

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В. С. Моисеева медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный руководитель:

Мерай Имад, кандидат медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Аверков Олег Валерьевич, доктор медицинских наук, заместитель Главного врача, руководитель регионального сосудистого центра ГБУЗ Городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова ДЗМ г. Москвы, профессор кафедры скорой и неотложной медицинской помощи Института непрерывного образования и профессионального развития и профессор кафедры госпитальной терапии имени академика П.Е.Лукомского Института клинической медицины «ФГАОУВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова Минздрава России (Пироговский университет)»

Лебедева Анастасия Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель регионального сосудистого центра ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы

Явелов Игорь Семенович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «26» июня 2025 г. в 11 час. 00 мин. на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, Университетская клиническая больница имени В. В. Виноградова (филиал) ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы")

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Автореферат разослан « »

2025 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Сафарова Айтен Фуад кызы

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий (ИМБОКА) является большой диагностической и терапевтической проблемой и составляет до 14% случаев всех инфарктов миокарда (ИМ) [Pasupathy, S. et al., 2015, Niccoli, G. et al., 2015]. В настоящее время в клинической практике термин «ИМБОКА» используется как обобщающее название для гетерогенной группы болезней коронарных артерий, таких как необструктивный атеросклероз коронарных артерий с атеротромбозом [Reynolds, H.R. et al., 2011, Ouldzein, H. et al., 2012], спонтанная диссекция коронарных артерий [Nishiguchi, T. et al., 2016], эндотелиальная дисфункция и микрососудистый вазоспазм [Beltrame, J.F. et al., 2017], спазм эпикардальных коронарных артерий, врожденные и приобретенные тромбофилии с тромбозом коронарных артерий, эмболии в коронарные артерии. Однако во многих мировых и национальных регистрах в эту же группу пациентов относят и некоронарогенные заболевания. Таким образом, данные о распространенности и клинικο-демографических особенностях пациентов с ИМБОКА сильно варьируют от источника к источнику, а в Российской Федерации ограничены единичными локальными регистрами [Кручинова, С.В. и др., 2019, Шерашов, А.В. и др., 2020, Хоанг, Х.Ч. и др., 2024,] и отличаются от общемировых. С учётом неоднородности имеющихся данных большой интерес представляет проспективный набор пациентов, соответствующих актуальным критериям и изучение их характеристик.

Для обозначения клинических состояний, связанных с ИМБОКА, используют разные специальные термины – «предварительный рабочий диагноз ИМБОКА», «рабочий диагноз ИМБОКА», «истинный ИМБОКА», «неклассифицированный ИМБОКА», обозначающих разные патологические группы и разные диагностические этапы обследования. При этом, магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с использованием позднего усиления гадолинием является ключевым диагностическим методом обследования на любом этапе и помогает распознавать самый большой спектр возможных причин ИМБОКА [Tornvall, P. et al., 2015, Herzog, V. et al., 2017, Tamis-Holland, J.E. et al., 2019]. Тем не менее в реальной клинической практике МРТ сердца не используется достаточно часто и опыт его применения ограничен экспертными центрами. При этом частота и особенности выявляемых паттернов отсроченного контрастирования различаются между данными этих центров [Першина, Е.С. и др., 2021, Konst, R.E. et al., 2023, Mileva, N. et al., 2023]. Кроме того, в настоящий момент доподлинно неизвестно, существуют ли какие-то отдельные группы пациентов с ИМБОКА, у которых диагностическая точность МРТ сердца может быть снижена. В связи с вышеизложенным, актуальным представляется детальное изучение особенностей пациентов в зависимости от выявленных паттернов отсроченного контрастирования.

Также 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 [Pasupathy, S. et al., 2018], другие сообщают о повышенной протромботической активности у группы ИМБОКА [Воробьева Д.А. и др., 2021]. Более того, анализ регистров показал, что в этой группе пациентов частота случаев тромбофилии выше, чем у пациентов с ИМ с обструкцией коронарных артерий (ИМОКА), и составляет от 14 до 19% [Pasupathy S. et al., 2015]. 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 [Puurunen et al., 2018], 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 результаты крупных национальных регистров в целом по острому

коронарному синдрому (ОКС) или ИМ, в которых выделяют группу ИМБОКА согласно данным коронарной ангиографии [Nieuwlaat, R. N. et al., 2014, Diercks, D.V. et al., 2016, Puymirat, E. et al., 2018, Abdu, F.A. et al., 2019]. 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 [Рябов, В.В. и др., 2017, Шерашов, А.В. др., 2020]. Следует отметить, что публикуемые результаты единичных локальных центров противоречат результатам указанных регистров [Шерашов, А.В. др., 2020, Хоанг, Х.Ч. и др., 2024].

Несмотря на большие диагностические трудности, с которыми сталкивается каждый врач при ведении пациентов с ИМБОКА, результаты исследований значения МРТ сердца для диагностики, являются не просто обнадеживающими, они ставят этот метод во главу диагностического алгоритма [Reynolds, H.R. et al., 2021 Mileva, N. et al., 2023]. МРТ сердца обладает не только диагностической, но и прогностической ценностью, позволяя выделять наиболее уязвимую группу, требующую тщательного наблюдения [Konst, R.E. et al., 2023]. Частота выявления различных паттернов отсроченного контрастирования сильно варьирует от источника к источнику, а российские данные отличаются от мировых [Першина, Е.С. и др., 2021]. Исследований ассоциаций различных паттернов отсроченного контрастирования с клинико-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 [Lindahl, B. et al., 2017, Abdu, F.A. et al., 2020, Ciliberti, G. et al., 2021, Bossard, M. et al., 2021, Kovach, C.P. et al., 2021]. 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 [Воробьева, Д.А. и др., 2021], 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 [Pasupathy, S. et al., 2018], было, наоборот, показано, что общий потенциал образования тромбина, частота наследственных и приобретенных тромбофилий, маркеры коагуляции не различались между теми же группами пациентов. В исследовании Воробьевой Д.А. и др., 2021, было выявлено увеличенное количество тромбоцитов в группе ИМБОКА, однако эти данные в других исследованиях не подтвердились. В настоящий момент в литературе не встречается опубликованных результатов исследований по изучению функции тромбоцитов

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.
2. Изучить распространённость и клинико-демографические ассоциации паттернов отсроченного контрастирования гадолинием, выявленных с помощью магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов, госпитализированных с рабочим диагнозом «ИМБОКА».
3. Изучить состояние плазменного звена гемостаза методом тромбодинамики, сравнить выявленные изменения с группой сравнения (ИМОКА) у пациентов с подтвержденным «истинным» или «неклассифицированным» ИМБОКА.
4. 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.

