

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ / CLINICAL CASE

УДК 616.1

<http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2023-9-1-87-94>**ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА И ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У МОЛОДОГО ВОЕННОСЛУЖАЩЕГО С МУТАЦИЕЙ ГЕНА ИНГИБИТОРА АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА 1 ТИПА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

А.В. Попова^{✉*}, К.С. Шуленин[✉], Д.В. Черкашин[✉], С.Н. Шуленин[✉], Г.Г. Кутелев[✉],
Д.С. Богданов[✉]

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

В статье рассмотрен клинический случай развития острого инфаркта миокарда и тромбоэмболии легочной артерии у молодого военнослужащего с впервые возникшим затяжным приступом стенокардии. В результате обследования была установлена связь указанных состояний с мутацией гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа, который играет ключевую роль в системе фибринолиза, ингибируя образование плазмина и приводя к замедлению процессов фибринолиза и более длительной персистенции тромба. Доказано, что именно выявленная у пациента гомозиготная мутация 4G/4G приводит к развитию артериальных и венозных тромбозов в молодом возрасте и ассоциирована со склонностью к рецидивам. Наглядно показано, что для наследственных тромбофилий характерно отсутствие очевидного провокационного фактора и единого универсального диагностического алгоритма, а диагноз основывается на комплексной оценке клинических и лабораторных данных.

Ключевые слова: морская медицина, тромбоз, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, тромбоэмболия легочной артерии, тромбофилия, ген ингибитора активатора плазминогена 1, военная медицина

*Для корреспонденции: Попова Анна Владимировна, e-mail: anuporova1994@mail.ru

*For correspondence: Anna V. Popova, e-mail: anuporova1994@mail.ru

Для цитирования: Попова А.В., Шуленин К.С., Черкашин Д.В., Шуленин С.Н., Кутелев Г.Г., Богданов Д.С. Острый инфаркт миокарда и тромбоэмболия легочной артерии у молодого военнослужащего с мутацией гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа: клинический случай // *Морская медицина*. 2023. Т. 9, № 1. С. 87–94, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2023-9-1-87-94>

For citation: Popova A.V., Shulenin K.S., Cherkashin D.V., Shulenin S.N., Kutelev G.G., Bogdanov D.S. Case of acute myocardial infarction and pulmonary embolism with gene mutation of type 1 plasminogen activator inhibitor: Clinical case // *Marine Medicine*. 2023. Vol. 9, No. 1. P. 87–94. doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2023-9-1-87-94>

CASE OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND PULMONARY EMBOLISM WITH GENE MUTATION OF TYPE 1 PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR: CLINICAL CASE

Anna V. Popova^{✉*}, Konstantin S. Shulenin[✉], Dmitry V. Cherkashin[✉], Sergey N. Shulenin[✉],
Gennady G. Kutelev[✉], Dmitry S. Bogdanov[✉]

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

The clinical case of acute myocardial infarction and pulmonary embolism in a young soldier with the first occurred protracted attack of angina. The survey found the link between these conditions and gene mutation of type 1 plasminogen activator inhibitor that plays a key role in fibrinolysis by inhibiting the formation of plasmin and leading to slowdown in fibrinolysis processes and a longer-term persistence of blood clot. It is proven that homozygous 4G/4G

© Авторы, 2023. Издательство ООО «Балтийский медицинский образовательный центр». Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией ССВУ-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>

mutation found in the patient results in the development of arterial and venous thrombosis at a young age and is associated with a tendency to relapse. It clearly shows that hereditary thrombophilia is characterized by the absence of obvious provocative factor and single universal diagnostic algorithm; the diagnosis is based on the comprehensive evaluation of laboratory data.

