

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИИ

*На правах рукописи*

Федорова Саяна Баировна

**КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ  
ОСОБЕННОСТИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА  
БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ**

14.01.05 – кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
Рябов Вячеслав Валерьевич

Томск – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	14
1.1 Атеросклероз коронарных артерий как основная причина острого инфаркта миокарда .....	14
1.2 Теории атерогенеза .....	18
1.3 Всегда ли повышение активности высокочувствительных тропонинов свидетельствует об инфаркте миокарда?.....	22
1.4 Эволюция определения инфаркта миокарда без обструктивного атеросклероза коронарных артерий .....	26
1.5 Частота встречаемости инфаркта миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза .....	28
1.6 Факторы риска инфаркта миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза.....	30
1.7 Прогноз больных острым инфарктом миокарда без обструктивного атеросклероза коронарных артерий .....	31
1.8 Острый коронарный синдром без обструктивного атеросклероза коронарных артерий – «маска» множества заболеваний.....	33
1.9 Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний сердца.....	37
1.10 Носительство неблагоприятных в отношении развития тромбозов полиморфизмов генов системы свертывания и риск развития инфаркта миокарда без обструктивного атеросклероза коронарных артерий .....	43
1.11 Носительство неблагоприятных в отношении развития тромбозов полиморфизмов генов метаболизма фолатов и риск развития инфаркта миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза .....	45
1.12 Медикаментозная терапия больных острым коронарным синдромом без обструктивного атеросклероза коронарных артерий.....	47
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	49
2.1 Протокол исследования.....	49
2.2 Клинические исследования.....	52
2.3 Лабораторные и инструментальные методы исследования .....	55
2.3.1 Электрокардиография.....	55

2.3.2	Определение активности креатинфосфокиназы, креатинфосфокиназы МВ, тропонина I .....	56
2.3.3	Определение полиморфизмов генов системы свертывания крови и метаболизма фолатов.....	57
2.3.4	Клинический анализ крови, определение гомоцистеина и сывороточных маркеров свертывания крови.....	57
2.3.5	Инвазивная коронарная ангиография .....	58
2.3.6	Эхокардиография и ультразвуковое исследование сонных и бедренных артерий .....	59
2.3.7	Магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием.....	60
2.3.8	Эндомиокардиальная биопсия.....	61
2.4	Статистическая обработка материала .....	62
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....		63
3.1	Клинический портрет больного острым коронарным синдромом без обструктивного атеросклероза коронарных артерий.....	63
3.2	Госпитальные исходы острого коронарного синдрома без обструктивного атеросклероза коронарных артерий .....	68
3.3	Клинико-anamnestическая характеристика больных инфарктом миокарда без обструктивного атеросклероза коронарных артерий.....	69
3.4	Ранние осложнения острого коронарного синдрома без обструктивного атеросклероза коронарных артерий .....	78
3.5	Сопутствующие заболевания.....	79
3.6	Медикаментозная терапия острого коронарного синдрома без обструктивного атеросклероза коронарных артерий.....	84
3.7	Отдаленные исходы острого коронарного синдрома без обструктивного атеросклероза коронарных артерий .....	88
3.8	Изменение нозологической структуры диагнозов острого коронарного синдрома без обструктивного коронарного атеросклероза после проведения МРТ-исследования сердца .....	98
3.9	Ультразвуковое исследование сердца.....	102
3.10	Ассоциация носительства неблагоприятных в отношении развития тромбозов полиморфизмов генов метаболизма фолатов и гипергомоцистеинемии с риском развития инфаркта миокарда у больных без обструктивного атеросклероза коронарных артерий.....	106

3.11 Ассоциация носительства неблагоприятных в отношении развития тромбозов полиморфизмов генов системы свертывания крови и уровней сывороточных маркеров свертывания крови с острым коронарным синдромом без обструктивного атеросклероза коронарных артерий .....	111
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	119
ВЫВОДЫ .....	136
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	138
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	139
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	142
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	171

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее распространенной причиной смерти во всем мире – 31,8% [58], при этом на долю ишемической болезни сердца (ИБС) в структуре смертности приходится 24% [16]. Острый инфаркт миокарда – самая частая причина летальных исходов среди больных ишемической болезнью сердца [100]. Важно отметить, что достигнуты значимые результаты по снижению ранней и отдаленной летальности и улучшению качества жизни больных, перенесших острый коронарный синдром [191]. Это связано с внедрением в рутинную практику ранней эндоваскулярной и хирургической реваскуляризации коронарных артерий, оптимальной медикаментозной вторичной профилактики повторных сердечно-сосудистых событий [100].

Ранняя инвазивная стратегия лечения больных острым коронарным синдромом выявила, что в 1–13% случаев [155] реваскуляризация венечных артерий не показана ввиду необструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий [100], поэтому возникает серия вопросов о механизмах развития болезни. Отличаются ли они от механизмов при обструктивной ИБС? Должны ли применяться одинаковые клинические стратегии? Отличаются ли пациенты с невыраженным атеросклерозом венечных артерий по патофизиологии и исходам болезни от пациентов с ангиографически неизменными коронарными артериями?

В 2017 г. консенсусом экспертов Европейского общества кардиологов предложено использовать понятие инфаркта миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза в качестве «рабочего» диагноза, которое требует от лечащего врача тщательного обследования больного для определения причин повреждения кардиомиоцитов [30].

Современные возможности инструментальной инвазивной и неинвазивной диагностики позволяют сделать выводы, что это сложная в диагностическом

плане и гетерогенная группа больных, отличающихся нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда первого типа с эксцентричным расположением морфологического субстрата – атеросклеротической бляшки, кардиомиопатиями, миокардитом, синдромом Такоцубо, тромбозом коронарных артерий, ассоциированным и не связанным с наследственными тромбофилиями и лекарственными препаратами [30, 155].

В настоящее время магнитно-резонансная томография сердца позволяет оценить его структурно-функциональные показатели и визуализировать основные патогенетические процессы в миокарде, такие как отек, гиперемия и фиброз, и потому является методом выбора для точной характеристики ткани миокарда и дифференциального диагноза заболеваний сердца [44, 187]. Однако возможности магнитно-резонансной томографии сердца в Российской Федерации не реализованы. Магнитно-резонансное исследование сердца выполняется редко и не во всех центрах есть возможность его проведения. Таким образом, актуально накопление опыта, его анализ, в том числе при инфаркте миокарда у больных без обструктивного атеросклероза коронарных артерий. По данным D. Kawecki et al., 2015, среди больных острым коронарным синдромом без обструктивного атеросклероза коронарных артерий предварительно в 92% случаев подозревался миокардит, у 8% – синдром Такоцубо. После магнитно-резонансной томографии сердца у исследуемых пациентов диагностировали миокардит в 65% случаев, кардиомиопатию Такоцубо в 4%, истинный инфаркт миокарда в 9% и у 21% пациентов не было выявлено специфических изменений миокарда [106]. Таким образом, следует предполагать высокую эффективность магнитно-резонансной томографии сердца в дифференциальной диагностике больных острым коронарным синдромом без стенозирующего коронарного атеросклероза, что позволит изменить нозологическую структуру госпитальных исходов острого коронарного синдрома без обструктивного коронарного атеросклероза [187]. Для подтверждения этой гипотезы необходимо дальнейшее накопление данных.

Следует предполагать значительный вклад наследственных тромбофилий в развитие острого коронарного синдрома без обструктивного коронарного

атеросклероза. По результатам метаанализа восьми исследований установлена высокая частота носительства наследственных тромбофилий при остром коронарном синдроме среди больных без обструктивного коронарного атеросклероза в сравнении с таковыми при стенозирующем [156]. В то же время, напротив, по данным Pasupathy et al. [154], не выявлено различий в носительстве полиморфных вариантов генов, ассоциированных с тромбофилиями, у больных без обструктивного и со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий. Опубликованные результаты весьма противоречивы и требуют дальнейшие исследования.

Данные, касающиеся краткосрочного и долгосрочного прогноза у больных инфарктом миокарда без обструктивного атеросклероза коронарных артерий, не такие благоприятные [76, 159], как сообщалось в более ранних исследованиях [117, 155, 182], поэтому необходимо дальнейшее изучение.

Суммируя вышесказанное, можно отметить, что больные острым коронарным синдромом без обструктивного атеросклероза коронарных артерий представляют малоизученную группу. Истинная распространенность этого заболевания в популяции широко варьирует и требует продолжения исследований, как проспективных с едиными критериями включения, так и обсервационных, регистровых, анализирующих опыт рутинной практики для определения распространенности острого коронарного синдрома без обструктивного коронарного атеросклероза, изучения клинических особенностей болезни, выяснения механизмов ее развития, диагностических возможностей новых методов визуализации сердца и сосудов, а также разработки алгоритмов определения повреждений миокарда для персонализированного управления течением болезни, назначения специфической терапии для улучшения прогноза болезни и качества жизни больных.

### **Цель работы**

Изучить клинико-инструментальные и лабораторные характеристики больных острым коронарным синдромом без обструктивного атеросклероза коронарных артерий, а также оптимизировать алгоритм дифференциальной диагностики.

### **Задачи исследования**

1. В условиях клинического ретроспективно-проспективного исследования изучить клинические, инструментальные и лабораторные характеристики больных острым коронарным синдромом без обструктивного атеросклероза коронарных артерий.

2. Оценить нозологическую структуру заболеваний, госпитальные и отдаленные исходы острого коронарного синдрома без обструктивного атеросклероза коронарных артерий.

3. Оценить возможности магнитно-резонансной томографии сердца в дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома без обструктивного коронарного атеросклероза.

4. Изучить частоту носительства неблагоприятных в отношении тромбозов полиморфизмов генов системы свертывания крови и метаболизма фолатов при остром коронарном синдроме у больных без обструктивного коронарного атеросклероза и оценить их влияние на уровни сывороточных маркеров гемостаза.

5. Оптимизировать диагностический алгоритм, включив в него магнитно-резонансную томографию сердца, эндомиокардиальную биопсию миокарда и генетическое тестирование на выявление носительства неблагоприятных полиморфизмов генов метаболизма фолатов и системы свертывания крови, провести его клиническую апробацию у пациентов с острым коронарным синдромом без обструктивного атеросклероза коронарных артерий.

### **Научная новизна**

Впервые на основе ретроспективно-проспективного исследования показана частота встречаемости и госпитальные и отдаленные исходы острого коронарного синдрома без обструктивного коронарного атеросклероза на фоне современной вторичной профилактики.

Впервые установлено, что внедрение магнитно-резонансной томографии сердца в диагностический алгоритм больных острым коронарным синдромом без обструктивного коронарного атеросклероза приводит к увеличению числа

пациентов с диагностированным миокардитом на 20% и соответственно уменьшению количества больных с диагнозом инфаркта миокарда.

Впервые показано отсутствие связи между показателями коагуляционного гемостаза (фибриноген, активность протеина С) с полиморфными вариантами генов системы свертывания крови (*rs1800790-455 G>A*; *rs6025,1691 G>A*) и наличием или отсутствием нестенозирующего коронарного атеросклероза у пациентов с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза.

Впервые обнаружена ассоциация повышенного уровня гомоцистеина с возрастом, неблагоприятной наследственностью по ИБС, курением, носительством генотипа ТТ *rs1801133* и развитием инфаркта миокарда у пациентов с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза.

#### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Результаты работы представляют «портрет» больного с острым коронарным синдромом без обструктивного коронарного атеросклероза, что улучшает понимание этой патологии и позволяет проводить более персонализированную терапию и профилактику.

Разработан и внедрен в рутинную клиническую практику диагностический алгоритм с использованием магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием всем больным острым коронарным синдромом без обструктивного атеросклероза венечных артерий. Определены критерии проведения эндомиокардиальной биопсии миокарда в исследованной группе больных.

Установлено, что рутинное проведение генетического скрининга на носительство полиморфизмов генов системы свертывания крови и метаболизма фолатов при остром коронарном синдроме без обструктивного коронарного атеросклероза нецелесообразно.

## **Методология и методы исследования**

Для достижения поставленной цели проведено ретроспективно-проспективное исследование, включающее несколько последовательных этапов. На первом этапе была изучена отечественная и зарубежная литература, посвященная теме диссертации.

В ретроспективную часть исследования было включено 117 пациентов, в проспективную – 44. Основной задачей второго этапа являлось изучение особенностей клинических, анамнестических, инструментальных и лабораторных данных пациентов с острым коронарным синдромом без обструктивного атеросклероза венечных артерий.

В проспективной части исследования всем больным проводилось магнитно-резонансное исследование сердца с контрастированием. При выявлении воспалительных паттернов выполнялась эндомиокардиальная биопсия миокарда. Кроме этого, было изучено распределение полиморфизмов генов системы свертывания крови и метаболизма фолатов, исследованы уровни сывороточных маркеров свертывания крови при остром коронарном синдроме у больных без обструктивного атеросклероза коронарных артерий.

На третьем этапе исследования оценивали приверженность пациентов к приему рекомендованных для амбулаторного лечения препаратов; структурно-функциональное состояние сердца путем проведения Эхо-КГ; уровни сывороточных маркеров свертывания крови и развитие конечных точек в течение 12 месяцев проспективного наблюдения. У пациентов ретроспективной части исследования осуществлялось телефонное мониторирование.

## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. При остром коронарном синдроме без обструктивного коронарного атеросклероза две трети случаев представлены нестабильной стенокардией и инфарктами миокарда 1-го и 2-го типа с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, а также нарушениями ритма сердца, заболеваниями миокарда, перикарда и экстракардиальной патологией.

2. Внедрение магнитно-резонансной томографии сердца в диагностический алгоритм острого коронарного синдрома у больных без обструктивного коронарного атеросклероза позволяет увеличить диагностику у них миокардита на 20% и соответственно уменьшить диагностику инфаркта миокарда.

3. У всех больных с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда без стенозирующего коронарного атеросклероза выявлено носительство тех или иных неблагоприятных полиморфизмов генов метаболизма фолатов и/или системы свертывания крови без связи с сывороточными маркерами гемостаза и госпитальными и отдаленными исходами. Гипергомоцистеинемия ассоциируется с увеличением риска развития инфаркта миокарда у больных без обструктивного коронарного атеросклероза.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора заключался в планировании исследования; изучении и анализе литературы по теме диссертации; отборе больных острым коронарным синдромом без обструктивного атеросклероза коронарных артерий для включения их в исследование; клинической курации или консультировании пациентов; формировании баз данных, статистической обработке материала и его анализе; написании тезисов, научных статей, оформлении патентов Российской Федерации; выступлениях с устными и стендовыми докладами на ведущих российских и международных конгрессах по кардиологии; во внедрении в практику результатов исследований по теме диссертационной работы.

### **Внедрение в практику**

Выводы, научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в практику отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук.

Полученные данные используются в образовательном процессе ординаторов и при обучении врачей на циклах повышения квалификации на кафедре кардиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (г. Томск).

По результатам проделанной работы получены два патента.

1. Способ отбора пациентов на проведение процедуры магнитно-резонансной томографии сердца для определения причин развития острого коронарного синдрома: патент № 2644310, 08.02.2018.

2. Способ отбора пациентов с острым коронарным синдромом на проведение процедуры эндомикардиальной биопсии миокарда для диагностики латентного миокардита: патент № 2663495, 06.08.2018.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов обусловлена широким спектром проведенных клиничко-инструментальных и лабораторных исследований, соответствием дизайна поставленным в работе целям и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью основаны на фактических данных, полученных в исследовании. Анализ результатов проводился с использованием современных методов статистической обработки. Материалы диссертации доложены и обсуждены на 15 всероссийских и международных конференциях: на Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология-2016: Вызовы и пути решения» (Екатеринбург, 2016), международном конгрессе «Acute cardiovascular care» (Лиссабон, 2016), 15-м ежегодном съезде Европейского общества по сердечно-сосудистой визуализации «EuroCMR 2017» (Прага, 2017), 4-м международном конгрессе по острой сердечной недостаточности «Heart Failure 2017» (Париж, 2017), XVI ежегодном научно-практическом семинаре молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии» с Конкурсом молодых ученых (Томск, 2017), Всероссийской кардиологической конференции «Традиции и инновации в кардиологии» совместно с форумом молодых кардиологов РКО «Взгляд в будущее» (Красноярск, 2017), на XI научной конференции «Генетика человека и патология» (Томск, 2017), VII съезде кардиологов СФО «Будущее – за пациентоориентированной кардиологией» совместно с VII всероссийской научно-практической конференцией «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани» (Омск, 2017),

всероссийском научно-образовательном форуме «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2018), 5-м международном конгрессе «Frontiers in CardioVascular Biology» (Вена, 2018), 22-м международном симпозиуме имени Чарльза Гейдельбергера по изучению рака (Томск, 2018), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2018) в финале конкурса молодых ученых, международном конгрессе «Acute Cardiovascular Care» (Милан, 2018), международном конгрессе «Heart Failure 2019» (Афины, 2019), Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2019).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликованы 23 научные работы, в том числе 7 статей в рецензируемых журналах из перечня ВАК Минобрнауки России, 4 статьи в журналах, которые проиндексированы в базе данных Web of Science и Scopus.

Протокол исследования и его результаты под названием «НОСА» (№ NCT02655718) опубликованы на сайте [Clinicaltrials.gov.ru](http://Clinicaltrials.gov.ru).

### **Структура диссертации**

Диссертация содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, приложение и список литературы.

Работа изложена на 187 страницах, содержит 48 таблиц, 21 рисунок, одно приложение. Список литературы включает 206 источников.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Атеросклероз коронарных артерий как основная причина острого инфаркта миокарда

Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее распространенной причиной смерти во всем мире и составляют 31,8% [58], при этом на долю ишемической болезни сердца в структуре смертности приходится 24% [16]. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) – самая частая причина летальных исходов среди больных ИБС [100]. В подавляющем количестве случаев он обусловлен острым внутрисосудистым образованием тромба в эпикардальной коронарной артерии, который полностью или практически полностью окклюзирует просвет сосуда [65]. Это приводит к острому дисбалансу в соотношении кровоснабжения миокарда и потребности сердца в кислороде, резкому падению кровотока, приводящего к некрозу миокарда, кровоснабжаемого инфарктсвязанной коронарной артерией.

Основные патофизиологические механизмы развития острого коронарного синдрома (ОКС) начинаются с процесса атеросклероза, который развивается и прогрессирует в течение десятилетий, предшествующих острому событию [5]. Атеросклероз представляет собой многофакторное и генетически детерминированное заболевание, длительное время протекающее без каких-либо клинических проявлений. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) атеросклероз – это изменения внутренней оболочки артерий (интимы), включающие накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, отложение солей кальция и сопутствующие изменения средней оболочки (медии) в артериальной стенке [88]. Атеросклеротическому поражению подвергаются сосуды мышечного типа среднего и крупного калибра. Интенсивность развития атеросклероза определяется модифицируемыми (гиподинамия, дислипидемия, курение, ожирение, гипертоническая болезнь, сахарный диабет) и немодифицируемыми

(возраст, мужской пол, отягощенная по сердечно-сосудистым заболеваниям наследственность) факторами риска [201]. Большое количество факторов обуславливает более агрессивное прогрессирование атеросклероза.