5. 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 клинично-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 клинично-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 нормакоагуляция 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 отличались 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 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 артерий.

Личный вклад

Автор самостоятельно провел тщательный анализ научной литературы, изучил степень разработанности темы, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования, разработан дизайн исследования. Автор лично принимал участие в ведении каждого пациента, диагностике, лечении. Автор самостоятельно выполнил сбор биологического материала (кровь), создал базу данных, провел обработку первичной медицинской документации, статистический анализ и подготовку полученных результатов к публикации.

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. 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". 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 ЕСИМ (Флоренция, 2025 г.), на Европейском конгрессе по Сердечной недостаточности (Белград, 2025 г.).

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

Объём и структура диссертация. Диссертация изложена на 119 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение результатов», выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 202 литературных источника, в том числе, 24 отечественных и 178 иностранных. В работе имеются 26 таблиц, 31 рисунок.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методы и материалы исследования

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» (Agewall, S. et al., 2017).

В исследование не включали больных с инфарктом 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 внутримозговыми кровоизлияниями в анамнезе, больных с наличием любых противопоказаний 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 1.

Таблица 1 – 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 гипертония, 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 $M \pm SD$

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 1,2). Скринингу подвергались все пациенты с острым коронарным синдромом поступающие в отделение реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных.

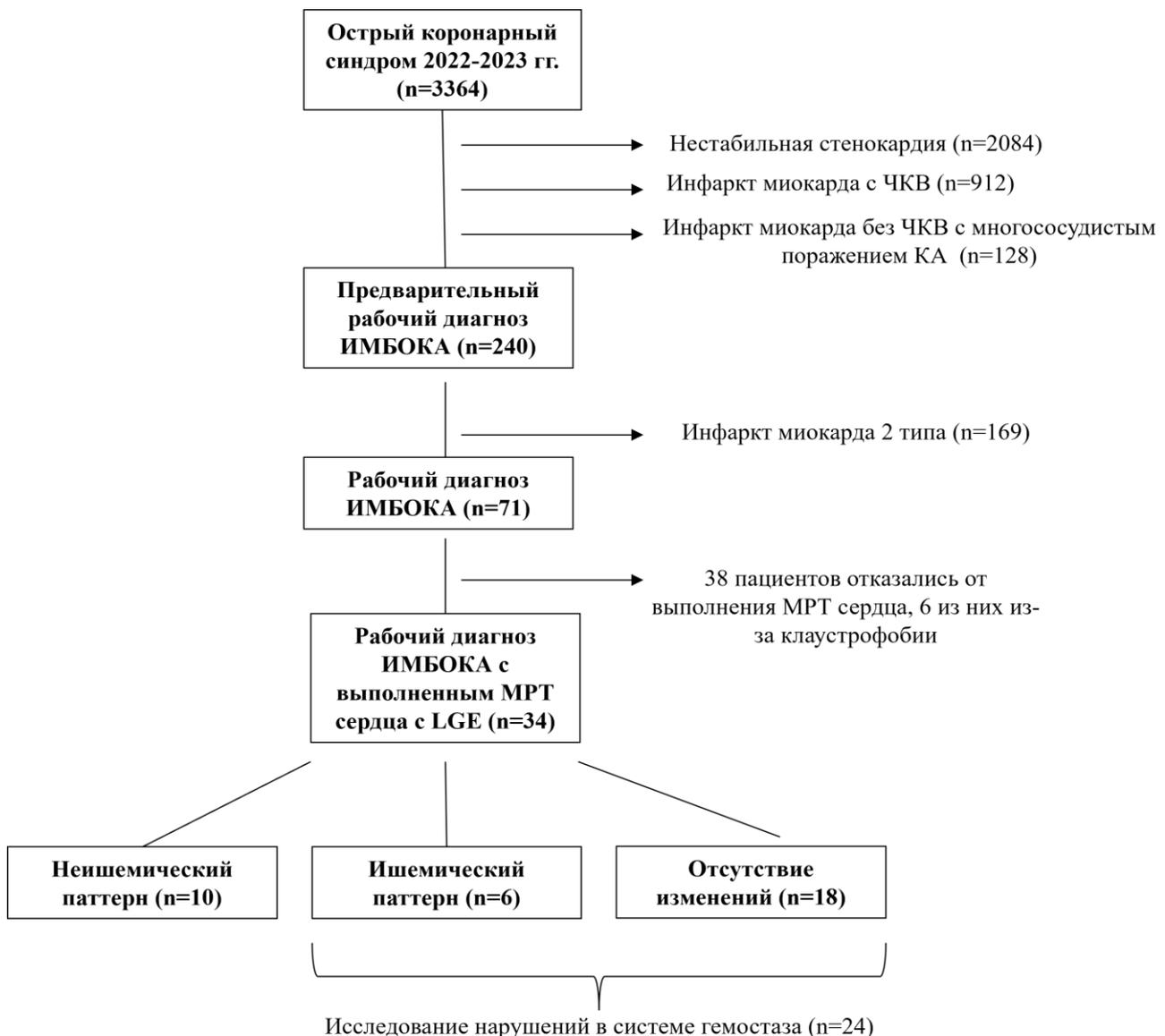


Рисунок 1 – Схема включения пациентов в исследование изучения ассоциации паттернов отсроченного контрастирования гадолинием по результатам МРТ сердца

