

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов имени
Патриса Лумумбы»

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

На правах рукописи

Тухсанбоев Ёкубджон Сулаймонович

**ИНФАРКТ МИОКАРДА БЕЗ ОБСТРУКЦИИ КОРОНАРНЫХ
АРТЕРИЙ: КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА,
ЗНАЧЕНИЕ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ,
ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА**

3.1.20. – Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент

Мерай Имад

Москва – 2025

Содержание

Введение.....	4
Актуальность темы исследования	4
Степень разработанности темы	5
Цель исследования	6
Задачи исследования.....	6
Научная новизна.....	7
Теоретическая и практическая значимость	7
Методология исследования.....	8
Положения, выносимые на защиту	9
Внедрение в практику.....	9
Степень достоверности и апробация результатов	10
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Действующая терминология и существующие определения понятия «инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий»	11
1.2 Эпидемиология и профиль пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий в мире и в Российской Федерации	13
1.3 Прогноз пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий в мире и в Российской Федерации	17
1.4 Патогенез инфаркта миокарда без обструкции коронарных артерий и роль системы гемостаза.	20
1.4.1 Роль в патогенезе и состояние эндотелия у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий.....	21
1.4.2 Роль в патогенезе и состояние плазменного звена у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий.....	24
1.4.3 Роль в патогенезе и фенотип тромбоцитов у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий.....	26
1.5 Диагностика инфаркта миокарда без обструкции коронарных артерий	27
1.5.1 Значение магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий	29
1.6 Особенности лечения пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий	33
1.6.1 Антитромботическая терапия при инфаркте миокарда без обструкции коронарных артерий	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1 Критерии отбора и общая характеристика пациентов, включенных в исследование.....	38
2.2 Оценка структурно-функционального состояния коронарного русла.....	42
2.3 Оценка геморрагического, ишемического риска и риска неблагоприятного исхода.....	43
2.4 Оценка краткосрочных и долгосрочных исходов.....	46
2.5 Дизайн и протокол проспективной части исследования.....	47

2.6 Оценка структурно-функционального состояния миокарда.....	49
2.7 Оценка состояния гемостаза	50
2.8 Статистический анализ результатов.....	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	55
3.1 Клинико-демографическая характеристика и прогноз у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий.....	55
3.1.1 Изучение распространенности инфаркта миокарда без обструкции коронарных артерий и демографической характеристики пациентов	55
3.1.2 Изучение факторов риска и сопутствующей патологии у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий	57
3.1.3 Изучение клинико-лабораторных проявлений у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий.....	58
3.1.4 Изучение исходов, осложнений и прогноза у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий.....	61
3.2 Значение магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий.....	63
3.2.1 Изучение структуры выявляемых паттернов отсроченного контрастирования по данным магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий.....	63
3.2.2 Изучение клинико-демографических ассоциаций паттернов отсроченного контрастирования по данным магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий	67
3.2.3 Изучение исходов и осложнений у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий с или без паттернов отсроченного контрастирования по данным магнитно-резонансной томографии сердца и его прогностического значения.....	75
3.3 Нарушения в системе гемостаза у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий.....	78
3.3.1 Изучение функции тромбоцитов методом световой трансмиссионной агрегометрии у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий.....	79
3.3.2 Изучение функции тромбоцитов методом проточной цитометрии у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий	84
3.3.3 Изучение степени активности тромбоцитов на фоне антитромбоцитарной терапии и потребности в ее коррекции на основании результатов теста VerifyNow у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий	86
3.3.4 Изучение состояния плазменного звена гемостаза на основании результатов интегрального теста «Тромбодинамика» у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий	86
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	88
ВЫВОДЫ.....	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	101

Введение

Актуальность темы исследования

Инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий (ИМБОКА) составляет до 14% случаев всех инфарктов миокарда (ИМ) [138, 154] и является большой диагностической и терапевтической проблемой. В настоящее время термин ИМБОКА является обобщающим названием для гетерогенной группы болезней: по данным литературы около 40% случаев причиной ИМБОКА является атеротромбоз [113, 146, 168], у 1,7-4,0% случаев спонтанная диссекция коронарных артерий [140], от 25 до 50% случаев эндотелиальная дисфункция и микрососудистый вазоспазм [41], а также дисбаланс между доставкой и потребностью миокарда в кислороде (спазм коронарных артерий, врожденные и приобретенные тромбофилии, эмболии в коронарные артерии) [110, 154, 197]. Однако, во многих мировых и национальных регистрах в эту же группу пациентов относят и некоронарогенные заболевания и, таким образом, данные о распространенности и клинико-демографических особенностях сильно варьируют от источника к источнику, а в Российской Федерации ограничены единичными локальными регистрами. Учитывая неоднородность данных, исследовательский интерес представляет проспективный отбор пациентов, четко соответствующих диагностическим критериям, а не анализ ретроспективных баз данных.

Для обозначения клинических состояний, связанных с ИМБОКА не случайно введено некоторое количество специальных терминов – «предварительный рабочий диагноз ИМБОКА», «рабочий диагноз ИМБОКА», «истинный ИМБОКА», «неклассифицированный ИМБОКА», обозначающих разные патологические группы и разные диагностические этапы обследования. При этом на любом этапе одним из ключевых диагностических методов обследования ИМБОКА является магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с использованием позднего усиления гадолинием. МРТ сердца помогает распознавать самый большой спектр возможных причин ИМБОКА, а более половины пациентов реклассифицируются после ее выполнения [195]. Тем не менее, в реальной клинической практике МРТ сердца не используется достаточно часто, а опыт применения ограничен экспертными центрами. При этом частота и особенности выявляемых паттернов отсроченного контрастирования различаются не только между данными этих центров, но также могут иметь разную специфичность и чувствительность в разных группах пациентов. Актуальным представляется детальное изучение особенностей выявляемых паттернов отсроченного контрастирования и их прогностического значения.

Кроме особенностей паттернов отсроченного контрастирования открытыми остаются вопросы вклада состояния системы гемостаза в патогенез развития «истинного» ИМБОКА и назначение антитромботической терапии. В литературе встречаются противоречивые данные: в

некоторых исследованиях различия не обнаружены [153], другие сообщают о повышенной протромботической активности у группы ИМБОКА [2]. Более того, анализ регистров показал, что в этой группе пациентов частота случаев тромбофилии выше, чем у пациентов с инфарктом миокарда с обструкцией коронарных артерий (ИМОКА), и составляет от 14 до 19% [65, 154]. Эти данные часто используют для продвижения гипотезы о ведущей роли гемостаза в патогенезе развития «истинного» ИМБОКА. Также есть сведения об ассоциации «гиперреактивных» тромбоцитов с патогенезом развития сердечно-сосудистых событий [163], но исследований, посвященных особенностям тромбоцитарного звена в этой группе пациентов, не было. Понимание состояния системы гемостаза у пациентов с ИМБОКА могут повлиять на будущие направления клинических исследований антитромботической терапии в этой группе.

Степень разработанности темы

Крупных проспективных международных регистров, отражающих клинικο-демографические особенности популяции пациентов с ИМБОКА в настоящий момент, нет. В литературе встречается данные, репортирующие результаты крупных национальных регистров в целом по острому коронарному синдрому (ОКС) или ИМ, в которых выделяют группу ИМБОКА согласно данным коронарной ангиографии. Однако, как известно, эти данные не всегда соответствуют принятым в 2017 году критериям диагностики. В Российской Федерации такими регистрами являются регистр РЕКОРД-3 и регистр ОКС по Краснодарскому краю, тем не менее, результаты двух единственных опубликованных локальных центров противоречат как этим, так и данным других национальных регистров.

Несмотря на большие диагностические трудности, с которыми сталкивается каждый врач у пациентов с ИМБОКА результаты исследований значения МРТ сердца для диагностики, являются не просто обнадеживающими, они ставят этот метод во главу диагностического алгоритма обследования таких пациентов [133, 169]. Также по данным исследований [111] МРТ сердца обладает и прогностической ценностью, позволяя выделять наиболее уязвимую группу, требующую тщательного наблюдения. При этом частота выявления различных паттернов отсроченного контрастирования сильно варьирует от источника к источнику, а российские данные отличаются от мировых [8]. Интерес представляет гипотеза о том, что чувствительность и специфичность данного метода может различаться в определенных группах пациентов, при этом исследования ассоциаций различных паттернов отсроченного контрастирования с клинικο-демографическими параметрами в литературе не встречаются.

Стандартные схемы антитромботической терапии основаны с одной стороны на предположении о ведущей роли механизма атеротромбоза, с другой стороны на данных небольших когортных исследований или наблюдательных регистров об эффективности и безопасности этих схем. Тем не менее, в настоящий момент гипотеза о важной роли системы

гемостаза и особенностях нарушений в ней по сравнению с группой с обструктивным атеросклерозом, продолжает быть актуальной, и новые данные потенциально могут изменить существующую практику. Так в исследовании особенностей плазменного звена гемостаза Воробьевой Д. А. и соавторами [2], было показано, что у пациентов с ИМБОКА наблюдалась повышенная протромботическая активность по сравнению с пациентами с обструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий. В исследовании Pasupathy с соавторами [153], было, наоборот, показано, что общий потенциал образования тромбина, частота наследственных и приобретенных тромбофилий, маркеры коагуляции не различались между теми же группами пациентов. В ранее упоминаемом исследовании Воробьевой Д. А. и соавторами [2] было также выявлено увеличенное количество тромбоцитов в группе ИМБОКА, эти данные в других исследованиях не подтвердились, а данных исследований по изучению функции тромбоцитов в литературе в настоящий момент нет.

Цель исследования

Изучить характеристику и прогноз пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий, а также распространённость и клинико-демографические ассоциации паттернов отсроченного контрастирования гадолинием, выявленных с помощью магнитно-резонансной томографии сердца, профиль системы гемостаза

Задачи исследования

1. Изучить характеристику пациентов с рабочим диагнозом «ИМБОКА» и оценить прогноз.
1. Изучить распространённость и клинико-демографические ассоциации паттернов отсроченного контрастирования гадолинием, выявленных с помощью магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов, госпитализированных с рабочим диагнозом «ИМБОКА».
2. Изучить состояние плазменного звена гемостаза методом тромбодинамики, сравнить выявленные изменения с группой сравнения (ИМОКА) у пациентов с подтвержденным «истинным» или «неклассифицированным» ИМБОКА.
3. Изучить состояние тромбоцитарного звена гемостаза методами агрегометрии (световая трансмиссионная агрегометрия), проточной цитометрии (функциональная активность тромбоцитов, кальциевая сигнализация), сравнить выявленные изменения с группой сравнения (ИМОКА) у пациентов с подтвержденным «истинным» или «неклассифицированным» ИМБОКА.
4. Изучить степень активности тромбоцитов на фоне антитромбоцитарной терапии на основании частоты развития высокой (остаточной)/низкой реактивности тромбоцитов по данным

теста VerifyNow у пациентов с подтвержденным «истинным» или «неклассифицированным» ИМБОКА.

Научная новизна

Впервые подробно проанализирована частота встречаемости ИМБОКА среди госпитализированных пациентов с инфарктом миокарда, изучена клинико-демографическая характеристика и прогноз этих пациентов. Показано, что у 3,6% пациентов, госпитализированных с инфарктом миокарда установлен рабочий диагноз «ИМБОКА». Прогноз пациентов с рабочим диагнозом «ИМБОКА» более благоприятный по сравнению с пациентами с ИМОКА. Впервые проведено фенотипирование поражения миокарда на основании выявляемых паттернов с помощью магнитно-резонансной томографии сердца (с использованием позднего усиления гадолинием) у пациентов с рабочим диагнозом «ИМБОКА». Отмечено, что ишемический паттерн выявляется в 17% случаев, неишемический паттерн в 30%, при этом изменения миокарда могут отсутствовать у 53% пациентов. Подробно изучены клинико-демографические и лабораторные ассоциации различных паттернов отсроченного контрастирования.

Впервые подробно изучены плазменное и тромбоцитарное звена гемостаза у пациентов с ИМБОКА. Продемонстрировано, что у пациентов с ИМБОКА, так же как с ИМОКА, выявляется нормокоагуляцию по данным теста тромбодинамики, при этом в группе ИМБОКА плотность сгустка достоверно ниже, чем в группе ИМОКА.

Впервые показано, что активность тромбоцитов значительно не различается между группами «истинного» / «неклассифицированного» ИМБОКА и ИМОКА, при этом она несколько ниже в группе «истинного» / «неклассифицированного» ИМБОКА, что может указывать на наличие фенотипа «усталых» (exhausted) тромбоцитов.

Впервые изучена активность тромбоцитов на фоне антитромбоцитарной терапии с помощью тестов VerifyNowP2Y12 и VerifyNowASA у пациентов с «истинным» / «неклассифицированным» ИМБОКА. Продемонстрировано, что по данным теста VerifyNow встречаются случаи отсутствия ответа на стандартные низкие дозы ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела, что может быть принципиально важно для лечения пациентов в данной группе.

Теоретическая и практическая значимость

Настоящее диссертационное исследование продемонстрировало особенности российской популяции пациентов с рабочим диагнозом «ИМБОКА»: по сравнению с пациентами с обструктивным атеросклерозом данная группа отличалась достоверно более молодым возрастом, женским полом, меньшей коморбидностью и достоверно более низким риском смерти,

ишемическим риском, более низкой госпитальной летальностью и количеством ре-госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых событий в течение года.

Внедрение МРТ сердца в рутинную работу кардиологического отделения позволило в 47% случаев установить точный диагноз и изменить назначенную стандартную терапию ОКС. Кроме того, в ходе исследования была выделена группа пациентов (преимущественно женщины с незначительным повышением уровня тропонина I), у которых изменения в миокарде по данным МРТ сердца не выявлялись, данной группе пациентов целесообразно расширять исследование оценкой микроциркуляторного русла.

По данным выполненного исследования были впервые описаны особенности состояния системы гемостаза у пациентов с ИМБОКА: показано, что общее состояние системы гемостаза по данным интегрального теста тромбодинамики не отличалось от пациентов с инфарктом миокарда с обструкцией коронарного русла и было в пределах нормальных значений, а при оценке функции тромбоцитов активность их была ниже в группе пациентов с ИМБОКА, что потенциально может стать патогенетическим обоснованием антитромбоцитарной терапии отличной от стандартного лечения ОКС.

Методология исследования

Методологическую и теоретическую основу исследования составили научные труды отечественных и зарубежных ученых. Для решения поставленных задач применен комплексный подход, сочетающий теоретические и эмпирические методы, включая аналитический, эпидемиологический, экспериментальный и статистический методы. Диссертационное исследование проспективного дизайна включало в себя изучение особенностей российской популяции пациентов с ИМБОКА, значение внедрения МРТ сердца в рутинную практику работы кардиологического отделения, а также выполнением пилотного проекта по изучению особенностей гемостаза в этой группе. Научные данные получены с применением клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики, включая МРТ сердца, методов тромбодинамики, агрегометрии и проточной цитометрии.

Изучаемым объектом исследования являлись 151 взрослый пациент с рабочим диагнозом ИМБОКА (критерии Европейского общества кардиологов 2017 г.), госпитализированные с 2019 по 2023 гг. При проведении проспективного исследования значения МРТ сердца включено 34 пациента для анализа ассоциаций выявленных МРТ-паттернов. В проспективном исследовании по изучению особенностей гемостаза методами тромбодинамики, агрегометрии, проточной цитометрии было включено 24 пациента. Полученные данные обрабатывались методами описательной и аналитической статистики. Методы статистической обработки выбраны в соответствии с поставленной целью и задачами исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Распространенность рабочего диагноза «ИМБОКА» среди госпитализированных пациентов с инфарктом миокарда составляет 3,6%. Данные пациенты отличаются достоверно более молодым возрастом, женским полом, меньшей коморбидностью и более благоприятным прогнозом по сравнению с ИМ с обструкцией коронарных артерий.

2. При проведении МРТ сердца частота выявляемости ишемического паттерна составляет 17%, неишемического паттерна 30%, отсутствие изменений 53%. Неишемический паттерн сопровождается более выраженными ЭКГ изменениями, лабораторно-воспалительным синдромом и количеством осложнений во время госпитализации. Ишемический паттерн ассоциируется с традиционными факторами риска, а пациенты, у которых не выявлялись изменения в миокарде, являлись преимущественно женщинами с незначительным повышением уровня тропонина I.

3. Для пациентов с «истинным» и «неклассифицированным» ИМБОКА и ИМОКА, при изучении состояния плазменного звена гемостаза методом тромбодинамики, характерна нормакоагуляция.

4. Для пациентов с «истинным» и «неклассифицированным» ИМБОКА и ИМОКА, при изучении состояния тромбоцитарного звена гемостаза, отмечается схожая активность тромбоцитов. Однако, в группе ИМБОКА активность тромбоцитов несколько снижена относительно ИМОКА, имеются признаки подактивации тромбоцитов в кровотоке, что может указывать на фенотип «усталых» (exhausted) тромбоцитов.

5. Реактивность тромбоцитов выше на фоне приема двойной антитромбоцитарной терапии, у пациентов с «истинным» и «неклассифицированным» ИМБОКА по сравнению с пациентами ИМОКА по данным теста VerifyNowP2Y12. Частота выявления отсутствия ответа на стандартные низкие дозы ацетилсалициловой кислоты регистрируется в обеих группах и достоверно не различается. В группе ИМБОКА выявлены случаи высокой (остаточной) реактивности тромбоцитов на фоне терапии клопидогрелом. У пациентов с ИМОКА по сравнению с «истинным» и «неклассифицированным» ИМБОКА, на фоне двойной антитромбоцитарной терапии, чаще регистрируется низкая реактивность тромбоцитов.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», а также в практическую работу кардиологического, терапевтического и реанимационных

отделений Университетской клинической больницы имени В. В. Виноградова (филиал) ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы (Москва).

Степень достоверности и апробация результатов

В ходе выполнения данной работы обследовано большое количество пациентов, применен комплекс современных высокоинформативных методов обследования, выбранных в соответствии с поставленными целями и задачами. Для анализа полученных данных применялись адекватные, общепринятые методы и критерии статистической обработки. Научные положения и результаты диссертации имеют высокую степень достоверности и аргументации. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации основаны на результатах исследования, достоверность которых подтверждена актом проверки первичной документации.

Материалы диссертационного исследования представлены на международной конференции по изучению фундаментальных и клинических особенностей тромбоцитов и мегакариоцитов «EUPLAN» (Милан 2022 г.), съезде Физиологического Общества им. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, 2023 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2024 г.), на 23 Европейском конгрессе по внутренней медицине ESCIM (Флоренция, 2025 г.), на Европейском конгрессе по Сердечной недостаточности (Белград, 2025 г.).

Апробация проведена 26.06.2024 на расширенном заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» и сотрудников Университетской клинической больницы имени В. В. Виноградова (филиал) ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы",

Публикации. По результатам диссертации опубликовано 8 работ, в том числе 4 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ/РУДН/МБЦ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 119 страницах, состоит из введения, основной части и заключения. Список литературы включает 202 источников. В работе имеется 26 таблиц и 31 рисунок.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Действующая терминология и существующие определения понятия «инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий»

История изучения состояния «инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий» началась в 1939 году с публикации Gross и Sternberg [90], в 2006 году впервые был использован термин MINOCA = myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries [53], в 2017 Европейским обществом кардиологов был выпущен согласительный документ с определением термина MINOCA, в нем же были сформулированы критерии диагностики [26], в 2019 году вышел позиционный документ американской кардиологической ассоциации [188], в 2020 году впервые в клинических рекомендациях по диагностике и лечению пациентов с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST были введены такие понятия, как «рабочий диагноз MINOCA», «истинный MINOCA», «неклассифицированный MINOCA» [61]. В российских рекомендательных документах Министерства Здравоохранения термин для такого вида инфаркта официально не введен. Наиболее часто в русскоязычных публикациях используются следующие термины: инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий, инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий, инфаркт миокарда без признаков обструктивного атеросклероза, а наиболее часто употребляемыми аббревиатурами являются ИМБОКА и ИМБОКА. При этом в 2019 году была выпущена согласованная позиция экспертов Российского кардиологического общества, в данном документе использовались термины «инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий» и аббревиатура «ИМБОКА» [1].

В настоящее время термин MINOCA (ИМБОКА) является обобщающим названием для гетерогенной группы болезней, а его определение звучит следующим образом: к данному состоянию относятся те клинические ситуации, при которых пациенты госпитализируются с симптомами ОКС, повышенным тропонином и отсутствием обструктивного поражения коронарных артерий по данным ангиографии [170].

Тем не менее понятие MINOCA (ИМБОКА) часто широко использовалось в исследованиях с разными критериями включения, особенно до 2017 года, когда появились универсальные критерии и дальнейшие их модификации [26, 61, 170, 188], в настоящий момент критерии диагностики выглядят следующим образом (Таблица 1):

Таблица 1 – Критерии диагностики ИМБОКА [26]

1.	Критерии инфаркта миокарда соответствуют «Четвертому универсальному определению инфаркта миокарда»: Выявление подъема и/или снижения уровней сТн выше 99-го перцентиля верхнего референсного предела в сочетании хотя бы с одним из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> • Симптомы острой ишемии миокарда; • Новые изменения на ЭКГ, характерные для ишемии; • Появление патологических зубцов Q; • Выявление с помощью визуализирующих методов новой зоны нежизнеспособного миокарда или новой зоны нарушения сократимости, характерных для ишемии; • Выявление тромба в коронарной артерии во время ангиографии, включая внутрисосудистое ультразвуковое исследование, или аутопсии.
2.	Необструктивное поражение коронарных артерий по данным ангиографии определяется как отсутствие обструктивного поражения коронарных артерий (т.е. отсутствие стеноза в любой крупной эпикардальной артерии > 50%) Варианты необструктивного поражения: <ul style="list-style-type: none"> - Неизмененные коронарные артерии (без ангиографического стеноза) - Умеренные нарушения просвета коронарных артерий (ангиографический стеноз <30%) - Умеренные атеросклеротические поражения коронарных сосудов (стенозы >30%, но <50%).
3.	Отсутствие специфического альтернативного диагноза для данной клинической картины: <ul style="list-style-type: none"> - Альтернативные диагнозы включают, но не ограничиваются неишемическими причинами, такими как сепсис, тромбоэмболия легочной артерии и миокардит.

Однако, согласно определению MINOCA (ИМБОКА), данное состояние может включать не только коронарные и некоронарные заболевания сердца, но и некардиальные, при этом в то же время пункт 3 среди критериев диагностики (исключение альтернативного диагноза) исключает большинство некардиальных причин. В связи с чем может возникнуть терминологическая путаница, какую же популяцию считать ИМБОКА – с или без исключения альтернативного диагноза? В тексте клинических рекомендаций по острому коронарному синдрому предлагают использовать дополнительно следующие понятия: «первоначальный рабочий диагноз ИМБОКА» - до исключения альтернативных причин, «рабочий диагноз ИМБОКА» - после исключения альтернативных причин, но до выполнения МРТ сердца/интракоронарной визуализации и/или интракоронарных функциональных тестов, «истинный ИМБОКА» - выявленный ишемический паттерн по данным МРТ сердца/доказательства ишемической природы по данным интракоронарной визуализации и/или интракоронарных функциональных тестов, «неклассифицированный ИМБОКА» - невозможность установления точной причины после выполнения МРТ сердца/интракоронарной визуализации и/или интракоронарных функциональных тестов (Рисунок 1).

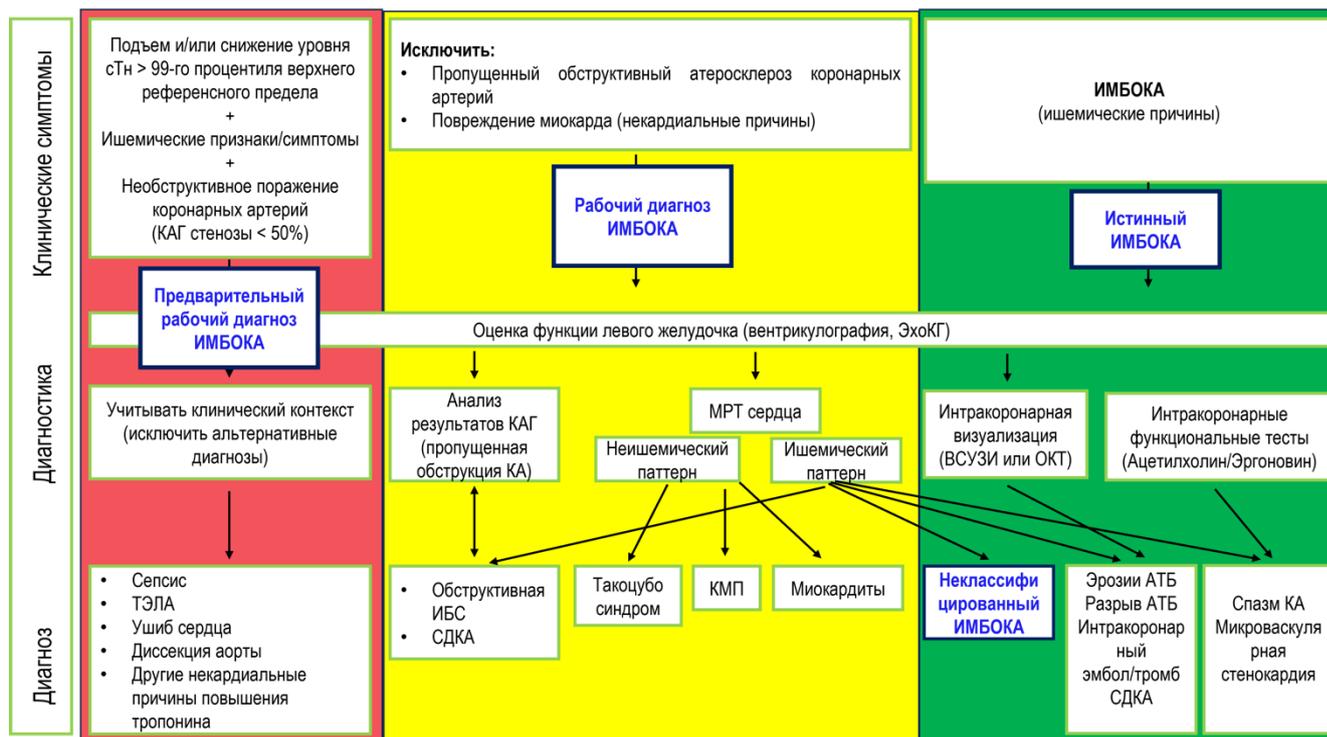


Рисунок 1 – Термины, относящиеся к понятию "ИМБОКА" (адаптировано из клинических рекомендаций по острому коронарному синдрому без подъема сегмента ST Европейского общества кардиологов [16])

1.2 Эпидемиология и профиль пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий в мире и в Российской Федерации

В связи с особенностями терминологии, которые обсуждались ранее, данные о распространенности ИМБОКА значительно варьируют от исследования к исследованию и составляют от 1 до 14% среди всех пациентов с инфарктом миокарда, подвергшихся коронарной ангиографии [154]. Средняя распространенность ИМБОКА в мире составляет около 6%, так по данным национальных регистров распространенность ИМБОКА в Соединенных Штатах Америки составляет 6,2%, в Канаде 5,7%, в Италии 2,1%, в Нидерландах 5,2%, в Южной Корее 4,5%, в Китае 6,3% [23, 71, 87, 139, 142, 164]. В Российской Федерации по данным регистра РЕКОРД-3 доля пациентов с ИМБОКА составила 4,6% [11], по данным локальных одноцентровых регистров – частота ИМБОКА в ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова составила 4,6% [22], по данным регистра ОКС по Краснодарскому краю – 5,7% [5], по данным локального регистра в КБ им. В.В. Виноградова – 10,3% [20, 21].

По сравнению с пациентами с ИМОКА пациенты с ИМБОКА моложе и среди них частота женщин выше. Что интересно, по данным одних исследований частота пациентов женского пола в группе ИМБОКА достоверно выше частоты пациентов женского пола в группе ИМОКА [154], по данным других исследований частота женского пола не просто выше в этой группе по

сравнению с ИМОКА, а еще и превышает частоту мужского пола [111, 133]. Так в исследовании R.E. Konst et al. средний возраст больных с ИМБОКА составил 54 года, при этом только 43% пациентов были мужского пола [111]. В систематическом обзоре S. Pasupathy et al. в 2015 году, где анализировались данные 5322 пациентов с ИМБОКА, было показано, что средний возраст пациентов с ИМБОКА составил 55 лет, при этом количество женщин было достоверно выше, чем в группе пациентов с ИМОКА (43% против 24 %, $p < 0,01$) [154]. По результатам метаанализа, выполненного в 2023 г. N. Mileva et al., где анализировались данные 3624 пациентов, средний возраст составил $54,1 \pm 5,1$ года, 56% пациентов были мужского пола [133]. В нидерландском национальном регистре частота пациентов женского пола достоверно превышала частоту мужского пола (52 % против 30 %, $p < 0,01$), а средний возраст составил $60,4 \pm 8,6$ лет [198]. При анализе российских исследований получены противоречивые результаты: по данным многоцентрового регистра РЕКОРД-3 [11], опубликованного в 2017 году частота женского пола составила 36%, а средний возраст достоверно был ниже, чем в группе ИМОКА ($p = 0,02$) и составил 58 лет; по данным Е.С. Першиной и соавт., средний возраст больных был 62 года, 43,5% пациентов были мужского пола [8]; по данным Фоминой О.А. с соавторами различий по половозрастному составу между группами выявлено не было, средний возраст составил в обеих группах 58 лет, количество мужчин в обеих группах было 58% [16], по данным Хоанг Ч.Х. с соавторами 50% пациентов были мужского пола, медиана возраста составила 61 год без статистически значимых различий по сравнению с группой ИМОКА [21]. Таким образом, на данный момент остается неизвестным сохраняются ли общемировые тренды по половым и возрастным особенностям пациентов ИМБОКА в России или популяция отличается. В исследовании VIRGO у молодых пациентов (младше 55 лет) с острым инфарктом миокарда ИМБОКА был диагностирован у женщин в 5 раз чаще, чем у сопоставимых по возрасту мужчин [174]. Более того, в регистре CRUSADE было получено, что женский пол и более молодой возраст являются факторами риска развития ИМБОКА [45], а женщины с ИМБОКА, как правило, старше, чем мужчины с ИМБОКА [115].

ИМБОКА чаще встречается у афроамериканцев [182], этнических групп Океании [38], латиноамериканцев [174], чем у европеоидов, также в этих группах пациентов еще большая частота женщин и моложе возраст. Коренные жители Австралии, Японии и Кореи предрасположены к вазоспастическим реакциям в коронарных артериях, а также жители Йемена из-за частого жевания ката (психостимулятор растительного происхождения). Кроме генетически детерминированной предрасположенности к вазоспастическим реакциям в коронарных артериях и функции эндотелия, генетические различия в этнических группах также могут влиять на характер течения атеросклероза, стабильность атеросклеротических бляшек и на систему гемостаза и это требует дальнейшего изучения.

Еще одним потенциальным фактором риска развития ИМБОКА могут быть психоэмоциональные расстройства и стресс. В испанском регистре ОКС IMACORN Registry психические расстройства (включая тревожные расстройства, депрессию, биполярные расстройства, шизофрению) встречались у 29,7 % пациентов с ИМБОКА против 12,9 % у пациентов с ИМОКА ($p=0,001$). В том же регистре влияние хронического стресса было отмечено у 75,7 % больных с ИМБОКА против 32,1 % с ИМОКА ($p=0,001$) [167]. Еще одним доказательством важной роли триггеров, связанных со стрессом, является повышенный риск возникновения ИМБОКА по утрам и по понедельникам [141].

По данным литературных источников известно, что пациенты с ИМБОКА реже страдают сахарным диабетом, артериальной гипертонией и дислипидемией [157, 174]. Однако, на российской популяции эти данные не воспроизводимы, так по данным имеющихся российских исследований [8, 11, 16, 21] значимых различий по факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний выявлено не было. Данный факт имеет большое значение: традиционно предполагается преобладающая роль неатеросклеротической этиологии в этой группе, что, по-видимому, должно быть с осторожностью экстраполировано на российскую популяцию.

У трети пациентов с ИМБОКА на электрокардиограмме (ЭКГ) регистрируется подъемом сегмента ST [47]. Наиболее частые симптомы представлены в Таблице 2. По данным литературы, «классические» боли в груди чаще отмечаются у пациентов с ИМОКА чем с ИМБОКА: 89,7% против 54,2% ($p < 0,01$); одышка встречается одинаково часто: 2,9% и 8,3% больных ($p > 0,05$) соответственно. У пациентов с ИМБОКА значительно чаще выявляются так называемые неспецифические симптомы - головокружение, головная боль, общая слабость, сердцебиение: 7,4 % против 37,5 % ($p < 0,01$) соответственно [17]. В российском регистре РЕКОРД-3 ангинозные боли, одышка/удушьё, слабость, синкопе, тошнота/рвота встречались одинаково часто среди пациентов с ИМОКА и ИМБОКА ($p > 0,05$). Однако, жалоба на сердцебиение достоверно чаще регистрировалась среди пациентов с ИМБОКА: 9 (33,3%) против 57 (10,2%) больных ($p=0,0002$) [11]. Кроме того, по данным того же регистра не различалась также частота развития острой левожелудочковой недостаточности между группами ($p > 0,05$) [11]. По данным исследования VIRGO симптомы между группами ИМОКА и ИМБОКА также не различались: боль за грудиной (86,3% против 87,3%; $p=0,63$) и признаки сердечной недостаточности (4,4% против 4,5%; $p=0,93$) встречались с одинаковой частотой [174].

Таблица 2 – Наиболее частые симптомы у пациентов с ИМБОКА [170]

ИМБОКА с подъемом сегмента ST		ИМБОКА без подъема сегмента ST	
Основные симптомы	-Боли в центре грудной клетки -Классическая сильная, давящая, за грудиной боль диффузного характера -Возникает в состоянии покоя или при физической нагрузке	Основные симптомы	-Длительный (> 20 мин) дискомфорт за грудиной в состоянии покоя, давление, тяжесть («стенокардия»), иррадиирующая в левую руку, правую руку, обе руки, шею

	<p>-Постоянная или прерывистая, усиливается и ослабевает</p> <p>-Иногда с иррадиацией в левую руку, шею или челюсть</p>		<p>или челюсть, которая может быть прерывистой (обычно длящейся несколько минут) или постоянной</p> <p>-Впервые возникшая (<3 месяцев) стенокардия (II или III класс по классификации Канадского кардиоваскулярного общества)</p> <p>-Прогрессирующая стенокардия</p> <p>-Ранняя постинфарктная стенокардия</p>
Дополнительные симптомы	<p>-Тошнота</p> <p>-Рвота</p> <p>-Одышка</p> <p>-Головокружение</p> <p>-Обморок</p> <p>-Тревога и/или чувство страха</p>	Дополнительные симптомы (чаще наблюдаются у пожилых пациентов, у женщин и у пациентов с сахарным диабетом, хроническим заболеванием почек или деменцией)	<p>-Потливость</p> <p>-Тошнота</p> <p>-Боль в эпигастрии</p> <p>-Диспноэ</p> <p>-Обморок</p>
Группы пациентов с нетипичными симптомами	<p>Женщины, пожилые пациенты и пациенты с диабетом с большей вероятностью будут иметь менее распространенные симптомы:</p> <p>-Реже описывают боль в груди как жжение, пульсацию, ощущение сдавления или распирания</p> <p>-Могут описывать расстройство желудка, а не боль в груди</p> <p>-При отсутствии боли в груди может быть боль в эпигастрии, боль в спине (межлопаточная), боль в шее или челюсти или боль в руке (обычно слева)</p> <p>-Могут быть жалобы на одышку, потливость, сердцебиение, головокружение, тошноту или рвоту</p>	Редкие симптомы	<p>-Изолированная боль в эпигастрии</p> <p>-Усталость</p> <p>-Симптомы, похожие на расстройство пищеварения</p> <p>-Одышка</p>

1.3 Прогноз пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий в мире и в Российской Федерации

Изучение прогноза в группе пациентов с ИМБОКА, так же как анализ эпидемиологии и клинического профиля больных, затруднено из-за нечеткости терминологии, разных критериев диагностики и гетерогенности групп, которые попадают под это понятие, данные проблемы обсуждались в разделе 1.1 и 1.2. Несмотря на то, что у пациентов с ИМБОКА отсутствует выраженный атеросклероз в коронарных артериях и предполагается низкий суммарный сердечно-сосудистый риск, тем не менее считать данное состояние с благоприятным течением нельзя. По данным одних литературных источников жесткие конечные точки, такие как смерть и повторный инфаркт миокарда, встречаются чаще в группе ИМБОКА по сравнению с группой ИМОКА [158], по данным других, с одинаковой частотой [105], в то время, как большинство исследований и регистров сообщают о лучшем прогнозе в группе ИМБОКА по сравнению с группой ИМОКА [32, 89, 116, 157, 174], но с худшей выживаемостью по сравнению со сопоставимыми по полу и возрасту здоровыми людьми [32, 89, 116, 157, 174].

Так по данным американского регистра ACTION Registry-GWTG частота госпитальной летальности в группе ИМБОКА была достоверно ниже, чем в группе ИМОКА: 1,1% случаев против 2,9% случаев соответственно ($p < 0,001$) [137], в другом американском исследовании госпитальная летальность составила 4,7% случаев [132]. В исследовании СОАРТ госпитальная летальность в группе ИМБОКА так же была достоверно ниже и составила 0,8% случаев против 2,7% случаев в группе пациентов с ИМОКА ($p < 0,001$), отдаленные события (повторный инфаркт миокарда или годовая летальность) также встречались достоверно реже и составили 5,8% случаев против 8,9% случаев в группе ИМОКА ($p < 0,001$) [36]. В южнокорейском регистре прогноз в группе пациентов ИМБОКА не отличался от прогноза у пациентов с ИМОКА с однососудистым или двухсосудистым поражением коронарного русла: частота госпитальной летальности в группе ИМБОКА составила 2,2% случаев против 2,6% случаев в группе ИМОКА ($p=0,952$), частота крупных сердечно-сосудистых событий составила 7,8% случаев против 12,2% случаев соответственно ($p=0,359$) [105]. При этом при прогрессировании коронарного атеросклероза до трехсосудистого поражения коронарного русла, количество событий в группа ИМОКА достоверно увеличивалось ($p < 0,05$) [105]. В одноцентровом итальянском исследовании частота сердечно-сосудистых событий при 7-летнем наблюдении составила 17,4%, а при анализе выживаемости различий между группами ИМБОКА и ИМОКА выявлено не было [59]. В одноцентровом голландском исследовании у пациентов с ИМБОКА не было зафиксировано ни одной смерти в стационаре, при этом годовая летальность от всех причин не различалась между группами ИМБОКА и ИМОКА с однососудистым поражением коронарного русла (3,9% случаев

против 4,4% случаев соответственно, $p=1,00$), но значимо различалась между группой пациентов с ИМБОКА и ИМОКА с многососудистым поражением (3,9% случаев против 8,6% случаев соответственно, $p=0,002$) [198]. Что интересно, в том же исследовании при более длительном наблюдении отдаленная летальность была выше в группе ИМБОКА, чем в группе ИМОКА с однососудистым поражением коронарного русла: 16,3% случаев против 12,5% случаев ($p=0,07$), но при этом достоверно ниже, чем в группе ИМОКА с многососудистым поражением коронарного русла 16,3% случаев против 22,1% случаев ($p=0,02$) [198]. В Шведском регистре годовичная летальность от всех причин, повторный инфаркт миокарда, инсульт, ре-госпитализация в течение года регистрировались в группе пациентов с ИМБОКА в 21,5% случаев, в группе ИМОКА те же события регистрировались в 25,7% случаев [76]. В исследовании VIRGO летальность была сопоставима между группами: месячная летальность составила 1,1% случаев против 1,7% случаев в группах ИМБОКА и ИМОКА соответственно ($p=0,43$), годовичная 0,6% случаев против 2,3% случаев соответственно ($p=0,68$) [174]. В Китайской популяции частота основных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИМБОКА была ниже, чем у пациентов с ИМОКА (20% по сравнению с 35%; $p < 0,05$), при этом частота сердечной смерти статистически не различалась между двумя группами (3,7% против 6,7%) [23]. В российской популяции госпитальная летальность значимо не различалась между группами ИМБОКА и ИМОКА и составляла соответственно 2,9% и 4,6%, годовичная летальность составляла 5,1% и 7,8% соответственно также без статистически достоверной разницы [19]. По данным другого российского исследования прогноз пациентов с ИМБОКА был сопоставим с пациентами с ИМОКА по частоте госпитальной летальности (1,5% против 6,2%; $p = 0,161$), отдаленной летальности (6,1% против 14,7%; $p = 0,059$). Повторные госпитализации по поводу сердечно-сосудистого события чаще регистрировались в группе ИМБОКА (33,3% против 21,5%; $p = 0,042$) [21]. В самом крупном мета-анализе выживаемости пациентов с ИМБОКА, куда были включены 23 исследования, было получено, что однолетняя летальность от всех причин у пациентов с ИМБОКА была ниже, чем у пациентов с ИМОКА и составила 3,4% случаев против 5,6% случаев, соответственно [152]. Менее чем у 1 из 10 пациентов с ИМБОКА наблюдалось крупное сердечно-сосудистое событие в течение 1 года, что было реже, чем у пациентов с ИМОКА, однако чаще, чем в группе пациентов без инфаркта миокарда с тенденцией к достоверности [152]. У пациентов с ИМБОКА крупное сердечно-сосудистое событие включало в себя: смерть от сердечно-сосудистых причин (1,8%), повторный инфаркт миокарда (2,6%), сердечную недостаточность (3,9%) и инсульт (1,0%) [152]. При анализе регистра SWEDHEART ($n=9466$ пациентов с ИМБОКА) было выявлено, что годовичная летальность составила 3,4%, что также соответствует данным о 13% четырехгодовой летальности, которые были опубликованы ранее [121]. Таким образом, при глобальном анализе было показано, что в целом прогноз у пациентов с ИМБОКА

лучше, чем у пациентов с ИМОКА [28, 73, 103], но при этом есть ряд различий в зависимости от географического региона (Таблица 3).