Самыми распространенными механизмами, способствующими развитию ОКС, являются эрозивное, разрыв атеросклеротической бляшки, кальцифицированный узелок и, как следствие, коронарный тромбоз.

В основе острого инфаркта миокарда без подъема сегмента ST (ОИМбпST) лежит сужение просвета одной или нескольких коронарных артерий более 70%. В 1974 г. при изучении фракционного резерва коронарного кровотока у собак K.L. Gould установил, что уменьшение просвета коронарной артерии более 50% ограничивает возможность вазодилатации при нагрузке, а уменьшение просвета артерии до 85% ограничивает кровоток в покое [113]. Общепринятым считается, что стеноз коронарной артерии 50% и более определяется как гемодинамически значимый, а стеноз 75% и более – как критический [44]. По данным оптической когерентной томографии (ОКТ) у 126 пациентов с ОКС разрыв атеросклеротической бляшки визуализировался при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST (ОКСспST) в 72% случаев, при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (ОКСбпST) в 32%, эрозия бляшки выявлялась у 28% больных с ОКСспST и у 48% – с ОКСбпST [103]. У 112 больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМспST), перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в течение 24 ч от начала заболевания, разрыв бляшек выявлялся в 64,3% случаев, эрозия – в 26,8% и кальцифицированные узелки – в 8% [93]. Последние встречаются нечасто (<10%) и определяются как основной механизм фатального коронарного тромбоза при посмертном исследовании [36]. ОИМспST практически всегда сопровождается полной окклюзией коронарной артерии. По данным коронарных ангиографий (КАГ) 322 больных ОИМспST, которые проводились в течение 4 ч от начала появления симптомов, в 87,3% случаев выявлялась окклюзия коронарных артерий, в остальных случаях – субтотальное сужение просвета коронарных

артерий [74]. При более позднем проведении КАГ окклюзия коронарных артерий определялась у меньшей доли больных ОИМспСТ.

В настоящее время достигнуты значимые успехи в снижении краткосрочной и долгосрочной летальности при ОИМ (рисунок 1). В исследовании GISSI-1, где изучалась эффективность тромболитической терапии стрептокиназой при ОИМспСТ у 11 712 больных, госпитализированных в течение 12 ч от начала возникновения симптомов, госпитальная летальность составила 10,7% против 13% в группе контроля [91]. Спустя 20 лет в исследовании HORIZONS-AMI, в котором проводилась первичная ангиопластика всем больным ОИМспСТ, госпитальная летальность составила 2,5% [196] (см. рисунок 1). Значимое снижение госпитальной летальности было обусловлено высокой эффективностью реперфузионных мероприятий, обеспечивающих устранение атеротромбоза, в том числе стентирование инфарктсвязанных стенозов, а также эффективной медикаментозной профилактикой повторных коронарных событий [191].

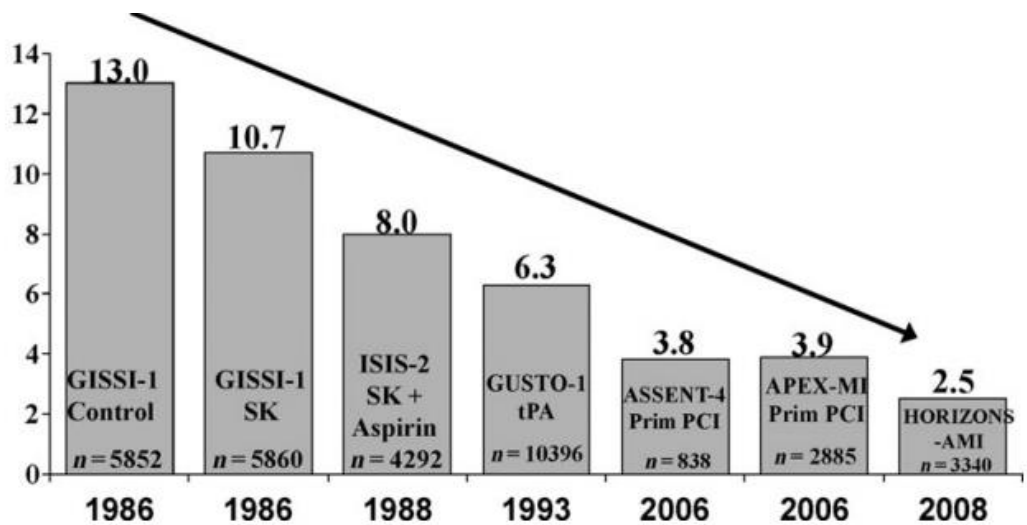


Рисунок 1 – Ранняя летальность в основных рандомизированных исследованиях пациентов с ОИМспСТ: 1986–2008 гг.

В исследовании PLATO, где оценивали эффективность применения Тикагрелора и Клопидогреля у больных ОКС после чрескожного коронарного вмешательства, установлено снижение одногодичной сердечно-сосудистой летальности (9,8% против 11,7%,  $p < 0,001$ ), частоты повторных инфарктов (5,8%

против 6,9%,  $p=0,005$ ) при приеме Тикагрелора. Однако частота случаев крупных кровотечений (4,5% против 3,8%,  $p=0,03$ ) была выше [199]. Доказана эффективность приема статинов в профилактике повторных сердечно-сосудистых событий [57]. Согласно метаанализу 26 рандомизированных исследований, включавших 170 000 участников, снижение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на 1 ммоль/л сокращает смертность от всех причин на 10%, сердечно-сосудистую летальность на 20%, риск развития коронарных осложнений на 23% и инсультов на 17% [38].

Разработанные стратегии лечения ОИМ являются эффективными для больных со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий. Однако существует группа больных ОИМ без обструктивного коронарного атеросклероза (ИМБОКА), у которых по инвазивной КАГ определяются интактные сосуды или стенозы венечных артерий менее 50% [100, 132, 152]. Еще в 1980 г. DeWood на основе проведения коронарной ангиографии 322 пациентам в первые 24 ч от начала ОИМ не только впервые убедительно показал значение коронарного тромбоза при этом заболевании, но и описал случаи нестенозирующего коронарного атеросклероза при ОИМ [74]. Согласно результатам изучения гистологических срезов левых коронарных артерий 136 сердец больных ИБС установлено, что сужение просвета коронарной артерии может быть отсрочено до тех пор, пока атеросклеротическое поражение не займет 40% площади внутренней эластической пластинки атеросклеротической бляшки [87]. В ранее проведенных исследованиях у 40% больных ИМБОКА определялся ИМ 1-го типа по результатам ВСУЗИ и ОКТ [101, 103, 151, 178].

Таким образом, остается открытым вопрос, почему в некоторых случаях ОКС и ИМ развивается в результате необструктивной уязвимой бляшки, а в других случаях происходит при формировании обструкции венечных артерий. На эти вопросы могут дать ответы теории атерогенеза.

## 1.2 Теории атерогенеза

Стенка не пораженной атеросклерозом артерии состоит из трех слоев: интимы, меди и адвентиции, разделенных между собой эластической мембраной. Внутренний слой – интима – представлен однослойным эндотелием, под которым располагается субэндотелиальный слой, состоящий из рыхлой соединительной ткани. К основным функциям эндотелия относят барьерную, которая заключается в формировании барьера для проникновения микро- и макромолекул в субэндотелиальное пространство из тока крови. Furchgott R.F. и Zawadski J.V. [84] установлена самостоятельная роль эндотелия в регуляции сосудистого тонуса. Эндотелий вырабатывает медиаторы, влияющие на тонус сосудов и реологические свойства крови. Вазоконстрикторным действием обладает эндотелин-1, тромбоксан  $A_2$ , простагландин  $H_2$ , ангиотензин II; вазодилатирующим – эндотелиальный релаксирующий фактор, в химическую структуру которого входит NO, простагландин и эндотелиальный гиперполяризующий фактор. Антитромботическая активность эндотелия обусловлена секрецией активатора тканевого плазминогена, гепарина и тромбомодулина, что ограничивает локальный тромбоз. Помимо этого, эндотелий ингибирует миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток.

Средний слой – медиа – состоит из гладкомышечных клеток (ГМК), расположенных циркулярно, и эластических волокон, основной функцией которых является регулирование диаметра кровеносных сосудов и местного кровяного давления. При повреждении сосуда ГМК могут переключаться с нормально-сократительного на провоспалительно-синтетический фенотип, что приводит к синтезу провоспалительных медиаторов, которые запускают пролиферацию и миграцию – основные процессы в восстановлении сосудистой стенки [206].

Наружный слой – адвентициальный – образован рыхлой волокнистой соединительной тканью с сетью кровеносных сосудов (*vasa vasorum*) и нервными волокнами (*nervi vasorum*), сопровождающими их. Собственные сосуды

адвентициального слоя питают адвентицию и наружную часть среднего слоя артерии. Питание интимы и внутренней трети медики происходит за счет медленного тока плазмы через сосудистую стенку в сторону адвентиции.

На основании накопленных данных определяют 6 стадий (типов), отражающих изменения в сосудистой стенке при атеросклерозе. При начальном повреждении (I стадия) сосудистой стенки определяются рассеянные пенистые клетки и повышенное число макрофагов. В последующем образуются липидные пятна и полосы (II стадия), которые представлены сочетанием пенистых клеток и гладкомышечных клеток, нагруженных липидами. На III стадии появляются внеклеточные липидные вкрапления и нарушается целостность интимы сосудистой стенки. С течением времени эти изменения приводят к формированию липидного ядра (IV стадия) – атеромы, наличие которой может проявляться клиническими симптомами. В дальнейшем атеросклеротические образования могут иметь слои толстой фиброзной соединительной ткани (V стадия), гематомы, трещины и внутренние тромбы (VI стадия). Эти образования могут кальцинироваться (Vb) и содержать преимущественно фиброзную соединительную ткань (Vc). У повреждений VI типа могут выявляться трещины (тип VIa), геморрагии (тип VIb) и тромбы (VIc). При наличии всех указанных явлений определяют VIabc-тип повреждения [206].

Разработаны многочисленные теории патогенеза атеросклероза [8, 206], однако в настоящее время доминируют две основные концепции его развития и прогрессирования: липидно-инфильтрационная, в основе которой лежит теория об инфильтрации сосудистой стенки окисленными липопротеидами и сужении ее просвета, что приводит к ишемии и острым сердечно-сосудистым событиям; эндотелиальная, согласно которой иницирующим фактором развития атеросклероза является повреждение эндотелия.

Первая гипотеза исходит из холестериновой теории Н.Н. Аничкова [1]. В 1913 г. в эксперименте на кроликах было продемонстрировано повышение уровня холестерина и атероматозные поражения аорты при кормлении кроликов пищей с высоким содержанием холестерина. Сторонники этой гипотезы считают,

что инфильтрация интимы и субэндотелиального пространства липидами и липопротеинами является пусковым моментом в атерогенезе, что в последующем приводит к накоплению липопротеинов в атеросклеротическом ядре, сужению просвета артерии, истончению покрышки бляшки, ее травматизации и разрыву.

Согласно эндотелиальной теории, предложенной в 1976 г. R. Ross [174], хроническое повреждение эндотелия является ключевым моментом в запуске атеросклеротического процесса. Повреждение эндотелия приводит к активации провоспалительных и прокоагуляционных медиаторов: тканевого фактора, фактора фон Виллебранда, фактора-1 хемотаксиса моноцитов, молекул-1 клеточной адгезии сосудов, интерлейкинов, которые способствуют миграции и пролиферации ГМК и отложению коллагенового матрикса, продуцируемого ГМК, притоку макрофагов, накоплению липопротеинов и росту атеросклеротической бляшки.

Последующие работы продемонстрировали, что воспаление и иммунитет играют немаловажную роль в атерогенезе. Формирование атеросклероза начинается в наиболее уязвимых местах, где равномерность ламинарного тока крови так или иначе нарушается [200] под воздействием на сосудистую стенку пульсовой волны при гипертонической болезни, химических факторов, таких как гомоцистеин, метаболиты никотина, вирусные и бактериальные агенты и иммунные комплексы. Это приводит к возникновению механического напряжения на стенке артерии. В ответ эндотелиальные клетки реагируют увеличением синтеза вазоактивного медиатора – оксида азота (NO), что вызывает снижение напряжения сдвига. При длительном повреждении сосудистой стенки запускается воспалительный процесс путем активации ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ), который контролирует экспрессию молекул адгезии PCAM-1, ICAM-1, VCAM-1, P-селектина и E-селектина; цитокинов TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-12; факторов роста G-CSF, M-CSF.

Турбулентный ток крови нарушает межклеточные плотные соединения эндотелия и приводит к истончению гликокаликса, что способствует адгезии моноцитов и Т-лимфоцитов, миграции липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

и лейкоцитов в субэндотелиальную интиму. Моноциты дифференцируются в макрофаги и захватывают ЛПНП, образуются пенистые клетки, являющиеся основой липидных пятен и полосок. Модификации ЛПНП, происходящие в субинтимальном пространстве вследствие окисления, снижают местные гемостатические свойства эндотелия, оказывают цитотоксичное действие и вызывают воспалительный ответ, способствующий выработке хемокинов. Это в еще большей степени стимулирует адгезию, миграцию и пролиферацию макрофагов и ГМК, увеличивает образование внеклеточного матрикса: коллагена, эластина и протеогликанов. Окисленные формы ЛПНП приобретают свойства аутоантигенов и инициируют аутоиммунные реакции и воспаление, модифицируют реакцию сосудистой стенки на ангиотензин II. Апоптоз пенистых клеток и мигрировавших ГМК вызывает проникновение и накопление их внутренних клеточных компонентов в межклеточном матриксе, который образует липидное или некротическое ядро поражения. ГМК частично или полностью теряют сократительную способность и в тандеме с коллагеновыми и эластическими волокнами образуют покрывку бляшки, ограничивая липидное ядро, тем самым обеспечивая стабильность атеросклеротической бляшки.

С течением времени покрывка бляшки истончается на фоне прогрессирования воспаления, увеличения липидного ядра под воздействием пульсовой волны или резкой вазодилатации, что приводит к разрыву/эрозированию бляшки и коронарному тромбозу, а следовательно, к тромбозу коронарной артерии и развитию ОИМ.

Таким образом, имеющиеся теории развития атеросклероза не противоречат современным представлениям, более того, указывают на сложность и многофакторность процесса, что теоретически объясняет уязвимость атеросклеротической бляшки на любой стадии ее формирования.

### **1.3 Всегда ли повышение активности высокочувствительных тропонинов свидетельствует об инфаркте миокарда?**

ВОЗ 30 лет назад дала определение ОИМ, которое основывалось на клинической картине и изменениях электрокардиограммы (ЭКГ) [147]. Повышение биомаркеров было необязательным критерием диагностики ОИМ ввиду их низкой специфичности. Открытие тропонина Т и I в 90-х годах прошлого века привело к существенному изменению возможностей лабораторной диагностики ОИМ. Диагноз ОИМ устанавливали при повышении уровня маркеров повреждения миокарда в серийных измерениях в течение 24 ч от начала заболевания у пациентов с болью в грудной клетке. В 1998 г. Американской ассоциацией клинической химии было предложено использовать тропонин и его пороговое значение концентрации 97,5 перцентил в здоровой популяции: при превышении этого значения подтверждалось повреждение миокарда [203]. В дальнейшем результаты исследования TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) продемонстрировали 2–3-кратное увеличение риска развития повторного ИМ и летальности при уровне тропонинов более 97,5 перцентил при ОКС в сравнении с больными, у которых он был меньше указанного в течение 43 дней после индексного события. Таким образом, был предложен пороговый уровень тропонина I 0,01 нг/мл для оценки риска острых коронарных событий [141], что в 10 раз ниже ранее принятого. Уже в 2007 г. Международной ассоциацией клинической химии был рекомендован пограничный уровень кардиоспецифических маркеров для диагностики повреждения КМЦ более 99-го перцентил в общей здоровой популяции [37]. На основании накопленных данных в 2000 г. консенсусом Европейского общества кардиологов принято первое универсальное определение ИМ [34], согласно которому любой некроз вследствие миокардиальной ишемии должен расцениваться как ИМ. Его устанавливали при наличии некроза миокарда, связанного с ишемией по результатам ЭКГ, КАГ. При этом краеугольным камнем в диагностике ИМ являлось определение тропонина Т

и I выше 2-кратного значения 99-го перцентиля в течение первых 24 ч от начала развития симптомов.

Во втором универсальном определении для диагностики ИМ необходимым было повышение кардиоспецифических ферментов, предпочтительней тропонина, более 99-го перцентиля и наличие одного из следующих критериев: ишемии, изменений ЭКГ, патологического зубца Q на ЭКГ, а также выявление новых зон нарушений локальной сократимости (НЛС) миокарда [188]. Хотелось бы подчеркнуть, что 99-й процентиль – пороговое значение кардиоспецифических ферментов, при котором из ста здоровых людей у девяноста девяти тропонин не превышает пороговое значение и лишь у одного выявляется ложноположительное повышение тропонина. Однако в то время чувствительность биомаркеров была низкая и у всех здоровых людей тесты оказывались отрицательными – 99-го перцентиля не существовало.

Введение третьего универсального определения ИМ в 2012 г. было связано с внедрением в клиническую практику определения высокочувствительных (Вч) тропонинов. Высокая чувствительность этих тестов определялась использованием моноклональных антител к эпитомам кардиоспецифических ферментов. ИМ диагностировали при превышении концентрации тропонинов более 99-го перцентиля и/или при закономерной динамике снижения маркеров в сочетании с одним из критериев: ишемией, изменением ЭКГ, наличием патологического зубца Q на ЭКГ, выявлением новых зон НЛС и интракоронарного тромбоза на КАГ [189]. Несмотря на преимущества Вч-тропонинов, выявились значительные недостатки диагностических тестов – высокая чувствительность привела к снижению их специфичности.

В 2018 г. было представлено 4-е универсальное определение ИМ, где установлено, что повышение кардиоспецифических ферментов без симптомов ишемии является признаком повреждения миокарда, однако не определяет механизмы этого повреждения и не всегда подтверждает ИМ [187]. Многие сердечные и несердечные причины могут привести к значительному повреждению кардиомиоцитов и, следовательно, повышению Вч-тропонинов.