KEYWORDS: marine medicine, thrombosis, acute coronary syndrome, myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, pulmonary embolism, thrombophilia, plasminogen activator gene, military medicine

Введение. В Российской Федерации болезни системы кровообращения (БСК) продолжают оставаться ведущей причиной заболеваемости и смертности. Ежегодно регистрируется до 520 000 случаев острого коронарного синдрома (ОКС), который в 3–4 раза чаще наблюдается у мужчин в возрасте до 60 лет. В 2018 г. в России от инфаркта миокарда (ИМ), на долю которого в структуре ОКС приходится 36,4 %, умерли 56 904 человека (6,5 % в структуре смертности при БСК) [1]. При этом более 90 % случаев ИМ сопряжены с наличием поврежденной (нестабильной) атеросклеротической бляшки и образованием тромба в просвете коронарной артерии (КА). Однако примерно у 6 % пациентов с клиническими и лабораторными признаками ИМ при коронароангиографии (КАГ) признаки обструктивного атеросклероза в КА не выявляются [2], что привело к появлению нового термина – ИМ без обструктивного поражения КА (ИМБОКА) [3].

Считается, что при ИМБОКА спастический компонент (коронароспазм, или микрососудистая дисфункция) преобладает над тромботическим, либо эти явления протекают синхронно на паритетных началах [4]. Среди других причин следует выделить эмболию в коронарное русло, спонтанную диссекцию КА, мышечные «мостики», аномалии развития КА и тромбофилию [5], частота которой в среднем составляет 14 % [6], но может достигать и 19 % [7]. Кроме того, у таких пациентов возможно сочетание нескольких механизмов возникновения ишемического повреждения миокарда.

Венозные тромбозы являются не менее важной проблемой современной медицины, значение которой в практике врачей различных специальностей трудно переоценить. Непосредственная угроза жизни больного, как правило, связана не с тромботическим поражением венозного русла, а с легочной эмболией (ТЭЛА). Так, в Европе ежегодно регистрируется порядка 370 000 смертей от ТЭЛА, причем 34 % из них происходят в первые 5 часов, а в течение первого месяца умирают еще 10–30 %

пациентов [8]. Важно отметить, что при венозном тромбообразовании такой компонент, как повреждение сосудистой стенки, играет значительно меньшую роль, чем при формировании артериального тромба, и в большинстве случаев венозная стенка остается интактной [9]. В настоящее время предикторы венозных тромбозов могут быть установлены более чем у 80 % пациентов [10].

Вероятность тромбозов существенно увеличивается при наличии тромбофилии, которая представляет собой гетерогенную группу заболеваний и синдромов, характеризующихся повышенной свертываемостью крови и высоким риском развития тромбоэмболических осложнений [11]. С наличием тромбофилии могут быть связаны многие случаи «неожиданного» тромбоза и тромбоэмболических осложнений [10]. Дело в том, что тромбофилия не является болезнью в общепринятом значении этого слова и практически не имеет клинических проявлений, что затрудняет ее диагностику до развития первого эпизода тромбообразования [12]. Поэтому осуществлять поиск тромбофилий, особенно у молодых пациентов, следует в тех случаях, когда не удается обнаружить факторы, предрасполагающие к тромбообразованию [13]. Однако в реальной клинической практике скрининг на выявление тромбофилии выполняется редко [5].

Информация о пациенте. Молодой военнослужащий в возрасте 34 лет поступил в приемное отделение № 1 Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМедА) 24.01.2019 г. в 14:30 с предварительным диагнозом «Острый коронарный синдром со стойким подъемом сегмента ST». Из анамнеза стало известно, что в 8:15 по дороге на службу впервые в жизни развился приступ интенсивной давящей боли за грудиной с иррадиацией в левую лопатку. В 9:00 обратился за медицинской помощью в медицинский пункт части. После приема нитроглицерина боль не купировалась, в связи с чем был направлен в военный госпиталь. На ЭКГ, зарегистрированной в госпитале в 13:30 были

выявлены признаки субэпикардального повреждения и формирования патологического зубца Q в отведениях, характеризующих потенциалы передней стенки, перегородки, верхушки и боковых отделов левого желудочка (ЛЖ), что и послужило причиной для госпитализации в ВМедА (рис. 1).

Хронология событий. На догоспитальном этапе применялись: морфин, гепарин, метопролол, а также ацетилсалициловая кислота и тикагрелор в стандартных нагрузочных дозах. Необходимо отметить, что до настоящего времени пациент считал себя здоровым человеком, хронических заболеваний и вредных привычек не имел. От занятий по физической подготовке не освобождался, отмечал хорошие спортивные результаты.

