

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России)

На правах рукописи

ФОМИНА Ольга Анатольевна

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ И
ПРОГНОЗ БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА БЕЗ
ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ**

3.1.20. Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Якушин Сергей Степанович

Рязань – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Современная терминология, причины и распространенность инфаркта миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий	14
1.2. Клинико-инструментальная характеристика больных с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий	18
1.2.1. Возрастно-половые особенности пациентов.....	18
1.2.2. Особенности жалоб и объективного статуса больных.....	19
1.2.3. Отличительные особенности данных инструментальных и лабораторных методов исследования.....	21
1.3. Функция эндотелия и эластичность сосудистой стенки при инфаркте миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий	25
1.4. Медикаментозная терапия пациентов с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий.....	26
1.4.1. Позиции доказательной кардиологии и клинических рекомендаций ...	26
1.4.2. Приверженность к приему лекарственных препаратов, оказывающих влияние на долгосрочный прогноз	29
1.5. Прогноз пациентов с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий.....	31
1.5.1. Частота встречаемости неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при инфаркте миокарда	31
1.5.2. Факторы, оказывающие влияние на неблагоприятный прогноз пациентов с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1. Схема исследования.....	36

2.2. Материалы исследования	43
2.3. Этические аспекты исследования.....	48
2.4. Статистическая обработка данных.....	49
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ.....	51
3.1. Возрастно-половые характеристики и клинические особенности	51
3.2. Данные инструментальных методов обследования	55
3.3. Результаты лабораторных методов обследования.....	58
ГЛАВА 4. ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ЭЛАСТИЧНОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ	60
ГЛАВА 5. МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ	63
5.1. Анализ назначенного на стационарном этапе медикаментозного лечения	63
5.2. Анализ принимаемой медикаментозной терапии в течении 12 месяцев у пациентов после выписки из стационара.....	71
5.3. Сравнительный анализ приверженности к лечению у выписанных пациентов	73
ГЛАВА 6. ГОДОВОЙ ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ	76
6.1. Сравнительный анализ неблагоприятных сердечно сосудистых событий у пациентов с инфарктом миокарда без обструктивного и с обструктивным поражением коронарных артерий	76

6.2. Сравнительная характеристика выживших и умерших пациентов. Факторы, оказывающие влияние на выживаемость, по данным многофакторного анализа, проведенного с помощью модели пропорциональных интенсивностей Кокса..... 78

6.3. Сравнительная характеристика пациентов с благоприятным прогнозом и пациентов с зарегистрированной комбинированной конечной точкой. Факторы, оказывающие влияние на исход, по данным многофакторного анализа, проведенного с помощью модели пропорциональных интенсивностей Кокса... .. 92

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ 105

ВЫВОДЫ..... 115

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... 117

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... 119

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....121

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Одним из наиболее социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на сегодняшний день является инфаркт миокарда (ИМ), который характеризуется снижением качества жизни населения, высокой смертностью и значительными расходами со стороны государства, как на прямые затраты системы здравоохранения, так и непрямые потери в экономике, обусловленные снижением производительности труда [16,57,125]. При этом, на прямые потери при ИМ приходится 21,5% затрат [33].

В Российской Федерации (РФ) из ежегодно зарегистрированных порядка 520 000 случаев острого коронарного синдрома (ОКС) на долю ИМ приходится 36,4% и 63,6% - на нестабильную стенокардию [4,31,32].

По данным Центрального Научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Министерства Здравоохранения в РФ в 2015 году на долю ИМ пришлось около 87,7% случаев всех обострений ишемической болезни сердца (ИБС), в 2016 году данный показатель составил 90,3%. Остальное приходится на «другие формы острых ИБС» [17,29]. По данным федеральной службы государственной статистики отмечается тенденция к росту заболеваемости населения острым ИМ, так в 2017 году зарегистрировано 158,6 тысяч случаев ИМ, в 2018 году данный показатель увеличился до 161,3 тысяч случаев [7]. И если в общей структуре заболеваемости ИБС ИМ имеет небольшой удельный вес (от 2,5% до 3,2%), то в структуре смертности от данной патологии, на долю ИМ приходится уже значительно больший процент – от 10,1% до 11,6% [4].

В последние годы свою медико-социальную эффективность доказало применение рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ИБС [5,11]. Еще в 1980 году М.А. DeWood в своих работах отмечал, что при ИМ в подавляющем большинстве случаев по результатам коронароангиографии (КАГ) выявляется обструктивное (стеноз более 50%) поражение инфаркт-связанной

коронарной артерии (КА) (90% случаев), что подчеркивает важность атеросклеротического процесса в патогенезе ИМ [53,108].

Однако, имеются данные, согласно которым ИМ может развиваться при неизмененных КА или их нестенозирующем поражении (стеноз менее 50%). Одно из первых описаний ИМ с нормальными КА было сделано V. Legrand et al. в 1982 г. [97].

В англоязычной литературе впервые сокращение MINOCA (myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries) начал использовать австралийский профессор J.F. Beltrame в 2013 году [45], а еще годом ранее S. Agewall et al. назвали это состояние MINCA (myocardial infarction with normal coronary arteries) [35,115].

Впервые официальное понятие «ИМ без обструктивного поражения КА» (ИМБОКА) было принято Европейским обществом кардиологов (ЕОК) в 2017 году и нашло свое отображение в рекомендациях по ведению пациентов при ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) [37]. По данным мета-анализа S. Pasupathy et al. (2015) распространенность ИМБОКА составляет от 1% до 14% [121]. Несмотря на отсутствие гемодинамически значимых поражений КА при ИМБОКА госпитальная летальность в среднем составляет 1,1%, в течение 12 месяцев – 3,5% [121].

Однако, в современной доступной литературе не имеется достаточного количества обобщенных данных о клинических особенностях, результатах инструментальных и лабораторных методов исследования пациентов с ИМБОКА, в том числе и о состоянии эндотелиальной функции (ЭФ). Отсутствует единая точка зрения по медикаментозной терапии пациентов с ИМБОКА. Представляется актуальным изучение вопроса о приверженности лечению пациентов с ИМ, получившим от врача информацию об отсутствии у них гемодинамически значимого поражения КА и сопоставление с комплаентностью у пациентов с ИМ при обструктивном поражении КА (ИМОКА). Особенный интерес представляет вопрос о сравнении 12 месячного прогноза пациентов с ИМ при необструктивном и обструктивном поражении КА после реваскуляризации миокарда.

Одним из оптимальных и эффективных способов решения поставленных вопросов явилось проведение исследования по сопоставлению вышеуказанных параметров у пациентов с ИМБОКА и ИМОКА, подвергшихся реваскуляризации миокарда.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время изучению проблемы ИМБОКА посвящены научные исследования, как на территории РФ, так и за рубежом. Однако, в современной доступной литературе отсутствуют обобщенные данные о клинических особенностях пациентов с ИМБОКА. Следует отметить противоречивость результатов инструментальных/лабораторных методов исследования и отсутствие данных о состоянии ЭФ и эластичности сосудистой стенки пациентов с необструктивным поражением КА. Учитывая отсутствие научно обоснованной базы для разработки клинических рекомендаций, в медицинском сообществе до настоящего времени нет четкого консенсуса по ведению пациентов с ИМБОКА. Данные современной литературы по оценке прогноза и факторах, доказавших свое влияние на неблагоприятный исход у пациентов с ИМБОКА также противоречивы.

Все вышесказанное диктует необходимость продолжения проведения исследований в данном направлении.

Цель работы

Изучить клинические особенности, лекарственную терапию, приверженность к лечению и прогноз у больных с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий.

Задачи исследования

1. Изучить клинические особенности больных с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий.

2. Определить функцию эндотелия и эластичность сосудистой стенки у больных с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий.

3. Изучить особенности лекарственной терапии и приверженность к лечению у больных с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий.

4. Оценить 12-месячный прогноз и определить факторы, оказывающие влияние на неблагоприятный прогноз у больных с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий.

Научная новизна работы

В выполненной работе на основании исследования:

1. Определено, что клинические характеристики больных с ИМБОКА не имеют существенных различий с ИМОКА, за исключением более частой встречаемости передней-боковой и неуточненной локализации некроза миокарда, а также более низких уровней лейкоцитов, общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и высокочувствительного тропонина у пациентов с необструктивным поражением КА.

2. Выявлено, что у пациентов с ИМБОКА, также как и при ИМОКА имеет место эндотелиальная дисфункция (ЭД): в меньшей степени выраженная на микроциркуляторном уровне, и сопоставимая – на уровне артерий среднего калибра. Также в обеих группах выявлено снижение эластичности сосудистой стенки, однако, при ИМБОКА ригидность артериальной стенки наблюдается значительно реже.

3. Определены отличия в лечебной тактике пациентов с обструктивным и необструктивным поражением КА. Так пациентам с ИМОКА после реваскуляризации миокарда более часто назначались тикагрелор, ацетилсалициловая кислота (АСК) и двойная антиагрегантная терапия (ДААТ), а

пациентам с ИМБОКА – антагонисты кальциевых каналов (АК) дигидропиридинового ряда.

4. Выявлена более низкая приверженность пациентов с ИМБОКА к приему антиагрегантов, как в виде монотерапии, так и ДААТ, а также к приему бета-адреноблокаторов (БАБ) в сопоставлении с ИМОКА на протяжении 12 месяцев.

5. Выявлено, что у пациентов с ИМБОКА и ИМОКА, подвергнутых реваскуляризации миокарда, имеет место схожий неблагоприятный 12-месячный прогноз по показателям летальности и частоты достижения комбинированной конечной точки (ККТ).

6. Определены независимые факторы риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) в течение 12 месяцев у пациентов с ИМБОКА: возраст старше 66 лет для летального исхода и 69 лет для ККТ, жалобы пациентов на одышку в покое при поступлении, как проявление острой левожелудочковой недостаточности и повышение уровня МВ фракции креатинфосфокиназы (КФК) более 84 е/л.

7. Выявлено, что приверженность к лечению не влияет на прогноз у пациентов с ИМБОКА.

Теоретическая значимость работы

1. Настоящая работа будет способствовать обобщению знаний о типичной популяции пациентов с ИМБОКА, поступающих в кардиологические отделения с диагнозом ОКС.

2. Результаты исследования существенно дополняют и уточняют имеющиеся немногочисленные данные о клинических особенностях, медикаментозной терапии, приверженности к лечению и долгосрочном прогнозе пациентов с ИМБОКА и могут послужить основой для дальнейших исследований в этой области и разработки клинических рекомендаций по ведению пациентов с данной патологией.

3. Полученные нами данные расширяют знания о ЭД и ригидности сосудистой стенки, как одних из патофизиологических механизмов развития ИМБОКА

Практическая значимость работы

По результатам нашего исследования клинические характеристики больных с ИМ при необструктивном и обструктивном поражении КА не имеют существенных различий, что подчеркивает сложность дифференциальной диагностики между ИМ при необструктивном и обструктивным поражении КА при поступлении в стационар и подтверждает необходимость неотложного проведения КАГ с целью определения типа ИМ и дальнейшей тактики ведения пациентов.

Данные, полученные при изучении состояния артериальной стенки у пациентов с ИМБОКА, свидетельствуют о наличии ЭД и ригидности сосудистой стенки, как одних из патофизиологических механизмов развития ИМ.

Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о сопоставимом неблагоприятном прогнозе пациентов с ИМБОКА и ИМОКА после реваскуляризации миокарда. Следует отметить, что все умершие пациенты с ИМБОКА по результатам КАГ имели признаки необструктивного атеросклеротического поражения КА. Среди пациентов с неизменными КА летальных случаев зарегистрировано не было, однако, в 3,1% случаев имел место неблагоприятный исход – ККТ. При этом частота назначения антиагрегантной терапии (ААТ) прогрессивно снижалась по мере уменьшения выраженности атеросклеротического поражения КА, что диктует необходимость назначения ДААТ, статинов и других групп лекарственных препаратов, улучшающих прогноз, пациентам с ИМБОКА.

Все вышеперечисленное обуславливает пути совершенствования тактики ведения пациентов с ИМБОКА на стационарном и амбулаторно-поликлинических этапах, а именно: рассмотрение назначения пациентам всех групп препаратов, улучшающих прогноз (ДААТ, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего

фермента (ИАПФ)/сартаны, а также БАБ) пациентам с ИМБОКА, не имеющим противопоказаний к их назначению.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов исследования основана на статистической обработке автором полученных данных с использованием стандартных методик и изучении достаточного объема исследуемого материала. Сформулированные выводы, практические рекомендации и основные положения основаны на результатах проведенного исследования. Автором использован большой объем отечественной и зарубежной литературы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При изучении клинических особенностей пациентов с ИМБОКА в сопоставлении с ИМОКА существенных различий не выявлено, за исключением более частой встречаемости передней-боковой и неуточненной локализации некроза миокарда у пациентов без обструктивного поражения КА, а также более низких уровней лейкоцитов, общего ХС, ХС ЛПНП и высокочувствительного тропонина у пациентов с ИМБОКА.

2. У пациентов с ИМБОКА выявлена ЭД на уровне артерий среднего калибра и микроциркуляторного русла, а также снижение эластичности сосудистой стенки.

3. Отличия в лечебной тактике проявляются в более частом назначении тикагрелора, АСК и ДААТ в группе пациентов с ИМОКА и АК дигидропиридинового ряда в группе ИМБОКА.

4. Пациенты с ИМБОКА на протяжении 12-ти месяцев наблюдения менее привержены к лечению, в сравнении с пациентами, перенесшими ИМОКА после реваскуляризации миокарда по приему антиагрегантов, как в виде монотерапии, так и ДААТ и БАБ.

5. У пациентов с ИМБОКА и ИМОКА, подвергнутых реваскуляризации миокарда, имеет место схожий неблагоприятный 12-месячный прогноз по

показателям летальности и частоты достижения ККТ (повторный нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, летальность).

6. У пациентов с ИМБОКА основными факторами, оказавшими неблагоприятное влияние на прогноз, явились: более старший возраст, жалобы пациентов на одышку в покое при поступлении, как проявление острой левожелудочковой недостаточности, и повышенный уровень МВ фракции КФК.

Внедрение результатов

Результаты исследования были внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, в практику работы инфарктного отделения с палатой реанимации и интенсивной терапии ГБУ РО ОККД, отделения неотложной кардиологии с блоком реанимации и интенсивной терапии ГБУ РО «ОКБ».

Апробация работы

Основные результаты работы были представлены на: 64-й Межрегиональной научно-практической онлайн конференции Российского научного медицинского общества терапевтов в Рязани (2020); Ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, посвященной 70-летию основания вуза на Рязанской земле (2020); на XXVIII Российском национальном конгрессе-онлайн «Человек и лекарство», где было занято I место в конкурсе научных работ молодых ученых по специальности «Кардиология».

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и обозначений и списка литературы, включающего 35 отечественных и 93 зарубежных источников.

В структуру работы включены 21 рисунок и 42 таблицы.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 11 работ, из них 3 – в журналах, включенных в перечень российских рецензируемых журналов, утвержденных Высшей аттестационной комиссией.

Личный вклад автора

Автор работы анализировала современную и зарубежную литературу по изучаемой проблеме, участвовала в определении темы исследования, его целей и задач, разработке методов его проведения.

Лично разрабатывала первичную документацию по проводимому исследованию: «Карты больного, включенного в исследование».

Самостоятельно собирала первичную информации из медицинской документации и вносила в «Карты больного, включенного в исследование», проводила анализ полученных данных, используя стандартные методы статистической обработки.

Подготавливала печатные работы, выступала на конференциях.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современная терминология, причины и распространенность инфаркта миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий

Впервые официально утвержденные диагностические критерии ИМБОКА были определены ЕОК в 2017 г. и изложены в рекомендациях по ведению пациентов при ОКСпСТ [37]:

- Критерии ИМ, сформулированные в Третьем универсальном определении инфаркта миокарда (УОИМ): выявление повышения и/или закономерной динамики снижения кардиоспецифических ферментов (предпочтительнее – тропонин) в сочетании хотя бы с одним из нижеследующих критериев: симптомы ишемии миокарда; диагностически значимая элевация сегмента ST либо впервые зарегистрированная блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ); патологический зубец Q на электрокардиограмме (ЭКГ); появление нежизнеспособного миокарда или выявление зон гипо- /акинеза; выявление интракоронарного тромбоза на ангиографическом или патологоанатомическом исследовании [122].

- Отсутствие окклюзии КА по ангиографии, определяемое, как отсутствие стеноза КА $\geq 50\%$ в потенциальной инфаркт-связанной КА;

- Нет явных причин, обуславливающих данное клиническое состояние.

Этиология ИМБОКА условно была разделена на несколько принципиально разных типов:

- Поражение эпикардиальных артерий: разрыв, изъязвление, эрозирование или расслоение атеросклеротической бляшки (ИМ 1 типа).

- ИМ вследствие ишемического дисбаланса: ЭД, спазм или эмболизация КА (ИМ 2 типа).

- Вторичное поражение миокарда без вовлечения КА (миокардит или синдром Такоцубо).

По мере изучения этой проблемы терминология ИМБОКА постоянно претерпевает изменения. Одним из критериев, основополагающим для постановки диагноза ИМБОКА, является повышение биомаркеров некроза миокарда, в частности - сердечного тропонина за значением более 99-го перцентиля от верхней границы нормы с закономерным снижением его уровня в динамике. Однако, повышение уровня тропонина является показательным для повреждения кардиомиоцитов, но не является специфичным и может быть результатом ишемических или не ишемических механизмов повреждения миокарда. Так в 2018 году было утверждено Четвертое УОИМ [62], согласно которому диагноз ИМБОКА, как и диагноз ИМ, предполагает только ишемический механизм повреждения миокарда, то есть, не ишемические причины (миокардит, синдром Такоцубо, тромбоэмболия легочной артерии и др.) были исключены. Определены основные причины развития ИМБОКА:

- Нестабильность атеросклеротической бляшки и тромбоз коронарной артерии, т. е. ИМ 1-го типа.
- Развитие спазма КА и спонтанной диссекции, что соответствует ИМ 2-го типа.

В 2019г Американская Ассоциация Сердца (ААС) опубликовала научное заявление [52], согласно которому термин ИМБОКА объединяет клинические случаи, в которых имеют место одновременно три диагностических критерия:

- Динамика биомаркеров некроза миокарда, соответствующая острому повреждению миокарда (согласно Четвертому УОИМ);
- Доказанная ишемия миокарда (согласно критериям ишемии Четвертого УОИМ);
- Доказанное отсутствие обструктивного поражения КА (в том числе ангиографический стеноз <50%).

Впервые даны четкие критерии определения степени поражения КА атеросклеротическим процессом: от нормальных КА до умеренного атеросклеротического поражения, по результатам КАГ.

Были определены основные причины ИМБОКА: разрыв необструктивной атеросклеротической бляшки с последующим формированием атеротромбоза (ИМ 1 типа), спазм КА, микроваскулярная дисфункция КА, эмбол/тромб в КА и спонтанная диссекция КА (ИМ 2 типа) [6,52].

По рекомендациям ААС, у пациентов с подозрением на ИМ (на основании динамики биомаркеров некроза миокарда и подтверждающих клинических данных), несмотря на отсутствие обструктивной ИБС, необходимо исключить:

1. Клинически явные причины повышенного уровня тропонина (например, сепсис, тромбоэмболия легочной артерии);

2. Клинически упущенное обструктивное поражение КА (например, полная окклюзия небольшого подсегмента КА в результате разрушения бляшки или эмболии, или упущенный $\geq 50\%$ дистальный стеноз КА);

3. Не ишемические механизмы повреждения миоцитов, которые могут имитировать ИМ, например, миокардит.

В 2020 г. ЕОК приняты рекомендации по ведению пациентов с ОКС без стойкого подъема сегмента ST [38], в которых представлены обобщенные диагностические критерии для определения ИМБОКА, основанные на опубликованных данных ААС 2019г [52] и Четвертом УОИМ 2018 г. [62].

Современные диагностические критерии ИМБОКА представлены в таблице

- 1.

Таблица 1 – Современные диагностические критерии ИМБОКА

<p>1. Острый ИМ (на основании критериев Четвертого УОИМ):</p> <p>1.1. Обнаружение нарастания или снижения уровня сердечного тропонина, по крайней мере, на одно значение выше 99-го перцентиля от верхней границы нормы.</p> <p>1.2. Подтверждающие клинические доказательства ИМ, представленные, по крайней мере, одним признаком из нижеперечисленных:</p> <p>1.2.1. Симптомы ишемии миокарда;</p> <p>1.2.2. Вновь возникшие ишемические изменения на ЭКГ;</p> <p>1.2.3. Появление патологического зубца Q;</p> <p>1.2.4. Выявление по данным визуализирующих методик новых участков нежизнеспособного миокарда, либо новых участков нарушения локальной сократимости предположительно ишемической этиологии;</p> <p>1.2.5. Выявление тромба в КА по данным КАГ или аутопсии.</p>
<p>2. ИМБОКА на КАГ</p> <p>2.1. Определяется как отсутствие обструктивного поражения при КАГ (то есть отсутствие стеноза КА ≥ 50 %) в любом крупном эпикардальном сосуде¹. Сюда включены пациенты с:</p> <p>2.1.1. С нормальными КА (нет стеноза при КАГ);</p> <p>2.1.2. Легкими нарушениями просвета (стеноз при КАГ < 30 %);</p> <p>2.1.3. Умеренными коронарными атеросклеротическими поражениями (стеноз > 30 %, но < 50 %).</p>
<p>3. Нет специфических альтернативных диагнозов для клинической картины:</p> <p>3.1. Альтернативные диагнозы включают, помимо прочего, не ишемические причины, такие как сепсис, тромбоэмболия легочной артерии.</p>

Примечание: ¹обратите внимание, что может потребоваться дополнительный просмотр ангиограммы, чтобы убедиться в отсутствии обструктивного заболевания

Таким образом, на протяжении короткого времени (3-4 года) мы видим изменение терминологии и диагностических критериев ИМБОКА, что подтверждает разноречивость мнений экспертов и дискуссионность по данному вопросу.

По данным первоисточников распространенность ИМБОКА составляет от 1% до 14% в общей структуре заболеваемости ИМ [35,37,121]. Такой разброс показателей может быть частично объяснен различиями в изучаемых популяциях и критериях диагностики ИМБОКА, используемых в исследованиях.

Данная проблема вызвала большой интерес во многих странах мира, где созданы многочисленные регистры, согласно которым, распространенность ИМБОКА составляет: 2,0% в Италии [104]; 5,9% в Соединенных Штатах Америки (США) [92], аналогичные результаты в Канаде - 5,8% [100], в Нидерландах 5,2% от общей популяции больных с ИМ [90]. В азиатских странах распространенность составила: 6,3% в Китае [94] и 4,4% в Корее [42].

В России также создан регистр по Краснодарскому краю, согласно которому ИМБОКА имеет место в 5,7% случаев [27], по данным Н.В. Дятлова распространенность данной патологии несколько выше и составляет 7.7% [15]. Все результаты находятся в пределах значений, опубликованных ранее [35,37,121].

1.2. Клинико-инструментальная характеристика больных с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий

1.2.1. Возрастно-половые особенности пациентов

Согласно документу рабочей группы ЕОК с изложением позиции по ИМБОКА, факторы, лежащие в основе ИМБОКА различны, и половые и/или гормональные влияния также могут играть определенную роль [60]. Эти данные подтверждаются результатами регистра CRUSADE, согласно которому женский пол и молодой возраст являются независимыми клиническими предикторами ИМ без атеросклеротической обструкции коронарного русла [49], поэтому возрастно-половой характеристике больных с ИМБОКА уделяется большое внимание.

По результатам мета-анализа S. Pasupathy et al. (2015) для пациентов с ИМБОКА характерен более молодой возраст, в сопоставлении с ИМОКА (58,8 против 61,2 лет; $p < 0,001$) и более частая встречаемость лиц женского пола, чем в популяции больных с обструктивным поражением КА (43% против 24%, $p < 0,001$) [121]. Среди населения Нидерландов женщины чаще, чем мужчины страдали ИМБОКА в сравнении с ИМ при обструктивном однососудистом и многососудистом поражении КА (51,5% против 30,3% и 26,0% соответственно, оба сравнения $p < 0,001$). Медиана возраста больных с ИМБОКА составила 64 года с

интерквартильным размахом (53;74), что сопоставимо с пациентами при однососудистом поражении КА, где медиана возраста 62 года (52;72) ($p=0,30$), и статистически значимо моложе, чем при многососудистом поражении КА: 68 лет (59; 77) ($p<0,001$) [90]. В США также ИМБОКА чаще имело место у женщин, чем у мужчин (10,5% против 3,4%; $p<0,0001$) во всей когорте пациентов с ИМ. Пациенты с ИМБОКА были моложе пациентов с ИМОКА у обоих полов. При этом мужчины были моложе женщин как при ИМБОКА: 54 против 63 лет ($p<0,0001$), так и при ИМОКА: 59 против 66 лет ($p<0,0001$) [92]. В Швеции средний возраст пациентов с ИМБОКА составляет 65,3 года, в 61% случаев страдают женщины [113]. Данные Е.Д. Космачевой и др. сопоставимы с зарубежными: более молодой возраст и лица женского пола преобладали в группе ИМБОКА в сопоставлении с ИМОКА ($p>0,05$) по обоим показателям [8]. Однако, в исследованиях отечественных авторов также имеются данные, противоречащие зарубежным. Согласно одному из исследований средний возраст пациентов с ИМБОКА составил $67,9\pm 11,5$ лет, что статистически значимо отличается от ИМОКА, для которого определен более молодой средний возраст пациентов $56,59\pm 11,6$ лет ($p<0,001$) [15].

По гендерному распределению между пациентами без обструктивного и с обструктивным поражением КА различий с данными зарубежных изданий не выявлено: среди пациентов с ИМБОКА преобладают женщины – 54,2%, против 32,4% среди больных с обструктивным поражением КА ($p<0,01$) [15]. Согласно другому исследованию пациенты с ИМБОКА и ИМОКА статистически значимо не различались по распределению полового признака между собой ($p>0,05$), однако полностью соответствовали зарубежным данным по преобладанию более молодого возраста среди пациентов с ИМБОКА в сопоставлении с ИМОКА: 58 (44; 64) лет против 61 (53; 67) года соответственно ($p=0,02$) [19].

1.2.2. Особенности жалоб и объективного статуса больных

Диагноз ИМБОКА, как и ИМОКА предполагает ишемический механизм повреждения миокарда. Начало ишемии миокарда является результатом дисбаланса между потреблением кислорода и потребностью в нем. Возможные

ишемические симптомы включают различные комбинации дискомфорта в области грудной клетки, верхних конечностей, нижней челюсти или эпигастрия во время физического напряжения или в состоянии покоя или ишемические эквиваленты, такие как одышка или усталость. ИМ может сопровождаться атипичными симптомами, такими как сердцебиение или остановка сердца, или протекать даже без симптомов [62]. В клинической картине ИМ также могут присутствовать, иногда преобладать, симптомы его основных осложнений – острой сердечной недостаточности (отек легких, шок), выраженной брадикардии или тахикардии или протекать бессимптомно [122].

При оценке клинических проявлений ИМБОКА, согласно данным литературы, «классические» боли в груди чаще имели место у больных с ИМОКА, чем при необструктивном поражении КА: 89,7% против 54,2% ($p < 0,01$); одышка имела место одинаково часто: 2,9% и 8,3% больных ($p > 0,05$) соответственно. Однако, следует также отметить, что у пациентов с ИМБОКА значительно чаще выявлялись так называемые неспецифические симптомы - головокружение, головная боль, общая слабость, сердцебиение: 7,4 % против 37,5 % ($p < 0,01$) соответственно [17]. Согласно данным других отечественных авторов, ангинозные боли, одышка/удушье, слабость, синкопэ, тошнота/рвота встречались одинаково часто среди пациентов с ИМ при необструктивном и обструктивном поражении КА ($p > 0,05$). Однако, жалоба на сердцебиение наблюдалась статистически значимо чаще среди больных с ИМБОКА: 9 (33,3%) против 57 (10,2%) больных ($p = 0,0002$). Частота развития острой левожелудочковой недостаточности не различалась среди пациентов с ИМ ($p > 0,05$) [19]. В зарубежной литературе особенностей клинической симптоматики у пациентов с ИМБОКА не выявлено: боль за грудиной (86,3% против 87,3%; $p = 0,63$) и признаки сердечной недостаточности (4,4% против 4,5%; $p = 0,93$) встречаются с одинаковой частотой по сравнению с ИМОКА [106].

На основании вышеизложенного, можно сделать вывод об отсутствии обобщенных данных о специфических клинических проявлениях у пациентов с ИМБОКА, что подтверждает актуальность проводимого в данном направлении исследования.

1.2.3 Отличительные особенности данных инструментальных и лабораторных методов исследования

ЭКГ в состоянии покоя в 12 отведениях является диагностическим инструментом первой линии при оценке состояния пациентов с подозрением на ИМ. Рекомендуется выполнить его в течение 10 минут от момента первичного медицинского контакта и безотлагательно интерпретировать ее квалифицированным врачом [50,58,59,62,63,77,87,105,124].

Острая ишемия миокарда часто связана с динамическими изменениями комплексов на ЭКГ, и последовательная регистрация ЭКГ может дать особенно важную информацию, особенно если ЭКГ при первичном контакте неинформативна. Электрокардиографические изменения, указывающие на острую ишемию миокарда, согласно Четвертому УОИМ [62] могут быть представлены ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) и ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST):

- Остро возникшие подъемы сегмента ST на уровне точки J как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ, $\geq 0,1$ мВ во всех отведениях, за исключением отведений V_2-V_3 , где элевация сегмента ST должна составлять $\geq 0,2$ мВ у мужчин в возрасте 40 лет и старше, $\geq 0,25$ мВ у мужчин моложе 40 лет или $0,15 \geq$ мВ у женщин (при отсутствии гипертрофии левого желудочка или БЛНПГ).

- Остро возникшие подъемы сегмента ST на уровне точки J $\geq 0,1$ мВ в отведениях V_2-V_3 в сравнении с ранее зарегистрированной ЭКГ (при отсутствии гипертрофии левого желудочка или БЛНПГ).

- Остро возникшие горизонтальные или косонисходящие снижения сегмента ST $\geq 0,05$ как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ и/или инверсии зубца T $> 0,1$ мВ как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ с доминирующим зубцом R или соотношением амплитуды зубцов R/S > 1 .

Согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО), утвержденным научно-практическим советом Минздравом России в 2020 году, всем пациентам с ИМ необходимо проведение эхокардиографии (ЭХО-КГ) для оценки функции и геометрии ЛЖ, а также для распознавания таких осложнений, как тромбоз полости, разрывы сердца,

нарушение функции клапанов, ИМ правого желудочка, перикардит. Для оценки динамики локальной и глобальной функции сердца, которая помогает уточнить эффективность лечения. Кроме того, данные ЭХО-КГ, прежде всего фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), необходимы для определения прогноза заболевания [17,18].

Большинство исследований по оценке ЭКГ критериев представляют сопоставимые результаты, согласно которым при ИМБОКА реже наблюдается подъем сегмента ST при поступлении, как при рассмотрении в пределах одной группы, так и в сравнении с ИМОКА. Так по данным регистра Нидерландов при ИМБОКА доля ОКСпST статистически значимо меньше по сравнению с ИМОКА, как при однососудистом поражении: 41,5% против 72,4% ($p < 0,001$) так и при многососудистом поражении: 60,8% ($p < 0,001$) соответственно [90]. В Американском регистре отмечено, что ИМБОКА чаще встречалась среди пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST), чем среди ОКСпST (8,9% против 2,2%; $p < 0,0001$) [92]. Согласно опубликованным результатам мета-анализа S. Rasurathy et al. (2015) частота встречаемости ОКСпST среди пациентов с ИМБОКА составляет только 33% (95% доверительный интервал (ДИ) 22%-44%), соответственно, две трети пациентов без обструктивного поражения КА были отнесены к категории ОКСбпST [121].

При анализе первичной ЭКГ в России получены аналогичные результаты. Подъем сегмента ST среди пациентов с ИМБОКА имел место в 37,5% случаев; среди ИМОКА в 76,5%, что имеет статистически значимые различия ($p < 0,01$). Депрессия сегмента ST на ЭКГ зафиксирована у 29,2% пациентов против 11,8% соответственно ($p < 0,05$) [15]. Однако, согласно регистру по Краснодарскому краю, имеются противоречия: из 184 пациентов с ИМБОКА большинство больных - 109 (59,2%) поступили с диагнозом ОКСпST и только 75 (40,8%) с ОКСбпST [8].

При анализе локализации ИМ по данным ЭКГ выявлены различия между пациентами с обструктивным и необструктивным поражением КА. Так, среди пациентов с ИМБОКА у 13% имеет место неуточненная локализация ИМ, тогда как при ИМОКА во всех случаях локализация ИМ определена [15]. Согласно данным

Рябова В.В. с соавторами подъем сегмента ST по передней стенке ЛЖ статистически значимо чаще имел место среди пациентов с ИМБОКА (76,0%) в сравнении с ИМОКА (44,2%) ($p=0,002$) [19].

