение приводит к повреждению миокарда, а также риску повторных ишемических событий [6].

Согласно опубликованному обзору, у 14% пациентов с ИМБОКА при скрининге могут быть обнаружены тромбофилические состояния [3]. У пациентов с ИМБОКА чаще выявляются следующие врожденные тромбофилии:

фактор V Лейдена (ФVЛ), мутация гена протромбина (МГП), дефицит белков C и S [3].

Тромбоз является распространённым комплексным заболеванием, включая артериальный тромбоз (АТ) и венозную тромбоэмболию (ВТЭ), которые очень часто встречаются и являются основными причинами заболеваемости и смертности во всех развитых странах [7]. Клинически значимый АТ чаще всего возникает в форме ИМ, ишемического инсульта или окклюзии периферических артерий, тогда как ВТЭ включают тромбоз глубоких вен и эмболию лёгочной артерии. Термин «тромбофилия» был впервые использован Nugaard и Brown в 1937 г., когда они описали 5 сообщений о случаях внезапной окклюзии крупных артерий, иногда с сосуществующей ВТЭ, и связали эти события с гиперкоагуляцией плазмы пациентов [8].

Существуют определенные различия между тромботическими событиями в артериальной и венозной системах. Наиболее значимым является то, что АТ характеризуются гиперактивными тромбоцитами по сравнению с активными фибрином тромбами при венозных тромбозах. Таким образом, АТ исторически лечили с помощью препаратов, предотвращающих агрегацию тромбоцитов, а венозные тромбозы — с помощью агентов, нацеленных на подавление факторов свертывания крови. Однако всё больше данных свидетельствует о совпадении в патогенезе этих двух состояний [9]. Эффективность антикоагулянтов была продемонстрирована при вторичной профилактике образования тромбов у пациентов с мерцательной аритмией, заболеванием периферических артерий и ИМ [10].

В настоящее время изучены некоторые факторы наследственной тромбофилии: мутации ФВЛ, мутации гуанина к аденину в нуклеотиде 20 210 в 3' нетранслируемая область гена протромбина (FII20210A), белка С и белка S, различные мутации нарушения ингибиторов свертывания крови, вызывающие дефицит антипротромбина. Другими наследственными состояниями, которые могут способствовать возникновению тромботического фенотипа, являются повышенные уровни факторов VIII, IX и XI, определенные типы наследственных нарушений фибриногена и гипергомоцистеинемия [11].

Индивидуальные тромбофильные расстройства различаются по распространённости среди населения в целом и влиянию на протромботический потенциал (от 50–100-кратного увеличения риска тромбоза у гомозиготного ФВЛ до незначительного влияния дефицита белка S с точки зрения ВТЭ) [12]. В настоящее время всё ещё мало исследований, направленных на изучение клинической значимости тромбофилий у пациентов с ИМБОКА. В единичных исследованиях были опубликованы противоречивые результаты [13]. В метаанализе, включающем 8 доступных исследований, нарушения тромбофилии были обнаружены у 14% из 478 пациентов с ИМБОКА, прошедших частичный скрининг тромбофилии, из которых 12% приходилось на тромбофилию ФВЛ [3].

Цель исследования — оценить распространённость врождённой и приобретённой тромбофилии у пациентов с ИМ.

Материалы и методы

Исследовались тромбофильные факторы у пациентов, включённых в регистр острого коронарного синдрома по Краснодарскому краю.

В выборку включались пациенты, поступившие по поводу острого инфаркта миокарда в ГБУЗ НИИ-ККБ№1 с ноября 2023 г. по ноябрь 2024 г. и соответствующие универсальным диагностическим критериям острого инфаркта миокарда. Исходя из данных коронарной ангиографии мы выделили две группы: I — пациенты с стенозом коронарных артерий <50%, II — пациенты с стенозом коронарных артерий ≥50%. Исключались пациенты, которым ранее проводилась антикоагулянтная терапия. Все пациенты получали помощь в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями, и включение в исследование не влияло на тактику ведения и лечения. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (Независимый этический комитет ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, протокол №65 от 21.09.2023).

Чтобы избежать влияния вводимых лекарств на догоспитальном и госпитальном этапах скрининг тромбофилии осуществлялся через 4 недели от момента поступления. Производилась оценка наследственной тромбофилии (фактор V Лейдена, дефицит белка С, белка S или антипротромбина, мутацию протромбина G20210A), антифосфолипидного синдрома (АФС), фактора VIII (> 150%), липопротеина (а) (> 30 мг/дл) и гомотеина (≥15 мкм).