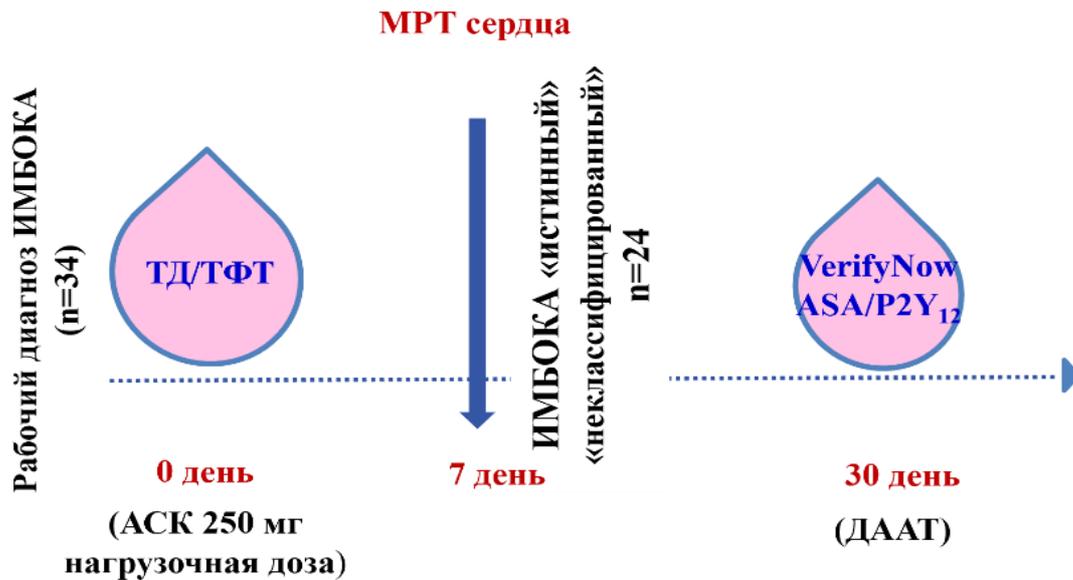


Рисунок 2 – Дизайн исследования по изучению нарушений в системе гемостаза

В исследовании по изучению особенностей поражения миокарда 34 пациентам было выполнено МРТ сердца с использованием позднего усиления гадолинием в отделении рентгенодиагностики с кабинетами МРТ и КТ Университетской клиники МНОИ МГУ имени М. В. Ломоносова. 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).

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.

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-anamnestическим 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.

Статистическая обработка результатов исследования

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 ($p < 0,017$). 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты сравнения клинико-демографических данных и прогноза у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий и с обструкцией коронарных артерий

Частота рабочего диагноза ИМБОКА среди всех пациентов, госпитализированных с ОКС ($n=4188$), составляет 3,6% ($n=151$). При сравнении демографических характеристик выявлена достоверно более высокая частота женского пола по сравнению с пациентами с диагнозом ИМОКА (58% против 36%, $p < 0,001$), и более низкий возраст ($64,1 \pm 13,0$ года против $67,2 \pm 13,1$ года, $p=0,013$). 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. 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/м², соответственно, $p=0,083$). Достоверных различий между группами по частоте других коморбидных состояний не установлено. Анализ клинических проявлений с рабочим диагнозом ИМБОКА и диагнозом ИМОКА продемонстрировал, что у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА достоверно чаще наблюдались одышка (22% против 5%, $p < 0,001$) и выраженная слабость (7% против 2%, $p < 0,001$), чем в группе пациентов с ИМОКА, характер и частота болевого синдрома между группами не различались. У пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА в отличие от пациентов с диагнозом ИМОКА были выявлены более низкие 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 3).

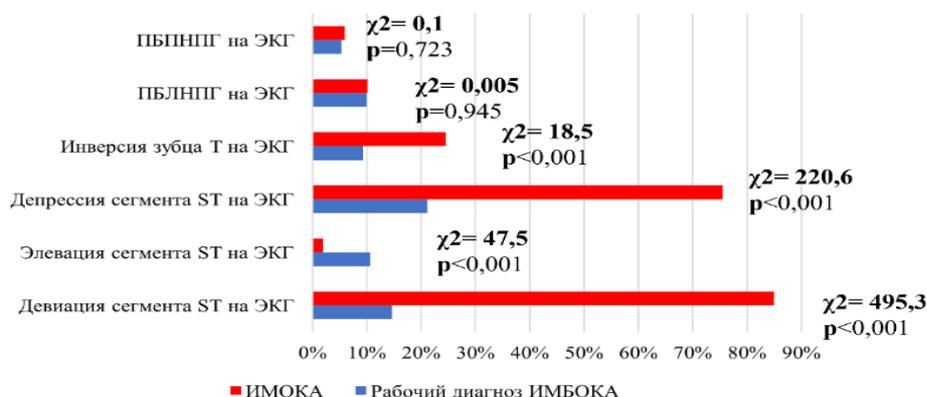


Рисунок 3 – Частота изменений на ЭКГ у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА и диагнозом ИМОКА

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, $p=0,006$). Анализ лабораторных параметров продемонстрировал, что у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА достоверно ниже средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах ($p < 0,001$), уровень триглицеридов ($p < 0,001$) и тропонин I ($p < 0,001$) и достоверно выше уровень ХС-ЛПВП ($p=0,003$), прямой билирубин ($p < 0,001$).

Средняя длительность госпитализации у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА 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 ($p=0,663$). Частота осложнений реже регистрировалась в группе пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА: частота развития острой СН была достоверно ниже по сравнению с пациентами в группе ИМОКА (3,3% (n=5) против 8,9% (n=359), $p=0,026$). Госпитальная летальность была ниже у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА (умер 1 пациент, 0,7%) по сравнению с пациентами 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 повторных госпитализаций 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 повторных госпитализаций по любому поводу у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА составила 10,6% (16 пациентов) против 14,3% (557 пациентов), $p=0,201$).

Кривые выживаемости Каплана-Мейера представлены на Рисунке 4.

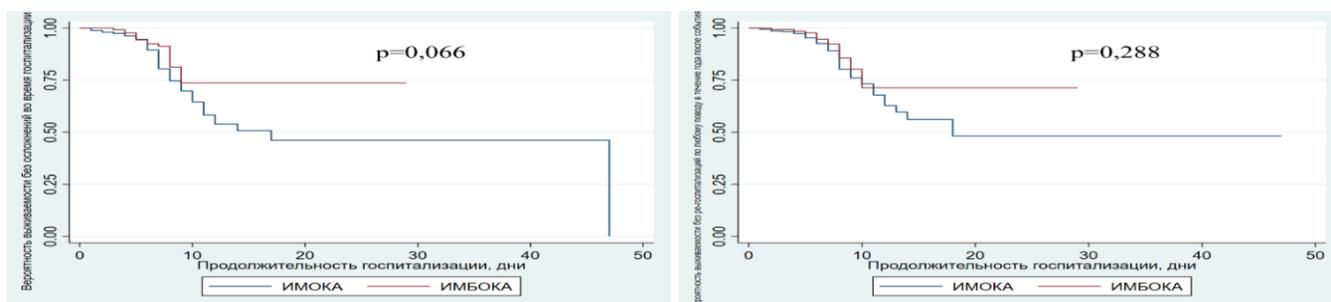


Рисунок 4 – Кривые Каплана-Мейера кумулятивной бессобытийной выживаемости для любых осложнений во время госпитализации (А) для госпитализаций по любому поводу в течение года после события (Б) от момента начала госпитализации до выписки из стационара

Результаты сравнения клинико-демографических данных и прогноз у пациентов с различными паттернами отсроченного контрастирования при инфаркте миокарда без обструкции коронарных артерий

Частота выявления различных паттернов отсроченного контрастирования гадолинием по данным МРТ сердца у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА представлена на Рисунке 5. Некоторые выявленные паттерны представлены на Рисунке 6.