Основным показателем ЭХО-КГ, который подвергся изучению для сравнения ИМ при обструктивном и необструктивном поражении КА является ФВ ЛЖ. В доступной литературе по данному показателю имеются противоречия, так по результатам одного исследования значения ФВ при ИМБОКА статистически значимо выше, чем при ИМОКА [94], по другим данным – сопоставимы [106].

Биомаркеры некроза миокарда дополняют клиническую картину и ЭКГ в 12 отведениях при ИМ. Измерение биомаркеров повреждения кардиомиоцитов является обязательным у всех больных с подозрением на ИМ [62,73,79,93,116]. Для подтверждения диагноза предпочтительно рекомендуется определение динамики уровня сердечного тропонина Т или I [56,119], которые являются более чувствительным и специфичным. Высокочувствительные анализы рекомендуются по сравнению с менее чувствительными, так как они обеспечивают более высокую диагностическую точность [36,73,76,79,93,116]. У пациентов с ИМ отмечается рост уровня сердечного тропонина в первые часы после появления симптомов и остается повышенным в течение нескольких дней [46,60,62,120].

При недоступности определения уровня тропонина, лучшей альтернативой является КФК-МВ, полученная массовым анализом. Как и в случае с тропонином, увеличенное значение КФК-МВ определяется, как результат выше 99-го перцентиля URL, который обозначается как уровень принятия решения для диагностики ИМ [62].

Помимо биомаркеров некроза миокарда у всех больных с ИМ рекомендуется определение уровня креатинина в крови с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации, гемоглобина, гематокрита, числа эритроцитов и тромбоцитов [123] при поступлении в стационар. Также определение концентрации глюкозы в крови и скрининг на наличие сахарного диабета (СД) за время госпитализации [96,107].

По данным литературы, пациенты с ИМБОКА имели более низкие значения тропонина, чем пациенты с ИМОКА [106]. По другим данным пиковые уровни КФК-МВ и КФК были самыми низкими у пациентов с ИМБОКА при сравнении с ИМОКА ($p < 0,001$), тогда как уровень тропонина в группе ИМБОКА был статистически значимо выше, чем при ИМОКА ($p = 0,02$) при однососудистом поражении КА и сопоставимом при многососудистом ($p = 1,00$). Значения уровня креатинина у больных без обструктивного поражения КА статистически значимо ниже, чем при многососудистом поражении КА ($p < 0,001$) и сопоставим с однососудистым ($p = 0,76$) [90].

По данным других исследований уровень тропонина в сыворотке крови был ниже у пациентов с ИМБОКА, по сравнению с обструктивным ИМ ($p > 0,0001$). При анализе уровня общего ХС, ХС ЛПНП, триглицеридов (ТГ), уровень гликированного гемоглобина выявлены статистически значимые более высокие показатели у пациентов с ИМОКА с сравнении с ИМБОКА, для всех сопоставлений $p < 0,0001$). Однако, уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) выше в группе без обструктивного поражения КА ($p < 0,0001$) [92]. Аналогичные результаты получены по данным другого регистра, где уровень ТГ, ХС ЛПНП и КФК-МВ был достоверно ниже в группе ИМБОКА [94].

При анализе отечественной литературы полученные результаты также свидетельствуют о более низких значениях уровней кардиоспецифических ферментов крови у больных с ИМБОКА ($p < 0,05$) [19]. По данным Н.В. Дятлова и др. при анализе биохимических показателей крови существенные различия были выявлены только в концентрации лактатдегидрогеназы и аспаратаминотрансферазы (АСТ), которые были статистически значимо выше у пациентов с ИМОКА, в сопоставлении с ИМБОКА ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно). Следует отметить, что концентрация общего ХС в плазме крови у пациентов достоверно не отличалась ($p > 0,05$). Кроме того, общий анализ крови выявил различия в концентрации лейкоцитов и гемоглобина, которые были статистически значимо ниже у больных с ИМБОКА ($p < 0,05$ для обоих

показателей). Количество тромбоцитов в периферической крови достоверно не отличалось [15].

Таким образом, данные инструментальных и лабораторных методов исследования пациентов с ИМБОКА достаточно противоречивы, что подтверждает актуальность исследований, проводимых в данном направлении.

1.3. Функция эндотелия и эластичность сосудистой стенки при инфаркте миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий

ЭФ является интегральным показателем атерогенных и атеропротекторных факторов, которые играют ключевую роль во всех фазах атеросклероза [86].

Одним из признаков ЭД является нарушение регуляции сосудистого тонуса из-за дисбаланса в высвобождении вазодилататоров и сосудосуживающих агентов в ответ на различные раздражители [66], что было показано в исследовании по моделированию ишемии на лабораторных крысах [25]. Имеются данные, что пациенты с нарушением эластичности сосудистой стенки имеют более высокие показатели неблагоприятных ССС по сравнению с пациентами с сохраненной эластичностью сосудистой стенки [82].

При ИМ, обусловленном атеросклеротическим поражением КА, патогенетической основой являются нарушения морфологического и функционального состояния сосудистой стенки. Тем не менее, даже при отсутствии явного поражения КА по данным КАГ, ЭД как артерий среднего калибра, так и микроциркуляторного русла, является независимым предиктором развития ССС (включают смертность от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт и нестабильную стенокардию) [54,110].

В основе неинвазивного определения ЭФ лежит оценка воздействия оксида азота, как основного сосудорасширяющего медиатора, на гладкую мускулатуру стенки сосуда в ответ на ишемию. Учитывая, что ЭД носит генерализованный характер и, оценивая состояния эндотелия на любом участке сосудистого русла,

можно делать выводы о состоянии ЭФ на уровне КА, как эпикардиальных, так и на микроциркуляторном уровне [21,86].

В доступной нам литературе мы не встретили данных сравнительного анализа по изучению ЭФ у пациентов с ИМБОКА и ИМОКА. Таким образом, в соответствии с вышесказанным, представляется целесообразным и актуальным в изучении данного вопроса при ИМБОКА.

1.4. Медикаментозная терапия пациентов с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий

1.4.1. Позиции доказательной кардиологии и клинических рекомендаций

Эффективность лечения во многом зависит от приверженности врачей принципам доказательной медицины. Приверженность врачей может быть определена как степень соответствия применяемой врачебной тактики современным и официально утвержденным документами. Рядом исследований [40,69,70,102] подтверждено, что соблюдение врачами клинических рекомендаций по ведению пациентов с различными нозологиями благоприятно влияет на прогноз [2,12,34,51, 99].

Ведение пациентов с ИМОКА общеизвестно, и основывается на большом количестве рандомизированных исследований. Однако, в медицинском сообществе до настоящего времени нет четкого консенсуса по ведению пациентов с ИМБОКА, так как отсутствует научно обоснованная база для разработки клинических рекомендаций по ведению пациентов данной группы. Реваскуляризация миокарда, как один из первостепенных подходов к лечению у пациентов с ИМОКА, не нашел своего применения у пациентов с ИМБОКА, учитывая патофизиологические особенности развития последнего.

Согласно документу рабочей группы ЕОК 2017 года [61], рациональное лечение ИМБОКА должно быть основано на этиологии заболевания. Так при вазоспастической причине ИМБОКА целесообразно назначение АК [47], при

тромбоэмболической этиологии – антикоагулянтов. Рационально назначение ДААТ в течение года с последующим приемом одного антиагреганта для пациентов с подозрением или подтвержденным нарушением атеросклеротической бляшки [60]. При обнаружении даже незначительной степени атеросклероза, рекомендовано назначение статинов [61].

Согласно опубликованным данным ААС 2019 г. у пациентов с ИМОКА вторичная профилактическая терапия в основном направлена на атеротромботический процесс, однако у пациентов с ИМБОКА атеросклеротическая нагрузка снижается или минимальна, что ставит под сомнение ценность рутинного применения традиционных кардиопротекторных препаратов. Назначение лекарственных препаратов у пациентов с ИМБОКА следует рассматривать на индивидуальной основе. Например, антитромбоцитарная терапия и статины рекомендуется рассмотреть пациентам с ИМБОКА с нарушением бляшки (ИМ 1-го типа), но их рутинное применение при ИМ 2-го типа неопределенно. У пациентов с вазоспастической этиологией ИМБОКА БАБ противопоказаны [52].

В 2020 году приняты новые клинические рекомендации ЕОК по ведению пациентов без стойкого подъема сегмента ST [38]. Позиции документа подтверждают необходимость пациентам с первоначальным диагнозом ИМБОКА и специфической основной причиной, выявленной во время диагностического обследования, назначение лекарственной терапии в соответствии с рекомендациями по конкретным заболеваниям. Впервые в качестве рутинной терапии пациентов с ИМБОКА предложен прием статинов, ИАПФ/сартанов и АК (в случае подозрения на вазоспазм). Доказательств о пользе ДААТ (АСК + ингибитор рецептора P2Y₁₂) недостаточно, рекомендовано рассматривать их назначение на основании патофизиологических соображений. Данные рекомендации основаны на результатах одного из первых масштабных исследований посвященному вопросу о взаимосвязи между принимаемой медикаментозной терапией, оказывающей влияние на прогноз и неблагоприятными ССС при длительном наблюдении у пациентов с ИМБОКА [88].

Согласно данному исследованию, отмечены благоприятные эффекты от приема ИАПФ/сартанов и статинов во вторичной профилактике отдаленных ССС; тенденция к положительному эффекту от приема БАБ; роль ДААТ доказана не была. Однако, следует отметить, что данные рекомендации основаны на результатах исследования 2017 года, когда к понятию ИМБОКА также относились пациенты с синдромом Такоцубо и миокардитом. Согласно Четвертому УОИМ [62] в 2018 году изменились критерии включения в определение ИМБОКА: синдром Такоцубо и миокардит были исключены.

По данным научных исследований, которые изучали только ААТ, результаты свидетельствуют о более редком назначении антиагрегантных препаратов, как в виде монотерапии, так и ДААТ пациентам с ИМБОКА [84,90].

При анализе назначения всех лекарственных препаратов, оказывающих влияние на прогноз (статины, АСК, ИАПФ/сартаны, БАБ, клопидогрел) также наблюдается тенденция к статистически значимому более редкому их назначению пациентам с ИМБОКА в сравнении с обструктивным поражением КА ($p < 0,001$) [106], что подтверждается данными других многочисленных исследований [48,55,92,112].

Таким образом, пациенты с ИМБОКА реже получают лекарственные препараты, оказывающие влияние на прогноз в стационаре и при выписке, чем пациенты с обструктивным поражением КА. Это может быть объяснено неопределенностью клиницистов в патогенезе ИМБОКА в каждом конкретном случае, так как он может быть не связан с коронарным атеросклерозом или тромбозом.

Следовательно, можно сделать вывод, что научно обоснованных клинических рекомендаций по ведению пациентов при ИМБОКА в настоящее время нет, оптимальное лечение ИМБОКА в реальной практике нередко отличается от традиционной медикаментозной терапии ИМОКА [37]. Вопрос в отношении ведения пациентов с ИМБОКА остается открытым и требует дальнейшего изучения.

1.4.2. Приверженность к приему лекарственных препаратов, оказывающих влияние на долгосрочный прогноз

Всемирная организация здравоохранения определяет приверженность пациента к лечению, как соблюдение пациентом рекомендаций врача относительно изменения образа жизни, применения им лекарственных препаратов с соблюдением режима их приема и указанных дозировок [126,127]. Соответствие назначаемой и получаемой в действительности медикаментозной терапии определяет эффективность лечения [9,13,26,80]. Низкая приверженность признана распространённой проблемой [78] и является важным барьером для достижения оптимальных целевых показателей лечения и является независимым предиктором неблагоприятных ССС [39,118].

Приверженность лечению зависит как от внешних (социально-экономическое состояние, система здравоохранения) так и связанных с пациентом (поведенческие особенности, общее состояние) факторов [85,126].

Первостепенное значение во влиянии на приверженность терапии не отводится в настоящее время ни одному фактору. Одним из основных моментов в понимании причин низкой приверженности пациентов к лекарственной терапии стало разделение «нонкомлайнса» на осознанный, подразумевающий сознательное прекращение лечения, и неосознанный, подразумевающий изменение регулярности приема и дозировок лекарственных препаратов [20,44], что значимо влияет на подходы врача и системы здравоохранения, применяемые с целью повышения приверженности [23].

Проблема несоответствия назначаемой и получаемой в действительности медикаментозной терапии остается одной из самых актуальных, особенно для пациентов, перенесших ИМ. В 2012 году были опубликованы результаты крупного мета-анализа, в котором участвовали 376162 пациента с установленным диагнозом ИБС. По результатам исследования суммарная приверженность к лечению составила 57% при медиане наблюдения 2 года от момента назначения лекарственных препаратов. При этом, приверженность пациентов, перенесших ИМ, была несколько выше и составила 66%, тогда как приверженность пациентов

без перенесенного ИМ составила только 50% [95]. По данным А.А. Гарганеевой и др. только 45% пациентов, выживших после перенесенного ИМ, строго соблюдают рекомендации лечащего врача относительно применяемой медикаментозной терапии [3]. Полученные результаты нашли свое подтверждение в других многочисленных исследованиях, которые указывают на крайне низкую приверженность лечению пациентов с ССЗ, в том числе и после перенесенного ИМ [30,67-72,74,128].

Вместе с тем имеются данные исследования швейцарских ученых, включающего 4349 больных с ИМ, согласно которым высокая степень приверженности назначенному лечению была ассоциирована со значимым снижением вероятности смертельного исхода в постинфарктном периоде [101].

Полученные данные нашли свое подтверждение в работе отечественных ученых, согласно которым низкая приверженность к лечению пациентов, перенесших ИМ, повышает риск развития повторного ИМ в 3 раза по сравнению с пациентами, приверженными лечению. Также у пациентов, не приверженных к лечению, в 2 раза чаще регистрируются различные виды нарушений сердечного ритма [10]. По данным других исследований, прекращение приема антиагрегантов (АСК, ингибитора P2Y₁₂ рецепторов) у пациентов в постинфарктном периоде, подвергшихся реваскуляризации миокарда достоверно ассоциируется с большей вероятностью риска неблагоприятного исхода (окклюзия стентов/шунтов, повторные ишемические события) [24,41,109].

Если по приверженности к лечению и ее влиянию на прогноз в общей популяции пациентов с ИМ имеются многочисленные сопоставимые данные с высоким уровнем доказательности, то по аналогичным вопросам среди пациентов с ИМБОКА однозначных ответов нет.

В доступной зарубежной литературе имеются немногочисленные данные о приверженности к лечению пациентов с ИМБОКА в сопоставлении с таковой при ИМОКА в течение 12 месяцев. В регистре Нидерландов изучалась приверженность пациентов с ИМБОКА к приему антиагрегантов, по результатам которого пациенты без обструктивного поражения КА были статистически значимо менее

привержены к приему препаратов данной группы как в виде монотерапии, так и ДААТ (для всех сопоставлений $p > 0,001$) [90]. Согласно данным Китайского регистра пациенты с ИМБОКА реже, чем при обструктивном поражении КА принимали все группы лекарственных препаратов, назначаемых при выписке (антиагреганты, БАБ, ИАПФ/сартаны, статины) [94], что также нашло свое подтверждение в результатах Американских исследований [92].

Проанализированные данные трех регистров подчеркивают низкую приверженность пациентов с ИМБОКА к лечению. Однако, в доступной современной литературе мы не встретили информации по влиянию приверженности к лечению на долгосрочный прогноз, учитывая современные критерии включения в понятие ИМБОКА.

1.5. Прогноз пациентов с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий

1.5.1. Частота встречаемости неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при инфаркте миокарда

До настоящего времени ИМ является социально значимым заболеванием, для которого характерна высокая смертность, несмотря на многочисленные исследования, посвященные данной теме и разработанные КР по ведению таких пациентов [37].

По данным Е.А. Финченко и др. в структуре смертности от ИБС на долю ИМ приходится от 10,1% до 11,6% [32]. В 2018 году ИМ, как причина смерти, была зафиксирована у 54427 человек, что соответствует 6,5% в структуре смертности при болезнях системы кровообращения [данные Росстата www.gsk.ru на 22.06.2019]. В клинических рекомендациях РКО "Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы", утвержденным научно-практическим советом Минздрава России в 2020 году имеются данные Центрального Научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Министерства Здравоохранения, согласно

которым в 2016 году в РФ из зафиксированных 187240 случаев острого ИМ (включая повторный) во время госпитализации умерли 33185, что составляет 17,7%. Аналогичный показатель в 2015 году составил 18,6% (при 188511 зарегистрированных случаях острого ИМ) [17,29]. Краткосрочный регистр ОКС, выполненный в Москве в 2012 году, показал, что госпитальная летальность среди пациентов с ОКСпST составила 12,4%, при ОКСбпST значительно ниже – 1,9% [22].

По данным национальных регистров в Европе госпитальная смертность составляет от 6 до 14%. Большую роль в снижении смертности от ИМ имеет широкое внедрение рентгенэндоваскулярных методов лечения. Согласно литературным данным, применение чрескожного коронарного вмешательства увеличилось с 12,5% в 1995 году до 76% в 2015 году, что благоприятно отразилось на снижении 6-месячной смертности с 17,2% до 5,3% соответственно [111].

Таким образом, неблагоприятный прогноз ИМ достаточно изучен, однако по прогнозу при ИМБОКА (как внутригоспитальному, так и долгосрочному) в доступной литературе имеются противоречия.

Во многих странах мира созданы регистры по изучению частоты встречаемости ССС у пациентов с ИМБОКА в сопоставлении с ИМОКА. Так по данным Американского регистра, ИМБОКА ассоциировалась с меньшей частотой встречаемости внутригоспитальной смертности, чем при ИМОКА: 1,1% против 2,9% соответственно ($p < 0,0001$) [92]. Однако, по результатам другого американского исследования [89], внутригоспитальная смертность среди пациентов с ИМБОКА составила 4,7%. Аналогичные данные получены по результатам Канадского регистра, где внутригоспитальная смертность от всех причин при ИМБОКА составляет 0,8% и 2,7% среди пациентов с обструктивным поражением КА, что имеет статистически значимую разницу ($p < 0,0001$). ККТ, которая включает в себя повторный ИМ и смертность в течение года при ИМБОКА имеет место в 5,8% случаев и 8,9% при ИМОКА ($p < 0,0001$) [100].

Иные данные указаны в Корейском регистре, согласно которым пациенты с ИМБОКА имели сходный прогноз с пациентами при обструктивном поражении

одного или двух сосудов, перенесшими ИМ. Внутригоспитальная смертность составила 2,2% в группе ИМБОКА и 2,6% у больных с ИМОКА ($p=0,952$), ККТ в течении года также имела место одинаково часто среди исследуемых пациентов: 7,8% против 12,2% соответственно ($p=0,359$). По мере прогрессирования атеросклеротического процесса в КА до трехсосудистого поражения нарастает риск ССС в сравнении с нестенозирующим поражением КА ($p<0,05$) [42].

Данные результаты нашли свое подтверждение в другом, Итальянском, исследовании [104]. В регистре Нидерландов среди пациентов с ИМБОКА госпитальная смертность зафиксирована не была, смертность от всех причин в течении года была сопоставима среди пациентов с ИМБОКА и ИМОКА при однососудистом поражении: 3,9% против 4,4% соответственно ($p=1,00$); но ниже, чем при многососудистом поражении: 8,6% ($p=0,002$). При более длительном наблюдении смертность у пациентов с ИМБОКА была незначительно выше, чем у пациентов с однососудистом обструктивным поражением: 16,3% против 12,5% ($p=0,07$), но достоверно ниже, чем при многососудистом поражении КА: 22,1% ($p=0,02$) [90].

Согласно данным Шведского регистра, ККТ (смертность от всех причин, повторный ИМ, инсульт, повторная госпитализация) в течение года имела место у 21,5% пациентов в группе ИМБОКА и в 25,7% случаев при обструктивном поражении КА [91].

Результаты исследования VIRGO (Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients) указывают на сопоставимую одно - и 12-месячную смертность при ИМБОКА и ИМОКА: 1-месячная: 1,1% и 1,7% ($p=0,43$); 12-месячная: 0,6% и 2,3% ($p=0,68$) соответственно [106].

1.5.2. Факторы, оказывающие влияние на неблагоприятный прогноз пациентов с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий

При рассмотрении факторов, оказывающих влияние на неблагоприятный прогноз у пациентов с ИМБОКА, также нет однозначных результатов. По данным

Американского регистра на госпитальную смертность достоверное влияние оказывают ОКСпСТ при поступлении, клиника кардиогенного шока, ожирение, тахикардия и повышенное систолическое артериальное давление (САД) [92]. По данным регистра Нидерландов значимый вклад в отдаленную смертность вносят: пожилой возраст, наличие ОКСпСТ при поступлении, СД, курение и более высокий уровень креатинина [90]. В Китайском регистре пожилой возраст (≥ 60 лет), женский пол, фибрилляция предсердий (ФП) и снижение ФВ ЛЖ были независимыми факторами риска развития неблагоприятного прогноза у пациентов ИМБОКА в течение одного года [94]. Согласно данным итальянских ученых, значимым предиктором развития ККТ является высокий уровень С-реактивного белка при поступлении в стационар (отношение рисков (ОР) = 1,47, 95% ДИ 1,06-2,07, $p = 0,005$) [103], что нашло свое подтверждение в результатах исследований отечественных ученых [1].

Таким образом, анализируя литературные данные, можно сделать вывод, что термин ИМБОКА достаточно «молодой» и не до конца изученный, однако встречается достаточно часто в общей популяции пациентов с ИМ и может привести к неблагоприятным ССС. В современной доступной литературе не имеется достаточного количества обобщенных данных о клинико-инструментальных особенностях пациентов с ИМБОКА; состоянии ЭФ и эластичности сосудистой стенки у данной группы пациентов. Официально утвержденные рекомендации по ведению пациентов с ИМБОКА в настоящее время отсутствуют, у практикующих врачей часто возникают вопросы о необходимости назначения ААТ и статинов, особенно при неизмененных КА и других препаратов, доказавших свою эффективность в улучшении прогноза при ИМОКА. Анализ результатов немногочисленных исследований показал противоречивость данных о и частоте развития отдаленных неблагоприятных ССС, а также факторах, оказывающих влияние на долгосрочный прогноз у этой группы пациентов.

На основании всего вышеуказанного, можно сделать вывод, что изучение клинических особенностей, лекарственной терапии, состояния ЭФ, приверженности к лечению и долгосрочного прогноза у пациентов с ИМБОКА

представляется весьма актуальным, имеет большой научный интерес и практическое значение.

В связи с этим представляется целесообразным проведение ретроспективного с элементами проспективного исследования по сопоставлению вышеуказанных параметров у пациентов с ИМБОКА и ИМОКА, подвергшихся реваскуляризации миокарда.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Схема исследования

Данное ретроспективное исследование с элементами проспективного проводилось на базе инфарктного отделения Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер», включая данные регионального сосудистого центра «Областной клинической больницы» г. Рязани.

Всего в исследование включено 206 пациентов в возрасте 18 лет и старше, поступившие в инфарктные отделения с диагнозом ИМпST и ИМбпST по скорой медицинской помощи из г. Рязани или направленные из первичных сосудистых центров Рязанской области в период с 01.01.2016г по 01.09.2019г.

Диагноз установлен на основании Четвертого УОИМ [62]. Всем пациентам при поступлении проведена КАГ методом Селдингера через лучевой или бедренный доступ, по результатам которой выделены 2 группы пациентов.

Критерием включения пациентов в I группу (ИМБОКА) были данные КАГ, при которой выявлялось сужение КА до 50% или отсутствие стеноза: в 67 (65%) случаях данных за атеросклеротическое поражение коронарного русла не обнаружено, у 36 больных (35%) выявлен стеноз КА до 50%.

Пациенты II группы (ИМОКА) имели обструктивное поражение КА (стеноз $\geq 50\%$) и в 100% случаев им было выполнено эндопротезирование инфаркт-связанной КА. Пациенты II группы подбирались методом копи-пара по отношению к I группе по следующим признакам: возраст, пол, диагноз при поступлении: ИМпST/ИМбпST, классификационная форма ИМ (Q-ИМ, не-Q-ИМ), ишемическому анамнезу (стенокардия, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), ФП, хроническая сердечная недостаточность (ХСН)) и факторам риска (артериальная гипертензия (АГ), курение, СД, ожирение, отягощенная наследственность) (табл. 2).

Таблица 2 – Клинико-демографическая характеристика больных с ИМБОКА и ИМОКА

Признак	ИМБОКА, (n = 103)	ИМОКА, (n = 103)
Диагноз при поступлении ИМпСТ, n (%)	56 (54,4)	56 (54,4)
Диагноз при поступлении ИМбпСТ, n (%)	47 (45,6)	47 (45,6)
Возраст ((M) (Q1; Q3)), лет	58,7 (48,6; 67,6)	58,3 (52,6; 63,8)
Мужчины, n (%)	58 (56,3)	58 (56,3)
Заключительный клинический диагноз		
Q ИМ, n (%)	45 (43,7)	52 (50,5)
Не Q ИМ, n (%)	58 (56,3)	51 (49,5)
Ишемический анамнез		
Стенокардия напряжения, n (%)	50 (48,5)	44 (42,7)
ПИКС, n (%)	16 (15,5)	13 (12,6)
ФП, n (%)	12 (11,7)	10 (9,7)
ХСН, n (%)	10 (9,7)	10 (9,7)
Факторы риска		
АГ, n (%)	84 (81,6)	79 (76,7)
Курение, n (%)	31 (30,1)	42 (40,8)
СД, n (%)	17 (16,5)	22 (21,4)
Ожирение, n (%)	31 (30,1)	33 (32,0)
Отягощенная наследственность, n (%)	28 (27,2)	40 (38,8)

Примечание: уровень статистической значимости (p), во всех случаях >0,05

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

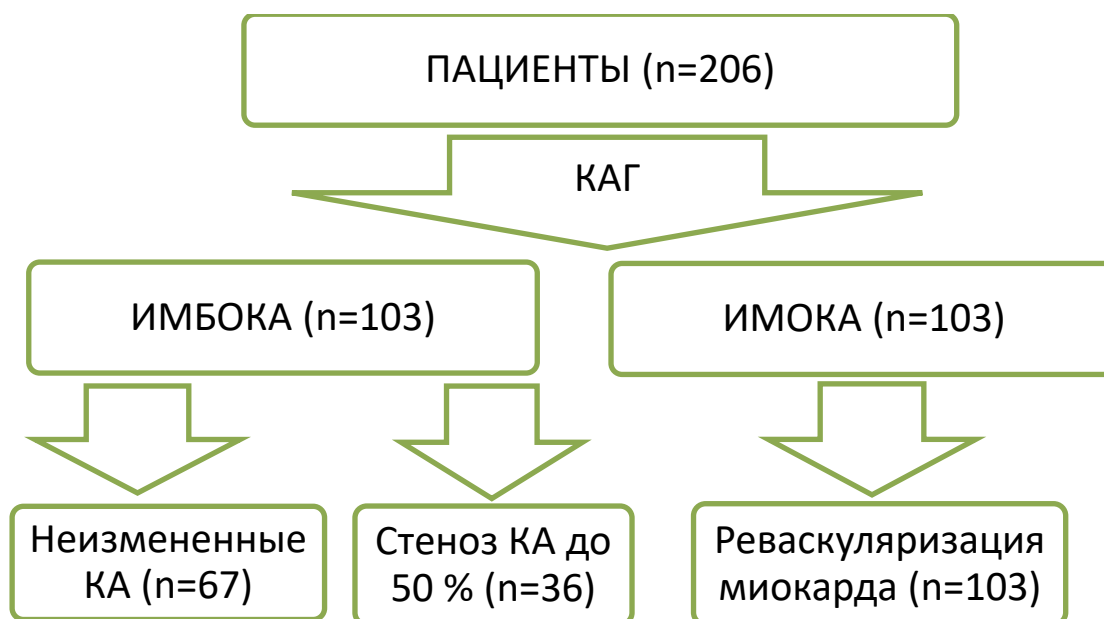


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Информация о возрасте и поле пациентов, основном заболевании и его осложнениях, фоновых и сопутствующих заболеваниях, результатах проведенных обследований, назначенной медикаментозной терапии во время стационарного лечения и рекомендуемой при выписке были получены из медицинских карт пациентов и внесены в разработанную «Карту больного, включенного в исследование». После чего данные вносились в электронную базу и конвертировалась в таблицы программы Microsoft Excel.

Исследование состояло из трех последовательных этапов, которые представлены на рисунке 2.

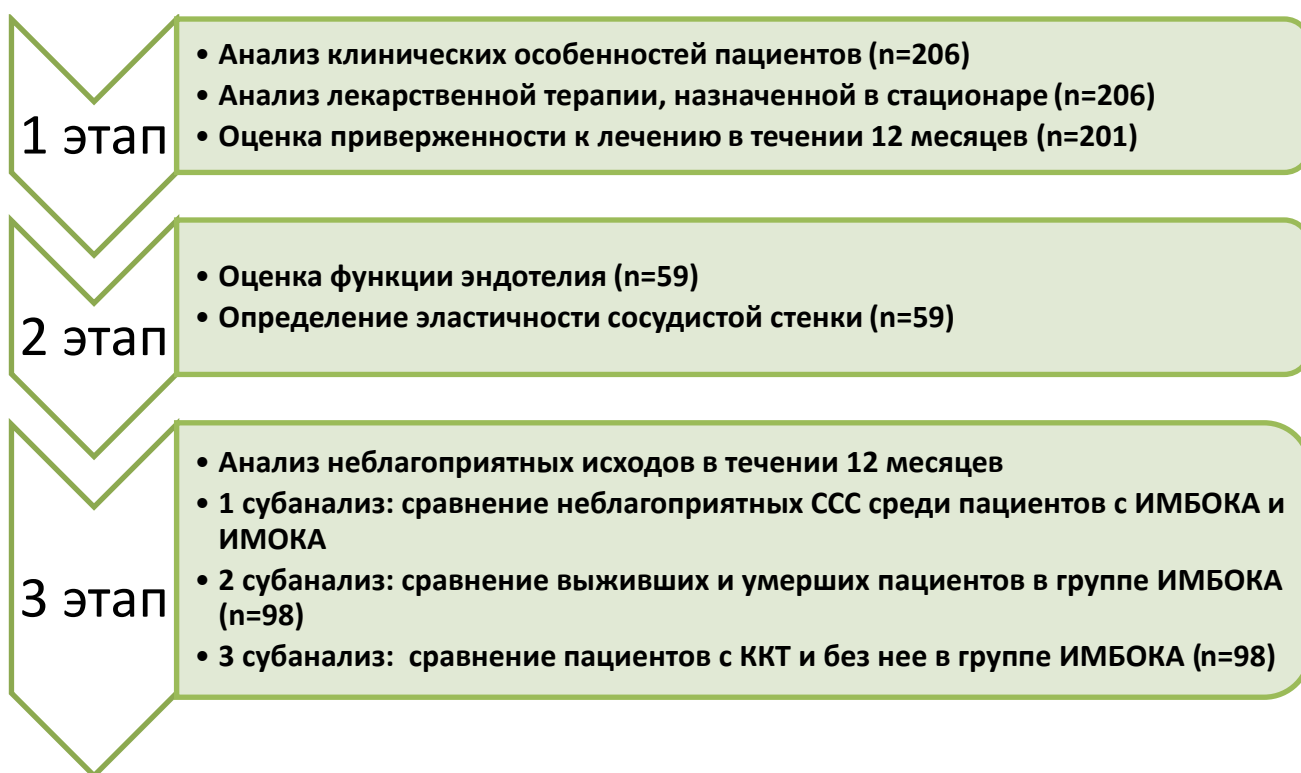


Рисунок 2 – Схема исследования

Первый этап нашей работы предусматривал сравнительный анализ клинических особенностей и медикаментозной терапии пациентов с ИМБОКА и ИМОКА. Сравнительный анализ проводился по параметрам, не входившим в критерии подбора II группы пациентов. Признаки, по которым подбиралась II группа, не определяли клинические особенности пациентов. Учитывая, что пациенты группы ИМОКА подбирались по методу копи-пара относительно пациентов с ИМБОКА по возрастно-половым характеристикам и диагнозу при поступлении: ИМпST/ИМбпST, то вышеописанные параметры оценивались изолированно внутри группы ИМБОКА.

Объектом исследования являлись все пациенты с ИМ, включенные в исследование (n=206). Предмет изучения – возрастно-половая структура, основные жалобы при поступлении в стационар, данные первичного физикального обследования (уровень САД и диастолического артериального давления (ДАД), частота сердечных сокращений (ЧСС), проявления острой левожелудочковой/правожелудочковой недостаточности), результаты

инструментальных/лабораторных методов исследования и частота назначения основных групп лекарственных препаратов, применяемых для лечения ИМ.

Первичной документацией служила «Карта больного, включенного в исследование».

На первом этапе оценивалась регулярно принимаемая терапия, а также соответствие назначаемой и получаемой в действительности лекарственной терапии пациентами в течение 12 месяцев после перенесенного ИМ. Сбор данных осуществлялся через 12 месяцев после перенесенного ИМ при повторном приеме для пациентов из Рязани и посредством телефонной связи с пациентами из удаленных районов Рязанской области, не имеющих возможность приехать на прием. Приверженность к приему лекарственных препаратов среди умерших пациентов анализировались при опросе ближайших родственников. При сравнении приверженности к лечению пациентов с обструктивным и необструктивным поражением КА в течение 12 месяцев учитывалась частота назначения лекарственных препаратов пациентам исследуемых групп по данным выписного эпикриза.