Тестирование тромбофилии

Генетический анализ мутаций ФВЛ (dbSNP: rs6025) и протромбина G20210A (dbSNP ID: rs1799963) определяли

с использованием анализов генотипирования TaqMan. Уровни свободного белка S измеряли с помощью иммунотурбидиметрического анализа. Дефицит белка С был диагностирован на уровне 60% и менее. Активность антипротромбина определяли с использованием анализа, основанного на ингибировании фактора Ха с дефицитом антипротромбина, диагностированным, когда уровень был ниже 75% [14].

Диагностика АФС проводилась в соответствии с текущими рекомендациями [15]. Уровни антител IgG/IgM к антикардиолипину и анти-β-2 гликопротеину I определяли с помощью иммуноферментного анализа. Антитела против кардиолипина IgG ≥15 GPL и IgM ≥12.5 MPL считались положительными. Положительные значения для антител против β-2 гликопротеина I составляли ≥20 стандартных IgG и IgM [16]. Волчаночный антикоагулянт был определён в соответствии с действующими рекомендациями [17]. АФС был классифицирован как одиночный, двойной и тройной положительный синдром в зависимости от количества обнаруженных антифосфолипидных антител (волчаночный антикоагулянт, антикардиолипидные и анти-β-2 гликопротеиновые антитела I).

При помощи коагулометрического анализа с использованием дефицитной плазмы (Siemens Healthcare Diagnostics) определяли активность фактора VIII в плазме крови, значение в 150% и более считались повышенными. Общий гомотеин в плазме натощак (tHcy) определяли с помощью ферментативного анализа плазмы. Гипергомоцистеинемия определялась как tHcy ≥15 мкмоль/л. Оценка уровня липопротеина (а) проводилась с помощью иммуноферментного анализа с нижним пределом обнаружения 1,2 мг/дл.

Значение липопротеинов (а) > 30 мг/дл считалось повышенным. Коэффициенты вариации внутри анализа и между анализами для всех коммерчески доступных анализов составляли <7%.

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения Statistica 13.1 (StatSoft). Непрерывные переменные выражали как среднее ± стандартное отклонение или медиана и IQR, а категориальные переменные — в виде частоты (в процентах). Непрерывные переменные сначала проверялись на нормальное распределение с помощью теста Шапиро-Уилка, а затем сравнивались с помощью критерия Стьюдента или У-Манна-Уитни, если распределение было нормальным или отличалось от нормального. Категориальные переменные проанализированы с помощью критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера. Коррекция на множественные сравнения не проводилась. Все клинические и лабораторные параметры, связанные с АФС не коррелированные с другой независимой переменной, были идентифицированы и затем включены в модели множественной логистической регрессии для выявления предикторов. Двусторонняя P-величина менее 0,05 считалась статистически значимой.

Результаты

Сравнивались 100 пациентов с ИМБОКА (средний возраст — 51,5±12,8 лет) и 102 пациента с ИМОКА (средний возраст — 50,8±12,9 лет), включённых в регистр. Значимых различий в демографических и анамнестических

Таблица / Table 1

Демографические и анамнестические данные пациентов из сравниваемых групп
Demographic and anamnestic data of patients from the compared groups

Параметр <i>Parameters</i>	ИМОКА <i>MIOSA</i> n=102	ИМБОКА <i>MINOCA</i> n=100	P
Возраст, лет <i>Age, yrs</i> (M ± SD)	50,8±12,9	51,5±12,8	P=0,1
Мужской пол, n (%) <i>Male, n (%)</i>	42 (41,2)	61 (61)	P= 0,02
Ожирение, n (%) <i>Obesity, n (%)</i>	42 (41,5)	34 (34,0)	P = 0,04
Курение на момент исследования, n (%) <i>Smoking, n (%)</i>	45 (44,1)	53 (53,0)	P = 0,04
Артериальная гипертензия, n (%) <i>Hypertension, n (%)</i>	38 (37,3)	44 (44,0)	P=0,09
Дислипидемия, n (%) [*] <i>Dyslipidemia, n (%)</i> [*]	39 (38,3)	49 (49,0)	P=0,08
Сахарный диабет, n (%) <i>Diabetes, n (%)</i>	14 (13,7)	15 (15,0)	P=0,1
Хроническая болезнь почек, n (%) [*] <i>Chronic kidney disease, n (%)</i> [*]	4 (4,9)	7 (7,0)	P=0,08
Отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, n (%) [*] <i>Burdened family history of cardiovascular diseases, n (%)</i> [*]	24 (23,5)	27 (27,0)	P=0,1

Примечание*: дислипидемия — значение уровня общего холестерина $\geq 5,0$ ммоль/л; липопротеидов низкой плотности $\geq 3,0$ ммоль/л; хроническая болезнь почек — пациенты со скоростью клубочковой фильтрации ≤ 30 мл/мин. $1,73 \text{ м}^2$; отягощённый семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям — развитие ранних сердечно-сосудистых заболеваний у ближайших родственников (у мужчин до 55 лет, у женщин до 65 лет).