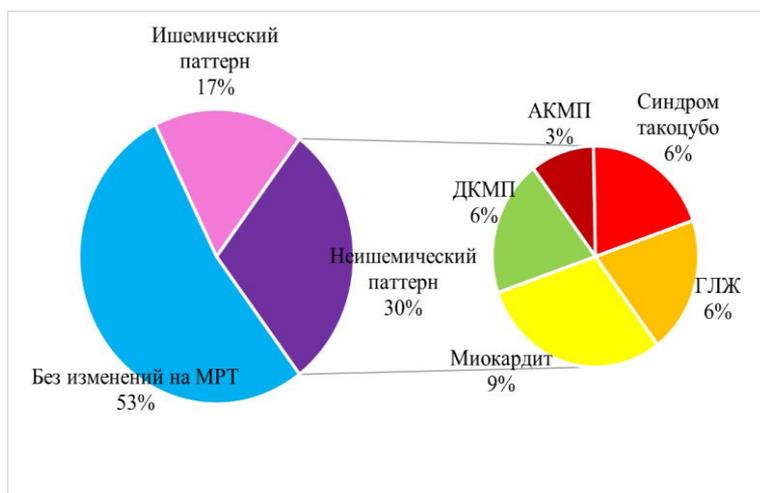


Рисунок 5 – Частота выявления различных паттернов отсроченного контрастирования

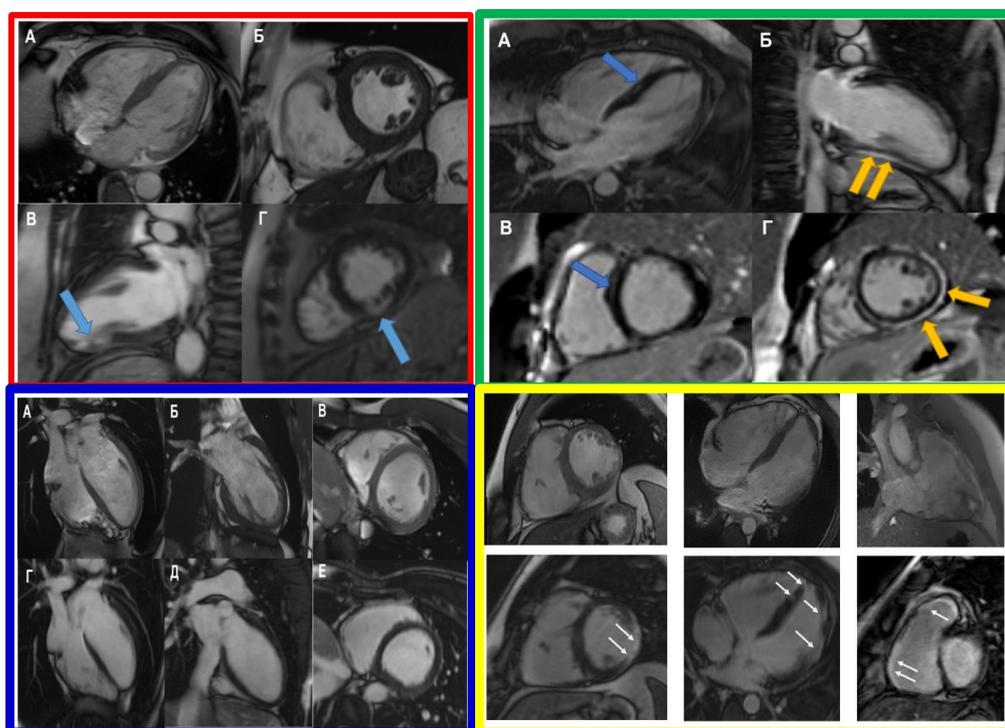


Рисунок 6 – Паттерны отсроченного контрастирования, выявленные по данным МРТ сердца (с использованием позднего усиления гадолинием) ▲ Пациентка Г. с ишемическим паттерном; ▲ Пациент Б. с подострым миокардитом; ▲ Пациент Е. с начальными проявлениями ДКМП; ▲ Пациент В. с АКМП

Демографические данные у пациентов с различными паттернами контрастирования представлены на Рисунке 7.

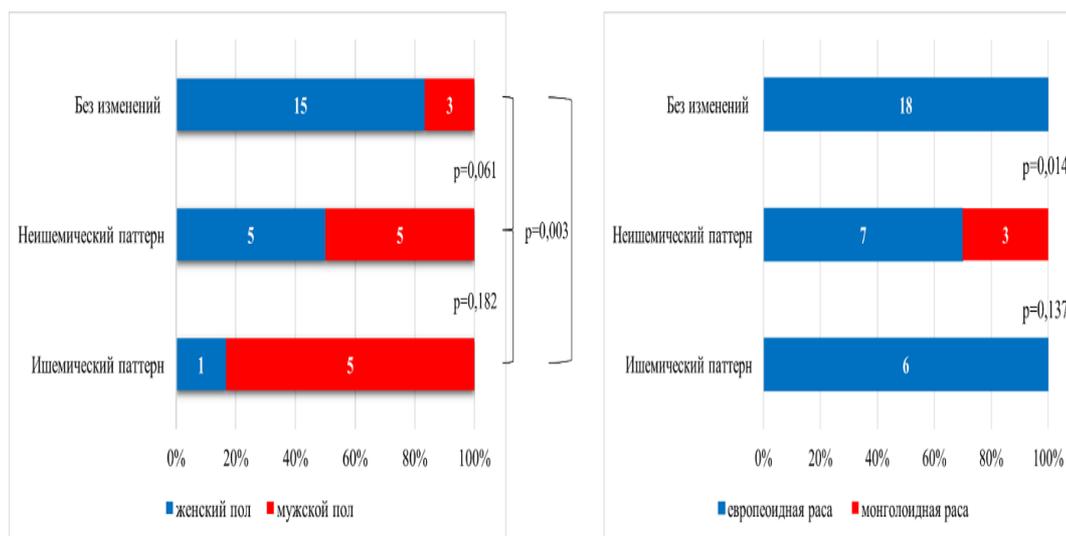


Рисунок 7 – Демографические данные пациентов в зависимости от выявленного паттерна отсроченного контрастирования

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 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, 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 ($p=0,051$). Клинические проявления представлены на Рисунке 8.