Объектом исследования в этом субанализе являлись все пациенты (n=206), предметом изучения – частота назначения основных групп лекарственных препаратов, используемых в лечении ИМ, и частота применения основных групп лекарственных препаратов, через 12 месяцев после перенесенного ИМ. Первичной документацией служила «Карта больного, включенного в исследование».

На втором этапе исследования проведена оценка ЭФ и эластичности сосудистой стенки, которая изучалась у 59 пациентов. Первоначально из общей выборки (n=206) методом случайных чисел была сформирована меньшая выборка (n=59): 34 пациента из первой группы, 25 – из второй. Пациенты двух групп, у которых оценивалось состояние сосудистой стенки, были репрезентативны между собой по основным клинико-демографическим показателям и частоте приема основных групп лекарственных препаратов (табл. 3).

Таблица 3 – Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп пациентов

Параметры	ИМБОКА	ИМОКА
N	34	25
Возраст, M (Q1; Q3), лет	58,6 (48,5; 67,7)	59,7 (53,2; 66,6)
Мужчины, n (%)	23 (67,6)	13 (52,0)
Клинический диагноз при поступлении		
ИМпСТ на ЭКГ, n (%)	22 (64,7)	13 (52,0)
ИМбпСТ на ЭКГ, n (%)	12 (35,3)	12 (48,0)
Заключительный клинический диагноз		
ИМ с формированием зубца Q, n (%)	15 (44,1)	13 (52,0)
ИМ без формирования зубца Q, n (%)	19 (55,9)	12 (48,0)
Ишемический анамнез		
Стенокардия напряжения, n (%)	16 (47,1)	8 (32,0)
ПИКС, n (%)	5 (14,7)	4 (16,0)
ФП, n (%)	8 (23,5)	2 (8,0)
ХСН, n (%)	5 (14,7)	1 (4,0)
Факторы риска		
АГ, n (%)	27 (79,4)	20 (80,0)
Курение, n (%)	13 (38,2)	12 (48,0)
СД, n (%)	7 (20,6)	4 (16,0)
Ожирение, n (%)	12 (35,3)	4 (16,0)
Отягощенная наследственность, n (%)	7 (20,6)	8 (32,0)
Принимаемые лекарственные препараты		
Статины, n (%)	29 (85,2)	23 (92,0)
ИАПФ/сартаны, n (%)	25 (73,5)	22 (88,0)
БАБ, n (%)	23 (67,6)	18 (72)
АСК, n (%)	24 (70,6)	25 (100)

Примечание: уровень статистической значимости (p), за исключением АСК, во всех случаях >0,05

Во время госпитализации, в течение 5 суток после установления диагноза ИМ, данным пациентам проводилась окклюзионная проба для оценки ЭФ методом фотоплетизмографии и контурный анализ пульсовой волны (КАПВ) для изучения эластических свойств артериальной стенки на аппаратно-программном комплексе Ангиоскан-01 (фирма изготовитель: ООО «Ангиоскан - электроникс», страна производитель: Россия) [21].

Объектом исследования в этом анализе являлась репрезентативная выборка пациентов с ИМБОКА и ИМОКА, предметом изучения – ЭФ и эластичность сосудистой стенки. Всеми пациентами, отобранными для этого направления нашего исследования, было подписано информированное согласие с внесением полученных результатов в «Карту больного, включенного в исследование».

На третьем этапе нашего исследования проведен анализ неблагоприятных исходов у пациентов двух групп в течение года после перенесенного ИМ. Проведен анализ частоты встречаемости внутригоспитальной летальности, летальности от всех причин в течение 12 месяцев и ККТ, включающей в себя следующие показатели: летальность, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт. Сбор данных осуществлялся через 12 месяцев после перенесенного ИМ при повторном приеме для пациентов из Рязани и посредством телефонной связи с пациентами из удаленных районов Рязанской области, не имеющих возможность приехать на прием (n=7). После чего, в «Карту больного, включенного в исследование», вносился жизненный статус пациентов (жив/умер), сведения о перенесенных ими за 12 месяцев случаях повторного нефатального ИМ и нефатального инсульта. В случае смерти пациента также вносились данные о дате смерти и ее причинах со слов родственников или других лиц.

Объект исследования - все пациенты, включенные в исследование, предмет изучения – жизненный статус пациента, случаи повторного нефатального ИМ, нефатального инсульта. Первичной документацией служила «Карта больного, включенного в исследование».

Данный анализ включал в себя три субанализа:

1) сравнение неблагоприятных ССС среди пациентов с ИМБОКА и ИМОКА, подвергшихся реваскуляризации миокарда;

2) сравнение группы выживших пациентов и пациентов, умерших от всех причин в группе ИМБОКА и определение факторов, оказывающих влияние на летальный исход;

3) сравнение группы пациентов имеющую ККТ в течении 12 месяцев и не имеющих ККТ в группе ИМБОКА и определение факторов, оказывающих влияние на неблагоприятный прогноз.

2.2. Материалы исследования

При сравнительной оценке клинических особенностей пациентов с ИМБОКА и ИМОКА на основании данных медицинских карт проанализирована частота встречаемости основных жалоб пациентов при поступлении в стационар: ангинозная боль, одышка и сердцебиение. Проведена оценка данных первичного физикального обследования (уровня САД/ДАД, ЧСС, признаков острой сердечной недостаточности (табл. 4)), результатов инструментальных и лабораторных методов исследования, входящих в обязательный перечень обследований при ИМ [37,60].

Таблица 4 – Классификация острой сердечной недостаточности при ИМ по Killip

Класс	Признаки
I	Нет признаков сердечной недостаточности
II	III тон, влажные хрипы в нижних отделах лёгких
III	Отёк лёгких, влажные хрипы выше углов лопаток
IV	Кардиогенный шок

Оценка частоты назначения групп лекарственных препаратов проводилась в соответствии с классами рекомендаций, указанными в клинических рекомендациях по ведению пациентов с острым ИМпST 2017г и пациентов с ОКС без стойкого подъема сегмента ST 2015г [37,60], которые были основополагающими документами для практического врача на момент включения пациентов в исследование. В рамках нашего исследования учитывались противопоказания к

назначению лекарственных препаратов, указанных в инструкциях. Тромболитическая терапия (ТЛТ), как первый этап фармакоинвазивной стратегии у больных с ИМпСТ, на догоспитальном этапе и в первичных сосудистых центрах проводилась в течение 12 часов после манифестации симптомов, с учетом невозможности проведения первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в течение 120 мин с момента постановки диагноза ИМпСТ. Абсолютными противопоказаниями к проведению ТЛТ явились: геморрагический инсульт или инсульт неизвестного происхождения любой давности, ишемический инсульт в предыдущие 6 месяцев, травма или опухоли головного мозга, артериовенозная мальформация, большая травма/операция/травма головы в течение предыдущего месяца, желудочно-кишечное кровотечение в течение предыдущего месяца, периодические кровотечения (исключая менструальные), диссекция аорты, пункции в течении суток (биопсия печени, люмбальная пункция). К относительным противопоказаниям отнесены: транзиторная ишемическая атака в течение предыдущих 6 месяцев, прием оральных антикоагулянтов (ОАК), беременность или 1 неделя после родов, резистентная гипертония (САД >180 мм рт.ст. и/или ДАД >110 мм рт.ст.), тяжелое заболевание печени, инфекционный эндокардит, обострение язвенной болезни, продолжительная или травматичная реанимация [37]. В рамках нашего исследования противопоказаниями к назначению для БАБ считались: артериальная гипотензия (АД <100/60 мм.рт.ст.), ЧСС менее 55 ударов в минуту, бронхиальная астма, обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), спазм КА; для ИАПФ/сартанов: беременность, артериальная гипотензия (АД <100/60 мм.рт.ст.); для статинов: повышение активности печеночных ферментов более, чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы для данной лаборатории повышение, а именно – аланинаминотрансферазы (АЛТ) для мужчин >123 е/л, для женщин – >93 е/л, АСТ для мужчин >105 е/л, для женщин – >93 е/л, беременность. Для ААТ – активное желудочно-кишечное кровотечение, обострение язвенной болезни желудка/двенадцатиперстной кишки. ОАК при ФП назначались после оценки риска развития инсульта и системных тромбоэмболий

по шкале CHA₂-DS₂-VASc (табл.5) [43,64,65,72,75,81,83,114,117] и оценки риска кровотечений по шкале HAS-BLED (табл.6) [98,103,117].

Таблица 5 – Шкала CHA₂-DS₂-VASc

Фактор риска	Баллы
Застойная сердечная недостаточность или фракция выброса ЛЖ ≤40%	1
Гипертония	1
Возраст ≥ 75	2
СД	1
Перенесенные инсульт/преходящая ишемическая атака / системная тромбоэмболия	2
Заболевание сосудов*	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1

*Примечание: * - инфаркт миокарда в анамнезе, заболевание периферических артерий, атеросклеротическая бляшка в аорте [14]*

Таблица 6 – Шкала HAS-BLED

Фактор риска	Баллы
Артериальная гипертония	1
Нарушение функции печени или почек (по 1 баллу)	2
Инсульт в анамнезе	1
Кровотечение в анамнезе	1
Лабильное международное нормализованное отношение	1
Возраст ≥ 65 лет	1
Прием некоторых лекарств или алкоголя (по 1 баллу)	2

Противопоказаниями для назначения ОАК в рамках нашего исследования считались: тяжелые заболевания печени и почек, беременность, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, активное кровотечение. Индивидуальной непереносимости всех групп лекарственных препаратов у пациентов выявлено не было.

Частота назначения АК недигидропиридинового и дигидропиридинового ряда, диуретиков, антагонистов альдостероновых рецепторов (ААР), пролонгированных нитратов рассчитывалась от общего количества пациентов исследуемых групп, без учета противопоказаний к их назначению.

Сравнительная оценка медикаментозной терапии между ИМБОКА и ИМОКА изначально анализировалась по частоте назначения групп лекарственных препаратов к общему числу пациентов, без учета противопоказаний к их назначению. В дальнейшем частота назначения групп лекарственных препаратов оценивалась как отношение числа пациентов, которым была назначена группа лекарственных препаратов, к числу пациентов, которым данная группа лекарственных препаратов могла быть назначена, учитывая отсутствие противопоказаний.

В дальнейшем проводился анализ принимаемой медикаментозной терапии, а также соответствие назначаемой при выписке и принимаемой терапии по каждому классу лекарственных препаратов в течении года у выписанных пациентов исследуемых групп.

Через 12 месяцев удалось установить связь с 95 пациентами из 100 выписанных (95 %) в группе ИМБОКА, в группе ИМОКА с 98 (100 %) из 98 выписанных больных. Анализ получаемой в действительности медикаментозной терапии у пациентов с ИМ проводился нами непосредственно по факту регулярного приема лекарственного препарата, назначенного врачом стационара, без учета пропуска в приеме, изменения дозы, а также режима приема препаратов. Межгрупповая замена ИАПФ и сартанами не учитывалась и рассчитывалась в пределах одной группы лекарственных препаратов.

При анализе принимаемой медикаментозной терапии нами оценивался регулярный прием всех классов рекомендованных лекарственных препаратов в течении 12 месяцев, как отношение числа пациентов, регулярно принимающих медикаментозную терапию (по рекомендации врача стационара при выписке, врача амбулаторного звена или в более редких случаях – в результате самолечения) к общему числу выписанных пациентов.

При оценке приверженности к лечению оценивалась частота регулярного приема пациентами лекарственных препаратов в течении года и сопоставлялась с частотой назначения групп лекарственных препаратов, рекомендуемых при выписке из стационара.

На втором этапе нашего исследования по изучению ЭФ и эластичности сосудистой стенки методом случайных чисел была сформирована выборка пациентов с ИМ (n=59): 34 пациента – с ИМБОКА, 25 – с ИМОКА. Всем пациентам была предоставлена необходимая информация о планируемом исследовании и подписано информированное согласие. Во время госпитализации, в течение 5 суток после установления диагноза ИМ, данным пациентам проводилась окклюзионная проба для оценки ЭФ методом фотоплетизмографии и КАПВ для определения эластических свойств сосудистой стенки. Исследование проводилось по стандартной методике: в теплой, тихой, затемненной комнате в утренние часы, натощак, после 10-15-минутного отдыха пациента, в положении сидя после предварительного измерения артериального давления стандартным осциллометрическим методом. При проведении окклюзионной пробы на концевые фаланги указательных пальцев обеих рук, находящихся на уровне сердца, устанавливались светодиодные датчики: датчик канала №1 на палец правой руки, №2 - левой руки. Регистрировался исходный сигнал пульсовых волн, после чего проводилась окклюзия правой плечевой артерии посредством надува манжеты тонометра до давления выше 50 мм рт. ст. исходного систолического, в течение 5 минут.

Далее давление в манжете уменьшали, и в течение 3 минут после окклюзии регистрировали пульсовые волны объема. Проводилась оценка увеличения амплитуды сигнала с указательного пальца правой руки, где проводилась окклюзия. Индекс окклюзии по амплитуде (ИОА) рассчитывался с поправками на сигнал от канала №2, который являлся контрольным. Пороговое значение данного показателя равно 2,0 и более, свидетельствует о сохраненной ЭФ на уровне мелких резистивных артерий и артериол. С физиологических позиций ИОА характеризует увеличение кровенаполнения артерий в ответ на выработку монооксида азота после проведенной окклюзии. Для оценки ЭФ на уровне средних артерий мышечного типа определялся индекс окклюзии с запаздыванием по фазе (сдвиг фаз), его норма – 10 мс и более. В основе расчета данного показателя лежит замедление скорости распространения пульсовой волны дистальнее места окклюзии (артерии среднего

калибра) за счет снижения тонуса гладкомышечных элементов сосудистой стенки под действием монооксида азота.

При проведении КАПВ после измерения артериального давления на концевую фалангу указательного пальца правой руки устанавливался оптический датчик канала №1. Для оценки эластических свойств артериальной стенки оценивался индекс аугментации (AIp), как интегральный показатель жесткости артериальной стенки, отображающий вклад поздней систолической волны в пульсовое артериальное давление и позволяющий количественно оценить тип кривой пульсовой волны. При высокой жесткости сосудистой стенки растет скорость пульсовой волны и AIp имеет положительные значения (тип А или тип В пульсовой волны). При сохраненной эластичности артериальной стенки AIp имеет отрицательное значение (тип С пульсовой волны). Для получения сравнимых значений использовался расчетный AIp, приведенный к пульсу 75 ударов в минуту (AIp75).

На третьем этапе исследования по изучению частоты развития неблагоприятных исходов у пациентов двух групп, изначально нами проведена сравнительная оценка показателя внутригоспитальной летальности. В дальнейшем, в течение года после перенесенного ИМ, нами были получены данные о жизненном статусе у 97,6 % (201) пациентов и проведен сравнительный анализ по частоте встречаемости годовой летальности и ККТ между пациентами с ИМБОКА и ИМОКА. В ходе субанализа пациенты группы ИМБОКА были разделены на следующие сравниваемые группы: выжившие и умершие, а также не имеющие ККТ и с зарегистрированной ККТ в течение всего периода наблюдения. Анализируемые группы сравнивались по клиническо-демографическим, лабораторно-инструментальным параметрам и регулярно принимаемой медикаментозной терапии с целью выявления факторов, оказывающих влияние на прогноз.

2.3. Этические аспекты исследования

Исследование было выполнено в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской

Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом. У пациентов было получено письменное информированное согласие.

2.4. Статистическая обработка материала

Полученные данные обрабатывались в программах для Windows: Microsoft Word 2016, Microsoft Excel 2016. Статистическая обработка данных осуществлялась посредством пакета программ IBM SPSS Statistics 10.0.

При анализе распределения исследуемых признаков использовались критерии Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка, Лиллиефорса [26]. Если для указанных критериев значение $p > 0,05$, то распределение признака считалось нормальным, если значение p для любого из перечисленных критериев было меньше $< 0,05$, то распределение исследуемого признака считалось отличным от нормального.

Качественные характеристики выражены в абсолютных значениях и процентах от общего количества пациентов в группе (n (%)). При их сравнительном анализе в двух несвязанных группах статистический уровень значимости (p) оценивался по показателю хи-квадрата Пирсона с использованием построения таблиц сопряженности. В случае, когда значения хотя бы одного из критериев составляли < 10 вносились поправки Йетса; при значениях < 5 рассчитывался точный критерий Фишера.

Средние значения количественных показателей при отличном от нормального распределения представлены в виде медианы (M), верхнего ($Q3$) и нижнего ($Q1$) квартилей. При сравнительном анализе двух независимых групп по количественным показателям, в случае распределения их отличного от нормального, p оценивался посредством теста Манна-Уитни. Статистически значимыми различия считались при значениях $p < 0,05$.

Частота развития ССС в течение всего периода наблюдения анализирована методом Каплана-Мейера с использованием цензурированных показателей. Для анализа неблагоприятных исходов использовалась регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса. Признаки, по которым были определены статистически значимые различия между исследуемыми группами пациентов,

первоначально включались в однофакторный регрессионный анализ, в дальнейшем – многофакторный. В случае подтверждения влияния фактора на время исхода, для него рассчитывался относительный риск и его 95% доверительный интервал. За статистически значимые принимались различия при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

3.1. Возрастно-половые характеристики и клинические особенности

По результатам нашего исследования медиана возраста пациентов с ИМБОКА составила 58,7 лет (48,6; 67,6). Основную часть составляют пациенты пожилого (60-74 года) и среднего (45-59 лет) возрастных групп: 37,9 % и 34,0 % соответственно. Промежуточную позицию занимают пациенты молодого возраста (18-44 года) – 19 (18,4 %). Меньшую часть составляют пациенты старческого возраста (75-90 лет) и из категории долголетия (старше 90 лет): 9 (8,7 %) и 1 (1,0 %) пациент соответственно.

Из 103 пациентов с ИМБОКА, преобладающими являются лица мужского пола – 58 (56,3 %).

Распределение пациентов с ИМБОКА по возрастным категориям и полу представлено на рисунке 3, 4.

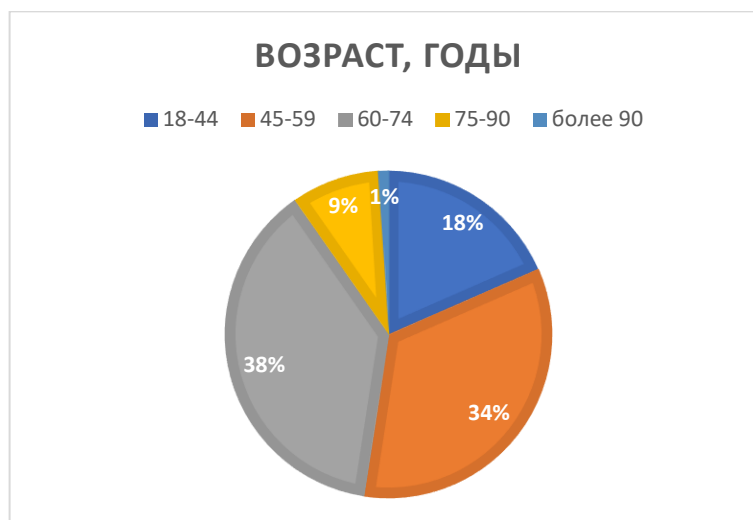


Рисунок 3 – Распределение пациентов с ИМБОКА по возрастным категориям



Рисунок 4 – Распределение пациентов с ИМБОКА по гендерным особенностям

При анализе клинических особенностей больных I и II групп обращает на себя внимание высокая встречаемость типичной ангинозной боли, причем в группе ИМБОКА ангинозная боль имела место у 94 (91,3%) пациентов, что не имеет статистически значимых различий с группой ИМОКА, где на боли в сердце предъявляли жалобы 96 пациентов (93,2 %) ($p=0,40$).

Жалобы на одышку и сердцебиение в сравниваемых группах встречались также с сопоставимой частотой: $p=0,86$; $p=0,18$.

Более подробные данные о частоте встречаемости жалоб пациентов сравниваемых групп представлены на рисунке 5.

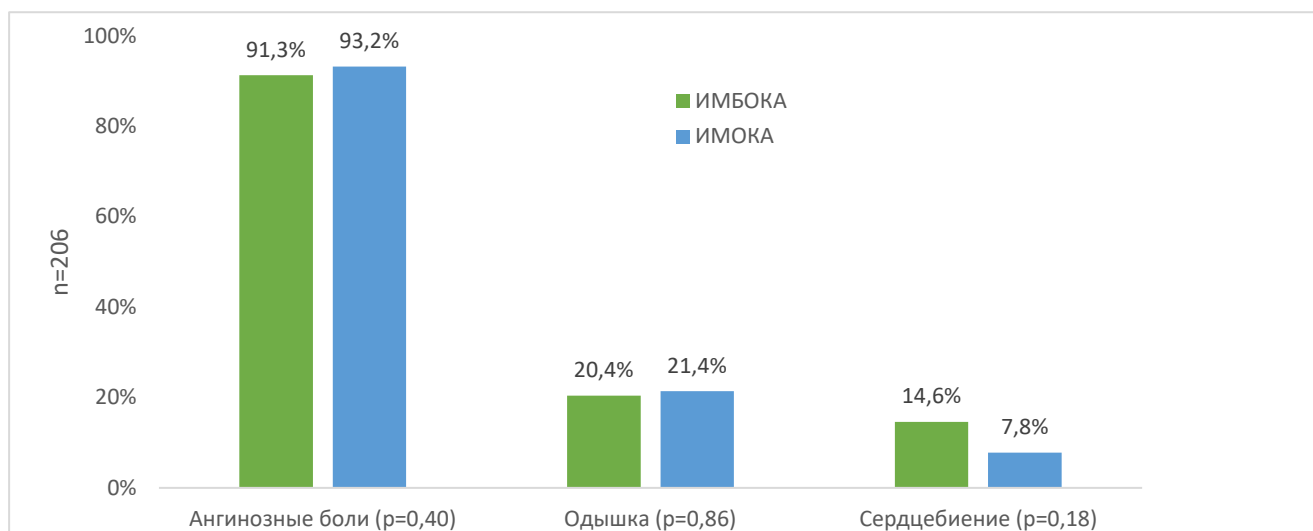


Рисунок 5 – Частота встречаемости основных жалоб пациентов в сравниваемых группах

При сравнительном анализе других показателей, полученных при объективном осмотре и оценивающих клиническое состояние пациентов, обращает на себя внимание одинаковая частота встречаемости признаков острой левожелудочковой недостаточности у пациентов I и II групп ($p > 0,05$) и правожелудочковой недостаточности (отеки нижних конечностей, увеличение размеров печени) ($p = 0,78$).

Более подробный сравнительный анализ частоты встречаемости признаков сердечной недостаточности у пациентов сравниваемых групп представлен на рисунке 6.

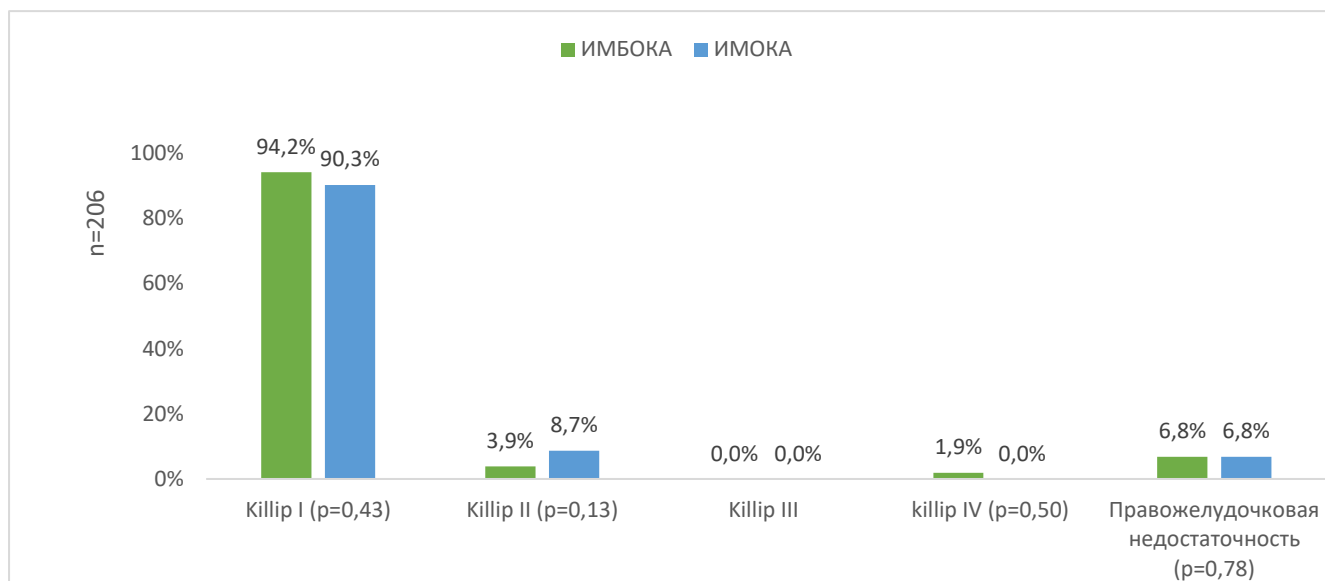


Рисунок 6 – Частота встречаемости признаков сердечной недостаточности у пациентов сравниваемых групп

При осмотре пациентов было выявлено, что в группе ИМБОКА у 55 (55,4 %) пациентов уровень САД был ≥ 140 мм.рт.ст., в группе ИМОКА у 57 (55,3 %), что не имеет значимых различий ($p=0,78$). Уровень ДАД ≥ 90 мм.рт.ст. имел место у 42 (40,8 %) пациентов I группы против 48 (46,6 %) II группы ($p=0,34$). ЧСС составляла более 60 ударов в минуту 93 (90,3 %) у пациентов с ИМБОКА и у 84 (81,6 %) – в сопоставимой группе, что также не имело статистически значимых различий ($p=0,07$).

Медиана с верхним и нижним квартилями таких показателей гемодинамики, как САД и ДАД в группе ИМБОКА значимо не отличается от группы ИМОКА ($p=0,52$; $p=0,15$). По значениям ЧСС и частоты дыхательных движений у пациентов I и II групп значимых различий также не выявлено ($p=0,16$; $p=0,07$).

Сравнение показателей гемодинамики у пациентов анализируемых групп представлено в таблице 7.

Таблица 7 – Сравнение показателей гемодинамики в изучаемых группах при поступлении в стационар

Показатель	ИМБОКА (n = 103)	ИМОКА (n = 103)	p
САД, мм рт.ст.	140,0 (120,0; 158,0)	140,0 (125,0; 160,0)	0,52
ДАД, мм рт.ст.	80,0 (75,0; 90,0)	80,0 (80,0; 90,0)	0,15
ЧСС, ударов в минуту	74 (66,0; 83,0)	72 (63,0; 80,0)	0,16
ЧДД в минуту	16 (16; 18)	16 (16; 17)	0,07

Примечание: ЧДД – частота дыхательных движений.
Данные представлены в виде Me (25%; 75%)

3.2. Данные инструментальных методов обследования

В группе ИМБОКА при поступлении большей части пациентов - 56 (54,4 %) был установлен диагноз ИМпST и меньшей – ИМбпST: 47 (45,6 %).

Внутригрупповое распределение в зависимости от типа ИМ по ЭКГ критериям представлено на рисунке 7.

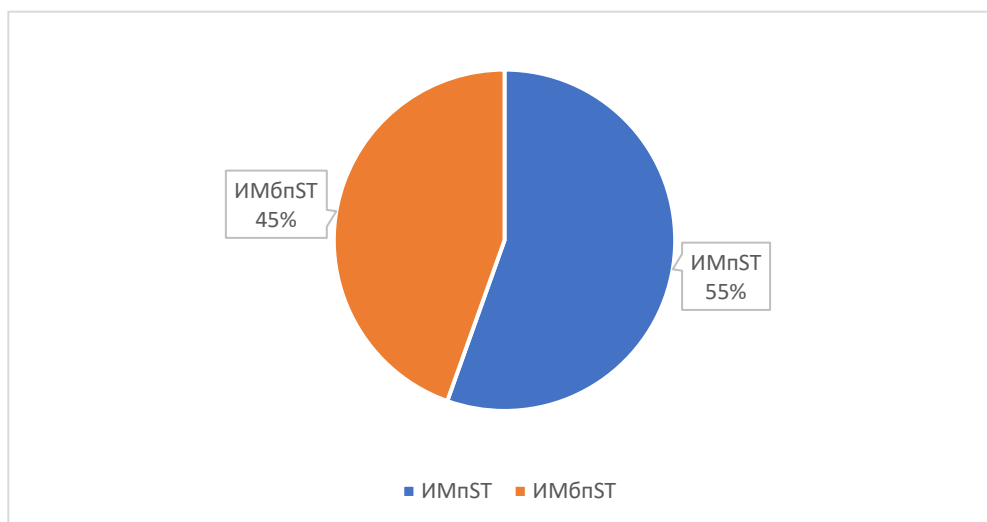


Рисунок 7 – Распределение типов ИМ по ЭКГ критериям в группе ИМБОКА

При сравнительном анализе локализации ИМ по ЭКГ критериям получены следующие результаты: в группе ИМБОКА статистически значимо чаще выявлялась локализация ИМ по передней - боковой стенке ЛЖ: у 13 (12,6 %) пациентов в сопоставлении с 4 (3,9 %) пациентами при обструктивном поражении

КА ($p=0,02$) и реже определялась локализация ИМ по нижней стенке ЛЖ в сравнении со II группой: 25 (24,5 %) и 40 (38,9 %) соответственно ($p=0,02$).

Следует отметить, что у больных I группы значимо чаще встречалась неуточненная локализация ИМ, верифицированного по динамике уровня тропонина крови: у 7 (6,8 %) пациентов против 1 (1,0 %) во II группе ($p=0,03$). По другим локализациям различия не выявлены ($p>0,05$).

Более детальные результаты распределения локализации ИМ по ЭКГ критериям в сравниваемых группах представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Локализация ИМ по ЭКГ критериям

Локализация, n (%)	Группа ИМБОКА	Группа ИМОКА	p
Передний	54 (52,4)	55 (53,4)	0,89
Передний-боковой	13 (12,6)	4 (3,9)	0,02
Нижний	25 (24,3)	40 (38,9)	0,02
Задний	2 (1,9)	3 (2,9)	0,50
Неуточненный	7 (6,8)	1 (1,0)	0,03
Циркулярный	2 (2,0)	0	0,25

Впервые зарегистрированная полная БЛНПГ при поступлении выявлена у 2 пациентов (2,9%) I группы, в группе ИМОКА – у одного (1%) пациента ($p=0,50$). При анализе нарушений ритма в группе ИМБОКА впервые зарегистрированный пароксизм ФП/трепетания предсердий наблюдался у 4 (3,9%) пациентов; во II группе – у 2 (2,0%) пациентов ($p=0,34$). Следует отметить, что в группе ИМБОКА у 3 (2,9%) пациентов при поступлении на ЭКГ отмечался пароксизм тахикардии с широкими комплексами QRS, в то время как в группе ИМОКА подобные нарушения ритма не регистрировались ($p=0,12$).

Из 103 пациентов в группе ИМБОКА только 100 (97,1 %) пациентам было проведено ЭХО-КГ, в группе ИМОКА в 100 % случаев.

Для оценки систолической функции (СФ) ЛЖ использовался показатель ФВ. Сохраненная СФ ЛЖ (ФВ >55 %), а также и незначительно сниженная СФ ЛЖ (ФВ

45 - 54 %) имели место одинаково часто среди пациентов изучаемых групп ($p > 0,05$). Умеренное снижение СФ (ФВ 30 – 44 %) значительно чаще встречалось в группе ИМОКА в сопоставлении с ИМБОКА ($p = 0,01$). Значительно сниженная СФ (ФВ < 30 %) имела место только у 1 (1,0 %) пациента в I группе и не регистрировалась во II ($p = 0,49$).

На рисунке 8 представлен более детальный сравнительный анализ значений ФВ в исследуемых группах.