Note*: dyslipidemia — total cholesterol >5.0 mmol/l; low-density lipoproteins >3.0 mmol/l; chronic kidney disease — patients with glomerular filtration rate <30 ml/min $<1.73 \text{ m}^2$; burdened family history of cardiovascular diseases — the development of early cardiovascular diseases in close relatives (men under 55 years of age, women under 65 years of age).

данных пациентов из сравниваемых групп не было (табл. 1).

Наиболее значимая частота наследственной тромбофилии была установлена в группе пациентов с ИМБОКА (21 пациент (21,0%) против 9 (8,8%) с ИМОКА ($p=0,0076$). Помимо этого, гипергомоцистеинемия, АФС и повышенный фактор VII также были более распространены среди пациентов ИМБОКА. АФС был обнаружен у 13 (13,0%) пациентов с ИМБОКА, в основном в однопозитивной форме, и превалировал у пациентов с инфарктом миокарда без подъёма сегмента ST (11 пациентов (11,0%) против 2 пациентов (2,0%) с подъёмом сегмента ST, $p=0,0035$).

В свою очередь липопротеина (а) чаще встречался у пациентов с ИМОКА (32 пациента (31,4%) против 18 пациентов (18,0%) с ИМБОКА, $p=0,0221$).

В таблице 2 представлены показатели анализа тромбофилии пациентов из сравниваемых групп.

В группе ИМБОКА 63,1% пациента в возрасте до 50 лет не отличалось от остальных по распространённости наследственной тромбофилии, а также по отдельным тромбофильным расстройствам. Примечательно, что АФС диагностировался реже у пациентов в возрасте до 50 лет (5,7% против 32,3%, $p=0,003$) без каких-либо

различий в распределении отдельных типов АФС. Аналогичный возрастной анализ пациентов с инсультом не выявил различий в частоте наследственных тромбофилий (13,2% против 19,4%, $p=0,54$) и отдельных тромбофильных факторов.

Возраст старше 50 лет, острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST и наличие отягощённого семейного анамнеза были идентифицированы как связанные ($p<0,2$) с диагнозом АФС в одномерной модели (табл. 3). В окончательной многомерной модели только возраст старше 50 лет был независимо связан с АФС.

В нашем исследовании продемонстрирована более высокая распространённость наследственной тромбофилии и АФС у пациентов с ИМБОКА. Более высокая распространённость АФС среди пациентов с ИМБОКА с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST по сравнению с острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента ST имеет значение с практической точки зрения.

Обсуждение

В предыдущих исследованиях и обзорах наследственная тромбофилия, приводящая к повышенной

Таблица / Table 2

Анализ тромбофилии пациентов из сравниваемых групп
Analysis of thrombophilia in patients from the compared groups

Параметр <i>Parameters</i>	ИМОКА МИОСА n=102	ИМБОКА МИНОСА n=100	P
Наследственная тромбофилия, n (%) <i>Hereditary thrombophilia, n (%)</i>	9 (8,8)	21 (21)	P =0,03
Фактор Лейдена, n (%) <i>Leiden factor V, n (%)</i>	1 (1,0)	11 (11,0)	P=0,001
Протромбин G20210A, n (%) <i>Prothrombin G20210A, n (%)</i>	2 (1,96)	5 (5,0)	P=0,06
Дефицит протеина C, n (%) <i>Protein C deficiency, n (%)</i>	-	2 (2,0)	P
Дефицит протеина S, n (%) <i>Protein S deficiency, n (%)</i>	-	2 (2,0)	P
Дефицит антитромбина, n (%) <i>Antithrombin deficiency, n (%)</i>	-	1 (1,0)	P
АФС, n (%) <i>APS, n (%)</i>	1 (1,0)	12 (12,0)	P=0,01
Фактор VIII >150, n (%) <i>Factor VIII >150, n (%)</i>	3 (2,9)	25 (25,0)	P=0,02
Гипергомоцистеинемия, n (%) <i>Hyperhomocysteinemia, n (%)</i>	4 (3,9)	17 (17,0)	P = 0,02
Липопротеина >30 мг/дл, n (%) <i>Lipoprotein (A) >30 mg/dl, n (%)</i>	32 (31,4)	18 (18,0)	P = 0,02