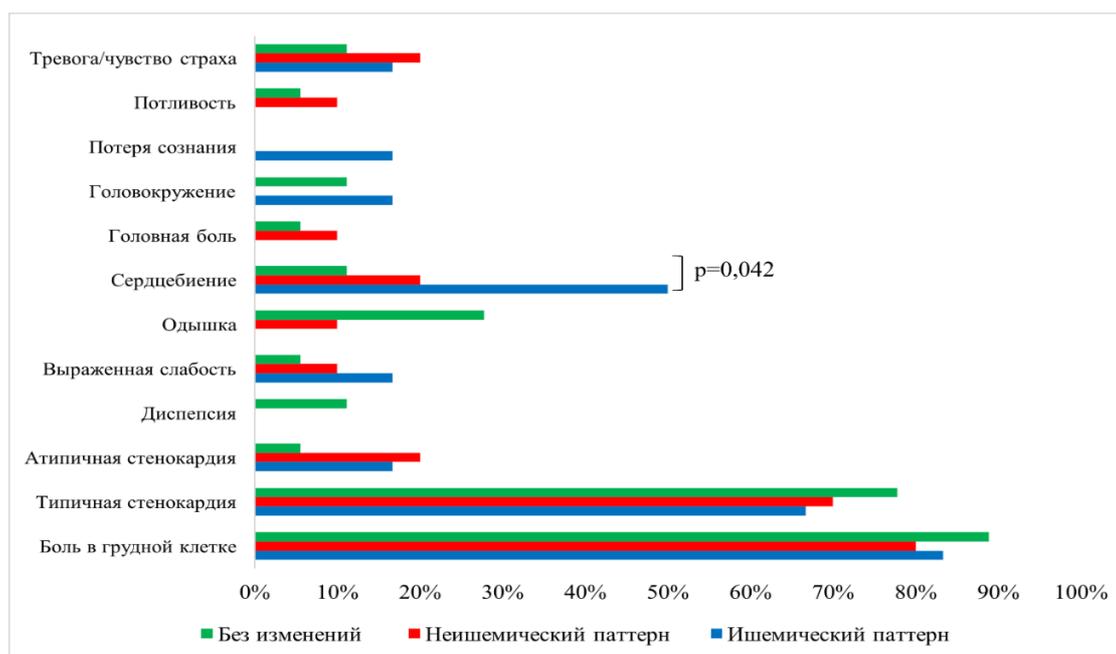


Рисунок 8 – Клинические проявления у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА в зависимости от выявляемого паттерна отсроченного контрастирования по результатам МРТ сердца

При анализе гемодинамических показателей у пациентов с различными паттернами отсроченного контрастирования было обнаружено, что самые высокие цифры САД были в группе ишемического паттерна по сравнению с группой неишемического паттерна. – 151,5[146,0-159,0] мм рт.ст. против 125,0[118,0-132] мм рт.ст. . В то время как в группе пациентов без изменений в миокарде (по данным МРТ) среднее САД составило 131,5[123,0-145,0] мм рт.ст. . Различия между группами 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] мм рт.ст. против 125,0[118,0-132] мм рт.ст., $p=0,007$). При сравнении трех групп 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 была достоверно выше, чем в группе без выявленных изменений в миокарде ($p=0,039$). Анализ изменений на ЭКГ представлен на Рисунке 9.

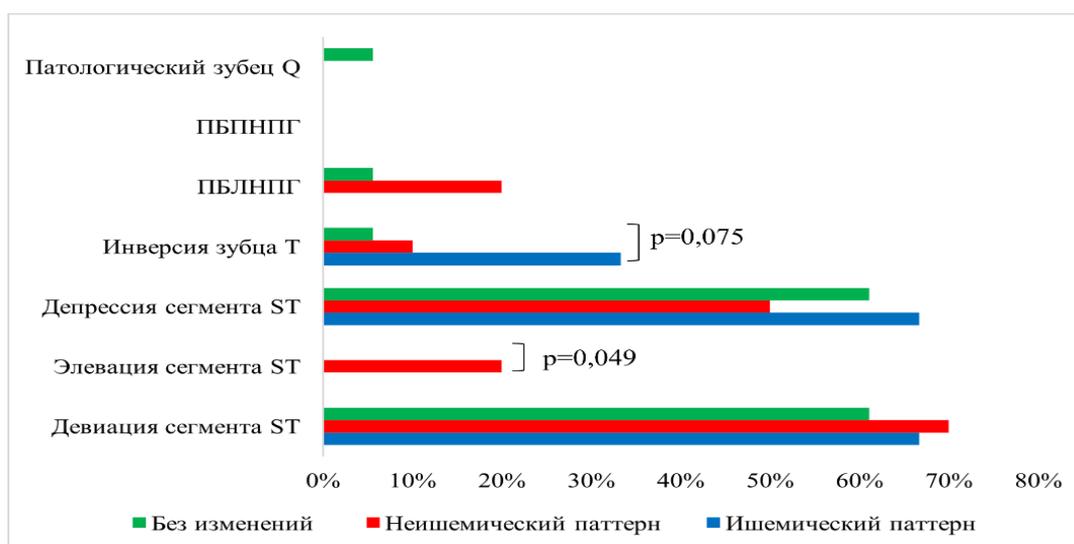


Рисунок 9 – ЭКГ признаки у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА в зависимости от выявляемого паттерна отсроченного контрастирования по результатам МРТ сердца

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 ($p=0,047$).

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]нг/мл против 1,313[0,068-2,700]нг/мл и 1,133[0,248-1,729]нг/мл, 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.

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 10).