Таблица 3 – Прогноз у пациентов с ИМБОКА в зависимости от географического региона (адаптировано из [115])

Регион	Распространенность (%)	Женщин (%)	Прогноз	Превалирующий механизм развития в зависимости от этнической принадлежности	Ссылка
Австралия	11	64	Низкая годовичная летальность от всех причин <1%	Спазм коронарных артерий	[191]
Китай	6	47	Частота сердечно-сосудистой смерти за 12 месяцев – 20%	Нет данных	[23]
Япония	10	37	30-дневная госпитальная летальность выше, чем у пациентов с ИМОКА	Спазм коронарных артерий	[100]
Венгрия	9	56	Низкий риск смерти и развития повторного инфаркта миокарда, чем у пациентов ИМОКА	Нет данных	[28]
Новая Зеландия	15	50	Частота несмертельного инфаркта миокарда вместе с летальностью за 2 года составила 4,6%	Чаще у этнических групп Океании, чем у европейцев	[38]
Польша	3	53	Годичная летальность от всех причин составила 11%	Нет данных	[85]
Швеция	8	61	4-летняя летальность от всех причин – 13%	Нет данных	[121]
Турция	7	45	Нет данных	Нет данных	[109]
США	6	77	Годичная летальность от всех причин – 12%	Чаще у жителей негроидной расы и этнических групп Океании	[73]
Йемен	25	59	Нет данных	Инфаркт миокарда, вызванный вазоспастической реакцией на жевание ката	[27]

Независимыми предикторами неблагоприятного прогноза по данным одноцентрового китайского исследования стали возраст старше 60 лет, женский пол, фибрилляция предсердий и сниженная фракции выброса левого желудочка [23]. По данным американского регистра ACTION Registry-GWTG возраст не оказывал влияния на прогноз [137], а по данным исследованию VIRGO, наоборот, возраст от 18 до 55 лет был предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с ИМБОКА [174]. По данным исследования Eggers с соавторами независимым предиктором летальности были респираторные заболевания или онкология в

анамнезе [76]. В российском исследовании Фоминой О. А. с соавторами независимым предиктором летальности также стал возраст пациентов [ОР 1,12 95%ДИ 1,03–1,21] [19].

Таким образом, прогноз у пациентов с ИМБОКА является более благоприятным по сравнению с пациентами с обструктивным атеросклерозом по большему количеству источников, но имеет региональные различия, вероятно обусловленные различиями в патогенезе. Тем не менее, в группе пациентов с ИМБОКА могут развиваться осложнения вплоть до летального исхода, как во время госпитализации, так и в отдаленном периоде, что не позволяет считать данную группу пациентов «нетяжелой». При этом данные по предикторам осложнений и летальности в изучаемой группе больных крайне разнородны и не имеют достаточного понимания в настоящий момент, что является крайне актуальным для изучения.

1.4 Патогенез инфаркта миокарда без обструкции коронарных артерий и роль системы гемостаза.

Ранее обсуждалось, что причинами развития «рабочего диагноза» ИМБОКА могут быть некардиальные, кардиальные некоронарные и кардиальные коронарные причины. Только коронарные причины вызывают «истинный» ИМБОКА, при этом существует несколько механизмов (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Патогенез «истинного» ИМБОКА [170]

Независимо от механизма развития инфаркта миокарда на каждом этапе патогенеза будет задействована система гемостаза. На данный момент точно неизвестно, отличается ли состояние системы гемостаза у пациентов с ИМБОКА и ИМОКА. Существующие исследования противоречивы: по данным одних у пациентов с ИМБОКА увеличена протромботическая активность [2, 9, 14], по данным других – нет [153]. По данным третьих, в группе пациентов с ИМБОКА высокая частота встречаемости различных тромбофилий, она может составлять от 14 до 19% [65, 154]. Эти данные могут свидетельствовать о наличии еще одного важного механизма развития ИМБОКА – нарушений в системе гемостаза. Это могут быть как нарушения эндотелиальной функции, плазменных факторов (учитывая частоту тромбофилий), так и тромбоцитов (последнее время много сведений об ассоциации «гиперреактивных» тромбоцитов [4] и патогенеза развития сердечно-сосудистых событий [44, 49, 63, 64, 83, 93, 128, 161, 179]).

1.4.1 Роль в патогенезе и состоянии эндотелия у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий

Эндотелий играет значительную роль в регуляции сосудистого тонуса [46], а эндотелиальная функция является интегральным показателем атерогенных и атеропротекторных факторов, которые играют ключевую роль во всех фазах атеросклероза [131]. Одним из признаков эндотелиальной дисфункции (ЭД) является нарушение регуляции сосудистого тонуса из-за дисбаланса в высвобождении вазодилататоров и сосудосуживающих агентов в ответ на различные раздражители [84]. Имеются данные, что пациенты с нарушением эластичности сосудистой стенки имеют более высокие показатели неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами с сохраненной эластичностью сосудистой стенки [118]. При ИМ, обусловленном атеросклеротическим поражением коронарных артерий, патогенетической основой являются нарушения морфологического и функционального состояния сосудистой стенки. Тем не менее, даже при отсутствии явного поражения коронарных артерий по данным коронарной ангиографии, ЭД как артерий среднего калибра, так и микроциркуляторного русла, является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых событий (включая летальность от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт и нестабильную стенокардию) [190, 96].

В патогенезе развития ИМБОКА одним из механизмов может быть нарушение кровоснабжения на уровне микроциркуляции, что охватывает широкий спектр клинических ситуаций, при которых нарушается структура и функция коронарных артерий и может приводить к ишемии миокарда без формирования значимых стенозов коронарных артерий [26] или, другими словами, микрососудистая ЭД, ограничивающая перфузию миокарда при отсутствии обструкции коронарных артерий [54, 136, 137, 175]. Кроме поражения микроциркуляторного русла, среди

пациентов с ИБС, у которых по данным коронарной ангиографии (КАГ) неизменные или почти неизменные коронарные артерии, ЭД может вызвать артериальную констрикцию, приводящую к ишемии миокарда с клиникой острого коронарного синдрома [94]. Причиной вазоконстрикции может быть повышенная продукция эндотелина-1, который продуцируется в клетках эндотелия, и является одним из самых мощных эндогенных вазоконстрикторов [200] и в повышенных концентрациях также обладает провоспалительными и пролиферативными свойствами [33].

В ряде клинических [81] и экспериментальных [42] исследований продемонстрирована ключевая роль ЭД в патогенезе дисфункции микроциркуляторного русла. В экспериментальных исследованиях на животных моделях с необструктивным поражением коронарного русла было показано, что адипоциты, расположенные в периваскулярной жировой ткани, секретируют адипокины, такие как лептин, резистин, интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), являющиеся мощными провоспалительными молекулами, которые могут способствовать развитию оксидативного стресса в эндотелии, ухудшению его функции и снижению биодоступности оксида азота (NO) либо за счет непосредственного воздействия, либо гиперпродукции эндотелина-1 [88]. Наличие воспаления стимулирует формирование инсулинорезистентности [47, 102], которая также способствует подавлению синтеза NO в связи с нарушением передачи сигнала гладкомышечных клетках сосудов [70]. Инсулинорезистентность у пациентов без сахарного диабета является частью патогенеза и независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [86], в том числе и для ИМБОКА, однако ее роль при ИМБОКА пока недостаточно изучена [148]. Так как у пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий реже встречается агрессивный атеросклероз, можно предположить, что существуют механизмы, которые вызывают воспаление и нарушение функции эндотелия, тем самым приводя к развитию дисфункции микроциркуляторного русла. Воспаление является связующим звеном между дисфункцией микроциркуляторного русла и атеросклерозом.

Известно, ЭД является независимым предиктором возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [96]. У пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий наличие ЭД повышает сердечно-сосудистый риск и, в частности, риск развития атеросклероза, а также ухудшает прогноз [52, 187]. По данным исследования ACOVA (Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries), более чем у 60% пациентов с необструктивным стенозом коронарных артерий проба с ацетилхолином, используемая для диагностики коронарной ЭД [144], вызывает ангинозные боли и значимые изменения на электрокардиограмме [143]. Использование неинвазивного метода ПАТ (Endo-PAT2000) продемонстрировало значительное нарушение ЭД у пациентов с ИБС, особенно при

необструктивном поражении коронарных артерий [130]. Однако стоит отметить, что исследование проводилось только среди женщин и число включенных больных было ограничено – всего 42 пациента. При этом прогностическая ценность ПАТ у больных с гемодинамически незначимыми стенозами коронарных артерий до сих пор точно неизвестна [178].

Исследований, посвященных изучению ЭД у пациентов с ИМБОКА крайне мало. Teragawa и др. в своем исследовании в 2005 году продемонстрировали, что функция эндотелия плечевой артерии коррелирует с коронарной эндотелиальной функцией у пациентов с неизменными коронарными артериями и предложили в качестве маркера оценки функции коронарной ЭД FMD-тест (flow mediated dilatation - поток-опосредованную дилатацию) [191]. В исследовании Simsek et al., в котором принимали участие 42 пациента с ИМБОКА и 38 пациентов со стабильной ИБС без обструкции коронарных артерий было выявлено, что значения эндотелиальной функции по данным FMD-теста были значительно хуже в группе ИМБОКА по сравнению с пациентами со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) ($p < 0,001$), а уровни кардиотропина-1 не различались в исследуемых группах [181]. В исследовании Фоминой О.А. с соавтором, где изучалось 206 пациентов – 103 пациента с ИМБОКА и 103 пациента с ИМОКА, из которых случайным образом было отобрано 34 пациента в группу ИМБОКА и 25 пациентов в группу ИМОКА и определялась функция эндотелия методом фотоплетизмографии и контурного анализа пульсовой волны на аппаратно-программном комплексе «Ангиоскан-01», было получено что функциональные изменения сосудистой стенки (ЭД и снижение эластичности сосудистой стенки) у пациентов с ИМБОКА были зарегистрированы почти в 2/3 случаев, однако частота данных изменений при ИМОКА регистрировалась еще чаще – в 88% случаев, авторы сделали вывод, что такие результаты можно объяснить тем, что у больных с обструктивным поражением коронарных артерий более выраженные морфологические и функциональные изменения сосудистой стенки [18]. В другом российском исследовании выполненном Пахтусовом Н. Н. и др., в котором исследовались 19 пациентов с ИБС без обструкции коронарных артерий и 13 пациентов с ИБС с обструкцией коронарных артерий тем же методом фотоплетизмографии на аппаратно-программном комплексе «Ангиоскан-01» было продемонстрировано у пациентов с ИМБОКА более выраженные нарушения функции эндотелия, преимущественно на уровне микроциркуляторного русла, и достоверное повышение уровня эндотелина-1 в отличие от группы пациентов с ИМОКА [7].

Таким образом, ЭД является неотъемлемой частью патогенеза ишемической болезни сердца не только у пациентов с обструктивным поражением коронарного русла, но и без, однако эта проблема недостаточно изучена, а данные немногочисленных исследований противоречивы.

1.4.2 Роль в патогенезе и состояние плазменного звена у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий

В настоящий момент данные литературы о состоянии плазменного звена гемостаза и его роли в патогенезе развития ИМБОКА также противоречивы: в некоторых исследованиях выявлена повышенная протромботическая активность в группе пациентов ИМБОКА по сравнению с пациентами ИМОКА [2, 9, 14], по данным других состояние плазменного звена не различается между собой в группах ИМБОКА и ИМОКА [153]. Кроме того, есть данные, в группе пациентов ИМБОКА высокая частота тромбофилий, и составляет от 14 до 19% [65, 154].

Maiwald et al. в группах ИМБОКА и ИМОКА изучали состояние системы гемостаза интегральным тестом оценки гемостаза – тестом генерации тромбина, в исследовании было показано, что результаты данного теста были схожи в группе ИМБОКА и ИМОКА и были значимо выше, чем в группе здоровых добровольцев. Несмотря на то, что интерпретация результатов исследования была затруднена небольшим размером выборки, тем не менее это было первое исследование, где было показаны особенности состояния гемостаза у таких пациентов [127]. В исследовании Pasupathy et al. также изучался гемостаз в группах ИМБОКА и ИМОКА при помощи теста генерации тромбина, и в нем было показано отсутствие различий по основным показателям теста (включая эндогенный тромбиновый потенциал, пик образования тромбина, время задержки роста сгустка, время до образования пика и индекс скорости) между группами, и кроме того в этом же исследовании было показано отсутствие различий в частоте обнаружения врожденных и приобретенных тромбофилий и значения результатов D-димера [136].

В литературе есть данные о том, что повышенный уровень фибриногена в плазме крови вне зависимости от причины может вызывать состояние гиперкоагуляции, которое влияет на степень и продолжительность формирования тромба при атеротромбозе, что уровень фибриногена может быть связан с риском развития инфаркта миокарда [168]. В исследовании Pasupathy et al. было выявлено незначительное повышение фибриногена в группе ИМБОКА и ИМОКА, при этом различий между группами в уровне D-димера в этом же исследовании выявлено не было, хотя известно, что D-димер свидетельствует о продолжающемся образовании и лизисе тромба и о том, что у пациентов с инфарктом миокарда повышена фибринолитическая активность в течение нескольких недель. В исследовании Воробьевой Д. А. с соавторами положительный D-димер определялся у 4(25%) пациентов с ИМБОКА и не определялся в группе ИМОКА ($p=0,020$) [2].

Как уже ранее обсуждалось, по данным некоторых авторов в данной группе пациентов частота наследственных тромбофилий может достигать 14–19% [65, 154], среди которых были выявлены резистентность к активированному протеину-С (и из-за мутации Лейдена (V фактор)

[75, 194]), повышенный уровень фактора VIII/фактора фон Виллебранда, дефицит белков C или S, дефицит XII фактора и мутация 20210A в гене протромбина [154, 162, 178, 188] и другие. В крупнейшем метаанализе, включавшем восемь доступных исследований на 478 пациентах у ИМБОКА, прошедших частичный скрининг на тромбофилию, аномальные результаты были обнаружены у 14% субъектов исследования и, как и ожидалось, наиболее распространенной тромбофилией была мутация Лейдена [154]. В исследовании Chaudhary et al. обнаружили, что женщины с необструктивной ИБС и клиникой стенокардии имели более высокий интегральный тромбогенный показатель (туда входили данные тромбоэластографии, метаболиты тромбосана A2, окисленный холестерин липопротеидов низкой плотности и другие маркеры), чем мужчины [56]. Кроме наследственных тромбофилий, в литературе также описаны случаи развития ИМБОКА у пациентов с приобретенной тромбофилией, в частности при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре [188]. За последние два десятилетия было проведено множество исследований с целью выявления распространенности полиморфных вариантов генов-кандидатов, ответственных за развитие артериального тромбоза [43, 72, 101], однако их связь с развитием ИМ остается недостаточно изученной [39, 189]. Кроме исследований, которые упоминались выше и выявили связь у пациентов с ИМБОКА с носительством полиморфизмов генов факторов II и V и дефицитом антитромбина III, протеинов C и S, которые предполагают состояние о гиперкоагуляции [72, 97, 171, 199], в настоящее время изучаются эффекты четырех генов ферментов фолатного цикла и восьми генов системы свертывания крови на риск тромбообразования [97, 120, 154, 171]. Однако, не стоит забывать, что частота встречаемости генетических полиморфизмов, ответственных за развитие тромбофилии, варьируется в зависимости от этнического состава популяции [201]. В российском исследовании у пациентов с ИМБОКА частота тромбофилий не отличалась от пациентов с ИМОКА [2]. Еще одним патогенетическим механизмом развития ИМБОКА обсуждается уровень гомоцистеина. Повышенный уровень гомоцистеина, наблюдается у пациентов с острым коронарным синдромом и/или инсультом и может быть причиной или последствием развития данного сердечно-сосудистого события. Гипергомоцистеинемия является подтвержденным фактором риска для развития сердечно-сосудистых событий, связанных с повышенной тромбогенностью, окислительным стрессом и ЭД [129, 184]. Увеличение содержания гомоцистеина в крови оказывает повреждающее действие на сосудистый эндотелий и стимулирует образование тромбов [57, 184]. Заболеваемость гипергомоцистеинемией в общей популяции составляет 5–10% [67, 129], у пожилых пациентов эти цифры выше – 30–40% [67, 184], у госпитализированных пациентов с ИМ уровень гомоцистеина превышает референсные значения в 75% случаев [57]. Кроме того, есть данные о более высоком уровне гомоцистеина и значительной распространенности мутации метилен-тетра-гидро-фолат-редуктазы у более молодых пациентов

с ИМБОКА [57, 129]. Для пациентов с ИМБОКА прогностическая ценность специфической антитромботической терапии и гомоцистеинснижающей витаминной терапии не изучена [26, 57].

При этом, если основой патогенеза ИМБОКА все же является тромбообразование с последующим лизисом тромба, в результате которого по данным КАГ не выявляются изменения, то данное протромботическое состояние может потенциально приводить к рецидиву болезни [26, 106, 154, 175] и значит биомаркеры гемостаза требуют дальнейшего глубокого изучения в данной группе пациентов, а также, возможно, целесообразен скрининг на тромбофилии.

1.4.3 Роль в патогенезе и фенотип тромбоцитов у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий

По одной из существующих гипотез тромбоцитарно-эритроцитарный сгусток может являться причиной развития ИМБОКА, в литературе описаны случаи ИМБОКА у пациентов с тромбоцитозом [29]. В исследовании Воробьевой Д.А. и др. [2], авторы выявляли более высокий уровень тромбоцитов у пациентов с ИМБОКА на 2-е и 4-е сутки острого ИМ ($p=0,046$ и $p=0,01$). Однако, по данным других исследований такой связи выявлено не было [154].

Исследование функции тромбоцитов ранее не проводилось в группе пациентов с ИМБОКА. По данным исследования (популяция Framingham Heart Study) Puurunen et al. методом световой трансмиссионной агрегометрии выявили, что на фоне стимуляции АДФ в концентрации $1,0$ мкмоль/л повышенная агрегация тромбоцитов значимо ассоциировалась с развитием ишемического инсульта (относительный риск (ОР) $1,68$ [95% доверительный интервал (ДИ) $1,13-2,50$], $p=0,011$) [163], что дало повод обсуждать вклад «гиперреактивных» тромбоцитов в патогенез развития сердечно-сосудистых событий, в том числе и у пациентов с гемодинамически незначимыми атеросклеротическими бляшками.

В исследовании Lee оценивали активность тромбоцитов по поверхностной экспрессии Р-селектина, РАС-1 и тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов (PMAs) с помощью проточной цитометрии у пациентов с ИМБОКА и ИМОКА: количество тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов было значительно выше и в группе пациентов ИМБОКА ($M \pm SD, 27,3 \pm 2,6$), и в группе пациентов с ИМОКА ($29,7 \pm 3$) по сравнению с контрольной группой ($19 \pm 1,4$, $p=0,027$ и $p=0,005$, соответственно). Количество тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов при поступлении значимо коррелировали с показателями психологического стресса ($R=0,412$, $p=0,009$) и со временем снижались в группе пациентов с ИМОКА ($p=0,006$), а у женщин в группе пациентов с ИМБОКА оставались повышенными ($p=0,49$). В этом же исследовании значимых различий в других маркерах активности тромбоцитов (Р-селектин и РАС-1) между группами ИМБОКА, ИМОКА и группой контроля выявлено не было. На основании этого авторы сделали вывод, что тромбоцитарно-моноцитарные агрегаты повышаются остро как в группе пациентов ИМБОКА,

так и в группе пациентов с ИМОКА и связаны с психологическим стрессом, однако повышение тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов сохраняется в течение длительного времени только в группе пациентов ИМБОКА, но не ИМОКА. Перекрестное взаимодействие между тромбоцитами и моноцитами является важнейшим механизмом, связывающим тромбоз и воспаление. Таким образом, полученный результат указывает на потенциальное различие в патофизиологии ИМБОКА и ИМОКА [119].

1.5 Диагностика инфаркта миокарда без обструкции коронарных артерий

Как обсуждалось ранее, биомаркеры не имеют высокой специфичности для диагностики и дифференциальной диагностики ИМБОКА. По сравнению с биомаркерами, инструментальные методы занимают ключевые позиции в диагностике данного состояния. Помимо рутинных инструментальных методов (ЭКГ, эхокардиографии (ЭхоКГ), КАГ) на основании которых устанавливается диагноз (критерии диагностики представлены в Таблице 1), основную роль в понимании причин ИМБОКА занимают такие инструментальные методы, как МРТ сердца, интракоронарные функциональные тесты и интракоронарная визуализация (оптическая когерентная томография (ОКТ), внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ)).

При анализе ЭКГ особенностей по данным большинства исследований элевация сегмента ST на ЭКГ у пациентов с ИМБОКА наблюдается реже, чем у пациентов с ИМОКА. По данным голландского регистра элевация сегмента ST регистрировалась реже у пациентов с ИМБОКА как по сравнению с пациентами с ИМОКА с однососудистым поражением коронарного русла (41,5% против 72,4%, соответственно, $p < 0,001$), так и по сравнению с ИМОКА с многососудистым поражением коронарного русла (41,5% против 60,8%, соответственно, $p < 0,001$) [198]. По данным американского регистра ИМБОКА был диагностирован достоверно чаще у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST по сравнению с пациентами с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (8,9% против 2,2%, соответственно, $p < 0,001$) [137]. По результатам мета-анализа Pasupathy et al. у пациентов с ИМБОКА предварительный диагноз «острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST» составлял только 33%, а оставшиеся две трети пациентов были госпитализированы с направительным диагнозом «острый коронарный синдром без подъема сегмента ST» [154]. По данным российских авторов элевация сегмента ST на ЭКГ среди пациентов с ИМБОКА была диагностирована в 37,5% случаев, что было достоверно меньше, чем у пациентов с ИМОКА (37,5% против 76,5%, соответственно, $p < 0,01$), а депрессия сегмента ST на ЭКГ, наоборот, регистрировалась достоверно чаще у пациентов с ИМБОКА по сравнению с пациентами в группе ИМОКА (29,2% против 11,8% соответственно, $p < 0,05$) [3]. При этом, по данным регистра в Краснодарском крае из 184 пациентов с ИМБОКА большинство (59,2%) были госпитализированы с направительным

диагнозом «ОКС с подъемом сегмента ST» и только 40,8% были госпитализированы с «ОКС без подъема сегмента ST» [5]. В исследовании Рябова В. В. с соавторами элевация сегмента ST на ЭКГ в отведениях, соответствующих передней стенке левого желудочка достоверно чаще выявлялась у пациентов с ИМБОКА по сравнению с пациентами с ИМОКА (76,0% против 44,2% соответственно, $p=0,002$) [11].

При анализе параметров ЭхоКГ у пациентов с ИМБОКА наибольший интерес представляют значения фракции выброса левого желудочка по сравнению с пациентами с ИМОКА, однако в доступных источниках литературы данные ограничены: по результатам исследования VIRGO значения фракции выброса левого желудочка в группах ИМБОКА и ИМОКА не различались [174].

Известно, что результаты КАГ у пациентов с ИМ сильно варьируют от исследования к исследованию, по данным литературы косвенные и прямые признаки атеротромбоза при выполнении рутинной КАГ выявляются у 26–87% пациентов [68, 69]. В исследовании SWEDENHEART [37], среди всех пациентов с ИМ, которым выполнялась КАГ ($n=41817$), предварительный рабочий диагноз ИМБОКА был установлен у 8% пациентов, в последствии из них у 18% был диагностирован инфаркт миокарда 2 типа и у 82% был диагностирован ИМ 1 типа. В исследовании Saaby et al., в котором изучались 553 пациента с ИМБОКА [173] ИМ 2 типа диагностировался достоверно чаще ИМ 1 типа (45% против 12%, соответственно, $p < 0,001$). Тем не менее, по данным рутинной КАГ, зачастую нельзя выявить признаки атеротромбоза (эрозии, разрывы атеросклеротической бляшки, тромботические массы и т.д.), поэтому важную роль, особенно у пациентов с ИМБОКА, в оценке поражения коронарного русла играют методы интракоронарной визуализации, такие как ВСУЗИ и ОКТ [146]. В 2011 году Reynolds et al. опубликовали исследование, посвященное использованию ВСУЗИ у женщин с диагнозом ИМБОКА. Из 42 пациенток с диагнозом ИМБОКА при проведении ВСУЗИ у 12 был выявлен разрыв, а у 4 изъязвление атеросклеротической бляшки [168], в другом исследовании в 2012 году у пациентов обоего пола с ИМБОКА в 23 случаях из 68 были верифицированы признаки разрыва атеросклеротической бляшки по данным ВСУЗИ [146]. В публикации Bogaleb et al. 2016 года, где были доложены результаты исследования 26 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST и «пограничными» стенозами (стенозирование просвета коронарной артерии от 40 до 69%) методом ОКТ у 23% из них был выявлен разрыв атеросклеротической бляшки, у 27% – тромбоз коронарной артерии, у 19% – сочетание разрыва атеросклеротической бляшки и тромбоза коронарной артерии [45], в другом исследовании 2018 года Opolski et al. обнаружили методом ОКТ из 38 пациентов с ИМБОКА у 9 (24%) разрыв атеросклеротической бляшки, у 18% – тромбоз коронарной артерии [145]. В двух других проспективных когортных исследованиях пациентов с ИМБОКА также независимо было показано, что в 38% случаев (в исследование было

включено 50 пациентов женского пола, ВСУЗИ двух коронарных артерий было выполнено в течение 48 часов от начала ОКС) в одном исследовании и в 37% случаев в другом (в исследование было включено 68 пациентов обоего пола, ВСУЗИ в течение 24 часов после начала ОКС) имелись признаки повреждения атеросклеротической бляшки [91, 183]. Прогноз заболевания у пациентов с ИМБОКА с признаками повреждения атеросклеротической бляшки по сравнению с другими вариантами ИМБОКА в настоящее время не изучен, однако данные, полученные в когорте больных с ИМ, у которых при ОКТ находили повреждение бляшки, свидетельствуют о повышенном риске больших сердечно-сосудистых событий [138].

1.5.1 Значение магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий

МРТ-визуализация является ключевым диагностическим инструментом, который следует использовать у пациентов с ИМБОКА [40]. МРТ сердца обладает уникальной способностью одновременного получения не только анатомических, но и функциональных характеристик различных заболеваний сердца, а также может использоваться для оценки жизнеспособности миокарда [160]. МРТ сердца с методикой позднего контрастирования миокарда является единственным исследованием, которое позволяет дифференцировать «истинный» (ишемический) ИМБОКА от множества других причин поражения миокарда на основании характерных «ишемического» и «неишемического» паттернов. Несмотря на это, в реальной клинической практике диагностика ИМБОКА до сих пор вызывает значительные затруднения [188], а стратегии диагностики и лечения часто зависят от устоявшейся практики и финансовых ресурсов учреждения и сильно различаются между центрами. При этом, даже при оптимальном обследовании, примерно у 25% пациентов причина ИМБОКА остаётся невыясненной [87, 168].

Дополнительные возможности, которые сейчас можно использовать при выполнении МРТ сердца (контрастное исследование, возможность оценки перфузии, стресс-тесты и т. д.), помогают выявлять основные патофизиологические процессы в миокарде: отек, гиперемия и фиброз, это позволяет дифференцировать ишемические, воспалительные и генетические заболевания сердца [10, 96]. При цитолизе миоцитов в острую фазу заболевания (например: ИМ, миокардит) повышается содержание свободной жидкости в миокарде, что проявляется усилением интенсивности сигнала от миокарда в T2-взвешенных изображениях и свидетельствует об отеке. Этот феномен — специфический маркер острого повреждения миокарда вне зависимости от этиологии [172]. Контрастное вещество, содержащее хелаты гадолиния, не может проникать через неповрежденную мембрану кардиомиоцитов и поэтому распространяется в интерстициальном пространстве. Повреждение клеточных мембран, миоцитолиз, вазодилатация и иммунная реакция вследствие воспаления увеличивают

миокардиальный капиллярный кровоток и объемную долю интерстициального пространства. Это проявляется усилением интенсивности сигнала в раннюю фазу контрастирования в T1-взвешенных изображениях и свидетельствует о гиперемии. Позднее контрастирование — накопление контрастного вещества в позднюю фазу контрастирования в T1-взвешенных изображениях свидетельствует о некрозе/фиброзе из-за увеличения интерстициального пространства и замещения кардиомиоцитов коллагеновым матриксом [126]. Диагноз ИМ устанавливают при субэндокардиальном и/или трансмуральном накоплении контрастного вещества в позднюю фазу контрастирования в T1-взвешенных изображениях. При наличии или отсутствии усиления интенсивности сигнала от миокарда в T2-взвешенных изображениях дифференцируют острый ИМ от перенесенного в прошлом ИМ [165]. Миокардит диагностируют при наличии 2 из 3 критериев Лейк-Луиз [185]: 1) субэпикардиального и/или интрамурального накопления контрастного вещества в позднюю фазу контрастирования в режиме T1-взвешенных изображений; 2) усиления интенсивности сигнала от миокарда в T2-взвешенных изображениях в соответствующих зонах миокарда; 3) при накоплении контрастного вещества в раннюю фазу контрастирования в T1-взвешенных изображениях. Локализация накопления контрастного вещества в позднюю фазу контрастирования в T1-взвешенных изображениях помогает дифференцировать и генетические заболевания сердца [96, 126]. В исследовании NOCA было установлено, что проведение МРТ сердца меняет нозологическую структуру ИМБОКА: на 20% увеличилась доля пациентов с миокардитом, уменьшилась доля пациентов с ИМ [172], аналогичные результаты были получены в исследовании Kaweckі [108]. В основе механизма феномена отсроченного контрастирования лежит накопление гадолиния во внеклеточных пространствах на участках некротизированного и отечного миокарда или нарушение его элиминации из зон фиброза, а также сочетание этих факторов. При остром ИМ или постинфарктном кардиосклерозе очаги отсроченного накопления гадолиния локализованы в территории кровоснабжения инфаркт связанной артерии. В зависимости от объема повреждения миокарда зоны контрастирования имеют субэндокардиальный или трансмуральный характер распространения. Для неишемического поражения миокарда при использовании контрастного усиления гадолинием характерно следующее: 1) несоответствие зоны накопления контраста территории кровоснабжения одной коронарных артерий; 2) интрамуральная или субэпикардиальная локализация; 3) диффузный характер; как правило, накопление контрастного препарата бывает менее ярким, чем при ишемическом поражении, и отличается меньшей четкостью контуров [12, 13, 195]. Схематичное изображение и особенности разных паттернов контрастирования при ИМБОКА представлены на Рисунке 3.

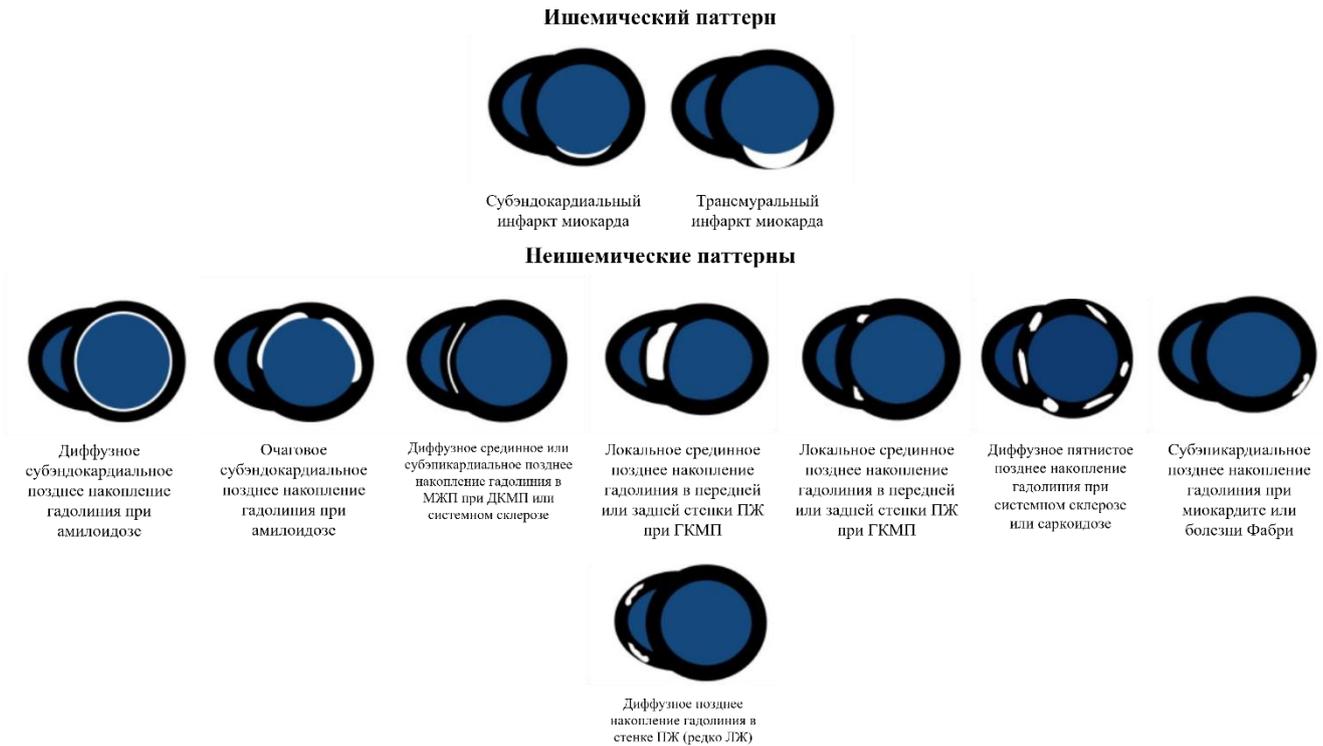


Рисунок 3 – Схематичное изображение различных паттернов позднего накопления гадолиния по данным МРТ сердца [Адаптировано из 96]

Наиболее полные данные о применении МРТ сердца в диагностике ИМБОКА, иллюстрирующие ценность метода, опубликованы в систематическом обзоре S. Pasupathy et al. в 2015 г. В обзор были включены данные 1801 больного. В результате анализа причины ИМБОКА распределились следующим образом: у 24 % пациентов был подтвержден ИМ, в 33 % случаев был диагностирован миокардит, в 18 % был выявлен синдром такоцубо, у 3 % пациентов по данным МРТ установлен диагноз гипертрофической кардиомиопатии, у 2 % – дилатационная кардиомиопатия, у 7 % пациентов верифицированы другие заболевания миокарда, в том числе амилоидоз, перикардит. При этом следует отметить, что у 26 пациентов значимых изменений при МРТ выявлено не было [154]. По данным мета-анализа 26 публикаций, после проведения МРТ сердца у трети больных (33%) был впервые установлен диагноз миокардита, в четверти (24%) случаев — ИМ, стресс-индуцированная кардиомиопатия — в 18%, у остальных диагностировали гипертрофическую и дилатационную кардиомиопатии, у четверти (26%) больных не было выявлено изменений в миокарде [159]. Установлена высокая чувствительность (81%), специфичность (71%) и точность (79%) МРТ сердца в диагностике миокардита [125] и ИМ (99%) [125]. Таким образом, МРТ сердца является ключевым визуализирующим методом исследования в дифференциальной диагностике ИМБОКА [165, 185] и подтверждает свою роль «виртуальной биопсии миокарда».

При этом данные о частоте и ассоциациях выявляемых паттернов контрастирования

сильно разнятся от источника к источнику: в исследовании Konst et al. [111] частота выявления ишемического паттерна составила 25%, в исследовании Першина Е. С. с соавторами [8] частота выявления ишемического паттерна составила 30,4%, по результатам мета-анализа Mileva et al. [133] ишемический паттерн был выявлен в 22% случаев. В то же время неишемический паттерн в исследовании Konst et al. [111] выявлялся у 57% пациентов, в исследовании Першина Е. С. с соавторами [8] у 39,1% пациентов, по результатам мета-анализа Mileva et al. [133] у 51% пациентов. Отсутствие изменений в миокарде по данным МРТ в исследовании Konst et al. [111] регистрировалось в 15% случаев, в исследовании Першина Е. С. с соавторами [8] в 30,4% случаев, по данным мета-анализа Mileva et al. [133] в 27% случаев.

В исследованиях, посвященных роли МРТ сердца в плане обследования ИМБОКА кроме частоты реклассификации после проведения обследования, внимание уделяется прогностическому значению выявляемых паттернов контрастирования. Несмотря на более благоприятный прогноз по сравнению с пациентами с острым коронарным синдромом и обструктивной ишемической болезнью сердца, у пациентов с ИМБОКА смертность выше, чем у здоровых людей [105, 117, 150, 151, 157], а выполнение МРТ сердца потенциально может ее снизить. Так по результатам проведенного МРТ сердца и выявления ишемического паттерна, пациенты с большей вероятностью получают терапию ИБС и пользу от нее (двойная антитромбоцитарная терапия, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или сартаны, липидснижающую терапию) [61, 97]. Основной проблемой изучения прогноза у пациентов с ИМБОКА является небольшая частота заболевания и относительно редкие события и то, что большинство исследований, посвященных распространенности и прогнозу пациентов с ИМБОКА, включает гетерогенную популяцию, а не только пациентов с выявленным ишемическим генезом болезни [154]. Ранее проведение МРТ сердца является ключевым методом для стратификации риска смерти у пациентов с «истинным» ИМБОКА. В исследовании Bergamaschi с соавторами в группе пациентов с ИМБОКА с выявление ишемического МРТ-паттерна коррелировало с повышением частоты серьезных сердечно-сосудистых событий в течение длительного периода наблюдения, при этом высокая степень выраженности изменений определялись, как наиболее сильные предикторы [123]. В исследовании Dastidar et al. [66] наблюдалось только 4 смерти среди пациентов с ИМБОКА с подтвержденным ишемическим генезом, в другом исследовании Vicente-Ibarrá et al. [196], где пациентов с ИМБОКА наблюдали более трех лет, было зарегистрировано всего 9 смертей, однако треть исследуемых пациентов не имела подтверждения наличия ишемического генеза. Согласно данным того же исследования [66] в течение 3,5 лет было зарегистрировано 2 смерти среди пациентов с подтвержденным миокардитом. По данным еще одного исследования (Konst et al. [111]), 10-летняя частота развития сердечно-сосудистых событий составила 24%, что было в 6

раз выше, чем у пациентов, у которых по данным МРТ сердца изменений выявлено не было. При этом после коррекции на факторы риска развития ИБС, в том числе возраст (пациенты с миокардитом были почти на 2 десятилетия моложе пациентов с ИБС), у пациентов с миокардитом относительный риск для крупных сердечно-сосудистых событий составил 5,02 по сравнению с пациентами, у которых изменения по данным МРТ сердца не выявлялись. По данным исследования Eitel et al. [79] частота смерти от инфаркта миокарда и повторного несмертельного инфаркта миокарда 2,25% в этой группе пациентов за 5 лет наблюдения, в исследовании MESA [50] частота развития сердечно-сосудистых событий составила 2,4% при медиане периода наблюдения 3,75 года. Такая низкая частота развития повторных событий заставляет снова поднимать вопросы о механизме развития ИМБОКА. В текущих рекомендациях пациенты, у которых не выявлены изменения по данным МРТ сердца остаются в категории «неклассифицированных», вероятно эти пациенты перенесли инфаркт миокарда ишемического генеза, но степень некроза миокарда была ниже порога обнаружения на МРТ сердца [31, 188]. Другое объяснение приводит Konst et al. [111]: учитывая, что пациенты, у которых не выявляются изменения на МРТ сердца, имеют совершенно другой клинический профиль (моложе, чаще женщины с меньшим количеством факторов риска ИБС), чем пациенты с ИМ ишемического генеза по данным МРТ, вероятно и генез их состояния неишемический. Кроме того, их благоприятный прогноз противоречит данным крупномасштабных исследований у пациентов, перенесших острый ИМ, где независимо от размера ИМ, эти пациенты имеют худший прогноз [30].