В то же время важно отметить, что повышение Вч-тропонинов всегда является предиктором худшего прогноза болезни независимо от основного заболевания, и даже при отсутствии подтвержденного сердечно-сосудистого заболевания [96, 194]. Это было продемонстрировано для пациентов с сердечной недостаточностью (СН), хроническими заболеваниями почек, желудочно-кишечными кровотечениями (ЖКК), сепсисом, респираторными заболеваниями, тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), инсультами. У пациентов старше 70 лет без ОИМ отмечались более высокие уровни тропонинов по сравнению с пациентами моложе – от 13 до 51% [169]. В реестре ADHERE из 69 259 больных с декомпенсацией ХСН у 6,2% (4240) определялось повышение Вч-тропонинов, что ассоциировалось с более высокой госпитальной летальностью в сравнении с теми, у кого Вч-тропонины не были повышены (8% против 2,7%,  $p < 0,001$ ) [158]. Эти данные подтверждаются результатами исследования TOPCAT, где из 1767 больных с СН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) у 237 (13%) выявлено повышение Вч-тропонина I, которое было связано с более высокой частотой повторных госпитализаций и сердечно-сосудистой летальностью [143]. Из 101 больного хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) у 87 (86,1%) отмечалось повышение Вч-тропонина T и выявлена положительная связь между уровнем Вч-тропонина T и тяжестью течения ХОБЛ [145]. Аналогичные результаты получены при исследовании 99 больных. Установлено, что возраст, артериальная гипертензия, тахикардия и креатинин сыворотки независимо связаны с уровнем Вч-тропонина T при поступлении больных с обострением ХОБЛ [95]. Уровни сердечных тропонинов часто хронически повышены у больных с хронической болезнью почек (ХБП) [71, 193]. В исследование, где в сравнительном аспекте изучали 7 видов сердечных тропонинов у больных ОКС с нормальной и сниженной функцией почек, было включено 2 813 человек, из которых у 447 диагностирована ХБП. У пациентов с ХБП без ОИМ уровень 7 видов сердечного тропонина был статистически значимо выше, чем у больных с нормальной функцией почек ( $p < 0,001$ ) (рисунок 2) [193].

В исследовании, включавшем 1 581 больного с ХБП и ОКС, уровень Вч-тропонинов был статистически значимо выше у пациентов с ХБП – 14,7 (6,5;76,9) нг/л, в сравнении с контрольной группой без ХБП – 5,6 (3;18,2) нг/л. Наилучшие диагностические показатели были достигнуты при последовательном измерении кардиоспецифических маркеров и оценке их закономерной динамики, характерной для ОКС при поступлении в стационар и через 3 ч [109]. У больных с ЖКК повышение сердечных тропонинов также ассоциировано с увеличением риска летальности. В исследовании, включавшем 290 больных с ЖКК, у 10% (29) было выявлено повышение сердечных тропонинов [102].

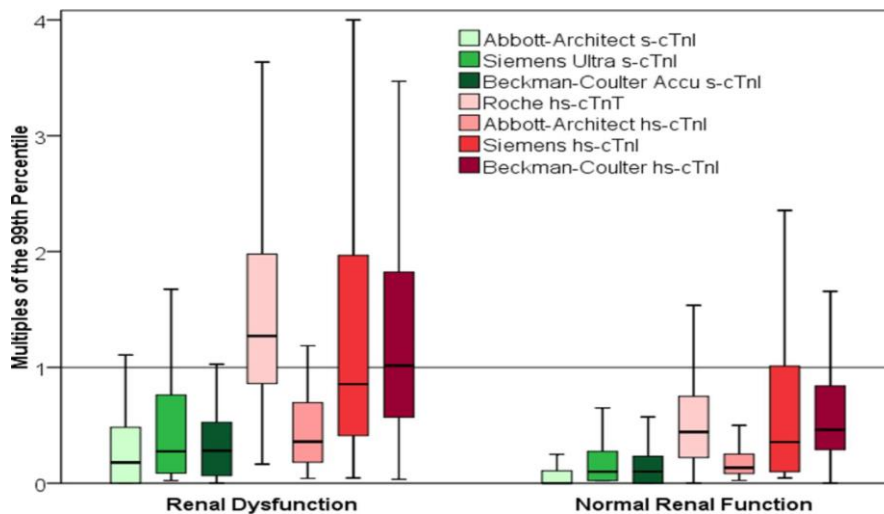


Рисунок 2 – Уровни сердечных тропонинов у пациентов, госпитализированных с ОКС, у которых не подтвердился ОИМ [193]. Уровни сердечных тропонинов отображаются как кратные 99-му процентилю. Коробки представляют межквартильные диапазоны; диапазоны отображения усов (без выбросов более 1,5 межквартильных диапазонов).

Слева пациенты с почечной дисфункцией; справа – с нормальной функцией почек; hs – высокочувствительный; с – чувствительный

Среди 1692 больных с ишемическим инсультом у 166 (9,8%) было обнаружено повышение уровней тропонинов более 99-го перцентиля [32]. По данным метаанализа 12 исследований, включавших 2 214 участников, у 30% пациентов было обнаружено повышение сердечных тропонинов [205]. По данным метаанализа 25 исследований по определению уровней тропонинов у пациентов с острой немассивной ТЭЛА 274 (10,5%) из 2 596 больных с повышенными уровнями тропонинов и 143 (3,1%) из 4 707 с нормальными уровнями тропонинов

умерли. Повышение уровня тропонинов (Т или I) было связано с более высоким риском смерти по сравнению с нормальными уровнями тропонинов при ТЭЛА (ОШ 4,80; 95% ДИ 3,25–7,08,  $I^2 = 54\%$ ) [40]. В ретроспективном исследовании с участием 926 пациентов с сепсисом и септическим шоком у 645 (69,7%) уровень тропонинов при поступлении был выше порогового значения 0,01 нг/мл [187].

Таким образом, повышение уровня тропонинов не всегда ассоциируется с некрозом и ИМ. Повреждение КМЦ может быть спровоцировано не только ишемией миокарда, но и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также экстракардиальной патологией. Повышение уровня сердечных тропонинов является независимым неблагоприятным предиктором госпитальной и долгосрочной летальности как при сердечно-сосудистых заболеваниях, так и при экстракардиальной патологии. Поэтому необходимо тщательное обследование больного, чтобы определить причины повреждения КМЦ и повышения уровня Вч-тропонинов для назначения патогенетической терапии с целью улучшения прогноза и качества жизни больного.

#### **1.4 Эволюция определения инфаркта миокарда без обструктивного атеросклероза коронарных артерий**

Широкое внедрение инвазивной КАГ в течение последних тридцати лет и лабораторной диагностики привело к увеличению числа выявлений ИМ без обструктивного коронарного атеросклероза. На основании накопленного клинического материала в 2016 г. консенсусом Европейского общества кардиологов [30] предложено понятие MINOCA (Myocardial infarction with nonobstructive coronary atherosclerose), т.е. ОИМ без обструктивного атеросклероза коронарных артерий, в качестве рабочего диагноза, подобно понятиям ОКС и СН. Это требует от лечащего врача дообследования с целью выявления основных механизмов повреждения миокарда для назначения патогенетической терапии с целью улучшения прогноза и качества жизни [30].

Диагноз ИМБОКА определяется непосредственно после КАГ у больного с признаками ИМ, учитывая следующие критерии.

- Критерии ИМ по универсальному определению – наличие повышения и/или закономерной динамики снижения кардиоспецифических ферментов и хотя бы одного из следующих критериев:

- симптомов ишемии миокарда;
- диагностически значимой элевации сегмента ST либо впервые зарегистрированной блокады левой/правой ножки пучка Гиса;
- патологического зубца Q на ЭКГ;
- нежизнеспособного миокарда или зон гипо-/акинеза;
- интракоронарного тромбоза, определенного при ангиографическом или патолого-анатомическом исследовании.

- Необструктивное поражение КА, определенное как отсутствие стенозов 50% и более в любой потенциальной инфарктсвязанной коронарной артерии.

- Отсутствие иных специфических причин для экстренного обращения за помощью.

В четвертом универсальном определении ИМ впервые внесен раздел, посвященный ИМБОКА. Рекомендовано использовать этот диагноз только при подтверждении ишемического характера повреждения миокарда [187]. Очевидно, что основное место в дифференциальном диагностическом ряду занимает ОИМ как результат ишемии миокарда в области кровоснабжения коронарной артерии с уязвимой атеросклеротической бляшкой, т.е. ОИМ 1-го типа, а также ОИМ 2-го типа, который развивается в результате вазоспазма, тяжелой анемии, коронарной эмболии, нарушения ритма сердца и т.д. [19, 25,187].

Таким образом, накопленные клинические данные позволили разработать четкие критерии диагностики ИМБОКА. Однако остаются открытыми вопросы распространенности, долгосрочных прогнозов, эффективности первичной и вторичной профилактики коронарных событий у этих больных.

По результатам поиска в аналитической системе Scopus выявлен тренд активности изучения ИМБОКА (рисунок 3). В 2013 г. по данной теме была

опубликована лишь одна статья. В 2015–2019 гг. наблюдается значительный рост публикационной активности по MINOCA, и в 2019 г. опубликовано 55 статей. Эти данные свидетельствуют о чрезвычайной актуальности изучаемой темы.

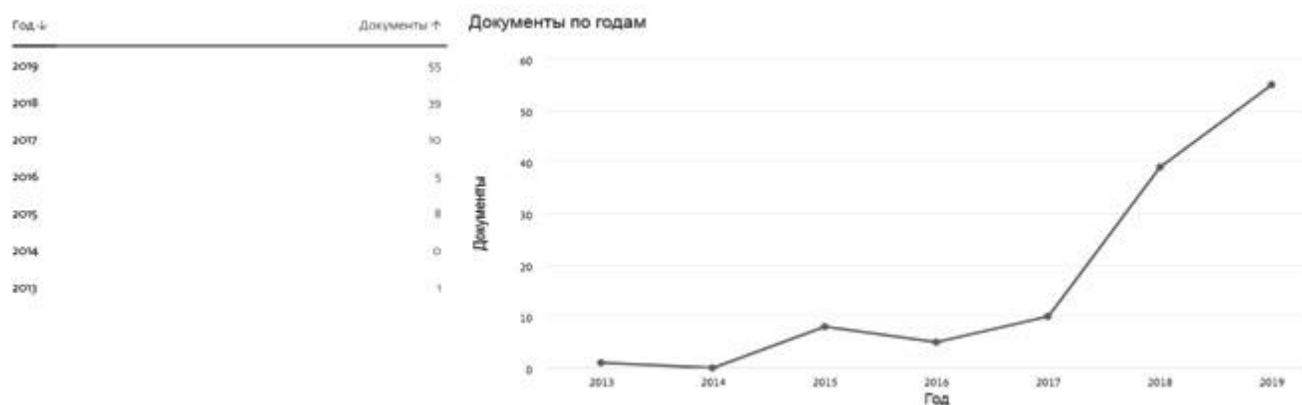


Рисунок 3 – Тренды публикационной активности исследований ИМБОКА в 2010–2019 гг.

При планировании диссертационной работы в 2015 г. использовалось третье универсальное определение ИМ, согласно которому ИМБОКА устанавливали в качестве рабочего диагноза как при ишемических, так и при неишемических повреждениях миокарда, наличии критериев ОКС и отсутствии стенозирующего атеросклероза коронарных артерий по результатам инвазивной КАГ [189]. Согласно этому проводилось описание клинико-anamnestической характеристики всех больных, включенных в исследование.

### **1.5 Частота встречаемости инфаркта миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза**

Распространенность ИМБОКА варьирует в широких пределах [24, 25]. По данным крупных регистров и метаанализа 28 исследований она составляет от 1 до 25% всех больных ОИМ, в среднем 6% (таблица 1) [49, 155]. По данным Краснодарского регистра КРОКС из 4 639 пациентов с ИМ, госпитализированных с ноября 2016 г. по ноябрь 2017 г., необструктивный коронарный атеросклероз (НОКА) установлен в 4,1% (186) случаев [9].

Таблица 1 – Частота встречаемости ИМБОКА при ОИМ по данным регистров

Исследования	Объем исследования N	Частота встречаемости ИМБОКА, N (%)
Регистр SWEDHEART [123]	60467	5830 (9,6)
Регистр РЕКОРД-3 [18]	588	27 (4,6)
Исследование VIRGO [176]	2690	299 (11,1)
Китайская популяция [28]	2029	128 (6,3)
Реестр ОРПКІ (Польша) [165]	49893	3924 (7,8)
ANZACS QI (Новая Зеландия) [202]	8305	897 (10,8)
Регистр NCDR ACTION [127]	322 523	18 918 (5,9)
Исследование Montenegro Sa F. et al., 2018 [139]	1047	114 (10,8)
Исследование СОАРТ [39]	35928	2092 (5,8)
Регистр КРОКС, г. Краснодар [9]	4639	186 (4,1)
Ciliberti G., 2018 [61]	7935	150 (2)
Raparelli V., 2018 [167]	1210	82 (8,2)
Регистр КАМІR [105]	6136	372 (4,4)
CRUSADE [86]	55 514	5538 (10)
Исследование ТІМІ [50]	7656	710 (9,1)

Таким образом, двойная интерпретация термина ИМБОКА (при поступлении как рабочий диагноз и как основной диагноз при верификации ишемического повреждения миокарда) привела к гетерогенности критериев включения в ранее проведенных исследованиях, к различиям в описании клинического профиля, что объясняет широкую вариабельность распространенности этого заболевания и отдаленного прогноза.

## **1.6 Факторы риска инфаркта миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза**

Согласно литературным данным частота встречаемости традиционных факторов сердечно-сосудистого риска: артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения, дислипидемии, курения, отягощенной наследственности, при ИМБОКА меньше, чем при стенозирующем коронарном атеросклерозе (СКА) [86, 117]. Согласно метаанализу 28 исследований больные ИМБОКА – это в 40% случаев женщины, а средний возраст составляет 55 лет (95% ДИ, 51–59 лет), что ниже, чем при СКА [155]. Независимыми предикторами ИМБОКА являются женский пол и молодой возраст. Частота встречаемости классических факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний – сахарного диабета, курения, а также низкого индекса массы тела, меньше, чем при СКА [86, 117].

По данным исследования VIRGO риск развития ИМБОКА в 5 раз выше у женщин (14,9%), чем у мужчин (3,5%). Частота встречаемости классических факторов сердечно-сосудистого риска ниже при ИМБОКА (1,3%), чем при СКА (8,7%). Женщин в менопаузе больше при СКА (55,2%) в сравнении с ИМБОКА (41,2%) [176].

В регистре SWEDHEART из 199 163 случаев госпитализации выявлены 9 092 пациента с ИМБОКА, средний возраст больных 65,5 лет, 62% составляли женщины. В 24% (2147) случаев наблюдались неблагоприятные события, 14% (1254) наблюдаемых умерли в течение 4,5 лет. Независимыми предикторами неблагоприятных конечных точек были старший возраст, СД, гипертония, курение, перенесенный ИМ и инсульт, заболевания периферических сосудов, ХОБЛ, снижение ФВ ЛЖ, более низкий уровень холестерина и повышение креатинина. Независимыми предикторами смерти от всех причин являлись возраст, курение, СД, рак, ХОБЛ, перенесенный инсульт, снижение ФВ ЛЖ, снижение уровня общего холестерина и повышение уровня креатинина и СРБ. Эти данные свидетельствуют о схожести факторов новых сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИМБОКА и СКА [148].

Большинство данных по клиническому профилю, оценке факторов и предикторов риска развития сердечно-сосудистых событий получены из крупных регистров, результаты которых весьма ограничены, что требует дальнейшего изучения и накопления материалов.

### **1.7 Прогноз больных острым инфарктом миокарда без обструктивного атеросклероза коронарных артерий**

Учитывая отсутствие стенозирующего атеросклеротического поражения коронарных артерий, можно предположить более благоприятный прогноз в наблюдаемой группе больных по сравнению с больными ИМСКА, что подтверждается некоторыми ранее проведенными исследованиями.

По данным регистра ACTION установлена более низкая госпитальная летальность при ИМБОКА (1,1%) в сравнении с больными ИМСКА (2,9%) [182]. Результаты метаанализа 8 исследований демонстрируют госпитальную и одногодичную летальность при ИМБОКА 0,9% и 4,7% соответственно, что статистически значимо ниже, чем при СКА (3,2% и 6,7%) [155]. В исследовании HORIZONS-AMI в течение трех лет наблюдения установлены более низкие показатели основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (7,7% против 22%,  $p=0,002$ ); статистически значимых различий в показателях смертности и повторного ИМ (8,2% против 13,1%,  $p=0,103$ ) не было [117]. В исследовании CRUSADE у больных ОИМбпСТ при НОКА госпитальная летальность (0,7% против 2,4%,  $p<0,001$ ), рецидивы ИМ (1,4% против 2,9%,  $p<0,001$ ), СН (4,4% против 7,2%,  $p<0,001$ ) регистрировались реже, чем при СКА [157]. Есть данные, что летальность и частота развития рецидива ИМ в течение 30 дней после индексного события ниже при ИМБОКА в сравнении с пациентами со СКА (2,2% против 13,3%) [66], одногодичная летальность также ниже у пациентов с ИМБОКА: 4,7% против 6,7% [155]. По данным отечественного регистра Рекорд-3 не было зарегистрировано смертельных случаев, повторных ИМ и коронарных вмешательств при ИМБОКА [18] в течение 1 года наблюдения,

а при ИМСКА таковые составили 3(1,14%); 1(0,38%) и 20(7,6%) соответственно. Напротив, в другом исследовании продемонстрирована более высокая одногодичная летальность при ИМБОКА в сравнении со СКА: 8,8% против 5,2% [159]. Это подтверждается и данными регистра SERPNA: при наблюдении в течение 3,6 лет уровень летальности от всех причин при ИМБОКА был выше, чем у пациентов со СКА: 8,3% против 7,2% ( $p=0,003$ ) [76].

По данным регистра SWEDHEART 570 (6,3%) больных ИМБОКА были госпитализированы с рецидивом ИМ в течение 17 мес. Из них 340 человек подверглись повторной КАГ и у 180 (53%) был визуализирован НОКА, т.е. повторный эпизод ИМБОКА. У 160 (47%) пациентов отмечалось прогрессирование атеросклероза коронарных артерий: у 123 выявлено однососудистое поражение КА, у 26 – двухсосудистое, у 9 – трехсосудистое и у двоих обнаружено поражение ствола левой коронарной артерии вместе с однососудистым атеросклеротическим поражением коронарного русла. Показатели смертности в течение 38 мес после повторного ИМ не различались ( $p=0,54$ ) при необструктивном поражении коронарных артерий (13,9%) и при стенозирующем (11,9%). Таким образом, можно сделать вывод, что в половине случаев у больных ИМБОКА наблюдается прогрессирование атеросклеротического поражения коронарного русла [149].

В исследовании Amhadi et al. [31] было установлено, что показатели смертности у 1102 больных ИМБОКА в течение  $78\pm 12$  мес зависели от типа атеросклеротической бляшки, визуализируемой по КТ КАГ: кальцифицированной бляшки (1,4%), смешанной (3,3%) и некальцифицированной (9,6%). В другом исследовании, включавшем 7935 больных ИМ, у 150 (2%) не было стенозирующего атеросклероза коронарных артерий. Установлено, что независимыми предикторами развития неблагоприятных событий у этих больных являлись ранее перенесенный ИМ, повышение СРБ. Выявление интактных коронарных артерий или стеноза менее 30%, наличие бляшки более 30% и менее 50% в одной или двух коронарных артериях было связано с лучшими клиническими исходами по сравнению с трехсосудистым стенозом 30–50% или

отсутствием стенозирования коронарного атеросклероза в стволе левой коронарной артерии в течение 7,1 лет [61]. Эти данные свидетельствуют о значимом вкладе атеросклероза в развитие ИМБОКА.