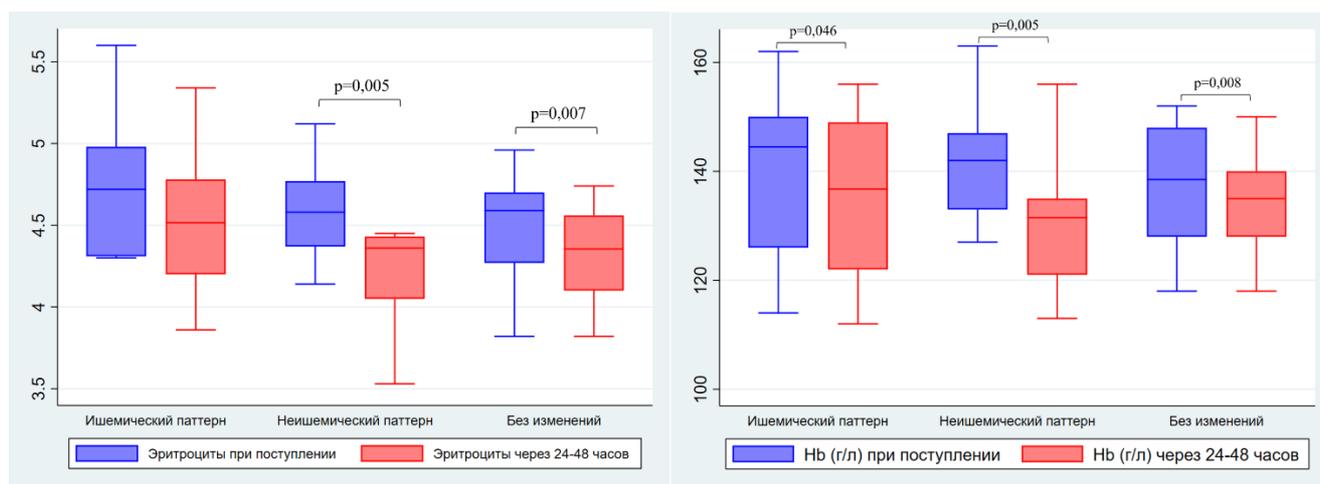


Рисунок 10 – Эритроциты и гемоглобин при поступлении и в динамике через 24–48 часов у пациентов с рабочим диагнозом ИМБОКА в зависимости от выявляемого паттерна отсроченного контрастирования по результатам МРТ сердца

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. 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) ($p=0,174$). 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 ($p=0,014$).

Кривые выживаемости Каплана-Мейера представлены на Рисунке 11.

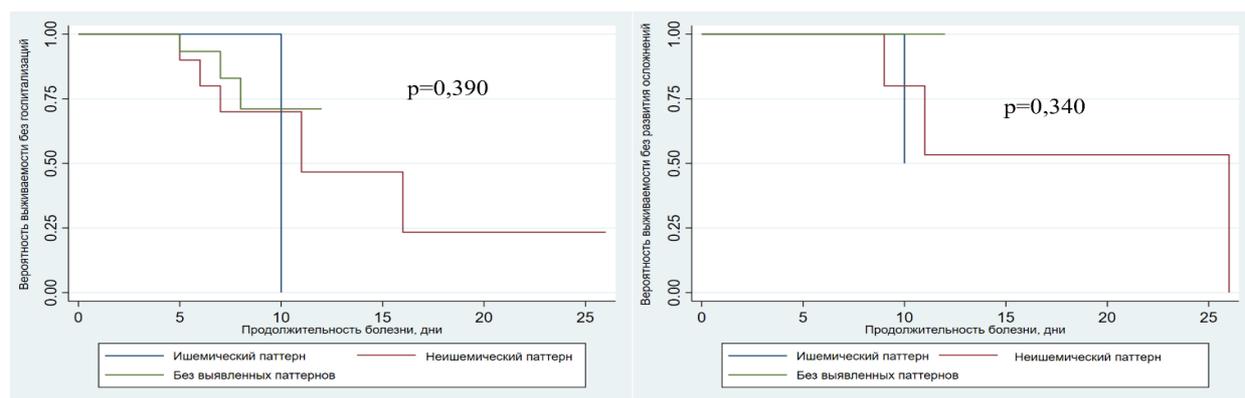


Рисунок 11 – Кривые Каплана-Мейера кумулятивной бессобытийной выживаемости для госпитализаций по любому поводу в течение года после события **(А)** для любых осложнений **(Б)** от момента начала первых симптомов до выписки из стационара

Результаты сравнения состояния системы гемостаза у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий и с обструкцией коронарных артерий

Рутинные показатели гемостаза представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Рутинные показатели системы гемостаза (n=42)

	«истинный»/ «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]

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 12, 13).

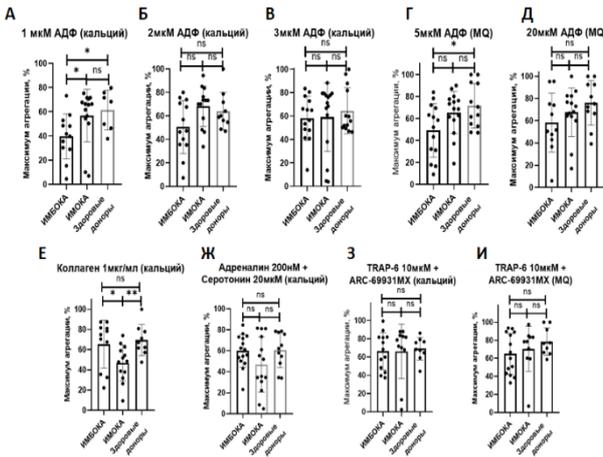


Рисунок 12 – Световая трансмиссионная агрегометрия на агрегометре Solar AP 2110. Максимум агрегации

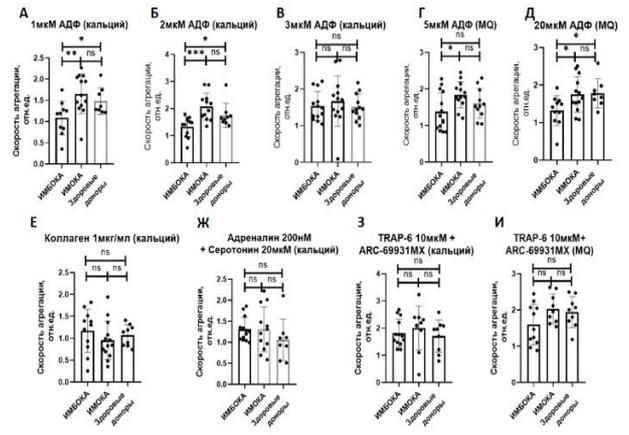


Рисунок 13 – Световая трансмиссионная агрегометрия на агрегометре Solar AP 2110. Скорость агрегации

В то же время по показателю максимума агрегации тромбоцитов в группе пациентов с ИМОКА при стимуляции тромбоцитов коллагеном значительно 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 12, 14).

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 15).