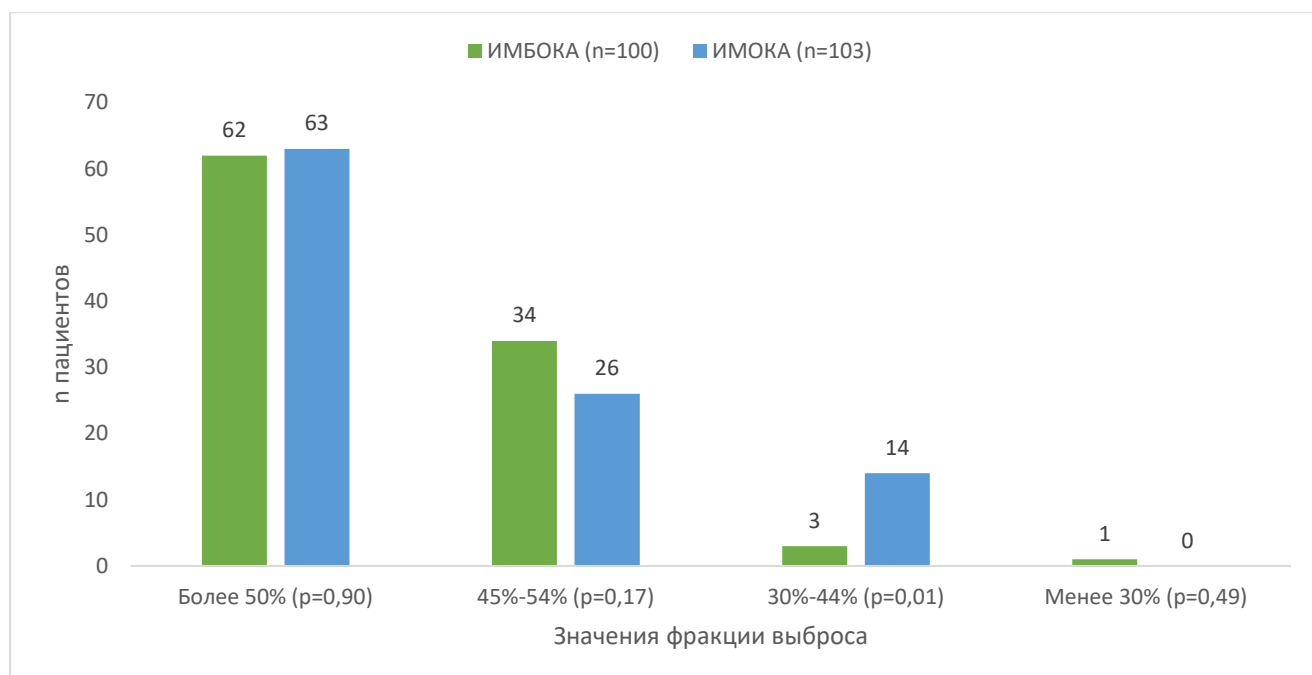


Рисунок 8 – Сравнительный анализ значений ФВ в исследуемых группах

Диастолическая дисфункция миокарда была зафиксирована у 63 (63,0 %) пациентов с ИМБОКА и 75 (72,8 %) при обструктивном поражении КА ($p = 0,13$).

Дилатация левого предсердия (ЛП) (размеры ЛП более 3,6 см) имела место у 74 (74,0 %) пациентов с ИМБОКА и 76 (73,8 %) с ИМОКА, что не имеет статистически значимых различий ($p = 0,97$). Конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ был увеличен (более 5,5 см) у 30 (30,0 %) пациентов I группы и у 32 (31,1 %) II группы ($p = 0,87$). Конечный систолический размер (КСР) ЛЖ был увеличен (более 3,5 см) у 44 (44,0 %) пациентов против 41 (39,8 %) соответственно, что также не имеет значимых различий ($p = 0,54$).

При определении зон нарушения локальной сократимости миокарда статистически значимых различий в исследуемых группах пациентов не получено, для всех сопоставлений ($p > 0,05$).

Основные показатели ЭХО-КГ представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Данные ЭХО-КГ в изучаемых группах

Параметры	ИМБОКА (n = 100)	ИМОКА (n = 103)	p
ФВ ЛЖ, %	58 (52; 62)	59 (49,5; 63)	0,82
КДР ЛЖ, см	5,4 (5,1; 5,6)	5,3 (4,9; 5,7)	0,51
КСР ЛЖ, см	3,7 (3,7; 4)	3,6 (3,6; 4,1)	0,55
Размер ЛП, см	3,9 (3,6; 4,3)	3,9 (3,6; 4,3)	0,73
Наличие зон гипокинезии, n (%)	65 (63,1)	56 (54,4)	0,2
Наличие зон акинезии, n (%)	16 (15,5)	24 (23,3)	0,2
Диастолическая дисфункция, n (%)	63 (61,1)	75 (72,8)	0,08

Данные представлены в виде Me (25%; 75%), если не указано иное

3.3. Результаты лабораторных методов обследования

При изучении результатов лабораторных методов исследования особое внимание уделялось сравнительному анализу количественных показателей биомаркеров некроза миокарда: высокочувствительного тропонина I и КФК-МВ в исследуемых группах. Установлено, что во II группе больных медиана с интерквартильным размахом уровня тропонина [2,8 (07;15,0)] значительно выше ($p=0,02$), чем в группе ИМБОКА [1,2 (0,1; 7,7)]. В тоже время по уровню другого биомаркера некроза миокарда, КФК-МВ, статистической разницы не получено: 61 (26; 159,5) е/л против 59 (24; 104) е/л соответственно ($p=0,22$).

Также оценка лабораторных показателей выявила статистически значимое повышение уровня общего ХС у пациентов с ИМОКА в сопоставлении с пациентами I группы ($p=0,04$) и ХС ЛПНП ($p=0,01$). По уровню других показателей липидного спектра крови значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

При изучении показателей общего анализа крови статистически значимые различия выявлены по уровню лейкоцитов с повышением их значений в группе ИМОКА ($p=0,02$), по уровню гемоглобина различий не выявлено ($p=0,66$).

По уровню общего билирубина, АСТ, АЛТ, креатинина и глюкозы крови натошак статистически значимых различий в сравниваемых группах не получено - для всех показателей $p > 0,05$.

В ходе нашей работы все количественные лабораторные показатели рассчитаны в виде медианы с верхним и нижним квартилями представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Сравнение лабораторных показателей обеих групп

Показатели ((M) (Q1; Q3))	Группа ИМБОКА	Группа ИМОКА	p
Тропонин I, нг/мл	1,2 (0,1; 7,7)	2,8 (0,7; 15,0)	0,02
КФК МВ, е/л	59 (24; 104)	61 (26; 159,5)	0,22
Гемоглобин, г/л	141 (129; 152)	143 (130,5; 151)	0,66
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	8,6 (7,4; 11)	10,3 (7,9; 12,7)	0,02
Общий билирубин, мкмоль/л	12 (8,8; 18,8)	11 (8,7; 15,2)	0,14
АСТ, е/л	50 (27,1; 102)	42 (27,7; 90,7)	0,91
АЛТ, е/л	33 (24; 56)	36,5 (24,5; 55,8)	0,71
Глюкоза крови натошак, ммоль/л	5,7 (5,1; 6,8)	5,8 (5,2; 7,1)	0,36
Креатинин, мкмоль/л	94 (80; 108)	93 (80,5; 103)	0,48
Общий ХС, ммоль/л	5,1 (4,4; 5,8)	5,6 (4,4; 6,2)	0,04
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,5 (2,1; 2,9)	2,9 (2,2; 3,5)	0,01
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 (1; 1,3)	1,2 (1; 1,4)	0,58
ТГ, ммоль/л	1,7 (1; 2,1)	1,4 (0,9; 2)	0,16

ГЛАВА 4. ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ЭЛАСТИЧНОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

По результатам окклюзионной пробы у больных с ИМБОКА значения ИОА менее 2,0 (свидетельствуют о наличии ЭД на уровне мелких резистивных артерий и артериол) регистрировались значимо реже, чем среди пациентов с ИМОКА ($p=0,04$). При оценке количественного показателя ИОА у пациентов обеих групп средние значения оказались ниже нормы, однако ИОА в группе ИМБОКА был выше ($p=0,02$).

При сравнении функционального состояния эндотелия на уровне артерий среднего калибра нарушения выявлены в обеих сравниваемых группах. Анализ величины показателя сдвига фаз между каналами показал уменьшение ее значений (<10 мс) у пациентов с ИМ, независимо от степени поражения КА атеросклеротическим процессом ($p=0,50$). По частоте встречаемости ЭД на уровне артерий среднего калибра статистически значимых различий в группе ИМБОКА и ИМОКА не получено ($p=0,64$).

Сравнительный анализ показателей состояния ЭФ на уровне артерий микроциркуляторного русла и среднего калибра в анализируемых группах представлен в таблице 11.

Таблица 11 – Сравнение показателей ИОА и сдвига фаз между каналами в исследуемых группах

Параметры	ИМБОКА	ИМОКА	p
N	34	25	-
ИОА, М (Q1; Q3)	1,7 (1,5; 2,3)	1,4 (1,2; 1,8)	0,02
Индекс окклюзии канал №1, М (Q1; Q3)	2,1 (1,8; 2,7)	1,6 (1,3; 2,1)	0,01
Индекс окклюзии канал №2, М (Q1; Q3)	1,2 (1,0; 1,4)	1,2 (1,0; 1,3)	0,90
Сдвиг фаз между каналами, мс, М (Q1; Q3)	-4,9 (-8,5; 0,3)	-5,7 (-8,6; -3,0)	0,50

Частота встречаемости ЭД у пациентов двух групп на уровне артерий микроциркуляторного русла и среднего калибра представлена на рисунке 9.

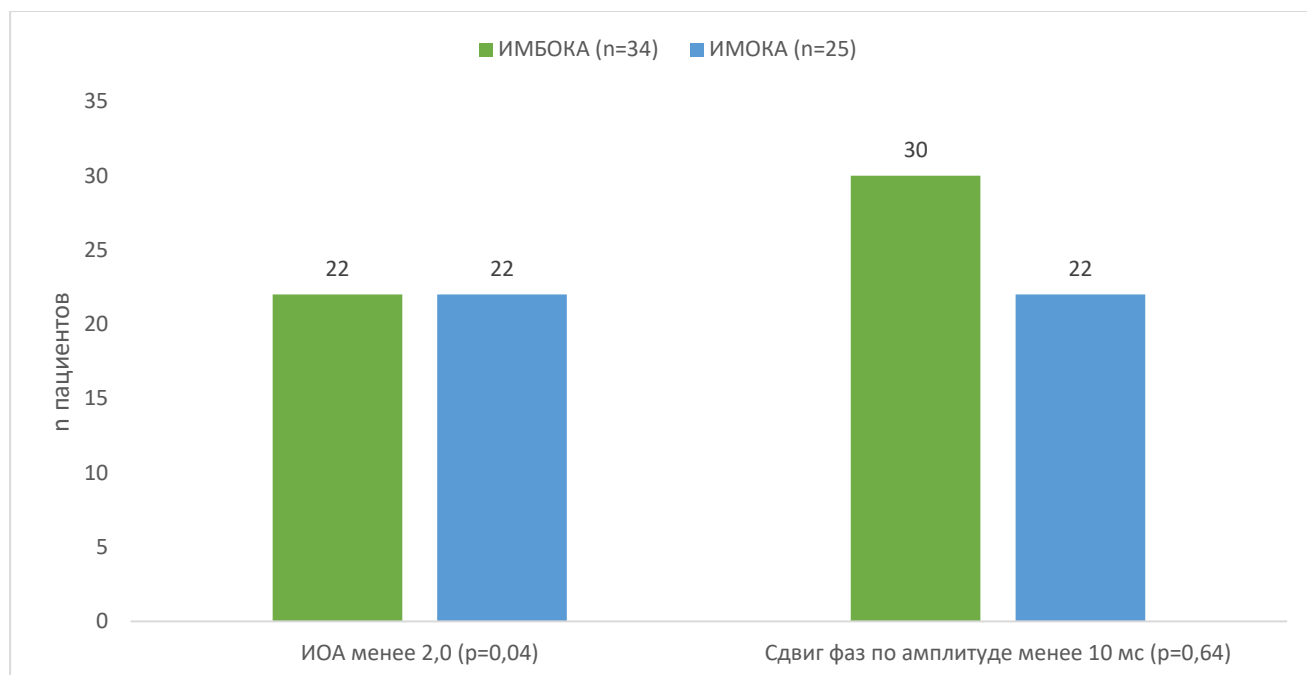


Рисунок 9 – Частота встречаемости ЭД на всех уровнях в анализируемых группах

При проведении КАПВ $AIp75$ оценивался как основной показатель эластичности сосудистой стенки. В исследуемых группах $AIp75$ имел средние положительные значения (что свидетельствует о снижении эластических свойств и увеличении жесткости сосудистой стенки) без статистически значимых различий ($p=0,06$). В большинстве случаев в обеих группах регистрировался тип А пульсовой волны: в 79,4 % и 92,0 % случаев соответственно. Тип С пульсовой волны регистрировался несколько реже: в 7 % случаев в I группе и в 2 % - во II группе. Показатели КАПВ представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Сравнение показателей КАПВ в исследуемых группах

Параметры	ИМБОКА	ИМОКА	p
N	34	25	-
$AIp75$, M (Q1; Q3)	12,5 (9,9; 17,9)	18,8 (12,9; 20,8)	0,06
Тип А пульсовой волны, n (%)	27 (79,4)	23 (92,0)	0,17
Тип В пульсовой волны, n (%)	0	0	-
Тип С пульсовой волны, n (%)	7 (20,6)	2 (8,0)	0,17

В группе ИМБОКА снижение эластичности сосудистой стенки встречалось значительно реже, чем при ИМОКА, где повышенная жесткость сосудистой стенки имела место в 100 % случаев ($p=0,03$).

Частота встречаемости ригидности сосудистой стенки в обеих группах представлена на рисунке 10.

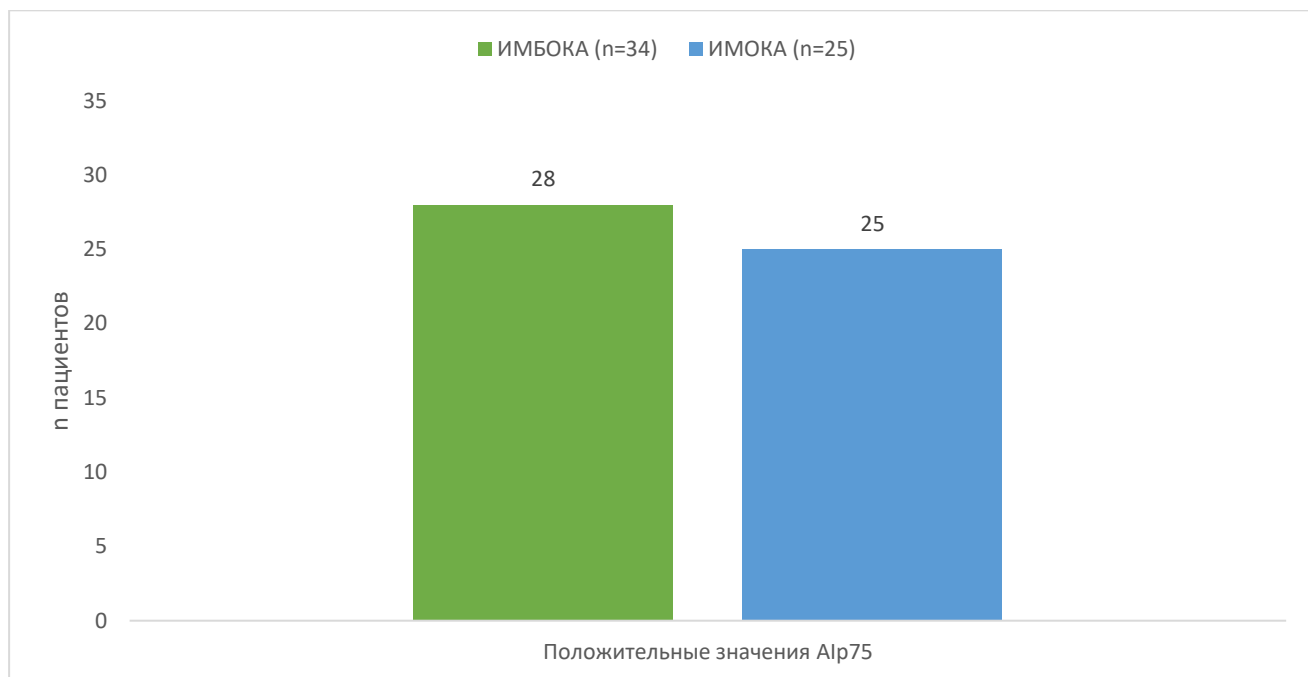


Рисунок 10 – Частота встречаемости ригидности сосудистой стенки в сравниваемых группах

ГЛАВА 5. МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

5.1. Анализ назначенного на стационарном этапе медикаментозного лечения

В ходе исследования изначально нами был проведен сравнительный анализ частоты назначения основных групп лекарственных препаратов среди пациентов с ИМБОКА и ИМОКА без учета противопоказаний к их назначению, в дальнейшем - с учетом противопоказаний.

ТЛТ, как первый этап фармакоинвазивной стратегии, у больных с ИМпСТ на догоспитальном этапе и в первичных сосудистых центрах проводилась в течение 12 часов после манифестации симптомов. Тромболитик вводился по рекомендованной схеме, в зависимости от выбранного препарата, у 19 (33,9 %) пациентов из 56 с первичным диагнозом ИМпСТ в группе ИМБОКА и у 19 (34,5 %) пациентов из 55 в группе ИМОКА, что не имеет статистически значимых различий ($p=0,95$).

В группе ИМБОКА 81 (78,6 %) пациенту были назначены БАБ (метопролол, карведилол, бисопролол). У 10 (9,7 %) пациентов выявлены противопоказания к назначению БАБ: у 2 (1,9 %) пациентов – вазоспазм, подтвержденный во время КАГ, у 3 пациентов (2,9 %) – бронхиальная астма, обострение ХОБЛ имело место у 1 (1,0 %) пациента, брадикардия (ЧСС менее 55 ударов в минуту) регистрировалась у 4 (3,9 %) пациентов. Среди них у 2 пациентов также отмечалась артериальная гипотония (АД <100/60 мм.рт.ст.). Необоснованно не были назначены БАБ 12 (11,7 %) пациентам. В группе ИМОКА БАБ были назначены 83 (80,6 %) пациентам. У 5 (4,9 %) были выявлены противопоказания: у 4 (3,9 %) ХОБЛ, у 1 (1,0 %) пациента брадикардия (ЧСС менее 55 ударов в минуту). Необоснованно не были назначены БАБ 15 (14,6 %) пациентам. По частоте назначения БАБ без учета и с учетом противопоказаний к их назначению

статистически значимых различий между анализируемыми группами не получено ($p=0,17$; $p=0,70$ соответственно).

ИАПФ/сартаны (зофеноприл, лизиноприл, эналаприл) в группе ИМБОКА были назначены 84 (81,6 %) пациентам. У 2 (1,9 %) пациентов имела место гипотония (АД <100/60 мм.рт.ст.), 1 (1,0 %) беременность. Необоснованно не были назначены ИАПФ/сартаны 16 (15,5 %) пациентам. В группе ИМОКА ИАПФ/сартаны были назначены 92 (89,3 %) пациентам. У 1 пациента (1,0 %) были выявлены противопоказания в виде гипотонии (АД <100/60 мм.рт.ст.). Необоснованно не были назначены ИАПФ/сартаны 10 (9,7 %) пациентам. По частоте назначения ИАПФ/сартаны без учета и с учетом противопоказаний к их назначению статистически значимых различий между анализируемыми группами не получено ($p=0,11$; $p=0,19$ соответственно). Индивидуальной непереносимости данных групп лекарственных препаратов у пациентов выявлено не было.

При анализе назначения статинов (аторвастатин, симвастатин, розувастатин) получены следующие результаты: в группе ИМБОКА статины назначены 97 пациентам (94,1 %). У 2 (1,9 %) выявлены противопоказания: 1 (1,0 %) беременность, у 1 пациента повышение активности печеночных ферментов более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы для данной лаборатории. Необоснованно не были назначены статины 4 (3,8 %) пациентам. В группе ИМОКА статины назначены 101 (98,1 %) пациенту, у 2 (1,9 %) выявлены противопоказания к назначению - повышение активности печеночных ферментов более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы для данной лаборатории. Таким образом, по частоте назначения статинов, без учета/с учетом противопоказаний к их назначению, статистически значимых различий между анализируемыми группами не получено ($p>0,05$)

В ходе нашего исследования особое внимание уделялось назначению ААТ в группе ИМБОКА в сопоставлении с ИМОКА.

При необструктивном поражении КА из 103 пациентов АСК назначена 92 (89,3 %). У 1 (1,0 %) пациента имелось противопоказание в виде активного желудочно-кишечного кровотечения на фоне обострения язвенной болезни

желудка. В 10 (9,7 %) случаях АСК назначена не была. Статистически значимо чаще АСК назначалась в группе ИМОКА: 102 (99,0 %) и у 1 (1,0 %) пациента имело место активное желудочно-кишечного кровотечения на фоне обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки ($p < 0,01$). Ингибиторы P2Y12 рецепторов в группе ИМБОКА назначены 88 пациентам (85,4 %); из них 85 (82,5 %) пациентам назначен клопидогрел, 3 (2,9 %) – тикагрелор; у 1 (1,0 %) пациента имелось противопоказание. Не назначены ингибиторы P2Y12 рецепторов 14 пациентам (13,6 %). ДААТ в группе ИМБОКА назначена 83 (80,6 %) пациентам, не назначена – 19 (18,4 %). У пациентов с ИМОКА после реваскуляризации миокарда ингибиторы P2Y12 рецепторов в виде монотерапии (клопидогрел 73,8 %; тикагрелор 25,2%) и ДААТ назначены 102 (99,0 %) пациентам и у 1 (1,0 %) имелось противопоказание к назначению ААТ. Таким образом, с учетом противопоказаний, в группе ИМБОКА пациентам статистически значимо реже назначались тикагрелор и ДААТ, чем пациентам с ИМОКА ($p < 0,01$) и сопоставимо – ингибиторы P2Y12 рецепторов ($p = 0,12$). При сравнительном анализе ААТ между пациентами, без учета противопоказаний к их назначению, получены сопоставимые результаты: АСК, ингибиторы P2Y12 рецепторов пациентам с ИМОКА назначались значимо чаще ($p < 0,01$), чем при ИМБОКА. При этом из группы ингибиторов P2Y12 рецепторов клопидогрел назначался сопоставимо часто в двух исследуемых группах ($p = 0,13$), а тикагрелор чаще у пациентов после реваскуляризации миокарда ($p < 0,01$).

ОАК (варфарин, ривароксабан, апиксабан) в группе ИМБОКА были назначены 8 (66,7 %) пациентам из 12 пациентов с ФП, и 4 (3,9 %) пациентам с синусовым ритмом при тромбозе КА, как основной причины развития ИМ. В группе ИМОКА 5 (50,0 %) пациентам из 10 с ФП были назначены ОАК ($p = 0,36$).

Сравнительный анализ частоты назначения основных групп лекарственных препаратов, с учетом противопоказаний к их назначению, среди пациентов с ИМБОКА и ИМОКА представлен в таблице 13.

Таблица 13 – Частота назначения основных групп лекарственных препаратов с учетом противопоказаний к их назначению

Группа препаратов	ИМБОКА	ИМОКА	p
Тромболитики, n (%)	19 (33,9) n=56	19 (34,5) n=55	0,95
БАБ, n (%)	81 (87,1) n=93	83 (85,6) n=97	0,70
ИАПФ / сартаны, n (%)	84 (84,0) n=100	92 (90,2) n=102	0,19
Статины, n (%)	97 (96,0) n=101	101(100,0) n=101	0,06
АСК, n (%)	92 (90,1) n=102	102 (100,0) n=102	<0,01
Ингибитор P2Y12 рецепторов:	88 (86,2) n=102	102 (100,0) n=102	<0,01
Клопидогрел, n (%)	85 (83,3) n=102	76 (74,5) n=102	0,12
Тикагрелор, n (%)	3 (2,9) n=102	26 (25,5) n=102	<0,01
ДААТ, n (%)	83 (81,3) n=102	102 (100) n=102	<0,01
ОАК, назначенные по поводу ФП	8 (66,7) n=12	5 (50,0) n=10	0,36

Риск тромбоемболических осложнений и кровотечений у пациентов с ФП оценивался по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED, соответственно. В группе ИМБОКА медиана баллов при оценке риска тромбоемболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc составила 4 (2,57; 4) балла, в группе ИМОКА 4 (3,25; 4) балла, что не имеет статистически значимых различий (p=0,81). При оценке риска геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED медиана баллов в группе ИМБОКА составила 2 (1; 3) балла, в группе ИМОКА 2,5 (1,25; 3) балла, что также не имеет значимых различий (p=0,73).

Сравнение пациентов обеих групп с ФП по шкале CHA₂DS₂VAS-c представлено на рисунке 11.

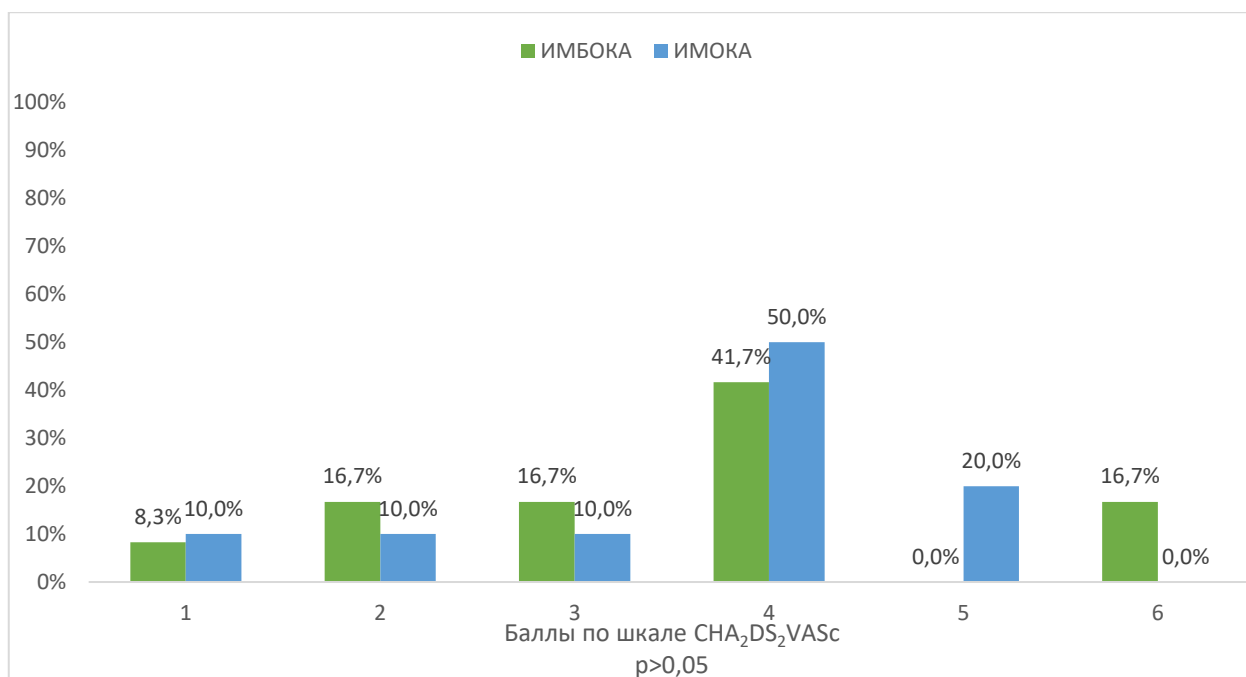


Рисунок 11 – Распределение баллов по шкале CHA₂DS₂VAS-c у пациентов двух групп

В группе ИМБОКА высокий риск кровотечений (по шкале HAS-BLED ≥ 3 балла) имел место у 4 пациентов, однако, у них также отмечен высокий риск тромбоэмболических осложнений (по шкале CHA₂DS₂VAS-c ≥ 4 балла). В группе ИМОКА высокий риск кровотечений (по шкале HAS-BLED = 3 балла) имел место у 5 пациентов, и также отмечен высокий риск тромбоэмболических осложнений (по шкале CHA₂DS₂VAS-c ≥ 3 балла). Среди пациентов двух групп с ФП противопоказаний к назначению и индивидуальной непереносимости ОАК не выявлено, таким образом, всем пациентам было показано назначение данной группы препаратов.

Сравнение пациентов обеих групп с ФП по шкале HAS-BLED представлено на рисунке 12.

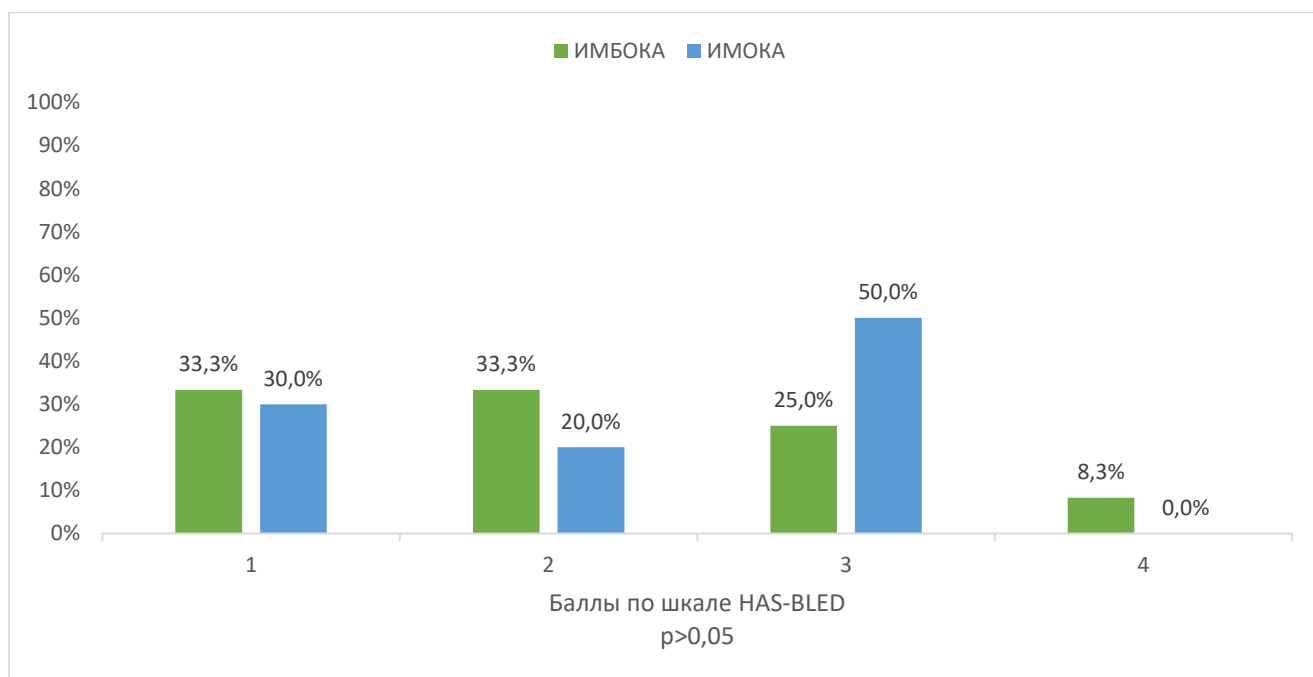


Рисунок 12 – Распределение баллов по шкале HAS-BLED у пациентов двух групп

Сравнительный анализ частоты назначения основных групп лекарственных препаратов у пациентов с ИМБОКА и ИМОКА, без учета противопоказаний к их назначению представлен на рисунках 13, 14.