Таблица / Table 3

Независимые детерминанты антифосфолипидного синдрома в группе ИМБОКА
Independent determinants of antiphospholipid syndrome in the MINOCA group

Характеристика <i>Characteristic</i>	Одномерная модель <i>One-dimensional model</i>			Многомерная модель <i>Multidimensional model</i>		
	ОШ <i>OR</i>	95% ДИ <i>95% CI</i>	P	ОШ <i>OR</i>	95% ДИ <i>95% CI</i>	P
Возраст >50 лет [да/нет] <i>Age >50 yrs [yes/no]</i>	7,9	2,0-31,8	0,003	6,5	1,6-27,0	0,010
ОКСбпСТ [да/нет] <i>NSTEMI-ACS [yes/no]</i>	14,6	1,8-118,6	0,012	-	-	-
Отягощённый семейный анамнез [да/нет] <i>Burdened family history [yes/no]</i>	4,0	1,2-13,6	0,026	2,8	0,7-10,3	0,13

Примечание: ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST.

Note: NSTEMI-ACS is an acute coronary syndrome without ST segment elevation.

склонности к внутрисосудистому тромбозу, была обозначена как одна из возможных причин ИМБОКА [18].

Существенное значение имеют данные, свидетельствующие о высокой распространённости АФС среди пациентов ИМБОКА. Известно, что антифосфолипидные антитела могут быть обнаружены у 1–5% здоровых людей с повышенной распространённостью у пожилых людей, в то время как частота возникновения АФС при ИМ была определена у 11% [19].

Дополнительные факторы, изученные в исследовании,

включали уровень фактора VIII, превышение которого выше 150%, был задокументирован более, чем у четверти пациентов, перенёсших ИМБОКА. Существуют работы, свидетельствующие о его связи с повышенным риском преждевременного ИМ [20]. Однако, его влияние на клинические исходы у пациентов с ИМБОКА ещё предстоит установить.

Также в работе оценивался показатель липопротеин (а), известный как сердечно-сосудистый фактор риска. В более ранних работах отмечалось, что пациенты с

ИМБОКА имеют более благоприятный липидный профиль, чем пациенты с ИМОКА с одновременной сходной концентрацией липопротеина (а) [21]. Настоящее исследование оценило распространённость этого фактора у пациентов с ИМБОКА.

Что касается гипергомоцистеинемии, весьма противоречивого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний из-за известной связанной с этим повышенной тромбогенности, статуса окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции [22], мы наблюдали его высокую распространённость у пациентов с ИМБОКА. О более высоких уровнях гомоцистеина и значительной распространённости мутации метилентетрагидрофолатредуктазы ранее сообщалось у молодых пациентов с ИМБОКА. Остаётся установить, может ли добавление фолиевой кислоты при гипергомоцистеинемии у пациентов с ИМБОКА быть полезным, поскольку данные, доступные для типичных пациентов с ИМ, дали отрицательные результаты, свидетельствующие против рутинной оценки этого маркера [23].

Таким образом, у пациентов с дефицитом антитромбина, белка С и/или белка S риск возникновения ИМ является значительным и, по-видимому, возникает в более молодом возрасте по сравнению с общей популяцией. В целом персонализированный клинический подход предлагается при тестировании наследственной тромбофилии у пациента с ИМ [24].

С практической точки зрения, большинство пациентов с наследственной тромбофилией не нуждается в антикоагулянте на протяжении всей жизни, однако те, у кого ранее был ВТЭ или имеются серьезные дефициты природных антикоагулянтов или гомозиготные по ФЛ или протромбину G20210A, лечатся антикоагулянтными препаратами. Это также относится к АФС, обнаруженному у 12,0% нынешних пациентов с ИМБОКА. Последний обзор Кокрановской библиотеки показал, что современных знаний недостаточно для определения правильного метода лечения АТ у пациентов с АФС [25]. Целевая группа 13-го Международного конгресса по антифосфолипидным антителам рекомендовала терапию варфарином высокой интенсивности или комбинированную терапию варфарином средней интенсивности и антитромбоцитарный агент для вторичной тромбопрофилактики у

пациентов с АФС и АТ. Однако эта рекомендация не достигла консенсуса [26]. Риск тромбоза увеличивается с каждым обнаруженным дополнительным антифосфолипидным антителом. Количество обнаруженных антител также влияет на решение о соответствующей антикоагулянтной терапии [27].