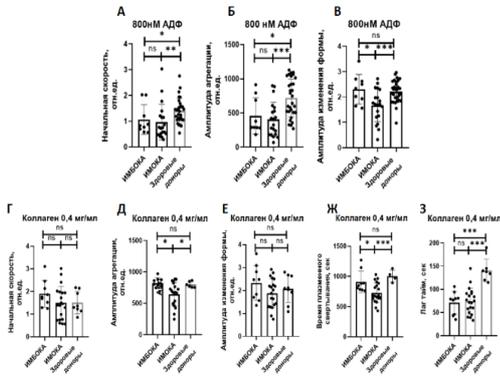


Рисунок 14 – Световая трансмиссионная агрегометрия на агрегометре LASCA

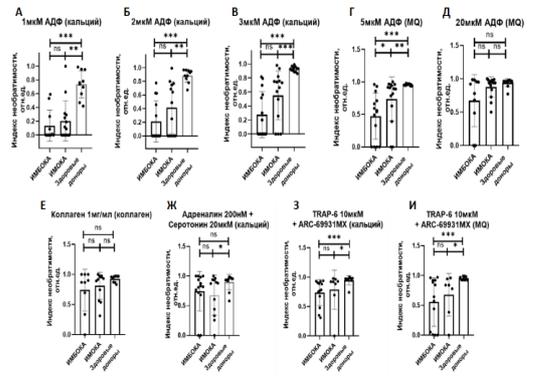


Рисунок 15 – Световая трансмиссионная агрегометрия на агрегометре на агрегометре Solar AP 2110. Индекс необратимости

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 16).

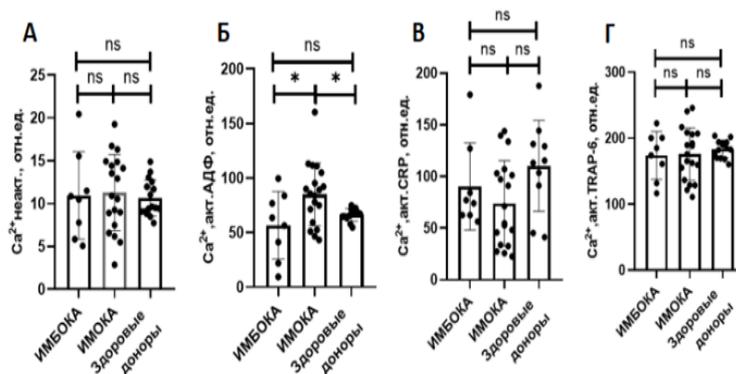


Рисунок 16 – Проточная цитометрия на цитофлуориметре BD FACS Canto II для изучения кальциевой сигнализации: кинетика тромбоцита в течении 10 мин после активации тромбоцитов АДФ, CRP либо TRAP-6

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 17).

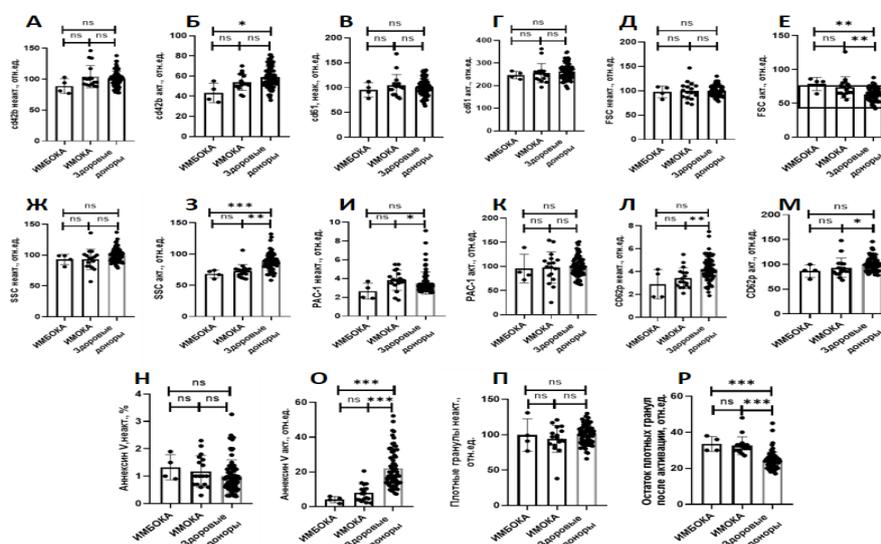


Рисунок 17 – Проточная цитометрия на цитофлуориметре NovoCyte по протоколу теста ФАТ (в покое и после активации тромбоцитов CRP и TRAP-6)

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 ($p=0,006$).

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 (Рисунок 18). Однако данные значения не выходили за границы референсных значений, и у всех пациентов регистрировалась нормакоагуляция.

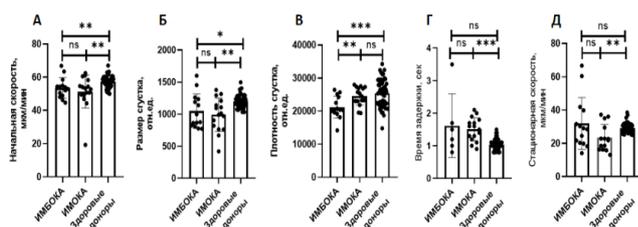


Рисунок 18 – Состояние плазменного звена гемостаза методом тромбодинамики

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 инфарктом миокарда. 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 подактивапии 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 немощным ингибитором P2Y12) и ведущей роли атеротромбоза с другой стороны.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кобалава Ж.Д. Фенотипы тромбоцитов и практические аспекты методов тестирования функции тромбоцитов в кардиологии (литературный обзор). /Писарюк А.С., Филькова А.А., **Тухсанбоев Ё.С.**, Болдырева А.А., Лазутова Д.П., Мерай И., Пантелеев М.А. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2023. - № 19 (6). – С. 614-627.

2. Ponomarenko E. Flow cytometry for comprehensive assessment of platelet functional activity in response to ADP stimulation. / Ignatova A., Polokhov D., Filkova A., Suntsova E., Zharkov P., Fedorova D., Pisaryuk A., Meray I., Kobalava Zh., **Tukhsanboev Y.**, et al. // European Journal of Haematology. – 2023. – P. 1-12.

3. Писарюк А.С. Инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий: распространенность и клиничко-демографические ассоциации паттернов, выявленных при магнитно-резонансной томографии сердца. / **Тухсанбоев Ё.С.**, Филатова Д.А., Сидиков Ф.Х., Котова Е.О., Мершина Е.А., Мерай И.А., и др. // Креативная кардиология. – 2024. - № 18(3). – С. 328-340.