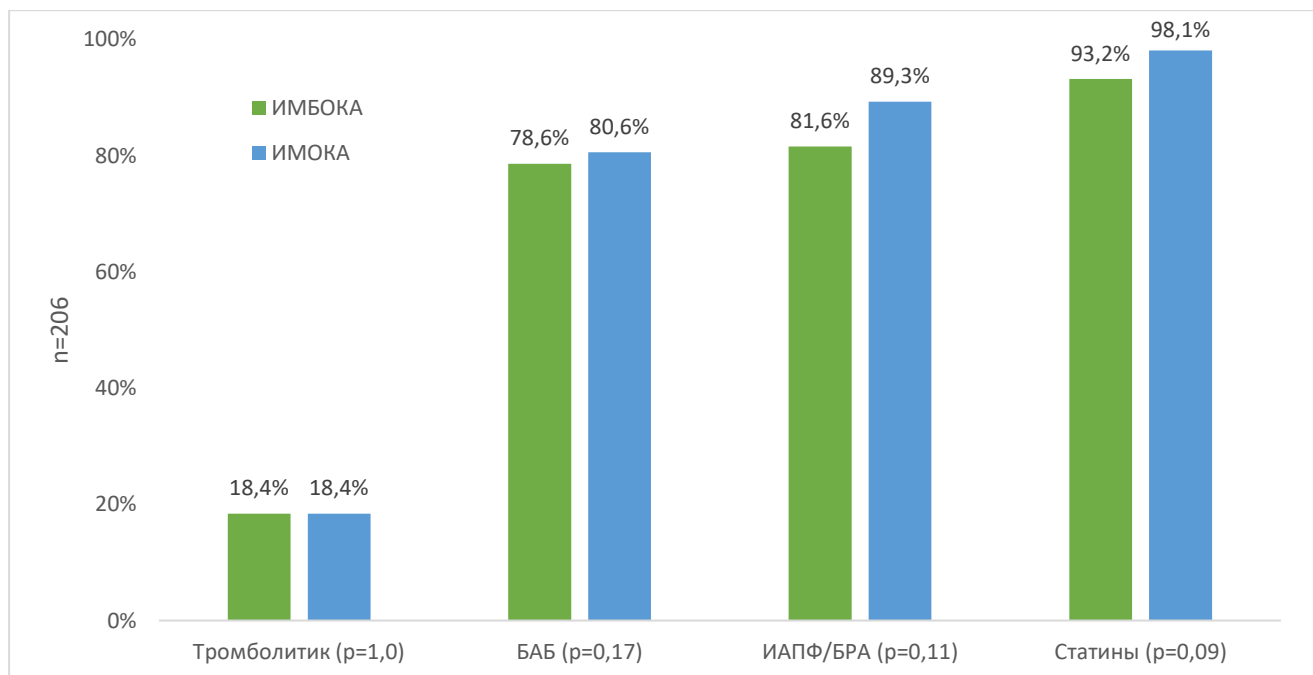


Рисунок 13 – Частота назначения основных групп лекарственных препаратов у пациентов с ИМБОКА и ИМОКА

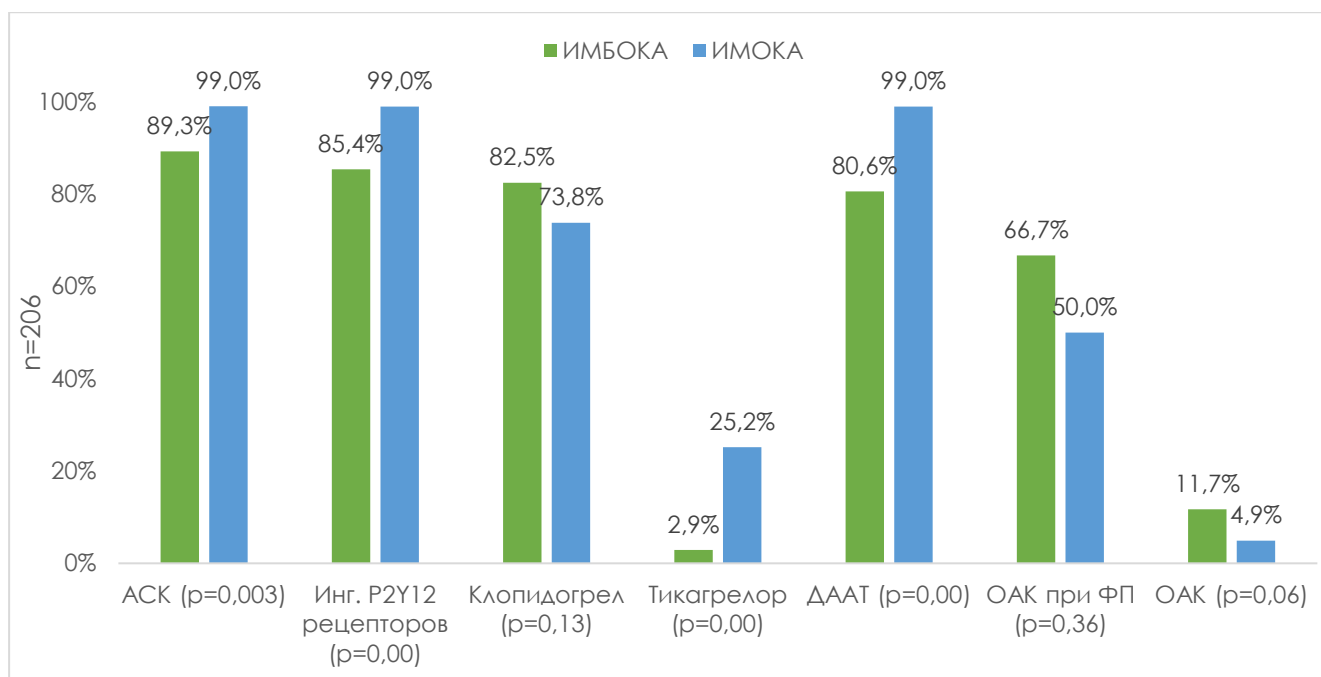
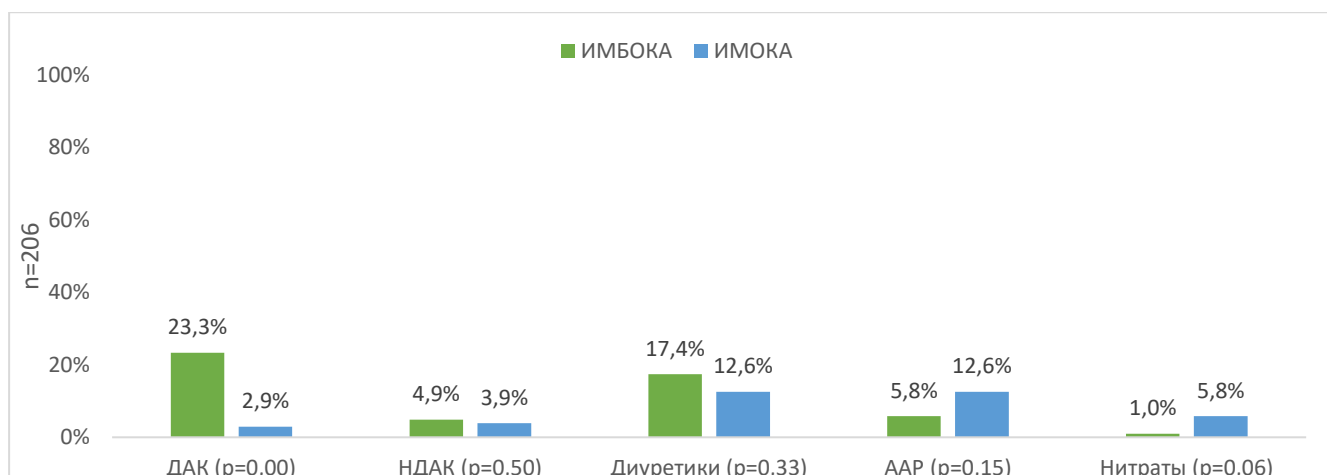


Рисунок 14 – Частота назначения анти тромботической терапии у пациентов с ИМБОКА и ИМОКА

Сравнительный анализ частоты назначения других групп лекарственных препаратов проведен без учета противопоказаний к их назначению. Пациентам с ИМБОКА статистически значимо чаще назначались АК дигидропиридинового ряда (амлодипин, нифедипин): 24 (23,3 %) против 3 (2,9 %) пациентов группы ИМОКА ($p < 0,01$). По частоте назначения недигидропиридиновых АК, диуретиков, ААР, пролонгированных нитратов статистически значимых различий выявлено не было, для всех сопоставлений $p > 0,05$.

Сравнительный анализ назначения других групп лекарственных препаратов представлен на рисунке 15.



Примечания: ДАК – дигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов, НДАК – недигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов

Рисунок 15 – Частота назначения других групп лекарственных препаратов у пациентов с ИМБОКА и ИМОКА

При анализе ААТ в группе ИМБОКА у больных с неизменными КА, по сравнению с пациентами, имеющими атеросклеротический стеноз КА до 50%, отмечается статистически значимое более редкое назначение ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов и ДААТ. При сравнении частоты назначения ААТ у больных с неизменными КА и с пациентами, имеющими обструктивное поражение КА, имеет место снижение частоты назначения всех групп антиагрегантных препаратов (табл. 14).

Таблица 14 – Анализ ААТ в зависимости от степени поражения КА атеросклеротическим процессом

Антиагрегантный препарат	Группа ИМБОКА с неизменными КА ¹ , (n = 66)	Группа ИМБОКА со стенозом КА до 50% ² , (n = 36)	Группа ИМОКА ³ , (n = 102)	p ¹ -p ²	p ¹ -p ³
АСК, n (%)	59 (88,0)	33 (91,7)	102 (100,0)	0,42	<0,01
Ингибитор P2Y ₁₂ рецепторов, n (%)	53 (79,1)	35 (97,2)	102 (100,0)	0,01	<0,01
ДААТ, n (%)	50 (74,6)	33 (91,7)	102 (100,0)	0,04	<0,01

5.2. Анализ принимаемой медикаментозной терапии в течение 12 месяцев у пациентов после выписки из стационара

Анализируя принимаемую медикаментозную терапию, нами оценивался регулярный прием всех классов рекомендованных лекарственных препаратов в течении 12 месяцев, как отношение числа пациентов, регулярно принимающих медикаментозную терапию (по рекомендации врача стационара при выписке, врача амбулаторного звена или в более редких случаях – в результате самолечения) к общему числу выписанных пациентов.

По результатам сравнительного статистического анализа пациенты с ИМБОКА значимо реже принимали БАБ: 63 (66,3 %) пациента и 78 (79,6 %) в группе ИМОКА ($p=0,04$); ИАПФ/сартаны: 66 (69,5 %) против 81 (82,7 %) соответственно ($p=0,03$).

Регулярный прием статинов имел место у 78 (82,1 %) пациентов при необструктивном поражении КА, что значимо не отличалось от II группы пациентов: 89 (90,8 %) ($p=0,12$).

Антиагрегантные препараты, как в виде монотерапии, так и ДААТ пациенты с ИМБОКА принимали значимо реже, чем пациенты с ИМОКА после эндопротезирования инфаркт-связанной КА. Для всех сопоставлений ($p<0,01$). АСК принимали 70 (73,7 %) пациентов I группы и 91 (92,9 %) во II группе; ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов 56 (58,9 %) пациентов против 92 (93,9 %); ДААТ: 56 (58,9 %) против 90 (91,8 %) соответственно.

ОАК пациенты обеих групп с ФП принимали одинаково часто: в группе ИМБОКА 8 (66,7 %) пациентов из 12 и 4 (40,0 %) из 10 пациентов ($p=0,21$). Однако, в группе ИМБОКА пациенты принимали ОАК не только с целью снижения риска тромбэмболических осложнений при ФП, но и при синусовом ритме при тромбэмболии в КА, как основной причины развития ИМ.

Таким образом, при сравнительном анализе частоты регулярного приема ОАК от общего числа пациентов, полученные результаты свидетельствуют о

значимо частом приеме данной группы препаратов у пациентов с ИМБОКА: 13 (13,7 %) против 4 (4,1 %) во II группе ($p=0,02$).

Статистически значимые различия выявлены и по приему АК дигидропиридинового ряда с преобладанием в группе пациентов с ИМБОКА: 15 (15,8 %) и 4 (4,1 %) в группе ИМОКА ($p=0,01$).

По регулярному приему других классов лекарственных препаратов: недигидропиридиновые АК, диуретиков и ААР статистически значимой разницы в двух группах пациентов не выявлено. Для всех сопоставлений ($p>0,05$).

Данные о регулярно принимаемой медикаментозной терапии в течение 12 месяцев у пациентов двух групп представлены на рисунках 16, 17.

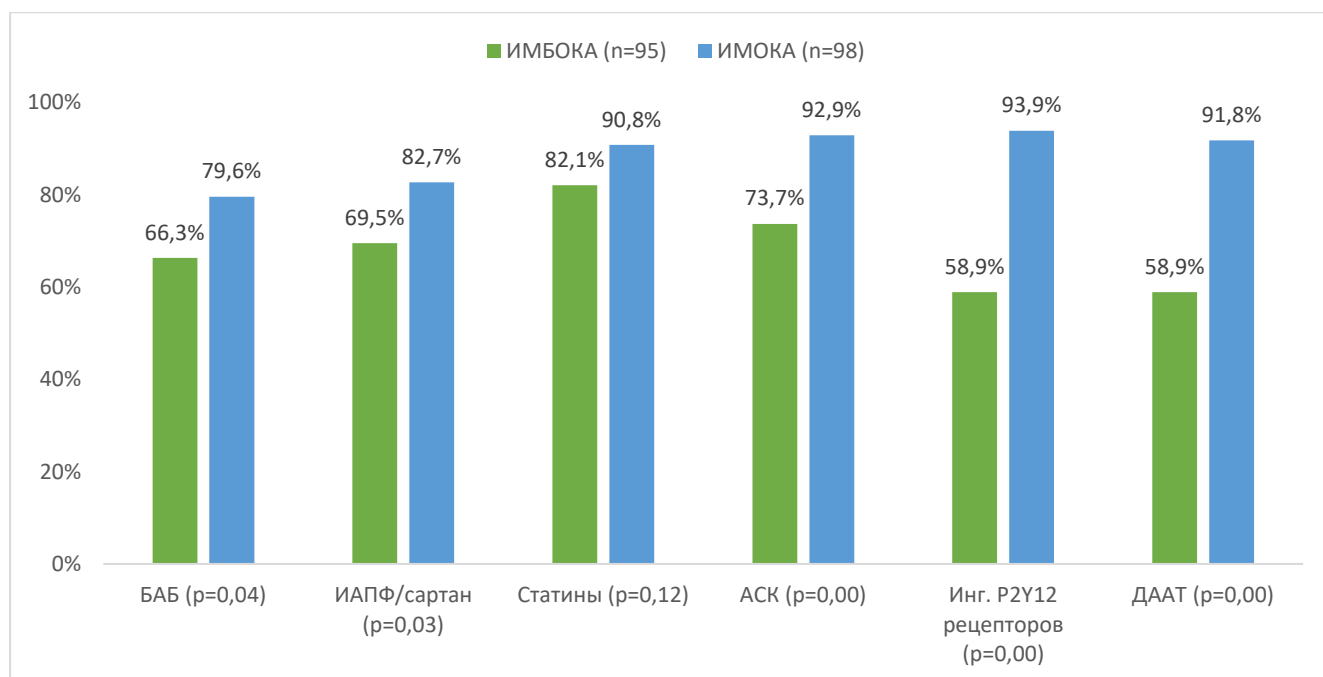
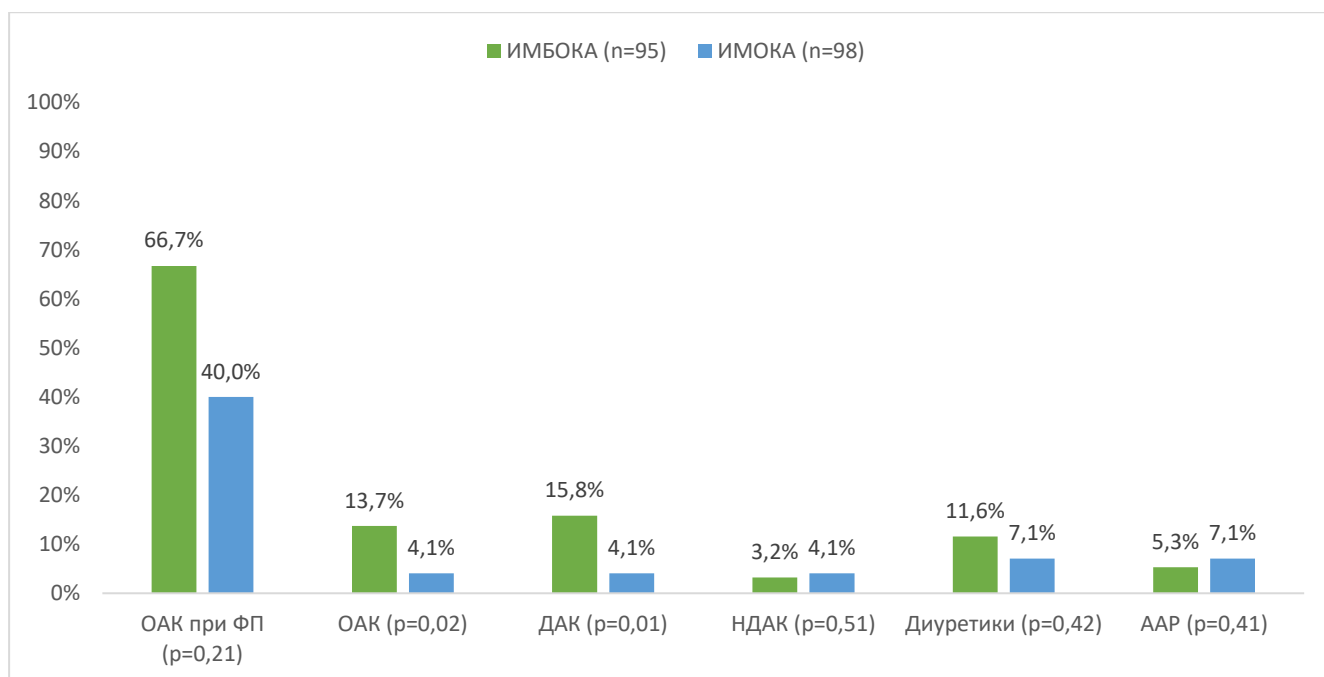


Рисунок 16 – Частота регулярного приема основных классов лекарственных препаратов у пациентов с ИМБОКА и ИМОКА



Примечания: ДАК – дигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов, НДГ – недигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов

Рисунок 17 – Частота регулярного приема других классов лекарственных препаратов у пациентов с ИМБОКА и ИМОКА

5.3. Сравнительный анализ приверженности к лечению у выписанных пациентов

При статистическом сравнительном анализе приверженности к лечению, которая определялась, как отношение числа пациентов, которые регулярно принимали назначенную терапию в течение 12 месяцев, к числу пациентов, которым при выписке из стационара была назначена терапия, полученные результаты свидетельствуют о более низкой приверженности к приему большинства основных групп лекарственных препаратов у пациентов с ИМБОКА в сопоставлении с ИМОКА.

БАБ принимали только 58 (78,4 %) пациентов без обструктивного поражения КА против 74 (91,4 %) пациентов с ИМОКА ($p=0,04$).

Анализ принимаемой ААТ показал аналогичные результаты. Среди выписанных пациентов из группы ИМБОКА АСК принимали по назначению

только 69 (82,1 %) против 91 (92,9 %) пациента с ИМОКА ($p=0,04$), ингибитор P2Y12 рецепторов 54 (67,5 %) против 90 (91,8 %) ($p < 0,01$), ДААТ 49 (65,3 %) против 90 (91,8 %) пациентов ($p < 0,01$) соответственно.

Однако, при анализе приверженности к приему ИАПФ/сартанов и статинов в течении года после перенесенного ИМ среди пациентов двух групп статистически значимой разницы не получено. Так ИАПФ/сартаны в группе ИМБОКА регулярно принимали 63 (80,8 %) пациента и 81 (91,0 %) в группе ИМОКА ($p=0,09$), статины: 76 (83,5 %) против 89 (91,8 %) ($p=0,10$) соответственно.

По приверженности к приему других классов лекарственных препаратов: ОАК при ФП и в общей популяции пациентов, дигидропиридиновых и недигидропиридиновых АК, диуретиков и ААР статистически значимой разницы в двух группах пациентов не выявлено. Для всех сопоставлений ($p > 0,05$).

Данные по соответствию регулярно принимаемой терапии пациентами назначенному при выписке лечению представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Приверженность к лечению среди выписанных пациентов
двух групп

Лекарственный препарат	ИМБОКА, n=95		ИМОКА, n=98		p
	Назначено при выписке ¹ , n (%)	Прием в течение 12 месяцев ² , n (%)	Назначено при выписке ³ , n (%)	Прием в течение 12 месяцев ⁴ , n (%)	
БАБ	74 (77,9)	58 (78,4)	81 (82,7)	74 (91,4)	0,04
ИАПФ/сартаны	78 (82,1)	63 (80,8)	89 (90,8)	81 (91,0)	0,09
Статины	91 (95,8)	76 (83,5)	97 (99,0)	89 (91,8)	0,10
АСК	84 (88,4)	69 (82,1)	98 (100,0)	91 (92,9)	0,04
Ингибиторы P2Y ₁₂ рецепторов из них:					
Клопидогрел	77 (81,1)	51 (66,2)	74 (75,5)	71 (95,9)	<0,01
Тикагрелор	3 (3,1)	3 (100,0)	24 (24,5)	19 (79,2)	0,53
ДААТ	75 (78,9)	49 (65,3)	98 (100)	90 (91,8)	<0,01
ОАК при ФП	8 из 12 (66,7)	7 (87,5)	4 из 9 (44,4)	3 (75,0)	0,58
ОАК	12 (12,6)	9 (75,0)	4 (4,1)	3 (75,0)	0,73
ДАК	23 (24,2)	7 (30,4)	3 (3,1)	2 (66,7)	0,27
НДАК	5 (5,3)	3 (60,0)	4 (4,1)	3 (75,0)	0,56
Диуретики	17 (17,9)	6 (35,3)	10 (10,2)	7 (70,0)	0,09
ААР	6 (3,6)	3 (50,0)	10 (10,2)	7 (70,0)	0,39

Примечания: ДАК – дигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов, НДГ – недигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов

ГЛАВА 6. ГОДОВОЙ ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

6.1. Сравнительный анализ неблагоприятных сердечно сосудистых событий у пациентов с инфарктом миокарда без обструктивного и с обструктивным поражением коронарных артерий

При проведении сравнительного анализа неблагоприятных ССС у обследованных пациентов с ИМ за время госпитализации умерло сопоставимое количество пациентов в двух исследуемых группах: 3 больных с ИМБОКА и 5 - с ИМОКА ($p=0,36$). Внутригоспитальная летальность составила 2,9% и 4,9% соответственно, и проанализирована методом Каплана-Мейера (рисунок 18).

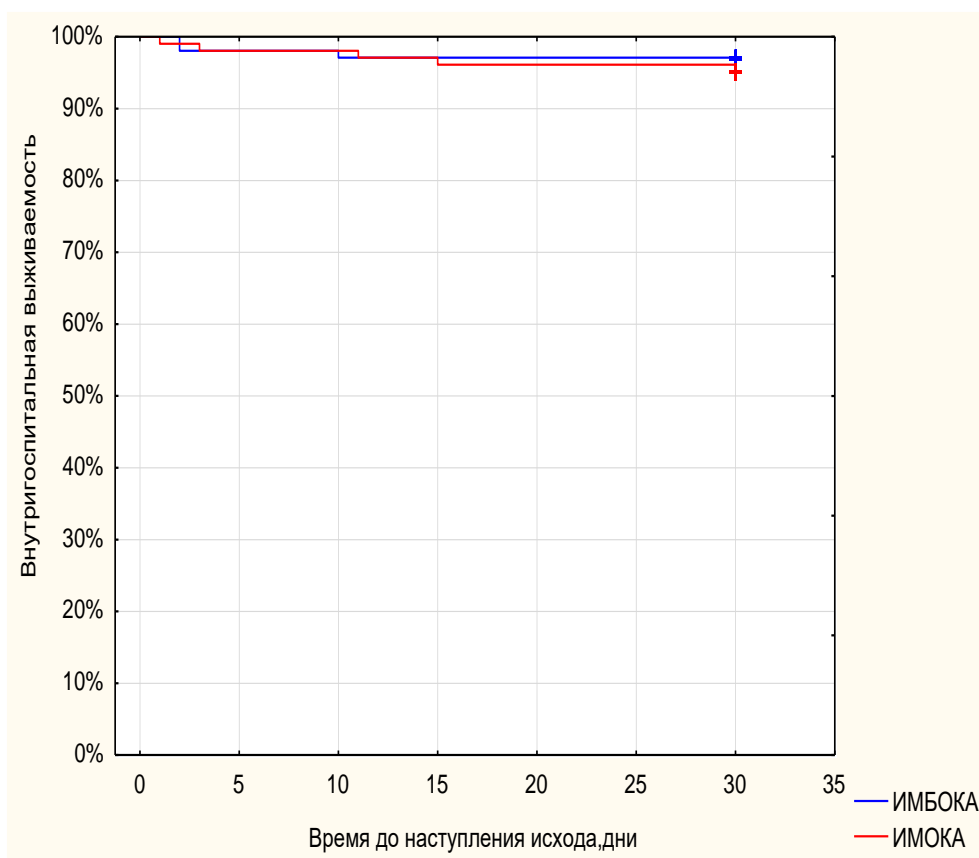


Рисунок 18 – Внутригоспитальная выживаемость пациентов с ИМБОКА и ИМОКА

Через 12 месяцев нашего наблюдения установлен жизненный статус 201 пациента: 98 (95,1 %) пациентов с ИМБОКА и 103 (100 %) с ИМОКА. Установить связь с 5 пациентами не удалось, они оказались выбывшими из исследования.

Таким образом, полнота годового наблюдения составила 97,6%. В течение 12 месяцев умерло 13 пациентов: 5 в группе ИМБОКА, 8 - во II группе ($p=0,31$). Однолетняя выживаемость составила 94,9 % и 92,2 % соответственно. Выживаемость, проанализированная методом Каплана-Мейера, представлена на рисунке 19.

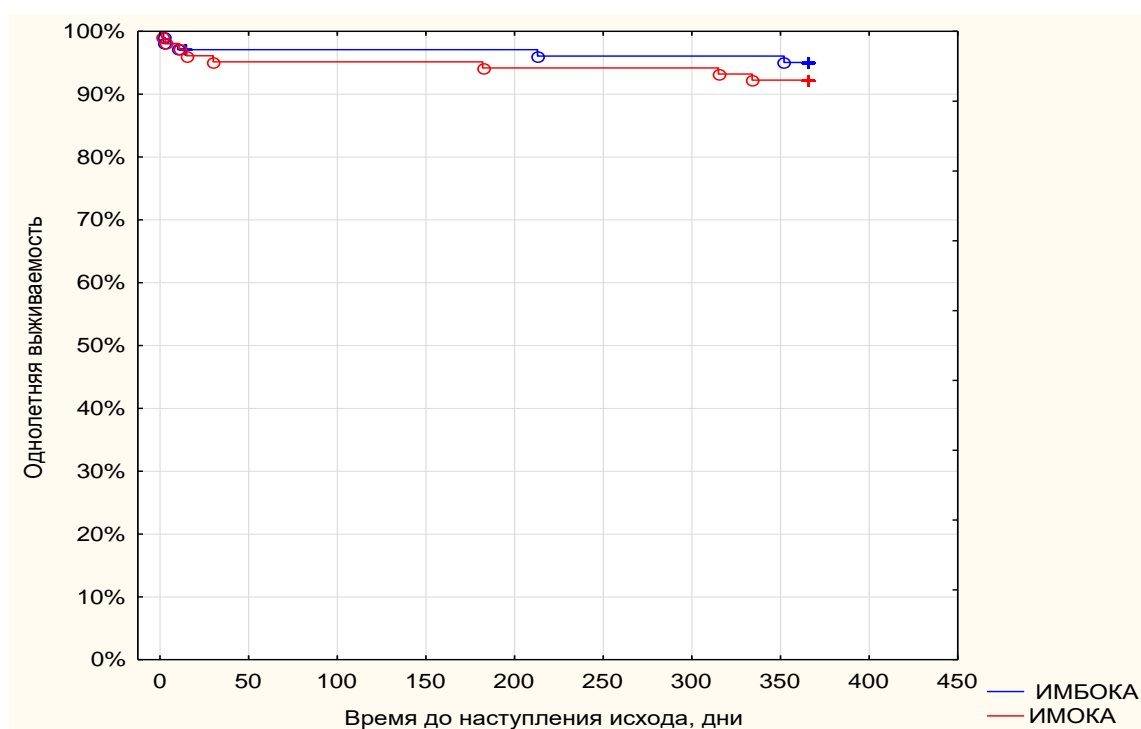


Рисунок 19 – Однолетняя выживаемость пациентов с ИМБОКА и ИМОКА

При анализе причин смерти выявлено, что все пациенты в группе ИМБОКА – 5 (100 %) умерли от ССЗ, во II группе 7 (87,5 %) от ССЗ и 1 (12,5 %) пациент от онкологического заболевания.

В течение 12 месяцев повторный нефатальный ИМ при ИМБОКА встречался у 2 (2,0 %) пациентов, во II группе - у 4 (3,9 %) ($p=0,37$); нефатальный инсульт у 2 (2,0 %) I группы и не встречался среди пациентов с ИМОКА ($p=0,24$); ККТ зарегистрирована у 7 (7,1 %) пациентов с ИМБОКА против 11 (10,7 %) больных второй группы, что также не имело статистически значимых различий ($p=0,53$).

Частота встречаемости ККТ в течение 12 месяцев в обеих группах, проанализированная методом Каплана-Мейера, представлена на рисунке 20.

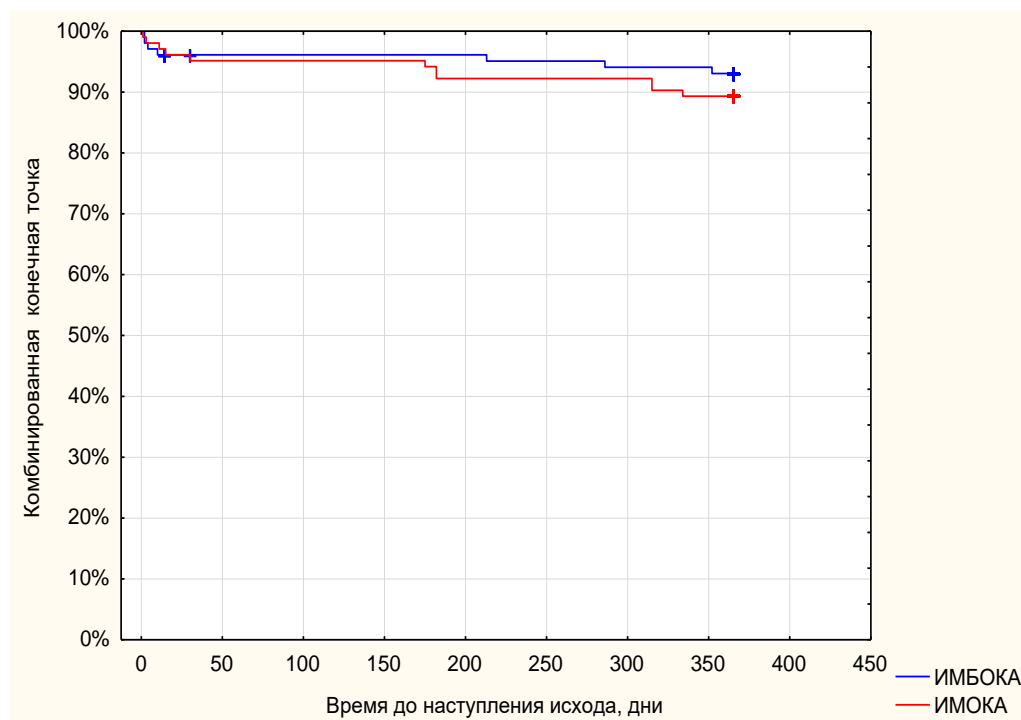


Рисунок 20 – Комбинированная конечная точка у пациентов с ИМБОКА и ИМОКА

Согласно графическим изображениям у пациентов с ИМ при необструктивном и обструктивном поражении КА, подвергшихся реваскуляризации миокарда, неблагоприятные ССС встречались одинаково часто.

6.2. Сравнительная характеристика выживших и умерших пациентов.

Факторы, оказывающие влияние на выживаемость, по данным многофакторного анализа, проведенного с помощью модели пропорциональных интенсивностей Кокса

В ходе первого субанализа все пациенты с ИМБОКА с известным годовым прогнозом (n=98) были разделены на 2 группы: выжившие и умершие в течении 12

месяцев, группа выживших включала 93 (94,9 %) человека, а группа умерших – 5 (5,1 %) человек.

Клинико-демографическая характеристика пациентов обеих групп представлена в таблице 16.

Таблица 16 – Клинико-демографическая характеристика выживших и умерших пациентов

Показатель	Выжившие, (n = 93)	Умершие, (n = 5)	p
Диагноз при поступлении ИМпСТ, n (%)	51 (52,0)	3 (60,0)	0,60
Медиана возраста	58,4 (66,9; 58,4)	78,9 (76,5; 79,7)	0,01
Мужчины, n (%)	54 (55,1)	3 (60,0)	0,65
Заключительный клинический диагноз			
Q ИМ, n (%)	39 (42,0)	4 (80,0)	0,11
Ишемический анамнез			
Стенокардия напряжения, n (%)	46 (49,5)	3 (60,0)	0,50
ПИКС, n (%)	15 (15,3)	0	0,42
ФП, n (%)	11 (11,8)	1 (20)	0,49
ХСН, n (%)	10 (10,8)	0	0,58
Факторы риска			
АГ, n (%)	74 (79,6)	5 (100,0)	0,33
Курение, n (%)	29 (31,2)	0	0,16
СД, n (%)	16 (17,2)	0	0,40
Медиана индекса массы тела	27,5 (24,3; 32,0)	31,2 (25,8; 32,0)	0,22
Отягощенная наследственность, n (%)	25 (26,9)	1 (20)	0,60

Согласно полученным результатам, умершие (n=93) и выжившие пациенты (n=5) статистически значимо отличались по возрасту. Так, медиана возраста выживших больных составила 58,4 (66,9; 58,4) года, умерших – 78,9 (76,5; 79,7) года (p=0,01). По другим клинико-демографическим показателям: пол пациентов, классификационная форма ИМ (Q-ИМ, не-Q-ИМ), ишемический анамнез, факторы

риска - статистически значимой разницы выявлено не было, для всех сопоставлений $p > 0,05$.

В ходе нашего исследования определены клинические особенности выживших и умерших пациентов (таблица 17).