При объективном обследовании при поступлении, за исключением ослабления первого тона на верхушке сердца, других патологических изменений выявлено не было. В клиническом анализе крови наблюдался лейкоцитоз до $17,1 \times 10^9$ /л. По данным биохимического исследования крови, отмечено значительное повышение содержания маркеров повреждения миокарда: высокочувствительный тропонин-Т – 11,4 нг/мл, КФК – 1352 МЕ/л, КФК-МБ – 196 МЕ/л, миоглобин – 459,2 нг/мл. При эхокардиографии выявлены резко выраженные нарушения локальной сократимости ЛЖ в виде гипо- и акинезии верхушки, передней и боковой стенок, а также

межжелудочковой перегородки. Фракция выброса ЛЖ по Simpson составила 38 %. На основании полученных данных был установлен диагноз «Острый трансмуральный передний распространенный инфаркт миокарда левого желудочка». В 15:00 в 1-й клинике хирургии усовершенствования врачей была выполнена коронарная ангиография и выявлена тромботическая окклюзия в проксимальном сегменте передней межжелудочковой артерии (ПМЖА). В связи с этим незамедлительно провели чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ): баллонную ангиопластику и стентирование инфаркт-связанной артерии 2 коронарными стентами с лекарственным покрытием Bioss Lim C $3,0 \times 3,75 \times 24$ мм и Promus Element Plus $2,75 \times 32$ мм (рис. 2).

Ангиографических признаков атеросклеротического поражения и аномалий развития коронарных артерий у пациента не выявлено (ИМБОКА). При контрольной КАГ кровотоки в месте установки коронарных стентов характеризовались как удовлетворительный, участков резидуального стеноза и диссекции КА не отмечалось. На ЭКГ, зарегистрированной после ЧКВ, отмечалась ускоренная динамика переднего распространенного трансмурального инфаркта миокарда ЛЖ (рис. 3), для дальнейшего лечения пациент был переведен в клинику военно-морской терапии.

Однако последующее течение заболевания характеризовалось развитием выраженно-

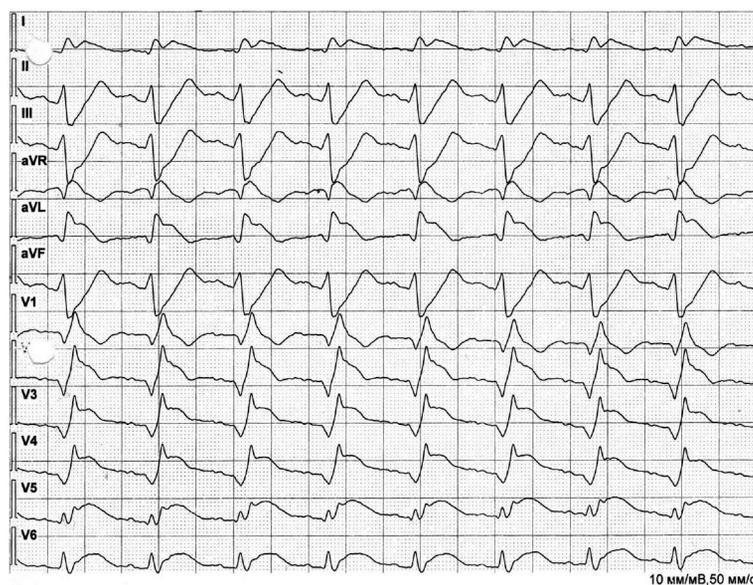


Рис. 1. ЭКГ спустя 5 ч от начала болевого приступа

Fig. 1. Electrocardiogram 5 hours after the onset of the pain attack

го постинфарктного ремоделирования ЛЖ со стойким снижением его сократительной функции (до 31 % по Simpson) и явлениями хронической сердечной недостаточности, соответствующим уровню III функционального класса. Указанные изменения явились препятствием для проведения медицинской реабилитации в условиях специализированного санатория. Пациент был освидетельствован и признан временно не годным к военной службе с предоставлением отпуска по болезни сроком 45 дней.