В исследовании VIRGO показатели одногодичной летальности при ИМБОКА (1,37%) статистически значимо не различались с таковыми при ИМСКА (2,28%) и были в 2 раза выше при ИМБОКА в сравнении со здоровой популяцией молодых женщин; доли пациентов с СН и остановкой сердца были одинаковыми при ИМБОКА и ИМСКА [185].

Увеличение риска летальности при ИМБОКА, в том числе сердечно-сосудистой, ассоциировано с возрастом, курением, СД, раком, ХОБЛ, снижением ФВ ЛЖ, повышением уровня креатинина и СРБ [148]. По данным ранее проведенных исследований среди больных с позитивными результатами провокационных интракоронарных тестов выше летальность (12(32,4%) против 2(4,7%),  $p=0,002$ ), в том числе сердечная (7(18,9%) против 0,  $p=0,005$ ), частота повторных госпитализаций в связи с ОКС в сравнении с больными с негативными стресс-тестами (10(27%) против 3(7%),  $p=0,015$ ) [163].

Таким образом, данные о прогнозе больных ИМБОКА весьма противоречивы и варьируют в зависимости от причин его развития [76], что актуализирует необходимость дальнейших исследований в этой области.

### **1.8 Острый коронарный синдром без обструктивного атеросклероза коронарных артерий – «маска» множества заболеваний**

Боли за грудиной длительностью 20 мин и более можно расценить как ОКС, который может сопровождаться или не сопровождаться повышением кардиоспецифических маркеров согласно определению [173]. Отсутствие СКА заставляет врача расширить дифференциально-диагностический поиск, который включает ишемические и неишемические заболевания сердца, экстракардиальную патологию, в том числе дыхательной, пищеварительной, опорно-двигательной систем. Тщательный сбор семейного и социального анамнеза, анализ течения

заболевания, оценка присутствующих симптомов могут дать диагностические подсказки.

Под маской ОКС БОКА может протекать миокардит, стрессиндуцированная кардиомиопатия, ТЭЛА, острое расслоение аорты и другие заболевания [ 6, 189].

Причины повышения Вч-тропонинов [189] могут быть коронарные и некоронарные.

Коронарные причины:

- разрыв/эрозия атеросклеротической бляшки;
- коронароспазм;
- спонтанная диссекция коронарной артерии;
- острое расслоение аорты;
- микрососудистая ангиопатия;
- спонтанный коронарный тромбоз (тромбофилия);
- коронарная эмболия;
- симпатомиметическое воздействие (кокаин, метамфетамины).

Некоронарные причины:

1) кардиальные:

- миокардит;
- кардиомиопатия Такоцубо;
- физическое перенапряжение;
- кардиальные травмы;
- тахиаритмии;
- кардиотоксины (химиотерапия);

2) некардиальные:

- инсульт;
- ТЭЛА;
- сепсис;
- респираторный дистресс-синдром;
- тяжелая почечная недостаточность.

Отсутствие коронарного атеросклероза по данным инвазивной КАГ не исключает ишемическое повреждение миокарда как результат разрыва и/или эрозии эксцентрично расположенной атеросклеротической бляшки [4, 189]. Для визуализации таких бляшек необходимо проведение внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) и оптической когерентной томографии (ОКТ), возможности выполнения которых в реальной клинической практике в настоящее время весьма ограничены из-за высокой стоимости расходного материала (одноразовых внутрисосудистых датчиков). В трех независимых исследованиях у 40% больных ИМБОКА определялся ИМ 1-типа по результатам ВСУЗИ и ОКТ [101, 103, 151, 178].

Один из механизмов ишемии миокарда при ИМБОКА – вазоспазм, который наблюдается в 15% случаев [63], в то время как при СКА вазоспастический компонент описывается в 2–3% случаев [135]. Некоторые исследования демонстрируют высокую частоту встречаемости вазоспастического компонента при ИМБОКА (30–46%) после проведения провокационных интракоронарных тестов с эргоновином и ацетилхолином [140]. Микрососудистая ангиопатия выявлялась в четверти случаев (29/117) [116, 138]. Проведение интракоронарных провокационных тестов в острый период ИМ ограничено в связи с их потенциальной опасностью [100], однако результаты исследования [163] продемонстрировали низкую частоту осложнений, включавших лишь преходящие брадиаритмии в 2 (5,4%) случаях, и отсутствие желудочковых нарушений ритма сердца [163]. Однако необходимо накопление данных, чтобы определить оптимальные сроки проведения и доказать безопасность провокационных интракоронарных тестов в острый период ИМБОКА.

Стрессиндуцированная кардиомиопатия может протекать под маской ОКС и определяется в 1–2% случаев [15, 187]. Впервые это состояние было описано в 1990 г. в Японии Sato et al. [177] как транзиторное шарообразное изменение полости левого желудочка, которое по форме напоминает «ловушку для осьминога» и характеризуется акинезом и/или дискинезом верхушки и средних сегментов ЛЖ и гиперкинезом базальных отделов. Это состояние развивается на

фоне выраженного эмоционального и физического перенапряжения, чаще всего (90%)

у женщин в постменопаузальном периоде.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является одной из причин развития типичных и нетипичных ишемических болей за грудиной, как следствие, дисбаланса между доставкой и потребностью гипертрофированного миокарда в кислороде. Распространенность этой патологии в общей взрослой популяции составляет 0,16–0,29%. Число больных ГКМП при ОКС БОКА по данным метаанализа 26 исследований составило 38 (3%) [155]. Утолщение стенки миокарда ЛЖ  $\geq 15$  является основой клинического диагноза при визуализации сердца и исключении иных причин, таких как артериальная гипертензия и критический стеноз аортального клапана. Гипертрофия ЛЖ чаще всего асимметричная преимущественно за счет межжелудочковой перегородки, но может быть вовлечена также свободная стенка и верхушка ЛЖ. Сочетание более глубокого понимания молекулярно-генетических основ ГКМП и технических возможностей генетического тестирования позволяет определить патогенные варианты 12 генов, которые могут привести к ГКМП [134].

Одна из наименее изученных причин ОКС БОКА – спонтанная диссекция коронарных артерий (СДКА). Частота встречаемости СДКА по КАГ 0,07–0,2% случаев, при ОКС несколько больше – 2–4% [29]. По литературным данным СДКА наблюдается среди женщин молодого возраста в 24–36% случаев [99, 142, 144, 168]. Известно, что 50% коронарных событий в послеродовом периоде связано с СДКА [53, 78].

Также описаны случаи коронарной эмболии (КЭ) как причины ОКС БОКА [181], которая встречалась у 2,9% (52) из 1776 больных. Наиболее частой причиной КЭ являлась фибрилляция предсердий, которая регистрировалась в 78% (38) случаев [181].

В рекомендациях 2017 г. по диагностике и лечению больных ОИМ с подъемом ST опубликована схема диагностического поиска при ИМБОКА (таблица 2) [100].

Таблица 2 – Диагностический поиск при ИМБОКА

Предполагаемый диагноз	План обследования	
Миокардит	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Трансторакальная Эхо-КГ (перикардит)</li> <li>• МРТ (миокардит, перикардит)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Эндомиокардиальная биопсия миокарда</li> </ul>
Микроваскулярное поражение	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Трансторакальная Эхо-КГ (локальное нарушение сократимости )</li> <li>• МРТ (ОИМ)</li> <li>• Трансэзофагеальная Эхо-КГ (открытое овальное окно, септальные дефекты)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ВСУЗИ/ОКТ (разрыв бляшки/диссекция)</li> </ul>
Поражение миокарда	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Трансторакальная Эхо-КГ,</li> <li>• МРТ (синдром Такоцубо)</li> </ul>	—
ТЭЛА	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Д-димер (легочная эмболия)</li> <li>• МСКТ легких</li> <li>• Выявление тромбофилии</li> </ul>	—
ИМ 2-го типа/ дисбаланс поступления – потребности в O <sub>2</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Анализ крови</li> <li>• Экстракардиальное обследование</li> </ul>	—

Таким образом, больные ОКС БОКА до верификации причины повышения уровня тропонина представляют сложную в диагностическом плане когорту пациентов с гетерогенными заболеваниями, что требует их тщательного дообследования и определения механизмов повреждения КМЦ.

### **1.9 Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний сердца**

В 1946 г. Феликс Блох и Эдвард Парселл независимо друг от друга открыли феномен магнитного резонанса, однако в течение 20 лет это открытие не привлекало внимания специалистов. В 1973 г. П. Лотербур впервые опубликовал

в журнале «Nature» статью о получении изображения в эксперименте при помощи ядерно-магнитного резонанса. В последующем П. Мэнсфилд работал над совершенствованием математических алгоритмов для получения изображения. В 1977 г. Р. Дамадьян впервые получил МР-изображение человека. Дальнейшее изучение МР-феномена привело к внедрению МРТ-исследования во все области медицины.

В настоящее время МРТ сердца обладает высокой точностью в дифференциальной диагностике ишемических, воспалительных, генетически детерминированных заболеваний сердца благодаря возможности оценить структурно-функциональные показатели сердца и визуализировать состояние ткани миокарда [44]. Наличие отека в режиме T2-взвешенных изображений (ВИ) свидетельствует о воспалении миокарда; T1-ВИ до и после введения контрастного вещества (КВ) позволяет обнаружить связанную с воспалением гиперемию тканей; выявление рубцовой ткани в миокарде позволяет определить значительную долю причин патологии сердца [92].

Цитолиз миоцитов в острую фазу повреждения миокарда повышает содержание свободной жидкости, что проявляется усилением интенсивности сигнала (ИС) от миокарда в T2-взвешенных изображениях и свидетельствует об отеке. Этот феномен – специфический маркер острого повреждения миокарда вне зависимости от этиологии, который постепенно исчезает и растворяется в течение 4–6 недель [81, 82]. В гистологических моделях было предположено, что область усиления ИС от миокарда в T2-ВИ соответствует зоне риска миокарда [33, 190], которая представляет собой зону инфаркта и пограничный ишемизированный участок миокарда. При изучении феномена отека миокарда в T2-ВИ у 17 собак установлено, что область усиления ИС в T2-ВИ больше, чем область инфаркта [33]. Это свидетельствует о том, что область риска ИМ включает в себя как обратимое, так и необратимое повреждение миокарда. Оптимальные сроки для оценки отека – 2 недели после реперфузии, так как в этот период отек достигает максимального размера [56, 81].

Окклюзия коронарных артерий, приводящая к гипоксии миокарда, вызывает разрушение эндотелиального барьера и соответственно экстравазацию крови при реперфузии вследствие ОИМ. Это явление, известное как геморрагическое пропитывание миокарда (ГПМ) или интрамиокардиальное кровоизлияние (ИМК), является независимым предиктором неблагоприятного ремоделирования левого желудочка [85]. Т2-ВИ позволяет визуализировать феномен геморрагического пропитывания как зону ослабления ИС в отечной зоне высокой ИС [41]. Это обусловлено искажением однородности магнитного поля и потерей сигнала из-за парамагнитных эффектов продуктов разложения гемоглобина [47]. В исследовании, включавшем 25 больных ОИМспСТ, продемонстрирована тесная корреляция между ГПМ и микрососудистой обструкцией (МСО) на гистологических образцах и МРТ сердца. В 15 (60%) случаях визуализировали ГПМ; МСО определялась в 16 (59%) случаях в режиме позднего контрастирования; у 14 пациентов выявили и ГПМ, и МСО [172].

Контрастное вещество, содержащее хелаты гадолиния, не может проникать через неповрежденную мембрану кардиомиоцитов (КМЦ), поэтому распространяется в интерстициальном пространстве. Повреждение клеточных мембран, миоцитоллиз, вазодилатация и иммунная реакция вследствие воспаления увеличивают миокардиальный капиллярный кровоток и объемную долю интерстициального пространства. Это проявляется усилением ИС от миокарда в раннюю фазу контрастирования (проводится через 3 мин после внутривенного введения КВ) в Т1-ВИ и свидетельствует о гиперемии.

Позднее контрастирование (Late gadolinium enhancement – LGE) проводится через 8–15 мин. Накопление КВ в позднюю фазу контрастирования в Т1-ВИ свидетельствует о некрозе/фиброзе миокарда из-за увеличения интерстициального пространства и замещения КМЦ коллагеновым матриксом [129]. Феномен МСО располагается внутри ядра инфаркта и проявляется как гипоинтенсивная область в стенке миокарда, окруженная яркой инфарктной тканью. По данным семи рандомизированных исследований установлено, что

наличие и степень МСО при позднем контрастировании ассоциированы с увеличением летальности и развитием СН в течение 1 года наблюдения [67].

В проспективном исследовании [55], включавшем 324 больных ОИМспСТ со своевременной реваскуляризацией, всем проводилось МРТ-исследование сердца в ранний постинфарктный период и через 6 мес после индексного события. Гипоинтенсивное инфарктное ядро было обнаружено с помощью T2-картирования у 161 (66%) пациента. МСО с ранним и поздним усилением гадолиния была выявлена у 151 (62%) и 133 (51%) пациентов соответственно. У всех пациентов с ГПМ, определенным по визуализации T2\*, наблюдалась поздняя МСО и гипоинтенсивное ядро при визуализации T2. Напротив, у 32 (13%) пациентов была поздняя МСО в отсутствие ГПМ и гипоинтенсивное ядро при визуализации T2. Двадцать восемь (11%) пациентов имели гипоинтенсивное ядро T2 без признаков поздней МСО или ГПМ. По сравнению с пациентами без ГПМ пациенты с ГПМ имели большую массу ЛЖ, большие объемы ЛЖ и меньшую ФВ ЛЖ в ранние сроки после ИМ и через 6 мес. Зона риска миокарда, размер инфаркта и МСО были больше, меньше размер спасенного миокарда у больных с ГПМ. Через 6 мес КДО ЛЖ увеличился в среднем на 6 (27) мл у 224 пациентов с оценочными данными. Среднее увеличение КДО ЛЖ через 6 мес было выше у пациентов с ГПМ по сравнению с пациентами без ГПМ (15 [30] против 1 [22];  $p < 0,001$ ). Неблагоприятное ремоделирование, определяемое как увеличение КДО ЛЖ на 20% и более, наблюдалось у 28 (13%) пациентов. Выявление ГПМ ассоциировалось с неблагоприятным ремоделированием ЛЖ независимо от исходного КДО ЛЖ.

Фиброзное ремоделирование внеклеточного матрикса является механизмом заживления после повреждения миокарда. Однако длительное увеличение объема фиброзной ткани ведет к утолщению миокарда и к систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, а также аритмогенезу [35]. Накопление КВ в позднюю фазу контрастирования является предиктором неблагоприятных исходов, летальности от всех причин и нефатального ИМ, что подтверждается результатами ранее проведенных исследований. У 1148 пациентов с известной

ИБС без предшествовавшего ИМ накопление КВ в LGE наблюдалось в 9,1% случаев (104). В течение  $955 \pm 542$  дней наблюдения у 18 индивидов (1,6%) зарегистрировали тяжелые сосудистые события, у 54 (4,7%) – неблагоприятные сердечно-сосудистые события. По результатам многопараметрического анализа сердечно-сосудистых событий накопление КВ в LGE было единственным сильным предиктором развития серьезных сердечно-сосудистых событий [111]. В другом исследовании, включавшем 195 пациентов с ИБС без ИМ, установлена сильная связь между LGE и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями и сердечно-сосудистой летальностью (соотношение рисков 8,29 и 10,9 соответственно,  $p < 0,0001$ ). Наличие рубца при позднем контрастировании 7-кратно повышало риск развития комбинированных конечных точек [112]. Bello D. et al., [42] у 91 больного из 100 с ИБС выявили рубцовые изменения миокарда. В течение  $4,8 \pm 1,6$  лет наблюдения после МРТ сердца летальность составила 30%. По результатам многовариантного анализа независимыми предикторами смертности от всех причин были размер ИМ, степень диастолической дисфункции ЛЖ, симптомы СН и СД ( $p < 0,05$ ) [42].

В настоящее время продолжается усовершенствование имеющихся и создание новых методик визуализации миокарда. Разработано T1- и T2-картирование миокарда, которое представляет собой высокочувствительную методику количественной оценки ткани миокарда, позволяющую определить объем повреждения миокарда. Изучение локализации, наличия или отсутствия вышеизложенных явлений позволяет исключить или подтвердить ишемические и неишемические причины ОКС БОКА и назначить соответствующую долгосрочную вторичную профилактику, минимизировать назначение статинов, антиагрегантной терапии и ассоциированные с ней кровотечения у людей с некоронарогенной причиной ОКС БОКА [73].

Проведение МРТ сердца в ранние сроки ОКС БОКА обеспечивает точный диагноз у 70% пациентов и меняет тактику ведения в 66% случаев. Об этом свидетельствует исследование, включавшее 204 тропонинпозитивных больных ОКС БОКА, которым было проведено МРТ-исследование сердца в сроки до двух

недель и более. После МРТ-исследования сердца новый диагноз миокардита был установлен в 27% случаев, ИМ – в 26%, КМП Такоцубо – в 9% и другие КМП – в 9%. У 30% пациентов МРТ продемонстрировала структурно нормальное сердце. Установлено, что в ранние сроки (менее 2 недель) после ОКС БОКА МРТ сердца обладает большей диагностической ценностью, чем в более поздние сроки (84% против 57%,  $p < 0,001$ ) [64].

По данным метаанализа 26 публикаций после проведения МРТ сердца при ОКС БОКА у трети больных (33%) впервые установлен диагноз миокардита, в четверти (24%) случаев – ИМ, стрессиндуцированной кардиомиопатии – у 18% пациентов, гипертрофической – у 3% и дилатационной кардиомиопатии – у 2%, у четверти (26%) больных не выявлено изменений в миокарде [160]. Эти данные подтверждает исследование 213 больных ОКС БОКА, где благодаря МРТ сердца диагностировали ОИМ (40%), миокардит (24%), КМП Такоцубо (33%), а в 3% случаев выявили неспецифические изменения миокарда [26].

В ранее проведенных исследованиях установлена высокая чувствительность (81%), специфичность (71%) и точность (79%) МРТ сердца в диагностике миокардита [126].

Как было указано выше, под маской ОКС БОКА может протекать множество заболеваний. По данным литературы в трети этих случаев диагностируют миокардит. Для диагностики миокардита разработаны критерии Лэйк-Льюис, чувствительность и специфичность которых составляет около 80% [83].