Таблица 17 – Клинические показатели у выживших и умерших пациентов с ИМБОКА

Показатель	Выжившие (n=93)	Умершие (n=5)	p
Ангинозные боли, n (%)	91 (97,9)	5 (100,0)	0,90
Сердцебиение, n (%)	14 (15,1)	1 (20,0)	0,57
Одышка в покое, n (%)	17 (18,3)	4 (80,0)	0,01
Признаки правожелудочковой недостаточности	7 (7,5)	0	0,68
Острая левожелудочковая недостаточность по Killip, n (%)			
I	89 (95,7)	3 (60,0)	0,03
II	3 (3,2)	1 (20,0)	0,19
III	0	0	
IV	1 (1,1)	1 (20,0)	0,10
II-IV	4 (4,3)	2 (40,0)	0,03
ЧСС, уд/мин	72 (66;82)	76 (68;87)	0,77
САД, мм рт. ст.	140 (120;150)	130 (120;160)	0,81
ДАД, мм рт. ст.	80 (75;90)	80 (80;90)	0,71

При сравнительном анализе показателей оценивающих клиническое состояние пациентов с ИМБОКА обращает на себя внимание более частая встречаемость жалоб на одышку в покое среди умерших пациентов в сопоставлении с выжившими: 4 (80%) против 17 (18,3%) ($p=0,01$). При объективном осмотре среди умерших пациентов у 2 (40,0%) отмечались признаки острой левожелудочковой недостаточности (Killip II-IV), среди выживших

пациентов значимо реже – у 4 (4,3%) пациентов ($p=0,03$). При сравнении частоты встречаемости типичной ангинозной боли и сердцебиения, а также данных первичного физикального обследования: значения артериального давления, ЧСС и проявлений правожелудочковой недостаточности (отеки/пастозность стоп и голеней, увеличение печени) по данным осмотра статистически значимых различий в сравниваемых группах не выявлено ($p>0,05$).

Сравнительный анализ результатов инструментальных методов исследования у анализируемых пациентов представлен в таблице 18.

Таблица 18 – Данные инструментальных методов исследования у выживших и умерших пациентов с ИМБОКА

Параметры	Выжившие (n = 93)	Умершие (n = 5)	p
Данные эхокардиографии			
Наличие зон гипокинезии, n (%)	61 (65,6)	2 (40,0)	0,24
Наличие зон акинезии, n (%)	14 (15,1)	0	0,45
Диастолическая дисфункция, n (%)	59 (63,4)	1 (20,0)	0,08
ФВ ЛЖ, %	58 (51;62)	63 (58;64)	0,29
КДР ЛЖ, см	5,4 (5,1;5,6)	5,4 (5,0;6,2)	0,90
КСР ЛЖ, см	3,7 (3,4;4,0)	3,9 (3,4;4,3)	0,78
Размер ЛП, см	3,9 (3,6;4,3)	4,0 (3,8; 4,1)	0,98
Локализация ИМ электрокардиографическим критериям			
Передний, n (%)	51 (54,8)	1 (20)	0,15
Переднебоковой, n (%)	12 (12,2)	2 (40)	0,15
Нижний, n (%)	21 (21,4)	2 (40)	0,33
Задний, n (%)	2 (2,0)	0	0,9
Неуточненный, n (%)	5 (5,1)	1 (20)	0,28
Циркулярный, n (%)	2 (2,0)	0	0,9
Данные КАГ			
Атеросклеротическое поражение КА, n (%)	29 (31,2)	5 (100,0)	0,004

Примечание: Данные представлены в виде Me (25%; 75%), если не указано иное

Проведенное сравнение данных, полученных при ЭХО-КГ стандартными методами определения зон акинезии, гипокинезии, диастолической дисфункции,

ФВ, измерений объемных параметров камер сердца (КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, размер ЛП) различий не выявило.

При анализе локализации ИМ по электрокардиографическим критериям среди умерших и выживших пациентов статистически значимых различий также не определено ($p>0,05$).

Однако, при изучении протоколов КАГ выявлено, что все умершие пациенты с ИМБОКА – 5 (100%) имели признаки атеросклеротического поражения КА (стеноз $<50\%$), в тоже время среди выживших пациентов только 29 (31,2%) имели признаки измененных атеросклеротическим процессом КА ($p=0,004$).

Сравнительный анализ лабораторных показателей выживших и умерших пациентов представлен в таблице 19.

Таблица 19 – Сравнение лабораторных показателей выживших и умерших пациентов с ИМБОКА

Показатели ((М) (Q1; Q3))	Выжившие (n = 93)	Умершие (n = 5)	p
Тропонин I, нг/мл	1,2 (0,1;7,8)	6,4 (1,9;16,6)	0,32
КФК-МВ, е/л	59,0 (25,0; 101,0)	124,0 (117,0;144,0)	0,08
Гемоглобин, г/л	142,0 (130,5;152,0)	128,0 (126,0;133,0)	0,07
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	8,5 (7,3;10,8)	10,2 (9,2;13,1)	0,13
Билирубин, мкмоль/л	11,9 (8,5;19,0)	16,3 (12,0;16,6)	0,43
АСТ, е/л	44,7 (27,1; 97,0)	101,0 (52,0;125,9)	0,15
АЛТ, е/л	31,8 (23,0;55,9)	35,7 (33,5;53)	0,37
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	5,7 (5,1;6,8)	5,8 (5,0;7,0)	0,87
Креатинин, мкмоль/л	94,0 (79,0;107,0)	113,0 (103,0;120,0)	0,05
Общий ХС, ммоль/л	5,1 (4,4;5,7)	5,3 (4,8;5,5)	0,95
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,5 (2,1;3,0)	2,5 (2,5;2,6)	0,93
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 (1,0;1,3)	1,5 (1,2;1,5)	0,03
Триглицериды, ммоль/л	1,7 (1,1;2,1)	0,7 (0,5;1,8)	0,14

Примечание: Данные представлены в виде Ме (25%; 75%)

По показателям общего анализа крови статистически значимых различий среди анализируемых групп пациентов не выявлено ($p>0,05$).

Среди умерших и выживших пациентов статистически значимых различий по уровню биомаркеров некроза миокарда (тропонин I, КФК-МВ) также не выявлено ($p>0,05$).

По данным биохимического анализа крови уровни общего ХС, ХС ЛПНП, ТГ, билирубина, АСТ, АЛТ, креатинина и содержание глюкозы в плазме крови в анализируемых группах не различались ($p>0,05$). Однако, уровень ХС ЛПВП был статистически значимо выше в группе умерших пациентов по сравнению с выжившими: 1,5 (1,2; 1,5) ммоль/л против 1,1 (1,0;1,3) ммоль/л, соответственно ($p=0,03$).

Анализ назначенной медикаментозной терапии, представленный в таблице 20, показал, что выжившим и умершим пациентам одинаково часто назначались медикаментозные препараты, оказывающие влияние на прогноз: ИАПФ/сартаны, БАБ, статины и антиагреганты, как в виде монотерапии так и ДААТ, для всех сопоставлений $p>0,05$. Однако, установлено, что умершим пациентам статистически значимо чаще, чем выжившим назначались диуретики: 3 (60,0%) пациентам против 15 (16,1%) соответственно ($p=0,04$). ААР назначены 2 (40,0%) умершим пациентам и только 4 (4,3%) выжившим, что также имеет статистически значимые различия ($p=0,03$). Полученные результаты полностью соответствуют клиническим данным: умершие пациенты значимо чаще предъявляли жалобы на одышку и имели признаки острой левожелудочковой недостаточности.

Таблица 20 – Сравнительная характеристика назначенной медикаментозной терапии у выживших и умерших пациентов

Лекарственный препарат	Выжившие (n=93)	Умершие (n=5)	p
БАБ, n (%)	73 (78,5)	3 (60,0)	0,31
ИАПФ/сартан, n (%)	76 (81,7)	3 (60,0)	0,25
Статины, n (%)	89 (95,7)	4 (80,0)	0,23
АСК, n (%)	82 (88,2)	5 (100,0)	0,5
Ингибитор P2Y12 рецепторов, n (%)	78 (83,9)	5 (100,0)	0,43
ДААТ, n (%)	73 (78,5)	5 (100,0)	0,31
АК дигидропиридинового ряда, n (%)	23 (24,7)	0	0,25
АК недигидропиридинового ряда, n (%)	5 (5,4)	0	0,77
ААР, n (%)	4 (4,3)	2 (40,0)	0,03
Диуретики, n (%)	15 (16,1)	3 (60,0)	0,04
ОАК, n (%)	12 (12,9)	0	0,51

При анализе принимаемой медикаментозной терапии в течение всего периода наблюдения было установлено, что выжившие и умершие пациенты одинаково часто принимали все группы лекарственных препаратов, для всех сопоставлений $p > 0,05$. Данные о регулярно принимаемой медикаментозной терапии у анализируемых групп пациентов представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Сравнительная характеристика принимаемой медикаментозной терапии у выживших в течение 12 месяцев и умерших пациентов до исхода

Лекарственный препарат	Выжившие (n=93)	Умершие (n=5)	p
БАБ	61 (65,6)	4 (80,0)	0,45
ИАПФ/сартан	64 (68,8)	3 (60,0)	0,51
Статины	76 (81,7)	4 (80,0)	0,65
АСК	70 (75,3)	3 (60,0)	0,38
Ингибитор P2Y12 рецепторов	55 (59,1)	4 (80,0)	0,34
ДААТ	51 (54,8)	3 (60,0)	0,56
АК дигидропиридинового ряда, n	15 (16,1)	0	0,43
АК недигидропиридинового ряда, n (%)	3 (3,2)	0	0,85
ААР, n (%)	4 (4,3)	1 (20,0)	0,23
Диуретики	10 (10,8)	2 (40,0)	0,11
ОАК, n (%)	11 (11,8)	2 (40,0)	0,13

В дальнейшем мы проанализировали приверженность к лечению среди выживших и умерших в течении года пациентов, в зависимости от рекомендованной при выписке медикаментозной терапии. Полученные данные представлены в таблице 22 и подтверждают сопоставимую приверженность лечению по приему всех групп лекарственных препаратов.

Таблица 22 – Сравнительная характеристика приверженности лечению выживших и умерших пациентов

Лекарственный препарат	Выжившие	Умершие	p
БАБ, n (%)	57 (78,0) n=73	3 (100,0) n=3	0,48
ИАПФ/сартан, n (%)	62 (81,6) n=76	3 (100,0) n=3	0,55
Статины, n (%)	74 (83,1) n=89	4 (100,0) n=4	0,49
АСК, n (%)	69 (86,3) n=82	3 (60,0) n=5	0,20
Ингибитор P2Y12 рецепторов, n (%)	53 (68,0) n=78	4 (80,0) n=5	0,50
ДААТ, n (%)	49 (67,1) n=73	3 (60,0) n=5	0,54
АК дигидропиридинового ряда, n (%)	7 (30,4) n=23	0	
АК недигидропиридинового ряда, n (%)	3 (60,0) n=5	0	
ААР, n (%)	2 (50,0) n=4	1 (50,0) n=2	0,80
Диуретики, n (%)	5 (33,3) n=15	2 (67,7) n=3	0,33
ОАК, n (%)	9 (75,0) n=12	2 n=0	

В дальнейшем в ходе нашего исследования все качественные и количественные признаки, по которым имелись статистически значимые различия среди выживших и умерших пациентов, были включены в однофакторный анализ с последующим включением в многофакторный (модель пропорциональных интенсивностей Кокса) при выявлении статистически значимой связи признака со временем исхода. При определении независимых факторов рассчитывался ОР и его 95% ДИ.

Учитывая, что у всех умерших пациентов с ИМБОКА имелись признаки атеросклеротического поражения КА, определить ОР с помощью модели пропорциональных интенсивностей Кокса не представляется возможным. Однако, следует отметить, что у пациентов в группе ИМБОКА с неизменными КА (n=64) годовая выживаемость составила 100 %, что значимо выше, чем у пациентов, имеющие признаки необструктивного атеросклеротического поражения КА (n=34) – 85,3 % (p=0,04). ККТ при неизменных КА также имеет место значимо чаще,

чем у пациентов с признаками атеросклеротического поражения КА: 2 (3,1%) пациента против 5 (14,7%) ($p=0,04$).

Факторы, доказавшие свое влияние на риск смерти, представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Факторы, доказавшие свое влияние на риск смерти у пациентов с ИМБОКА

Признак	Коэффициент β	Стандартная ошибка коэффициента β	p
Возраст	0,109	0,040	0,004
Жалобы на одышку в покое	-2,776	1,118	0,004

ОР и его 95% ДИ для независимых факторов представлен в таблице 24.

Таблица 24 – Доверительный интервал и относительный риск для факторов, доказавших свое влияние на риск смерти у пациентов с ИМБОКА

Признак	ОР	95 % ДИ	p
Возраст	1,115	1,031-1,207	0,006
Жалобы на одышку в покое	0,062	0,007-0,557	0,013

Методом подбора, начиная с возраста 55 лет с шагом в 1 год был установлен возраст, при котором увеличивается риск смерти пациентов с ИМБОКА и составил 66 лет ($p=0,03$) ОР 9,52; 95% ДИ (1,11; 81,54).

В зависимости наличия/отсутствия жалоб пациентов на одышку в покое проанализирована годовая выживаемость по методу Каплана-Мейера и отображена на рисунке 21. Полученные данные свидетельствуют о лучшей выживаемости пациентов, не предъявляющих жалоб на одышку, в сравнении с пациентами с жалобами на одышку в покое: 98,8 % против 81,0 % ($p=0,01$).

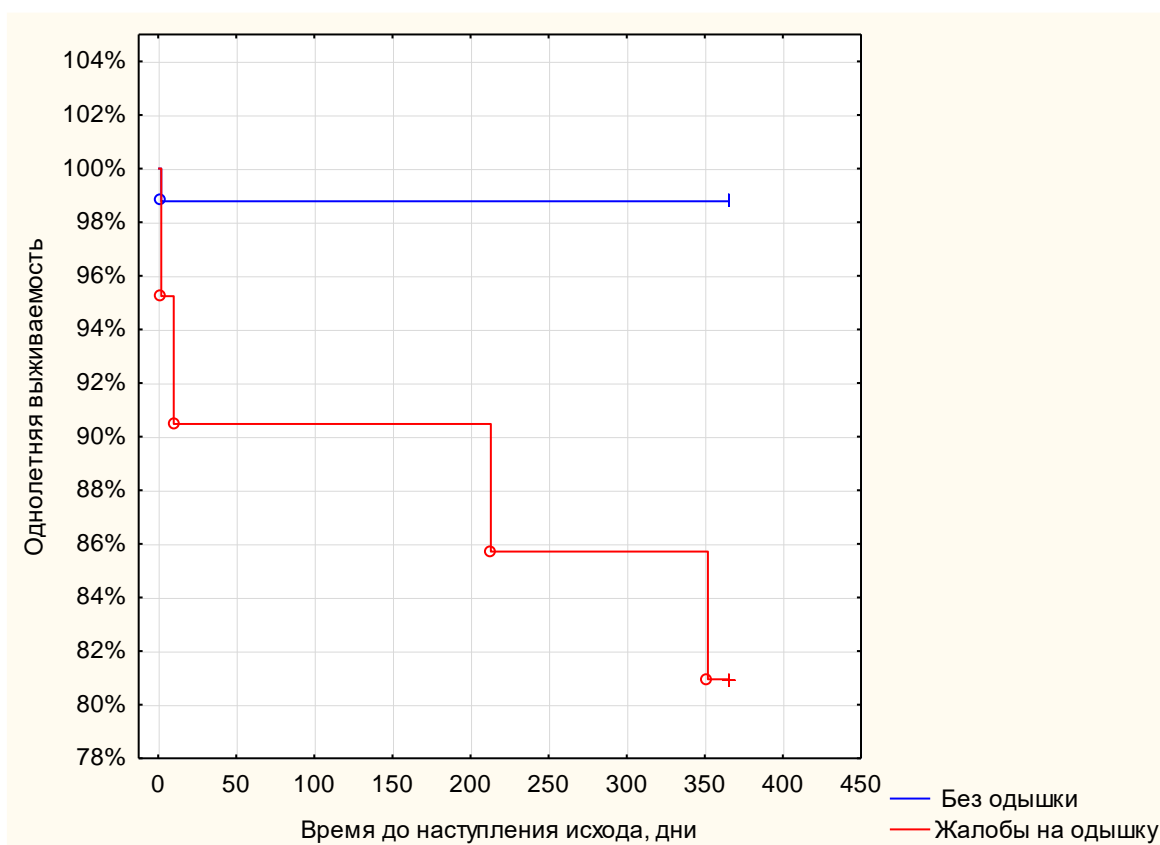


Рисунок 21 – Однолетняя выживаемость пациентов с ИМБОКА в зависимости от наличия/отсутствия жалоб на одышку в покое

Согласно полученным данным, принимаемая медикаментозная терапия, а также приверженность к лечению не влияют на годовую выживаемость при ИМБОКА. Однако, достоверное влияние на годовую выживаемость доказали более старший возраст пациентов и жалобы пациентов на одышку в покое, как проявление острой левожелудочковой недостаточности.

Полученные в нашем исследовании результаты нашли свое подтверждение в следующем клиническом примере:

Клинический случай №1

Пациентка С. 1937 года рождения (81 год) поступила в инфарктное отделение Рязанского кардиологического диспансера 26.02.2019г в 15:35 с жалобами на интенсивные ангинозные боли, возникшие за 12 часов до обращения за медицинской помощью и одышку, усиливающуюся в горизонтальном

положении. На первичной ЭКГ: Синусовый ритм. Подъем сегмента ST в I, AVL, V5-V6 отведениях.

В анамнезе: многие годы АГ, регулярно принимала лозартан 25 мг. При самоконтроле уровни САД и ДАД находились в пределах целевых значений. Боли в сердце ранее не беспокоили.

При первичном медицинском осмотре состояние пациентки средней степени тяжести. Обращают на себя внимание показатели САД и ДАД, значения которых выше целевых уровней, а также признаки острой левожелудочковой недостаточности (при аускультации легких - влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах). Показатели, оценивающие клиническое состояние пациентки при первичном осмотре, представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Показатели, определяющие клиническое состояние пациентки

ЧДД	Killip	SpO ₂	САД	ДАД	ЧСС	ПЖН
20 в минуту	II	89 %	160 мм.рт.ст.	100 мм.рт.ст.	87 в минуту	нет

Примечание: ПЖН - правожелудочковая недостаточность

Результаты инструментальных методов исследования:

По результатам КАГ, проведенной в экстренном порядке (26.02.2019 г. в 16:10), данных за обструктивное поражение коронарного русла не получено: ствол левой КА с четкими, ровными контурами; правая и огибающая КА с неровными контурами; стеноз до 30 % в верхнем сегменте передней межжелудочковой артерии.

По результатам ЭХО-КГ у пациентки имеет место сохраненная СФ (ФВ 65 %), определены зоны нарушения локальной сократимости передней стенки ЛЖ. При измерении объемных параметров камер сердца отклонений от нормальных значений не выявлено; имеется утолщение межжелудочковой перегородки до 1,3 см.

Основные показатели ЭХО-КГ представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Основные показатели ЭХО-КГ

ФВ ЛЖ	КДР ЛЖ	КСР ЛЖ	ЛП	Зоны гипокинезии	Зоны акинезии	Диастолическая дисфункция	ТМЖ П	ТЗСЛ Ж
65%	4,5 см	2,9 см	3,5 см	да	нет	нет	1,3 см	1,0 см

Примечание: ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

В результатах лабораторных методов исследования обращает на себя внимание повышение уровня биомаркеров некроза миокарда от 26.02.2019г (тропонина I и КФК-МВ) гиперлипидемия и снижение скорости клубочковой фильтрации.

Результаты лабораторных методов исследования представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Показатели лабораторных методов обследования

Показатель	26.02.2019г	27.02.2019г
Тропонин	6,35 нг/мл	5,26 нг/мл
КФК-МВ	124 е/л	79 е/л
Гемоглобин	128 г/л	
Лейкоциты	10*10 ⁹ /л	
Общий билирубин	17,8 мкмоль/л	
АСТ	101 е/л	
АЛТ	36 е/л	
Глюкоза крови натощак	7,47 ммоль/л	
Креатинин	128 мкмоль/л	
Скорость клубочковой фильтрации	34 мл/мин/1,73м ²	
Общий ХС	5,45 ммоль/л	
ХС ЛПНП	2,6 ммоль/л	
ХС ЛПВП	1,5 ммоль/л	
ТГ	2,6 ммоль/л	

Пациентке проведена медикаментозная терапия согласно рекомендациям по ведению пациентов с диагнозом ОКСпST [15]: метопролол 12,5 мг* 2 раза в день, лизиноприл 5 мг* 2 раза в день, аторвастатин 40 мг в вечернее время, клопидогрел 75 мг утром, АСК 100 мг в вечернее время, эноксапарин подкожно 0,7 мл * 2 раза в день, а также терапия с целью купирования признаков острой левожелудочковой

недостаточности: лазикс 40 мг внутримышечно, нитроглицерин внутривенно капельное введение, ингаляция увлажненного кислорода.

На фоне проводимой терапии боли в сердце ангинозного характера не рецидивировали, одышка значительно уменьшилась. Гемодинамические показатели находились в рамках целевых значений. Нарушений ритма и проводимости не отмечалось.

При последующей регистрации ЭКГ (27.02.2019г, 28.02.2019г) выявлена динамика Q позитивного ИМ передней-боковой стенки ЛЖ с тенденцией снижения сегмента ST ближе к изолинии в отведениях: I, AVL, V5-V6. При динамическом контроле уровня биомаркеров некроза миокарда (27.02.2019г) отмечалась тенденция к их снижению (табл. 27).

Однако, 28.02.2019 г. в 08:43 пациентка внезапно потеряла сознание с остановкой сердечной и дыхательной деятельности. По монитору: электромеханическая диссоциация с переходом в асистолию. Реанимационные мероприятия в течении 30 минут без эффекта. Констатирована смерть.

Заключительный клинический диагноз:

Основное заболевание: Q – образующий передний-боковой ИМ (от 26.02.2019г). Атеросклероз передней межжелудочковой артерии в верхнем сегменте со стенозом 30% (КАГ 29.02.2019г).

Фоновое заболевание: Гипертоническая болезнь III стадии, нецелелевое АД, риск IV. Гипертрофия ЛЖ. Ожирение I степени. Гиперхолестеринемия.

Осложнения основного заболевания: Killip II. Разрыв миокарда ЛЖ. Гемоперикард. Электромеханическая диссоциация. Асистолия. (28.02.2019г).

Патологоанатомический диагноз:

Основное заболевание: Острый ИМ передней-боковой стенки ЛЖ (некротическая стадия), диффузный мелкоочаговый кардиосклероз; атеросклероз КА сердца (2 степень, 3 стадия, стеноз до 47 %). Операция: КАГ давностью 2 дня.

Фоновое заболевание: Гипертоническая болезнь – увеличение сердца (вес 427 грамм) за счет гипертрофии миокарда ЛЖ.

Осложнения основного заболевания: Разрыв передней стенки ЛЖ сердца. Кровоизлияние в полость перикарда. Дистрофические изменения паренхиматозных органов. Жидкая кровь в полостях сердца и просветах магистральных сосудов.

Сопоставление заключительного клинического диагноза и патологоанатомического диагноза: совпадение.

Данный клинический пример наглядно демонстрирует неблагоприятное влияние на исход старческого возраста (81 год) и одышки, как проявления острой левожелудочковой недостаточности, у пациентов с ИМБОКА.

6.3. Сравнительная характеристика пациентов с благоприятным прогнозом и пациентов с зарегистрированной комбинированной конечной точкой. Факторы, оказывающие влияние на исход по данным многофакторного анализа, проведенного с помощью модели пропорциональных интенсивностей Кокса

В ходе второго субанализа все пациенты с ИМБОКА были разделены на 2 группы: с благоприятным долгосрочным прогнозом, которая включала 91 (92,9 %) пациента, и группу с зарегистрированной ККТ в течение 12 месяцев – 7 (7,1 %) пациентов.

Пациенты, не имеющие ККТ (n=91) и пациенты с зарегистрированной ККТ (n=7), статистически значимо отличались по возрасту. Так медиана возраста пациентов с благоприятным прогнозом составила 58,2 (48,3; 67,0) года, против 76,5 (63,0; 79,3) соответственно (p=0,01).

У пациентов с неблагоприятным прогнозом статистически значимо чаще регистрировалось нарушение ритма по типу ФП, чем у пациентов без ККТ: 3 (42,9 %) против 9 (9,9 %) (p=0,03). По другим клинико-демографическим показателям статистически значимой разницы выявлено не было, для всех сопоставлений p>0,05.

Клинико-демографическая характеристика пациентов обеих групп представлена в таблице 28.

Таблица 28 – Клинико-демографическая характеристика пациентов с благоприятным исходом и с зарегистрированной ККТ

Показатель	Без ККТ, (n = 91)	Имеющие ККТ, (n = 7)	p
Диагноз при поступлении ИМпСТ, n (%)	50 (54,9)	4 (57,1)	0,61
Медиана возраста	58,2 (48,3;67,0)	76,5 (63,0;79,3)	0,01
Мужчины, n (%)	53 (58,2)	4 (57,1)	0,63
Заключительный клинический диагноз			
Q ИМ, n (%)	39 (42,9)	4 (57,1)	0,36
Ишемический анамнез			
Стенокардия напряжения, n (%)	44 (48,4)	5 (71,4)	0,22
ПИКС, n (%)	15 (16,5)	0	0,30
ФП, n (%)	9 (9,9)	3 (42,9)	0,03
ХСН, n (%)	10 (11,0)	0	0,46
Факторы риска			
Артериальная гипертензия, n (%)	72 (79,1)	7 (100,0)	0,21
Курение, n (%)	29 (31,9)	0	0,07
СД, n (%)	15 (16,5)	1 (14,3)	0,68
Медиана индекса массы тела	27,5 (24,2;31,7)	31,2 (27,9;32,6)	0,15
Отягощенная наследственность, n (%)	25 (27,5)	1 (14,3)	0,40

При оценке параметров, характеризующих клиническое состояние пациентов, определено, что пациенты с неблагоприятным прогнозом по сравнению с пациентами без зарегистрированной ККТ статистически значимо чаще предъявляли жалобы на одышку в покое: 4 (57,1 %) и 17 (18,7 %) соответственно ($p=0,04$). По таким показателям как частота встречаемости типичных ангинозных

болей и сердцебиения, объективным признакам левожелудочковой и правожелудочковой недостаточности, а также по показателям гемодинамики статистически значимых различий выявлено не было ($p>0,05$). Показатели, характеризующие клиническое состояние пациентов обеих групп представлены в таблице 29.

Таблица 29 – Клинические показатели пациентов с благоприятным исходом и с зарегистрированной ККТ

Показатель	Без ККТ, (n = 91)	Имеющие ККТ, (n = 7)	p
Ангинозные боли, n (%)	89 (97,8)	7 (100)	0,86
Сердцебиение, n (%)	13 (14,3)	2 (28,6)	0,29
Одышка в покое, n (%)	17 (18,7)	4 (57,1)	0,04
Признаки правожелудочковой недостаточности	6 (6,6)	1 (14,3)	0,41
Острая левожелудочковая недостаточность по Killip, n (%)			
I	87 (95,6)	5 (71,4)	0,41
II	3 (3,3)	1 (14,3)	0,26
III	0	0	
IV	1 (1,1)	1 (14,3)	0,14
ЧСС, уд/мин	72,0 (66,0;81,0)	76,0 (67,0;90,5)	0,67
САД, мм рт. ст.	140,0 (120,0;150,0)	140,0 (125,0;160,0)	0,60
ДАД, мм рт. ст.	80,0 (74,5;90,0)	90,0 (75,0;95,0)	0,53

При сопоставлении результатов ЭХО-КГ было выявлено, что у пациентов, имеющих благоприятный долгосрочный прогноз статистически значимо чаще имела место диастолическая дисфункция ЛЖ в сравнении с пациентами с зарегистрированной ККТ: 59 (64,9 %) и 1 (14,3 %) соответственно ($p=0,01$). По таким показателям ЭХО-КГ, как размеры ЛП, КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, ФВ, наличие

признаков локального нарушения сократимости ЛЖ статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$).

При анализе ЭКГ определено, что у пациентов без зарегистрированной ККТ чаще имеет место передняя локализация ИМ: 52 (57,1 %) в сравнении с пациентами с неблагоприятным прогнозом: 1 (14,3 %) ($p=0,03$).

Согласно протоколам КАГ у 5 (71,4 %) пациентов с зарегистрированной ККТ имеются признаки атеросклеротического поражения КА (стеноз $<50\%$), среди пациентов с благоприятным прогнозом у 29 (31,9%), что имеет статистически значимые различия ($p=0,047$).

Сравнительный анализ результатов инструментальных методов исследования у изучаемых пациентов представлен в таблице 30.

Таблица 30 – Данные инструментальных методов исследования у пациентов с благоприятным исходом и с зарегистрированной ККТ

Параметры	Без ККТ, (n = 91)	Имеющие ККТ, (n = 7)	p
Данные ЭХО-КГ			
Наличие зон гипокинезии, n (%)	60 (65,9)	3 (42,9)	0,20
Наличие зон акинезии, n (%)	14 (15,4)	0	0,33
Диастолическая дисфункция, n (%)	59 (64,9)	1 (14,3)	0,01
ФВ ЛЖ, %	58 (51;62)	62 (61;63)	0,15
КДР ЛЖ, см	5,4 (5,1;5,6)	5,4 (5,3;6,0)	0,51
КСР ЛЖ, см	3,7 (3,4;4,0)	3,9 (3,5;4,0)	0,76
Размер ЛП, см	3,9 (3,6;4,2)	4,2 (4,0;4,6)	0,17
Локализация ИМ электрокардиографическим критериям			
Передний, n (%)	52 (57,1)	1 (14,3)	0,03
Переднебоковой, n (%)	10 (11,0)	2 (28,6)	0,20
Нижний, n (%)	20 (22,0)	3 (42,9)	0,21
Задний, n (%)	2 (2,2)	0	0,86
Неуточненный, n (%)	5 (5,5)	1 (14,3)	0,37
Циркулярный, n (%)	2 (2,2)	0	0,86
Данные КАГ			
Атеросклеротическое поражение КА, n (%)	29 (31,9)	5 (71,4)	0,047

Примечание: Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), если не указано иное

Сравнительный анализ лабораторных показателей пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом представлен в таблице 31.

Таблица 31 – Сравнение лабораторных показателей пациентов с благоприятным исходом и с зарегистрированной ККТ

Показатели ((М) (Q1; Q3))	Без ККТ, (n = 91)	Имеющие ККТ, (n = 7)	p
Тропонин I, нг/мл	1,2 (0,1;5,5)	16,6 (4,1;23,7)	0,06
КФК-МВ, е/л	59,0 (24,8;100,5)	124,0 (86,0;334,5)	0,04
Гемоглобин, г/л	142,0 (131,5;152,5)	126,0 (120,0;130,5)	0,01
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	8,5 (7,2;10,8)	9,3 (8,8;11,7)	0,27
Билирубин, мкмоль/л	12,0 (8,6;19,0)	16,3 (11,5;17,2)	0,46
АСТ, е/л	44,7 (27,1;100,0)	75,5 (42,3;113,5)	0,22
АЛТ, е/л	31,8 (23,0;55,7)	35,7 (29,8;58,0)	0,39
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	5,6 (5,1;6,8)	5,8 (5,4;7,2)	0,65
Креатинин, мкмоль/л	49,3 (79,5;106,0)	113,0 (98,0;124,0)	0,06
Общий ХС, ммоль/л	5,1 (4,4;5,7)	5,3 (4,4;5,5)	0,89
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,5 (2,1;3,0)	2,6 (2,4;2,7)	0,81
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 (1,0;1,3)	1,3 (1,2;1,5)	0,02
ТГ, ммоль/л	1,7 (1,1;2,1)	0,9 (0,6;2,2)	0,26

По показателям общего анализа крови у пациентов с зарегистрированной ККТ отмечался значимо меньший уровень гемоглобина: 126,0 (120,0; 130,5) г/л, чем у пациентов с благоприятным прогнозом: 142,0 (131,5; 152,5) г/л (p=0,01), по другим показателям статистически значимых различий не выявлено (p>0,05).

Пациенты с неблагоприятным прогнозом имели более высокий уровень КФК-МВ: 124,0 (86,0;334,5) е/л против 59,0 (24,8;100,5) е/л в сопоставимой группе (p=0,04). Статистически значимых различий по уровню другого биомаркера некроза миокарда – тропонина I, не выявлено (p=0,06).

По данным биохимического анализа крови уровни общего ХС, ХС ЛПНП, ТГ, билирубина, АСТ, АЛТ, креатинина и содержание глюкозы в плазме крови в анализируемых группах не различались (p>0,05). Однако, уровень ХС ЛПВП был

статистически значимо выше в группе пациентов с неблагоприятным прогнозом: 1,3 (1,2;1,5) ммоль/л против 1,1 (1,0;1,3) ммоль/л ($p=0,02$).

При сравнительном анализе частоты встречаемости ЭД на уровне мелких резистивных артерий и артерий среднего калибра, а также повышенной жесткости сосудистой стенки у пациентов с благоприятным и неблагоприятным долгосрочным прогнозом статистически значимой разницы по всем изучаемым параметрам не выявлено (таблица 32).

Таблица 32 – Сравнение показателей состояния сосудистой стенки пациентов с благоприятным исходом и с зарегистрированной ККТ

Показатели, n (%)	Без ККТ, n=32	Имеющие ККТ, n=2	p
ЭД на микроциркуляторном уровне	20 (62,5)	2 (100,0)	0,41
ЭД на уровне артерий среднего калибра	29 (90,6)	1 (50,0)	0,22
Ригидность сосудистой стенки	26 (81,3)	2 (100,0)	0,67

При сравнении количественных показателей ИОА, сдвига фаз между каналами и $Alp75$ среди пациентов с благоприятным исходом и с зарегистрированной ККТ значимых различий также не получено (таблица 33).