Исследования по изучению особенностей характеристики каждой группы (с ишемическим паттерном, с неишемическим паттерном, без изменений) немногочисленны, так в исследовании Першиной Е. С. с соавторами [8] есть единственное упоминание о том, что в группе «истинного» ИМБОКА выявлялись достоверно большие значения уровня тропонина, чем в группе с неишемическим паттерном.

МРТ сердца является основным исследованием в диагностике пациентов с рабочим диагнозом «ИМБОКА», а также вносит вклад в оценку прогноза у данной группы пациентов, однако данные о частоте и ассоциациях выявляемых паттернов контрастирования ограничены и сильно разнятся от источника к источнику.

1.6 Особенности лечения пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий

Тактика ведения пациентов с ИМОКА общеизвестна и основана на большом количестве рандомизированных клинических исследований. Однако, в медицинском сообществе до настоящего времени нет четкого консенсуса по тактике ведения пациентов с ИМБОКА, так как

отсутствует научно обоснованная база для разработки клинических рекомендаций. 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 Европейского общества кардиологов 2017 года [26], рациональное лечение ИМБОКА должно быть основано на этиологии заболевания. Так при вазоспастической причине ИМБОКА целесообразно назначение блокаторов медленных кальциевых каналов [51], при тромбоэмболической этиологии – антикоагулянтов. При обнаружении даже незначительной степени атеросклероза, рекомендовано назначение статинов [26]. У пациентов с вазоспастической этиологией ИМБОКА бета-блокаторы противопоказаны [188]. В клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST [61] впервые в качестве рутинной терапии пациентов с ИМБОКА предложен прием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина II и блокаторов медленных кальциевых каналов (в случае подозрения на вазоспазм). Данные рекомендации основаны на результатах одного из первых масштабных исследований посвященному вопросу о взаимосвязи между принимаемой медикаментозной терапией, оказывающей влияние на прогноз и крупными сердечно-сосудистыми событиями при длительном наблюдении у пациентов с ИМБОКА [121], согласно данному исследованию, отмечены благоприятные эффекты от приема ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) во вторичной профилактике отдаленных сердечно-сосудистых событий; тенденция к положительному эффекту от приема бета-блокаторов. Однако, следует отметить, что в 2017 году, когда было выполнено исследование, к понятию «ИМБОКА» относились пациенты с синдромом такоцубо и миокардитом, в 2018 году критерии диагностики изменились и синдром такоцубо, миокардит были исключены из этого понятия. При анализе реальной клинической практики назначения всех лекарственных препаратов, оказывающих влияние на прогноз (ангиотензин-превращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина II, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), ацетилсалициловой кислоты, бета-блокаторов, ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов) у пациентов с ИМБОКА наблюдалось достоверно более редкое их назначение по сравнению с пациентами с обструктивной ИБС ($p < 0,001$) [174], что неоднократно подтверждается данными других многочисленных исследований [74, 135, 137, 166].

Пациенты с ИМБОКА реже получают лекарственные препараты, оказывающие влияние на прогноз в стационаре и при выписке, чем пациенты с обструктивной ИБС. Это может быть объяснено неуверенностью клиницистов в патогенезе ИМБОКА в каждом конкретном случае. Научно обоснованных клинических рекомендаций по ведению пациентов с ИМБОКА в

настоящее время нет, оптимальное лечение ИМБОКА в реальной практике нередко отличается от традиционной медикаментозной терапии ИМОКА и требует дальнейшего изучения.

1.6.1 Антитромботическая терапия при инфаркте миокарда без обструкции коронарных артерий

Атеросклеротическое поражение коронарных артерий является невыраженным в большинстве случаев ИМБОКА, в связи с чем ценность рутинного применения методов вторичной профилактики, включающей не только прием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина II, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), бета-адреноблокаторов, но и антитромботических препаратов ставится под сомнение. В исследовании Lindahl et al. [121], которое представляет собой, по сути, первую работу по изучению эффективности долгосрочной медикаментозной терапии среди пациентов ИМБОКА назначение двойной антитромбоцитарной терапии не оказало значительного влияния на клинические исходы, а также на число случаев ишемического инсульта и сердечной недостаточности в течение 4,1 лет наблюдения. Важными ограничениями этого ретроспективного когортного исследования был гетерогенный характер группы пациентов с ИМБОКА, отсутствие детального обследования для выявления его основных причин, а также использование медицинской документации для исключения альтернативных диагнозов.

Результаты некоторых исследований по эффективности антитромбоцитарной терапии у пациентов с ИМБОКА представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Результаты некоторых исследований эффективности и безопасности антитромбоцитарной терапии у пациентов с ИМБОКА

Исследование	Методология	Размер выборки	Период наблюдения	Результаты
Lindahl et al. [121]	Наблюдательное исследование регистра SWEDENHEART с июля 2003 по июнь 2013 года с наблюдением до декабря 2013 года.	Из 9466 последовательно госпитализированных пациентов с ИМБОКА, 66,4% получали ДААТ.	4,1 лет	ДААТ не имела эффекта [ОР 0,90, 95% ДИ (0,74–1,08)] на развитие СС-событий в течение первого года после выписки и не была связана с увеличением случаев кровотечения [ОР 1,33, 95% ДИ (0,73-2,42)]
Abdu et al. [25]	Одноцентровый ретроспективный регистр пациентов с диагнозом ИМБОКА с 2014 по 2018 гг.	Всего 259 пациентов с ИМБОКА, из них 43,1% получали ДААТ.	2 года	Лечение ДААТ не было связано со снижением количества СС-событий [ОР 1.53, 95% ДИ (0.78–3.01)].
Paolisso et al. [151]	Пациенты с ИМ и выполненной	Из 1141 ИМ, подвергшихся КАГ, у	19,35 +/- 10,65	Лечение ДААТ не было связано с

	КАГ с 2016 по 2018 гг. В 2018 году были извлечены из базы данных историй болезни.	134 пациентов был первоначально диагностирован ИМБОКА, из них 42,1% получали лечение ДАТТ.	месяцев	снижением смертности от всех причин [ОР 0,48, 95% ДИ (0,14–1,64)] или СС-событий [ОР 0,42, 95%ДИ (0,14–1,24)]
Bossard et al. [48]	Анализ результатов исследования OASIS 7.	Всего 23783 пациентов с ИМ, из них 1599 (6,7%) с ИМБОКА.	1 год	По сравнению со стандартной двойной антитромбоцитарной терапией на основе клопидогрела, усиленная стратегия дозирования, по-видимому, не дает дополнительной пользы, а в некоторых случаях может нанести вред.
Ciliberti et al. [58]	Многоцентровый ретроспективный итальянский регистр пациентов, выписанных с диагнозом «ИМБОКА» с 2012 по 2018 гг.	Всего включен в анализ 621 пациент, из которых 58,8% получали терапию ДААТ.	90 месяцев	Назначение ДАТТ не было связано со снижением летальности от всех причин [ОР 1,04 95% ДИ (0,68–1,59)]
Kovach et al. [112]	Пациенты, которым в период с 2008 по 2017 гг. была проведена коронарная ангиография и диагностирован ИМБОКА	Всего у 1986 пациентов был диагностирован ИМБОКА, 20% из них получали ДААТ.	1 год	Лечение ДАТТ не было связано со снижением количества СС-событий [ОР 1,02 95% ДИ (0,58–1,80)].

Учитывая разницу патогенетических механизмов – схему и длительность антитромботической терапии следует рассматривать в зависимости от механизма ИМБОКА. При этом данных об эффективности и безопасности антитромбоцитарной терапии в каждой группе предельно мало. Так оптимальная медикаментозная терапия при диссекции коронарных артерий остается неопределенной и, в частности, не установлена роль антитромбоцитарных препаратов у пациентов, которым не проводилось стентирование КА [202]. У пациентов с ИМБОКА, возникшим в результате эмболии коронарной артерии, антикоагулянтная терапия является основным методом лечения, однако вопросы объема и продолжительности ее применения остаются нерешенными и требуют проведения дальнейших исследований [188]. При вазоспастическом генезе ИМ известно, что спазм эпикардальных артерий с острой ишемией миокарда, приводит к активации тромбоцитов и их агрегации в коронарном русле [99, 122], и назначение антитромбоцитарной терапии, вероятно, рационально, однако о сроках и схемах такой терапии также нет данных. При микрососудистой обструкции, вызванной микротромбами,

снижается коронарный кровоток и аналогично происходит повышенная активация тромбоцитов в острой фазе и даже может сохраняться в течение первого месяца наблюдения [26], при этом известно что степень активации тромбоцитов различается у пациентов с тромбозом эпикардиальных сосудов и при микрососудистом тромбозе, что вероятно должно быть обоснованием для различий в назначаемой антитромбоцитарной терапии, однако, в настоящий момент эффективность и безопасность схем антитромбоцитарной терапии в данной группе пациентов не изучена. Разрыв или эрозия атеросклеротической бляшки с развитием тромбоза, соответствующая определению ИМ 1 типа [114], при ИМБОКА, мог бы быть единственным механизмом с доказанным лечением антитромбоцитарными препаратами – все действующие рекомендательные документы постулируют необходимость двойной антитромбоцитарной терапии с «мощным» ингибитором P2Y₁₂-рецепторов у пациентов с атеротромбозом (то есть попадающих под определение «острого коронарного синдрома»), однако это не так, никаких убедительных данных демонстрирующих положительный эффект двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с ИМБОКА, даже при доказанном ишемическом генезе, в настоящее время нет.

У пациентов с ИМБОКА помимо диагностических сложностей, а именно необходимости тщательного детального обследования дорогостоящими методами для определения этиологии заболевания, назначение эффективного лечения также связано с большими трудностями, особенно выбор антитромбоцитарных препаратов. Необходимо проведение не только рандомизированных клинических исследований по изучению эффективности лекарственных препаратов, влияющих на прогноз, схем и продолжительности антитромботической терапии, но и фундаментальных исследований для понимания взаимосвязи между тромбоцитами и заболеванием с определением потенциальных мишеней для лекарственной терапии у пациентов с ИМБОКА разной этиологии. В настоящий момент использование антитромбоцитарных препаратов не запрещено в реальной практике, а выбор конкретного препарата, сочетание нескольких или продолжительность остается решением лечащего врача.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа состоит из трех частей: поперечного анализа клинико-демографических характеристик пациентов с рабочим диагнозом «инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий»; проспективного когортного исследования особенностей и значения паттернов отсроченного накопления гадолиния по данным МРТ сердца, выделенных у этой же группы больных и проспективного когортного исследования нарушений в плазменном и тромбоцитарном звеньях системы гемостаза у пациентов с «истинным» и «неклассифицированным» инфарктом миокарда без обструкции коронарных.

2.1 Критерии отбора и общая характеристика пациентов, включенных в исследование

В исследование включались последовательно поступающие пациенты в отделение реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных Университетской клинической больницы имени В. В.Виноградова с 2019 по 2023 гг. Основанием для включения пациентов стало соответствие критериям рабочего диагноза «инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий» (см. Таблица 1).

Критерии включения:

- Подписанное информированное согласие
- Популяция, представляющая интерес исследователя:
Мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет с подтвержденным инфарктом миокарда (с/без подъема сегмента ST – ИМспST/ИМбпST) и стенозом коронарных артерий по данным коронарной ангиографии менее 50%
- Планируемое назначение двойной антитромбоцитарной терапии (ацетилсалициловая кислота + ингибитор P2Y₁₂) на 12 месяцев

Критерии исключения:

- Инфаркт миокарда 2 типа и повреждение миокарда на фоне другого заболевания («альтернативные причины»)
- Состояния, при которых требуется длительная антикоагулянтная терапия. (например, фибрилляция предсердий, механические клапаны сердца и т. д.)
- Тяжелая почечная недостаточность (креатинин сыворотки > 2,5 мг / дл [221 мкмоль / л] или расчетный клиренс креатинина <30 мл / мин)
- Пациенты с внутричерепными кровоизлияниями в анамнезе.
- Любые противопоказания к предполагаемым ингибиторам P2Y₁₂ или аспирину
- Беременные, кормящие или репродуктивно активные женщины, которые не могут использовать контрацепцию на время исследования

- Пациенты с продолжающимся кровотечением
- Пациенты с известными коагулопатиями
- Пациенты с активными психиатрическими, инфекционными и онкологическими заболеваниями

Общая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в Таблице 5.

Таблица 5 – Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Значение (n=151)
Пол (м/ж), n (%)	64/87(42,4/57,6)
Возраст, годы	64,1±13,0
Артериальная гипертензия, n (%)	141(93,4)
Курение, n (%)	34(22,5)
Сахарный диабет, n (%)	26(17,2)
ХСН, n (%)	55(36,4)
ХБП, n (%)	9(5,9)
Перенесенный ИМ в анамнезе, n (%)	12(7,9)
ЧКВ в анамнезе, n (%)	4(2,56)
АКШ в анамнезе, n(%)	0(0,0)
Инфаркт головного мозга/ТИА в анамнезе, n (%)	9(5,9)
ХОБЛ, n (%)	11(7,2)
Язвенная болезнь желудка и ДПК, n (%)	10(6,6)
Хроническая анемия, n(%)	4(2,6)
Тромбофилии, n(%)	1(0,7)
Онкология в анамнезе, n(%)	6(3,9)
Аутоиммунные заболевания, n(%)	15(9,9)

Примечание: данные представлены как $M \pm SD$

Сбор анамнестических данных. Проводился во время беседы с пациентом, а также по данным предоставленной пациентом медицинской документации. Регистрировались сведения о перенесенных ИМ и характере вмешательства на коронарных артериях, инфарктах головного мозга/ТИА, наличии сахарного диабета, онкологии, язвенной болезни, хронических заболеваний легких, аутоиммунных заболеваниях, хронической анемии, хронической болезни почек и хронической сердечной недостаточности, врожденных и приобретенных тромбофилий, отношении пациентов к курению (Таблица 5), принимаемой лекарственной терапии (Таблица 6).

Таблица 6 – Медикаментозная терапия амбулаторно и в стационаре

Группа препаратов	Значение (n=151)	
	Амбулаторно n (%)	Стационар n (%)
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	50(33,1)	149(98,6)
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ)/Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), n (%)	96(63,6)	141(93,3)
Ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ), n (%)	7(4,6)	25(16,5)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	81(53,6)	144(95,4)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР), n (%)	22(14,5)	43(28,4)
Блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК), n (%)	49(32,4)	86(56,9)
Диуретики, n (%)	23(15,2)	77(50,9)
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), n (%)	34(22,5)	151(100)
Эзетимиб, n (%)	4(2,6)	17(11,2)
Ингибиторы PCSK9, n (%)	0(0)	0(0)
Ингибиторы протоновой помпы, n (%)	18(11,9)	121(80,1)
Антагонисты P2Y12-рецепторов, n (%)	0(0)	148(98,0)

Физическое обследование. У всех пациентов регистрировался рост и вес, рассчитывался ИМТ, измерялось систолическое и диастолическое артериальное давление, а также ЧСС (Таблица 7).

Таблица 7 – Физические и гемодинамические параметры, ЧСС у пациентов с ИМБОКА

Параметр	Значение (n=151)
Рост, см	168,2±9,06
Вес, годы	78,7±16,05
ИМТ, кг/м ²	27,9±5,6
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	137,1±24,1
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	80,5±12,7
Частота сердечных сокращений, уд в мин	82,0±10,6

Примечание: данные представлены как M±SD

Инструментальное обследование. Электрокардиография проводилась в 12 общепринятых отведениях в положении больного лежа после 15-минутного отдыха.

Лабораторное обследование. Всем включенным пациентам было выполнено рутинное лабораторное обследование для пациентов с инфарктом миокарда: клинический анализ крови с оценкой гематокрита, исследование уровня эритроцитов, уровня лейкоцитов и других ростков

крови и биохимический анализ крови с оценкой уровня тропонина I, креатинина, рСКФ, уровня липидов, трансаминаз (Таблица 8).

Таблица 8 – Рутинные лабораторные параметры

Параметр	Значение (n=151)
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,6±0,5
Гемоглобин, г/л	139,7±15,6
Гематокрит, %	41,4±4,4
Средний объем эритроцита, фл	90,0±8,7
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН), г/дл	30,5±2,2
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (МСНС), г/дл	337,4±8,5
Ширина распределения эритроцитов, %	14,0±1,4
Лейкоциты, $10^9/л$	8,8±3,3
Нейтрофилы, $10^9/л$	6,1±3,1
Тромбоциты, $10^9/л$	227,8±68,5 231,0[181,0-277,0]
КФК-МВ, Ед/л	26,9±22,0 18,1[14,3-32,2]
Общий холестерин, ммоль/л	5,5±1,5
Триглицериды, ммоль/л	1,7±1,0 1,4[1,0-2,1]
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,2±1,3
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,9 1,1[1,0-1,3]
Глюкоза, ммоль/л	7,0±3,1 6,2[5,4-7,2]
Мочевина, ммоль/л	6,1±2,3
АлАТ, Ед/л	28,2±19,9 23,2[15,0-33,4]
АсАТ, Ед/л	35,2±27,1 27,0[19,7-41,6]
Общий билирубин, мкмоль/л	12,8±9,6 10,1[7,3-14,5]
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,8±2,0 2,0[1,5-3,7]
Креатинин, мкмоль/л	89,0±19,7
СКФ, мл/мин/1,73м ²	72,3±19,2
Тропонин I, нг/мл	1,1±2,9

	0,11[0,03-0,69]
Тропонин I в динамике, нг/мл	2,1±5,5 0,25[0,08-1,75]
ΔТропонина I, нг/мл	1,7±5,0 0,79[0,12-4,95]

Примечание: данные представлены как $M \pm SD$, кроме таких параметров как Тромбоциты, КФК-МВ, Триглицериды, ХС-ЛПВП, Глюкоза, АлАТ, АсАТ, Общий билирубин, Прямой билирубин, Тропонин I – дополнительно Me [IQR].

2.2 Оценка структурно-функционального состояния коронарного русла

Коронарную ангиографию выполняли по стандартной методике M. Judkins[104], на базе отделения рентгенохирургических (рентгенэндоваскулярных) методов диагностики и лечения Университетской клинической больницы имени В. В. Виноградова. Исследование проводили на аппарате Diagnostic X-ray apparatus «TOSHIBA» (модель CAS–880A, компании Toshiba Medical Systems Corporation, Японии). Изображения коронарных артерий сохранялись в цифровом формате DICOM-3 в различных проекциях с обязательной регистрацией области стеноза в двух ортогональных проекциях для левой и правой коронарной артерии. Исследование выполнялось трансрадиальным доступом, инъекцию контрастного вещества производили вручную со скоростью 2–3 мл/с общим количеством 50–80 мл. Скорость регистрации составляла 25 кадров/секунду. Все коронарограммы были проанализированы с помощью просмотровой компьютерной станции с использованием стандартного программного обеспечения ангиографического аппарата Allura Xper FD10. Были проанализированы основные коронарные артерии и их ветви (ствол левой коронарной артерии, передняя межжелудочковая, огибающая, диагональная ветви, ветвь тупого края, правая коронарная артерия, задняя межжелудочковая ветвь), посегментно описаны все атеросклеротические бляшки: осложненные/неосложненные, степень сужения коронарной артерии, коронарный кровоток по TIMI [193]. Степень стеноза коронарной артерии выражали в процентах (%), определяли визуально в наиболее информативной ангиографической проекции по уменьшению диаметра измененного атеросклерозом сегмента артерии к референсному диаметру (неизмененному участку артерии проксимальнее и дистальнее пораженного атеросклерозом сегмента артерии). Визуальная оценка проводилась двумя опытными специалистами отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения. В случаях разночтения степени поражения использовали интегрированную в интерфейс ангиографического комплекса программу количественного анализа ангиограмм QCA (Quantitative Coronary Angiography), измерения проводили также в двух ортогональных проекциях. Степень коронарного кровотока определялся по шкале TIMI, в

которой градация по 4 уровням: TIMI 0: отсутствие антеградного кровотока дистальное места окклюзии. TIMI 1: частичное просачивание контраста ниже точки окклюзии. TIMI 2: контрастирование сосуда с замедленным наполнением дистального русла. TIMI 3: нормальный кровоток [193] (Таблица 9).

Таблица 9 – Состояние коронарного русла по данным коронарной ангиографии

Параметр	Значение (n=151)
Нет признаков атеросклеротического поражения коронарных артерий, n(%)	130(86,1)
Стеноз коронарных артерий от 30 до 50%, n(%)	21(13,9)
Кровоток TIMI:	
TIMI 0, n(%)	0(0)
TIMI 1, n(%)	0(0)
TIMI 2, n(%)	2(1,3)
TIMI 3, n(%)	149(98,7)
Миокардиальный мышечный мостик, n(%)	2(1,3)
Другие аномалии коронарных артерий, n(%)	0(0)

2.3 Оценка геморрагического, ишемического риска и риска неблагоприятного исхода

Оценка риска кровотечения проводилась по шкале CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines), созданная на базе одного из крупнейших регистров острого коронарного синдрома [186]. Данная шкала используется у пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда для определения 30-дневного риска развития кровотечения, не связанного с проведением операции коронарного шунтирования и рекомендовано Европейским обществом кардиологов. Факторами риска развития кровотечения по данной шкале является: исходно низкий гематокрита, клиренс эндогенного креатинина, увеличение ЧСС, наличие признаков застойной сердечной недостаточности, предшествующие заболевания сосудов, женский пол, сахарный диабет, уровень систолического артериального давления ниже 110 и выше 180 мм рт. ст. В шкале CRUSADE конкретному фактору риска соответствует определенное число баллов, сумма которых позволяет классифицировать больного по отношению к одной из категорий риска кровотечения (Таблица 10).

Таблица 10 – Шкала оценки риска кровотечений у больных с острым коронарным синдромом в период госпитализации CRUSADE

Фактор риска	Число баллов
ЧСС (уд/мин)	
<= 70	0
71 – 80	1
81 – 90	3
91 – 100	6

101 – 110	8
111 – 120	10
> 120	11
Систолическое АД (мм рт. ст.)	
<= 90	10
91 – 100	8
101 – 120	5
121 – 180	1
181 – 200	3
> = 201	5
Гематокрит (%)	
<= 31,0	9
31,0 - 33,9	7
34,0 - 36,9	3
37,0 - 39,9	2
> = 40,0	0
Клиренс креатинина (мл/мин)	
<= 15	39
> 15 – 30	35
> 30 – 60	28
> 60 – 90	17
> 90 – 120	7
> 120	0
Другие факторы	
Женский пол	8
Сердечная недостаточность	7
Другое сосудистое заболевание	6
СД	6
Риск крупного кровотечения в стационаре	Сумма баллов
Очень низкий (3,1%)	<= 20
Низкий (5,5%)	21 - 30
Умеренный (8,6%)	31 - 40
Высокий (11,9%)	41 - 50
Очень высокий (19,5%)	> 50

Оценка ишемического риска проводилась согласно клинической оценке Европейского общества кардиологов 2020г. (критерии риска для продленной двойной антитромботической

терапии) с учетом анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, системных воспалительных заболеваний, хронической болезни почек и/или степени поражения коронарных артерий и особенностей реваскуляризации (Таблица 11) [61].

Таблица 11 – Критерии риска для продленной двойной антитромбоцитарной терапии

Высокий ишемический (тромботический) риск (Класс Па)	Умеренный ишемический (тромботический) риск (Класс Пб)
ИБС со сложным поражением коронарного русла и как минимум 1 критерий	ИБС с несложным поражением коронарного русла и как минимум 1 критерий
Факторы, повышающие риск	
Сахарный диабет, требующий медикаментозной терапии	Сахарный диабет, требующий медикаментозной терапии
Повторный ИМ в анамнезе	Повторный ИМ в анамнезе
Любое многососудистое поражение коронарных артерий	Мультифокальный атеросклероз (ИБС плюс ЗПА)
Мультифокальный атеросклероз (ИБС плюс ЗПА)	ХБП с СКФ 15-59 мл/мин/1,73 м ²
Ранняя (в возрасте младше 45 лет) или быстро прогрессирующая (новое поражение в течение 2 лет) ИБС	
Сопутствующие системные воспалительные заболевания (например, вирус иммунодефицита человека, системная красная волчанка, хронический артрит)	
ХБП с СКФ 15-59 мл/мин/1,73 м ²	
Технические аспекты	
Как минимум 3 имплантированных стента	
Как минимум 3 имплантированных стента	
Суммарная длина стентов >60 мм	
Сложная реваскуляризация в анамнезе (ствол левой коронарной артерии, бифуркационное стентирование более чем 2 стентами, хронические тотальные окклюзии, стентирование единственной артерии)	
Тромбоз стента на антитромбоцитарной терапии в анамнезе	

Оценка ишемического риска и риска неблагоприятного исхода проводилась по шкале TIMI с учётом следующих критериев: возраст 65 лет и старше, наличие трех и более факторов риска развития атеросклероза, ранее известное стенозирование коронарных артерий выше 50%, подъем/депрессия сегмента ST, два и более ангинозных приступа за последние сутки, прием ацетилсалициловой кислоты (7 дней до события и более), повышенный уровень маркеров гибели кардиомиоцитов. Стратификация риска по шкале TIMI позволяла оценить суммарный риск смерти от всех причин, ИМ или рецидива ИМ, развитие ишемических осложнений с потребностью в реваскуляризации за 14 дней (т. е. практически за период стационарного лечения) [34].

Оценка риска смерти проводилась по шкале GRACE. При определении риска по шкале GRACE учитывались: возраст, ЧСС в покое, уровень систолического АД, уровень креатинина плазмы крови, класс острой сердечной недостаточности по Killip, отклонение сегмента ST, повышение маркеров повреждения миокарда, остановка сердца. Исходя из полученной суммы баллов оценивался риск смерти от всех причин или риск нефатального ИМ за период госпитализации. По результатам первоначальной стратификации риска всем пациентам в течение первых 3 суток госпитализации была выполнена КАГ [82].

Также для оценки прогноза учитывались данные шкалы коморбидности Чарльстон [55] разработан для оценки прогноза больных с длительными сроками наблюдения для балльной системы оценки возраста и наличия определенных сопутствующих заболеваний. Расчет идет по суммированию баллов, соответствующих сопутствующему 21 заболеванию (сахарный диабет, бронхиальная астма, цирроз, коллагенозы и др.), а также добавляется 1 балл на каждую декаду жизни при превышении пациентом 40-летнего возраста (т.е. 50 лет – 1 балл, 60 лет – 2 балла и т.д.).

2.4 Оценка краткосрочных и долгосрочных исходов

Краткосрочный прогноз оценивали с учетом длительности и исходов госпитализации. Долгосрочные исходы (повторные госпитализации по сердечно-сосудистым причинам, смерть) оценивали через 12 месяцев при телефонном опросе и были доступны у 148 (98,0%) пациентов.

2.5 Дизайн и протокол проспективной части исследования

В проспективном когортном исследовании изучались особенности тромбоцитарного и плазменного звеньев коагуляции у пациентов с «истинным» и «неклассифицированным» ИМБОКА (по данным МРТ сердца с использованием позднего усиления гадолинием) (Рисунок 4,5).

Выбор включения пациентов в исследование по изучению нарушений в системе гемостаза у пациентов и с «истинным», и с «неклассифицированным» ИМБОКА не до конца однозначен. Мы руководствовались следующим: в текущих рекомендациях пациенты, у которых не выявлены изменения по данным МРТ сердца остаются в категории «неклассифицированных» и, вероятно, эти пациенты перенесли инфаркт миокарда ишемического генеза, но степень некроза миокарда была ниже порога обнаружения на МРТ сердца [31, 188]. Однако, существует и альтернативная точка зрения, которую приводит Konst et al. [111]: учитывая, что пациенты, у которых не выявляются изменения на МРТ сердца имеют совершенно другой клинический профиль (моложе, чаще женщины с меньшим количеством факторов риска ИБС), чем пациенты с ИМ ишемического генеза по данным МРТ, вероятно и генез их состояния неишемический. Кроме того, их благоприятный прогноз противоречит данным крупномасштабных исследований у пациентов, перенесших острый ИМ, где независимо от размера ИМ, эти пациенты имеют худший прогноз [30]. Тем не менее в текущем исследовании авторы руководствовались действующими рекомендательными документами и сочли целесообразным рассматривать группу «неклассифицированного» ИМБОКА, как ишемическую.

Скрининг. Во время скринингового визита осуществлялась проверка соответствия пациента критериям включения/исключения из исследования, обсуждалась готовность принять участие в исследовании. Скринингу подвергались все пациенты с острым коронарным синдромом поступающие в отделение реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных (Рисунок 4).

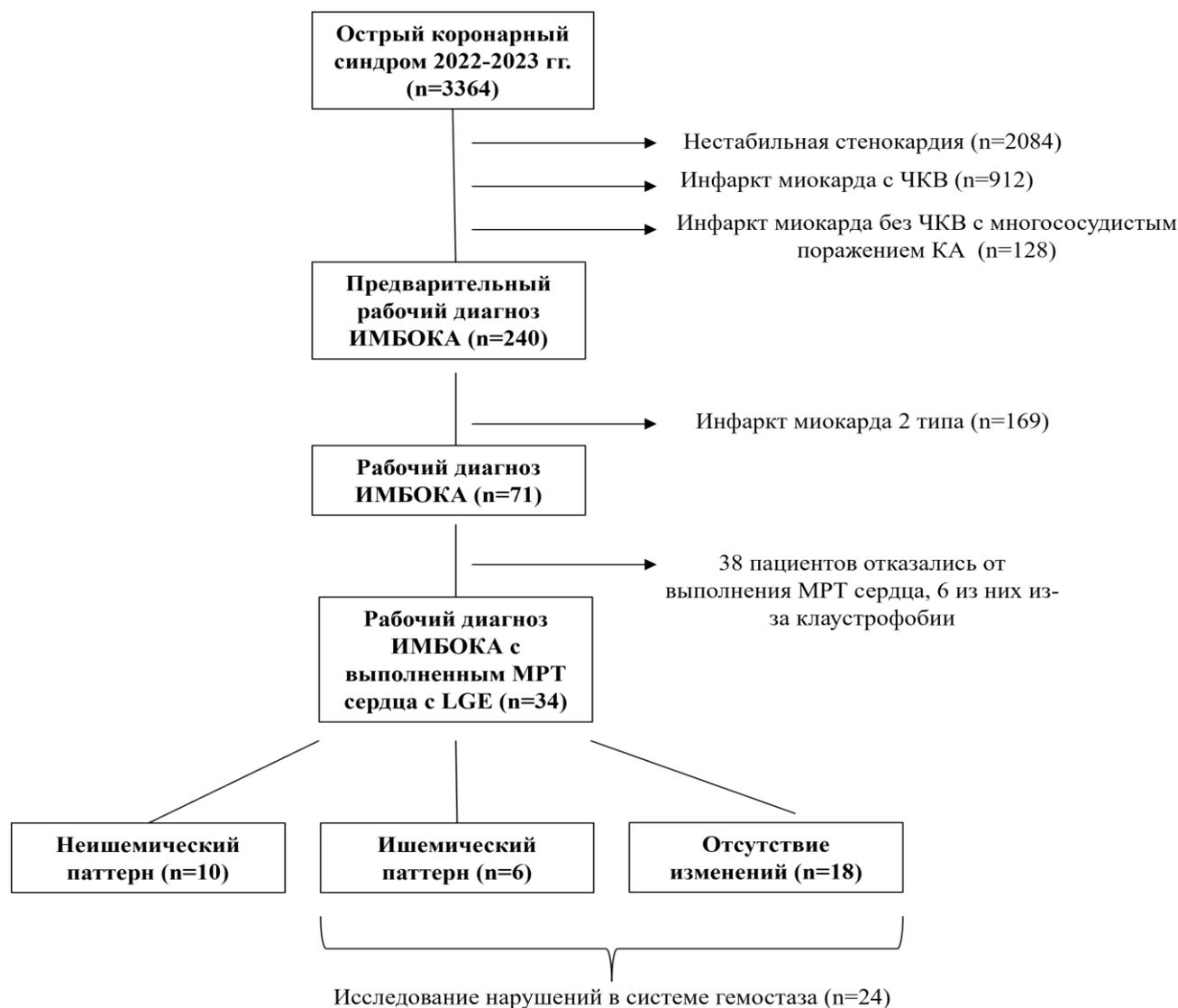


Рисунок 4 – Схема включения пациентов в исследование

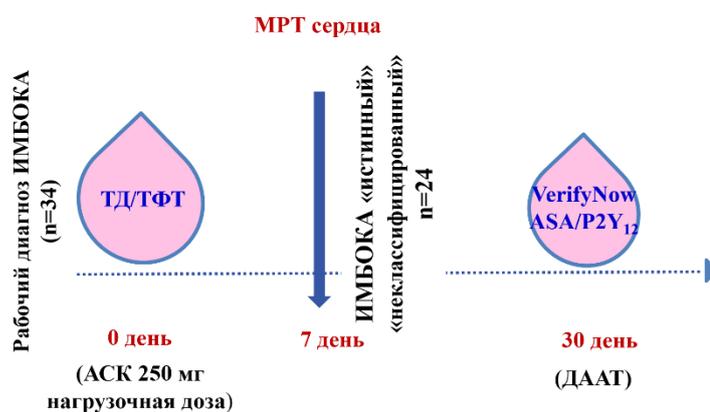


Рисунок 5 – Дизайн исследования по изучению нарушений в системе гемостаза у пациентов с ИМБОКА

Группа сравнения и группа контроля. Пациенты в основной группе (ИМБОКА) и в группе сравнения (ИМОКА) были подобраны таким образом, чтобы не было выраженных различий по

клинико-anamнестическим характеристикам и сопутствующей терапии, для исключения влияния других факторов на состояние системы гемостаза. В качестве контрольной группы для тестов были набраны здоровые добровольцы (n=72 для теста функциональной активности тромбоцитов, n=16 для теста оценки кальциевой сигнализации, n=12 для агрегометрии, n=53 для теста тромбодинамики), которые не переносили никаких респираторных заболеваний и не принимали никаких лекарственных препаратов минимум за 2 недели до исследования, были сопоставимы по полу и возрасту с основными группами и подписали добровольное информированное согласие.

2.6 Оценка структурно-функционального состояния миокарда

Структурно-функциональное состояние миокарда оценивали при ЭхоКГ, выполненной по стандартной методике на аппарате VIVID-7 (General Electric, США). Во время процедуры использовались стандартные проекции, позволяющие обеспечить регистрацию необходимых параметров при оптимальном уровне визуализации. Оценивали линейные размеры сердца: толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка в диастолу, размеры левого и правого предсердий (ЛП и ПП, соответственно), конечный диастолический и конечный систолический размеры (КДР и КСР, соответственно) левого желудочка, КДР правого желудочка, клапанные нарушения (стеноз, недостаточность). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ), рассчитанную по формуле Devereux R., Alonso D. (1986), индексировали по отношению к площади поверхности тела. Выбор метода оценки ФВ ЛЖ (метод Тейхольца или метод Симпсона) осуществлялся с учетом различных факторов (возможности визуализации, наличие нарушений локальной сократимости миокарда левого желудочка) в соответствии с практикой, принятой в лечебном учреждении.

В исследовании по изучению особенностей поражения миокарда 34 пациентам было выполнено МРТ сердца с использованием позднего усиления гадолинием (Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 12) в отделении рентгенодиагностики с кабинетами МРТ и КТ Университетской клиники МНОИ МГУ имени М. В. Ломоносова. Исследование проводилось на магнитно-резонансном томографе с напряженностью магнитного поля 3 Тл (Magnetom Vida, Siemens Healthliners, ФРГ) с использованием расширенного протокола МРТ сердца, включавшего в себя кино-последовательности, T1- и T2-картирование, раннее и отсроченное усиление гадолиний-содержащими контрастными препаратами. МРТ сердца с кардиосинхронизацией и внутривенным контрастированием препаратами гадолиния (гадобутрол («Гадовист»)) 1 ммоль/мл в дозировке 0,15 ммоль/кг массы тела пациента. Обработка изображений выполнялась с помощью программы CVI42 (Circle, Канада). Согласно результатам, полученным при анализе данных МРТ, пациенты были разделены на три группы: 1) с выявленным ишемическим

паттерном отсроченного контрастирования миокарда («истинный» ИМБОКА); 2) с неишемическим паттерном (миокардиты, кардиомиопатии и др. болезни); 3) с отсутствием изменений миокарда на МРТ (неклассифицированный ИМБОКА). Ишемическим паттерном считали очаги отсроченного накопления контрастного препарата, локализованные в бассейне кровоснабжения инфаркт-ответственной артерии, субэндокардиальные или трансмуральные. Неишемическим паттерном считали субэпикардальное или интрамиокардиальное отсроченное контрастирование миокарда, а также диффузный характер поражения миокарда [12, 13, 22, 195].

Таблица 12 – Клинико-демографическая характеристика пациентов, которым выполнялось МРТ сердца с использованием позднего усиления гадолинием

Параметр	Значение (n=34)
Пол (м/ж), n (%)	13(38,2)/21(61,8)
Возраст, годы	59,5[48,0–65,0]
Продолжительность госпитализации, дней	6,0[4,0–8,0]
ИМТ, кг/м ²	26,4[23,6–28,6]
Гипертоническая болезнь, n (%)	32(94,1)
Курение, n (%)	6(17,6)
Сахарный диабет, n (%)	3(8,8)
ХСН, n (%)	3(8,8)
ХБП, n (%)	0(0,0)
Инфаркт головного мозга/ТИА в анамнезе, n (%)	0(0,0)
ХОБЛ, n (%)	0(0,0)
Индекс Чарльсон, баллы	2[1-3]
Систолическое АД, мм рт. ст.	131,5[122,0–146,0]
ЧСС, уд в мин	76,5[70,0–88,0]
Гемоглобин, г/л	142,0[129,0–148,0]
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,4[6,4–9,6]
Тропонин при поступлении в стационар, нг/мл	0,081[0,029–0,787]
Тропонин в динамике через 6 ч, нг/мл	0,148[0,060–1,567]
Холестерин, ммоль/л	5,5[4,9–7,0]
ЛПНП, ммоль/л	3,1[2,7–3,8]
Креатинин, мкмоль/л	80,8[70,8–95,5]
СКФ, мл/мин/1,73м ²	79,3[62,8–87,9]
Девиация сегмента ST на ЭКГ, n (%)	22(64,7)
Элевация сегмента ST на ЭКГ, n (%)	2(5,9)
Депрессия сегмента ST на ЭКГ, n (%)	20(58,8)
Полная блокада левой ножки пучка Гиса на ЭКГ, n (%)	3(8,8)
Полная блокада правой ножки пучка Гиса на ЭКГ, n (%)	0(0,0)
Патологический зубец Q на ЭКГ, n (%)	1(2,9)
ФВ ЛЖ, %	57,0[53,0–60,0]
Наличие зон НЛС, %	1(2,9)

Примечание: данные представлены как Me [IQR]

2.7 Оценка состояния гемостаза

В исследование по изучению состояния системы гемостаза включено 42 пациента с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) (24 пациента в основной группе и 18 пациентов в группе сравнения). Медиана возраста пациентов в группах составила 58,5 [53,5; 65,0] лет и 67,0 [58,0; 70,0] лет соответственно без достоверных различий. Пациенты были подобраны таким образом, чтобы не было выраженных различий по клинико-anamnestическим

характеристикам и сопутствующей терапии, для исключения влияния других факторов на состояние системы гемостаза. Основные клинико-anamнестические характеристики пациентов представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Клинико-демографическая характеристика пациентов, которым выполнялась оценка состояния гемостаза

Параметр	ИМБОКА (n=24)	ИМОКА (n=18)	p-value
Клинико-демографические данные			
Пол м/ж, n(%)	9/15(37,5/62,5)	12/6(66,7/33,3)	0,061
Возраст, лет	58,5[53,5-65,0]	67,0[58,0-70,0]	0,111
ИМТ, кг/м ²	27,7[24,0-30,65]	26,8[25,2-29,2]	0,939
АГ/ГБ, n(%)	22(91,7)	18(100,0)	0,209
Курение, n(%)	4(16,7)	4(22,2)	0,650
СД, n(%)	3(12,5)	6(33,3)	0,103
ХСН, n(%)	6(25,0)	8(44,4)	0,186
ХБП, n(%)	1(4,2)	3(16,7)	0,099
ЗПА, n(%)	0(0,0)	2(11,1)	0,094
Инфаркт головного мозга/ТИА в анамнезе, n(%)	0(0,0)	1(5,5)	0,243
ХОБЛ, n(%)	0(0,0)	2(11,1)	0,094
ЯБЖ и 12пк, n(%)	2(8,3)	1(5,5)	0,729
Гемодинамические данные			
САД, мм рт. ст.	133,5[127,5-150,5]	136,0[115,0-165,0]	0,829
ДАД, мм рт. ст.	83,0[76-88]	75,5[66,0-87,0]	0,120
ЧСС, уд в мин	75,0[69,5-87,5]	80,0[70,0-84,0]	0,859
Лабораторные данные			
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,0[5,9-9,3]	8,7[7,3-9,6]	0,082
Гемоглобин, г/л	141,5[129,5-149,5]	136,0[125,0-150,0]	0,380
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	227,5[199,5-260,0]	210,0[182,0-230,0]	0,269
С-реактивный белок, мг/л	4,8[2,3-7,6]	21,2[12,8-23,9]	0,009
Тропонин при поступлении, нг/мл	0,102[0,039-0,760]	0,127[0,026-0,195]	0,712
Тропонин в динамике через 6 часов, нг/мл	0,136[0,074-1,265]	0,376[0,144-1,199]	0,134
Холестерин, ммоль/л	5,7[4,9-7,4]	5,4[3,8-6,5]	0,208
ЛПНП, ммоль/л	3,1[2,6-4,6]	3,0[2,1-4,2]	0,492
Глюкоза, ммоль/л	5,7[5,3-6,0]	7,1[6,2-13,5]	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	79,1[69,1-89,5]	98,4[85,7-117,0]	<0,001
СКФ при поступлении, мл/мин/1,73 м ²	80,7[64,3-95,8]	58,3[44,6-73,8]	0,012
Медикаментозная терапия			
АСК, n (%)	24(100,0)	18(100,0)	
Оральные антикоагулянты, n (%)	0(0,0)	0(0,0)	
Бета-блокаторы, n (%)	21(95,4)	17(94,4)	0,834
иАПФ, n (%)	21(95,4)	18(100,0)	0,360
АМКР, n (%)	0(0,0)	3(16,7)	0,070
Липидснижающие препараты (статины), n (%)	24(100,0)	18(100,0)	
Инотропная терапия, n (%)	0(0,0)	0(0,0)	
Диуретики, n (%)	7(29,1)	8(44,4)	0,307
Инструментальные данные			
ФВ левого желудочка, %	58,0[55,0-60,5]	50,0[42,0-54,0]	<0,001
Наличие зон НЛС, n(%)	1(4,5)	11(61,1)	<0,001
СДЛА, мм рт. ст.	27,0[25,0-30,0]	26,5[25,0-31,0]	0,908

Примечание: данные представлены как Ме [IQR]

В исследование по изучению нарушений в системе гемостаза 24 пациентам выполнялась оценка тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза (Рисунок 5).