Помимо этого, косвенными признаками воспалительных заболеваний сердца являются наличие выпота в перикарде, диффузное нарушение сократимости миокарда, а также утолщение стенок сердца [162]. Однако «золотым стандартом» диагностики воспалительных заболеваний сердца является эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ), которая сопровождается риском развития осложнений. Так, Deckers et al. зарегистрировали 33 (6%) осложнения после 546 процедур ЭМБ правого желудочка у пациентов с КМП, в том числе пункцию артерии (2%), вазовагальные реакции (0,4%), кровотечения (0,2%), нарушения ритма сердца (НРС) (1,1%) и проводимости (1%), гемоперикард (0,7%) и смерть (0,4%) [70].

В другом исследовании, включавшем 136 больных с подозрением на миокардит, у 96,2% (127) из них было получено достаточное количество образцов при бивентрикулярной ЭМБ. Лишь в одном случае (0,7%) развилась тампонада сердца, потребовавшая хирургического вмешательства, в остальных случаях серьезных осложнений не наблюдалось. Из 127 пациентов по результатам ЭМБ миокардит был диагностирован у 89 (70,1%). Вирусные геномы были обнаружены у 45 из 127 пациентов (35,4%), признаки вирусного генома только в левом желудочке – у 10 пациентов (22,2%) и только в правом желудочке – у 3 пациентов (6,7%) [184].

Несмотря на ценную патофизиологическую информацию о миокардите, результаты ЭМБ зависят от опыта оператора, видов биотомов, места забора биоматериала, хранения, окрашивания и подготовки ткани миокарда и навыков врача-морфолога. Это затрудняет рутинное проведение ЭМБ при подозрении на миокардит, вследствие чего требуется поиск и разработка неинвазивных методов визуализации ткани миокарда.

Таким образом, необходимо усовершенствование методики визуализации МРТ сердца как информативного метода дифференциальной диагностики заболеваний миокарда, что позволит применять ее при ОКС БОКА в рутинной клинической практике. Помимо этого, данные МРТ сердца могут применяться с прогностической целью.

### **1.10 Носительство неблагоприятных в отношении развития тромбозов полиморфизмов генов системы свертывания и риск развития инфаркта миокарда без обструктивного атеросклероза коронарных артерий**

В 1856 г. Р. Вирхов предположил, что тромбоз развивается вследствие нарушения целостности сосудистой стенки, стаза и гиперкоагуляции крови. Последний фактор может быть связан с наследственными тромбофилиями. Известны полиморфизмы 8 генов системы свертывания крови, ассоциированных с развитием тромбозов [12]. На основании накопленных данных установлено, что

наличие Лейденовской мутации, неблагоприятного полиморфизма гена фактора свертывания II, недостаточности антитромбина III, протеинов C и S предрасполагает к развитию венозных тромбозов. Однако роль наследственных тромбофилий в развитии артериальных тромбозов изучена мало [12, 45].

В последние два десятилетия проводилось множество исследований по выявлению частоты распределения полиморфных вариантов генов-кандидатов, ответственных за развитие артериальных тромбозов. Однако вопросы о распределении полиморфных вариантов генов факторов системы гемостаза и их ассоциации с ОИМ остаются открытыми. В ранее проведенных сравнительных исследованиях не выявлено сильной связи между носительством полиморфизмов этих генов и ОИМ, что определяет нарушение целостности сосудистой стенки как причину тромбоза при атеросклеротическом поражении [45]. Однако в небольших высокоселективных исследованиях при ИМБОКА выявлялась ассоциация между носительством полиморфизмов генов факторов II, V и недостаточностью антитромбина III, протеинов C и S, что свидетельствует о более важной роли состояния гиперкоагуляции в этой когорте больных [45, 155].

Согласно метаанализу 8 исследований частота выявления наследственных тромбофилий при ОКС БОКА составила 14% [155]. Кроме того, выяснено, что у пациентов с ОКС БОКА носительство неблагоприятных аллелей по генам *F5*, *F13* и недостаточности протеинов C и S в три раза чаще, чем при СКА [154, 195]. Напротив, небольшое пилотное исследование показало, что больные ОКС при НОКА и СКА существенно не различались по распределению полиморфных вариантов генов системы гемостаза [154]. Носительство неблагоприятных полиморфизмов генов факторов I и V ассоциировалось с увеличением уровня фибриногена, недостаточностью протеина C и приводило к увеличению риска развития сердечно-сосудистых событий [77]. Однако не всегда носительство неблагоприятных полиморфизмов генов приводит к изменению свойств и значений сывороточных маркеров и развитию тромботических событий. Данные по ассоциациям носительства полиморфизмов генов, ответственных за развитие тромбозов, и их влияния на сывороточные маркеры при ОКС БОКА не изучены,

остаются нерешенными вопросы распределения полиморфизмов генов системы свертывания в зависимости от фенотипа ОКС.

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является одним из факторов коронарного тромбоза. Известно, что повышение уровня фактора Виллебранда (фВ) свидетельствует о высоком вазоконстрикторном и тромбогенном потенциале эндотелия и является неблагоприятным прогностическим фактором развития сердечно-сосудистых событий при ИБС [20]. В ранее проведенных исследованиях при ОИМ регистрировалось повышение уровня фВ в сравнении с контрольной выборкой: 23,9 мг/мл (15,3–35,1) против 19,6 мг/мл (12,9–28,4),  $p < 0,0001$  [175]. Кроме того, отмечалось статистически значимое повышение уровня фВ при атеросклеротическом поражении коронарного русла в ряду «стабильная стенокардия – нестабильная стенокардия – ОИМ» [3]. Однако остаются открытыми вопросы о значении эндотелиальной дисфункции в развитии ОКС БОКА.

### **1.11 Носительство неблагоприятных в отношении развития тромбозов полиморфизмов генов метаболизма фолатов и риск развития инфаркта миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза**

Более 80 клинических и эпидемиологических исследований подтвердили, что гипергомоцистеинемия (ГГЦ) является новым независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) наряду с традиционными факторами у больных с атеросклеротическим поражением коронарных артерий. Увеличение содержания гомоцистеина в крови оказывает повреждающее действие на эндотелий сосудов и стимулирует тромбообразование [60]. Частота встречаемости ГГЦ в общей популяции составляет 5–10% [136], у пожилых людей эти показатели выше – 30–40% [136]. У больных с ОИМ и СКА уровень гомоцистеина выше референтных значений в 75% случаев [14]. Распространенность ГГЦ у больных с ОКС и ОИМ при отсутствии СКА в литературе не описана.

Одна из причин увеличения концентрации гомоцистеина в крови – снижение активности ферментов, обусловленное наследственными дефектами – ферментопатиями, которые кодируются генами *MTHFR 677 C>T*, *MTHFR 1298 A>C*, *MTRR 66 A>G* и *MTR 2756 A>G*. По результатам ранее проведенных исследований выявлено увеличение риска развития венозных и артериальных тромбозов, а также ИБС, ОИМ при носительстве неблагоприятных полиморфизмов генов *rs1801133* и *rs1801131* [59, 122, 125]. В другом исследовании эти связи не обнаружены [120]. Данные о роли полиморфизмов генов в развитии ССЗ противоречивы, что не позволило сформулировать рекомендации по первичной и вторичной медикаментозной профилактике ГГЦ и требует дальнейшего исследования.

Помимо генетического фактора, распространенность ГГЦ варьирует в зависимости от географического, этнического и социального статуса, что обуславливает образ жизни и диетические привычки населения [204]. Дефицит витаминов В6, В12 и фолиевой кислоты в потребляемой пище может блокировать один из основных путей обмена гомоцистеина, что вызывает ГГЦ [60]. В связи с этим проводятся исследования по гомоцистеинснижающей витаминотерапии. Результаты исследований противоречивы и требуется дальнейшее накопление материалов [68, 136].

Несмотря на большое количество исследований, проведенных за последние десятилетия, нет четких рекомендаций для скрининг-диагностики носительства неблагоприятных полиморфных вариантов генотипов генов метаболизма фолатов у больных при ОИМ. Данные об эффективности гомоцистеинснижающей витаминотерапии противоречивы [69]. Исследования по частоте встречаемости ГГЦ и носительству полиморфных вариантов генов метаболизма фолатов, ответственных за развитие тромбозов, при ОКС у больных БОКА не проводились. Распространенность ГГЦ при отсутствии СКА не изучена, ее значение в развитии ОКС неизвестно.

## **1.12 Медикаментозная терапия больных острым коронарным синдромом без обструктивного атеросклероза коронарных артерий**

Рандомизированные исследования по лечению больных ОКС БОКА не проводились, однако описаны результаты крупных регистров. В частности, регистр SWEDHEART демонстрирует долгосрочные положительные эффекты лечения статинами, ИАПФ и бета-адреноблокаторами у больных при ИМБОКА [123]. Польза назначения двойной антитромбоцитарной терапии в этой когорте не обнаружена: в течение 1 года после выписки из стационара наблюдалось только незначительное снижение риска развития ишемических событий и некоторое увеличение риска госпитализаций в связи с кровотечениями [123]. Из-за значительной гетерогенности больных ОКС БОКА наиболее эффективная стратегия лечения может основываться исключительно на индивидуальном подходе [22, 155]. Таким образом, вопросы о медикаментозном лечении больных ОКС БОКА в настоящее время остаются во многом открытыми, национальные руководства по вторичной профилактике этих больных отсутствуют [23, 189]. В меморандуме Европейского общества кардиологов по ИМБОКА (2017 г.) отмечено, что необходимы рандомизированные исследования в этом направлении.

По результатам крупного регистра SWEDHEART установлена более низкая приверженность к рекомендованной медикаментозной терапии после выписки из стационара среди больных ОКС БОКА. По данным исследования COAPT больным ИМ с интактными артериями вторичная профилактика повторных сердечно-сосудистых событий проводилась реже, чем при наличии стеноза менее 50% [39].

Участие больных ИМБОКА в программе кардиореабилитации, включавшей контроль за физической активностью, отказом от курения, приверженностью к медикаментозной терапии, в течение в среднем 3,6 лет после выписки из стационара было связано с уменьшением риска развития у них неблагоприятных событий на 3–20% в сравнении с теми, кто не участвовал в этой программе [76].

Таким образом, можно сделать вывод, что пациенты с ИМБОКА требуют такой же вторичной профилактики, как и пациенты с ИМСКА [76].

Суммируя вышесказанное, можно отметить, что больные ОКС БОКА представляют актуальную и малоизученную группу. Истинная распространенность этого заболевания в популяции широко варьируется и требует исследований с едиными критериями включения для определения действительной распространенности ОКС БОКА и выяснения причин повреждения миокарда. Это позволит назначать специфическую терапию, исключить терапию статинами, дезагрегантами и соответственно ассоциированные с их приемом кровотечения. Краткосрочный и долгосрочный прогноз в этой когорте больных требует изучения ввиду противоречивых данных и ограничений крупных регистров. Все это послужило основанием для планирования диссертационной работы.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Протокол исследования

Настоящее исследование одобрено Этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ от 18.11.2015 протокол № 130, и выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В представленной работе проанализированы данные пациентов, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии (руководитель отделения – д-р мед. наук, доцент Рябов В.В.) НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН (директор – д-р мед. наук, профессор, академик РАН Попов С.В.) с диагнозом ОКС БОКА в 2010–2015 гг.

ОКС при поступлении устанавливали при наличии жалоб на боли в сердце, которые возникают и сохраняются в покое или при физической нагрузке в течение 20 мин и более, с повышением или без повышения кардиоспецифических ферментов, с изменениями или без изменений на ЭКГ [173].

Протокол исследования зарегистрирован в базе клинических исследований ClinicalTrials.gov под названием NOCA: NCT02655718.

Критерии включения пациентов в исследование:

- 1) возраст старше 18 лет;
- 2) ОКС;
- 3) НОКА – интактные коронарные артерии или стеноз 50% и менее по данным инвазивной КАГ.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- 1) реваскуляризация коронарных артерий в анамнезе;
- 2) отказ пациента от проведения необходимых исследований.

В ретроспективной части исследования проводился анализ историй болезней пациентов, госпитализированных в 2010–2015 гг. в отделение неотложной

кардиологии. В проспективную часть вошли больные, соответствовавшие критериям включения, госпитализированные с сентября 2015 г. по сентябрь 2016 г.

Всего в 2010–2016 гг. с ОКС было госпитализировано 5 794 больных, из них 161 (2,8%) БОКА.

Инструментальные, лабораторные исследования проводились согласно национальным руководствам по диагностике и лечению больных ОКСспST и ОКСбпST.

Дизайн исследования: нерандомизированное, открытое, ретро- и проспективное, контролируемое методом исторического контроля (рисунок 4).



Рисунок 4 – Дизайн исследования

Всем пациентам при поступлении проводилась медикаментозная терапия согласно национальным руководствам по лечению больных ОКСспST и ОКСбпST: двойная антитромбоцитарная терапия, статины, бета-адреноблокаторы, иАПФ/АРА в индивидуальном порядке в соответствующих дозировках.

Всем включенным в исследование пациентам выполнялась инвазивная КАГ. В 2016 г. обследование проводили согласно предложенному диагностическому алгоритму (рисунок 5).



Рисунок 5 – Предложенный диагностический алгоритм для больных ОКС БОКА

Также проводилась Эхо-КГ, МРТ сердца с контрастированием. Двум больным МРТ сердца не выполняли в связи с панической атакой во время исследования и тяжестью состояния пациентов. При подозрении на миокардит по данным клинических и инструментальных методов исследования пациентам проводилась ЭМБ миокарда после получения согласия на манипуляцию.

В стационаре пациентам проводили общеклинические исследования, серийную регистрацию ЭКГ, инвазивную КАГ, определение маркеров некроза миокарда, коагулограммы, полиморфизмов генов системы свертывания крови и метаболизма фолатов, гомоцистеина. Антитромбин III, протеин С, плазминоген, фактор Виллебранда определяли во время госпитализации и через 12 мес после

индексного события. Через 1 и 6 мес проводилось телефонное анкетирование. Через 12 мес после индексного события пациентов приглашали на контрольный визит, во время которого оценивали их клиническое состояние (наличие стенокардии, ХСН, качество жизни, комплаентность к терапии) и течение заболевания (осложнения, частота сердечно-сосудистых событий, летальность), регистрировали АД, ЧСС, проводили Эхо-КГ, забирали образцы плазмы для определения коагулограммы, уровня антитромбина III, протеина С, плазминогена и фактора Виллебранда. Для оценки отдаленных исходов у больных, госпитализированных в 2010–2015 гг., проводилось телефонное мониторинговое.

Исследуемые пациенты были разделены на следующие группы.

1. В зависимости от фенотипа ОКС на ОКСспST и ОКСбпST.
2. В зависимости от степени атеросклеротического поражения коронарных артерий на интактные при отсутствии атеросклеротических бляшек и с невыраженным коронарным атеросклерозом при наличии стенозов менее 50% и менее 30% по данным инвазивной КАГ.
3. В зависимости от диагноза, установленного после дообследования, на группу больных с ишемическими причинами ОКС БОКА, которая включала лиц с ОИМ и нестабильной стенокардией, с воспалительными причинами при выявлении миокардита, и группу больных с другими причинами ОКС, в которую входили лица с дебютом WPW-синдрома, дефектом межпредсердной перегородки, постмиокардиотическим кардиосклерозом, ТЭЛА, острым расслоением аорты.
4. В зависимости от уровня гомоцистеина на группы больных с ГГЦ и без ГГЦ.

## **2.2 Клинические исследования**

Наблюдение за пациентами осуществляли в течение всего периода пребывания в стационаре, который составлял 14 (10;18) койко-дней. Состояние больного оценивали по данным опроса, физикального осмотра,

рентгенологического, электрокардиографического, эхокардиографического, МРТ-исследования сердца, лабораторных методов исследования, а также по результатам инвазивной КАГ.

Определяли клинико-антропометрические показатели: пол, возраст, рост, вес, индекс массы тела (индекс Кетле = масса тела (кг)/рост<sup>2</sup>(м)), факторы риска развития ИБС (АГ, СД, курение), дислипидемию, которую устанавливали при уровне общего холестерина 4 ммоль/л и более, липопротеины очень низкой плотности более 1,8 ммоль/л [57]).

Осуществляли сбор анамнестических данных. Отягощенная наследственность по ССЗ определялась при наличии у кого-либо из родственников первой степени (отец, мать, брат, сестра) ОИМ или других ССЗ в молодом возрасте: у мужчин до 55 лет, у женщин до 65 лет [131]. Регистрировалась фоновая и сопутствующая патология. Злоупотребление алкоголем устанавливали при регулярном употреблении спиртных напитков в дозах, ассоциированных с риском повреждения внутренних органов: для женщин более 2–3 доз в день, или 14 доз в неделю, для мужчин более 3–4 доз в день, или 21 доза в неделю [7].

Степень острой левожелудочковой недостаточности при поступлении и во время нахождения в стационаре определяли по классификации Killip [10]:

класс I – нет признаков недостаточности кровообращения;

II – влажные хрипы билатерально в нижних отделах легких и/или ритм галопа;

III – влажные хрипы над 2/3 поверхности легких (отек легких);

IV – кардиогенный шок.

Выявлялась нозологическая структура исходов ОКС БОКА.

Диагноз ОИМ устанавливали согласно третьему универсальному определению инфаркта миокарда [189] при наличии повышения и/или закономерной динамики снижения кардиоспецифических ферментов в сочетании хотя бы с одним из следующих критериев: симптомами ишемии миокарда, диагностически значимой элевацией сегмента ST либо впервые

зарегистрированной блокадой левой ножки пучка Гиса, патологическим зубцом Q на ЭКГ, появлением новых участков нарушения локальной сократимости миокарда.

Нестабильную стенокардию диагностировали при наличии жалоб на боли в сердце, которые возникают и сохраняются в покое или при физической нагрузке в течение 20 мин и более без повышения кардиоспецифических ферментов при поступлении с изменениями или без изменений на ЭКГ [173].

Миокардит, имитирующий ОКС, устанавливали при наличии/отсутствии в анамнезе инфекционного заболевания; по Эхо-КГ – снижение фракции выброса, диффузные/региональные нарушения сократимости свободной стенки ЛЖ; по данным КАГ – диффузные / региональные нарушения сократимости свободной стенки ЛЖ, отсутствие СКА (стеноз менее 50%); по данным МРТ с гадолинием – диффузное или гетерогенное поражение миокарда; по результатам эндомиокардиальной биопсии – выявление возбудителя, иммуногистологические признаки воспаления [146].

ТЭЛА устанавливали при наличии признаков тромбоза ветвей легочной артерии по результатам спиральной компьютерной томографии легких с контрастированием [108].

Постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) диагностировали при наличии в анамнезе ИМ, перенесенного за 28 дней до индексного события [2].

Оценка тяжести ХСН проводилась при выписке больного из стационара и через 12 мес после индексного события на контрольном визите по критериям функциональных классов Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) [161].

Регистрировалась госпитальная летальность.

Осложнения ОКС (аритмии, аневризма левого желудочка, ранняя постинфарктная стенокардия) устанавливали на основании общепринятых диагностических критериев.

Через 12 мес у пациентов были оценены следующие параметры.