Таблица 33 – Сравнение показателей ИОА, сдвига фаз между каналами и $Alp75$ в исследуемых группах

Параметры	Без ККТ, n=32	Имеющие ККТ, n=2	p
ИОА, М (Q1; Q3)	1,8 (1,6; 2,4)	2,0 (1,5; 2,6)	0,07
Сдвиг фаз между каналами, мс, М (Q1; Q3)	-5,4 (-8,7; -0,2)	-5,7 (-8,3; 3,0)	0,13
$Alp75$, М (Q1; Q3)	12,7 (10,0; 17,8)	15,2 (7,0; 22,2)	0,61

Полученные при анализе назначенной медикаментозной терапии данные свидетельствуют, что пациентам с зарегистрированной и без зарегистрированной ККТ одинаково часто назначались медикаментозные препараты, оказывающие

влияние на прогноз: ИАПФ/сартаны, БАБ, статины и антиагреганты, как в виде монотерапии так и ДААТ, для всех сопоставлений $p > 0,05$ (таблица 34).

Таблица 34 – Сравнительная характеристика назначенной медикаментозной терапии у пациентов с благоприятным исходом и с зарегистрированной ККТ

Лекарственный препарат	Без ККТ, (n = 91)	Имеющие ККТ, (n = 7)	p
БАБ, n (%)	72 (79,1)	4 (57,1)	0,19
ИАПФ/сартан, n (%)	74 (81,3)	5 (71,4)	0,41
Статины, n (%)	87 (95,6)	6 (85,7)	0,32
АСК, n (%)	81 (89,0)	6 (85,7)	0,58
Ингибитор P2Y12 рецепторов, n (%)	76 (83,5)	7 (100,0)	0,30
ДААТ, n (%)	72 (79,1)	6 (85,7)	0,56
АК дигидропиридинового ряда, n (%)	22 (24,2)	1 (14,3)	0,48
АК недигидропиридинового ряда, n (%)	5 (5,5)	0	0,69
ААР, n (%)	4 (4,4)	2 (28,6)	0,06
Диуретики	15 (16,5)	3 (42,9)	0,11
ОАК, n (%)	11 (12,1)	1 (14,3)	0,61

При анализе принимаемой медикаментозной терапии в течение всего периода наблюдения было установлено, что пациенты независимо от долгосрочного прогноза одинаково часто принимали все группы лекарственных препаратов, для всех сопоставлений $p > 0,05$. Различия выявлены только по приему диуретиков: пациенты с неблагоприятным прогнозом принимали диуретики значительно чаще, чем при благоприятном прогнозе: 3 (42,9 %) против 9 (9,9) соответственно ($p = 0,04$). Данные о принимаемой медикаментозной терапии у анализируемых групп пациентов представлены в таблице 35.

Таблица 35 – Сравнительная характеристика принимаемой медикаментозной терапии у пациентов с благоприятным исходом и с зарегистрированной ККТ

Лекарственный препарат	Без ККТ, (n = 91)	Имеющие ККТ, (n = 7)	p
БАБ, n (%)	60 (65,9)	5 (71,4)	0,56
ИАПФ/сартан, n (%)	62 (68,1)	5 (71,4)	0,61
Статины, n (%)	74 (81,3)	6 (85,7)	0,62
АСК, n (%)	69 (75,8)	4 (57,1)	0,25
Ингибитор P2Y12 рецепторов, n (%)	54 (59,3)	5 (71,4)	0,42
ДААТ, n (%)	50 (54,9)	4 (57,1)	0,61
АК дигидропиридинового ряда, n (%)	14 (15,4)	1 (14,3)	0,71
АК недигидропиридинового ряда, n (%)	3 (3,3)	0	0,78
ААР, n (%)	4 (4,4)	1 (14,3)	0,32
Диуретики	9 (9,9)	3 (42,9)	0,04
ОАК, n (%)	10 (11,0)	3 (42,9)	0,05

Анализ соответствия назначенной при выписке и принимаемой в течение всего периода наблюдения лекарственной терапии показал сопоставимую приверженность лечению по всем группам препаратов у пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом (табл. 36).

Таблица 36 – Сравнительная характеристика приверженности лечению у пациентов с благоприятным исходом и с зарегистрированной ККТ

Лекарственный препарат	Без ККТ	Имеющие ККТ	p
БАБ, n (%)	56 (77,8) n=72	4 (100,0) n=4	0,38
ИАПФ/сартан, n (%)	60 (81,1) n=74	4 (80,0) n=5	0,66
Статины, n (%)	72 (82,8) n=87	6 (100,0) n=6	0,34
АСК, n (%)	68 (84,0) n=81	4 (66,7) n=6	0,28
Ингибитор P2Y12 рецепторов, n (%)	48 (66,7) n=72	5 (71,4) n=7	0,58
ДААТ, n (%)	52 (68,4) n=76	4 (66,7) n=6	0,62
АК дигидропиридинового ряда, n (%)	7 (31,8) n=22	0 n=1	0,70
АК недигидропиридинового ряда, n (%)	3 (60,0) n=5	0	
ААР, n (%)	2 (50,0) n=4	1 (50,0) n=2	0,80
Диуретики, n (%)	5 (33,3) n=15	2 (66,7) n=3	0,33
ОАК, n (%)	8 (72,7) n=11	1 (100,0) n=1	0,75

В дальнейшем, в ходе нашего исследования все качественные и количественные признаки, по которым имелись статистически значимые различия среди выживших и умерших пациентов, были включены в однофакторный анализ с последующим включением в многофакторный (модель пропорциональных интенсивностей Кокса) при выявлении статистически значимой связи признака со временем исхода. При определении независимых факторов рассчитывался ОР и его 95% ДИ. Факторы, доказавшие свое влияние на риск развития ККТ, представлены в таблице 37.

Таблица 37 – Факторы, доказавшие свое влияние на риск развития ККТ у пациентов с ИМБКА

Признак	Коэффициент β	Стандартная ошибка коэффициента β	p
Возраст	0,086	0,033	0,007
Уровень КФК-МВ	0,039	0,001	0,016

ОР и его 95% ДИ для независимых факторов представлены в таблице 38.

Таблица 38 – Доверительный интервал и относительный риск для факторов, доказавших свое влияние на риск развития ККТ у пациентов с ИМБОКА

Признак	ОР	95 % ДИ	p
Возраст	1,090	1,022-1,163	0,009
Уровень КФК-МВ	1,004	1,001-1,007	0,003

Методом подбора, начиная с возраста 55 лет с шагом в 1 год был установлен возраст, при котором увеличивается риск развития ККТ у пациентов с ИМБОКА и составил 69 лет ($p=0,02$) ОР 5,94; 95% ДИ (1,45; 24,20).

Методом подбора, начиная с уровня КФК-МВ 60 е/л с шагом в 1 е/л установлен уровень КФК-МВ, при котором увеличивается риск развития неблагоприятных ССС и составил 84 е/л ($p=0,04$) ОР 4,92; 95% ДИ (1,01; 24,04).

Полученные в ходе нашего исследования результаты нашли свое подтверждение в ниже представленном клиническом примере.

Клинический случай №2

Пациентка Г. 1956 года рождения (61 год) поступила в инфарктное отделение Рязанского кардиологического диспансера 15.04.2018г с жалобами на интенсивные боли за грудиной, по поводу чего вызвала бригаду скорой медицинской помощи. При поступлении в приемный покой стационара на ЭКГ: синусовый ритм. Субэндокардиальные изменения в миокарде передней стенки ЛЖ.

В анамнезе: многие годы ИБС в виде стенокардии напряжения 2 ФК, нарушение ритма по типу персистирующей рецидивирующей ФП, АГ, СД 2 типа, инсулинзависимый. Регулярно принимала антигипертензивные препараты (какие - уточнить затрудняется) и проводила инсулинотерапию.

При первичном медицинском осмотре состояние пациентки средней степени тяжести. Обращают на себя внимание показатели САД и ДАД, значения которых выше целевых уровней. Показатели, оценивающие клиническое состояние пациентки при первичном осмотре, представлены в таблице 39.

Таблица 39 – Показатели, определяющие клинического состояние пациентки

ЧДД	Killip	SpO ₂	САД	ДАД	ЧСС	ПЖН
16 в минуту	I	97 %	200 мм.рт.ст.	130 мм.рт.ст.	66 в минуту	нет

Примечание: ПЖН - правожелудочковая недостаточность

Результаты инструментальных методов исследования:

По результатам КАГ, проведенной в экстренном порядке, данных за атеросклеротическое поражение коронарного русла не получено.

По результатам ЭХО-КГ у пациентки имеет место сохраненная СФ (ФВ 61 %), однако, выявлены зоны нарушения локальной сократимости передней стенки ЛЖ. При измерении объемных параметров камер сердца выявлено расширение полости ЛЖ и увеличение размера ЛП.

Основные показатели ЭХО-КГ представлены в таблице 40.

Таблица 40 – Основные показатели ЭХО-КГ

ФВ ЛЖ	КДР ЛЖ	КСР ЛЖ	ЛП	Зоны гипокинезии	Зоны акинезии	Диастолическая дисфункция	ТМЖП	ТЗСЛЖ
61%	6,0 см	4,0 см	5,8 см	да	нет	нет	1,0 см	1,0 см

Примечания: ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

При последующей регистрации ЭКГ выявлена динамика Q негативного ИМ передней стенки ЛЖ.

Пациентке проведена окклюзионная проба и КАПВ, результаты которых свидетельствуют о наличии ЭД на уровне эпикардиальных и мелких резистивных артерий и ригидности сосудистой стенки. Результаты окклюзионной пробы и КАПВ представлены в таблице 41.

Таблица 41 – Результаты окклюзионной пробы и КАПВ

Показатель	Значение
ИОА	1,5
Сдвиг фаз между каналами, мс	0,2
AIp75	9,9

В результатах лабораторных методов исследования обращает на себя внимание повышение уровня биомаркеров некроза миокарда (тропонина I и КФК-МВ), гиперлипидемия, гипергликемия, повышение активности печеночных ферментов.

Результаты лабораторных методов исследования представлены в таблице 42.

Таблица 42 – Показатели лабораторных методов обследования

Тропонин	26,4 нг/мл
КФК-МВ	525 е/л
Гемоглобин	126 г/л
Лейкоциты	$9,3 \cdot 10^9/\text{л}$
Общий билирубин	29,4 мкмоль/л
АСТ	75,5 е/л
АЛТ	63 е/л
Глюкоза крови натощак	9,6 ммоль/л
Креатинин	79 мкмоль/л
Скорость клубочковой фильтрации	70 мл/мин/1,73м ²
Общий ХС	7,08 ммоль/л
ХС ЛПНП	3,8 ммоль/л
ХС ЛПВП	1,3 ммоль/л
ТГ	3,4 ммоль/л

Пациентке проведена медикаментозная терапия в стационаре: лизиноприл 10 мг* 2 раза в день, аторвастатин 40 мг в вечернее время, амлодипин 5 мг в обед, клопидогрел 75 мг утром, АСК 100 мг в вечернее время, эноксапарин подкожно 1,0 мл * 2 раза в день, с последующими рекомендациями продолжить прием лизиноприла, аторвастатина, амлодипина; прием ДААТ (АСК и клопидогрела) рекомендован в течении последующих 12 месяцев. БАБ не назначен, учитывая склонность пациентки к брадикардии.

Заключительный клинический диагноз:

Основное заболевание: не Q – образующий ИМ передней стенки ЛЖ (от 15.04.2018г). КАГ 15.04.2018г.

Фоновое заболевание: Гипертоническая болезнь III стадии, неконтролируемая, риск IV. Целевое САД 120-130 мм.рт.ст. ДАД 70-79 мм.рт.ст. Сахарный диабет 2 типа, на инсулине, HbA1c <7,5%. Ожирение 1 степени. Гиперхолестеринемия.

Осложнения основного заболевания: Killip I. Персистирующая рецидивирующая ФП. ХСН IIА ФК II.

После выписки из стационара пациентка регулярно принимала аторвастатин 40 мг, АСК 100 мг, клопидогрел 75 мг, лизиноприл был заменен на вальсартан 80 мг* 2 раза в день. На фоне принимаемой терапии у пациентки рецидивировали ангинозные боли и через 286 дней имел место повторный в зоне рубца не Q – образующий передний ИМ.

Вышеописанный клинический случай подтверждает неблагоприятное влияние пожилого возраста (61 год) и повышенного уровня КФК-МВ (525 е/л), как факторов, доказавших в нашем исследовании свое влияние на риск развития ККТ у пациентов с ИМБОКА, и, в частности, на развитие повторного ИМ.

Данный клинический случай является типичным для ИМБОКА. Следует отметить, что по результатам нашего исследования определено, что у пациентов с ИМБОКА, также как и при ИМОКА ЭД имеет место на артериях всех уровней: в меньшей степени выраженная на уровне мелких резистивных артерий и сопоставимая – на уровне артерий среднего калибра. Однако, у данной пациентки имеет место выраженная ЭД как на уровне артерии среднего калибра, так и микроциркуляторном уровне, которая может быть основным патофизиологическим механизмом развития ИМ.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

ИМ является одним из наиболее социально значимых ССЗ на сегодняшний день, который характеризуется снижением качества жизни населения и высокой смертностью. Согласно результатам рентгенэндоваскулярных методов диагностики, ИМ в большинстве случаев (около 90 %) [53,108] развивается при обструктивном поражении КА. Благодаря многочисленным исследованиям по разностороннему изучению данной проблемы, ИМОКА имеет изученную патофизиологическую основу, определены клинические особенности его течения, имеются общепринятые разработанные клинические рекомендации по ведению пациентов с данной нозологией, основанные на многочисленных рандомизированных исследованиях. Установлено, что в снижении смертности от ИМОКА большую роль имеет широкое внедрение рентгенэндоваскулярных методов лечения. Согласно литературным данным, применение чрескожного коронарного вмешательства увеличилось с 12,5% в 1995 году до 76% в 2015 году, что благоприятно отразилось на снижении 6-месячной смертности с 17,2% до 5,3% соответственно [111].

В тоже время, в современной доступной литературе не имеется достаточного количества обобщенных данных о клинических особенностях, результатах инструментальных и лабораторных методов исследования, в том числе и о состоянии ЭФ у пациентов с ИМБОКА, который встречается в среднем в 6 % случаев [35,121]. В медицинском сообществе до настоящего времени нет четкого консенсуса по ведению пациентов с ИМБОКА, так как отсутствует научно обоснованная база для разработки клинических рекомендаций по ведению пациентов данной группы. Реваскуляризация миокарда, как один из первостепенных подходов к лечению у пациентов с ИМОКА, не нашел своего применения у пациентов с ИМБОКА, учитывая патофизиологические особенности развития последнего. Остается открытым вопрос о приверженности к лечению пациентов с ИМ, получившим от врача информацию об отсутствии у них гемодинамически значимого поражения КА и сопоставлении с комплаентностью у

пациентов с ИМОКА. Данные литературы по прогнозу пациентов с ИМБОКА противоречивы, по некоторым данным частота встречаемости неблагоприятных ССС сопоставима с ИМОКА, несмотря на отсутствие гемодинамически значимого поражения КА у данной группы пациентов [91,106]. Особенный интерес представляет вопрос о сравнении выживаемости и частоте развития неблагоприятных ССС у пациентов с ИМБОКА и ИМОКА после реваскуляризации миокарда.

Одним из наиболее оптимальных и эффективных способов решения поставленных вопросов явилось проведение ретроспективного с элементами проспективного исследования по сопоставлению вышеуказанных параметров у пациентов с ИМБОКА и ИМОКА, подвергшихся реваскуляризации миокарда.

Целью проведения данного исследования явилось изучение клинических особенностей, лекарственной терапии, приверженности к лечению и прогноза у больных с ИМБОКА. Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить клинические особенности больных с ИМБОКА.
2. Определить ЭФ и эластичность сосудистой стенки у больных с ИМБОКА.
3. Изучить особенности лекарственной терапии и приверженность к лечению у больных с ИМБОКА.
4. Оценить 12-месячный прогноз и определить факторы, оказывающие влияние на неблагоприятный прогноз у больных с ИМБОКА.

Для решения данных задач в исследование в период с 01.01.2016 г. по 01.09.2019 г. были включены 206 пациентов с ИМ на основании Четвертого УОИМ [62]. По результатам КАГ пациенты разделены на две группы: 103 пациента (I группа) не имеющие обструктивного поражения КА (ИМБОКА) и 103 пациента (II группа) с обструктивным поражением КА (ИМОКА). Пациентам II группы в 100% случаев было выполнено эндопротезирование инфаркт-связанной КА. Вторая группа подобрана методом копи-пара относительно I группы. Исследование проводилось в несколько этапов.

На первом этапе нашей работы изучена половозрастная структура пациентов в группе ИМБОКА, сравнительный анализ клинических особенностей (жалобы пациентов, данные первичного физикального обследования, результаты инструментальных/лабораторных методов исследования) и частоты назначения основных групп лекарственных препаратов, применяемых для лечения ИМ среди пациентов исследуемых групп. На данном этапе также проведена оценка регулярно принимаемой терапии и соответствие назначаемой при выписке и получаемой в действительности медикаментозной терапии пациентами, в течение 12 месяцев после перенесенного ИМ.

На втором этапе нашего исследования проведена оценка ЭФ и эластичности сосудистой стенки на аппаратно-программном комплексе Ангиоскан-01, которая изучалась у 59 пациентов. Первоначально из общей выборки (n=206) методом случайных чисел была сформирована меньшая выборка (n=59): 34 пациента из первой группы, 25 – из второй. Пациенты двух групп, у которых оценивалось состояние сосудистой стенки, были репрезентативны между собой по основным клинико-демографическим показателям и частоте приема основных групп лекарственных препаратов.

На третьем этапе нами проведен анализ неблагоприятных исходов у пациентов двух групп в течении года после перенесенного ИМ и определены факторы, оказывающие влияние на долгосрочный прогноз.

Данный анализ включал в себя три субанализа:

1) сравнение неблагоприятных ССС среди пациентов с ИМБОКА и ИМОКА, подвергшихся реваскуляризации миокарда;

2) сравнение группы выживших пациентов и пациентов, умерших от всех причин в группе ИМБОКА и определение факторов, оказывающих влияние на летальный исход;

3) сравнение группы пациентов имеющую ККТ в течении 12 месяцев и не имеющих ККТ в группе ИМБОКА и определение факторов, оказывающих влияние на неблагоприятный прогноз.

По результатам нашего исследования медиана возраста пациентов с ИМБОКА составила 58,7 лет (48,6; 67,6). Полученные результаты полностью соответствуют опубликованным ранее данным мета-анализа S. Pasupathy с соавторами (2015) [121], где медиана возраста данной группы пациентов составила 58,8 лет и данным отечественных авторов [19], согласно которым возраст пациентов с ИМБОКА составляет 58 (44; 64) лет. Однако, другие авторы в своих исследованиях дают результаты о более старшем возрасте (средний возраст более 63 лет) пациентов без обструктивного поражения КА [15,90,113]. По нашим данным из 103 пациентов с ИМБОКА, преобладающими являются мужчины – 58 (56,3 %), что противоречит результатам большинства зарубежных и отечественных исследований, где преобладающими в общей популяции пациентов с ИМБОКА являются женщины [8,90,92,113,121].

Клинические особенности больных ИМ при необструктивном и обструктивном поражении КА существенно не различаются. При оценке клинических особенностей группы ИМБОКА и ИМОКА были сопоставимы по частоте встречаемости типичных жалоб пациентов, данным первичного физикального обследования, проявлений острой левожелудочковой/правожелудочковой недостаточности, что соответствует данным других публикаций [8,15,19,106]. Полученные результаты подчеркивают сложность дифференциальной диагностики между ИМ при необструктивном и обструктивным поражении КА при поступлении в стационар и подтверждают необходимость неотложного проведения КАГ с целью определения типа ИМ и дальнейшей тактики ведения пациентов.

По результатам инструментальных методов исследования в группе ИМБОКА при поступлении большей части пациентов - 56 (54,4 %) был установлен диагноз ИМпST и меньшей – ИМбпST: 47 (45,6 %), что сопоставимо только с данными регистра по Краснодарскому краю, где большинство больных - 59,2% поступили с диагнозом ОКSpST и только 40,8% с ОКCbпST [8]. Однако, противоречит результатам большинства исследований, согласно которым в преобладающем количестве случаев пациенты с ИМБОКА не имели подъема

сегмента ST на ЭКГ при поступлении [15,90,92,121]. По частоте регистрации нарушений ритма и проводимости на ЭКГ значимых различий между двумя анализируемыми группами не выявлено. Следует отметить, что среди пациентов с ИМБОКА значимо чаще, чем во II группе пациентов, имела место неуточненная локализация ИМ, определенного по динамике биомаркеров некроза миокарда ($p>0,05$), что сопоставимо с данными Н.В. Дятлова [15].

По объему поражения миокарда группа больных с ИМБОКА была сопоставима со второй группой пациентов по частоте выявления зон гипо/акинезии, медиане ФВ ЛЖ, что соответствует данным американского исследования VIRGO [106].

Таким образом, специфические особенности ИМБОКА по результатам инструментальных методов (ЭКГ, ЭХО-КГ) исследования не определены, за исключением более частой встречаемости передней-боковой и неуточненной локализации ИМ.

В группе больных с ИМБОКА отмечался меньший объем поражения миокарда, определенный по значимо более низким значениям биомаркеров некроза миокарда – тропонинов, чем у пациентов с ИМОКА, что также соответствует данным исследования VIRGO [106].

При сравнительном анализе других лабораторных показателей выявлено более высокое повышение уровня лейкоцитов, общего ХС и ХС ЛПНП в группе больных с ИМОКА, что нашло свое подтверждение в других исследованиях [15,92,94] и не противоречит выявленным более выраженным атеросклеротическим изменениям КА во второй группе пациентов.

Результаты, полученные при определении ЭФ и эластичности артериальной стенки на аппаратно-программном комплексе Ангиоскан-01, свидетельствуют о том, что несмотря на отсутствие или незначительное поражение КА (стеноз до 50%) атеросклеротическим процессом у больных с ИМБОКА имеет место нарушение ЭФ как на уровне артерий среднего калибра, так и на микроциркуляторном уровне, которое встречается в 88,2% и 64,7% случаев соответственно. Следует отметить, что при ИМОКА по сравнению с ИМБОКА

наблюдается более частая встречаемость ЭД на уровне мелких резистивных артерий и артериол, что может объясняться большими структурными изменениями артерий у данных больных.

Результаты КАПВ свидетельствует о повышении жесткости артериальной стенки, в равной степени выраженной у больных с ИМБОКА и ИМОКА. Однако, при необструктивном поражении КА снижение эластичности сосудистой стенки встречается статистически значимо реже - в 82,4% случаев ($p < 0,05$) в отличие от второй группы, где данное нарушение имеет место у всех пациентов (100%). Это еще раз подтверждает более выраженные морфологические и функциональные изменения сосудистой стенки у больных с обструктивным поражением КА.

При сравнительном анализе назначаемой лекарственной терапии в стационаре между группами пациентов, обращает на себя внимание одинаковая частота назначения статинов, независимо от наличия или отсутствия атеросклеротического поражения КА. Это вполне объяснимо плеiotропными эффектами последних, наличием существующих стандартов ведения больных ИМ, а также тем, что независимо от патофизиологического субстрата развития некроза, эти пациенты относятся к категории очень высокого риска. Частота назначения других препаратов для улучшения прогноза, таких как ИАПФ/сартанов и БАБ при ИМБОКА значимо не отличается от ИМОКА ($p > 0,05$), что противоречит большинству исследований, согласно которым пациентам с ИМБОКА значимо реже назначались данные группы препаратов [48,55,92,106,112].

Частота назначения ОАК по поводу ФП не различается в обеих группах, однако, следует отметить назначение данной группы препаратов 4 (3,9 %) пациентам с ИМБОКА при синусовом ритме, учитывая тромбоэмболию КА, как основного патофизиологического механизма развития ИМ у данных больных.

Более частое назначение ААТ в группе ИМОКА может объясняться проведением эндопротезирования КА у этих пациентов. В ходе более детального исследования нами установлено, что по мере прогрессирования атеросклеротического поражения от неизмененных КА до стеноза более 50% отмечалось статистически значимое увеличение частоты назначения

антиагрегантов, что может соответствовать клиническому мышлению врача о не назначении антиагреганта в некоторых случаях, при отсутствии морфологического субстрата ИМ в виде атеротромбоза. Результаты других исследований также подтверждают более редкое назначение пациентам с ИМБОКА ААТ [84,90].

Более частое назначение дигидропиридиновых АК в I группе пациентов возможно объяснить предполагаемыми механизмами вазоспазма и микроваскулярных нарушений КА в развитии ИМ.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о соответствии тактики ведения пациентов с ИМБОКА с клиническими рекомендациями ЕОК по ведению пациентов без стойкого подъема сегмента ST 2020г [38] согласно которым, в качестве рутинной терапии пациентов с ИМБОКА предложен прием статинов, ИАПФ/сартанов, АК (в случае подозрения на вазоспазм), ОАК при тромбоэмболической этиологии ИМ. Назначение ААТ рекомендовано рассматривать на основании патофизиологических соображений.

При анализе регулярно принимаемой медикаментозной терапии (по назначению врача стационара при выписке, врача амбулаторного звена, при самолечении) пациенты группы ИМБОКА значимо реже принимали БАБ, ИАПФ/сартаны, ААТ, как в виде монотерапии, так и ДААТ, но чаще дигидропиридиновые АК при сравнении с группой ИМОКА. При сравнительном анализе частоты регулярного приема ОАК от общего числа пациентов, полученные результаты свидетельствуют о значимо частом приеме данной группы препаратов у пациентов с ИМБОКА: 13 (13,7 %) против 4 (4,1 %) во II группе ($p=0,02$), так как в группе ИМБОКА пациенты принимали ОАК не только с целью снижения риска тромбоэмболических осложнений при ФП, но и при синусовом ритме при тромбэмболии КА, как основной причины развития ИМ.

Анализ соответствия назначаемой при выписке и регулярно принимаемой в течении 12 месяцев терапии показал низкую приверженность пациентов с ИМБОКА против ИМОКА по приему ААТ, что сопоставимо с данными регистра Нидерландов [90], БАБ и сопоставимую - по приему ИАПФ/сартанов и статинов, что противоречит данным других зарубежных исследований, согласно которым

для пациентов с ИМБОКА характерная низкая комплаентность по приему всех групп лекарственных препаратов в сравнении с пациентами с обструктивным поражением КА [92,94].

Таким образом, для пациентов с ИМБОКА характерна более низкая приверженность к лечению в сопоставлении с пациентами при ИМОКА после реваскуляризации миокарда. Полученные различия можно объяснить нежеланием пациентов с ИМБОКА принимать медикаментозную терапию после того, как получили информацию от лечащего врача об отсутствии у них значимого поражения КА и, возможно, недостаточной аргументацией со стороны врача амбулаторного звена о необходимости дальнейшего регулярного приема данных групп препаратов.

В предыдущих научных публикациях указаны данные, согласно которым для пациентов с ИМБОКА характерен более благоприятный или сопоставимый прогноз в сравнении с общей популяцией пациентов, перенесшими ИМ [92,100]. В нашей работе мы оценивали 12-месячный прогноз у пациентов с ИМБОКА в сопоставлении с больными ИМОКА, которым восстановлен кровоток по инфаркт-связанной КА. Полученные нами данные подчеркивают схожий неблагоприятный прогноз пациентов с ИМБОКА и ИМОКА после реваскуляризации миокарда. Во время госпитализации умерло сопоставимое количество пациентов в двух исследуемых группах: 3 больных с ИМБОКА и 5 – с ИМОКА ($p=0,36$). Внутригоспитальная летальность составила 2,9 % и 4,9 % соответственно. В течение 12 месяцев умерло 13 пациентов: 5 в группе ИМБОКА, 8 – во II группе ($p=0,31$). Однолетняя выживаемость составила 94,9 % и 92,2 % соответственно. В течение 12 месяцев повторный нефатальный ИМ при ИМБОКА встречался у 2 (2,0 %) пациентов, во II группе - у 4 (3,9 %) ($p=0,37$); нефатальный инсульт у 2 (2,0 %) I группы и не встречался среди пациентов с ИМОКА ($p=0,24$); ККТ зарегистрирована у 7 (7,1 %) пациентов с ИМБОКА против 11 (10,7 %) больных второй группы, что также не имело статистически значимых различий ($p=0,53$).

Сопоставимые результаты по неблагоприятному исходу у пациентов анализируемых групп можно объяснить с одной стороны, выполненным всем

больным с ИМОКА эндопротезированием инфаркт-связанной КА, с другой стороны – меньшей приверженностью пациентов с ИМБОКА к приему лекарственных препаратов на протяжении 12-месяцев после выписки из стационара, в сравнении с пациентами, перенесшими ИМ после реваскуляризации миокарда.

Следует отметить, что у пациентов в группе ИМБОКА с неизменными КА (n=64) годовая выживаемость составила 100 %, что значимо выше, чем у пациентов, имеющие признаки необструктивного атеросклеротического поражения КА (n=34) – 85,3% (p=0,04). ККТ при неизменных КА также имеет место значимо реже, чем у пациентов с признаками необструктивного атеросклеротического поражения КА: 2 (3,1%) пациента против 5 (14,7%) (p=0,047).

В ходе исследования нами не установлена взаимосвязь между приверженностью к приему лекарственных препаратов, оказывающих влияние на прогноз и ССС в группе ИМБОКА. Полученные данные можно сопоставить с регистром шведского исследования [88], где как указывалось выше, впервые при ИМБОКА свою статистическую значимость по улучшению долгосрочного прогноза доказали ИАПФ/сартаны, статины, БАБ. Полученные различия можно объяснить ограниченным периодом нашего наблюдения и относительно небольшим количеством пациентов с ИМБОКА, а также тем, что в шведский регистр включались пациенты как с ишемическим, так и не ишемическим генезом развития ИМ. Также в нашем исследовании учитывалась частота регулярного, в течении года, приема лекарственных препаратов, в то время, когда в шведском регистре изучалась влияние на прогноз назначенных при выписке лекарственных препаратов, без учета приверженности к лечению в течении всего периода наблюдения.

Значимым негативным влиянием на риск смерти у пациентов с ИМБОКА обладал возраст пациентов, что согласуется с данными регистров Нидерландов и Китая [90,94]. Так, медиана возраста умерших составила 78.8 лет (76,5; 79,7), выживших 58,4 (66,9; 58,4) (p=0,01). Также неблагоприятными прогностическими

признаками, доказавшим свое значимое влияние на риск смерти, является жалоба пациентов на одышку в покое ($p=0,006$). По данным регистра Нидерландов значимый вклад в отдаленную смертность помимо пожилого возраста, наличие ОКСпСТ при поступлении, СД, курение и более высокий уровень креатинина [90]. В Китайском регистре помимо возраста (≥ 60 лет) – женский пол, ФП и снижение ФВ ЛЖ были независимыми факторами риска развития неблагоприятного прогноза у пациентов ИМБОКА в течение одного года [94].

Значимое негативное влияние на частоту встречаемости ККТ достоверно доказали возраст пациентов и уровень КФК-МВ. У пациентов с неблагоприятным прогнозом медиана возраста составила 76,5 (63,0; 79,3) лет, без ССС 58,2 (48,2; 66,9) года ($p=0,02$); уровень фракции МВ КФК 124,0 (86,0; 334,5) е/л и 59,0 (24,8; 100,5) е/л, соответственно ($p=0,01$). Согласно данным итальянских ученых, значимым предиктором развития ККТ исследования является высокий уровень С-реактивного белка при поступлении в стационар (ОР = 1,47, 95% ДИ 1,06-2,07, $p = 0,005$) [104].

Таким образом, в результатах нашего исследования получены новые данные о клинических особенностях, состоянии ЭФ артерий среднего калибра и микроциркуляторного русла, а также особенностях медикаментозной терапии, приверженности к лечению и прогнозе в течении 12 месяцев наблюдения пациентов с ИМБОКА. Полученные результаты позволили дать научно обоснованные рекомендации по ведению пациентов данной группы.

ВЫВОДЫ

1. При сравнении клинических особенностей больных с ИМ при необструктивном и обструктивном поражении КА существенных различий не выявлено, за исключением более частой встречаемости передней-боковой и неуточненной локализации некроза миокарда у пациентов без обструктивного поражения КА, а также более низких уровней лейкоцитов, общего ХС, ХС ЛПНП и высокочувствительного тропонина у пациентов с ИМБОКА.

2. У пациентов с ИМБОКА выявлена ЭД, при сравнении с больными ИМОКА – в меньшей степени выраженная на микроциркуляторном уровне и сопоставимая на уровне артерий среднего калибра. Также в обеих группах установлено снижение эластичности сосудистой стенки, однако, при необструктивном поражении КА ригидность артериальной стенки наблюдается значительно реже. Самостоятельного влияния ЭД, как на микроциркуляторном уровне, так и на уровне артерий среднего калибра на прогноз у больных с ИМБОКА не оказывала.

3. Установлены различия в лечебной тактике, которые проявляются в более частом назначении тикагрелора, АСК и ДААТ в группе пациентов с ИМОКА и АК дигидропиридинового ряда в группе ИМБОКА. Пациенты с ИМБОКА на протяжении 12-ти месяцев наблюдения менее привержены к лечению, в сравнении с пациентами, перенесшими ИМОКА по приему антиагрегантов, как в виде монотерапии, так и ДААТ, а также БАБ.