Рутинное исследование. Рутинное лабораторное обследование включало в себя клинический анализ крови с оценкой уровня тромбоцитов, ширины распределения тромбоцитов по объему, оценкой тромбокрита, среднего объема тромбоцитов в крови, и коагулограмму с определением международного нормализованного отношения (МНО), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), D-димера (Таблица 14).

Таблица 14 – Уровень тромбоцитов, морфологические характеристики тромбоцитов, рутинные показатели системы гемостаза

Параметр	Значение (n=24)
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	227,5[199,5-260,0]
PDW, %	16,4[16,1-16,9]
PCT, %	20,7[16,7-25,4]
MPV, фл	9,7[8,7-10,4]
АЧТВ, с	26,9[25,5-29,8]
ПВ, с	11,7[11,3-12,0]
МНО,	1,0[0,9-1,1]
D-димер, нг/мл	156,5[126-210]

Примечание: данные представлены как Me [IQR]

Агрегометрия. Для исследования агрегации тромбоцитов из цельной крови, взятой в пробирки с цитратом натрия, выделяли богатую тромбоцитами плазму (БТП) при помощи центрифугирования 200 г 5 минут. Агрегацию тромбоцитов наблюдали методом световой трансмиссионной (турбидометрической) агрегометрии (СТА) на приборе Solar AP 2110. Регистрацию образования агрегатов из тромбоцитов вели при равном перемешивании 250 мкл БТП магнитным якорем со скоростью 800 оборотов в минуту. Тромбоциты активировали различными концентрациями аденозиндифосфата (АДФ) (1-20 мкмоль/л), либо добавлением смеси серотонина (20 мкмоль/л) и адреналина (200 нмоль/л), либо пептидом, активирующим рецептор тромбина PAR-1 (TRAP-6 — 10 мкмоль/л) в присутствии ингибитора рецептора к АДФ P2Y₁₂ — ARC-69931MX, либо арахидоновой кислотой в концентрации 1 ммоль/л, коллагеном в концентрации 1 мкг/мл (полный протокол агрегометрии представлен в табл. 1). В качестве референсного образца с полным светопропусканием использовали плазму, обедненную тромбоцитами (центрифугирование цельной крови проводили на скорости 2000 g в течение 15 мин). Хлорид кальция до финальной концентрации 2 mM добавляли в суспензию тромбоцитов перед измерениями, в которых указано наличие ионов кальция. Рекальцификацию проводили для более физиологичного исследования агрегации тромбоцитов, а также наблюдения обратимой агрегации тромбоцитов [15] (произвольного развала агрегатов после их формирования в присутствии ионов кальция в среде), что позволило оценить "индекс необратимости", параметр, показывающий, какая доля тромбоцитов осталась в агрегате после его формирования в ответ на добавление активатора. Для предотвращения наблюдения работы плазменного звена перед рекальцификацией суспензии тромбоцитов в неё добавлялся гирудин в концентрации 10 ед/мкл. Сигнал регистрировали каждую секунду.

Лазерный анализатор частиц LaSca-TMF для анализа лазерного рассеяния. Образование диагрегатов тромбоцитов наблюдали на приборе LASCA (BioMedSystems Ltd., Санкт-Петербург, Россия). Для получения БТП кровь с цитратом натрия центрифугировали при 100 g в течение 5 мин. После центрифугирования БТП оставляли при комнатной температуре в течение 30 мин. Для всех измерений малоуглового рассеяния БТП разбавляли до концентрации 10 000 тромбоцитов/мкл в модифицированном буфере HEPES (140 mM NaCl, 10 mM HEPES, 2 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 2 mM CaCl₂, 5 mM глюкозы, pH 7,4, все реагенты произведены Sigma-Aldrich, Сент-Луис, Миссури, США). Тромбоциты стимулировали 800 нМ АДФ (Sigma-Aldrich, Сент-Луис, Миссури, США) или 0,4 мкг/мл коллагена (Технология Стандарт, Россия). Исследования агрегации проводили на лазерном анализаторе LaSca-T (BioMedSystems Ltd., Санкт-Петербург, Россия), адаптированном для изучения физиологии клеток [134]. Интенсивность рассеянного света под углами 1 и 12 градусов непрерывно измеряли при температуре в кювете 23°C и перемешивании 1200 об/мин. Для всех расчетов использовали программное обеспечение LaSca_32 (BioMedSystems Ltd., Санкт-Петербург, Россия).

Функциональная активность тромбоцитов (ФАТ). Функциональный ответ тромбоцитов анализировали с использованием проточной цитометрии на приборе NovoCyte (ACEA Biosciences, США) по протоколу, описанному А. А. Игнатовой и соавт. [98]. 20 мкл крови, взятой в пробирки с цитратом натрия, разбавляли 1:20 в буфере Тирода (150 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 0,4 mM Na₂HPO₄, 20 mM HEPES, 5 mM глюкозы, 0,5% альбумина из бычьей сыворотки, pH 7,4). Тромбоциты загружали мепакрином (10 мкМ) в течение 30 мин при 37°C. Для активации тромбоцитов в разбавленную кровь добавляли смесь коллаген-подобного пептида (CRP) (10 мкг/мл), пептида, активирующего рецептор тромбина PAR-1 (TRAP-6, 12,5 мкМ) и 2,5 mM CaCl₂. Активацию проводили в течение 10 мин. В неактивированные образцы добавляли соответствующее количество буфера с 2,5 mM CaCl₂. Окрашивание тромбоцитов проводили антителами против Р-селектина (CD62P-Alexa647), против гликопротеина IIb/IIIa (CD61-PE), активированного состояния гликопротеина IIb/IIIa (PAC1-FITC), против гликопротеина Ib (CD42b-PE). Для оценки прокоагулянтной активности тромбоцитов (фосфатидилсерин-положительных) использовали Аннексин V, меченный флуорофором Alexa647. Смесь антител добавляли к активированным и неактивированным образцам на 10 мин, затем образцы разбавляли до объема 180 мкл буфера с CaCl₂ и анализировали на проточном цитометре Novocyte.

Кальциевая сигнализация. Функциональный ответ тромбоцитов (связывание фибриногена, мобилизация кальция, экспозиция фосфатидилсерина) анализировали с использованием проточной цитометрии на приборе BD FACS Canto II (BD Biosciences, США). Для измерения уровня кальция во внутриклеточных депо, гирудинированную цельную кровь инкубировали с 2

мкМ Fura-red в присутствии 1 U/мл апиразы в течение 35 мин при 37°C. После осаждения эритроцитов полученную богатую лейкоцитами плазму (БЛП) разбавляли в буфере Тирода с кальцием до конечной концентрации 1000 тромбоцитов/мкл и оставляли в покое на 30 мин. 100 мкг/мл Alexa-488 меченного человеческого фибриногена добавляли за 2 мин до загрузки образца в поточный цитометр BD FACS Canto II. Образцы анализировали в непрерывном режиме согласно протоколу, описанному в работе [147].

Тромбодинамика. Исследование проводили с использованием анализатора "Регистратор тромбодинамики Т-2" и набора для тромбодинамического анализа (LLC HemaCore, Москва, Россия): 120 мкл бедной тромбоцитами плазмы крови переносили в пробирку, содержащую ингибитор кукурузного трипсина (СТИ), и инкубировали в течение 3 мин при 37°C, затем переносили в пробирку, содержащую ацетат кальция. Рециркулированную плазму помещали в камеру. В плазму погружали вставку с иммобилизованным тканевым фактором. Рост сгустка, начинающийся с поверхности, покрытой тканевым фактором, отслеживали с помощью рассеянного света с использованием цифровой камеры в течение 60 мин. Изображения сгустков использовали для определения их размера, который измеряли как расстояние от края активатора до точки, где интенсивность рассеянного света была половиной максимальной интенсивности рассеянного света сгустка на активаторе. Скорости роста сгустка определяли, как угловые коэффициенты зависимости размера сгустка от времени в интервале от 2 до 6 мин после начала образования сгустка (начальная скорость, V_i) и от 15 до 25 мин (устойчивая скорость, V_{st}).

VerifyNow. Определение высокой(остаточной)/низкой реактивности тромбоцитов на фоне антитромбоцитарной терапии проводили по данным клинического прикроватного теста VerifyNow (Werfen, США). VerifyNow Aspirin Test использовался для изменения ответа тромбоцитов на ацетилсалициловую кислоту (реакцией активации арахидоновой кислотой), VerifyNow P2Y12 Test использовался для идентификации пациентов, не отвечающих на терапию рецепторов P2Y12. Взятие крови проводилось напрямую в вакуумную пробирку 2 мл пробирки Greiner Bio-One с концентрацией цитрата натрия 3,2%, кровь брали у пациента в две пробирки, используя иглу размером не менее 21G. Проба, собранная в первую пробирку объемом не менее 2 мл, не подлежала анализу и была утилизирована. Проба, собранная во вторую пробирку (Greiner Bio-One, 2 мл), была аккуратно перевернута не менее 5 раз для равномерного перемешивания крови с антикоагулянтом. Интерпретация значений теста представлена в Таблице 15

Таблица 15 – Референсные значения теста VerifyNow

Методика исследования	Высокая (остаточная) реактивность тромбоцитов	Низкая реактивность тромбоцитов
VerifyNow P2Y12	≥ 208 PRU	≤ 85 PRU
VerifyNow АСК	≥ 550 ARU	-

8 Статистический анализ результатов

Математическую и статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов прикладного программного обеспечения Stata/MP 14.2 for Windows 64-bit и Excel 2016 (Microsoft, США). Проверка распределений выполнялась с использованием W-критерия Шапиро-Уилка. Для количественных переменных с нормальным распределением рассчитывалось среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение (SD), для количественных переменных с асимметричным распределением (Skewness>1) рассчитывалась медиана (Me) и интерквартильный размах (IQR). Достоверность различий между двумя группами по количественным переменным оценивали при помощи U-критерия Мана-Уитни. Для сравнения трех независимых групп использовали критерий Краскела-Уоллиса. Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Для сравнения частот признаков и качественных переменных пользовались критерием хи-квадрат Пирсона (χ^2). Результаты считали статистически значимыми при значениях двустороннего $p < 0,05$. Для сравнения трех независимых групп использовали критерий Краскела-Уоллиса с меньшим уровнем статистической значимости ($p < 0,017$). Все переменные, для которых была продемонстрирована значимость межгрупповых различий, были включены в многофакторный регрессионный анализ, где при помощи логистической регрессии определялось отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Для оценки диагностической эффективности показателей использовали ROC-анализ с определением площади под ROC-кривой (AUC). Пороговые значения для количественных предикторов устанавливались на основе соотношения маргинальных вероятностей с выбранным баллом отсечения. Балл отсечения был выбран при оптимальном соотношении чувствительности и специфичности. Первичным критерием свободы от госпитализаций и осложнений была установлена кумулятивная свобода от госпитализаций, развития осложнений – промежуток между датой начала болезни и датой выписки из стационара и промежуток между началом и окончанием госпитализации. Оценку статистически значимых различий кривых выживаемости проводилась с помощью log-rank-теста. На основании показателей выживаемости по каждому исследованию были построены графические изображения – кривые выживаемости.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клинико-демографическая характеристика и прогноз у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий

3.1.1 Изучение распространенности инфаркта миокарда без обструкции коронарных артерий и демографической характеристики пациентов

У пациентов, госпитализированных с ОКС (n=4188), оценивали частоту рабочего диагноза ИМБОКА на основании критериев диагностики (Таблица 1). Рабочий диагноз ИМБОКА был

установлен у 151 (3,6%) пациентов. Их них 64 мужчины (42,4%) и 87 женщин (57,6%); средний возраст всех пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА составил $64,1 \pm 13,0$ года.

Проанализировано распределение пациентов в зависимости от пола и этнической принадлежности. Выявлено достоверно более высокая частота женского пола по сравнению с пациентами с диагнозом ИМОКА ($p < 0,001$) (Рисунок 6).

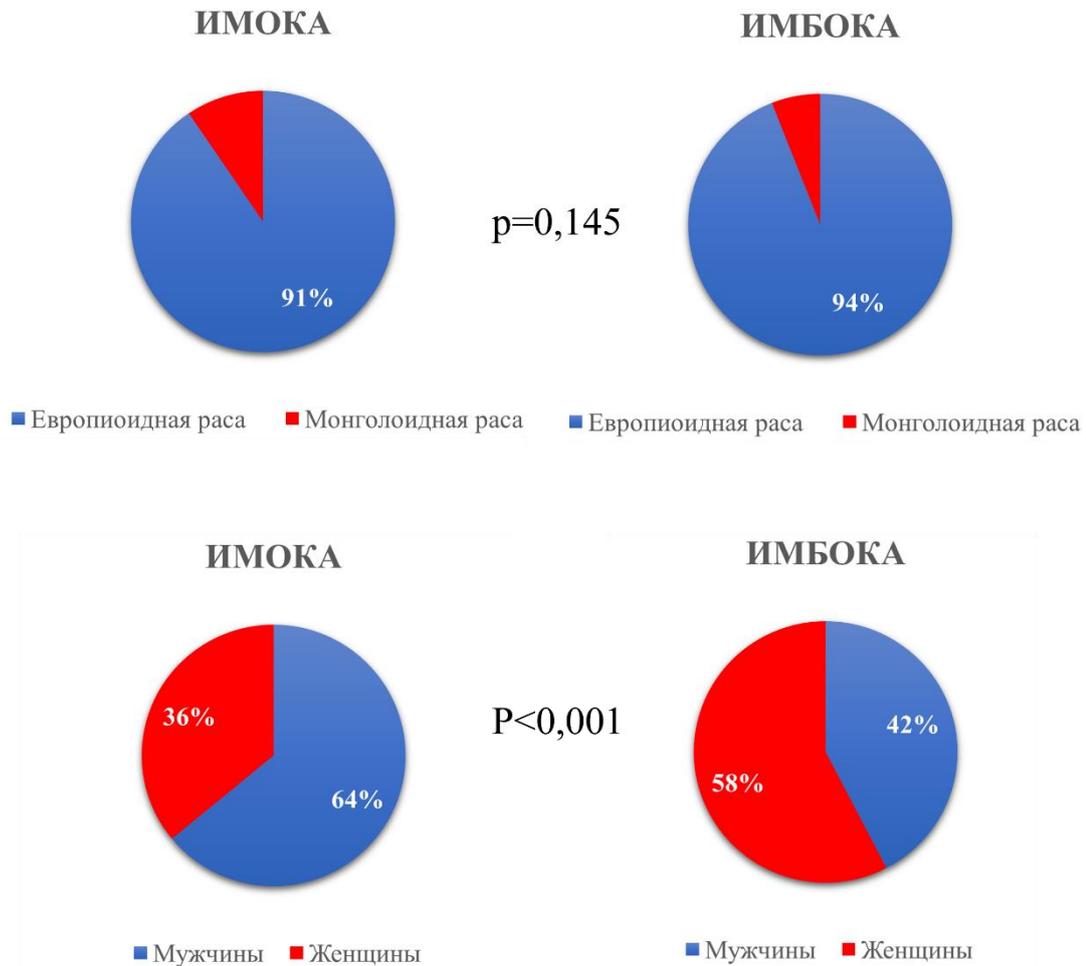


Рисунок 6 – Распределение по полу и расе пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА и диагнозом ИМОКА

Проанализировано распределение пациентов в зависимости от возраста. Выявлено, что основную часть составляют пациенты пожилого (60–74 года) и среднего (45–59 лет) возрастных групп: 38% и 35% соответственно. Промежуточную позицию занимают пациенты старческого возраста (75–90 лет) – 21%. Меньшую часть составляют пациенты молодого возраста (18–44 года) и из категории долголетия (старше 90 лет): 5% и 1% соответственно (Рисунок 7).

Возраст пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА был достоверно ниже, чем у пациентов с ИМОКА: $64,1 \pm 13,0$ года против $67,2 \pm 13,1$ года ($p = 0,013$).

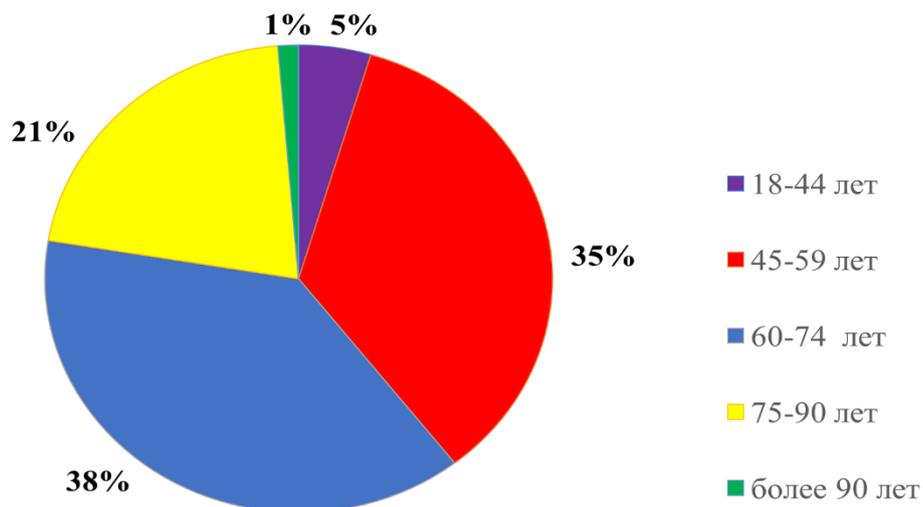


Рисунок 7 – Распределение пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА по возрастным группам

3.1.2 Изучение факторов риска и сопутствующей патологии у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий

При анализе ассоциаций с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и наличием сопутствующей патологии установлено, что у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА была достоверно ниже частота табакокурения, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), фибрилляции предсердий (ФП), реже встречались артериальная гипертония (АГ), сахарный диабет (СД), сердечная недостаточность (СН), перенесенный ИМ в анамнезе и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в анамнезе, был ниже индекс коморбидности Чарльсон, но чаще встречались аутоиммунные заболевания (Таблица 16). Масса тела была ниже в группе пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА по сравнению с пациентами с диагнозом ИМОКА ($79,1 \pm 16,8$ и $86,2 \pm 16,2$ кг, $p=0,002$), однако по индексу массы тела (ИМТ) группы не различались ($29,0 \pm 5,5$ и $28,0 \pm 5,8$ кг, соответственно, $p=0,083$). Достоверных различий между группами по частоте других коморбидных состояний не установлено.

Таблица 16 – Характеристика факторов риска и сопутствующей патологии у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА и диагнозом ИМОКА

Параметр	Рабочий диагноз ИМБОКА (n=151)	Диагноз ИМОКА (n=4037)	χ^2	p
Артериальная гипертония, n (%)	141(93,4)	3928(97,3)	8,1	p=0,005
Курение, n (%)	34(22,5)	1397(34,6)	9,4	p=0,003
Сахарный диабет, n (%)	26(17,2)	1243(30,8)	12,7	p<0,001
ХСН, n (%)	55(36,4)	2620(64,9)	51,2	p<0,001
ХБП, n (%)	9(5,9)	436(10,8)	3,6	p=0,059

Перенесенный ИМ в анамнезе, n (%)	12(7,9)	1102(27,3)	27,9	p<0,001
ЧКВ в анамнезе, n (%)	4(2,6)	775(19,2)	26,3	p<0,001
АКШ в анамнезе, n(%)	0(0,0)	77(1,9)	2,9	p=0,087
Инфаркт головного мозга/ТИА в анамнезе, n (%)	9(5,9)	840(20,8)	19,8	p<0,001
ХОБЛ/БА, n (%)	11(7,2)	634(15,7)	7,9	p=0,005
Язвенная болезнь желудка и ДПК, n (%)	10(6,6)	3754(93,0)	0,03	p=0,855
Заболевание периферических артерий, n(%)	3(2,0)	149(3,7)	1,2	p=0,272
Тромбофилии, n(%)	1(0,7)	32(0,8)	0,03	p=0,859
Онкология в анамнезе, n(%)	6(3,9)	117(2,9)	0,6	p=0,443
Аутоиммунные заболевания, n(%)	15(9,9)	40(1,0)	89,8	p<0,001
Индекс Чарльсон, баллы	2,4±1,2	4,0±1,6	ttest=10,6	p<0,001

Примечание: данные представлены как M±SD

3.1.3 Изучение клинико-лабораторных проявлений у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий

Анализ клинических проявлений с рабочим диагнозом ИМБОКА и диагнозом ИМОКА продемонстрировал, что у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА достоверно чаще наблюдались одышка и выраженная слабость, чем в группе пациентов с ИМОКА, характер и частота болевого синдрома между группами не различались (Таблица 17).

Таблица 17 – Частота различных осложнений у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА и диагнозом ИМОКА

Параметр	Рабочий диагноз ИМБОКА (n=151)	Диагноз ИМОКА (n=4037)	χ^2	p
Боль в грудной клетке, n(%)	143(94,7)	3916(97,0)	2,58	0,108
Типичная ангинозная боль в грудной клетке, n(%)	140(92,7)	3819(94,6)	1,00	0,317
Атипичная ангинозная боль в грудной клетке, n(%)	2(1,3)	89(2,2)	0,53	0,466
Неангинозная боль в грудной клетке, n(%)	0(0,0)	8(0,2)	0,41	0,523
Одышка, n(%)	33(21,8)	186(4,6)	87,37	<0,001
Диспепсия (тошнота, рвота, боли в эпигастрии), n(%)	5(3,3)	109(2,7)	0,20	0,650
Выраженная слабость, n(%)	11(7,2)	97(2,4)	13,81	<0,001
Головная боль, n(%)	5(3,3)	198(4,9)	0,61	0,434
Головокружение, n(%)	7(4,6)	109(2,7)	1,26	0,260
Потеря сознания (синкопэ), n(%)	7(4,6)	89(2,2)	2,35	0,126
Потливость, n(%)	12(7,9)	198(4,9)	1,88	0,171
Тревога/чувство страха, n(%)	10(6,6)	226(5,6)	0,20	0,679

У пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА в отличие от пациентов с диагнозом ИМОКА были выявлены менее высокие цифры САД ($136,8 \pm 24,4$ и $146,3 \pm 23,0$ мм рт. ст., $p < 0,001$), цифры ДАД и ЧСС между группами не различались.

Анализ изменений на ЭКГ продемонстрировал, что у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА достоверно реже наблюдались симптомы ишемии (Рисунок 8).

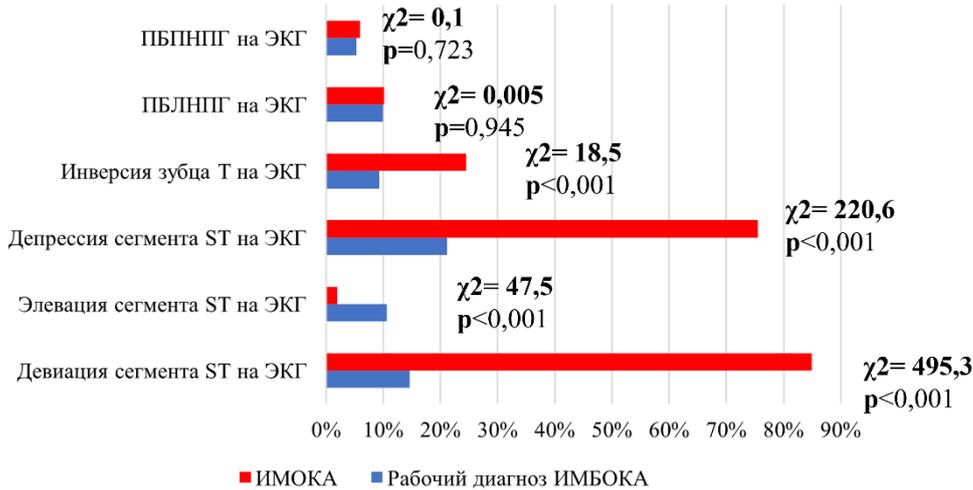


Рисунок 8 – Частота изменений на ЭКГ у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА и диагнозом ИМОКА

Анализ изменений по данным ЭхоКГ продемонстрировал, что у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА достоверно реже встречались зоны нарушения локальной сократимости, чем у пациентов с диагнозом ИМОКА (27% ($n=41$) против 55% ($n=2228$), $\chi^2=147,5$; $p < 0,001$), при этом частота развития аневризмы миокарда была сопоставима в обеих группах (2% ($n=3$) и 3% ($n=121$), соответственно, $\chi^2=0,5$; $p=0,472$). Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) была достоверно выше в группе пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА по сравнению с пациентами с диагнозом ИМОКА ($52,3 \pm 8,5$ против $49,2 \pm 11,8$, соответственно, $p=0,006$), остальные эхокардиографические параметры представлены в Таблице 18.

Таблица 18 – Эхокардиографические параметры у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА и диагнозом ИМОКА

Параметр	Рабочий диагноз ИМБОКА ($n=151$)	ИМОКА ($n=4037$)	χ^2	p
Фракция выброса левого желудочка, %	$52,3 \pm 8,5$	$49,2 \pm 11,8$		$p=0,006$
Левое предсердие переднезадний размер, мм	$37,7 \pm 5,6$	$38,7 \pm 3,8$		$p=0,102$
Левый желудочек конечно-дистолический размер, мм	$46,4 \pm 6,0$	$48,8 \pm 6,6$		$p=0,004$

Примечание: данные представлены как $M \pm SD$

Анализ лабораторных параметров продемонстрировал, что у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА достоверно ниже средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, уровень триглицеридов и тропонин I и достоверно выше уровень ХС-ЛПВП, прямой билирубин (Таблица 19).

Таблица 19 – Лабораторные параметры у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА и диагнозом ИМОКА

Параметр	Рабочий диагноз ИМБОКА (n=151)	Диагноз ИМОКА (n=4037)	P
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,6±0,5	4,6±0,6	0,589
Гемоглобин, г/л	139,7±15,6	138,7±19,0	0,554
Гематокрит, %	41,4±4,4	41,2±5,1	0,792
Средний объем эритроцита, фл	90,0±8,7	88,7±6,0	0,219
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН), г/дл	30,5±2,2	30,7±2,2	0,436
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (МСНС), г/дл	337,4±8,5	344,9±9,6	<0,001
Ширина распределения эритроцитов, %	14,0±1,4	14,0±1,4	0,994
Лейкоциты, $10^9/л$	8,8±3,3	9,4±2,8	0,109
Нейтрофилы, $10^9/л$	6,1±3,1	6,5±2,6	0,388
Тромбоциты, $10^9/л$	227,8±68,5 231,0[181,0-277,0]	223,4±105,0 217,0[169,0-263,0]	0,659
КФК-МВ, Ед/л	26,9±22,0 18,1[14,3-32,2]	25,9±31,1 16,4[12,0-24,3]	0,070
Общий холестерин, ммоль/л	5,5±1,5	5,2±1,6	0,101
Триглицериды, ммоль/л	1,7±1,0 1,4[1,0-2,1]	2,3±1,7 1,9[1,4-2,6]	<0,001
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,2±1,3	3,3±1,3	0,394
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,9 1,1[1,0-1,3]	1,2±0,4 1,3[1,0-1,6]	0,003
Глюкоза, ммоль/л	7,0±3,1 6,2[5,4-7,2]	8,5±6,9 6,4[5,6-9,7]	0,072
Мочевина, ммоль/л	6,1±2,3	6,1±2,1	0,948
АлАТ, Ед/л	28,2±19,9 23,2[15,0-33,4]	27,2±15,4 21,3[16,5-35,4]	0,665
АсАТ, Ед/л	35,2±27,1 27,0[19,7-41,6]	32,6±22,0 25,5[19,4-37,3]	0,509
Общий билирубин, мкмоль/л	12,8±9,6 10,1[7,3-14,5]	10,3±4,5 9,5[7,5-12,5]	0,195
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,8±2,0	1,9±1,9	<0,001

	2,0[1,5-3,7]	1,5[1,3-2,1]	
Креатинин, мкмоль/л	89,0±19,7	93,5±18,1	0,073
СКФ, мл/мин/1,73м ²	72,3±19,2	74,3±18,6	0,425
Тропонин I, нг/мл	1,1±2,9 0,11[0,03-0,69]	4,2±10,3 0,4[0,1-3,2]	<0,001
Тропонин I в динамике, нг/мл	2,1±5,5 0,25[0,08-1,75]	4,4±12,6 0,43[0,10-2,37]	0,097
ΔТропонина I, нг/мл	1,7±5,0 0,79[0,12-4,95]	6,4±12,8 0,12[0,05-0,98]	<0,001

Примечание: данные представлены как $M \pm SD$, кроме таких параметров как Тромбоциты, КФК-МВ, Триглицериды, ХС-ЛПВП, Глюкоза, АлАТ, АсАТ, Общий билирубин, Прямой билирубин, Тропонин I – дополнительно Me [IQR].

3.1.4 Изучение исходов, осложнений и прогноза у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий

В популяции пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА изучены краткосрочные (длительность госпитализации и госпитальная летальность) и долгосрочные исходы (летальность в течение 1 года после выписки). Средняя длительность госпитализации составила $6,6 \pm 3,3$ дней, и значительно не отличалась от продолжительности госпитализации пациентов с диагнозом ИМОКА, которая составила $6,8 \pm 4,1$ дней ($p=0,663$). 1 (0,7%) пациент с рабочим диагнозом ИМБОКА умер в стационаре, что ниже госпитальной летальности пациентов с диагнозом ИМОКА (в исследуемой популяции в стационаре умерло 89 пациентов (2,2%)), но различия недостоверны ($p=0,2$). Не получено достоверных различий в годичной летальности и частоте регоспитализаций у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА и диагнозом ИМОКА (годичная летальность у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА составила 1,4% (2 пациента) против 2,4% (97 пациентов) с диагнозом ИМОКА, $p=0,392$; частота регоспитализаций по любому поводу у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА составила 10,6% (16 пациентов) против 14,3% (557 пациентов), $p=0,201$).

Частота осложнений реже регистрировалась в группе пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА: частота развития острой сердечной недостаточности была достоверно ниже по сравнению с пациентами в группе ИМОКА (3,3% ($n=5$) против 8,9% ($n=359$), $p=0,026$). Остальные осложнения представлены в Таблице 20

Таблица 20 – Частота различных осложнений у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА и диагнозом ИМОКА

Параметр	Рабочий диагноз ИМБОКА (n=151)	Диагноз ИМОКА (n=4037)	χ^2	p
ОСН 2–4 класс по Killip, n(%)	5(3,3)	359(8,9)	4,99	0,026
ОСН 2 класс по Killip, n(%)	5(3,3)	205(5,1)	0,81	0,368
ОСН 3 класс по Killip, n(%)	0(0,0)	100(2,4)	5,87	0,015
ОСН 4 класс по Killip, n(%)	0(0,0)	12(0,3)	0,42	0,523
Нарушения ритма и проводимости сердца, n(%)	15(9,9)	517(12,8)	1,08	0,298
Предсердные нарушения ритма, n(%)	7(4,6)	303(7,5)	1,47	0,225
Желудочковые нарушения ритма, n(%)	1(0,6)	20(0,5)	0,03	0,868
АВ-блокада 1-3 степени, n(%)	7(4,6)	194(4,8)	0,01	0,912
Искусственная вентиляция легких, n(%)	0(0)	12(0,3)	0,42	0,523
Остановка кровообращения, n(%)	0(0)	12(0,3)	0,42	0,523
Механические осложнения (разрыв миокарда, отрыв папиллярной мышцы и т.д.), n(%)	0(0)	22(0,5)	0,88	0,225

При изучении результатов различных прогностических шкал у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА было выявлено, что значения всех шкал, предсказывающих, как ишемические и геморрагические события, так и риск смерти, были достоверно ниже, чем в группе пациентов с диагнозом ИМОКА (результаты представлены в Таблице 21).

Таблица 21 – Результаты различных прогностических шкал у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА и диагнозом ИМОКА

Параметр	Рабочий диагноз ИМБОКА (n=151)	Диагноз ИМОКА (n=4037)	χ^2	p
Шкала CRUSADE, баллы	24[21-29]	28[24-34]		<0,001
Высокий ишемический риск (клиническая оценка ЕОК 2020 г.), n(%)	0(0,0)	2257(55,9)	183,09	<0,001
Умеренный ишемический риск (клиническая оценка ЕОК 2020 г.), n(%)	4(2,6)	1776(44,0)	101,81	<0,001
Шкала TIMI, баллы	3[2-4]	4[3-6]		<0,001
Шкала GRACE, баллы	99,0[78,0-118,0]	117,5[99,0-140,0]		<0,001

Кривые выживаемости Каплана-Мейера представлены на Рисунок 9.

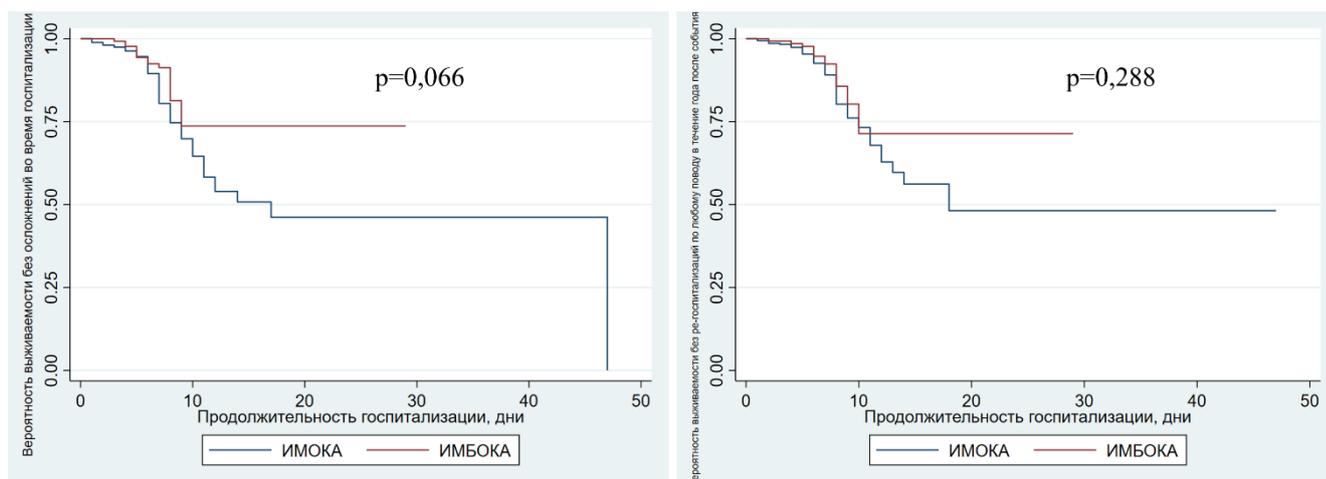


Рисунок 9 – Кривые Каплана-Мейера кумулятивной бессобытийной выживаемости для любых осложнений во время госпитализации (А) для госпитализаций по любому поводу в течение года после события (Б) от момента начала госпитализации до выписки из стационара

3.2 Значение магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий

3.2.1 Изучение структуры выявляемых паттернов отсроченного контрастирования по данным магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий

Изменения по данным МРТ сердца (с использованием позднего усиления гадолинием) были выявлены у 47% пациентов (n=16). При этом частота выявления различных паттернов контрастирования составила (Рисунок 10): неишемический паттерн был выявлен у 10 пациентов, ишемический паттерн был выявлен у 6 пациентов (Рисунок 11).

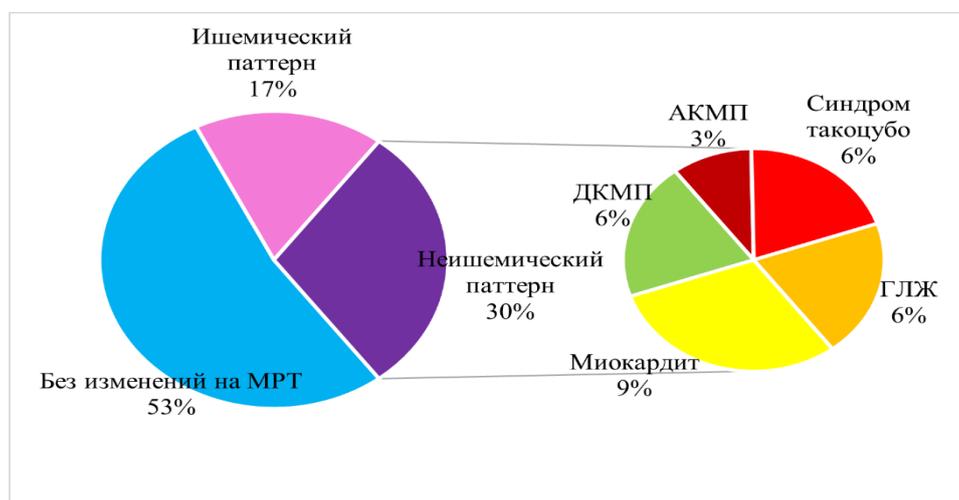


Рисунок 10 – Частота выявления различных паттернов отсроченного контрастирования по данным МРТ сердца у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА

Самым частым выявляемым неишемическим паттерном отсроченного контрастирования миокарда стал паттерн, характерный для миокардита (3 пациента) (Рисунок 12). Кроме того, был выявлен паттерн отсроченного контрастирования, характерный для синдрома такоцубо (2 пациента) (Рисунок 13), дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) (2 пациента) (Рисунок 14), фибротических изменений при гипертрофии левого желудочка (2 пациента) и аритмогенной кардиомиопатии (1 пациент) (Рисунок 15).