1. Рост, вес, ИМТ, АД, ЧСС.

2. Наличие и тяжесть ХСН (одышка, влажные хрипы в легких, набухание шейных вен, отеки, гепатомегалия, асцит, кахексия, третий тон сердца, смещение верхушечного толчка влево, систолический шум на верхушке).

3. Функциональный класс по NYHA (определяли посредством теста с шестиминутной ходьбой).

4. Количество обращений в скорую медицинскую помощь, экстренных и плановых госпитализаций по поводу экстракардиальной патологии и сердечно-сосудистых событий (рецидив ИМ, нестабильная стенокардия, ХСН).

5. Летальность.

6. Приверженность пациентов к рекомендованной медикаментозной терапии (определяли путем опроса).

Первичными конечными точками являлись следующие события: смерть, ОИМ, НС, миокардит, ТЭЛА, WPW-синдром, острое расслоение аорты в стационаре. Вторичные конечные точки: смерть, повторный инфаркт миокарда, инсульт, развитие хронической сердечной недостаточности, повторная госпитализация по всем причинам после индексного события в течение 30 дней, 1 года, 3 (2–6) лет наблюдения больных, госпитализированных в 2010–2015 гг. Дополнительно выделены комбинированные конечные точки: летальность + повторный ОИМ + нестабильная стенокардия + инсульт + повторная госпитализация.

## **2.3 Лабораторные и инструментальные методы исследования**

### **2.3.1 Электрокардиография**

ЭКГ регистрировали в 12 общепринятых отведениях [100] на аппарате ECG-1250K NINON KONDEN (Япония). Запись ЭКГ проводилась в приемном отделении при поступлении, после проведения КАГ, далее по требованию и через 12 мес после выписки из стационара.

В зависимости от наличия подъема сегмента ST на ЭКГ при поступлении больные были разделены на группы ОКСспST и ОКСбпST.

Для ОКСспST характерно появление подъема сегмента ST как минимум в двух последовательных отведениях. Подъем оценивается на уровне точки J и составляет 0,2 мВ у мужчин и 0,15 мВ у женщин в отведениях V2–V3 и/или 0,1 мВ в других отведениях [100].

### **2.3.2 Определение активности креатинфосфокиназы, креатинфосфокиназы MB, тропонина I**

Забор крови проводился натошак из локтевой вены в стерильную вакуумную систему BD Vacutainer. Сегодня применение тропонинов в качестве маркеров некроза миокарда предпочтительнее в связи с их высокой чувствительностью и специфичностью. Забор крови рекомендовано осуществлять при поступлении и через 3–6 ч [189] для оценки динамики повышения и снижения кардиоспецифических ферментов. Активность креатинфосфокиназы (КФК) и КФК-MB измерялась в Ед/л, тропонина I – в нг/л. За верхнюю границу нормы принимали 99-й перцентиль от верхней границы нормы, в рамках локальной лаборатории для КФК – 171 Ед/л, КФК-MB – 25 Ед/л, тропонин I – 0,04 нг/л (пороговое значение для ОКС).

Активность КФК и КФК-MB изучали при помощи анализаторов Konelab и Indiko производства Thermo Scientific. Активность Vч количественного тропонина I определяли тест-системой AccuTnI производства BeckmanCoulter в клинико-диагностической лаборатории (заведующая лабораторией – канд. мед. наук Кулагина И.В.) НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

### 2.3.3 Определение полиморфизмов генов системы свертывания крови и метаболизма фолатов

Во время пребывания в стационаре в клинико-диагностической лаборатории (заведующая лабораторией – канд. мед. наук Кулагина И.В.) НИИ кардиологии Томского НИМЦ пациентам проводился анализ генотипов по 4 полиморфным вариантам генотипов генов ферментов фолатного цикла: метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR* 677 C>T) *rs1801133*, *MTHFR* (1298 A>C) *rs1801131*, метионин синтазы (*MTR* 2756 A>G) *rs1805087*, метионин-синтаза-редуктазы (*MTRR* 66A>G) *rs1801394*, и 8 генам системы свертывания крови: *F2* (20210 G>A) *rs1799963*, *F5* (1691 G>A) *rs6025*, *F7* (10976G>A) *rs6046*, *F13* (163 G>T) *rs5985*, *F1* (-455G>A) *rs1800790*, *GP Ia-IIa* (807C>T) *rs1126643*, *GP IIb-IIIa* (1565 T>C) *rs5918*, *PAI-I* (-675 5G>4G) *rs1799889*, для которых ранее была показана ассоциация с риском развития тромбозов. Определение генотипов выполняли методами полимеразной цепной реакции с применением набора реагентов производства ООО «ДНК-Технология».

### 2.3.4 Клинический анализ крови, определение гомоцистеина и сывороточных маркеров свертывания крови

В клинико-диагностической лаборатории (заведующая лабораторией – канд. мед. наук Кулагина И.В.) НИИ кардиологии Томского НИМЦ для оценки тромботического потенциала сыворотки крови проводили клинический анализ крови, рутинное исследование активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), уровня фибриногена, Д-димера, растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК), протромбинового времени, представленного в виде международного нормализованного отношения (МНО), в течение 24 ч от момента госпитализации.

По результатам клинического анализа крови анемию устанавливали при снижении уровня гемоглобина менее 110 г/л [17]; эритроцитоз – при увеличении

количества эритроцитов в единице объема крови выше  $4,7 \cdot 10^{12}$  /л у женщин и  $5,5 \cdot 10^{12}$  /л у мужчин [13].

Уровень гомоцистеина определяли иммуноферментным методом с помощью диагностических наборов фирмы Axis (Великобритания) по стандартным методикам. За верхнюю границу нормы гомоцистеина принимали 15,0 мкмоль/л, за нижнюю границу нормы – 5 мкмоль/л. В исследовании было изучено среднее содержание гомоцистеина, частота встречаемости гипергомоцистеинемии в анализируемых группах. ГГЦ определялась как повышение концентрации гомоцистеина плазмы крови более 15 мкмоль/л. В зависимости от наличия повышения уровня гомоцистеина пациенты были разделены на группы с ГГЦ и без ГГЦ.

Активность протеина С определяли при помощи набора «Реахром – Протеин С», нормой считали 70–130%. Активность фактора Виллебранда определяли реакцией агглютинации при помощи тест-системы «Ристоцетин – кофактор (фактор Виллебранда)», за норму принимали показатели 69–116%; антитромбин III определяли с помощью хромогенного анализа тест-системой «Хромогенный антитромбин жидкий» компании Helena Biosciences Europe, норма – 83–128%. Норма активности плазминогена составила 80–135%. Забор крови проводили в течение 24 ч от момента госпитализации и через 12 мес после индексного события.

### **2.3.5 Инвазивная коронарная ангиография**

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось ангиографическое исследование коронарных артерий на комплексе Axiom Artis dFC производства Siemens medical (Германия). Коронарную ангиографию выполняли сотрудники отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения (заведующий отделением канд. мед. наук Баев А.Е.).

Под местной новокаиновой блокадой пунктировали правую лучевую артерию. Проводили многопроекционную селективную правую и левую КАГ. В качестве контрастного вещества использовали Ксенетикс 350. После окончания

процедуры обрабатывали операционное поле, удаляли катетер и выполняли гемостаз давящей повязкой места пункции лучевой артерии.

Субъекты без атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным инвазивной КАГ относились к группе с интактными артериями, при наличии стеноза 50% и менее – к группе с невыраженным атеросклерозом коронарных артерий [189].

Замедление коронарного кровотока (ЗКК) определяли по данным инвазивной КАГ как медленное антеградное прохождение контрастного вещества в коронарном артериальном русле при отсутствии стеноза или спазма эпикардиальной коронарной артерии, по шкале кровотока TIMI равное 2, или количество кадров  $TIMI > 27$  [180].

### **2.3.6 Эхокардиография и ультразвуковое исследование сонных и бедренных артерий**

Всем включенным в исследование пациентам проводилось трансторакальное ультразвуковое исследование сердца с применением цветного, импульсного и постоянно-волнового доплеровских режимов на ультразвуковом аппарате Vivid E9 (GE Healthcare) врачом отделения функциональной и ультразвуковой диагностики (руководитель – д-р мед. наук, профессор Соколов А.А.).

Количественную оценку выполняли согласно рекомендациям Европейской и Американской ассоциации эхокардиографии. КДО, КСО, ФВ ЛЖ определяли по методу Симпсона [114]. Ударный объем (УО), сердечный выброс (СВ) и массу миокарда (ММ) ЛЖ, а также объем левого предсердия (ЛП) индексировали относительно площади поверхности тела [179]. Диастолическую функцию оценивали, измеряя максимальные скорости быстрого (Е) и позднего (А) наполнения ЛЖ, полученные в режиме импульсно-волновой доплер-эхокардиографии, вычисляли их соотношение Е/А. Сократительную функцию ЛЖ оценивали по изменениям локальной сократимости согласно рекомендациям Американской ассоциации эхокардиографии. Количественно степень ухудшения

локальной сократимости определяли по индексу нарушения локальной сократимости (ИНЛС), в норме ИНЛС=1 [90]. Для диагностики тромбоза ЛЖ, уплотнения клапанов, жидкости в перикарде, гипертрофии ЛЖ, аномально расположенных хорд ЛЖ использовали общепринятые методические подходы и критерии [115].

Периферический атеросклероз диагностировали при выявлении любых атеросклеротических бляшек по данным ультразвукового исследования сонных и бедренных артерий.

### **2.3.7 Магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием**

Исследования сердца выполнялись сотрудниками отделения рентгеновских и томографических методов диагностики (руководитель – профессор, д-р мед. наук Усов В.Ю.) на магнитно-резонансном томографе Vantage Titan (Toshiba) 1,5 Тл с ЭКГ-синхронизацией и получением изображений миокарда по короткой и длинной осям до и после введения контрастного препарата (Гадовист). Срезы выполнялись от верхушки до основания сердца толщиной 8 мм. Протокол МРТ включал использование T1-, T2-взвешенных последовательностей и последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани для визуальной оценки состояния миокарда (наличие области отека, жировой перестройки и т.д.), динамических SSFP-последовательностей с задержкой дыхания для функционального исследования сердца, оценки его региональной и общей сократимости. Для определения характера контрастирования миокарда использовалась градиентная последовательность «инверсия – восстановление» с получением изображений сердца в 2-, 4-камерных проекциях через 8–20 мин после внутривенного введения контрастного препарата. В качестве МР-контрастного средства использовался экстрацеллюлярный полумолярный гидрофильный, не связанный с белками плазмы, на основе хелатов гадолиния (парамагнитный ион  $Gd^{3+}$ ) препарат Омнискан 58 (Гадодиамид, Амершам Хелс, Корк, Ирландия), Магневист (Гадопентетовая кислота, Байер Фарма АГ, Берлин, Германия), Гадовист (Гадобутрол, Байер Шеринг Фарма АГ, Германия).

По данным МРТ сердца диагноз ОИМ подтверждался при субэндокардиальном и/или трансмуральном накоплении контрастного вещества в отсроченную фазу контрастирования на T1-ВИ и при наличии или отсутствии усиления ИС от миокарда на T2-ВИ [92]. Нестабильную стенокардию диагностировали при наличии острой боли в грудной клетке 20 мин и более и отсутствие повышения кардиоспецифических ферментов и рубцовых изменений по данным МРТ сердца [115]. Диагноз миокардита устанавливали при наличии двух из трех критериев Лэйк-Льюис:

- 1) усиления ИС на T2-ВИ от миокарда;
- 2) увеличения ИС миокарда на T1-ВИ в течение первых 3–4 мин после введения КВ;
- 3) субэпикардиального и интрамурального накопления КВ в позднюю фазу контрастирования на T1-ВИ [21].

### **2.3.8 Эндомиокардиальная биопсия**

Девяти больным с подозрением на миокардит проводили эндомиокардиальную биопсию миокарда через правую бедренную вену в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции д-р мед. наук Баталов Р.Е. и канд. мед. наук Винтизенко С.И. Забор материала осуществляли из верхушки, межжелудочковой перегородки и выводного отдела правого желудочка биопсийными щипцами Biopsy Forceps (США).

Сотрудники патолого-анатомического отделения НИИ кардиологии Томского НИМЦ под руководством заведующей канд. мед. наук Роговской Ю.В. выполняли световую и поляризационную микроскопию биоптатов на прямом исследовательском микроскопе Axio Imager M2, Zeiss.

Иммуногистохимическое исследование фрагментов миокарда проводили с помощью набора мышинных моноклональных антител к вирусам герпеса 6-го типа (С3108-103), аденовируса, парвовируса В 19 (R92F6), энтеровируса (5-D8/1),

вируса Эпштейна – Барра (CS1-4), цитомегаловируса (DDG/CCH2) и кроличьих поликлональных антител к вирусам простого герпеса 1-го и 2-го типов. Для визуализации антигенов использовалась система детекции HRP-DAB (Spring Biosciences).

Миокардит верифицировали при обнаружении лейкоцитов не менее 14 в 1 мм<sup>2</sup> биоптата, включая до 4 моноцитов в 1 мм<sup>2</sup> с наличием CD 3+ Т-лимфоцитов не менее 7 в 1 мм<sup>2</sup> [54]. Осложнений в ходе процедуры ЭМБ не было ни в одном случае.

## 2.4 Статистическая обработка материала

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10. При описании количественных показателей использовались Me (Q1;Q3), где Me – медиана, Q1; Q3 – нижний и верхний квартили соответственно. Для качественных данных указывали n (%), где n – абсолютное число; % – относительная величина в процентах. Характер распределения признаков оценивали с помощью критериев Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса, Шапиро – Вилка, а также методом визуализации гистограмм.

Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовали: при сравнении двух независимых групп – критерий Манна – Уитни, трех и более – непараметрический аналог дисперсионного анализа критерий Краскела – Уоллиса.

Для качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности: для независимых групп использовали критерий Хи-квадрат Пирсона, если имелись ячейки с ожидаемой частотой меньше 5, то применяли двусторонний точный критерий Фишера и критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса (для таблиц 2×2). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Проводился множественный регрессионный и логистический анализ данных. Кривые выживаемости строились с помощью метода Каплана – Майера.

## ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Клинический портрет больного острым коронарным синдромом без обструктивного атеросклероза коронарных артерий

В 2010–2016 гг. с ОКС было госпитализировано 5 794 больных, из них 161 (2,8%) БОКА. В ретроспективную часть работы вошло 117 (2,4%) человек, в проспективную – 44 (4,8%) (рисунок 6).

Показатель	Ретроспективная часть					Проспективная часть
	2010 г.	2011 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.
Количество больных, n	943	919	953	996	1070	913
Инвазивная КАГ, n(%)	394 (42%)	441 (48%)	580 (61%)	641 (64%)	755 (71%)	835 (91%)

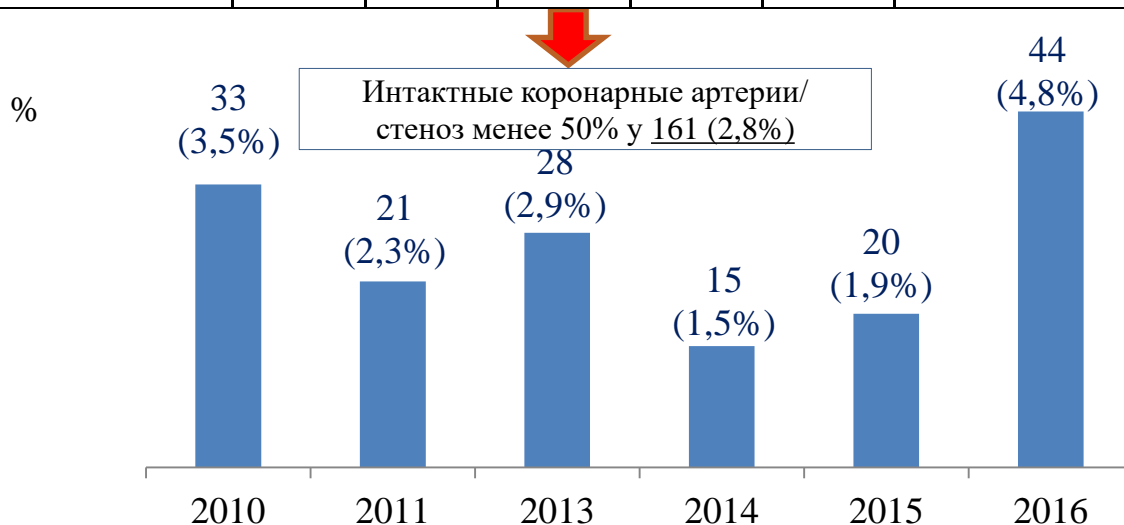


Рисунок 6 – Частота встречаемости ОКС БОКА в 2010–2016 гг.

Средний возраст пациентов составил 57 (50;61) лет, доля женщин – 34% (54). Артериальная гипертензия наблюдалась статистически значимо чаще при ОКСбпST ( $p=0,02$ ) в ретроспективной части работы ( $p=0,02$ ). В 2016 г. представители русской национальности составили 96%, армяне – 2% и корейцы – 2%. Отягощенная наследственность по ССЗ при ОКСбпST в 2016 г. встречалась статистически значимо чаще, чем в 2010–2015 гг. (12(52%) против 18(30%),

$p=0,043$ ). Частота встречаемости пороков сердца при ОКСбпСТ была статистически значимо выше в 2016 г., чем в 2010–2015 гг. (3 (14%) против 0,  $p=0,02$ ). По остальным факторам риска группы ретроспективной и проспективной частей исследования были сопоставимы (таблица 3). Большинство пациентов, 85 (53%), было госпитализировано в первые 6 ч от начала заболевания. У 67 (41%) больных был низкий риск госпитальных сердечно-сосудистых событий и смерти по шкале Grace. При ОКСспСТ преобладали больные со средним и высоким риском по шкале Grace, при ОКСбпСТ – с низким (таблица П1). Больные, госпитализированные в 2010–2015 гг., и в 2016 г. не различались в показателях риска повторного инфаркта и смерти по шкале Grace.

В 2010–2016 гг. 53% (85) больных преимущественно с ОКСспСТ, 62%(52), были госпитализированы в первые 6 ч от начала заболевания; в течение первых 24 ч за медицинской помощью обратились – 20%(33) исследуемых; позднее поступление наблюдалось в 27% (43) случаев и чаще при ОКСбпСТ, 41%(32). Пациенты ретроспективной и проспективной частей исследования не различались по времени поступления в стационар от начала развития ОКС.

Экстренная инвазивная КАГ при ОКСбпСТ проводилась в 19%(15) случаев, ранняя инвазивная стратегия – в 32%(24), отсроченная – в 8% (6). У 39% (30) больных инвазивная КАГ проводилась после 72 ч в связи с поздним поступлением.