В период с марта по сентябрь 2019 г. он находился под диспансерно-динамическим на-

блюдением в военном госпитале. Лечебно-профилактические рекомендации, в том числе в отношении двойной антитромботической терапии (ацетилсалициловая кислота, тикагрелор), выполнял в полном объеме. Однако с 12.09.2019 г. стал отмечать значительное усиление одышки и снижение переносимости привычных физических нагрузок, появление на высоте нагрузки сжимающих болей за грудиной, проходящих самостоятельно в покое. За медицинской помощью обратился только 16.09.2019 г. и с диагнозом «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST» в 17:50 был повторно доставлен в приемное отделение № 1 ВМедА.

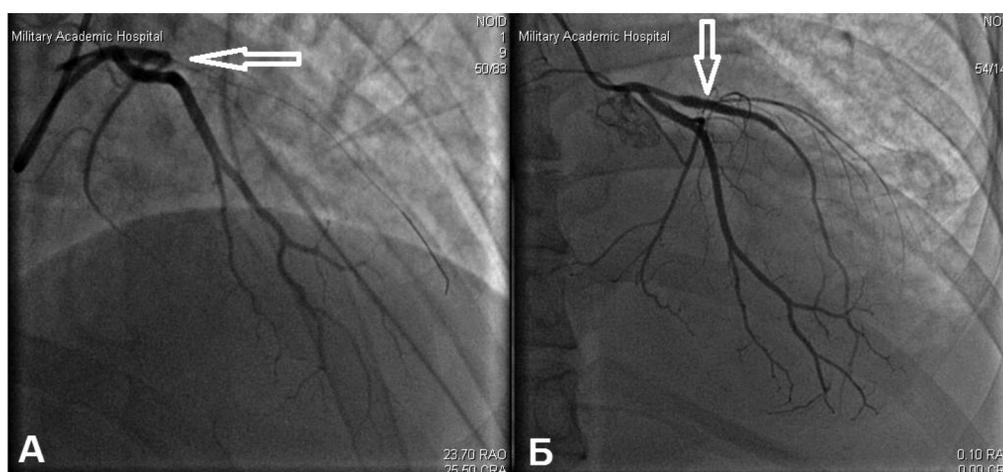


Рис. 2. Тромботическая окклюзия в проксимальном сегменте ПМЖА (А) и коронарные стенты в зоне поражения (Б)

Fig. 2. Thrombotic occlusion in the proximal segment of the anterior interventricular artery (A) and coronary stents in the affected area (B)