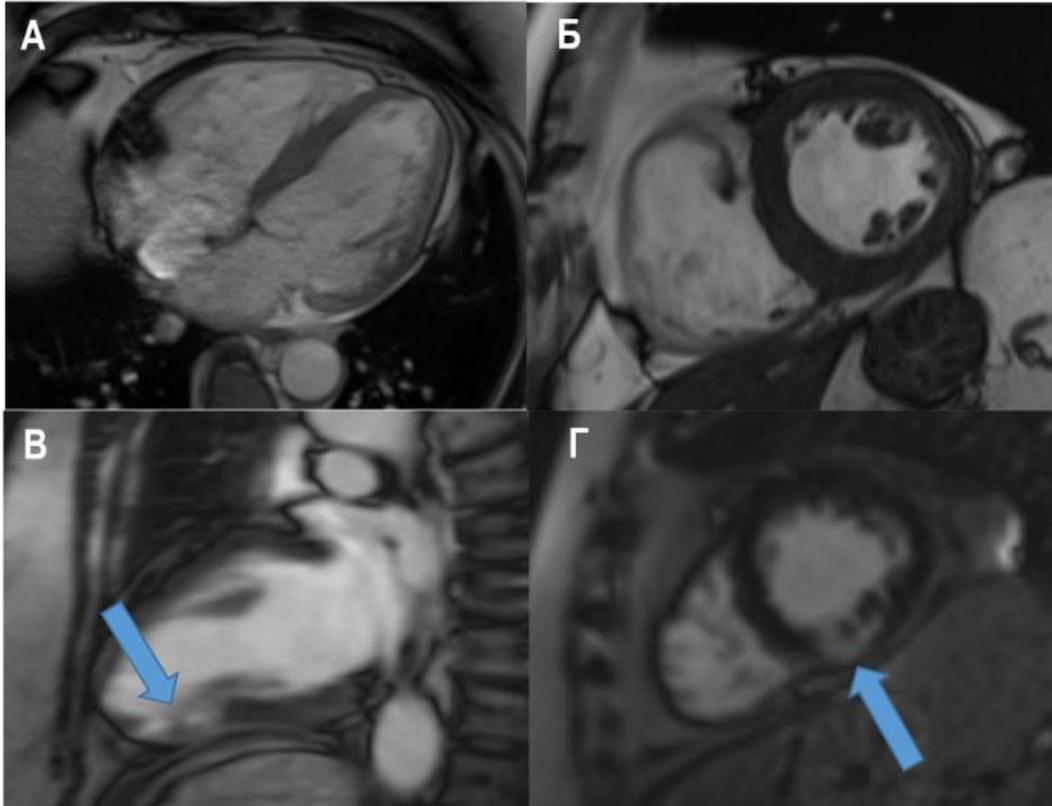


Рисунок 11 – Пациентка Г. с выявленным ишемическим паттерном. Субэндокардиальный участок отсроченного контрастирования в миокарде апикального сегмента нижней стенки. Камеры сердца не расширены (КДР ЛЖ 56 мм, индексированный КДО ЛЖ 45 мл/м²), ФВ ЛЖ 65%:

а, б – кино-режим (SSFP): а – по длинной оси ЛЖ в четырехкамерной проекции; б – по короткой оси ЛЖ на уровне базальных сегментов; **в, г** – режим отсроченного контрастирования: в – срез по длинной оси ЛЖ в двухкамерной проекции; г – по короткой оси ЛЖ на уровне апикальных сегментов.

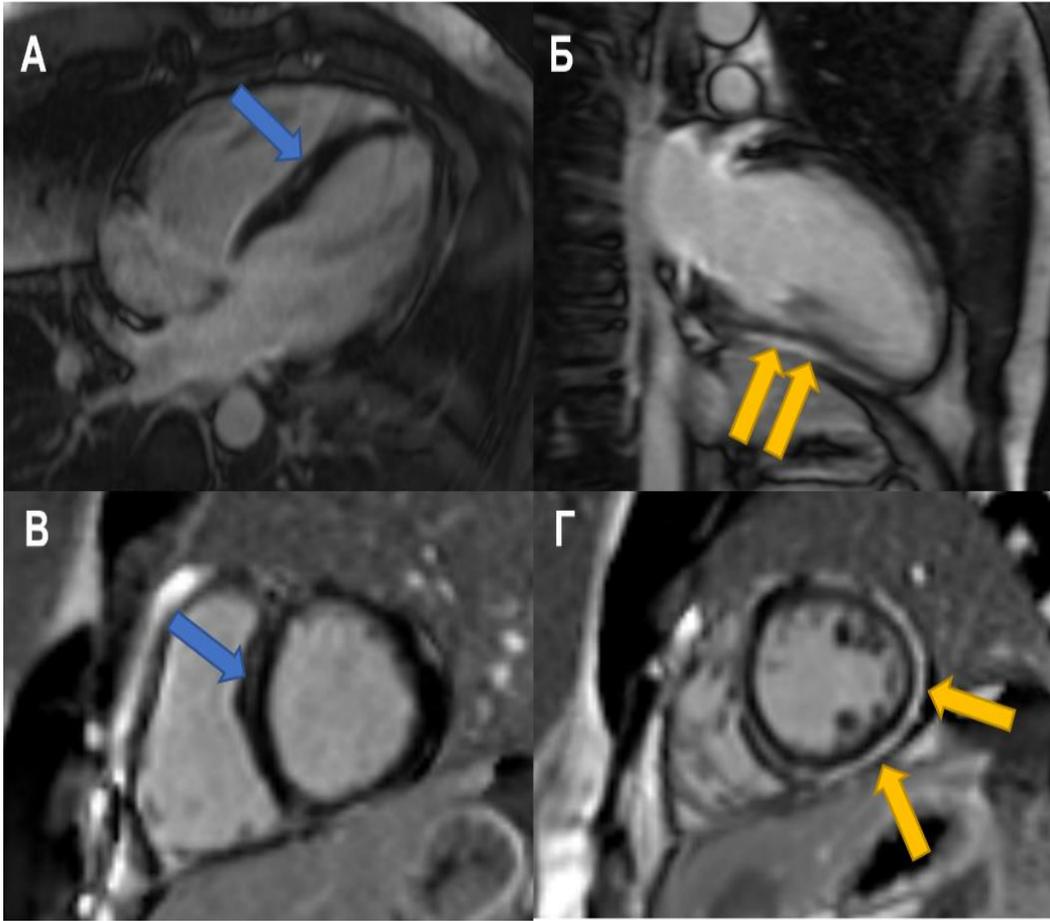


Рисунок 12 – Пациент Б. с выявленным подострым миокардитом. Полость левого желудочка не расширена (КДР ЛЖ 55 мм, индексированный КДО ЛЖ 68 мл/м²). Сократимость ЛЖ не снижена – ФВ 63%. Протяженная субэпикардальная зона контрастирования в миокарде средних и верхушечных нижних и боковых сегментов (указана желтыми стрелками). Интрамиокардиальная линейная зона контрастирования в базальных и средних перегородочных сегментах (указана синими стрелками). Режим отсроченного контрастирования:

а – серии по длинной оси ЛЖ в четырехкамерной проекции; б – в двухкамерной проекции; в, г – по короткой оси ЛЖ на уровне: в – базальных сегментов; г – средних сегментов.

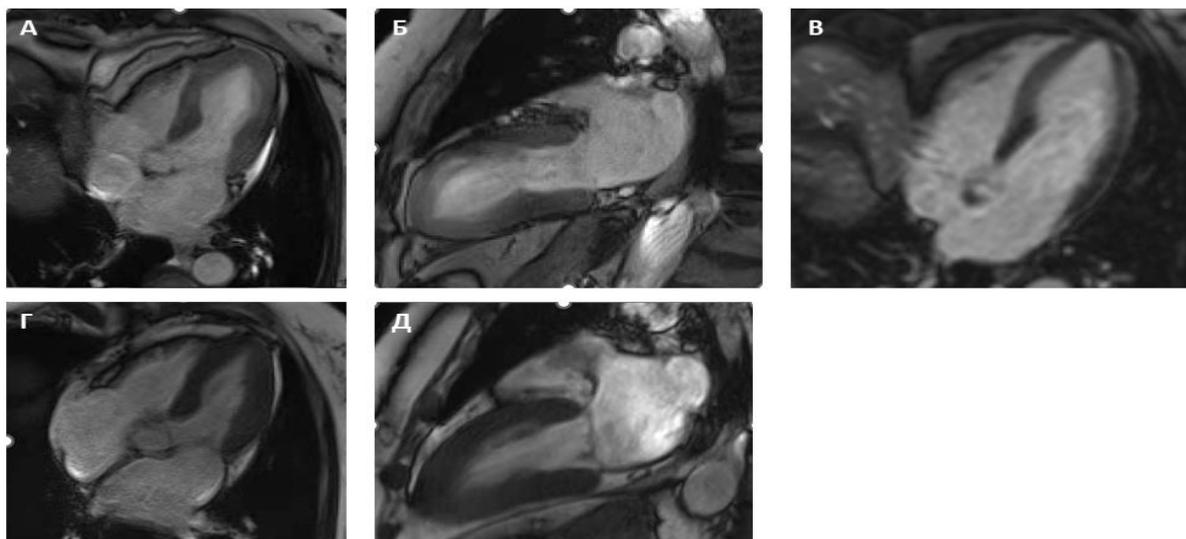


Рисунок 13 – Пациентка Н. с выявленным синдромом такоцубо

а, б – кинорежим. Баллонирование полости ЛЖ в систолу в средних и апикальных сегментах (представлены изображения по длинной оси ЛЖ в четырех- и двухкамерной проекциях); отмечается снижение ФВ ЛЖ до 48%; признаки отека миокарда ЛЖ; в – отсроченное контрастирование отсутствует; г, д – повторное исследование через 3 мес: нарушений сократимости миокарда не выявлено, нормализация формы ЛЖ, ФВ ЛЖ 65%, признаков отека нет

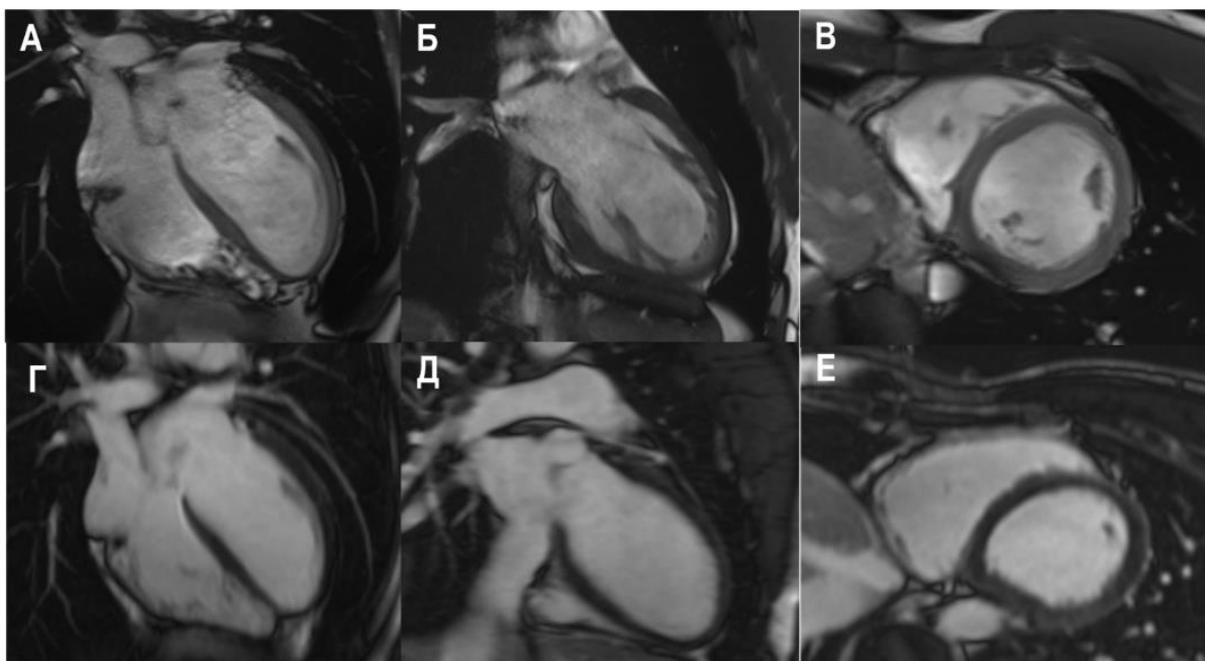


Рисунок 14 – Пациент Е. с начальными проявлениями дилатационной кардиомиопатии. Начальные признаки расширения полости ЛЖ без увеличения индексированного объема (КДР ЛЖ 60 мм, индексированный КДО ЛЖ 81 мл/м² – норма до 92 мл/м²). Умеренное снижение сократимости ЛЖ – ФВ 45%. Миокардиального фиброза не выявлено.

а–в – стоп-кадры из кино-петель по длинной оси ЛЖ: а – в четырехкамерной проекции; б – в двухкамерной проекции; в – по короткой оси ЛЖ на уровне базальных сегментов; г–е отсроченное контрастное усиление: г – серии по длинной оси ЛЖ в четырехкамерной проекции; д – в двухкамерной проекции; е – по короткой оси ЛЖ на уровне базальных сегментов.

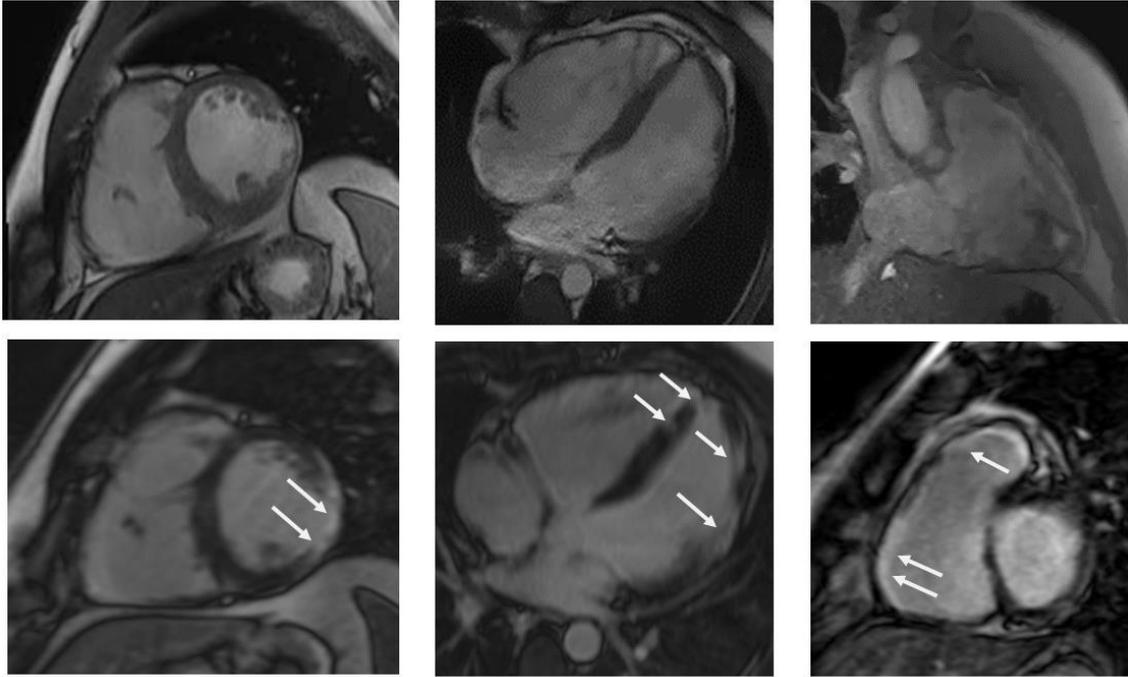


Рисунок 15 – Пациент В. с выявленной аритмогенной кардиомиопатией. Регионарная акинезия, глобальная сократительная дисфункция правого желудочка (ФВ ПЖ 25%), его дилатация (индексированный КДО 152 мл/м²), фиброз миокарда левого и правого желудочков некоронарогенной природы – большие диагностические критерии аритмогенной дисплазии правого желудочка.

а–в – кино-режим (SSFP); г–е – отсроченное контрастное усиление. Стрелками указано интрамиокардиальное контрастирование межжелудочковой перегородки и участки субэндокардиального контрастирования ЛЖ (г, д), контрастирование свободной стенки и стенки выводного отдела правого желудочка (е)

3.2.2 Изучение клинично-демографических ассоциаций паттернов отсроченного контрастирования по данным магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий

Проанализированы демографические данные у пациентов с ишемическим, неишемическим паттернами отсроченного контрастирования или без выявленных изменений по результатам МРТ сердца. При сравнении трех групп выявлено, что достоверно ($p=0,010$) более высокая частота мужского пола была в группе пациентов с ишемическим паттерном (83,3% против 16,7%), а в группе, в которой изменения в миокарде не были выявлены, преобладали женщины (83,3% против 16,7%), при этом распределение по полу в группе с неишемическим паттерном было одинаковым (50% мужчин и 50% женщин). При попарном сравнении были получены те же результаты – достоверно различались группы с ишемическим паттерном по сравнению с группой, в которой изменения по результатам МРТ сердца не выявлялись (Рисунок 16).

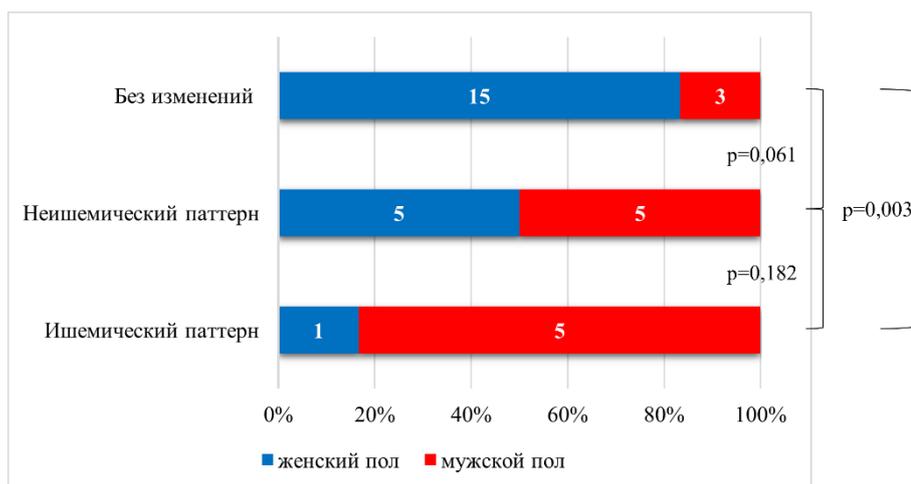


Рисунок 16 – Распределение пациентов по полу в зависимости от выявленного паттерна отсроченного контрастирования или его отсутствия по результатам МРТ сердца

Проанализировано распределение пациентов с различными паттернами контрастирования в зависимости от возраста, при сравнении трех групп и при попарном анализе достоверных различий выявлено не было, при этом самые молодые пациенты были выявлены в группе с ишемическим паттерном. Для ишемического, неишемического паттернов и отсутствия изменений на МРТ возраст составил 48,5[45,0-62,0] лет, 58,5[49,0-64,0] лет, 61,5[52,0-65,0] лет, соответственно ($p=0,247$).

При сравнении трех групп выявлена более высокая частота монголоидной расы в группе пациентов с неишемическим паттерном по сравнению с группой с ишемическим паттерном и с отсутствием выявленных изменений (30% против 0% и 0%, соответственно), однако данные различия были недостоверны ($p=0,019$). При попарном сравнении выявлено, что монголоидная раса достоверно часто встречается в группе с неишемическим паттерном по сравнению с группой с отсутствием изменений (Рисунок 17).



Рисунок 17 – Распределение пациентов по этнической принадлежности в зависимости от выявленного паттерна отсроченного контрастирования или его отсутствия по результатам МРТ сердца

При анализе ассоциаций выявляемых паттерном отсроченного контрастирования по результатам МРТ сердца с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и наличием сопутствующей патологии, значений индекса коморбидности Чарльсона не установлено значимых различий между группами, как при сравнении трех групп, так и при попарном анализе (Рисунок 18), выявлена только более высокая частота курильщиков в группе с ишемическим паттерном по сравнению с группой с неишемическим паттерном (33,3% против 0,0%, соответственно), однако без статистической значимости ($p=0,051$).

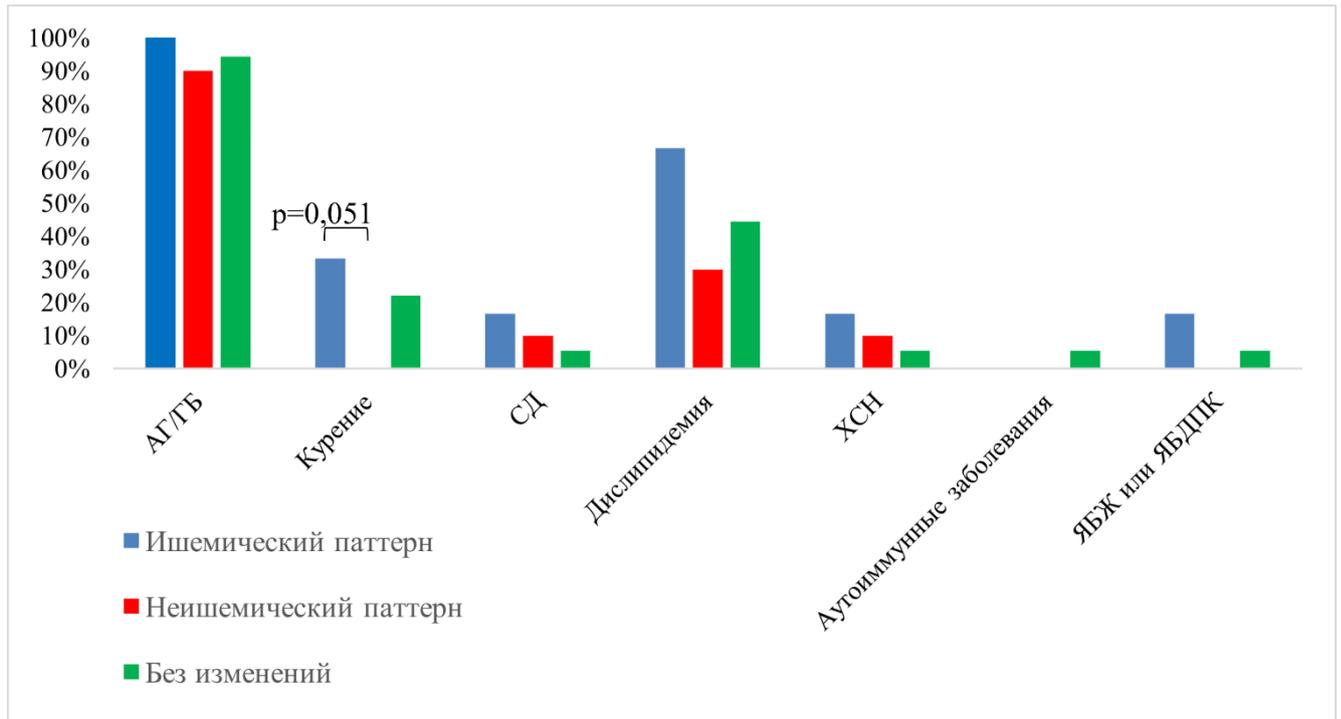


Рисунок 18 – Характеристика факторов риска и сопутствующей патологии у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА в зависимости от выявляемого паттерна отсроченного контрастирования или его отсутствия по результатам МРТ сердца

Масса тела была выше в группе пациентов с выявленным ишемическим паттерном отсроченного контрастирования по сравнению с пациентами без выявленных изменений по результатам МРТ сердца и с неишемическим паттерном (97,0[91,0-105,0] и 76,0[70,0-93,0] и 69,0 [64,0-78,0] кг, соответственно) - при сравнении трех групп $p=0,005$, однако по ИМТ группы достоверно не различались (29,6[24,9-33,9] и 26,8[24,2-29,3] и 25,1[22,5-27,7] кг/м², соответственно, $p=0,136$). При попарном сравнении ИМТ в группе с ишемическим паттерном был выше, чем в группе без изменений (29,6[24,9-33,9] против 25,1[22,5-27,7] кг/м², соответственно), но без статистической значимости ($p=0,067$) (Рисунок 19).

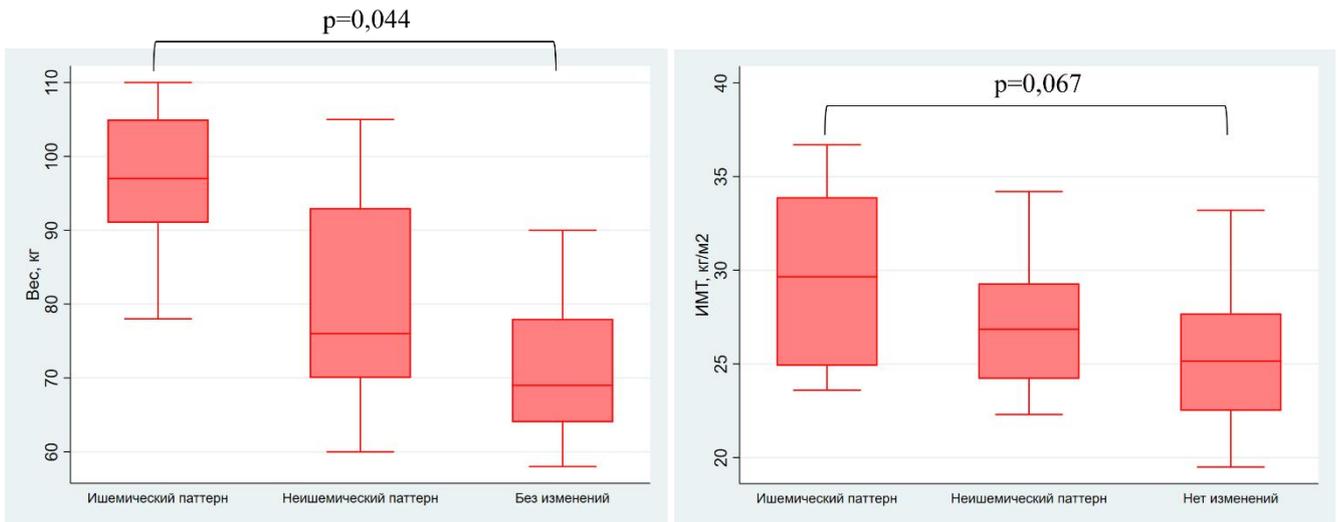


Рисунок 19 – Вес и индекс массы тела у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА в зависимости от выявляемого паттерна отсроченного контрастирования по результатам МРТ сердца

Анализ клинических проявлений у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА с различными паттернами отсроченного контрастирования или его отсутствия по результатам МРТ не выявил достоверных различий при сравнении трех групп, однако при попарном сравнении было выявлено, что такой симптом, как субъективное ощущение «сердцебиения» у пациентов с ишемическим паттерном выявляется достоверно чаще, чем у пациентов без изменений в миокарде: 50,0% против 11,1%, при $p = 0,042$ (Рисунок 20).

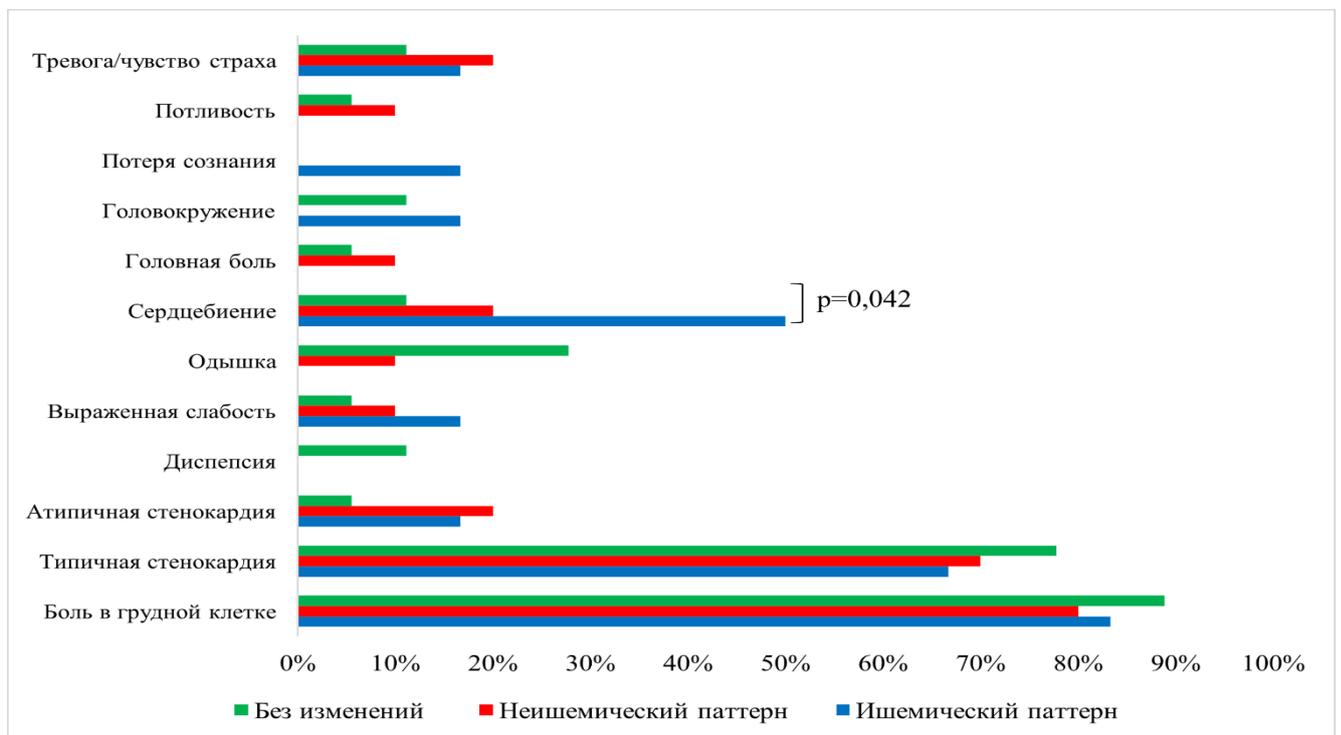


Рисунок 20 – Клинические проявления у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА в зависимости от выявляемого паттерна отсроченного контрастирования по результатам МРТ сердца

При анализе гемодинамического состояния пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА на момент госпитализации в стационар, с или без выявленных различных паттернов отсроченного контрастирования, было обнаружено, что при сравнении трех групп самые высокие цифры систолического артериального давления (САД) были в группе ишемического паттерна по сравнению с группой неишемического паттерна и группой без изменений в миокарде – 151,5[146,0-159,0] против 125,0[118,0-132] и 131,5[123,0-145,0], соответственно, однако данные различия были недостоверны ($p=0,025$). При попарном анализе было получено, что САД при поступлении было достоверно выше в группе ишемического паттерна по сравнению с группой с неишемическим паттерном (151,5[146,0-159,0] против 125,0[118,0-132], $p=0,007$). При сравнении трех групп частота сердечных сокращений (ЧСС) на момент госпитализации в стационар достоверно между группами не различалась (78,5[72-92]; 83,0[76,0-97,0]; 73,0[68,0-80,0], соответственно, $p=0,091$, однако при попарном анализе в группе с неишемическим паттерном ЧСС было достоверно выше, чем в группе без выявленных изменений в миокарде ($p=0,039$).

Анализ изменений на ЭКГ продемонстрировал, что у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА при сравнении трех групп достоверных различий по частоте того или иного ЭКГ признака выявлено не было. Однако при попарном анализе было получено, что у пациентов с выявленным неишемическим паттерном отсроченного контрастирования достоверно чаще выявлялась элевация сегмента ST на ЭКГ, чем в группе, в которой изменений в миокарде по результатам МРТ выявлено не было (20,0% против 0,0%, $p=0,049$). Также было выявлено, что инверсия зубца Т на ЭКГ встречается чаще у пациентов с выявленным ишемическим паттерном по сравнению с пациентами в группе без изменений в миокарде (33,3% против 5,5%), однако данные различия были недостоверны ($p=0,075$) (Рисунок 21).

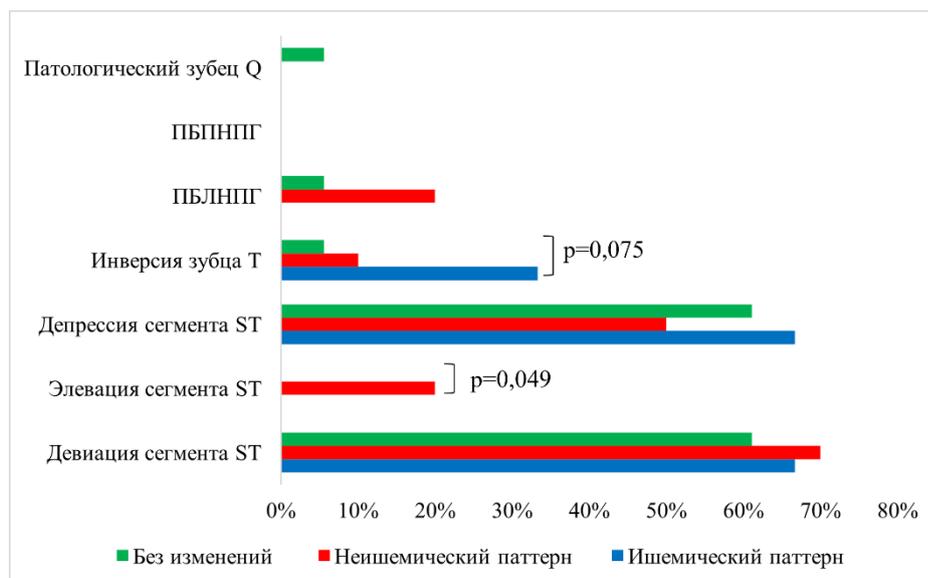


Рисунок 21 – ЭКГ признаки у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА в зависимости от выявляемого паттерна отсроченного контрастирования по результатам МРТ сердца

Анализ инструментальных признаков застоя (рентгенография легких и ультразвуковое исследование легких), как при сравнении трех групп, так и при попарном анализе, не выявил различий по частоте данного признака между группами.

Анализ изменений параметров ЭхоКГ продемонстрировал, что у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА и с или без паттернов отсроченного контрастирования при сравнении трех групп и при попарном сравнении частоты выявления зон нарушения локальной сократимости – достоверных различий выявлено не было. ФВ ЛЖ при сравнении трех групп достоверно не различалась и составила для группы с ишемическим паттерном 53,5[50,0-56,0]%, для группы с неишемическим паттерном 55,5[54,0-60,0]% и для группы без изменений 58,0[55,0-60,0]%, $p=0,160$, однако при попарном сравнении в группе с ишемическим паттерном ФВ ЛЖ была достоверно ниже, чем в группе без выявленных изменений в миокарде ($p=0,047$). Остальные эхокардиографические параметры представлены в Таблице 22

Таблица 22 – Эхокардиографические параметры у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА и различными паттернами отсроченного контрастирования по результатам МРТ сердца

Параметр	Пациенты с ишемическим паттерном (n=6)	Пациенты с неишемическим паттерном (n=10)	Пациенты без изменений на МРТ (n=18)	χ^2	p
Наличие зон нарушения локальной сократимости, n(%)	0(0,0)	0(0,0)	1(5,5)	0,916	0,633
Левое предсердие переднезадний размер, мм	38,5[34,0-40,0]	39,0[36,0-53,0]	38,0[33,0-41,0]		0,617
Левый желудочек конечно-диастолический размер, мм	50,0[46,0-50,0]*	46,5[43,0-49,0]	42,0[40,0-45,0]		0,034
Левый желудочек конечно-систолический размер, мм	31,0[29,0-50,0]	34,5[26,0-47,0]	29,0[26,0-37,0]		0,376
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	11,0[10,0-12,0]	10,5[9,0-12,0]	10,0[9,0-11,0]		0,424
Толщина задней стенки левого желудочка, мм	11,0[10,0-11,0]	10,5[9,0-11,0]	10,0[9,0-10,0]		0,346
Нарушение диастолической функции по 1 типу, n(%)	2(33,3)	1(10,0)	9(50,0)	6,287	0,179
Нарушение диастолической функции по 2 типу, n(%)	0(0,0)	1(10,0)	0(0,0)	5,633	0,060

Примечание: данные представлены как Me [IQR]

Анализ данных коронарной ангиографии продемонстрировал, что и при сравнении трех групп и при попарном сравнении достоверных различий между группами с различными

паттернами в выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий выявлено не было – в группе ишемического паттерна было выявлено 4 пациента без выявленного атеросклероза (66,7%) и 2 пациента с поражением коронарных артерий со стенозами от 30 до 50% (33,3%), в группе неишемического паттерна было выявлено 2 пациента без выявленного атеросклероза (20,0%) и 8 пациентов с поражением коронарных артерий со стенозами от 30 до 50% (80,0%), в группе без выявленных изменений по результатам МРТ было выявлено 8 пациентов без выявленного атеросклероза (44,4%) и 10 пациентов с поражением коронарных артерий со стенозами от 30 до 50% (55,6%). Также различий не было и в частоте выявления мышечного мостика – в группе ишемического паттерна был выявлен 1 пациент (16,7%) и в группе неишемического паттерна был выявлен 1 пациент (10,0%), в группе без выявленных изменений мышечный мостик не выявлялся.

Анализ лабораторных параметров продемонстрировал, что при сравнении трех групп только значение тропонина I в динамике было достоверно ниже всего в группе пациентов, у которых изменения в миокарде не выявлялись по сравнению с пациентами с ишемическим и неишемическим паттернами (0,080[0,049-0,154] против 1,313[0,068-2,700] и 1,133[0,248-1,729], соответственно), $p=0,015$. При попарном сравнении было выявлено, что в группе пациентов с ишемическим паттерном отсроченного контрастирования лейкоциты, эозинофилы, КФК-МВ, креатинин при поступлении, тропонин I при поступлении были достоверно выше, чем в группе пациентов, у которых изменения в миокарде не выявлялись, а уровень ХС-ЛПВП был достоверно ниже по сравнению с группой с неишемическим паттерном. Также при попарном сравнении было выявлено, что в группе пациентов с неишемическим паттерном лейкоциты, протромбиновое время, трансаминазы, тропонин I при поступлении, тропонин I в динамике и дельта тропонина I между поступлением и динамикой были достоверно выше, чем в группе пациентов, у которых изменения в миокарде не выявлялись, а уровень АЧТВ достоверно ниже той же группы. Все значения лабораторных параметров представлены в Таблице 23

Таблица 23 – Эхокардиографические параметры у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА и различными паттернами отсроченного контрастирования по результатам МРТ сердца

Параметр	Пациенты с ишемическим паттерном (n=6)	Пациенты с неишемическим паттерном (n=10)	Пациенты без изменений на МРТ (n=18)	p
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,7[4,3-5,0]	4,6[4,4-4,8]	4,6[4,3-4,7]	0,542
Гемоглобин, г/л	144,5[126,0-150,0]	142,0[133,0-147,0]	138,5[128,0-148,0]	0,806
Гематокрит, %	41,4[37,9-42,6]	40,2[38,8-42,7]	40,1[38,7-43,1]	0,880
Средний объем эритроцита, фл	85,9[84,7-88,1]	89,0[88,2-93,0]	90,6[87,9-91,7]	0,187

Среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН), г/дл	29,5[28,9-30,4]	30,6[30,3-31,1]	30,3[29,5-31,6]	0,417
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (МСНС), г/дл	339,5[331,0-353,0]	341,0[335,0-348,0]	338,5[332,0-349,0]	0,779
Ширина распределения эритроцитов, %	13,7[12,8-16,8]	15,1[13,0-16,3]	13,3[12,8-14,6]	0,430
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,1[7,8-9,6]*	9,5[6,8-13,2]*	6,7[5,4-7,6]	0,020
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	5,1[3,6-5,7]	8,0[4,7-8,9]	4,8[3,3-5,7]	0,160
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	2,5[1,4-2,8]	1,5[0,8-2,1]	1,7[1,2-2,2]	0,455
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,59[0,57-0,70]	0,66[0,55-0,80]	0,54[0,40-0,65]	0,310
Эозинофилы, 10 ⁹ /л	0,20[0,13-0,30]*	0,10[0,07-0,22]	0,08[0,01-0,10]	0,049
Базофилы, 10 ⁹ /л	0,04[0,03-0,06]	0,05[0,04-0,10]	0,03[0,01-0,06]	0,352
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	238,5[230,0-256,0]	243,0[198,0-261,0]	226,0[212,0-265,0]	0,827
АЧТВ, сек	27,1[25,0-32,2]	25,0[22,6-28,6]*	28,0[26,1-30,5]	0,115
Протромбиновое время, сек	11,8[11,6-14,0]	12,3[11,7-12,8]*	11,4[11,3-12,0]	0,038
КФК-МВ, Ед/л	20,8[16,9-41,4]*	16,8[12,4-17,6]	12,1[9,0-19,5]	0,103
Общий холестерин, ммоль/л	5,0[2,5-5,3]	5,3[4,6-6,1]	6,2[5,0-7,3]	0,153
Триглицериды, ммоль/л	1,8[0,7-4,0]	0,9[0,8-1,9]	1,3[0,8-2,5]	0,541
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,1[1,3-3,1]	3,2[2,8-3,8]	3,1[2,7-3,9]	0,564
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,0[0,9-1,1]*	1,6[1,2-2,1]	1,4[1,0-1,9]	0,068
Общий белок, г/л	73,1[71,5-75,7]	69,6[64,4-70,4]	70,8[67,1-73,5]	0,176
Глюкоза, ммоль/л	6,5[5,3-7,0]	6,0[5,6-6,3]	5,7[5,4-6,0]	0,427
Мочевина, ммоль/л	5,2[4,3-6,8]	5,9[4,8-6,2]	5,5[4,2-6,4]	0,930
АлАТ, Ед/л	22,0[15,5-65,5]	31,6[20,0-52,6]*	17,4[13,8-22,8]	0,140
АсАТ, Ед/л	22,7[19,5-49,6]	39,6[29,5-44,6]*	23,2[19,5-32,2]	0,148
С-реактивный белок, мг/л	3,1[2,1-7,6]	2,9[1,9-5,7]	2,7[1,7-5,5]	0,850
Креатинин при поступлении, мкмоль/л	97,0[86,0-103,0]*	85,2[77,3-115,0]	76,4[70,0-81,2]	0,083
СКФ при поступлении, мл/мин/1,73м ²	82,5[78,9-86,4]	74,7[56,0-86,8]	72,9[62,8-89,6]	0,838
Тропонин I, нг/мл	0,355[0,054-7,508]*	0,713[0,073-0,900]*	0,048[0,013-0,175]	0,022
Тропонин I в динамике, нг/мл	1,313[0,068-2,700]	1,133[0,248-1,729] **	0,080[0,049-0,154]	0,015
ΔТропонина I, нг/мл	1,471[0,033-4,094]	0,663[0,200-4,403]*	0,077[0,036-0,271]	0,105

Примечание: данные представлены как Me [IQR]

При анализе лабораторных параметров внутри каждой группы в динамике во всех трех группах достоверных различий в изменениях уровня тропонина I выявлено не было. Выявлено, что в трех группах достоверно снижался уровень гемоглобина через 24–48 часов по сравнению с уровнем гемоглобина при поступлении, однако в группе неишемического паттерна эти изменения были наиболее выражены (Рисунок 22).