4. У пациентов с ИМБОКА и ИМОКА имеет место схожий неблагоприятный 12-месячный прогноз по показателям летальности и частоты достижения ККТ (повторный нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, летальность). Однако, для ИМБОКА с неизменными КА характерен более благоприятный годичный прогноз, чем при наличии признаков необструктивного атеросклеротического поражения КА по частоте встречаемости неблагоприятных исходов: летальности и ККТ.

5. У пациентов с ИМБОКА основными факторами, оказавшими неблагоприятное влияние на прогноз, являются возраст старше 66 лет для летального исхода и 69 лет для ККТ, жалобы пациентов на одышку в покое при поступлении, как проявление острой левожелудочковой недостаточности и повышение уровня КФК-МВ более 84 е/л.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных с ИМБОКА, при отсутствии клинических рекомендаций по ведению пациентов с данной формой ИМ и, установленном в нашем исследовании неблагоприятном 12-месячном прогнозе, необходимо руководствоваться клиническими рекомендациями Министерства Здравоохранения РФ по ведению пациентов с ОКСпСТ и ОКСбпСТ по назначению всех групп препаратов, улучшающих прогноз (ДААТ, статины, ИАПФ/сартаны, БАБ) [17,18].

2. При установлении у больных с ИМБОКА пожилого возраста, признаков левожелудочковой недостаточности и повышения уровня КФК-МВ определить этих пациентов в группу неблагоприятного прогноза для обязательного выполнения соответствующих рекомендаций и регламентированного диспансерного наблюдения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ААР – антагонист альдостероновых рецепторов
- ААС – Американская Ассоциация Сердца
- ААТ – антиагрегантная терапия
- АГ – артериальная гипертензия
- АК – антагонист кальциевых каналов
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСК – ацетилсалициловая кислота
- АСТ – аспаратаминотрансфераза
- БАБ – бета-адреноблокатор
- БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса
- ДААТ – двойная антиагрегантная терапия
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДИ – доверительный интервал
- ЕОК – Европейское общество кардиологов
- ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИМБОКА – инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий
- ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
- ИМОКА – инфаркт миокарда при обструктивном поражении коронарных артерий
- ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
- ИОА – индекс окклюзии по амплитуде
- КА – коронарные артерии
- КАГ – коронароангиография
- КАПВ – контурный анализ пульсовой волны
- КДР – конечный диастолический размер

ККТ – комбинированная конечная точка

КСР – конечный систолический размер

КФК – креатинфосфокиназа

КФК-МВ - креатинфосфокиназа фракция МВ

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ЛПВП - липопротеины высокой плотности

ЛПНП - липопротеины низкой плотности

ОАК – оральные антикоагулянты

ОКС – острый коронарный синдром

ОКСбпST - острый коронарный синдром без подъема сегмента ST

ОКСпST - острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST

ОР – отношение рисков

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

p – уровень статистической значимости

РКО – Российское кардиологическое общество

РФ – Российская Федерация

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистые события

СФ – систолическая функция

США – Соединенные Штаты Америки

ТГ – триглицериды

ТЛТ – тромболитическая терапия

УОИМ – универсальное определение инфаркта миокарда

ФВ – фракция выброса

ФП – фибрилляция предсердий

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХС – холестерин

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭФ – эндотелиальная функция

ЭХО-КГ – эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айрапетян, М.А. Предикторы неблагоприятного прогноза острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST у женщин молодого и среднего возраста с необструктивным поражением коронарного русла / М.А. Айрапетян, И.Г. Гордеев. – Текст (визуальный) : непосредственный // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 1, № 12. – С. 48–49.
2. Бойцов, С.А. Централизованное исследование по оценке эффективности лечения гиперхолестеринемии в России (SERPHEUS) / С.А. Бойцов, Ю.В. Хомицкая. – Текст (визуальный) : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 2–9.
3. Гарганева, А.А. Роль приверженности лечению в клиническом течении постинфарктного периода (по данным регистра острого инфаркта миокарда) / А.А. Гарганеева, Е.А. Кужелева, О.В. Тукиш. – Текст (визуальный) : непосредственный // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8, № 4. – С. 56–64.
4. Глущенко, В.А. Сердечно-сосудистая заболеваемость-одна из важнейших проблем здравоохранения / В.А. Глущенко, Е.А. Иркиенко. – Текст (визуальный) : непосредственный // Медицина и организация здравоохранения. – 2019. – Т.4, № 1. – С. 56–61.
5. Голощапов-Аксенов, Р.С. Совершенствование рентгенохирургической помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями (опыт Московской области) / Р.С. Голощапов-Аксенов, Д.И. Кича. – Текст (визуальный) : непосредственный // Наука молодых. – 2019. – Т. 7, № 1.– С. 59–65.
6. Дифференцированный подход в диагностике, формулировке диагноза, ведении больных и статистическом учете инфаркта миокарда 2 типа (согласованная позиция) / О.В. Аверков О.Л. Барбараш, С.А. Бойцов [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 6. – С. 7–21.

7. Здравоохранение в России / Л.И. Агеева, Г.А. Александрова, Н.М. Зайченко [и др.]. – Москва : Статистический сборник Росстат, 2019. – 170 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.
8. Инфаркт миокарда без обструктивных изменений коронарных артерий: данные тотального регистра ОКС по Краснодарскому краю / Е.Д. Космачева, С.В. Кручинова, С.А. Рафф, В.А. Порханов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Неотложная Кардиология. – 2016. – № 4. – С. 3–10.
9. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, М.Г. Бубнова [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 6. – С. 7–122.
10. Кужелева, Е.А. Низкая приверженность лечению после перенесенного инфаркта миокарда: причины и способы коррекции с учетом психоэмоционального состояния пациентов / Е.А. Кужелева, К.Н. Борель, А.А. Гарганеева. – Текст (визуальный) : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 3. – С. 291–295.
11. Кузьмина, Н.М. Высокотехнологичная медицинская помощь при остром коронарном синдроме в Удмуртской республике / Н.М. Кузьмина, Н.И. Максимов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник Авиценны. – 2017. – Т.19, № 1. – С. 37–41.
12. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии / С. А. Бойцов, С.Ю. Марцевич, М.Л. Гинзбург [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 2, № 9. – С.114–122.
13. Медикаментозная терапия пациентов, перенесших инфаркт миокарда, как важнейшая составляющая поликлинического этапа кардиореабилитации / А.А. Гарганеева, Е.А. Кужелева, Е.В. Ефимова, О.В. Тукиш. – Текст (визуальный) : непосредственный // Кардиосоматика. – 2015. – Т. 6, № 3. – С. 22–26.

14. Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий / В.А. Сулимов, С.П. Голицин, Е.П. Панченко [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 102, №4. – С.1 – 100.
15. Некоторые особенности патогенеза острого инфаркта миокарда при необструктивном поражении коронарных артерий / Н.В. Дятлов, Ю.В. Лыков, В.В. Желнов, Л.И. Дворецкий. – Текст (визуальный) : непосредственный // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2017. – Т.22, № 3. – С. 260–265.
16. Оганов, Р.Г. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации / Р.Г. Оганов, А.В. Концевая, А.М. Калинина. – Текст (визуальный) : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 4. – С. 4–9.
17. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России / О.В. Аверков, Д.В. Дупляков, М.Ю. Гиляров [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, №11. – С. 251–310.
18. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / О.Л. Барбараш, Д.В. Дупляков, Д.А. Затейщиков [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, №4. – С. 149–202.
19. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у пациентов с необструктивным поражением коронарного русла: данные регистра РЕКОРД-3 / В.В. Рябов, А.Г. Сыркина, Н.В. Белокопытова [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский Кардиологический Журнал. – 2017. – Т.11, № 151. – С. 15–21.
20. Оценка приверженности пациента к длительному лечению с точки зрения его сознательного и неосознанного поведения / Е.А. Наумова, О.Н. Семенова, Е.В. Строкова, Ю.Г. Шварц. – Текст (визуальный) : непосредственный // Инновации в науке. – 2012. – №15. – URL: [http://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-priverzhennosti-](http://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-priverzhennosti)

patsienta-k-dlitelnomu-lecheniyu-s-tochki-zreniya-ego-soznatelnogo-i-neosoznannogo-povedeniya.

21. Парфенов, А.С. Ранняя диагностика сердечно сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «Ангиоскан-01» / А.С. Парфенов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Поликлиника. – 2012. – Т. 2, № 1. С. 70–74.

22. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: характеристика больных, лечение и исходы за время пребывания в стационаре / А.Д. Эрлих, С.Т. Мацкеплишвили, Н.А. Грацианский [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Кардиология. – 2013. – № 12. – С. 4–14.

23. Переверзева, К.Г. Регистровое исследование больных ишемической болезнью сердца как метод совершенствования тактики ведения пациентов на амбулаторно-поликлиническом этапе : дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.04 / Переверзева Кристина Геннадьевна; Рязан. гос. мед. ун-т им. И.П. Павлова. – Рязань, 2016. – 190 с. – Текст (визуальный) : непосредственный.

24. Приверженность рекомендованной терапии больных, перенесших острый коронарный синдром, и риск развития сердечно-сосудистых осложнений в течение года после госпитализации / Н.Ф. Пучиньян, Я.П. Довгалевский, П.В. Долотовская, Н.В. Фурман. – Текст (визуальный) : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – Т. 7, № 5. – С. 567–573.

25. Пшенников, А.С. Морфологическая иллюстрация изменений артериального эндотелия на фоне ишемического и реперфузионного повреждений / А.С. Пшенников, Р.В. Деев. – Текст (визуальный) : непосредственный // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2018. – Т. 26, № 2. – С. 184–194.

26. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ STATISTICA : научное и учебное издание / О.Ю. Реброва. – Москва: МедиаСфера, 2006. – 312 с. – ISBN 5-89084-013-4. – Текст (визуальный) : непосредственный.

27. Результаты динамического наблюдения за пациентами с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий: данные тотального регистра острого коронарного синдрома по Краснодарскому краю / С.В. Кручинова, Е.Д. Космачева, С.А. Рафф [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Инновационная медицина Кубани. – 2019. – Т.2, № 14. – С. 6–12.
28. Сафроненко, В.А. Особенности течения ишемической болезни сердца у пациентов с 5-летним анамнезом инфаркта миокарда в зависимости от приверженности к терапии / В.А. Сафроненко, А.И. Чесникова, А.В. Хрипун. – Текст (визуальный) : непосредственный // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – № 1. – С. 60–63.
29. Сборник статистических материалов по болезням системы кровообращения / С.А. Леонов, Н.А. Голубев, Н.М. Зайченко [и др.]. – Москва : ФГБУ Центральный Научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения РФ, 2017. – 295 с. – Текст (электронный) : непосредственный. – URL: http://mednet.ru/images/stories/files/СМТ/kardioologiya_2017.pdf 17.07.2019).
30. Седых, Д.Ю. Различия приверженности к терапии у пациентов с первичным и повторным инфарктом миокарда / Д.Ю. Седых, Г.П. Петров, В.В. Кашталап. – Текст (визуальный) : непосредственный // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 15–25.
31. Сыркин, А.Л. Острый коронарный синдром : учебное пособие / А.Л. Сыркин, Н.А. Новикова, С.А. Терехин. – Москва : ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 440 с. – ISBN 978-5-8948-1825-2. – Текст (визуальный) : непосредственный.
32. Финченко, Е.А. Здравоохранение / Е.А. Финченко, В.В. Степанов. – Текст (визуальный) : непосредственный // Проблемы управления здравоохранением. – 2019. – Т. 12, № 5. – С. 5–13.
33. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году / А.В. Концевая, О.М. Драпкина, Ю.А. Баланова [и др.]. –

Текст (визуальный) : непосредственный // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2018. – Т.14, № 2. – С. 156–166.

34. Эффективность, безопасность и переносимость терапии розувастатином 40 мг в сутки у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска с первичной гиперхолестеринемией. результаты 24-недельного исследования “40 × 40” / М.Ю. Зубарева, Т.А. Рожкова, В.А. Амелюшкина [и др.]. – Текст (визуальный) : непосредственный // Фарматека. – 2013. – №7. – С. 63 – 68.

35. Якушин, С.С. Инфаркт миокарда с необструктивным поражением коронарных артерий (MINOCA) – модный термин или новая диагностическая концепция? / С.С. Якушин. – Текст (визуальный) : непосредственный // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2018. – Т.14, № 5. – С. 765–773.

36. 0/1-hour triage algorithm for myocardial infarction in patients with renal dysfunction / R. Twerenbold, P. Badertscher, J. Boeddinghaus [et al.]. – Text : visual // Circulation. – 2018. – Vol. 137, № 5. – P. 436–451.

37. 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) / B. Ibanez, S. James, S. Agewall [et al.]. – Text : visual // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39, № 2. – P. 119–177.

38. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / J.P. Collet, H. Thiele, E. Barbato [et al.]. – Text : visual // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 72, № 14. – P. 1289–1367.

39. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality / S.H. Simpson, D.T. Eurich, S.R. Majumdar [et al.]. – Text : visual // BMJ. – 2006. – Vol. 333, № 7557. – P. 15.

40. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart

Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS) / D. Hasdai, S. Behar, L. Wallentin [et al.]. – Text : visual // *European Heart Journal*. – 2002. – Vol. 23, № 15. – P. 1190–1201.

41. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50 279 patients at risk for coronary artery disease / G.G.L. Biondi-Zoccai, M. Lotrionte, M. P. Agostoni [et al.]. – Text : visual // *European Heart Journal*. – 2006. – Vol. 27, № 22. – P. 2667–2674.

42. Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe? / W.Y. Kang, M. Jeong, Y. Ahn [et al.]. – Text : visual // *International journal of cardiology*. – 2011. – Vol. 146, № 2. – P. 207–212.

43. AT – 500 Registry Investigators. Improving stroke risk stratification using the CHADS2 and CHA2-DS2-VASc risk scores in patients with paroxysmal atrial fibrillation by continuous arrhythmia burden monitoring / G. Boriani, G.L. Botto, L. Padeletti [et al.]. – Text : visual // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42, № 6. – P.1768 – 1770.

44. Barber, N. Should we consider non – compliance a medical error? / N. Barber. – Text : visual // *Qual Saf Health Care*. – 2002. – T. 11, № 1. – P. 81 – 84.

45. Beltrame, J.F. Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA) / J.F. Beltrame. – Text : visual // *Journal of Internal Medicine*. – 2013. – Vol. 273, № 2. – P. 182–185.

46. Biomarker Study Group of the ESC Acute Cardiovascular Care Association. Rapid rule out of acute myocardial infarction: novel biomarkerbased strategies / C. Mueller, E. Giannitsis, M. Mockel [et al.]. – Text : visual // *European Heart Journal Acute Cardiovasc Care*. – 2017. – Vol. 6, № 3. – P. 218–222.

47. Bugiardini, R. A short history of vasospastic angina / R. Bugiardini, E. Cenko. – Text : visual // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 70, № 19. – P. 2359–2362.

48. Characteristics and management of patients with acute coronary syndrome and normal or non-significant coronary artery disease: results from Acute Coronary Syndrome Israeli Survey (ACSIS) 2004-2010 / S. Minha, S. Gottlieb, M.A. Magalhaes

[et al.]. – Text : visual // *Journal of Invasive Cardiology*. – 2014. – Vol. 26, № 8. – P. 389–393.

49. 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 / E.R. Gehrie, H.R. Reynolds, A.Y. Chen [et al.]. – Text : visual // *American Heart Journal*. – 2009. – Vol. 158, № 4. – P. 688–694.

50. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study) / G.W. Rouan, T.H. Lee, E.F. Cook [et al.]. – Text : visual // *The American journal of cardiology*. – 1989. – Vol. 64, № 18. – P. 1087–1092.

51. Compliance and Persistence with Bisphosphonate Dosing Regimens Among Women with Postmenopausal Osteoporosis / J.A. Cramer, M.M. Amonkar, A. Hebborn, R. Altman. – Text : visual // *Current Medical Research and Opinions*. – 2005. – Vol. 2, № 9. – P. 1453-1460.

52. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association / J.E. Tamis-Holland, H. Jneid, H.R. Reynolds [et al.]. – Text : visual // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139, № 18. – P. 891–908.

53. Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction / M.A. DeWood, W.F. Stifter, C.S. Simpson [et al.]. – Text : visual // *The New England Journal of Medicine*. – 1986. – Vol. 315, № 7. – P. 417–423.

54. Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events / P.V. Targonski, P.O. Bonetti, G.M. Pumper [et al.]. – Text : visual // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, № 22. – P. 2805–2809.

55. Dwyer, J.P. Low utilisation of cardiovascular risk reducing therapy in patients with acute coronary syndromes and non-obstructive coronary artery disease / J.P. Dwyer, J. Redfern, S.B. Freedman. – Text : visual // *International Journal of Cardiology*. – 2008. – Vol. 129, № 3. – P. 394–398.

56. Early Diagnosis of Myocardial Infarction with Sensitive Cardiac Troponin Assays / T. Reichlin, W. Hochholzer, S. Bassetti [et al.]. – Text : visual // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 361, № 9. – P. 858–867.
57. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. / J. Leal, R. Luengo-Fernández, A. Gray [et al.]. – Text : visual // *European Heart Journal*. – 2006. – Vol. 27, № 13. – P. 1610–1619.
58. Effects of prehospital 12-lead ECG on processes of care and mortality in acute coronary syndrome: a linked cohort study from the Myocardial Ischaemia National Audit Project / T. Quinn, S. Johnsen, C.P. Gale [et al.]. – Text : visual // *Heart*. – 2014. – Vol. 100, № 12. – P. 944–950.
59. Electrocardiographic evolution of posterior acute myocardial infarction: importance of early precordial ST-segment depression / W.E. Boden, R.E. Kleiger, R.S. Gibson [et al.]. – Text : visual // *The American Journal of Cardiology*. – 1987. – Vol. 59, № 8. – P. 782–787.
60. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / M. Roffi M, C. Patrono, J.P. Collet [et al.]. – Text : visual // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37, № 3. – P. 267–315.
61. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries / S. Agewall, J.F. Beltrame, H.R. Reynolds [et al.]. – Text : visual // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38, № 3. – P. 143–153.
62. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe [et al.]. – Text : visual // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40, № 3. – P. 237–269.
63. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative) / D.B. Diercks, W.F. Peacock, B.C. Hiestand [et al.]. –

Text : visual // *The American Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 97, № 4. – P. 437–442.

64. Friberg, L. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study / L. Friberg, M. Rosenqvist, G.Y. Lip. – Text : visual // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33, №12. – P.1500 – 1510.

65. Friberg, L. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation / L. Friberg, N. Hammar, M. Rosenqvist. – Text : visual // *European Heart Journal*. –2010. – Vol.31, № 8. – P.967–975.

66. Furchgott, R.F. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine / R.F. Furchgott, J.V. Zawadzki. – Text : visual // *Nature*. – 1980. – Vol. 288, № 5789. – P. 373–376.

67. Global Health Observatory Data Repository. – Geneva: World Health Organization, 2008. – Text : electronic. – URL: <http://apps.who.int/ghodata/>, accessed 23.8.11)

68. Good Epidemiological Practice (GEP): proper conduct in epidemiological research / European Epidemiology Federation. – Text : electronic. – URL: <http://dundee.ac.uk/iea/Good Pract.htm>.

69. GRACE investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. – Text : visual // *American Heart Journal*. – 2001. – Vol. 141, № 2. – P. 190–199.

70. Granger, C.B. Strategies of Patient Care in Acute Coronary Syndromes: Rationale for the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Registry / C.B. Granger. – Text : visual // *The American Journal of Cardiology*. – 2000. – Vol. 86, № 12B. – P. 4M–9M.

71. Guidelines for Good Epidemiology Practices for Drug, Device, and Vaccine Research in the United States / International Society for Pharmaco - epidemiology. – Text : electronic.– URL: http://www.hsph.harvard.edu/Organizations/DDIL/gep_PE.html; <http://www.pharmacoepi.org/policy/goodprac.html>

72. Hart, R.G. Meta analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation / R.G. Hart, L.A. Pearce, M.I. Aguilar. – Text : visual // *Annals of Internal Medicine*. – 2007. – Vol.146, № 12. – P. 857 – 867.
73. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial / A.S.V. Shah, A. Anand A., F.E. Strachan [et al.]. – Text : visual // *Lancet*. – 2018. – Vol. 392, № 10151. – P. 919–928.
74. Hosie, J. Managing hypertension in general practice: can we do better? / J. Hosie, L. Wiklund. – Text : visual // *Journal of Human Hypertension*. –1995. – № 9 (Suppl 2). – P. S15-18.
75. Hughes, M. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data / M. Hughes, G.Y. Lip. – Text : visual // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2008. – Vol. 99, № 2. – P. 295–304.
76. Impact of age on the performance of the ESC 0/1 algorithms for early diagnosis of myocardial infarction / J. Boeddinghaus, T. Nestelberger, R. Twerenbold [et al.]. – Text : visual // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39, № 42. – P. 3780–3794.
77. Integration of pre-hospital electrocardiograms and ST-elevation myocardial infarction receiving center (SRC) networks: impact on door-to-balloon times across 10 independent regions / I.C. Rokos, W.J. French, W.J. Koenig, [et al.]. – Text : visual // *JACC: Cardiovasc Interventions*. – 2009. – Vol. 2, №4. – P. 339–346.
78. Interventions for enhancing medication adherence / R. Nieuwlaat, N. Wilczynski, T. Navarro [et al.]. – Text : visual // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2014. – № 11. – CD000011.
79. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis / T. Reichlin, R. Twerenbold, M. [et al.]. – Text : visual // *The American Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 125, № 12. – P. 1205–1213.
80. Johnston, N. Are We Using Cardiovascular Medications and Coronary Angiography Appropriately in Men and Women with Chest Pain? / N. Johnston, K.

- Schenck – Gustafsson, B. Lagerqvist. – Text : visual // *European Heart Journal*. – 2011. – Vol. 32, № 11. – P. 1331–1336.
81. Lane, D.A. Use of the CHA-2DS2-VASc and HAS – BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in non – valvular atrial fibrillation / D.A. Lane, G.Y. Lip. – Text : visual // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126, № 7. – P.860 – 865.
82. Laurent, S. Structural and genetic bases of arterial stiffness / S. Laurent, P. Boutouyrie, P. Lacolley. – Text : visual // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 45, № 6. – P. 1050–1055.
83. Lip, G.Y. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis / G.Y. Lip. – Text : visual // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2011. – Vol. 9 (Suppl. 1). – P. 344–351.
84. Long-term outcomes of patients with acute coronary syndrome and nonobstructive coronary artery disease / R. Rossini, D. Capodanno, C. Lettieri [et al.]. – Text : visual // *The American Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 112, № 2. – P. 150–155.
85. Marcum, Z.A. Medication nonadherence: a diagnosable and treatable medical condition / Z.A. Marcum, M.A. Sevick, S.M. Handler. – Text : visual // *JAMA*. – 2013. – Vol. 309, № 20. – P. 2105–2106.
86. Matsuzawa, Y. Endothelial Dysfunction and Coronary Artery Disease: Assessment, Prognosis and Treatment / Y. Matsuzawa, A. Lerman. – Text : visual // *Coronary Artery Disease*. – 2014. – Vol. 25, № 8. – P. 713–724.
87. McCarthy, B.D. Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department: a review of the literature / B.D. McCarthy, J.B. Wong, H.P. Selker. – Text : visual // *Journal of General Internal Medicine*. – 1990. – Vol. 5, № 4. – P. 365–373.
88. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients with Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Artery Disease / B. Lindahl, T. Baron, D. Erlinge [et al.]. – Text : visual // *Circulation*. – 2017. – Vol. 135, № 16. – P. 1481–1489.
89. Mehta, P.K. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: a humbling diagnosis in 2018 / P.K. Mehta, J.F. Beltrame. – Text : visual // *Heart*. – 2019. – Vol. 105, № 7. – P. 506-507.

90. MINOCA: The caveat of absence of coronary obstruction in myocardial infarction / N.P.A. Vranken, F.S. Tobias, E. Pustjens [et al.]. – Text : visual // International journal of cardiology Heart and Vasculature. – 2020. – № 29. – P. 1–6.
91. Morbidity and cause-specific mortality in first-time myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries / K.M. Eggers, M. Hjort, T. Baron [et al.]. – Text : visual // Journal of Internal Medicine. – 2019. – Vol. 285, № 4. – P. 419-428.
92. Mortality of Myocardial Infarction by Sex, Age, and Obstructive Coronary Artery Disease Status in the ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With the Guidelines) / R.S. Nathaniel, M.M. Asha, T.R. Matthew [et al.]. – Text : visual // Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. – 2017. – Vol. 10, № 12. – P. 003443.
93. Mueller, C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update / C. Mueller. – Text : visual // European Heart Journal. – 2014. – Vol. 35, № 9. – P. 552–556.
94. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) in Chinese patients: Clinical features, treatment and 1 year follow-up / A.A. Fuad, Lu Liu, Abdul-Quddus Mohammed [et al.]. – Text : visual // International journal of cardiology – 2019. – Vol. 287. – P. 27–31.
95. Naderi, S.H. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta – analysis on 376,162 patients / S.H. Naderi, J.P. Bestwick, D.S. Wald. – Text : visual // The American Journal of Medicine. – 2012. – Vol.125, № 9. – P. 882 – 887.
96. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction / M. Bartnik, K. Malmberg, A. Norhammar [et al.]. – Text : visual // European Heart Journal. – 2004. – Vol. 25, № 22. – P. 1990–1997.
97. Patients with myocardial infarction and normal coronary arteriogram / V. Legrand, M. Deliege, L. Henrard [et al.]. – Text : visual // Chest. – 1986. – Vol. 82, № 6. – P. 678–685.
98. Performance of the HEMORR2HAGES, ATRIA and HAS-BLED bleeding risk prediction scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation: The AMADEUS study / S. Apostolakis, D.A. Lane, Y. Guo [et al.]. – Text : visual // Journal of the American College of Cardiology. – 2012.– Vol. 60, № 9. – P. 861 – 867.

99. Pignone, M. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomized trials / M. Pignone, C. Phillips, C. Mulrow. – Text : visual // *BMJ*. – 2000. – Vol. 321, № 7267. – P. 983–986.
100. Population-level incidence and outcomes of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (ИМБОКА): Insights from the Alberta contemporary acute coronary syndrome patients, invasive treatment strategies (COAPT) study / K. Bainey, R. Welsh, W. Alemayehu [et al.]. – Text : visual // *International journal of cardiology*. – 2018. – Vol. 264. – P. 12–17.
101. Post-myocardial Infarction (MI) Care: Medication Adherence for Secondary Prevention After MI in a Large Real-world Population / C.A. Huber, M.R. Meyer, J. Steffel [et al.]. – Text : visual // *Clinical Therapeutics*. – 2019.– Vol. 41, № 1. – P. 107–117.
102. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in the ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) / K.A. Eagle, S.G. Goodman, A. Avezum [et al.]. – Text : visual // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359, № 9304 – P. 373–377.
103. Predictive value of the HAS – BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a 'real world' anticoagulated atrial fibrillation population / V. Roldan, F. Marín, H. Fernández [et al.]. – Text : visual // *Chest*. – 2013. – Vol. 143, № 1. – P. 179 – 184.
104. Predictors of poor clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction and non-obstructed coronary arteries (MINOCA) / G. Ciliberti, S. Coiro, I. Tritto [et al.]. – Text : visual // *International journal of cardiology*. – 2018. – Vol. 267. – P. 41–45.
105. Pre-hospital treatment of STEMI patients. A scientific statement of the Working Group Acute Cardiac Care of the European Society of Cardiology / M. Tubaro, N. Danchin, P. Goldstein [et al.]. – Text : visual // *Acute Card Care*. – 2011. – Vol. 13, № 2. – P. 56–67.
106. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries: Results From the VIRGO Study / B.

Safdar, E.S. Spatz, R.P. Dreyer [et al.]. – Text : visual // Journal of the American Heart Association. – 2018. – Vol. 7, № 13. – e009174.

107. Prevalence and clinical outcomes of undiagnosed diabetes mellitus and prediabetes among patients with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndrome / R.R. Giraldez, R.M. Clare, R.D. Lopes [et al.]. – Text : visual // American Heart Journal. – 2013. – Vol. 165, № 6. – P. 918–925.

108. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction / M.A. DeWood, J. Spores, R. Notske [et al.]. – Text : visual // The New England Journal of Medicine. – 1980. – Vol. 303, № 16. – P. 897–902.

109. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry / J.A. Spertus, R. Kettelkamp, C. Vance [et al.]. – Text : visual // Circulation. – 2006. – Vol. 113, № 24. – P. 2803–2809.

110. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction / J.P. Halcox, W.H. Schenke, G. Zelos [et al.]. – Text : visual // Circulation. – 2002. – Vol. 106, № 6. – P. 653–658.

111. Puymirat, E. FAST-MI Investigators. Response by Puymirat et al to Letter Regarding Article, "Acute Myocardial Infarction Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015" / E. Puymirat, T. Simon, N. Danchin. – Text : visual // Circulation. – 2018. – Vol. 137, № 21. – P. 2307–2308.

112. Receipt of cardiac medications upon discharge among men and women with acute coronary syndrome and nonobstructive coronary artery disease / V.S. Ramanath, D.F. Armstrong, M. Grzybowski [et al.]. – Text : visual // Clinical Cardiology. – 2010. – Vol. 33, № 1. – P. 36–41.

113. Reinfarction in Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Coronary Findings and Prognosis / A.M. Nordenskjöld, B. Lagerqvist, T. Baron [et al.]. – Text : visual // The American Journal of Medicine. – 2019. – Vol. 132, № 2. – P. 335–346.

114. Risk factors and incidence of ischemic stroke in Taiwanese with nonvalvular atrial fibrillation – a nationwide database analysis / L.Y. Lin, C.H. Lee, C.C. Yu [et al.]. – Text : visual // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 217, № 1. – P. 292–295.
115. Risk factors for myocardial infarction with normal coronary arteries and myocarditis compared with myocardial infarction with coronary artery stenosis / S. Agewall, M. Daniel, L. Eurenus [et al.]. – Text : visual // *Angiology*. – 2012. – Vol. 63, № 7. – P. 500–503.
116. Risk stratification in patients with unstable angina using absolute serial changes of 3 high-sensitive troponin assays / T. Reichlin, R. Twerenbold, C. Maushart [et al.]. – Text : visual // *American Heart Journal*. – 2013. – Vol. 165, № 3. – P. 371–378.
117. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: a net clinical benefit analysis using a «real world» nationwide cohort study / J.B. Olesen, G.Y. Lip, J. Lindhardsen [et al.]. – Text : visual // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2011. – Vol. 106, № 4. – P. 739–749.
118. Self-reported Medication Adherence and Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Heart Disease The Heart and Soul Study / A.K. Gehi, S. Ali, B. Na, M.A. Whooley. – Text : visual // *Archives of Internal Medicine*. – 2007. – Vol. 167, № 16. – P. 1798–1803.
119. Sensitive Troponin I Assay in Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction / T. Keller, T. Zeller, D. Peetz [et al.]. – Text : visual // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 361, № 9. – P. 868–877.
120. Study Group of the European Society of Cardiology Acute Cardiovascular Care Association. Editor's choice-rule-in of acute myocardial infarction: focus on troponin / M. Mockel, E. Giannitsis, C. Mueller [et al.]. – Text : visual // *European Heart Journal Acute Cardiovasc Care*. – 2017. – Vol. 6, № 3. – P. 212–217.
121. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries / S. Pasupathy, T. Air, R.P. Dreyer [et al.]. – Text : visual // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131, № 10. – P. 861–870.

122. Third universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe [et al.]. – Text : visual // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33, № 20. – P. 2551–2567.
123. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients / F. D'Ascenzo, G. Biondi-Zoccai, C. Moretti [et al.]. – Text : visual // *Contemporary clinical trials*. – 2012. – Vol. 33, № 3. – P. 507–514.
124. Urban and rural implementation of pre-hospital diagnosis and direct referral for primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction / J.T. Sorensen, C.J. Terkelsen, B.L. Norgaard [et al.]. – Text : visual // *European Heart Journal*. – 2011. – Vol. 32, № 4. – P. 430–436.
125. Work disability before and after a major cardiovascular event: A ten-year study using nationwide medical and insurance registers / M. Virtanen, J. Ervasti, E. Mittendorfer-Rutz [et al.]. – Text : visual // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 1142.
126. World Health Organization. Secondary prevention of non – communicable disease in low and middle – income countries through community – based and health service interventions: Wellcome Trust meeting (report) (1 – 3 Aug 2001). – Geneve: WHO, 2002. – Text : visual.
127. World Health Organization: Adherence to long – term therapies, evidence for action. – Geneva, 2003. – 230 p. – Text : electronic. – URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4883e/s4883e.pdf>
128. Zullig, L.L. Improving Medication Adherence in Coronary Heart Disease / L.L. Zullig, K. Ramos, H.B. Bosworth. – Text : visual // *Current Cardiology Reports*. – 2017. – Vol.19, № 11. – P.113.