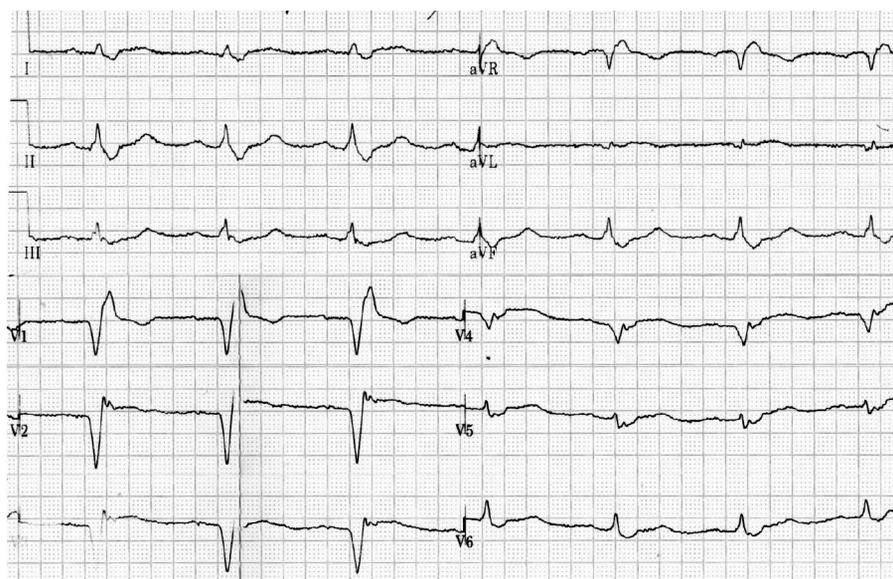


Рис. 3. ЭКГ спустя 6 ч после ЧКВ

Fig. 3. Electrocardiogram 6 hours after percutaneous coronary intervention

На ЭКГ при поступлении признаков острой ишемии миокарда не отмечалось. В 20:00 выполнена КАГ, по результатам которой нарушений коронарного кровотока не выявлено, стенты были проходимы, и пациент вновь был направлен в клинику военно-морской терапии. В клиническом анализе крови наблюдался лейкоцитоз до $10,7 \times 10^9/\text{л}$. По данным биохимического исследования крови: высокочувствительный тропонин-Т в норме (0,015 нг/мл), D-димер – 3608,0 нг/мл. При эхокардиографии, по сравнению с исследованием от февраля 2019 г., наблюдалась отрицательная динамика в виде дилатации обоих желудочков и снижения фракции выброса ЛЖ до 22 % по Simpson. Сохранялась акинезия базальных, средних, апикальных, боковых, перегородочных, передне-перегородочных сегментов ЛЖ. Расчетное систолическое давление в легочной артерии составило 58 мм рт. ст. По результатам рентгенографии органов грудной клетки выявлено небольшое скопление жидкости в левой плевральной полости.

Несмотря на низкую / промежуточную вероятность ТЭЛА по клиническим индексам Wells и Geneva, а также стабильность гемодинамики, было принято обоснованное решение о проведении компьютерно-томографической ангиографии легочных сосудов. В результате был вы-



Рис. 4. Результаты КТ-ангиопульмонографии. Выявленный дефект контрастирования А9 справа указан стрелкой

Fig. 4. Results of CT angiopulmonography. The revealed A9 contrast defect is indicated by an arrow on the right.

явлен локальный дефект контрастирования А9 справа в проксимальном отделе на протяжении 3 мм с сужением просвета на 80 % по диаметру (рис. 4) и установлен диагноз «Тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии в нижней доле правого легкого, острое течение, низкий риск».

Обсуждение. Тромбозы различной локализации представляют огромную проблему современной медицины, являясь одной из основных причин инвалидизации и смертности трудоспособного населения [14]. Особого внимания заслуживают наследственные тромбофилии, которые встречаются у лиц молодого возраста и зачастую длительно протекают без клинических проявлений [15]. В настоящее время установлено свыше 20 различных форм первичных тромбофилий [9], к которым относят состояния, связанные с наличием полиморфизмов в генах свертывающей системы или генетически обусловленным дефицитом ингибиторов свертывания [11]. При этом если тромбофилия является бесспорным фактором риска венозных тромбоэмболий, то ее роль в формировании артериальных тромбов продолжает активно обсуждаться [16], так как в 1/3 случаев причина артериальных тромбозов остается неустановленной [9] и основным способом решения этой проблемы будет проведение молекулярно-генетического тестирования [10]. Надо подчеркнуть, что выявление тромбофилии не является абсолютным показанием к проведению первичной медикаментозной профилактики тромбозов [9].

В представленном нами клиническом случае повторное тромбоэмболическое событие, несмотря на наличие предрасполагающих факторов, развилось на фоне постоянного приема двойной антитромбоцитарной терапии (ацетилсалициловая кислота, тикагрелор), что и послужило основанием для выполнения молекулярно-генетического исследования и определения генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбофилии. В результате у пациента было выявлено снижение фибринолитической активности крови, обусловленное наличием генотипа с аллелем 4G/4G гена ингибитора плазминогена 1-го типа (PAI-1).