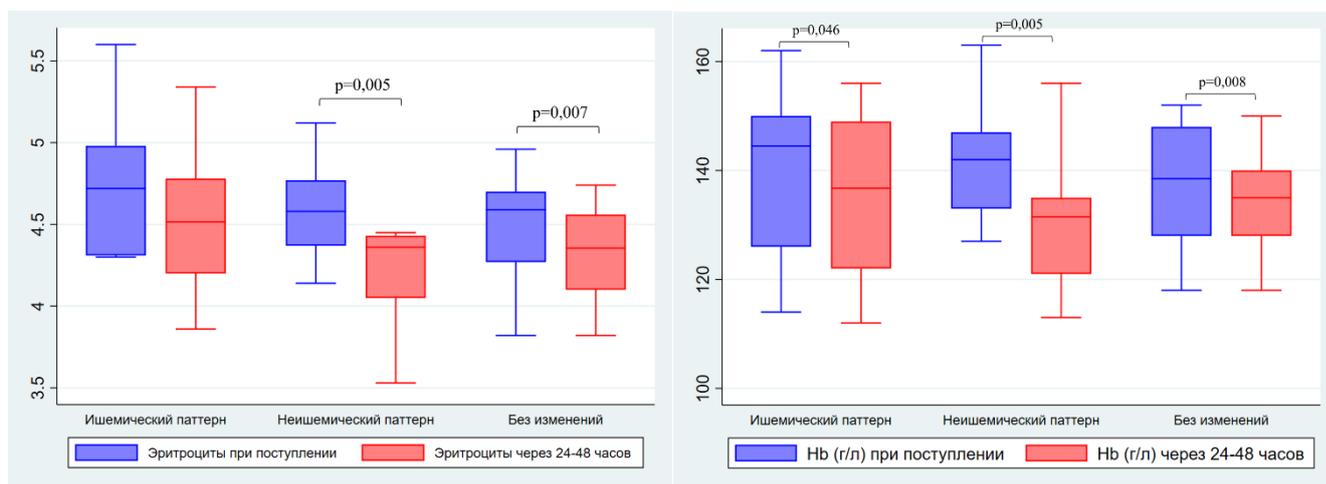


Рисунок 22 – Эритроциты и гемоглобин при поступлении и в динамике через 24–48 часов у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА в зависимости от выявляемого паттерна отсроченного контрастирования по результатам МРТ сердца

3.2.3 Изучение исходов и осложнений у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий с или без паттернов отсроченного контрастирования по данным магнитно-резонансной томографии сердца и его прогностического значения

В популяции пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА и с или без выявленных паттернов отсроченного контрастирования в миокарде изучены краткосрочные (длительность госпитализации и госпитальная летальность) и долгосрочные исходы (летальность в течение 1 года после выписки). Продолжительность госпитализации была достоверно выше у пациентов с выявленным неишемическим паттерном отсроченного контрастирования по сравнению с пациентами, у которых изменения в миокарде не выявлялись – 6,5[6,0-9,0] против 5,0[3,0-6,0] дней, $p=0,031$, а продолжительность болезни (от начала первых симптомов до выписки из стационара) между группами не различалась (Рисунок 23).

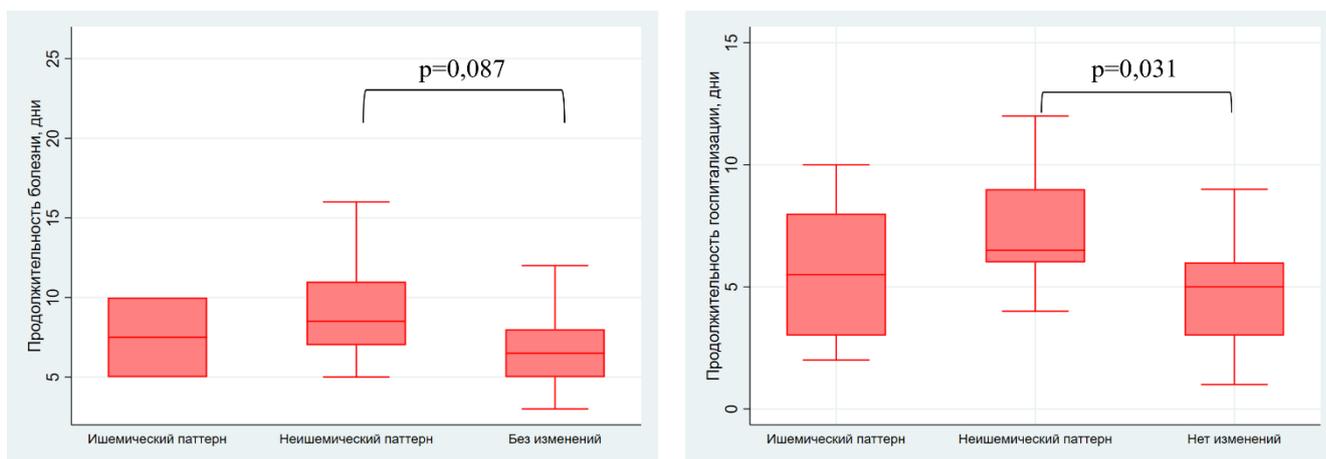


Рисунок 23 – Продолжительность болезни и продолжительность госпитализации у пациентов с рабочим диагнозом ИМБЮКА в зависимости от выявляемого паттерна отсроченного контрастирования по результатам МРТ сердца

Среди всех пациентов включенных в исследование смертельных исходов не было, как в стационаре, так и в течение года наблюдения. Частота повторных госпитализаций в течение года достоверно между тремя группами не различалась и составила 33,3% для пациентов с ишемическим паттерном (2 пациента), 50,0% для пациентов с неишемическим паттерном (5 пациентов), и 16,7% для пациентов без выявленных изменений в миокарде (3 пациента) ($p=0,174$).

Причины регоспитализаций представлены в Таблице 24

Таблица 24 – Причины регоспитализаций в течение года у пациентов с рабочим диагнозом ИМБЮКА с выявленными и нет паттернами отсроченного контрастирования

Параметр	Пациенты с ишемическим паттерном (n=6)	Пациенты с неишемическим паттерном (n=10)	Пациенты без изменений на МРТ (n=18)
Пароксизм фибрилляции предсердий	-	Экстренная госпитализация у 1 пациента	Экстренная госпитализация у 1 пациента
Гипертонический криз	-	-	Экстренная госпитализация у 1 пациента
Пароксизм наджелудочковой тахикардии	-	Экстренная госпитализация у 1 пациента	-
Факоэмульсификация	-	Плановая операция у 2 пациентов	-
Инфаркт головного мозга	Экстренная госпитализация у 1 пациента	-	-
Острый калькулезный холецистит	-	Экстренная госпитализация у 1 пациента	-
Вазотомия по поводу вазомоторного ринита	Плановая операция у 1 пациента	-	-
Хронический атрофический гастрит	-	-	Плановая госпитализация у 1 пациента

Частота любых осложнений при сравнении трех групп регистрировалась чаще всего в группе пациентов с неишемическим паттерном отсроченного контрастирования по сравнению с пациентами с ишемическим паттерном и без изменений в миокарде по данным МРТ (30,0% против 16,6% и 0,0%, соответственно), однако данные различия статистически недостоверны ($p=0,057$). При попарном сравнении выявлено достоверно большая частота осложнений в группе с неишемическим паттерном по сравнению с пациентами, у которых паттерны по данным МРТ не выявлялись ($p=0,014$). Все осложнения представлены в Таблице 25

Таблица 25 – Частота различных осложнений во время госпитализации у пациентов с рабочим диагнозом ИМБЖА с выявленным и не выявленным паттерном отсроченного контрастирования

Параметр	Пациенты с ишемическим паттерном (n=6)	Пациенты с неишемическим паттерном (n=10)	Пациенты без изменений на МРТ (n=18)	p
Острая сердечная недостаточность, не соответствующая критериям отека легких и кардиогенного шока, n(%)	0(0,0)	2(20,0)	0(0,0)	0,078
Отек легких, n(%)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	
Кардиогенный шок, n(%)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	
Нарушения ритма и проводимости сердца, n(%)	1(16,7)	1(10,0)	0(0,0)	0,260
Предсердные нарушения ритма, n(%)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	
Желудочковые нарушения ритма, n(%)	1(16,7)	1(10,0)	0(0,0)	0,260
АВ-блокада 1-3 степени, n(%)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	
Искусственная вентиляция легких, n(%)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	
Остановка кровообращения, n(%)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	
Механические осложнения (разрыв миокарда, отрыв папиллярной мышцы и т.д.), n(%)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	

Кривые выживаемости Каплана-Мейера представлены на Рисунке 24

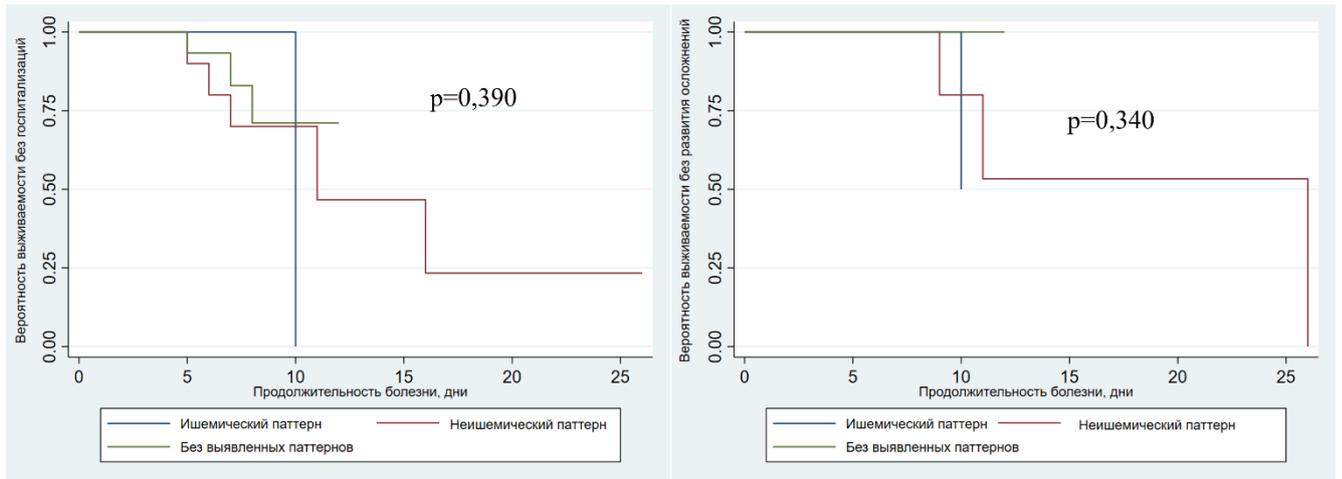


Рисунок 24 – Кривые Каплана-Мейера кумулятивной бессобытийной выживаемости для госпитализаций по любому поводу в течение года после события (А) для любых осложнений (Б) от момента начала первых симптомов до выписки из стационара

3.3 Нарушения в системе гемостаза у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий

При анализе тромбоцитарного звена рутинными методами было получено, что такие показатели, как количество тромбоцитов, средний объем тромбоцитов, и тромбокрит у пациентов в группе с «истинным» и «неклассифицированным» ИМБОКА не отличались от пациентов в группе ИМОКА и у большинства не отличались от нормы (в каждой группе был выявлен один пациент с тромбоцитозом (количество тромбоцитов превышало $320 \times 10^9/\text{л}$ при подсчете тромбоцитов по Фонио) и количество тромбоцитов составило $329 \times 10^9/\text{л}$ у пациента с ИМОКА и $381 \times 10^9/\text{л}$ у пациента с «истинным» и «неклассифицированным» ИМБОКА, и в группе «истинного» и «неклассифицированного» ИМБОКА был выявлен один пациент с тромбоцитопенией (количество тромбоцитов было ниже $180 \times 10^9/\text{л}$ при подсчете тромбоцитов по Фонио) – $75 \times 10^9/\text{л}$, у этого же пациента был снижен тромбокрит и составил 0,076 (при норме от 0,15 до 0,40)). При анализе ширины распределения тромбоцитов по объему было выявлено, что у 44,4% (8 пациентов) в группе ИМОКА и 58,3% (14 пациентов) в группе «истинного» и «неклассифицированного» ИМБОКА данный показатель был увеличен, однако различия между группами были статистически недостоверны ($p=0,372$). При анализе плазменного звена рутинными методами выявлено, что у пациентов в группе «истинного» и «неклассифицированного» ИМБОКА определяется статистически более низкий уровень протромбинового времени (ПВ) и международного нормализованного отношения (МНО) ($p=0,032$). По остальным показателям, включая активированное частичное тромбопластиновое

время (АЧТВ) и D-димер, различий выявлено не было. Все рутинные показатели системы гемостаза представлены в Таблице 26

Таблица 26 – Уровень тромбоцитов и морфологические характеристики тромбоцитов (n=42)

	«истинный» и «неклассифицированный» ИМБОКА (n=24)	ИМОКА (n=18)	p-value
Тромбоциты, $10^9/л$	227,5[199,5-260,0]	210,0[182,0-230,0]	0,269
PDW, %	16,4[16,1-16,9]	16,7[16,4-17,2]	0,226
PCT, %	20,7[16,7-25,4]	19,3[15,5-23,3]	0,593
MPV, фл	9,7[8,7-10,4]	9,1[8,2-10,5]	0,423
АЧТВ, с	26,9[25,5-29,8]	27,5[22,5-30,3]	0,799
ПВ, с	11,7[11,3-12,0]	12,2[11,7-13,1]	0,037
МНО,	1,0[0,9-1,1]	1,1[1,0-1,2]	0,032
D-димер, нг/мл	156,5[126-210]	113,5[33-626]	0,572

Примечание: данные представлены как Me [IQR]

3.3.1 Изучение функции тромбоцитов методом световой трансмиссионной агрегометрии у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий

При анализе функции тромбоцитов методом световой трансмиссионной агрегометрии (СТА) было получено: по показателю максимума агрегации тромбоцитов и показателю скорости агрегации тромбоцитов у пациентов в группе «истинного» и «неклассифицированного» ИМБОКА тромбоциты значимо хуже агрегируют (снижено образование агрегатов) при стимуляции АДФ в различных концентрациях относительно группы пациентов с ИМОКА (Рисунок 25, 26). В то же время по показателю максимума агрегации тромбоцитов в группе пациентов с ИМОКА при стимуляции тромбоцитов коллагеном значимо снижено образование агрегатов относительно пациентов в группе «истинного» и «неклассифицированного» ИМБОКА (снижено образование как крупных агрегатов по данным Solar 2110, так и малых агрегатов по данным LASCA) (Рисунок 25, 27). В обеих группах – индекс необратимости агрегации тромбоцитов в ответ на стимуляцию различными концентрациями АДФ и стимуляцию TRAP-6

(активатор рецептора PAR-1) снижен относительно нормы, следовательно, агрегаты менее стабильны (Рисунок 28).

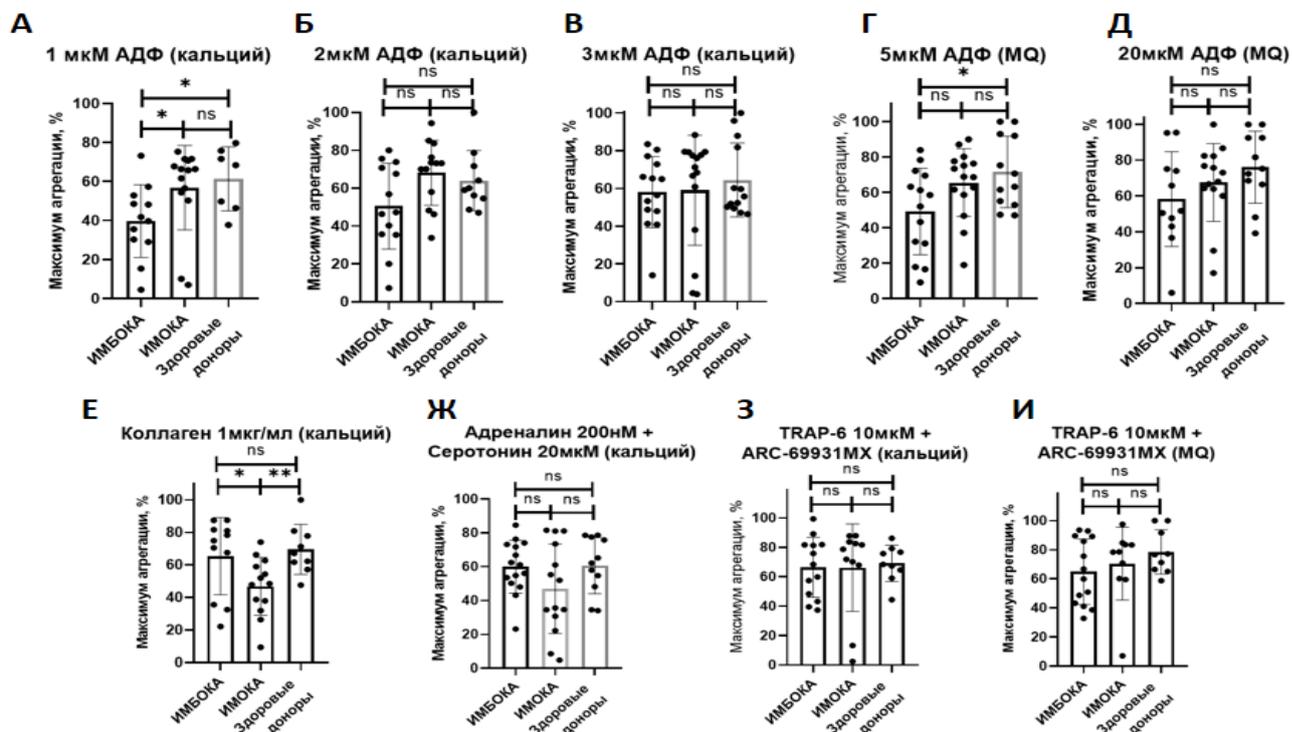


Рисунок 25 – Световая трансмиссионная агрегометрия на агрегометре Solar AP 2110.

Максимум агрегации. В плазме, обогащенной тромбоцитами, анализ показателя максимума агрегации тромбоцитов (измеряется в %) выявил следующие различия: при стимуляции тромбоцитов АДФ в концентрации 1 мкмоль/л в присутствии ионов кальция в группе «истинного» и «неклассифицированного» ИМБОКА показатель значимо снижен относительно нормы и относительно группы ИМОКА, при стимуляции тромбоцитов АДФ в концентрации 5 мкмоль/л в группе «истинного» и «неклассифицированного» ИМБОКА показатель значимо снижен относительно нормы; при стимуляции тромбоцитов коллагеном в концентрации 1 мкг/мл показатель максимума агрегации значимо снижен в группе ИМОКА относительно группы «истинного» и «неклассифицированного» ИМБОКА и относительно нормы. Богатая тромбоцитами плазма активировалась различными индукторами агрегации, время измерения составляло 600 секунд. В тех измерениях, где происходила рекальцификация БТП до измерения, указано (кальций). В образцах без рекальцификации указано (Mg). Сравнение показателей между группами проводилось с помощью критерия Манна-Уитни: n.s.- не значимое отличие, *- p<0,05; **- p<0,01; ***- p<0,001.

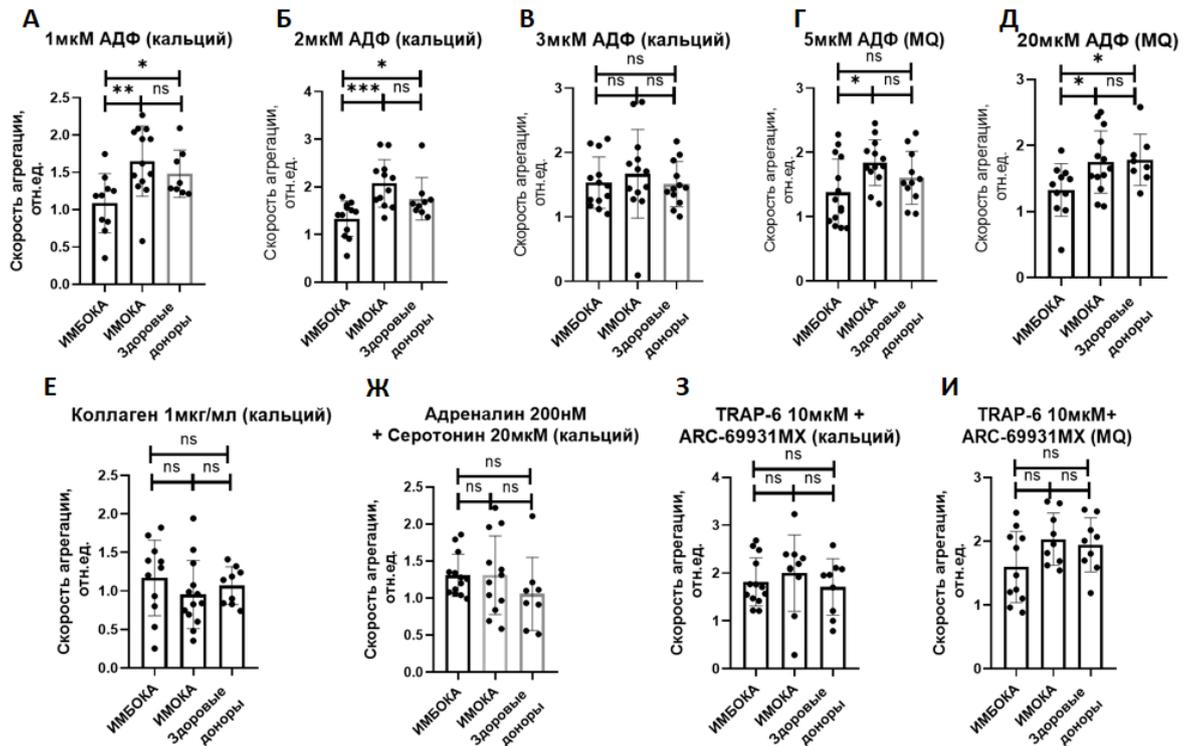


Рисунок 26 – Световая трансмиссионная агрегометрия на агрегометре Solar AP 2110. Скорость агрегации. В БТП анализ показателя скорости агрегации тромбоцитов (измеряется в относительных единицах) выявил следующие различия: при стимуляции тромбоцитов АДФ в концентрациях 1, 2, 20 мкмоль/л в присутствии ионов кальция в группе «истинного» и «неклассифицированного» ИМБОКА показатель значимо снижен относительно нормы и относительно группы ИМОКА, при стимуляции тромбоцитов АДФ в концентрации 5 мкмоль/л в группе «истинного» и «неклассифицированного» ИМБОКА показатель значимо снижен относительно группы ИМОКА. БТП активировалась различными индукторами агрегации, время измерения составляло 600 секунд. В тех измерениях, где происходила рекальцификация БТП до измерения, указано (кальций). В образцах без рекальцификации указано (MQ). Сравнение показателей между группами проводилось с помощью критерия Манна-Уитни: n.s.- не значимое отличие, *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

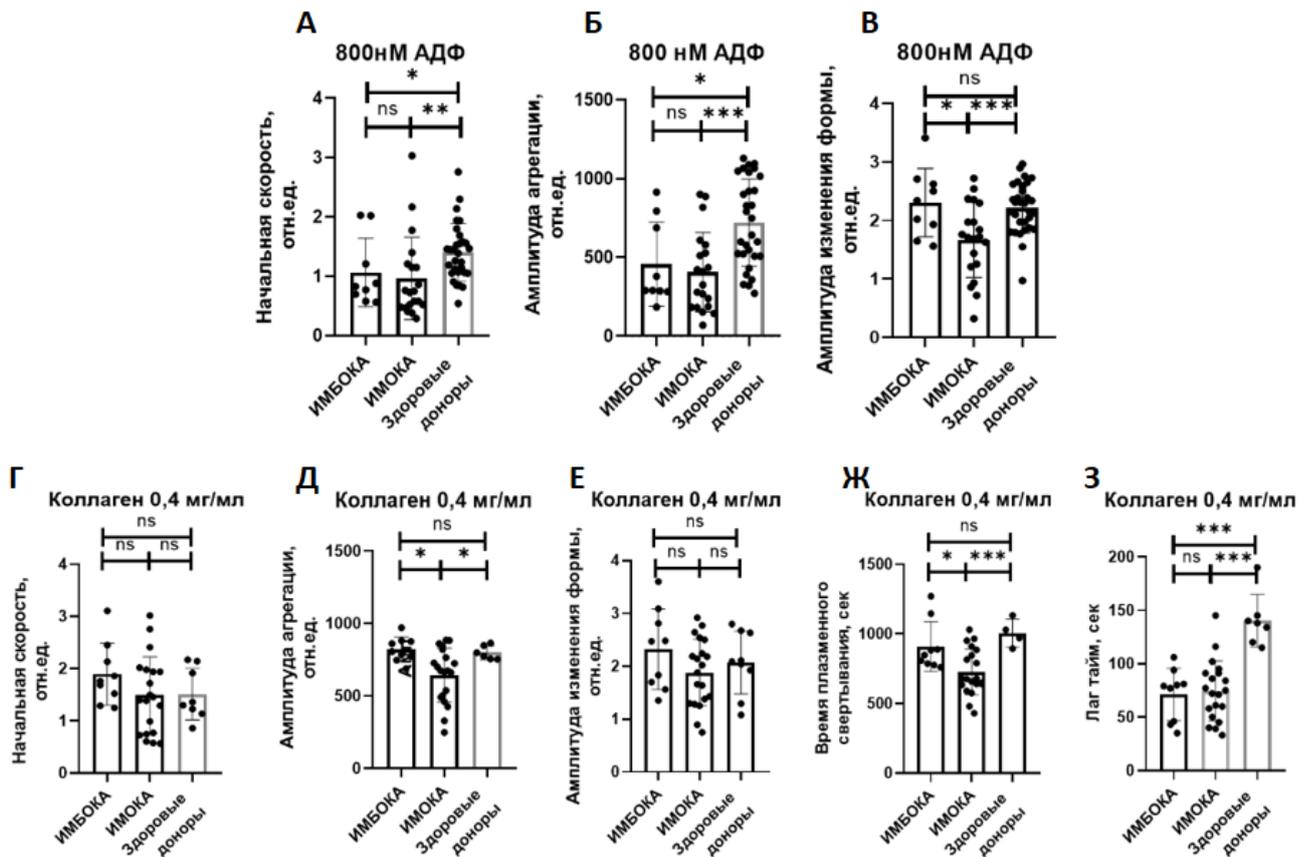


Рисунок 27 – Световая трансмиссионная агрегометрия на агрегометре LASCA. В БТП при анализе формирования агрегатов малых размеров при стимуляции тромбоцитов АДФ в концентрации 800 нмоль/л выявлены следующие различия: в группах «истинного» и «неклассифицированного» ИМБОКА и ИМОКА показатель начальной скорости и амплитуды агрегации тромбоцитов значимо снижены относительно нормы, между собой группы не различаются. Амплитуда изменения формы значимо снижена в группе ИМОКА по сравнению с контрольной группой и группой «истинного» и «неклассифицированного» ИМБОКА. При стимуляции тромбоцитов коллагеном в концентрации 0,4 мг/мл в группе ИМОКА показатели амплитуды агрегации и времени плазменного звена свертывания снижены относительно группы «истинного» и «неклассифицированного» ИМБОКА и группы здоровых добровольцев. Лаг-тайм у пациентов значимо снижен относительно здоровых добровольцев, между собой группы больных по данному показателю не различаются. Сравнение показателей между группами проводилось с помощью критерия Манна-Уитни: n.s.- не значимое отличие, *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

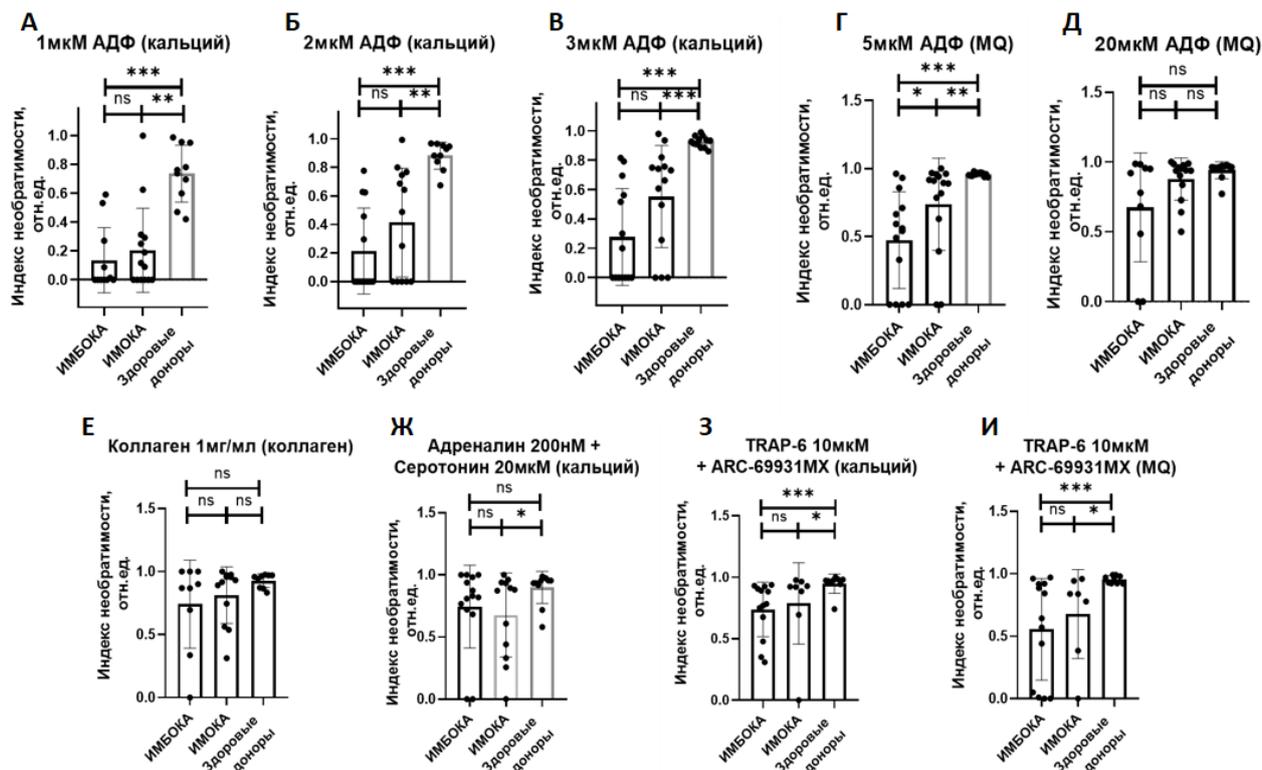


Рисунок 28 – Световая трансмиссионная агрегометрия на агрегометре Solar AP 2110.

Индекс необратимости. В БТП анализ стабильности агрегатов тромбоцитов - индекс необратимости - выявил следующие различия: при стимуляции тромбоцитов АДФ в концентрациях от 1 до 5 мкмоль/л в присутствии ионов кальция в группах «истинного» и «неклассифицированного» ИМБОКА и ИМОКА показатель значимо снижен относительно нормы. При стимуляции тромбоцитов АДФ в концентрации 5 мкмоль/л в группе «истинного» и «неклассифицированного» ИМБОКА показатель значимо снижен относительно группы ИМОКА. Данный эффект наблюдается при стимуляции тромбоцитов TRAP-6 (10 мкмоль/л) в присутствии ингибитора рецептора к АДФ P2Y12 - ARC-69931MX, как в присутствии ионов кальция, так и в их отсутствии. БТП активировалась различными индукторами агрегации, время измерения составляло 600 секунд. В тех измерениях, где происходила рекальцификация БТП до измерения, указано (кальций). В образцах без рекальцификации указано (MQ). Сравнение показателей между группами проводилось с помощью критерия Манна-Уитни: n.s.- не значимое отличие, *- p<0,05; **- p<0,01; ***- p<0,001.

3.3.2 Изучение функции тромбоцитов методом проточной цитометрии у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий

При исследовании кальциевой сигнализации внутри тромбоцита в ответ на стимул (кинетика активации тромбоцита в течение 10 минут после добавления активаторов АДФ, CRP либо TRAP-6) было выявлено, что высвобождение кальция в ответ на АДФ в группе ИМОКА сильнее, чем в группе «истинного» и «неклассифицированного» ИМБОКА (Рисунок 29).

При анализе функции тромбоцитов методом проточной цитометрии по протоколу теста ФАТ (в покое и после активации тромбоцитов CRP и TRAP-6) было выявлено, что в группе пациентов «истинного» и «неклассифицированного» ИМБОКА значимо снижен уровень гликопротеина Ib после активации (адгезия к повреждению через фактор Виллебранда) в отличие от группы ИМОКА. Кроме того, в обеих группах: и «истинного» и «неклассифицированного» ИМБОКА, и ИМОКА - значимо увеличен размер и гранулярность тромбоцита после активации, значимо снижено количество фосфатидилсерин-положительных (прокоагулянтных) тромбоцитов и выброс плотных гранул после активации относительно группы здоровых добровольцев. У группы ИМОКА снижен р-селектин (выброс альфа-гранул), как в покое, так и при активации относительно группы здоровых добровольцев (Рисунок 30).

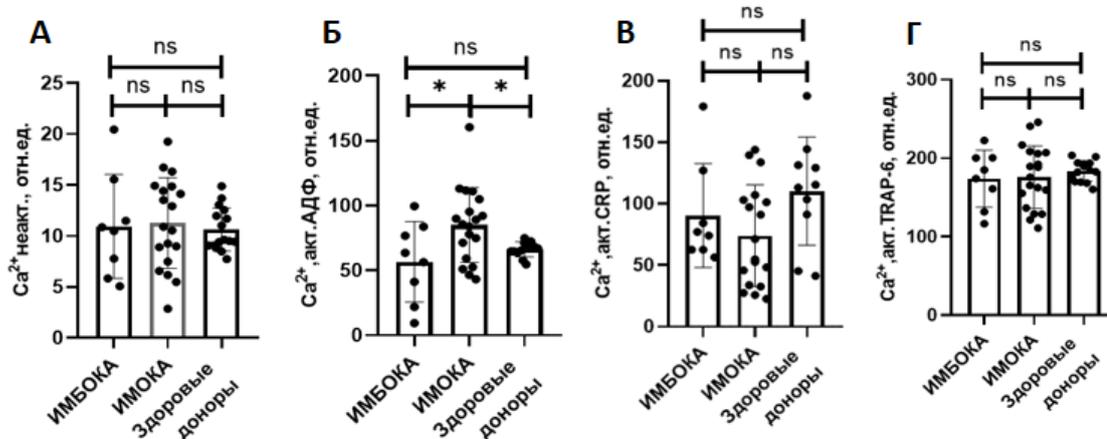


Рисунок 29 – Проточная цитометрия на цитофлуориметре BD FACS Canto II для изучения кальциевой сигнализации: кинетика тромбоцита в течении 10 мин после активации тромбоцитов АДФ, CRP либо TRAP-6. Кальциевая сигнализация исследовалась при помощи загрузки тромбоцитов Fura-red. Сравнение показателей между группами проводилось с помощью критерия Манна-Уитни: n.s.- не значимое отличие, *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

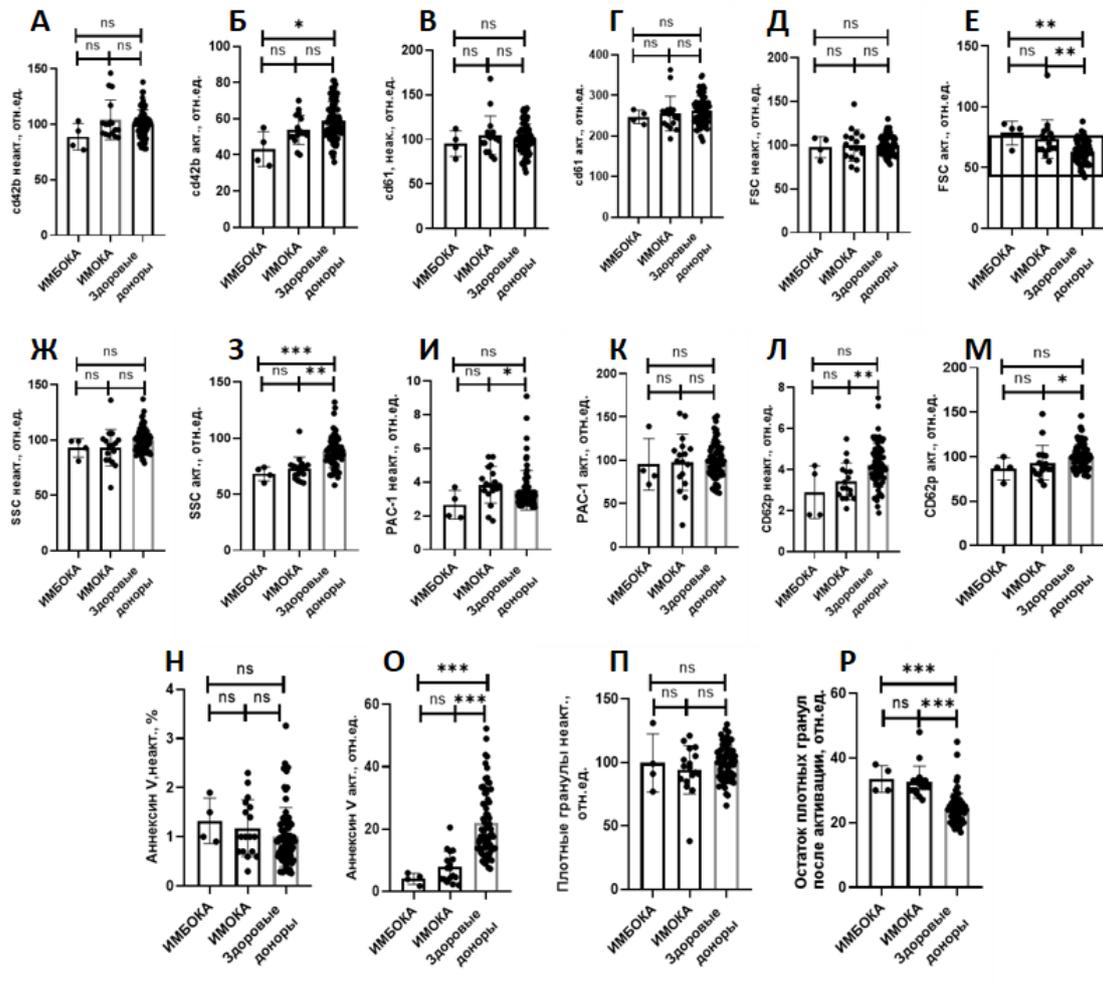


Рисунок 30 – Проточная цитометрия на цитофлуориметре NovoCute по протоколу теста ФАТ (в покое и после активации тромбоцитов CRP и TRAP-6). Измеряемые в тесте параметры и флуоресцентные метки для их анализа: P-селектин - CD62P-Alexa647, уровень гликопротеина IIb/IIIa - CD61-PE, уровень активированного гликопротеина IIb/IIIa - PAC1-FITC, уровень гликопротеина Ib - CD42b-PE, FSC – прямое светорассеяние, определяющее размер тромбоцитов. SSC- боковое светорассеяние, определяющее гранулярность тромбоцитов. Сравнение показателей между группами проводилось с помощью критерия Манна-Уитни: n.s.- не значимое отличие, *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; * - $p < 0,001$.**

3.3.3 Изучение степени активности тромбоцитов на фоне антитромбоцитарной терапии и потребности в ее коррекции на основании результатов теста VerifyNow у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий

При анализе степени активности тромбоцитов на фоне ацетилсалициловой кислоты по данным клинического теста VerifyNowASA не было выявлено различий между группами пациентов с «истинным» и «неклассифицированным» ИМБОКА и ИМОКА, результаты теста составили 423,5[386,5-500,5] и 444,0[376,0-508,0] Aspirin Reactive Units (ARU), соответственно, при $p=0,970$. По данным этого же теста было установлено увеличенное светопропускание в единицах ARU более 550, наблюдалось у 2 пациентов (8,3%) в группе «истинного» и «неклассифицированного» ИМБОКА, что было выше частоты выявления отсутствия ответа на стандартные низкие дозы АСК, чем в группе ИМОКА, в которой таких пациентов выявлено не было, однако данные различия были статистически не значимы ($p=0,209$).