В первые сутки госпитализации инвазивная КАГ при ОКСспСТ проводилась в 73% (62) случаев, в остальных 27%(23) – позже 24 ч. При ОКСбпСТ в 2016 г. статистически значимо реже проводилась экстренная (первые 2 ч) инвазивная стратегия (14(25%) против 1(5%),  $p=0,04$ ), чаще – ранняя (первые 24 ч) инвазивная стратегия (12(22%) против 12 (57%),  $p = 0,03$ ), чем в 2010–2015 гг. Тромболитическая терапия осуществлялась в 32% (19) случаев, статистически значимо чаще при ОКСспСТ. В 2016 г. одному больному (2%) с ОКСбпСТ проводилась тромболитическая терапия (ТЛТ) в адрес массивной ТЭЛА.

При поступлении у 72 (45%) больных наблюдалось повышение кардиоспецифических ферментов, в основном при ОКСспСТ, уже через 24 ч

Таблица 3 – Клинико-anamнестическая характеристика больных ОКС БОКА

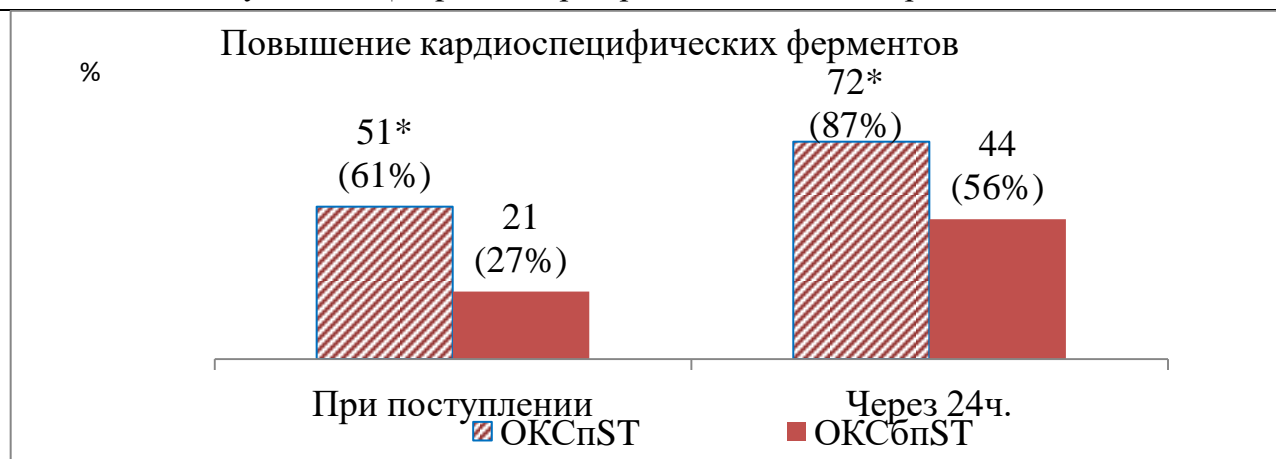
Показатели	2010–2016 гг.	2010–2015 гг.			2016 г.		
	Все	Всего	ОКСспСТ	ОКСбпСТ	Всего	ОКСспСТ	ОКСбпСТ
Количество больных, n	161	117	60(51%)	57(49%)	44	23(52%)	21 (48%)
Средний возраст, Me (Q1;Q3)	57(50;61)	57(50;62)	57(46;63)	56(52;61)	56(48;60)	56(46;60)	56(50;59)
Мужчины/женщины, n (%)	107(66)/ 54(34)	77(66)/ 40(34)	41(68)/ 19(32)	21(37)/ 36(63)	30(68)/ 14(32)	14(61)/ 9(39)	16(76)/ 5(24)
Факторы риска							
АГ, n (%)	121(75)	90(77)	41(68)*	49(86)*	31(70)	16(70)	15(71)
Дислипидемия, n (%)	128(80)	96(82)	47(78)	49(86)	32(73)	15(65)	17(81)
Ожирение, n (%)	54(34)	41(35)	20(33)	21(37)	13(30)	5(22)	8(38)
Наследственность, n (%)	59(37)	39(33)	18(30) £	21(37)	20(45)	12(52) £	8(38)
Курение, n (%)	95(59)	70(60)	38(63)	32(56)	25(57)	12(52)	13(62)
СД, 2-й тип, n (%)	23(14)	14(12)	5(8)	9(16)	9(20)	5(22)	4(19)
СКФ, Me (Q1;Q3) (мл /мин /1,73 м <sup>2</sup> )	73(60;82)	72(50;83)	72(58;82)	73(62;86)	72(63;81)	68(61;84)	74(66;78)
Периферический атеросклероз, n (%)	108(67)	76(65)	40(67)	36(63)	32(73)	16(70)	16(76)
Стенокардия в анамнезе, n (%)	63(39)	43(37)	17(28)	26(46)	20(45)	10(43)	10(48)
Инсульт в анамнезе, n (%)	12(7)	10(9)	5(8)	5(9)	2(5)	0	2(10)
ПИКС, n (%)	9(6)	5(4)	2(3)	3(5)	4(9)	1(4)	3(14)
ВПС, n (%)	4(2)	0	0	0 <sup>β</sup>	4(9)*	1(4)	3(14) <sup>β</sup>
Примечание: * – p<0,05 при сравнении больных ОКСспСТ и ОКСбпСТ в 2010–2015 гг.; £ – p<0,05 при сравнении больных ОКСспСТ в 2010–2015 гг. и 2016 г.; β – p<0,05 при сравнении больных ОКСбпСТ в 2010–2015 гг. и 2016 г.							

отмечалось статистически значимое повышение ферментов у 116 (72%) наблюдаемых (таблица 4, рисунок 7). Больные ОКСспST в ретроспективной и проспективной частях исследования не различались в зависимости от динамики повышения кардиоспецифических ферментов; при ОКСбпST в 2016 г. в 2 раза чаще наблюдалось статистически значимое повышение кардиоспецифических ферментов через 24 ч от момента госпитализации. Тропонинпозитивный ОКС БОКА наблюдался в 75% (33) случаев в проспективной части работы при ОКСспST у 16(70%) больных, при ОКСбпST у 17(81%). В 2010–2015 гг. анализ на Вч тропонины был проведен в 69 случаях, из них 46 (67%) – положительные, 23 (33%) – отрицательные.

Таблица 4 – Динамика кардиоспецифических ферментов

Повышение ферментов	Всего больных, N=161			2010–2015 гг., N=117		2016 г., N=44	
	Всего	ОКСспST 83(52%)	ОКСбпST 78(48%)	ОКСспST 60(51%)	ОКСбпST 57(49%)	ОКСспST 23(52%)	ОКСбпST 21(48%)
При поступлении, n (%)	72 (45)*	51(61)*	21(27)	36(60)	13(23)	15(65)	8(38)
Через 24 ч, n (%)	116 (72)*	72(87)*	44(56)	53(88)	25(44)†	19(83)	19(90)†

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении показателей при поступлении и через 24 ч от момента поступления; † –  $p < 0,05$  при сравнении данных при ОКСбпST



\* –  $p < 0,05$  при сравнении данных у больных ОКСспST.

Рисунок 7 – Динамика повышения кардиоспецифических ферментов в течение первых 24 ч от начала заболевания

По результатам инвазивной КАГ в половине случаев визуализировались интактные коронарные артерии, 82(51%), необструктивные КА в 79(49%) случаях, интактные коронарные артерии и ЗКК в 39 (24%) случаях. ЗКК, 76(47%), мышечный мостик, 4(2%), статистически значимо чаще визуализировались при ОКСбпST (таблица П2). В 2016 г. ЗКК наблюдалось статистически значимо чаще, чем в проспективной части исследования (28(64%) против 48(41%),  $p=0,008$ ) у больных с ОКСбпST (см. таблицу П2).

Основные лабораторные показатели крови больных представлены в таблице П3. При ОКСспST по сравнению с ОКСбпST на момент госпитализации были более высокие уровни лейкоцитов: 9,3 (7,5;12,9) против 8,2 (6,6;10) ( $p=0,01$ ), РФМК: 5,5 (4,3;9,5) против 3,5 (3;5) ( $p=0,019$ ), СРБ: 18 (7;70) против 6 (5;7) ( $p=0,008$ ). Эритроцитоз определялся в 21% (33) случаев и был статистически значимо чаще у женщин; анемия регистрировалась у 5% (8) больных и ее встречаемость не различалась в зависимости от фенотипа ОКС; АЧТВ было статистически значимо выше при ОКСспST, что скорее всего связано с антикоагулянтной терапией. Уровень холестерина был статистически значимо выше при ОКСбпST в 2010–2015 гг. В 2016 г. уровень СРБ, РФМК был статистически значимо выше при ОКСспST (см. таблицу П3). Более высокие показатели лейкоцитов, РФМК, СРБ при ОКСспST, вероятнее всего, свидетельствуют о состоянии тромботической готовности в этой подгруппе больных.

Таким образом, частота отсутствия стенозирующего коронарного атеросклероза у больных, поступивших с диагнозом ОКС в региональный сосудистый центр в 2010–2016 гг., составила около 4,4%. Среди больных с ОКС БОКА 49% имели нестенозирующий атеросклероз коронарных артерий, остальные (51%) – интактные сосуды, замедленный коронарный кровоток без коронарного атеросклероза определялся в четверти случаев – 39 (24%). При ОКС с подъемом ST по сравнению с ОКС без подъема ST на момент госпитализации у пациентов были более высокие уровни лейкоцитов: 9,3 (7,5;12,9) против 8,2 (6,6;10) ( $p = 0,01$ ), РФМК: 5,5 (4,3;9,5) против 3,5 (3;5) ( $p = 0,019$ ), СРБ: 18 (7;70) против 6 (5;7) ( $p = 0,008$ ).

### 3.2 Госпитальные исходы острого коронарного синдрома без обструктивного атеросклероза коронарных артерий

По итогам клинико-инструментального исследования в ретроспективной части работы у большинства больных диагностировали ишемические причины ОКС БОКА: ОИМ в 70(60%) случаях, нестабильную стенокардию в 21(18%); миокардит в 5(4%); другие причины диагностировали в 21(18%) случае: кардиомиопатии в 7(6%), ТЭЛА в 2(2%), гипертоническую болезнь в 8(7%), антифосфолипидный синдром в 1(1%), гастродуоденит в 2(2%), WPW-синдром в 1(1%) (рисунок 8). В 2014 г. доля больных миокардитом составила 20% (3). Подозрения на миокардит подтвердились после проведения МРТ-исследования сердца.

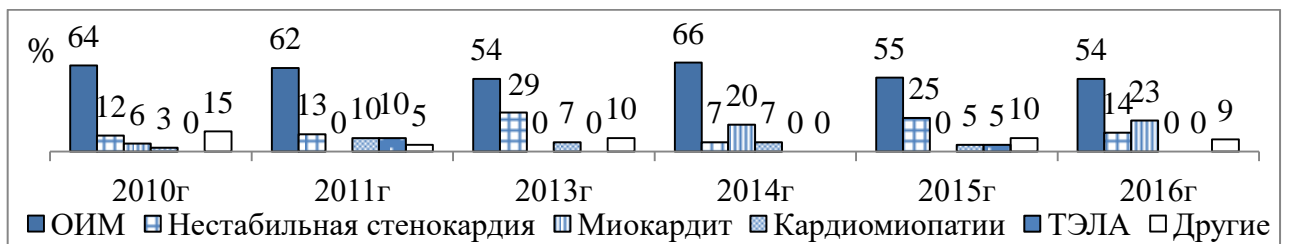


Рисунок 8 – Нозологическая структура клинических диагнозов в 2010–2016 гг.

В проспективной части работы после внедрения МРТ-исследования сердца в диагностический алгоритм ОКС БОКА ОИМ был установлен в 54% (24) случаев, НС – в 14% (6), миокардит – в 23% (10), другие причины – в 9% (4); наблюдалось увеличение числа больных с диагностированным миокардитом (рисунок 9). Госпитальная летальность в 2016 г. составила 2%(1).

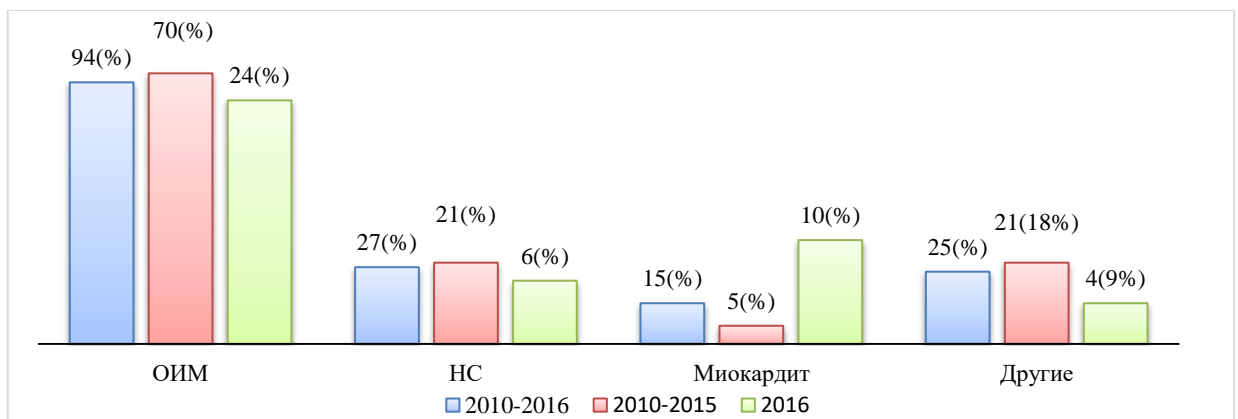


Рисунок 9 – Госпитальные исходы в 2010–2015 гг. и 2016 г.

В 2010–2016 гг. у большинства больных ОКС БОКА был диагностирован ИМБОКА, 94(58%), НС в 27(17%) случаях, миокардит в 15(9%) и другие заболевания в 25(16%). В ретроспективной части исследования ИМБОКА выявлен в 60% случаев, НС – в 18%, миокардит – в 4% и другие заболевания – в 18% случаев. В проспективной части исследования увеличилось количество больных миокардитом – 10(23%), и уменьшилось число пациентов с ОИМ – 24(54%).

Таким образом, имели две трети больных ОКС БОКА имели ИБС в виде нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда, остальные – некоронарогенные заболевания: миокардит, расслаивающую аневризму аорты, пороки сердца, синдром WPW.

### **3.3 Клинико-anamnestическая характеристика больных инфарктом миокарда без обструктивного атеросклероза коронарных артерий**

Всего в 2010–2016 гг. с ОКС было госпитализировано 5 794 больных, из них ИМБОКА диагностирован в 94(1,6%) случаях. Доля женщин составила 35%(33) и не различалась в ретроспективной и проспективной части работы и среди больных с иными причинами ОКС. Средний возраст пациентов составил 57(51;65) лет, что несколько старше, чем при иных причинах развития ОКС,  $p=0,054$  (таблица 5). Стенокардия в анамнезе встречалась чаще в 2016 г. при ИМБОКА ( $p=0,048$ ). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была статистически значимо выше при иных причинах ОКС в 2010–2016 гг. ( $p=0,03$ ) в ретроспективной части работы ( $p=0,01$ ) (см. таблицу 5).

По основным факторам риска (ФР) развития ССЗ больные ИМБОКА не различались с таковыми при иных причинах развития ОКС (таблицы 5, 6). Стенокардия в анамнезе встречалась статистически значимо чаще при ИМспST ( $p=0,05$ ) в 2016 г. ( $p=0,05$ ), по остальным факторам больные ИМБОКА в зависимости от фенотипа не различались (таблица 7).

В 2010–2016 гг. при ИМбпСТ статистически значимо чаще ( $p=0,00009$ ) наблюдался низкий риск развития смерти и повторного ИМ по шкале GRACE; ТЛТ терапия как на ДГЭ ( $p=0,0008$ ), так и в стационаре ( $p=0,02$ ) проводилась только при ИМспСТ. В ретроспективной и проспективной частях работы высокий риск по шкале GRACE статистически значимо чаще наблюдался при ИМспСТ ( $p=0,04$  и  $p=0,04$  соответственно), при ИМбпСТ – низкий риск ( $p=0,0009$  и  $p=0,00009$  соответственно). В 2016 г. при ИМБОКА средний риск по шкале GRACE был статистически значимо чаще при ИМспСТ ( $p=0,03$ ); КАГ в течение 2 ч от момента поступления проводили статистически значимо чаще при ИМспСТ ( $p=0,04$ ); ТЛТ на ДГЭ проводили только при ИМспСТ ( $p=0,0004$ ) (таблица 8). В 2016 г. доля пациентов с ИМспСТ, которым проводилась КАГ в течение 72 ч, была статистически значимо больше, чем в ретроспективной части работы ( $p=0,04$ ) (см. таблицу 8), по остальным показателям больные ИМспСТ и ИМбпСТ в ретроспективной и проспективной частях работы были сопоставимы.

Повышение уровня кардиоспецифических ферментов при поступлении было статистически значимо выше при ИМспСТ в ретроспективной части работы ( $p=0,0005$ ): уровень КФК ( $p=0,0006$ ) и КФК-МВ ( $0,001$ ) был статистически значимо выше при ИМспСТ в 2010–2015 гг. (для КФК  $p=0,0001$ ; для КФК-МВ  $p=0,003$ ) и несколько выше уровень Вч тропонина у больных ИМспСТ ( $p=0,052$ ). Уровень лейкоцитов был статистически значимо выше при ИМбпСТ ( $p=0,04$ ) в ретроспективной части работы ( $p=0,03$ ). Уровень РФМК был статистически значимо выше в ретроспективной части работы ( $p=0,007$ ). По остальным лабораторным показателям крови статистически значимых различий выявлено не было (таблица П4).