Мутация гена PAI-1 является тромбофилическим состоянием с аутосомно-доминантным типом наследования [10]. Ингибитор плазминогена 1-го типа относится к семейству сериновых протеаз и играет ключевую роль в

системе фибринолиза, ингибируя генерацию плазмина, основной функцией которого является расщепление фибринового сгустка. Тем самым замедляются процессы фибринолиза, что способствует более длительной персистенции тромба [17]. В результате генотипирования по генному полиморфизму PAI-1 в случайной выборке у 1306 здоровых подростков в возрасте 15–16 лет было установлено, что носительство аллельного гомозиготного варианта 4G/4G, который сопровождается повышенной экспрессией гена и приводит к высокой концентрации в крови белка PAI-1, встречалось в 33 % случаев [11]. В то же время у пациентов с тромбозами в анамнезе этот генотип регистрировался с частотой от 51 до 85,7 % [17]. Именно гомозиготная мутация 4G/4G приводит к развитию венозных и артериальных тромбозов в молодом возрасте и ассоциирована со склонностью к рецидивам [10]. Мета-анализ роли полиморфизма гена PAI-1 на различных моделях сравнения у 9200 человек подтвердил, что риск тромбоэмболий при указанном генотипе в 2 раза выше, чем при других вариантах [18].

Заключение. Несмотря на то что проблема тромбофилий продолжает активно изучаться,

многие вопросы остаются без ответа. Не до конца ясно, в какой момент тромбофилия проявит себя, а также почему большинство носителей генетических маркёров не страдают тромбозами на протяжении жизни, хотя и имеют высокую вероятность их развития [10]. Практический опыт показывает, что даже при комбинированных формах тромбофилий тромбозы развиваются локально в участках с замедлением кровотока или повреждением сосудистой стенки, т. е. гиперкоагуляционный фенотип зависит от способности двух этих локальных механизмов компенсировать нарушение гемостатического баланса. Между наличием факторов тромбогенного риска и тромбозом выделяется состояние «предтромбоза», или «состояние тромботической готовности». Именно реализация этой готовности при сохраняющихся факторах тромбогенного риска с высокой вероятностью способна проявиться сосудистой катастрофой [11, 12]. Таким образом, понимание роли генетических наследственных причин в развитии отдельных клинических вариантов тромбозов позволит клиницисту дифференцированно подходить к вопросам диагностики, профилактики и лечения этих состояний [12, 19].

Сведения об авторах:

Попова Анна Владимировна – врач-кардиолог кафедры военно-морской терапии федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: anyapopova1994@mail.ru; ORCID 0000-0003-4357-2861, SPIN 9471-1783

Шуленин Константин Сергеевич – доктор медицинских наук, доцент, заместитель начальника кафедры военно-морской терапии федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: shulenink@mail.ru; ORCID 0000-0002-3141-7111; SPIN 8476-1052;

Черкашин Дмитрий Викторович – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ, начальник кафедры военно-морской терапии федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: cherkashin_dmitr@mail.ru; ORCID 0000-0003-1363-6860; SPIN 2781-9507;

Шуленин Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: shulenin-sn@mail.ru; ORCID 0000-0002-7934-1961; SPIN 4998-1209;

Кутелев Геннадий Геннадьевич – кандидат медицинских наук, докторант кафедры военно-морской терапии федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: gena08@mail.ru; ORCID 0000-0002-6489-9938; SPIN 5139-8511;

Богданов Дмитрий Сергеевич – адъюнкт кафедры военно-морской терапии федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: dimbog91@mail.ru; ORCID 0000-0002-0939-7054; SPIN 5070-8537.

Information about the authors:

Anna V. Popova – Cardiologist of the Department of Naval Therapy of the Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education “Military Medical Academy named after S.M. Kirov” of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 194044, St. Petersburg, Akademik Lebedev str., 6; e-mail: anyapopova1994@mail.ru ; ORCID 0000-0003-4357-2861, SPIN 9471-1783

Konstantin S. Shulenin – Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Head of the Department of Naval Therapy of the Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education “Military Medical Academy named after S.M. Kirov” of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 194044, St. Petersburg, Akademik Lebedev str., 6; e-mail: shulenink@mail.ru; ORCID 0000-0002-3141-7111; SPIN 8476-1052;

Dmitry V. Cherkashin – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Naval Therapy of the Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education “Military Medical Academy named after S.M. Kirov” of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 194044, St. Petersburg, Akademik Lebedev str., 6; e-mail: cherkashin_dmitr@mail.ru ; ORCID 0000-0003-1363-6860; SPIN 2781-9507;