При анализе степени активности тромбоцитов на фоне ингибитора P2Y12 по данным клинического теста VerifyNowP2Y12 было выявлено, что в группе пациентов с «истинным» и «неклассифицированным» ИМБОКА значения теста достоверно выше, чем в группе ИМОКА, и составляют 164,0[125,5-188,5] и 96,0[76,0-137,0] P2Y12 Reactive Units (PRU), соответственно, $p < 0,001$. По данным этого же теста было установлено увеличенное светопропускание в единицах PRU более 208, наблюдалось у 1 пациента (4,2%) в группе «истинного» и «неклассифицированного» ИМБОКА, что выше частоты выявления ВОРТ на фоне приема ингибитора P2Y12, чем в группе ИМОКА, в которой таких пациентов выявлено не было, однако данные различия были статистически не значимы ($p=0,381$). По данным этого же теста было установлено уменьшенное светопропускание в единицах PRU менее 85, наблюдалось у 5 пациентов (27,8%) в группе ИМОКА, что достоверно выше частоты выявления низкой реактивности тромбоцитов на фоне приема ингибитора P2Y12, чем в группе «истинного» и «неклассифицированного» ИМБОКА, в которой таких пациентов выявлено не было ($p=0,006$).

3.3.4 Изучение состояния плазменного звена гемостаза на основании результатов интегрального теста «Тромбодинамика» у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий

При анализе данных интегрального теста свертывания с помощью регистратора «Тромбодинамика» было получено, что в обеих группах и у «истинного» и «неклассифицированного» ИМБОКА, и у ИМОКА значимо снижены размер сгустка и скорости (начальная и стационарная), у группы ИМОКА значимо увеличено время образования сгустка, при этом плотность сгустка в группе пациентов с «истинным» и «неклассифицированным»

ИМБОКА была ниже. Однако данные значения не выходили за границы референсных значений, и у всех пациентов регистрировалась нормокоагуляция (Рисунок 31).

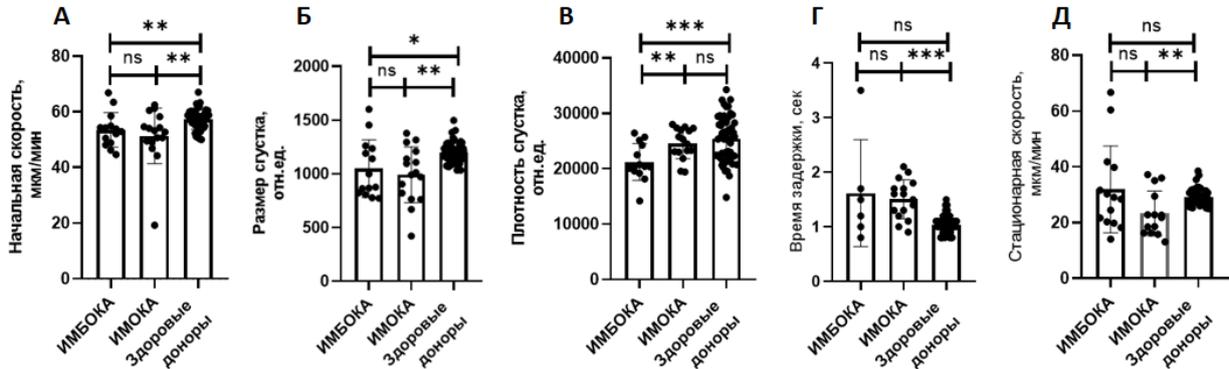


Рисунок 31 – Тромбодинамика. В плазме крови при анализе данных интегрального теста свертывания с помощью регистратора «Тромбодинамика» показатели начальной скорости роста сгустка (измеряется в мкм/мин), размер сгустка (измеряется в относительных единицах) снижены по отношению к группе здоровых добровольцев. Показатель плотности сгустка (измеряется в относительных единицах) в группе пациентов «истинного» и «неклассифицированного» ИМБОКА ниже относительно группы пациентов с ИМОКА и группы здоровых добровольцев. Время задержки роста сгустка было значимо повышено в группе ИМОКА относительно группы здоровых добровольцев. Сравнение показателей между группами проводилось с помощью критерия Манна-Уитни: n.s.- не значимое отличие, *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на успехи современной кардиологии, ИМБОКА остается крайне актуальной проблемой повседневной клинической практики врачей ввиду больших диагностических и терапевтических трудностей. В последние десятилетия многие лабораторные, инструментальные методы диагностики и лекарственные препараты стали доступнее, несмотря на это большая часть больных с рабочим диагнозом ИМБОКА так и не получает окончательный диагноз и соответствующую ему терапию. Повышенный исследовательский интерес отводится проблемам антитромботической терапии у пациентов с обструктивной ИБС, при этом в случае доказанной природы необструктивной ИБС схемы, продолжительность антитромботической терапии остаются неизученными, а состояние системы гемостаза у пациентов с необструктивной ИБС представляет собой фундаментальную нерешенную задачу современной кардиологии. В данном аспекте выполненное исследование несомненно актуально и является первым в РФ и одним из первых в мире по изучению пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА и системы гемостаза в реальной клинической практике.

В представленной работе проведено исследование частоты и клинико-демографических ассоциаций у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА у 151 пациента, госпитализированных с ОКС. Установлено, что 3,6% пациентов больных соответствуют критериям диагностики для установления рабочего диагноза ИМБОКА. Средняя распространенность ИМБОКА в мире составляет около 6%, так по данным национальных регистров распространенность ИМБОКА в Соединенных Штатах Америки составляет 6,2%, в Канаде 5,7%, в Италии 2,1%, в Нидерландах 5,2%, в Южной Корее 4,5%, в Китае 6,3% [23, 71, 87, 139, 142, 164]. В Российской Федерации по данным регистра РЕКОРД-3 доля пациентов с ИМБОКА составила 4,6% [11], по данным локальных одноцентровых регистров – частота ИМБОКА в ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова составила 4,6% [37], по данным регистра ОКС по Краснодарскому краю – 5,7% [6], по данным локального регистра в КБ им. В.В. Виноградова – 10,3% [20, 21], что в целом согласуется с полученными нами данными. Тем не менее нами установлена более низкая частота выявления рабочего диагноза ИМБОКА по сравнению с ранее опубликованными работами, что может быть связано с проспективным включением пациентов, четко соответствующих критериям рабочего диагноза ИМБОКА и исключены альтернативные диагнозы (в том числе ИМ второго типа), а не ретроспективный анализ баз данных, выполненной КАГ у пациентов с ИМ.

Известен факт, что по сравнению с пациентами с ИМОКА пациенты с ИМБОКА моложе и среди них частота женщин выше. В исследовании R.E. Konst et al. средний возраст больных с ИМБОКА составил 54 года, при этом только 43% пациентов были мужского пола [111]. В систематическом обзоре S. Pasupathy et al. в 2015 году, где анализировались данные 5322 пациентов с ИМБОКА, было показано, что средний возраст пациентов с ИМБОКА составил 55

лет, при этом количество женщин было достоверно выше, чем в группе пациентов с ИМОКА (43% против 24 %, $p < 0,01$) [154]. По результатам метаанализа, выполненного в 2023 г. N. Mileva et al., где анализировались данные 3624 пациентов, средний возраст составил $54,1 \pm 5,1$ года, 56% пациентов были мужского пола [133]. В проведенном исследовании выявлена достоверно более высокая частота женского пола среди пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА по сравнению с пациентами с диагнозом ИМОКА (58% против 36%, $p < 0,001$) и достоверно более низкий возраст ($64,1 \pm 13,0$ года против $67,2 \pm 13,1$ года ($p = 0,013$)). Таким образом, полученные данные соответствуют общемировым по соотношению мужского и женского пола, однако возраст пациентов в исследуемой популяции несколько старше. При этом по данным многоцентрового регистра РЕКОРД-3 [11], опубликованного в 2017 году частота женского пола составила 36%, а средний возраст достоверно был ниже, чем в группе ИМОКА ($p = 0,02$) и составил 58 лет; в другом российском исследовании средний возраст больных был 62 года, 43,5% пациентов были мужского пола [8]; по данным Фоминой О.А. с соавторами различий по половозрастному составу между группами выявлено не было, средний возраст составил в обеих группах 58 лет, количество мужчин в обеих группах было 58% [16]; по данным Хоанг Ч.Х. с соавторами 50% пациентов были мужского пола, медиана возраста составила 61 год без статистически значимых различий по сравнению с группой ИМОКА [21]. Таким образом, полученные данные соответствуют мировым по соотношению мужчин и женщин, но противоречат российским крупным и локальным регистрам, что вероятно, также связано с проспективным характером исследования и соответствия критериям диагностики. В отношении возраста больных данные соответствуют российским источникам, которые несколько старше мировых. Сложно интерпретировать с чем связан более старший возраст российской популяции, вероятно эти данные необходимо проверить проведением общенационального регистра.

По данным литературных источников известно, что пациенты с ИМБОКА реже страдают СД, АГ и дислипидемией [157, 174]. Однако, по результатам ранее проведенных исследований на российской популяции эти данные не воспроизводились [8, 11, 16, 21] и до этого исследования значимых различий по факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний выявлено не было. В представленной работе было установлено, что у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА была достоверно ниже частота табакокурения, ХОБЛ, ФП, реже встречались АГ, СД, СН, перенесенный ИМ в анамнезе и ЧКВ в анамнезе, был ниже индекс коморбидности Чарльсон, но чаще встречались аутоиммунные заболевания, что полностью согласуется с литературными источниками и исключает факт «особенных факторов риска» для российской популяции.

При анализе клинических симптомов и признаков описано, что «классические» боли в груди чаще отмечаются у пациентов с ИМОКА чем с ИМБОКА: 89,7% против 54,2% ($p < 0,01$); одышка встречается одинаково часто: 2,9% и 8,3% больных ($p > 0,05$) соответственно. У

пациентов с ИМБОКА значительно чаще выявляются так называемые неспецифические симптомы - головокружение, головная боль, общая слабость, сердцебиение: 7,4 % против 37,5 % ($p < 0,01$) соответственно [17]. В проведенном исследовании у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА достоверно чаще наблюдались одышка и выраженная слабость, чем в группе пациентов с ИМОКА, характер и частота болевого синдрома между группами не различались, что не совсем соответствует данным зарубежной литературы, при этом в российском регистре РЕКОРД-3 ангинозные боли, одышка/удушье, слабость, синкопе, тошнота/рвота встречались одинаково часто среди пациентов с ИМОКА и ИМБОКА ($p > 0,05$). Результаты проведенного исследования соответствуют результатам российского регистра РЕКОРД-3, возможно их также необходимо проверить проведением общенационального регистра, однако авторы проведенного исследования больше склоняются к «специфическому» описанию жалоб у пациентов в РФ, обусловленное привычками и менталитетом.

В опубликованных источниках у трети пациентов с ИМБОКА на ЭКГ регистрируется подъем сегмента ST [182]. Аналогичные данные были получены в проведенном исследовании, элевация сегмента ST на ЭКГ достоверно чаще встречалась у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА по сравнению с пациентами с ИМОКА. Тем не менее стоит учитывать, что во время проведения исследования клиническая база, в которой осуществлялся набор больных, не попала в новую организованную Департаментов Здравоохранения города Москвы «шоковую сеть» и перестала осуществлять прием пациентов с направительным диагнозом «Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST на ЭКГ». При этом другие ишемические изменения на ЭКГ, а именно депрессия сегмента ST и инверсия зубца T чаще встречались у пациентов в группе ИМОКА. По данным исследования VIRGO в группе ИМБОКА отмечался меньший объем поражения миокарда по результатам ЭхоКГ [174], в проведенном исследовании было выявлено, что у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА достоверно реже встречались зоны нарушения локальной сократимости, чем у пациентов с диагнозом ИМОКА и ФВ ЛЖ была достоверно выше в группе пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА по сравнению с пациентами с диагнозом ИМОКА. В том же исследовании VIRGO отмечался более низкий уровень тропонина в группе пациентов с ИМБОКА, что полностью подтверждают данные выполненного исследования.

Частота развития осложнений по единичным публикациям у пациентов с ИМБОКА значимо не отличалась от пациентов с классическим ИМ, особенно в отношении сердечной недостаточности, как в предыдущих российских источниках [11], так и в зарубежных [174]. В наблюдаемой группе были получены другие данные: частота развития острой сердечной недостаточности была достоверно ниже по сравнению с пациентами в группе ИМОКА (3,3% ($n=5$) против 8,9% ($n=359$), $p=0,026$, что в целом более патогенетически обосновано и логично. Для данного факта также может быть несколько причин, одной из которых является отсутствие

международного/общенационального проспективного регистра, также возможно значимую роль играет еще тот факт, что исследовательский центр специализируется на пациентах с сердечной недостаточностью и имеет не только большой опыт в выявлении клинических признаков застоя, но и различные технологические возможности, как лабораторные и инструментальные.

Несмотря на то, что у пациентов с ИМБОКА отсутствует выраженный атеросклероз в коронарных артериях и предполагается низкий суммарный сердечно-сосудистый риск, тем не менее считать данное состояние с благоприятным течением нельзя. По данным одних литературных источников жесткие конечные точки, такие как смерть и повторный инфаркт миокарда, встречаются чаще в группе ИМБОКА по сравнению с группой ИМОКА [158], по данным других, с одинаковой частотой [105], в то время, как большинство исследований и регистров сообщают о лучшем прогнозе в группе ИМБОКА по сравнению с группой ИМОКА [32, 89, 116, 157, 174], но с худшей выживаемостью по сравнению со сопоставимыми по полу и возрасту здоровыми людьми [32, 89, 116, 157, 174]. В выполненном исследовании частота госпитальной и годичной летальности, а также ре-госпитализаций по любому поводу была ниже в группе пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА, чем в группе пациентов с ИМОКА, однако данные различия были недостоверны, вероятно, на это не хватило мощности исследования.

В части работы, посвященной МРТ сердца, были получены интересные результаты: структура выявляемых паттернов отличалась от результатов предыдущих исследований, как российских, так и зарубежных [8, 90, 111, 133]: частота ишемического паттерна была ниже, частота неишемического паттерна примерно совпадала, и частота отсутствия любых паттернов была значительно выше. Такая высокая частота отсутствия выявления характерных паттернов в текущем исследовании по сравнению с данными литературы, несмотря на жесткие критерии отбора в исследование, подтолкнула авторов к детальному анализу данной группы с выявлением возможных дополнительных причин поражения миокарда. До этого традиционно в исследованиях, посвященных роли МРТ сердца в плане обследования пациентов с ИМБОКА большое внимание уделялось частоте реклассификации после проведения обследования, а также прогностическому значению выявляемых паттернов контрастирования, однако, учитывая различную частоту выявления специфических паттернов от исследования к исследованию, интерес представляет характеристика каждой группы, в том числе у которой изменения на МРТ не выявлены. Другими словами, определение клинического «характерного портрета» представляется очень важным инструментом в процессе обследования пациента с ИМБОКА, в том числе при решении вопроса о необходимости проведения МРТ сердца, по аналогии с предтестовой вероятностью для диагностики стабильной ИБС. Исследований по изучению особенностей характеристики каждой группы (с ишемическим паттерном, с неишемическим паттерном, без изменений) немногочисленны, так в небольшом российском исследовании [111]

есть единственное упоминание о том, что в группе «истинного» ИМБОКА выявлялись достоверно большие значения уровня тропонина, чем в группе с неишемическим паттерном. В проведенном исследовании было получено, что пациенты с ишемическим паттерном имели традиционные факторы риска – мужской пол, высокий уровень АД на момент госпитализации, характеризовались более обширным поражением миокарда: выраженным повышением кардиоспецифических ферментов и снижением фракции выброса левого желудочка, а пациенты с неишемическим паттерном характеризовались наличием лабораторно-воспалительного синдрома и более частым количеством осложнений во время госпитализации.

Однако, наибольший интерес представляла группа пациентов, у которых изменения в миокарде выявлены не были – это были преимущественно женщины с совсем незначительным уровнем повышения тропонина. По данным литературы хорошо известно, что именно женщины чаще имеют поражение микроваскулярного русла, таким образом возможно именно в такой когорте пациентов или необходимо проведение исследования в условиях стресса с возможностью оценки микроциркуляции или эмпирическое назначение антиишемических препаратов, улучшающих микроциркуляцию, потому что выполнение МРТ-исследования сердца без проведения стресс-теста часто оказывается недиагностическим, причем вторая стратегия, возможно, более экономически целесообразна.

В части работы, в которой изучались особенности состояния системы гемостаза, полученные результаты на взгляд авторов исследования имеют большое значение. Гипотеза о тромбоцитарно-эритроцитарном сгустке, который может быть причиной развития ИМБОКА, как это описано у пациентов с тромбоцитозом [29] в текущем исследовании не подтвердилась, отличий в количестве тромбоцитов от группы пациентов с классическим ИМ, как об этом ранее репортировали российские исследования [2], выявлено не было. Тромбоциты и рутинные морфологические характеристики тромбоцитов (средний объем тромбоцитов, ширина распределения тромбоцитов по объему) в группах не различались и ранее не были изучены.

Исследование функции тромбоцитов является первым в своем роде, методы СТА, ФАТ и оценка кальциевой сигнализации ранее не изучались в этой группе пациентов. По данным исследования (популяция Фремингемского исследования) [163], так называемые «гиперреактивные тромбоциты» (те, у которых была выявлена повышенная агрегация при стимуляции АДФ в концентрации 1,0 мкмоль/л) значимо ассоциировались с развитием ишемического инсульта. В проведенном исследовании по данным СТА был получен профиль тромбоцитов со сниженным образованием агрегатов по отношению к норме, который можно было бы объяснить тем, что у пациентов была заингибирована вторичная активация тромбоцитов ацетилсалициловой кислотой (АСК): все пациенты получили на догоспитальном этапе нагрузочную дозу АСК 250 мг, так как были доставлены в стационар с направительным

диагнозом «острый коронарный синдром». При этом также были выявлены межгрупповые различия: при стимуляции рецепторов P2Y₁₂ (активатором АДФ в различных концентрациях) в группе ИМБОКА ответ был ниже, чем в группе ИМОКА, а при стимуляции коллагеном (рецепторы адгезии интегрин $\alpha 2\beta 1$ и гликопротеиновый рецептор VI) ответ, наоборот, был ниже в группе ИМОКА. Таким образом, в группе пациентов с ИМБОКА агрегация была снижена относительно группы ИМОКА, на фоне стимуляции АДФ как в исследовании Puurunen [163], что потенциально определяет худший прогноз и частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с обструктивным атеросклерозом коронарных артерий.

В исследовании Lee активность тромбоцитов оценивали по поверхностной экспрессии P-селектина, PAC-1 и тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов (PMAs) с помощью проточной цитометрии у пациентов с ИМБОКА и ИМОКА: количество тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов было значительно выше и в группе пациентов ИМБОКА ($M \pm SD, 27,3 \pm 2,6$), и в группе пациентов с ИМОКА ($29,7 \pm 3$) по сравнению с контрольной группой ($19 \pm 1,4, p=0,027$ и $p=0,005$, соответственно). Количество тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов при поступлении значимо коррелировали с показателями психологического стресса ($R=0,412, p=0,009$) и со временем снижались в группе пациентов с ИМОКА ($p=0,006$), а у женщин в группе пациентов с ИМБОКА оставались повышенными ($p=0,49$). В этом же исследовании значимых различий в других маркерах активности тромбоцитов (P-селектин и PAC-1) между группами ИМБОКА, ИМОКА и группой контроля выявлено не было. На основании чего авторы сделали заключение, что тромбоцитарно-моноцитарные агрегаты повышаются остро как в группе пациентов ИМБОКА, так и в группе пациентов с ИМОКА и связаны с психологическим стрессом, однако повышение тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов сохраняется в течение длительного времени только в группе пациентов ИМБОКА, но не ИМОКА. Перекрестное взаимодействие между тромбоцитами и моноцитами является важнейшим механизмом, связывающим тромбоз и воспаление. Таким образом, полученный результат указывает на потенциальное различие в патофизиологии ИМБОКА и ИМОКА [119]. В выполненном исследовании по данным проточной цитометрии (по протоколу ФАТ) было обнаружено, что в группе пациентов ИМБОКА значимо снижена активация гликопротеина Ib (адгезия к повреждению через фактор Виллебранда) в отличие от группы ИМОКА. Эти данные могут свидетельствовать о более сильном ответе тромбоцитов на активацию в группе ИМОКА и их способность к агрегации. Полученные данные об увеличении размера тромбоцита после активации, снижение p-селектина, как в покое, так и после активации, снижение количества прокоагулянтных PS⁺тромбоцитов и выброс плотных гранул после активации в обеих группах не различались. Высвобождение кальция в ответ на АДФ в группе ИМБОКА было слабее, чем в группе ИМОКА, то есть по отношению к группе ИМОКА активность тромбоцитов в группе ИМБОКА была снижена.

В качестве одной из возможных причин ИМБОКА в предыдущих исследованиях и обзорах постулировалось наличие тромбофилии, приводящие к повышенной склонности к внутрисосудистому образованию тромбов [23, 65]. В исследовании Maiwald с соавторами в группах ИМБОКА и ИМОКА состояние системы гемостаза изучалось интегральным тестом оценки гемостаза – тестом генерации тромбина, в этом исследовании было показано, что результаты данного теста были схожи в группе ИМБОКА и ИМОКА и были значимо выше, чем в группе здоровых добровольцев. Несмотря на то, что интерпретация результатов исследования была затруднена небольшим размером выборки, тем не менее это было первое исследование, где было показаны особенности состояния гемостаза у таких пациентов [119]. В исследовании Pasupathy также изучался гемостаз в группах ИМБОКА и ИМОКА при помощи теста генерации тромбина, и в нем было показано отсутствие различий по основным показателям теста (включая эндогенный тромбиновый потенциал, пик образования тромбина, время задержки роста сгустка, время до образования пика и индекс скорости) между группами, и кроме того в этом же исследовании было показано отсутствие различий в частоте обнаружения врожденных и приобретенных тромбофилий и значения результатов D-димера [153]. В проведенном исследовании впервые был использован другой интегральный тест для оценки гемостаза – тест тромбодинамики. При анализе данных теста было получено, что в обеих группах (ИМБОКА и ИМОКА) значимо снижены размеры сгустка, скорость его образования (как начальная, так и стационарная), при этом в группе пациентов с ИМБОКА плотность сгустка ниже относительно группы ИМОКА. Тем не менее полученные значения не выходили за пределы референсных интервалов, таким образом, у всех пациентов регистрировалась нормокоагуляция. Потенциальным объяснением такого результата может быть то, что у пациентов с ИМБОКА происходит небольшой разрыв атеросклеротической бляшки, который не выявляется по данным коронарной ангиографии, и он может быть причиной атеротромбоза, приводящего к обструкции коронарной артерии. Такие нарушения практически невозможно обнаружить по данным интегральных тестов оценки гемостаза (теста генерации тромбина, тест тромбодинамика). Потенциальная роль такого механизма развития ИМБОКА была описана в исследовании Reynolds с соавторами, где у 16 из 42 пациентов, которым выполнялось внутрисосудистое ультразвуковое исследование во время ангиографии, был выявлен разрыв бляшки [127].

Повышенный уровень фибриногена в плазме крови вне зависимости от причины может вызывать состояние гиперкоагуляции, которое влияет на степень и продолжительность формирования тромба при атеротромбозе, есть данные о том, что уровень фибриногена может быть связан с риском развития инфаркта миокарда [168]. В исследовании Pasupathy было выявлено незначительное повышение фибриногена в группе ИМБОКА и ИМОКА, при этом различий между группами в уровне D-димера в этом же исследовании выявлено не было, хотя

известно, что D-димер свидетельствует о продолжающемся образовании и лизисе тромба и о том, что у пациентов с инфарктом миокарда повышена фибринолитическая активность в течение нескольких недель. В исследовании Воробьевой Д. А. с соавторами положительный D-димер определялся у 4 (25%) пациентов с ИМБОКА и не определялся в группе ИМОКА ($p=0,020$) [2]. В данном исследовании значимых различий по уровню D-димера выявлено не было.

Различия в состоянии системы гемостаза и патогенетических механизмов у пациентов с ИМБОКА и ИМОКА должны были бы обеспечить различия в схемах и длительности антитромботической терапии, в то же время данных об эффективности и безопасности антитромбоцитарной терапии в каждой группе, которые входят в общее понятие «ИМБОКА» предельно мало. Пациенты с доказанным «истинным» ИМБОКА интуитивно кажется, что должны были бы получать двойную антитромбоцитарную терапию с «мощным» ингибитором P2Y₁₂-рецепторов, как пациенты с атеротромбозом (то есть попадающих под определение «острого коронарного синдрома»), однако это не так, никаких убедительных данных демонстрирующих положительный эффект двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с ИМБОКА, даже при доказанном ишемическом генезе, в настоящее время нет. Так в реальной клинической практике пациенты с ИМБОКА получают или двойную антитромбоцитарную терапию с клопидогрелом или монотерапию АСК, это решение остается на усмотрение врача. В то же время частота развития ВОРТ, как на фоне клопидогрела, так и АСК, очень высокая [60, 92, 107, 149, 176], а в определенных группах пациентов эксперты рекомендуют оценивать эффективность клопидогрела и АСК с помощью тестирования функции тромбоцитов, специальными одобренными стандартизованными для этого тестами [180]. Одним из таких тестов является прикроватная тест-система VerifyNow. Выполненном исследовании по данным этого теста было установлено увеличенное светопропускание в единицах ARU более 550 (эффективность АСК), наблюдалось чаще в группе «истинного» и «неклассифицированного» ИМБОКА, чем в группе ИМОКА, без статистической достоверности, аналогичные результаты были получены и для PRU (эффективность ингибиторов P2Y₁₂). Наиболее вероятно данные различия были случайны, однако полученный результат свидетельствует о достаточно высокой частоте отсутствия ответа на стандартные низкие дозы АСК и клопидогрела, если даже при небольшой выборке, были зафиксированы такие случаи. В то же время уменьшенное светопропускание в единицах PRU менее 85 очень часто (почти у трети пациентов) наблюдалось в группе ИМОКА, и не наблюдалось в группе «истинного» и «неклассифицированного» ИМБОКА, данные различия были достоверны ($p=0,006$), что объясняется назначением «мощных» ингибиторов P2Y₁₂. Таким образом, учитывая, полученные данные, вероятно целесообразно именно в группе «истинного» ИМБОКА выполнять тестирование функции тромбоцитов для оценки эффективности терапии.

У пациентов с ИМБОКА помимо диагностических сложностей, большие трудности вызывает выбор антитромбоцитарных препаратов и режим их назначения. В будущем необходимо проведение рандомизированных клинических исследований по изучению эффективности лекарственных препаратов, влияющих на прогноз, схем и продолжительности антитромботической терапии, которая должна отличаться от пациентов с классическим ИМ, а также возможно именно данная группа требует мониторинга эффективности антитромбоцитарной терапии тестированием функции тромбоцитов.

ВЫВОДЫ

1. По данным локального регистра 2019–2023 гг. Университетской клинической больницы имени В. В. Виноградова распространенность пациентов с рабочим диагнозом «ИМБОКА» составила 3,6 % от всех пациентов, госпитализированных с ИМ. Пациенты с рабочим диагнозом «ИМБОКА» отличаются достоверно более молодым возрастом, женским полом, меньшей коморбидностью. Для пациентов с рабочим диагнозом «ИМБОКА» характерен достоверно более низкий риск смерти, ишемический и геморрагический риск.

2. У пациентов с рабочим диагнозом «ИМБОКА» частота выявления ишемического паттерна по данным МРТ с отсроченным контрастированием составила 17% (n=6), неишемического паттерна 30% (n=10), отсутствия изменений - 53% (n=18). Ишемический паттерн был ассоциирован с традиционными факторами риска (мужским полом, более высоким уровнем АД) и более выраженным поражением миокарда левого желудочка (сниженной ФВ ЛЖ). Неишемический паттерн характеризовался выраженным лабораторно-воспалительным синдромом, элевацией сегмента ST на ЭКГ и частыми осложнениями во время госпитализации. Пациенты, у которых не зарегистрированы изменения в миокарде, являлись преимущественно женщинами с незначительным повышением уровня тропонина I.

3. У пациентов с истинным и неклассифицированным ИМБОКА при изучении состояния плазменного звена гемостаза методом тромбодинамики плотность сгустка была достоверно ниже, чем в группе ИМОКА. При этом пациенты из обеих групп (ИМБОКА и ИМОКА) демонстрировали нормокоагуляцию по данным теста.

4. У пациентов с истинным и неклассифицированным ИМБОКА при изучении состояния тромбоцитарного звена методами агрегометрии (СТА), проточной цитометрии (ФАТ, кальциевая сигнализация) активность тромбоцитов значимо не различалась между группами ИМБОКА и ИМОКА, при этом была несколько ниже в группе ИМБОКА, что может указывать на фенотип «усталых» (exhausted) тромбоцитов и свидетельствовать об их подактивации в кровотоке.

5. У пациентов с истинным и неклассифицированным ИМБОКА на фоне антитромбоцитарной терапии по сравнению с пациентами с ИМОКА по данным теста VerifyNowP2Y12 реактивность тромбоцитов была достоверно выше, по данным теста VerifyNowASA не различалась, при этом частота отсутствия ответа на стандартные низкие дозы АСК была недостоверно выше, а в группе ИМОКА достоверно выше регистрировалась частота низкой реактивности тромбоцитов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий для диагностики причин данного состояния, а также оценки прогноза следует выполнять МРТ сердца, при этом чувствительность данного метода может быть снижена в определенных группах (а именно у лиц женского пола с незначительным повышением тропонина) и возможно именно в этих группах целесообразно использование других диагностических и терапевтических стратегий.

2. Пациентам с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий патогенетически оправдано назначение менее мощной антитромбоцитарной терапии по сравнению с обструктивным инфарктом миокарда в связи с выявленными особенностями системы гемостаза.

3. Пациентам с «истинным» инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий может быть рекомендована оценка функции тромбоцитов в связи с выявленными случаями высокой остаточной реактивности тромбоцитов и резистентности к ацетилсалициловой кислоте из-за ограничения антитромбоцитарной терапии с одной стороны (по стандарту пациенты получают монотерапию или двойную антитромбоцитарную терапию с немогущим ингибитором P2Y12) и ведущей роли атеротромбоза с другой стороны.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- АДФ – аденозиндифосфат
- АКМП – аритмогенная кардиомиопатия
- АКШ – аортокоронарное шунтирование
- АлАТ - аланинаминотрансфераза
- АМР - Антагонисты минералокортикоидных рецепторов
- АМФ – аденозинмонофосфат
- АсАТ – аспаргатаминотрансфераза
- АСБ – атеросклеротическая бляшка
- АСК - ацетилсалициловая кислота
- АТФ – аденозинтрифосфат
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса
- БЛП - богатая лейкоцитами плазма
- БМКК - Блокаторы медленных кальциевых каналов
- БРА - Блокаторы рецепторов ангиотензина
- БТП - богатая тромбоцитами плазма
- ВОРТ - высокая остаточная реактивность тромбоцитов
- ВСУЗИ - внутрисосудистое ультразвуковое исследование
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
- ГП – гликопротеин
- ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия
- ДИ - доверительный интервал
- ДКМП - дилатационная кардиомиопатия
- ЗПА – заболевания периферических артерий
- иАПФ - Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИЛ-6 - интерлейкин-6
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИМБОКА – инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий

ИМбпST – инфаркт миокарда без подъёма сегмента ST
ИМОКА - инфаркт миокарда с обструкцией коронарных артерий
ИМпST – инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST
ИМТ – индекс массы тела
КАГ – коронарная ангиография
КДО – конечно диастолический объём
КДР – конечно диастолический размер
ЛЖ – левый желудочек
ЛКА – левая коронарная артерия
ЛП – левое предсердие
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
МНО - международное нормализованное отношение
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОКС – острый коронарный синдром
ОКТ - оптическая когерентная томография
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОП – оптическая плотность
ОПП – острое почечное повреждение
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ОСН - острая сердечная недостаточность
ОШ- отношение шансов
ПАТ - Endo-PAT2000
ПВ - протромбиновое время
ПТИ – протромбиновый индекс
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СДЛА – систолическое давление в лёгочной артерии
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СН – сердечная недостаточность
СРБ – С-реактивный белок
СТА - Световая трансмиссионная агрегометрия
ТВ – тромбиновое время
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФВ ПЖ – фракция выброса правого желудочка

ФНО- α - фактор некроза опухоли- α

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХС - холестерин

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭД - эндотелиальная дисфункция

ЭКГ – электрокардиография

ЭХО-КГ – эхокардиография

ЯБЖ – язвенная болезнь желудка.

АСОВА - Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries

ARU - Aspirin reactive units

СТІ - ингибитор кукурузного трипсина

FMD - flow mediated dilatation

MINOCA - myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries

NO - оксида азота

PMA_s - тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов

PRU - P2Y₁₂ Reactive Units

QCA - Quantitative Coronary Angiography

TRAP-6(thrombin related activated peptide – 6) – агонист PAR₁ рецептора

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверков, О.В. Дифференцированный подход в диагностике, формулировке диагноза, ведении больных и статистическом учете инфаркта миокарда 2 типа (согласованная позиция). / Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Васильева Е.Ю. и др. // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № (6). – С. 7-21.
2. Воробьева, Д.А. Сравнительный анализ протромботической активности у пациентов с инфарктом миокарда при необструктивном и обструктивном поражениях коронарных артерий. / Лугачева Ю.Г., Капилевич Н.А., Рябов В.В. // Российский кардиологический журнал. – 2021. – №26 (2). – С. 3939.
3. Дятлов, Н.В. Некоторые особенности патогенеза острого инфаркта миокарда при необструктивном поражении коронарных артерий. / Ю.В. Лыков, В.В. Желнов, Л.И. Дворецкий. – Текст (визуальный): непосредственный // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2017. – Т.22, № 3. – С. 260-265
4. Кобалава, Ж.Д. Фенотипы тромбоцитов и практические аспекты методов тестирования функции тромбоцитов в кардиологии. / Писарюк А.С., Филькова А.А., и др. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2023. – № 19 (6). – С. 614-628.
5. Космачева, Е.Д. Инфаркт миокарда без обструктивных изменений коронарных артерий: данные тотального регистра ОКС по Краснодарскому краю. / С.В. Кручинова, С.А. Рафф, В.А. Порханов. – Текст (визуальный): непосредственный // Неотложная Кардиология. – 2016. – № 4. – С. 3-10.
6. Кручинова, С.В. Сравнительный анализ демографических, анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных данных у пациентов с инфарктом миокарда с обструктивным поражением и без обструктивного поражения коронарных артерий. / Космачева Е.Д., Порханов В.А. // Сибирский Медицинский Журнал. – 2018. № 33 (4). – С. 69-75.
7. Пахтусов, Н. Н. Эндотелиальная дисфункция и воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца и необструктивным поражением коронарных артерий. / Юсупова А. О., Привалова Е. В., Хабарова Н. В., Беленков Ю. Н. // Кардиология. – 2021. – С. 52-58.
8. Першина, Е.С. Значение магнитно-резонансной томографии в диагностике инфаркта миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий. / Щекочихин Д.Ю., Шагинян Г.М., Шилова А.С., и др. // Терапевтический архив. – 2021. № 93 (4). – С. 376–380.
9. Рябов В. В. Неблагоприятные варианты генов метаболизма фолатов у пациентов с острым коронарным синдромом при необструктивном коронарном атеросклерозе. / Гомбоева

- С.Б., Лугачева Ю.Г. и др. // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 23 (10). – С. 33-42.
10. Рябов, В. В. Инфаркт миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза — актуальная проблема неотложной кардиологии. / Федорова С. Б., Вышлов Е. В. // Сибирский медицинский журнал. – 2018. – № 33 (4). – С. 10-18.
 11. Рябов, В.В. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у пациентов с необструктивным поражением коронарного русла: данные регистра РЕКОРД-3. / Сыркина А.Г., Белокопытова Н.В., и др. // Российский Кардиологический Журнал. – 2017. № 11 (151). – С. 15-21.
 12. Синицын, В.Е. Новые возможности диагностики некоронарогенных поражений миокарда: роль магнитно-резонансной томографии. / Стукалова О.В., Ларина О.М., Терновой С.К. // Креативная кардиология. – 2008. – №1. – С. 66-73
 13. Стукалова, О.В. Магнитно-резонансная томография сердца с отсроченным контрастированием – новый метод диагностики заболеваний сердца. Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2013. – № 3 (1). – С. 7-18
 14. Федорова, С. Б. Полиморфизмы генов факторов системы гемостаза у пациентов с невыраженными изменениями коронарных артерий при остром коронарном синдроме. / Кулагина И.В., Рябов В. В. // Кардиология. – 2019. – № 59 (10). – С. 14-22.
 15. Филькова, А.А. Обратимая агрегация тромбоцитов в присутствии ионов кальция: механизмы и потенциальная значимость. / Пантелеев М.А., Свешникова А.Н. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2019. – № 18 (3). – С. 120-129
 16. Фомина О.А., Сравнительная оценка клинического течения, медикаментозной терапии и исходов при инфаркте миокарда без обструктивного или с обструктивным поражением коронарных артерий. / Якушин, С.С. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17. № 1. – С. 56-61.
 17. Фомина Ольга Анатольевна. Клинические особенности, лекарственная терапия и прогноз больных с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – 2021.
 18. Фомина, О.А. Оценка функции эндотелия, эластичности сосудистой стенки и их влияния на годовой прогноз у больных с инфарктом миокарда при обструктивном и необструктивном поражении коронарных артерий. / С. Якушин. // Российский медико-биологический вестник. – 2021. – Т. 28 – № 4. – С. 488-496
 19. Фомина, О.А. Пациенты после перенесенного инфаркта миокарда при необструктивном и обструктивном поражении коронарных артерий: приверженность лечению и отдаленный

- прогноз. / Переверзева К.Г., Якушин С.С. // Профилактическая медицина. –2021. – №24 (7). – С. 70-76.
20. Хоанг, Х.Ч. Клинико-демографические характеристики, распространенность факторов риска и сопутствующих заболеваний у пациентов с инфарктом миокарда 2-го типа. / Китбалян А.А., Лазарев П.В., и др. // Вестник Российского Университета Дружбы Народов. – 2018. № 22 (2). – С. 148-158.
21. Хоанг, Ч.Х. Распространенность, клинические особенности, лечение и исходы у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий. / Майсков В.В., Мерай И.А., Кобалава Ж.Д. // Кардиология. – 2024. № 64 (7). – С. 56-63.
22. Шерашов, А.В. Инфаркт миокарда без признаков обструктивного атеросклероза коронарных артерий. / Шилова А.С., Першина Е.С., Щекочихин Д.Ю., Гиляров М.Ю. // Кардиология. – 2020. - № 60 (3). – С. 89-95.
23. Abdu, F.A. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) in Chinese patients: Clinical features, treatment and 1 year follow-up. / Liu L, Mohammed AQ, Luo Y, Xu S, et al. // Int J Cardiol. – 2019.Jul. 15. – Vol. 287. – P. 27-31.
24. Abdu, F.A. Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): A Review of the Current Position. / Mohammed AQ, Liu L, Xu Y, Che W. // Cardiology. – 2020. – Vol. 145 (9).
25. Abdu, FA. Effect of secondary prevention medication on the prognosis in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease. / LiuL, Mohammed AQ, Xu B, Yin G, XuS, et al. // Cardiovasc Pharmacol. – 2020. – Vol. 76. – P. 678-683.
26. Agewall, S. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. / Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A. et al. // Eur Heart J. – 2017. – Vol. 38. – P. 143-153.
27. Al-Kebsi, M. M. et al. Characteristics and risk factors of yemeni patients presenting with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA). Heart Views. – 2021. – Vol. 22. – P. 235-239.
28. Al-Motarreb, A. Epicardial coronary arteries in khat chewers presenting with myocardial infarction. / Shabana, A. et al. // Int. J. Vasc. Med. – 2013.
29. Alonge, S. MINOCA in a young patient with elevated platelet count. / Acone L, Toscano E, Mortara A. // Eur Heart J Suppl. – 2021. – Vol. 23. – P. 140-144.
30. Alpert, JS. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. / Thygesen K, Antman E, Bassand JP. // J Am Coll Cardiol. – 2000. – Vol. 36. – P. 959-969.