На основании имеющихся данных существует группа пациентов ИМБОКА, которые после скрининга на тромбофилию должны получать антикоагулянтную терапию и проходить тщательное наблюдение для снижения риска других тромбозических проявлений, а также рассмотреть возможность семейного консультирования в отдельных случаях.

Наше исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, мы не измеряли факторы IX, X, XI и XII, поскольку их клиническая значимость при скрининге тромбофилии неясна, хотя они всё чаще тестируются во многих центрах. Во-вторых, последующее наблюдение для установления клинической значимости выявленной тромбофилии не входило в рамки данного исследования.

Заключение

Генетические нарушения, которые нарушают гемостаз или коагуляцию, могут предрасполагать к преждевременным тромбозическим и атеротромботическим явлениям. Выявляется растущее число генов, которые способствуют риску АТ. Интересно, что большинство из них отличаются от генов, вовлечённых в венозный тромбоз. Тем не менее, АТ представляет собой сложное заболевание, в котором взаимодействуют различные гены и ненаследуемые факторы окружающей среды. В связи с экспоненциальным увеличением риска артериальных и венозных тромботических событий с возрастом и глобальным явлением старения населения, определение генетической предрасположенности к АТ становится всё более важным.

У пациентов с ИМБОКА частота наследственных тромбофилий и большинства состояний гиперкоагуляции выше, чем в общей популяции. Поэтому мы рекомендуем скрининг тромбофилии у этой группы пациентов. В случае положительного результата, необходимо рассмотреть антитромботическое лечение в соответствии с текущими рекомендациями.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2017;38(3):143-153. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw149>
2. Gehrie ER, Reynolds HR, Chen AY, Neelon BH, Roe MT, et al. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: results from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. *Am Heart J*. 2009;158(4):688-694. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.08.004>
3. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 2015;131(10):861-870. Erratum in: *Circulation*. 2015;131(19):e475. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201>
4. Scalone G, Niccoli G, Crea F. Editor's Choice- Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019;8(1):54-62. <https://doi.org/10.1177/2048872618782414>
5. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment

- elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
6. Kardasz I, De Caterina R. Myocardial infarction with normal coronary arteries: a conundrum with multiple aetiologies and variable prognosis: an update. *J Intern Med*. 2007;261(4):330-348.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01788.x>
 7. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J Thromb Haemost*. 2014;12(10):1580-1590.
<https://doi.org/10.1111/jth.12698>
 8. Middeldorp S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):1-9.
<https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.1>
 9. Prandoni P. Links between arterial and venous disease. *J Intern Med*. 2007;262(3):341-350.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01815.x>
 10. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366(1):9-19.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112277>
 11. Reitsma PH, Rosendaal FR. Past and future of genetic research in thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2007;5 Suppl 1:264-269.
<https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02502.x>
 12. Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. *Thromb J*. 2006;4:15.
<https://doi.org/10.1186/1477-9560-4-15>
 13. Burzotta F, Paciaroni K, De Stefano V, Chiusolo P, Manzoli A, et al. Increased prevalence of the G20210A prothrombin gene variant in acute coronary syndromes without metabolic or acquired risk factors or with limited extent of disease. *Eur Heart J*. 2002;23(1):26-30.
<https://doi.org/10.1053/euhj.2001.2685>
 14. Кручинова С.В., Космачева Е.Д., Рафф С.А., Татаринцева З.Г., Порханов В.А. Результаты динамического наблюдения за пациентами с инфарктом миокарда без obstructивного поражения коронарных артерий: данные тотального регистра острого коронарного синдрома по Краснодарскому краю. *Инновационная медицина Кубани*. 2019;(2):6-12.
Kruchinova S.V., Kosmacheva E.D., Raff S.A., Tatarintseva Z.G., Porhanov V.A. Results of dynamic follow-up for patients with myocardial infarction without obstructive lesion of coronary arteries: data of the overall register for acute coronary syndrome in Krasnodar region. *Innovative Medicine of Kuban*. 2019;(2):6-12. (In Russ.)
<https://doi.org/10.35401/2500-0268-2019-14-2-6-12>
 15. Wypasek E, Corral J, Alhenc-Gelas M, Sydor W, Iwaniec T, et al. Genetic characterization of antithrombin, protein C, and protein S deficiencies in Polish patients. *Pol Arch Intern Med*. 2017;127(7-8):512-523.
<https://doi.org/10.20452/pamw.4045>
 16. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306.
<https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>
 17. Celińska-Lowenhoff M, Iwaniec T, Padjas A, Musiał J, Undas A. Altered fibrin clot structure/function in patients with antiphospholipid syndrome: association with thrombotic manifestation. *Thromb Haemost*. 2014;112(2):287-296.
<https://doi.org/10.1160/TH13-11-0980>
 18. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2009;7(10):1737-1740.
<https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03555.x>
 19. Rodgers SE, Wong A, Gopal RD, Dale BJ, Duncan EM, McRae SJ. Evaluation of pre-analytical variables in a commercial thrombin generation assay. *Thromb Res*. 2014;134(1):160-164.
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.04.010>
 20. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun*. 2000;15(2):145-151.
<https://doi.org/10.1006/jaut.2000.0409>
 21. Graziani MS, Zanolla L, Righetti G, Nicoli M, Modena N, et al. Lipoprotein(a) concentrations are increased in patients with myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1993;31(3):135-137. PMID: 8490059.
 22. Franchini M, Martinelli I, Mannucci PM. Uncertain thrombophilia markers. *Thromb Haemost*. 2016;115(1):25-30.
<https://doi.org/10.1160/TH15-06-0478>
 23. Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;296(22):2720-2726. Erratum in: *JAMA*. 2007;297(9):952.
<https://doi.org/10.1001/jama.296.22.2720>
 24. Berczyk Z, Balogh L, Bagoly Z. Inherited thrombophilia and the risk of myocardial infarction: current evidence and uncertainties. *Kardiol Pol*. 2019;77(4):419-429.
<https://doi.org/10.33963/KP.14804>
 25. Bala MM, Celinska-Lowenhoff M, Szot W, Padjas A, Kaczmarczyk M, et al. Antiplatelet and anticoagulant agents for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in people with antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10(10):CD012169. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10:CD012169.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012169.pub2>
 26. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 2011;20(2):206-218.
<https://doi.org/10.1177/0961203310395803>
 27. Forastiero R. Multiple antiphospholipid antibodies positivity and antiphospholipid syndrome criteria re-evaluation. *Lupus*. 2014;23(12):1252-1254.
<https://doi.org/10.1177/0961203314531635>

Информация об авторах

Гендугова Милана Нургалиевна, врач-кардиолог, Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского; аспирант кафедры терапии №1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, <https://orcid.org/0009-0009-7063-3798>, milana.gendugova@mail.ru.

Information about the authors

Milana N. Gendugova, Cardiologist, Scientific Research Institute — Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Postgraduate Student, Therapy Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0009-7063-3798>, milana.gendugova@mail.ru.

Кручинова София Владимировна, к.м.н., врач-кардиолог, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского; ассистент кафедры терапии №1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7538-0437>, skruchinova@mail.ru.

Ираклионова Наталья Сергеевна, врач клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3186-260X>, ins2904@rambler.ru.

Космачева Елена Дмитриевна, д.м.н., зам. главного врача по лечебной работе, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующая кафедрой терапии №1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8600-0199>, kosmachova_h@mail.ru.

Вклад авторов

Гендугова М.Н., Кручинова С.В. — концепция и дизайн исследования, набор клинического материала, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста, статистическая обработка данных, формирование групп пациентов;

Ираклионова Н.С., Космаева Е.Д. — концепция и дизайн статьи, написание текста, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sofiya V. Kruchinova, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Scientific Research Institute — Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Assistant Professor at the Therapy Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-7538-0437>, skruchinova@mail.ru.

Natal'ya S. Iraklionova, doctor of clinical laboratory diagnostics, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-3186-260X>, ins2904@rambler.ru.

Elena D. Kosmacheva, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Work, Scientific Research Institute — Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Head of the Therapy Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-8600-0199>, kosmachova_h@mail.ru.

Authors' contribution

M.N. Gendugova, S.V. Kruchinova — concept and design of the study, a set of clinical materials, collection and processing of materials, analysis of the data obtained, writing text, statistical data processing, formation of patient groups;

N.S. Iraklionova, E.D. Kosmacheva — the concept and design of the article, writing the text, editing the text, approving the final version of the text of the manuscript.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 26.02.2025

Доработана после рецензирования / *Revised*: 26.03.2025

Принята к публикации / *Accepted*: 07.05.2025