Sergey N. Shulenin – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 194044, St. Petersburg, Akademik Lebedev str., 6; e-mail: shulenin-sn@mail.ru; ORCID 0000-0002-7934-1961; SPIN 4998-1209;

Gennady G. Kutelev – Cand. of Sci. (Med.), doctoral student of the Department of Naval Therapy of the Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education “Military Medical Academy named after S.M. Kirov” of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 194044, St. Petersburg, Akademik Lebedev str., 6; e-mail: gena08@yandex.ru ; ORCID 0000-0002-6489-9938; SPIN 5139-8511;

Dmitry S. Bogdanov – adjunct of the Department of Naval Therapy of the Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 194044, St. Petersburg, Akademik Lebedev str., 6; e-mail: dimbog91@mail.ru ; ORCID 0000-0002-0939-7054; SPIN 5070-8537.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределен следующим образом.

Вклад в концепцию и план исследования — *А.В. Попова, К.С. Шуленин, Д.В. Черкашин*. Вклад в сбор данных — *А.В. Попова, Р.Д. Кучев, Д.С. Богданов*. Вклад в анализ данных и выводы — *А.В. Попова, К.С. Шуленин, С.Н. Шуленин*. Вклад в подготовку рукописи — *А.В., Попова, Д.С. Богданов, Г.Г. Кутелев*.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Special contribution: AVP, KSSh, DVCh contribution to the concept and plan of the study. AVP, RDK, DSB contribution to data collection. AVP, KSSh, SNSh contribution to data analysis and conclusions. AVP, DSB, GGG contribution to the preparation of the manuscript.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Соответствие принципам этики. Информированное согласие на публикацию данного клинического случая от пациента получено.

Adherence to ethical standards. Informed consent to the publication of this clinical case has been received from the patient.

Поступила/Received: 12.10.2023

Принята к печати/Accepted: 13.02.2023

Опубликована/Published: 25.03.2023

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Демографический ежегодник России, 2019*. М.: Росстат, 2019. 252 с. [*The Demographic Yearbook of Russia 2019*. Moscow: Rosstat, 2019. 252 p. (In Russ.)].
2. Agewall S, Beltrame J.F., Reynolds H.R. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries // *European Heart Journal*. 2017. No. 3 (38). p. 143–153. doi: 10.1093/eurheartj/ehw149.
3. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) // *European Heart Journal*. 2019. No. 3 (40). p. 237–269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
4. Рябов В.В., Сыркина А.Г., Белокопытова Н.В. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у пациентов с необструктивным поражением коронарного русла: данные регистра Рекорд-3 // *Российский кардиологический журнал*. 2017. № 11 (22). С. 15–21. [Ryabov V.V., Syrkina A.G., Belokopytova N.V. Acute coronary syndrome with segment elevation ST elevation acute coronary syndrome in non-obstructive lesion of coronary arteries: data from the registry Record-3 // *Russian Journal Cardiology*. 2017. No. 11 (22). pp. 15–21 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2017-11-15-21.
5. Якушин С.С. Инфаркт миокарда с необструктивным поражением коронарных артерий (MINOCA) – модный термин или новая диагностическая концепция? // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018. №5 (14). С. 765–773. [Yakushin S.S. Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA) – a Trendy Term or a New Diagnostic Concept? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018. No. 5 (14). pp. 765–773 (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-765-773.
6. Pasupathy S., Air T., Dreyer R.P. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries // *Circulation*. 2015. No. 10 (131). p. 861–870. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201.