31. Ammirati, E. Registro Lombardo delle Miocarditi. Clinical presentation and outcome in a contemporary cohort of patients with acute myocarditis: multicenter lombardy registry. / Cipriani M, Moro C, Raineri C, Pini D, Sormani P, Mantovani R, Varrenti M, Pedrotti P, Conca C, et al; // *Circulation*. – 2018. – Vol. 138 (11).
32. Andersson, H.B. Long-term survival and causes of death in patients with ST-elevation acute coronary syndrome without obstructive coronary artery disease. / Pedersen F, Engstrom T, Helqvist S, Jensen M K . et al. // *Eur Heart J*. – 2018. – Vol. 39. – P. 102-110.
33. Anggrahini, D.W. Vascular endothelial cell-derived endothelin-1 mediates vascular inflammation and neointima formation following blood flow cessation. / Emoto N, Nakayama K, Widyantoro B, Adiarto S, Iwasa N et al. // *Cardiovascular Research*. – 2009. – Vol. 82 (1). – P. 143-151.
34. Antman, EM. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. / Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T. et al. // *JAMA*. – 2000 Aug 16. – Vol. 284 (7). – P. 835-842.
35. Bagi, Z. Microvascular responsiveness in obesity: implications for therapeutic intervention. / Feher A, Cassuto J. // *British Journal of Pharmacology*. – 2012. – Vol. 165 (3). – P. 544-560.
36. Baine, K.R. Population-level incidence and outcomes of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): insights from the Alberta contemporary acute coronary syndrome patients invasive treatment strategies (COAPT) study. / Welsh RC, Alemayehu W, Westerhout CM, Traboulsi D, et al. // *Int J Cardiol*. – 2018. – Vol. 264. – P. 12-17.
37. Baron, T. Type 2 myocardial infarction in clinical practice. / T. Baron, K. Hambraeus, J. Sundström, D. Erlinge, T. Jernberg, B. Lindahl, TOTAL-AMI study Group. // *Heart* – 2015. – T. 101 – № 2 – C. 101-106.
38. Barr, P. R. et al. Myocardial infarction without obstructive coronary artery disease is not a benign condition (ANZACS-QI 10). *Heart Lung Circ*. – 2018. – V. 27. – P. 165-174.
39. Bazzano, L.A. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: A meta-analysis of randomized controlled trials. / Reynolds, K., Holder, K.N., // *J. JAMA*. – 2006. – Vol. 296. – P. 2720-2726.
40. 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.
41. Beltrame, J.F. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. / Crea F., Kaski J.C., Ogawa H., Ong P., et al. // *Eur. Heart J*. – 2017. Vol. 38 (33). – P. 2565-2568.

42. Bender, S.B. Severe familial hypercholesterolemia impairs the regulation of coronary blood flow and oxygen supply during exercise. / de Beer VJ, Tharp DL, Bowles DK, Laughlin MH, Merkus D et al. // *Basic Research in Cardiology*. – 2016. – Vol. 111 (6). – P. 61.
43. Berezky, Z. Inherited thrombophilia and the risk of myocardial infarction: Current evidence and uncertainties. / Balogh,L., Bagoly,Z. // *Kardiol.Pol.* – 2019. – Vol. 77. – P. 419429.
44. Blindt, R. The significance of vasodilator-stimulated phosphoprotein for risk stratification of stent thrombosis. / Stellbrink K, de Taeye A, et al. // *Thromb Haemost.* – 2007. – Vol. 98. – P. 1329-1334.
45. Bogale, N. Optical coherence tomography (OCT) evaluation of intermediate coronary lesions in patients with NSTEMI. / Lempereur M, Sheikh I, Wood D, Saw J, Fung A. // *Cardiovascular Revascularization Medicine*. – 2016. – Vol.17 (2). – P. 113-118.
46. Bonetti, P.O. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. / Lerman LO, Lerman A. // *Arterioscler Thromb VascBiol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 168-175.
47. Borst, S.E. The Role of TNF- α in Insulin Resistance. *Endocrine*. – 2004. Vol. 23 (2-3). – P. 177-182.
48. Bossard, M. Antiplatelet therapy in patients with myocardial infarction without obstructive coronary artery disease. / Gao P,Boden W, Steg G, Tanguay J, Joyner C, et al. // *Heart*. – 2021. – Vol. 107. – P. 1739- 47.
49. Breet, N.J. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. / Van Werkum JW, Bouman HJ, et al. // *JAMA*. – 2010. – Vol. 303. – P. 754-762.
50. Budoff, MJ. Coronary calcium predicts events better with absolute calcium scores than age-sex-race/ethnicity percentiles: MESA (Multi Ethnic Study of Atherosclerosis). / Nasir K, McClelland RL, Detrano R, Wong N, Blumenthal RS, Kondos G, Kronmal RA. // *J Am Coll Cardiol*. – 2009. – Vol. 53. – P. 345-352.
51. 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.
52. Bugiardini, R. Endothelial Function Predicts Future Development of Coronary Artery Disease: A Study of Women with Chest Pain and Normal Coronary Angiograms. / Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109 (21). – P. 2518-2523.
53. Bugiardini, R. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. / Manfrini O, De Ferrari GM. // *Arch Intern Med*. – 2006. – Vol. 166. – P. 1391-1395.
54. Camici, P.G. Coronary microvascular dysfunction. / Crea F. // *N Engl J Med*. – 2007. – Vol. 356. – P. 830-840.

55. Charlson, ME. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. / Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. // *J Chronic Dis.* – 1987. – Vol. 40 (5). – P. 373-383.
56. Chaudhary, R. Gender differences in thrombogenicity among patients with angina and non-obstructive coronary artery disease. / A. Sukhi, R. Chaudhary, M. Jindal, A. Vyas, A. Rout, K. Bliden, U. Tantry, P. Gurbel. // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2019. – Vol. 48 (3). – P. 373-381.
57. Chrysant, S.G., The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: Amini review. *Expert Rev.* / Chrysant, G.S. // *Cardiovasc.* – 2018. – Vol. 16. – P. 559-565.
58. Ciliberti, G. Pharmacological therapy for the prevention of cardiovascular events in patients with myocardial infarction with non-obstructed coronary arteries (MINOCA): insights from a multicentre international registry. / Verdoia M, Merlo M, Zilio F, Vatrano M, Bianco F, et al. // *Int J Cardiol.* – 2021. – Vol. 327. – P. 9-14.
59. Ciliberti, G. Predictors of poor clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction and non-obstructed coronary arteries (MINOCA). / Coiro S, Tritto I, Benedetti M, Guerra F, et al. // *Int J Cardiol.* – 2018.Sep. 15. – Vol. 267. – P. 41-45.
60. Clavijo, LC. Prevalence of high on-treatment (aspirin and clopidogrel) platelet reactivity in patients with critical limb ischemia. / Al-Asady N, Dhillon A, et al. // *Cardiovasc Revasc Med.* – 2018. – Vol. 19 (5 Pt A). – P. 516-520.
61. Collet, J.P. Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation 2020. / Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL. // *Eur Heart J.* – 2021 Apr. – Vol. 42 (14). – P. 1289-1367.
62. Correia, L.C.L. Prognostic Value of TIMI Score versus GRACE Score in ST- segment Elevation Myocardial Infarction / L. C. L. Correia, G. Garcia, F. Kalil, F. Ferreira, M. Carvalhal, R. Oliveira, A. Silva, I. Vasconcelos, C. Henri, M. Noya - Rabelo // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2014. – T. 103 – No 2 – C. 98-106.
63. Cuisset, T. High post-treatment platelet reactivity is associated with a high incidence of myonecrosis after stenting for non-ST elevation acute coronary syndromes. / Frere C, Quilici J, et al. // *Thromb Haemost.* – 2007. – Vol. 97. – P. 282-287
64. Cuisset, T. Predictive values of post-treatment adenosine diphosphate-induced aggregation and vasodilator-stimulated phosphoprotein index for stent thrombosis after acute coronary syndrome in clopidogrel-treated patients. / Frere C, Quilici J, et al. // *Am J Cardiol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 1078-1082.

65. Da Costa, A. Long term prognosis of patients with myocardial infarction and normal coronary angiography: impact of inherited coagulation disorders. / Tardy B, Haouchette K, et al. // *Thromb Haemost.* – 2004. – Vol. 91 (2). – P. 388-393.
66. Dastidar, AG. Prognostic role of CMR and conventional risk factors in myocardial infarction with nonobstructed coronary arteries. / Baritussio A, De Garate E, Angelini GD, Dorman S, Strange J, et al. // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2019. – Vol. 12. – P. 1973-1982.
67. Debreceni, B., Why do homocysteine-lowering B vitamin and antioxidant E vitamin supplementations appear to be ineffective in the prevention of cardiovascular diseases? / Debreceni, L. // *Cardiovasc. Ther.* – 2012. – Vol. 30. – P. 227-233.
68. DeWood, M.A. Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction. / M. A. DeWood, W. F. Stifter, C. S. Simpson, J. Spores, G. S. Eugster, T. P. Judge, M. L. Hinnen. // *N Engl J Med* – 1986. – T. 315 – № 7 – C. 417-423.
69. DeWood, M.A. Prevalence of Total Coronary Occlusion during the Early Hours of Transmural Myocardial Infarction. / J. Spores, R. Notske, L. T. Mouser, R. Burroughs, M. S. Golden, H. T. Lang. // *N. Engl. J. Med.* – 1980. – T. 303 – № 16 – C. 897-902.
70. Di, Pino.A. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents. / DeFronzo RA. // *Endocrine Reviews.* – 2019. – Vol. 40 (6). – P. 1447-1467.
71. Diercks, D.B. 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). / W.F. Peacock, B.C. Hiestand et al. // *The American Journal of Cardiology.* – 2016. – Vol. 97, № 4. – P. 437– 442.
72. Dragoni, F. Thrombophilic screening in young patients (<40 years) with idiopathic ischemic stroke: A controlled study. / Chiarotti,F., Rosano, G., Simioni, P., Tormene, D.,et al. // *Thromb. Res.* – 2011. – Vol. 127. – P. 8590.
73. Dreyer, R. P. et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries as compared with myocardial infarction and obstructive coronary disease: outcomes in a Medicare population. *Eur. Heart J.* – 2020. – Vol. 41. – P. 870-878.
74. 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.
75. Eggers, K.M. Clinical and prognostic implications of C-reactive protein levels in myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries. / T. Baron, M. Hjort, A.M. Nordenskjöld, P. Tornvall, B. Lindahl. // *Clin. Cardiol.* – 2021. – Vol. 44 (7). – P. 1019-1027.

76. Eggers, K.M. Morbidity and cause-specific mortality in first-time myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries. / Hjort M, Baron T, Jernberg T, Nordenskjöld AM, Tornvall P, et al. // *J Intern Med.* – 2019 Apr. – Vol. 285 (4). – P. 419-428.
77. Eitel, I. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. / von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, Carbone I, et al. // *JAMA.* – 2011. – Vol. 306. – P. 277-286.
78. Eitel, I. Differential diagnosis of suspected apical ballooning syndrome using contrast-enhanced magnetic resonance imaging. / Behrendt F, Schindler K, Kivelitz D, Gutberlet M, et al. // *Eur Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 2651-2659.
79. Erbel, R. Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall study. / Möhlenkamp S, Moebus S, Schmermund A, Lehmann N, Stang A, Dragano N, Grönemeyer D, Seibel R, Kälsch H, et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 56. – P. 1397-1406.
80. Ferreira, V.M. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. / Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – Vol. 72. – P. 3158-3176.
81. Ford, T.J. Systemic microvascular dysfunction in microvascular and vasospastic angina. / Rocchiccioli P, Good R, McEntegart M, Eteiba H, Watkins S et al. // *European Heart Journal.* – 2018. – Vol. 39 (46). – P. 4086-4097.
82. Fox, KA. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). / Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, et al. // *BMJ.* – 2006. – Vol. 333 (7578). – P. 1091.
83. Frere, C. ADP-induced platelet aggregation and platelet reactivity index VASP are good predictive markers for clinical outcomes in non-ST elevation acute coronary syndrome. / Cuisset T, Quilici J, et al. // *Thromb Haemost.* – 2007. – Vol. 98. – C. 838-843.
84. Furchgott, R.F. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine / R.F. Furchgott, J.V. Zawadzki. // *Nature.* – 1980. – Vol. 288, № 5789. – P. 373-376.
85. Gasior, P. et al. Clinical characteristics, treatments, and outcomes of patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): results from a Multicenter National Registry. *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 2779.

86. Gast, K.B. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. / Tjeerdema N, Stijnen T, Smit JWA, Dekkers OM. // *PloS One*. – 2012. – Vol. 7 (12). – e52036.
87. Gehrie, E.R. 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. / H.R. Reynolds, A.Y. Chen et al. // *American Heart Journal*. – 2009. – Vol. 158. № 4. – P. 688-694.
88. Gerbaud, E. Cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. / Harcaut E, Coste P, Erickson M, Lederlin M, Labèque JN, Perron JM, et al. // *Int J Cardiovasc Imaging*. – 2012. – Vol. 28 (4). – P. 783-94.
89. Grodzinsky, A. Angina frequency after acute myocardial infarction in patients without obstructive coronary artery disease. / Arnold SV, Gosch K, Spertus JA, Foody JM, Beltrame J, et al. // *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. – 2015. Vol. 1. – P. 92-99.
90. Gross, H. Myocardial infarction without significant lesions of coronary arteries. / Sternberg, W.H. // *Arch Intern Med (Chic)*. – 1939. – Vol. 64. – P. 249-267.
91. Guagliumi, G. Mechanisms of atherothrombosis and vascular response to primary percutaneous coronary intervention in women versus men with acute myocardial infarction: results of the OCTAVIA study. / Capodanno D, Saia F et al. // *JACC Cardiovasc Interv*. – 2014. – Vol. 7. – P. 958-968.
92. Guirgis. Review of aspirin and clopidogrel resistance in peripheral arterial disease. / M. Thompson P, Jansen S. // *J Vasc Surg*. – 2017 Nov. – Vol. 66 (5). – P. 1576-1586
93. Gurbel, P.A. Platelet reactivity to adenosine diphosphate and long-term ischemic event occurrence following percutaneous coronary intervention: a potential antiplatelet therapeutic target. / Antonino MJ, Bliden KP, et al. // *Platelets*. – 2008. – Vol. 19. – P. 595-604.
94. Gutiérrez, E. Endothelial dysfunction Over the course of coronary artery disease. / Flammer AJ, Lerman LO, et al. // *EurHeartJ*. – 2013. – Vol. 34. – P. 3175-3181.
95. Halcox, J.P.J. Prognostic Value of Coronary Vascular Endothelial Dysfunction. / Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106 (6). – P. 653-658.
96. Herzog, B. The CMR pocket guide app. *Eur Heart J*. – 2017. – Vol. 38. – P. 386-387
97. Ibanez, B. 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). / James, S., Agewall, S., Antunes, M.J., et al. // *Eur. HeartJ.* – 2018. – Vol. 39. – P. 119-177.
98. Ignatova, AA. Flow cytometry for pediatric platelets. / Ponomarenko EA, Polokhov DM, et al. // *Platelets.* – 2019. – Vol. 30 (4). P. 428-437.
99. Imam, H. Impairment of platelet NO signalling in coronary artery spasm: role of hydrogen sulphide. / Nguyen TH, Stafford I, Liu S, Heresztyn T, Chirkov Y, et al. // *Br J Pharmacol.* – 2021. – Vol. 178. – P. 1639-1650.
100. Ishii, M. et al. Characteristics and in-hospital mortality of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease in super-aging society. *Int. J. Cardiol.* – 2020. – Vol. 301. – P. 108-113.
101. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: A major contributor to the global disease burden. *J. Thromb. Haemost.* – 2014. – Vol. 12. – P. 1580-1590.
102. Jager, J. Interleukin-1beta-induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression. / Grémeaux T, Cormont M, Le Marchand-Brustel Y, Tanti J-F. // *Endocrinology.* – 2007. – Vol. 148 (1). – P. 241-251.
103. Janosi, A. et al. Myocardial infarction without obstructive coronary artery disease (MINOCA) — prevalence and prognosis [Hungarian]. *Orv. Hetil.* – 2019. – Vol. 160. – P. 1791-1797.
104. Judkins M.P. Percutaneous transfemoral selective coronary arteriography. *Radiol. Clin. North Am.* – 1968. – Vol. 6. – № 3. – P. 467-492.
105. Kang, W.Y. Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe?. / Jeong MH, Ahn YK, Kim JH, Chae SC, et al. // *Int J Cardiol.* – 2011. – Vol. 146. – P. 207-212.
106. Kardasz, I. Myocardial infarction with normal coronary arteries: A conundrum with multiple aetiologies and variable prognosis: An update. / DeCaterina, R. // *J. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 261. – P. 330-348.
107. Kasmeridis, C. Aspirin and aspirin resistance in coronary artery disease. / Apostolakis S, Lip GY. // *Curr Opin Pharmacol.* – 2013 Apr. – Vol. 13 (2). – P. 242-250.
108. Kawecki, D. Diagnostic Contribution of Cardiac Magnetic Resonance in Patients with Acute Coronary Syndrome and Culprit-Free Angiograms. / Morawiec B., Monney P., Pellaton C., Wojciechowska C., et al. // *Med. Sci. Monit.* – 2015. – Vol. 21. – P. 171–180.

109. Kilic, S. et al. Prevalence and clinical profile of patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries in Turkey (MINOCA-TR): a national multi-center, observational study. *Anatol. J. Cardiol.* –2020. – Vol. 23. – P. 176-182.
110. Kim, M.H. Role of vasospasm in acute coronary syndrome - insights from ergonovine stress echocardiography. / Park E.H., Yang D.K., Park T.H., Kim S.G., et al. // *Circ J.* – 2005. Vol. 69 (1). – P. 39-43.
111. Konst, R.E. Prognostic value of cardiac magnetic resonance imaging in patients with a working diagnosis of MINOCA-An outcome study with up to 10 years of follow-up. / Parker M., Bhatti L., et al. // *Circ. Cardiovasc.* – 2023. – Vol. 16 (8).
112. Kovach, CP. Comparison of patients with nonobstructive coronaryartery disease with versus without myocardial infarction (from the vaclinical assessment reportin gandtracking [CART]program). / Hebbe A,O donnell CI, Plomondon M, Hess P, Rahman A, et al. // *AmJ Cardiol.* – 2021. – Vol. 146. – P. 1-7.
113. Kramer, M.C. Relationship of Thrombus Healing to Underlying Plaque Morphology in Sudden Coronary Death. / Rittersma S.Z., de Winter R.J., Ladich E.R., et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55 (2). – P. 122-132.
114. Kristian, Thygesen. Fourth universal definition of myocardial infarction. / Joseph S Alpert, Allan S Jaffe, Bernard R Chaitman, et al. // *European Heart Journal.* – 2018. Volume 40, Issue 3, 14 January 2019. – P. 237-269.
115. La, S. Sex-specific and ethnicity-specific differences in MINOCA. / Beltrame J, Tavella R. // *Nat Rev Cardiol.* – 2024. – Vol. 21 (3). – C. 192-202.
116. Larsen, A.I. Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. / Galbraith PD, Ghali WA, Norris CM, Graham MM, et al. // *Am J Cardiol.* – 2005. – Vol. 95. – P. 261-263.
117. Larsen, AI. APPROACH Investigators. Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. / Galbraith PD, Ghali WA, Norris CM, Graham MM, et al. // *Am J Cardiol.* – 2005. – Vol. 95 (2). – P. 261-263.
118. 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.
119. Lee, A. Platelet-Monocyte Aggregates Correlate With Psychological Stress and Are Increased in Women With Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Artery Disease (MINOCA): Findings From the American Heart Association Go Red for Women Strategically Focused Research Network. / Barrett T, Spruill T, et al. // *Circulation.* – 2019. – Vol. 140. – A14829.

120. Li, X. Association of folate metabolism gene polymorphisms and haplotype combination with pulmonary embolism risk in Chinese Han population. / Weng, L.; Han, B.; Dai, Y.; Cha, L.; Yan, S.; Jin, E. // *Mamm. Genome.* – 2017. – Vol. 28. – P. 220-226.
121. Lindahl, B. et al. Medical therapy for secondary prevention and long-term outcome in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease. *Circulation.* – 2017. – Vol. 135. – P. 1481-1489.
122. Lindahl, B. Myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease. / Baron T, Albertucci M, Prati F. // *Euro Intervention.* – 2021. – Vol. 17. – e875-87.
123. Luca, Bergamaschi. Prognostic Role of Early Cardiac Magnetic Resonance in Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries. // Alberto Foà, Pasquale Paolisso et al. // *JACC Cardiovascular Imaging.* – 2023. – P. 163-163.
124. Lurz, P. Comprehensive cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected myocarditis: the MyoRacer-trial. / Luecke C, Eitel I, Föhrenbach F, Frank C, Grothoff M, et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2016. – Vol. 67. – P. 1800-1811.
125. Lurz, P. Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis. / Eitel I., Adam J., Steiner J., Grothoff M., Desch S., Fuernau G., et al. // *Cardiovasc. Imaging.* – 2012. – Vol. 5. – P. 513-524.
126. Mahrholdt, H. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. / Wagner A., Judd R. M., Sechtem U., Kim R. // *J. Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26 (15). – P. 1461-474
127. Maiwald, S. Abnormal hemostatic parameters in patients with myocardial infarction but angiographically normal coronary arteries. / Oey RC, Sivapalaratnam S, et al. // *Int J Cardiol.* – 2014. – Vol. 174 (03). – P. 734-735
128. Marcucci, R. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. / Gori AM, Paniccchia R, et al. // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 237-342.
129. Mart-Carvajal, A.J. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. / Sol, I., Lathyris, D., Dayer, M. *Cochrane Data base Syst. Rev.* – 2017. – №8. – CD. 006612.
130. Matsuzawa, Y. Digital Assessment of Endothelial Function and Ischemic Heart Disease in Women. / Sugiyama S, Sugamura K, Nozaki T, Ohba K, Konishi M et al. // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2010. – Vol. 55 (16). – P. 1688-1696.

131. Matsuzawa, Y. Endothelial Dysfunction and Coronary Artery Disease: Assessment, Prognosis and Treatment. / Y. Matsuzawa, A. Lerman // *Coronary Artery Disease*. – 2014. – Vol. 25, № 8. – P. 713-724.
132. Mehta, P.K. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: a humbling diagnosis in 2018. / P.K. Mehta, J.F. Beltrame. et al. // *Heart*. – 2019. – Vol. 105, № 7. – P. 506-507.
133. Mileva, N. Diagnostic and prognostic role of cardiac magnetic resonance in MINOCA: systematic review and meta-analysis. / Paolisso P., Gallinoro E., et al. // *JACC Cardiovasc.* – 2023. – Vol. 16 (3). – P. 376-389.
134. Mindukshev, I. Low angle light scattering analysis: a novel quantitative method for functional characterization of human and murine platelet receptors. / Gambaryan S, Kehrer L, et al. // *Clin Chem Lab Med*. – 2012. – Vol. 50 (7). – P. 1253-1262.
135. Minha, S. 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. Gottlieb, M.A. Magalhaes et al. // *Journal of Invasive Cardiology*. – 2014. – Vol. 26, № 8. – P. 389-393.
136. Mohri, M. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. / Koyanagi M, Egashira K, et al. // *Lancet Lond Eng l*. – 1998. – Vol. 351. – P. 1165-1169.
137. Nathaniel, R.S. 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) / M.M. Asha, T.R. Matthew et al. // *Cardiovascular Quality and Outcomes*. – 2017. – Vol. 10, № 12. – P. 003443.
138. Niccoli, G. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: Mechanisms and management. / Scalone G., Crea F. // *Eur Heart J*. – 2015. – Vol. 36 (8). – P. 475-481.
139. Nieuwlaat, R. N. Interventions for enhancing medication adherence. / Wilczynski, T. Navarro et al. // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2014. – № 11. – CD000011.
140. Nishiguchi, T. Prevalence of spontaneous coronary artery dissection in patients with acute coronary syndrome. / Tanaka A., Ozaki Y., Taruya A., et al. // *Eur. Hear. J. Acute Cardiovasc. Care*. – 2016. – Vol. 5 (3). – P. 263-270.
141. Nordenskjöld, A. M. et al. Circadian onset and prognosis of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA). *PLoS ONE*. – 2019. – e0216073.
142. Nordenskjöld, A.M. Randomized evaluation of beta blocker and ACE-inhibitor/angiotensin receptor blocker treatment in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA-BAT): Rationale and design. / Agewall S, Atar D, Baron T,

- Beltrame J, et al. // *Am Heart J.* – 2021 Jan. – Vol. 231. – P. 96-104.
143. Ong, P. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal Coronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). / Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, et al. // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2012. – Vol. 59 (7). – P. 655–662.
144. Ong, P. Intracoronary Acetylcholine Provocation Testing for Assessment of Coronary Vasomotor Disorders. / Athanasiadis A, Sechtem U. // *Journal of Visualized Experiments.* – 2016. – Vol. 114. – P. 54295.
145. Opolski, M.P. Mechanisms of Myocardial Infarction in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease. / Spiewak M, Marczak M, Debski A, Knaapen P, Schumacher SP et al. // *JACC: Cardiovascular Imaging.* – 2018. – Vol. 12 (11). – P. 2210-2221.
146. Ouldzein, H. Plaque rupture and morphological characteristics of the culprit lesion in acute coronary syndromes without significant angiographic lesion: analysis by intravascular ultrasound. / Elbaz M., Roncalli J. et al.// *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* – 2012. – Vol. 61 (1). – P. 206.
147. Ovsyannikova, GS. Platelet functional abnormalities and clinical presentation in pediatric patients with germline RUNX1, ANKRD26, and ETV6 mutations. / Fedorova DV, Tesakov IP, et al. // *Haematologica.* – 2022. – Vol. 107 (10). – P. 2511-2516.
148. Paolisso, P. Foà. A. Hyperglycemia, Inflammatory Response and Infarct Size in Obstructive Acute Myocardial Infarction and MINOCA. / Bergamaschi L, Donati F, Fabrizio M, Chiti C et al. // *Circulation.* – 2020.
149. Pasala, T. Aspirin Resistance Predicts Adverse Cardiovascular Events in Patients with Symptomatic Peripheral Artery Disease. / Hoo JS, Lockhart MK, et al. // *Tex Heart Inst J.* – 2016 Dec 1. – Vol. 43 (6). – P. 482-487.
150. Pasquale, Paolisso. Impact of admission hyperglycemia on short and long-term prognosis in acute myocardial infarction: MINOCA versus MIOCA. Alberto Foà, Luca Bergamaschi , Francesco Angeli, Michele Fabrizio, Francesco Donati, Sebastiano Toniolo, et.al // *Cardiovascular Diabetology.* – 2021.
151. Pasquale, Paolisso. Secondary Prevention Medical Therapy and Outcomes in Patients With Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Artery Disease. / Luca Bergamaschi, Giulia Satri, Emanuela Concetta D'Angelo, Ilenia Magnani, et.al // *Cardiovascular and Smooth Muscle Pharmacology.* – 2019. – Vol. 10.
152. Pasupathy, S. Survival in Patients With Suspected Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis

- From the MINOCA Global Collaboration. / Lindahl B, Litwin P, Tavella R, Williams MJA, et al. // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. – 2021.Nov. – Vol. 14 (11). – e007880.
153. Pasupathy, S. Risk of Thrombosis in Patients Presenting with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA). / Rodgers S, Tavella R, McRae S, Beltrame J.F. // *TH Open*. – 2018 May 3. – Vol. 2 (2). – P. 167-172.
154. Pasupathy, S. Systematic Review of Patients Presenting With Suspected Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Arteries. / Air T., Dreyer R.P., Tavella R.B.J., et al. // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131 (10). – P. 861-870.
155. Patel, M. R. et al. Prevalence, predictors, and outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and insignificant 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) initiative. *Am. Heart J.* – 2006. – Vol. 152. – P. 641–647.
156. Pitts, R. Optimal secondary prevention medication use in acute myocardial infarction patients with nonobstructive coronary artery disease is modified by management strategy: insights from the TRIUMPH Registry. / Daugherty SL, Tang F, et al. // *Clinical Cardiology*. – 2017; P. 1-9.
157. Pizzi, C. Nonobstructive versus obstructive coronary artery disease in acute coronary syndrome: a meta-analysis. / Xhyheri B, Costa GM, Faustino M, Flacco ME, Gualano MR, Fragassi G, Grigioni F, Manzoli L. et al. // *J Am Heart Assoc*. – 2016. – Vol. 5. – e004185.
158. Planer, D. Prognosis of patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: propensity-matched analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy trial. / Mehran R, Ohman EM, White HD, Newman JD, Xu K, et al. // *Circ Cardiovasc Interv*. – 2014. – Vol. 7. – P. 285-293.
159. Poku, N., Myocardial Infarction with non obstructive coronary arteries (MINOCA): a whole new ball game. *Exp. Rev.* / Noble S. // *Cardiovasc. Therapy*. – 2017. – Vol. 1. – P. 7-14.
160. Poustchi. Performing cardiac MR imaging: an overview. / Amin M, Gutierrez FR, Brown JJ, et al // *Magn Reson Imaging Clin N Am*. – 2003. – Vol. 11 (1). – P. 118.
161. Price, M.J. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. / Endemann S, Gollapudi RR, et al. // *Eur Heart J*. – 2008. – Vol. 29. – P. 992-1000.
162. Pustjens, T.F.S. van 't Hof, Guidelines for the management of myocardial infarction/injury with non- obstructive coronary arteries (MINOCA): a position paper from the Dutch ACS working group. / Y. Appelman, P. Damman, J.M. Ten Berg, J.W. Jukema, R.J. de Winter,

- W.R.P. Agema, M.L.J. van der Wielen, F. Arslan, S. Rasoul, A.w.j. // *Neth Heart J.* – 2020. – Vol. 28 (3). – P. 116-130.
163. Puurunen, MK. ADP Platelet Hyperreactivity Predicts Cardiovascular Disease in the FHS (Framingham Heart Study). / Hwang SJ, Larson MG, et al. // *J Am Heart Assoc.* – 2018. – Vol. 7 (5).
164. 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, et al. // *Circulation.* – 2018. – Vol. 137, № 21. – P. 2307-2308.
165. Rajiah, P. MR Imaging of Myocardial Infarction. / Desai M. Y., Kwon D., Flamm S. D. // *Radiographics.* – 2013. – Vol. 33 (5). – P. 1383-1412.
166. Ramanath, V.S. Receipt of cardiac medications upon discharge among men and women with acute coronary syndrome and nonobstructive coronary artery disease. / D.F. Armstrong, M. Grzybowski et al. // *Clinical Cardiology.* – 2010. – Vol. 33, № 1. – P. 36-41.
167. Redondo-Diéguez, A. Long-term Prognosis of Patients With Non-ST-segment Elevation Acute Myocardial Infarction and Coronary Arteries Without Significant Stenosis. / Gonzalez-Ferreiro R, Abu-Assi E, Raposeiras - Roubin S, Aidhodjayeva O, et al. // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* – 2015. – Vol. 68. – P. 777-784.
168. Reynolds, H.R. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. / Srichai MB, Iqbal SN, Slater JN, Mancini GB, Feit F, et al. // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124 (13). – P. 1414-1425.
169. Reynolds, H.R. Coronary optical coherence tomography and cardiac magnetic resonance imaging to determine underlying causes of myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries in women. / Maehara A, Kwong RY, Sedlak T, Saw J, Smilowitz NR, et al. // *Circulation.* – 2021. – Vol. 143. – P. 624-640.
170. Robert, A. ESC Scientific Document Group, 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). / Xavier Rossello, J J Coughlan, Emanuele Barbato, Colin Berry, Alaide Chieffo et al. // *European Heart Journal.* – 2023. – Vol. 44 (38). – P. 3720-3826.
171. Ruiz-Irastorza, G. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid-antibody positive patients. / Cuadrado, M.J.; Ruiz-Arruza, I.; Brey, R.; Crowther, M.; et al. // *Lupus.* – 2011. – Vol. 20. – P. 206-218.

172. Ryabov, V. V. Cardiac magnetic resonance imaging in differential diagnostics of acute coronary syndrome in patients with non-obstruction coronary atherosclerosis. / Gomboeva S. B., Shelkovnikova T. A., et. al. // Russian Journal of Cardiology. – 2017. – Vol. (12). – P. 47-54
173. Saaby, L. Classification of myocardial infarction: Frequency and features of type 2 myocardial infarction. / L. Saaby, T. S. Poulsen, S. Hosbond, T. B. Larsen, A. C. Pyndt Diederichsen, J. Hallas, K. Thygesen, H. Mickley. // Am. J. Med. – 2013. – T. 126 – № 9 – C. 789-797.
174. Safdar, B. Presentation, clinical profile, and prognosis of young patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): results from the VIRGO study. / Spatz ES, Dreyer RP, Beltrame JF, et al. // J Am Heart Assoc. – 2018. – Vol. 7. – e009174.
175. Scalone, G. Editor' schoice pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update. / Niccoli G, Crea F. // Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. – 2019. – Vol. 8. – P. 54-62.
176. Schwartz, KA. Aspirin resistance: a clinical review focused on the most common cause, noncompliance. Neurohospitalist. – 2011. – №1 (2). – P. 94-103.
177. Segev, A. High prevalence of thrombophilia among young patients with myocardial infarction and few conventional risk factors, Int. / M.H. Ellis, F. Segev, Z. Friedman, T. Reshef, J.D. Sparkes, J. Tetro, H. Pauzner, D. David, J. // Cardiol. – 2005. – Vol. 98 (3). – P. 421-424.
178. Shaw, J. Coronary endothelial dysfunction in nonobstructive coronary artery disease: Risk, pathogenesis, diagnosis and therapy. / Anderson T. // Vascular Medicine. – 2016. – Vol. 21 (2). –P. 146-155.
179. Sibbing, D. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. / Braun S, Morath T, et al. // J Am Coll Cardiol. – 2009. – Vol. 53. – P. 849-856.
180. Sibbing, D. Updated Expert Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y12 Receptor Inhibitor Treatment in Percutaneous Coronary Intervention. / Aradi D, Alexopoulos D, et al. // JACC Cardiovasc Interv. – 2019. – Vol. 12 (16). – P. 1521-1537.
181. Simsek, E.C. Endothelial dysfunction in patients with myocardial ischemia or infarction and nonobstructive coronary arteries. / Sari C, Kucukokur M, Ekmekci C, Colak A, Ozdogan O. // J Clin Ultrasound. – 2021 May. – Vol. 49 (4). – P. 334-340.
182. Smilowitz, N. R. et al. 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). *Circ. Cardiovasc.* – 2017. – e003443.
183. Souza, C.F. Morphological changes and clinical impact of unstable plaques within untreated segments of acute myocardial infarction patients during a 3-year follow-up: an analysis from the HORIZONS-AMI trial. / Doi H, Mintz GS et al. // *Coron Artery Dis.* – 2015. – Vol. 26. – P. 469-475.
184. Stanger, O., Clinical use and rational management of homocysteine, folic acid, and B vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases. / Herrmann, W., Pietrzik, K., Fowler, B., et al // *Z. Kardiol.* – 2004. – Vol. 93. – P. 439-453.
185. Stukalova, O. V. Role of contrast — enhanced cardiac MRI in diagnosing myocarditis with different clinical courses. / Gupalo E. M., Mironova N. A., Egiazaryan L. G., Ucumueva M. D. // *Russian Heart Journal.* – 2016. – Vol. 15 (2). – P. 133–140.
186. Subherwal, S. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. / Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, Wang TY, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT. et al. // *Circulation.* – 2009 Apr 14. – Vol. 119 (14). – P. 1873-1882.
187. Suwaidi, J.A. Long-Term Follow-Up of Patients with Mild Coronary Artery Disease and Endothelial Dysfunction. / Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, et al. // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101 (9). – P. 948-954.
188. Tamis-Holland, J.E. 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. / Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, et al. // *Circulation.* – 2019. – Vol. 139. – P. 891-908.
189. Tanis, B. Procoagulant factors and the risk of myocardial infarction in young women. / Algra, A., vander Graaf, Y., Helmerhorst, F., Rosendaal, F. // *Eur.J. Haematol.* – 2006. – Vol. 77. – P. 67-73.
190. Targonski, P.V. Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events. / P.O. Bonetti, G.M. Pumper et al. // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107, № 22. – P. 2805-2809.
191. Teng, L. MINOCA: under recognized and affecting predominantly female patients — an Australian experience. / E., Saleemi, S., Premaratne, M. Ir. // *J. Med. Sci.* – 2022. – Vol. 192. – P. 1091-1096.
192. Teragawa, H. Relationship between endothelial function in the coronary and brachial arteries. / Ueda K, Matsuda K, et al. // *ClinCardiol.* – 2005. – Vol. 28. – P. 460-466.

193. The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: phase I findings. *N Engl J Med.* – 1984. – Vol. 33. – P. 523-530.
194. Tong, D.C. High-Sensitivity C-Reactive Protein Is a Predictor of Coronary Microvascular Dysfunction in Patients with Ischemic Heart Disease. / R. Whitbourn, A. MacIsaac, A. Wilson, A. Burns, S. Palmer, J. Layland. // *Cardiovasc Med.* – 2017. – Vol. 4. – P. 81.
195. Tornvall, P. Myocarditis or “true” infarction by cardiac magnetic resonance in patients with a clinical diagnosis of myocardial infarction without obstructive coronary disease: a meta-analysis of individual patient data. / Gerbaud E., Behaghel A., et al. // *Atherosclerosis.* – 2015. – Vol. 241 (1). – P. 87-91.
196. Vicente-Ibarra, N. Role of cardiovascular magnetic resonance in the prognosis of patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries. / Feliu E, Bertomeu-Martínez V, Cano-Vivar P, Carrillo-Sáez P, Morillas P, Ruiz-Nodar JM. // *J Cardiovasc Magn Reson.* – 2021. – Vol. 23. – P. 83.
197. Virk, H.U.H. Prosthetic aortic valve endocarditis with left main coronary artery embolism: A case report and review of the literature. / Inayat F., Farooq S., et al. // *N. Am. J. Med. Sci.* – 2016. Vol. 8 (6). – P. 259-262.
198. Vranken, N.P.A. MINOCA: The caveat of absence of coronary obstruction in myocardial infarction. / F.S. Tobias, E. Pustjens et al. // *International journal of cardiology Heart and Vasculature.* – 2020. – № 29. – P. 1-6.
199. Wypasek, E. Et al. Genetic characterization, protein c, and protein s deficiencies in polish patients. *Pol. Arch. Intern.* / Corral, j., Alhenc-gelas, m., Sydor, w., Iwaniec, t., Celińska-Lowenhoff, M., et al. // *Med.* – 2017. – Vol. 127. – P. 512-523.
200. Yanagisawa, M. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. / Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y et al. // *Nature.* – 1988. – Vol. 332 (6163). – P. 411-415.
201. Yang, B. Prevalence of hyperhomocysteinemia in China: A systematic review and meta-analysis. / Fan, S.; Zhi, X.; Wang, Y.; Wang, Y.; Zheng, Q.; Sun, G. // *Nutrients.* – 2014. – Vol. 7. – P. 7490.
202. Yip, A. Spontaneous coronary artery dissection-A review. / Saw J. // *Cardiovasc Diagn Ther.* – 2015. – Vol. 5 (1). – P. 37-48.