4. Писарюк А.С. Нарушения в системе гемостаза у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий. /Филькова А. А., **Тухсанбоев Ё.С.**, Свидельская Г.С., Игнатова

А.А., Пономаренко Е.А., Мартыанов А.А., Тараканова А.А., Мерай И.А и др.// Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2024. - № 20(4). – С. 386-400.

5. Пономаренко Е.А. Функциональная активность тромбоцитов при стимуляции АДФ. / Игнатова А.А., Полохов Д.М., Филькова А.А., Сунцова Е.В., Жарков П.А., Федорова Д.В., Писарюк А.С., Мерай И., Кобалава Ж.Д., **Тухсанбоев Ё.С.** и др. // Сборник тезисов XXIV съезда физиологического общества им. И. П. Павлова. Сборник тезисов съезда, Санкт-Петербург. – сентября 2023. – С. 228.

6. Сидиков Ф.Х. Частота и клинико-демографические ассоциации паттернов, выделенных при магнитно-резонансной томографии исследования сердца у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий. / **Тухсанбоев Ё.С.**, Филатова Д.А., Писарюк А.С., Мерай И.А. и др. // Российский национальный конгресс кардиологов. – 2024. - № 29(8S). – С. 112.

7. Пирогова Е.А. Клинико-демографическая характеристика пациентов с ишемической болезнью сердца без обструктивного атеросклероза, поступающих в отделение реанимации. / **Тухсанбоев Ё.С.**, Казахмедов Э.Р., Павликов Г.С., Писарюк А.С., Мерай И.А., Кобалава Ж.Д. // Российский национальный конгресс кардиологов. – 2024. - № 29(8S). – С. 131.

8. Кобалава Ж.Д. Методы тестирования функции тромбоцитов в кардиологии. / Писарюк А.С. Филькова А.А. **Тухсанбоев Ё.С.** и др. // ПрофМедПресс, Скифия-принт. – 2024. – 52 с. ISBN 978-5-00197-146-7.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертония	СТА - Световая трансмиссионная агрегометрия
АДФ - аденозиндифосфат	СД - сахарный диабет
АСК - ацетилсалициловая кислота	СН - сердечная недостаточность
АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время	ТВ - тромбиновое время
АКМП - аритмогенная кардиомиопатия	ФП - фибрилляции предсердий
ВОРТ - высокая остаточная реактивность тромбоцитов	ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких
ДКМП - дилатационная кардиомиопатия	ЧСС - частота сердечных сокращений
ИМ - инфаркт миокарда	ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство
ИМБОКА - инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий	ЭД - эндотелиальная дисфункция
ИМОКА - инфаркт миокарда с обструкцией коронарных артерий	MI-CAD - acute myocardial infarction with obstructive coronary artery disease
ИМТ - индекс массы тела	ARU - Aspirin reactive units
МНО - международное нормализованное отношение	MINOCA - myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries
МРТ - магнитно-резонансная томография	PRU - P2Y12 Reactive Units
ПТИ - протромбиновый индекс	TRAP-6(thrombin related activated peptide – 6) - агонист PAR1 рецептора

Тухсанбоев Ёкубджон Сулаймонович (Российская Федерация)**Инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий: клинико-демографическая характеристика, значение магнитно-резонансной томографии, особенности системы гемостаза**

В проспективное исследование изучения клиники-демографических особенностей российской популяции пациентов с ИМБОКА включен 151 пациент. Пациенты с ИМБОКА отличаются достоверно более молодым возрастом, более высокой частотой женского пола, меньшей коморбидностью и лучшим прогнозом по сравнению с пациентами с ИМОКА. В исследование по изучению особенностей паттернов отсроченного контрастирования при проведении МРТ сердца включено 34 пациента, у которых самым часто выявляемым паттерном являлся неишемический паттерн, характеризующийся выраженным лабораторно-воспалительным синдромом, элевацией сегмента ST на ЭКГ и частыми осложнениями во время госпитализации. Ишемический паттерн ассоциировался с традиционными факторами риска (мужским полом, более высоким уровнем АД) и более выраженным поражением миокарда левого желудочка (сниженной ФВ ЛЖ). В исследование по изучению состояния системы гемостаза было включено 24 пациента с ИМБОКА и продемонстрировано, что у пациентов с ИМБОКА регистрируется нормокоагуляция (как и у пациентов с ИМОКА) по данным интегрального теста, а при изучении состояния тромбоцитарного звена разными методами выявлено, что активность тромбоцитов несколько снижена в группе ИМБОКА, что может указывать на фенотип «усталых» (exhausted) тромбоцитов и свидетельствовать об их подактивации в кровотоке. При изучении ответа на антитромбоцитарную терапию, как по данным теста VerifyNowASA, так и теста VerifyNowP2Y12 у пациентов с ИМБОКА регистрировались неответчики, как на ацетилсалициловую кислоту, так и на клопидогрель.

Tukhsanboev Ekubdzhon Sulaimonovich (Russian Federation)**Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: clinical and demographic characteristics, the value of magnetic resonance imaging, features of the hemostatic system.**

In the prospective study analyzing clinical and demographic characteristics of patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA), 151 Russian patients were enrolled. Patients with MINOCA differed from those with myocardial infarction with obstructive coronary artery disease (MI-CAD) by being significantly younger, having a higher proportion of females, lower comorbidity, and a better prognosis. Our study analyzing delayed myocardial patterns on CMR with late gadolinium enhancement (LGE) patterns included 34 patients and found the non-ischaemic pattern to be the most prevalent. This pattern was associated with marked inflammatory laboratory markers, ST-segment elevation on ECG, and high rates of in-hospital complications. The ischemic pattern of LGE was associated with traditional risk factors (male gender, higher blood pressure) and more severe left ventricular myocardial damage (reduced LVEF). The study of the hemostatic system, which included 24 patients with MINOCA, demonstrated normal coagulation function (comparable to MI-CAD patients) based on integrated testing. However, platelet function assessment using different methods revealed mildly reduced platelet activity in the MINOCA group, indicating the phenotype of "tired" (exhausted) platelets and reflecting their sub-activation in the bloodstream. When assessing antiplatelet therapy response using both VerifyNowASA test and VerifyNowP2Y12 test, patients with MINOCA showed non-responsiveness to both acetylsalicylic acid and clopidogrel.