7. Дятлов Н.В., Лыков Ю.В., Желнов В.В. Некоторые особенности патогенеза острого инфаркта миокарда при неструктурном поражении коронарных артерий // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017. № 3 (12). С. 260–265. [Dyatlov N.V., Lykov Yu.V., Zhelnov V.V. Some peculiarities of acute myocardial infarction pathogenesis in non-obstructive coronary arteries. *Medical News of North Caucasus*. 2017. No. 3 (12). pp. 260–265 (In Russ.)]. doi: 10.14300/mnnc.2017.12078
8. Konstantinides S.V., Meyer G., Beccatini C. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) // *European Heart Journal*. 2019. Vol. 41. p. 543–603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
9. Бокарев И.Н., Попова Л.В. Что такое тромбофилии сегодня? // *Клиническая медицина*. 2013. № 12 (90). С. 4–8. [Bokarev I.N., Popova L.V. What is thrombophilia today? *Clinical medicine*. 2013. No. 12 (91). pp. 4–8 (In Russ.)].
10. Катаев П.В., Тимченко Л.В., Жадан О.Н. Наследственные тромбофилии и ишемический инсульт у молодых // *Инновационная медицина Кубани*. 2018. № 3. С.11–15. [Kataev P.V., Timchenko L.V., Zhadan O.N. Hereditary thrombophilia and ischemic stroke in young adult. *Innovative medicine of Kuban*. 2018. No. 3. pp. 11–15 (In Russ.)].
11. Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015. № 1. С. 36–48. [Momot A.P. The problem of thrombophilia in clinical practice. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2015. No. 1. pp. 36–48 (In Russ.)]. doi: 10.17650/2311-1267-2015-1-36-48.
12. Филатова Е.А., Есенина Т.В., Мишкурова К.М. Наследственная гематогенная тромбофилия манифестирующая тромбоэмболией легочной артерии // *Амурский медицинский журнал*. 2018. № 1-2. С. 25–29. [Filatova E.A., Esenina T.V., Mishkurova K.M. Hereditary haematogenous thrombophilia manifesting as pulmonary embolism. *Amur Medical Journal*. 2018. No. 1–2. pp. 25–29 (In Russ.)]. doi:10.22.448/amj.2018.1-2.25-29.
13. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // *Флебология*. 2015. № 4, выпуск 2. С. 1–52. [Bokeria L.A., Zatevakhin I.I., Kirienko A.I., et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications // *Phlebology*. 2015. No. 4, issue 2. pp. 1–52 (In Russ.)].
14. Sogaard K.K., Schmidt M., Pedersen L., et al. 30-year mortality after venous thromboembolism: a population-based cohort study // *Circulation*. 2014. No. 10 (130). p. 829–836. doi: 10.1161/circulationaha.114.009107.
15. Жданова Л.В., Патрушев Л.И., Долгих В.В. Полиморфизм генов, ответственных за тромбофилию и их влияние на развитие тромбозов в детском возрасте // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2013. № 4 (92). С. 115–118. [Zhdanova L.V., Patrushev L.I., Dolgikh V.V. Polymorphism of genes responsible for thrombophilia and their influence on the development of thrombosis in children. *Bulletin of the VSNC SB RAMS*. 2013. No. 5 (92). pp. 115–118 (In Russ.)].
16. Пизова Н.В. Ишемический инсульт и наследственные тромбофилические состояния // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017. № 4 (11). С. 71–80. [Pizova N.V. Ischemic stroke and inherited thrombophilias. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017. No. 4 (11). pp. 71–80 (In Russ.)]. doi: 10.18454/ACEN.2017.4.8
17. Субботовская А.И., Цветовская Г.А., Слепухина А.А. Полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена в оценке риска развития тромбозов различной локализации (пилотное исследование) // *Российский кардиологический журнал*. 2015. Т. 20, № 10 (20). С. 50–53. [Subbotovskaya A.I., Tsvetovskaya G.A., Slepukhina A.A. Plasminogen activator inhibitor gene polymorphism in evaluation of the various localization thrombosis risks (pilot study). *Russian Journal of Cardiology*. 2015. No. 10 (20). pp. 50–53. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2015-10-50-53
18. Wang J., Wang C., Chen N. Association between the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of venous thromboembolism: a meta-analysis // *Thrombosis Research*. 2014. No. 6 (134). p. 1241–1248. doi: 10.1016/j.thromres.2014.09.035.
19. Сизов А.В., Воробьева Е.Е. Тромбоз ветвей легочной артерии у больной с генетической формой тромбофилии // *Университетский терапевтический вестник*. 2022. № 1 (4). С. 44–49. [Sizov A.V., Vorob'eva E.E. Thrombosis of pulmonary artery branches in a patient with genetic thrombophilia. *University therapeutic journal* 2022. No. 1 (4). pp. 44–49 (In Russ.)].