У больных с другими заболеваниями наблюдался низкий риск по шкале Grace ( $p=0,02$ ). В первые 6 ч от начала заблевания статистически значимо чаще госпитализировались больные ИМБОКА, чем с другими заболеваниями ( $p=0,02$ ), в течение первых суток (6–24 ч) – при других заболеваниях ( $p=0,05$ ). В ретроспективной части больные с иными причинами ОКС госпитализировались позже 24 ч от начала заблевания ( $p=0,02$ ), КАГ проводилась чаще в течение 24 ч

Таблица 5 – Сравнительная клинико-anamнестическая характеристика больных при ИМБОКА и иных причинах ОКС

Показатели	2010–2016 гг.		2010–2015 гг.		2016 гг.	
	ИМБОКА	Другие	ИМБОКА	Другие	ИМБОКА	Другие
Количество больных, n (%)	94 (58)	67(42)	70 (60)	47(40)	24 (54)	20(46)
Средний возраст, Me (Q1;Q3)	57(51;65)	56(50;61)	58(51;65)	56(50;61)	57(50;63)	52(48;58)
Мужчины/женщины, n (%)	61(65)/ 33(35)	46(69)/ 21(31)	46(66)/ 24(34)	31(66)/ 16(34)	15(63)/ 9(37)	15(75)/ 5(25)
Факторы риска						
АГ, n (%)	71(76)	50(75)	53(76)	37(79)	18(75)	13(65)
Дислипидемия, n (%)	77(82)	51(76)	58(83)	38(81)	19(79)	13(65)
Ожирение, n (%)	30(32)	24(36)	22(31)	19(40)	8(33)	5(25)
Наследственность, n (%)	36(38)	23(34)	25(36)	14(30)	11(46)	9(45)
Курение, n (%)	56(60)	39(58)	42(60)	28(60)	14(58)	11(55)
СД, 2-й тип, n (%)	15(16)	8(12)	9(13)	5(11)	6(25)	3(15)
СКФ, Me (Q1;Q3) (мл /мин /1,73 м <sup>2</sup> )	67(58;79)*	72(60;82)*	67(58;79) <sup>f</sup>	78(63;93) <sup>f</sup>	70(63;83)	73(64;79)
Периферический атеросклероз, n (%)	66(70)	42(63)	48(69)	28(60)	18(75)	14(70)
Стенокардия в анамнезе, n(%)	34(36)	29(43)	21(30) <sup>μ</sup>	22(47)	13(54) <sup>μ</sup>	7(35)
Инсульт в анамнезе, n (%)	7(7)	5(7)	7(10)	3(6)	0	2(10)
ПИКС, n (%)	4(4)	5(7)	2(3)	3(6)	2(8)	2(10)
ВПС, n (%)	2(2)	2(3)	0	0	2(8)	2(10)
Примечание: * – p<0,05 при сравнении ИМБОКА и иных причин ОКС в 2010–2016 гг.; f – p<0,05 при сравнении ИМБОКА и иных причин ОКС в 2010–2015 гг.; μ – p<0,05 при сравнении ИМБОКА в 2010–2015 гг. и 2016 г.						

Таблица 6 – Сравнительная клинико-анамнестическая характеристика больных при ИМБОКА и иных причинах ОКС в 2016 г.

Показатели	ИМБОКА	Нестабильная стенокардия	Миокардит	Другие
Количество больных, n (%)	24(54)	6(14)	10(23)	4(9)
Средний возраст, Ме (Q1;Q3)	57(50;63)	52,5(50;57)	55(50;59)	44(36;53)
Мужчины/женщины, n (%)	15(63)/9(37)	5(83)/1(17)	7(70)/3(30)	3(75)/1(25)
АГ, n (%)	18(75)	5(83)	7(70)	1(25)
Дислипидемия, n (%)	19(79)	6(100)	6(60)	1(25)
Ожирение, n (%)	8(33)	2(33)	3(30)	0
Наследственность, n (%)	11(46)	2(33)	4(40)	3(75)
Курение, n (%)	14(58)	4(67)	5(50)	2(50)
СД, 2-й тип, n (%)	6(25)	1(17)	2(20)	0
СКФ, Ме (Q1;Q3) (мл /мин /1,73 м <sup>2</sup> )	70(63;83)	71(66;82)	72(60;75)	74(68;0)
Периферический атеросклероз, n (%)	18(75)	5(83)	7(70)	2(50)
Стенокардия в анамнезе, n(%)	13(54)		6(60)	4(100)
Инсульт в анамнезе, n (%)	0	0	1(10)	1(25)
ПИКС, n (%)	2(8)	1(17)	1(10)	0
ВПС, n (%)	2(8)	1(17)	0	1(25)

Таблица 7 – Сравнительная клиничко-анамнестическая характеристика больных ИМБОКА в 2010–2015 гг. и 2016 г.

Показатели	2010–2016 гг.	2010–2015 гг.			2016 г.		
	ИМБОКА	ИМБОКА	ИМспСТ	ИМбпСТ	ИМБОКА	ИМспСТ	ИМбпСТ
Количество больных, n (%)	94 (100)	70 (74)	46(66)	24(34)	24(26)	14(58)	10 (42)
Средний возраст, Me (Q1;Q3)	57(51;65)	58(51;65)	58(49;65)	57(52;64,5)	57(50;63)	57,5(55;64)	55,5(46;61)
Мужчины/женщины, n (%)	33(35)/61(65)	46(66)/24(34)	31(67)/15(33)	15(63)/9(38)	15(63)/9(37)	8(57)/6(43)	7(70)/3(30)
Факторы риска							
АГ, n (%)	71(76)	53(76)	32(70)	21(88)	18(75)	11(79)	7(70)
Дислипидемия, n (%)	77(82)	58(83)	38(83)	20(83)	19(79)	11(79)	8(80)
Ожирение, n (%)	30(32)	22(31)	14(30)	8(33)	8(33)	4(29)	4(40)
Наследственность, n (%)	36(38)	25(36)	15(33)	10(42)	11(46)	6(43)	5(50)
Курение, n (%)	56(60)	42(60)	29(63)	13(54)	14(58)	8(57)	6(62)
СД, 2-й тип, n (%)	15(16)	9(13)	3(7)	6(25)	6(25)	3(21)	3(30)
СКФ, Me (Q1;Q3) (мл /мин /1,73 м <sup>2</sup> )	67(58;79)	67(58;79)	62,5(57;79)	70,5(62,5;79,5)	70(63;83)	67(62;85)	72,5(65;78)
Периферический атеросклероз, n (%)	66(70)	48(69)	32(70)	16(67)	18(75)	11(79)	7(70)
Стенокардия в анамнезе, n (%)	34(36)	21(30)*	12(26) <sup>β</sup>	9(38)	13(54)*	8(57) <sup>β</sup>	5(50)
Инсульт в анамнезе, n (%)	7(7)	7(10)	4(9)	3(13)	0	0	0
ПИКС, n (%)	4(4)	2(3)	1(2)	1(4)	2(8)	1(7)	1(10)
ВПС, n (%)	2(2)	0	0	0*	2(8)	1(7)	1(10)
Примечание: * – p<0,05 при сравнении больных ИМБОКА, госпитализированных в 2010–2015 гг. и 2016 г.; β – p<0,05 при сравнении больных ИМспСТ, госпитализированных в 2010–2015 гг. и 2016 г.							

Таблица 8 – Сравнительная характеристика больных ИМБОКА в 2010–2015 гг. и 2016 г.

Показатели	2010–2016 гг.			2010–2015 гг.			2016 г.		
	ИМБОКА, n (%)	ИМспСТ, n (%)	ИМбпСТ, n (%)	ИМБОКА, n (%)	ИМспСТ, n (%)	ИМбпСТ, n (%)	ИМБОКА, n (%)	ИМспСТ, n (%)	ИМбпСТ, n (%)
Количество больных	94(100)	60(64)	34(36)	70 (74)	46(66)	24(34)	24(26)	14(58)	10 (42)
Риск по шкале GRACE									
Высокий риск	23(24)	20(34)	3(9)	17(24)	15(33) <sup>μ</sup>	2(8) <sup>μ</sup>	6(24)	5(36) <sup>∞</sup>	1(10) <sup>∞</sup>
Средний риск	39(42)	29(48)	10(29)	30(43)	23(50)	7(29)	9(38)	6(43) <sup>∞</sup>	3(30) <sup>∞</sup>
Низкий риск	32(34)	11(18)*	21(62)*	23(33)	8(8) <sup>μ</sup>	15(63) <sup>μ</sup>	9(38)	3(21) <sup>∞</sup>	6(60) <sup>∞</sup>
Время поступления в стационар от начала симптомов									
Первые 6 ч	57(61)	40(67)	17(50)	46(66)	33(72)	13(54)	11(46)	7(50)	4(40)
6–24 ч	14(15)	11(18)	3(9)	9(13)	8(17)	1(4)	5(21)	3(21)	2(20)
Более 24 ч	23(24)	9(15)	14(41)	15(21)	5(11)	10(42)	8(33)	4(29)	4(40)
Инвазивная стратегия									
КАГ в течение 2 ч	24(26)	18(30)	6(18)	21(30)	16(35)	5(21)	3(13)	2(14) <sup>∞</sup>	1(10) <sup>∞</sup>
КАГ в течение 24 ч	39(41)	25(42)	14(41)	29(41)	20(43)	9(38)	10(42)	5(36)	5(50)
КАГ в течение 72 ч	6(6)	4(7)	2(6)	3(4)	1(2) <sup>£</sup>	2(8)	3(13)	3(21) <sup>£</sup>	0
КАГ плановая	25(27)	13(22)	12(36)	17(24)	9(20)	8(33)	8(33)	4(29)	4(40)
ТЛТ на ДГЭ*/ эффективная	16(17)	16(27)*	0*	12(17) <sup>β</sup>	12(26)	0	4(17) <sup>β</sup>	4(29) <sup>∞</sup>	0 <sup>∞</sup>
ТЛТ в стационаре/ эффективная	9(10)	9(15)*	0*	8(11)	8(17) <sup>μ</sup>	0 <sup>μ</sup>	1(4)	1(7)	0
Примечание: * – p<0,05 при сравнении больных ИМспСТ и ИМбпСТ в 2010–2016 гг.; β – p<0,05 при сравнении больных ИМБОКА, госпитализированных в 2010–2015 гг. и 2016 г.; £ – p<0,05 при сравнении больных ИМспСТ в 2010–2015 гг. и 2016 г.; μ – p<0,05 при сравнении больных ИМспСТ и ИМбпСТ в 2010–2016гг; ∞ – p<0,05 при сравнении больных ИМспСТ и ИМбпСТ в 2016 г.									

Таблица 9 – Сравнительная характеристика больных ИМБОКА и другими заболеваниями

Показатели	2010–2016 гг.		2010–2015 гг.		2016 г.	
	N=161		N=117		N=44	
	ИМБОКА, n (%)	Другие, n (%)	ИМБОКА, n (%)	Другие, n (%)	ИМБОКА, n (%)	Другие, n (%)
Количество больных	94(58)	67(42)	70 (60)	47(40)	24(54)	20(46)
Риск по шкале GRACE						
Высокий риск	23(24)	8(12)	17(24) <sup>π</sup>	4(8) <sup>π</sup>	6(24)	4(20)
Средний риск	39(42)	24(36)	30(43)	15(32)	9(38)	9(45)
Низкий риск	32(34)*	35(52)*	23(33)	28(60)	9(38)	7(35)
Время поступления в стационар от начала симптомов						
Первые 6 ч	57(61)*	28(42)*	46(66) <sup>π</sup>	17(36) <sup>π</sup>	11(46)	11(55)
6–24 ч	14(15)*	19(28)*	9(13)	12(26)	5(21)	7(35)
Более 24 ч	23(24)	20(30)	15(21)	18(38) <sup>μ</sup>	8(33)	2(10) <sup>μ</sup>
Инвазивная стратегия						
КАГ в течение 2 ч	24(26)	20(30)	21(30)	16(34)	3(13)	4(20)
КАГ в течение 24 ч	39(41)	18(27)	29(41) <sup>π</sup>	9(19) <sup>μ π</sup>	10(42)	9(45) <sup>μ</sup>
КАГ в течение 72 ч	6(6)	4(6)	3(4)	2(4)	3(13)	2(10)
КАГ плановая	25(27)	24(36)	17(24) <sup>π</sup>	20(43) <sup>π</sup>	8(33)	4(20)
ТЛТ на ДГЭ*	16(17)	4(6)	12(17) <sup>β π</sup>	2(4) <sup>π</sup>	4(17) <sup>β</sup>	2(10)
ТЛТ в стационаре	9(10)	3(4)	8(11)	1(2) <sup>μ</sup>	1(4)	2(10) <sup>μ</sup>
Примечание: * – p<0,05 при сравнении показателей у больных ИМБОКА и другими заболеваниями; μ – p<0,05 при сравнении показателей у больных с другими заболеваниями в ретроспективной и проспективной частях работы; π – p<0,05 при сравнении показателей у больных в ретроспективной части работы						

по сравнению с больными в 2016 г. ( $p=0,04$ ). ТЛТ в стационаре проводилась чаще в 2016 г. ( $p=0,003$ ). В ретроспективной части работы при ИМБОКА чаще наблюдался высокий риск по шкале GRACE ( $p=0,05$ ), больные госпитализировались в первые 6 ч от начала заболевания ( $p=0,002$ ). Больным с иными причинами ОКС КАГ статистически значимо чаще проводилась в течение первых суток ( $p=0,02$ ) госпитализации и в плановом порядке ( $p=0,04$ ). ТЛТ на ДГЭ проводилась статистически значимо чаще при ИМБОКА ( $p=0,04$ ). В проспективной части работы статистически значимых различий между больными с ИМБОКА и другими причинами ОКС выявлено не было (таблица 9).

В проспективной части работы показатели больных ИМБОКА и миокардитом были сопоставимы (таблица 10).

Таблица 10 – Сравнительная характеристика больных ИМБОКА и миокардитом

Показатели	2016 г., N=44	
	ИМБОКА, n (%)	Миокардит, n (%)
Количество больных	24(54)	10(23)
Риск по шкале GRACE		
Высокий риск	6(24)	3(30)
Средний риск	9(38)	5(50)
Низкий риск	9(38)	2(20)
Время поступления в стационар от начала симптомов		
Первые 6 ч	11(46)	6(60)
6–24 ч	5(21)	3(30)
Более 24 ч	8(33)	1(10)
Инвазивная стратегия		
КАГ в течение 2 ч	3(13)	4(40)
КАГ в течение 24 ч	10(42)	3(30)
КАГ в течение 72 ч	3(13)	0
КАГ плановая	8(33)	2(20)
ТЛТ на ДГЭ*/ эффективная	4(17)	1(10)
ТЛТ в стационаре/эффективная	1(4)	0

В 2010–2016 гг. отмечалось статистически значимое повышение уровня кардиоспецифических ферментов при поступлении ( $p=0,0002$ ) и через сутки ( $p=0,03$ ) у больных ИМБОКА. Уровень тромбоцитов, КФК, КФК-МВ, Вч тропонина и глюкозы был статистически значимо выше при ИМБОКА, чем при иных причинах ОКС.

В 2010–2015 гг. уровень КФК, КФК-МВ, Вч тропонина и глюкозы был статистически значимо выше при ИМБОКА; повышение уровня кардиоспецифических ферментов при поступлении в стационар и через 24 ч статистически значимо чаще наблюдалось при ИМБОКА в 2010–2015 гг. ( $p=0,00005$ ).

В 2016 г. уровень КФК-МВ был статистически значимо выше при ИМБОКА. По остальным показателям больные ИМБОКА и с другими причинами развития ОКС были сопоставимы. При сравнении лабораторных показателей у пациентов с ИМБОКА и миокардитом в 2016 г. статистически значимых различий выявлено не было (таблица П5).

По данным инвазивной КАГ при ОИМ в 42(45%) случаях выявлялись как интактные КА, так и НОКА, 52(55%); ЗКК обнаружено у 44(47%) пациентов; мышечный мостик/интрамуральный ход артерии – в 5(5%) случаях. При миокардитах НОКА диагностирован в 40% случаев, в остальных 60% – интактные коронарные артерии (таблица П6). При сравнении больных ОИМ и с другими причинами ОКС выявлено, что стеноз менее 50% имел место статистически значимо чаще при ИМБОКА – соответственно 28(30%) и 10(15%) случаев,  $p=0,038$  (таблица П7). При ИМБОКА ЗКК выявлялось статистически значимо чаще в 2016 г., чем в 2010–2015 гг. ( $p=0,01$ ). По остальным показателям группы были сопоставимы (см. таблицу П6).

Таким образом, доля больных ИМБОКА в 2010–2016 гг. составила 1,6%(94). В их числе 61(65%) женщина и их доля не различалась в ретроспективной и проспективной частях работы и среди больных с иными причинами ОКС. Средний возраст больных был 57(50;63) лет, что несколько старше, чем при других причинах развития ОКС ( $p>0,05$ ). Пациенты с ИМБОКА поступали в

стационар раньше, чем при других причинах ОКС, и чаще имели средний и низкий риск по шкале GRACE. При других причинах ОКС был характерен низкий риск по шкале GRACE. При ИМБОКА статистически значимо чаще наблюдалось атеросклеротическое поражение коронарных артерий (стеноз менее 50%) в сравнении с иными причинами ОКС.

### 3.4 Ранние осложнения острого коронарного синдрома без обструктивного атеросклероза коронарных артерий

В 2016 г. в ранние сроки после ОКС тяжелые осложнения развивались преимущественно в группе больных с ишемической причиной ОКС: кардиогенный шок – 2(7%), тяжелая митральная недостаточность – 1(3%), застойные явления в легких – 15(50%), желудочковая тахикардия – 1(3%), острая аневризма левого желудочка – 2(7%), гидроторакс – 2(7%) случая (таблица 11). Гемоперикард статистически значимо чаще наблюдался при других причинах ОКС у пациентов с НОКА, по остальным осложнениям группы были сопоставимы.

Таблица 11 – Ранние осложнения ОКС БОКА в 2016 г. (период пребывания в блоке интенсивной терапии)

Показатели	Всего N=44, n(%)	Причины ОКС (N=44)			P
		Ишемические N=30, n(%)	Воспалительные N=10, n(%)	Другие N=4, n(%)	
Кардиогенный шок	2(5)	2(7)	0	0	0,613
Отек легких	2(5)	1(3)	1(10)	0	0,613
Митральная недостаточность	1(2)	1(3)	0	0	0,788
ТЭЛА	2(5)	1(3)	1(10)	0	0,613
Застойные явления в легких	23(52)	15(50)	5(50)	3(75)	0,634
Желудочковая тахикардия	1(2)	1(3)	0	0	0,788
Фибрилляция предсердий	14(32)	7(23)	5(50)	2(50)	0,209
Острая аневризма левого желудочка	2(5)	2(7)	0	0	0,613
Гемоперикард	1(2)	0	0	1(25)	0,006
Гидроторакс	3(7)	2(7)	0	1(25)	0,245

ФП возникала статистически значимо чаще в 2016 г. при ОКСбпСТ ( $p=0,003$ ), чем в ретроспективной части работы (таблица 12). Больные ИМБОКА и с другими причинами ОКС в проспективной и ретроспективной частях не различались по частоте развития ранних осложнений (таблица 13). В 2010–2016 гг. ТЭЛА статистически значимо чаще наблюдалась при ИМбпСТ ( $p=0,04$ ), чем при ИМспСТ (таблица 14).

Таким образом, тяжелые осложнения несколько чаще наблюдались у больных с ишемическими причинами ОКС БОКА.

### 3.5 Сопутствующие заболевания

Из сопутствующих заболеваний в большей половине случаев ОКС БОКА наблюдались болезни желудочно-кишечного тракта – 96(60%), инфекционные – в 40(25%), дыхательной системы – 40(25%), новообразования в анамнезе – 28(17%) случаев. Употребление анаболических препаратов ( $p=0,01$ ), БА ( $p=0,00009$ ), гастрит ( $p=0,002$ ), дуоденит ( $p=0,003$ ), ГПОД ( $p=0,0005$ ), воздействие СВЧ-излучения ( $p=0,01$ ) статистически значимо чаще наблюдались при ОКС в проспективной части работы (таблица П8).

В 2010–2016 гг. бронхиальная астма ( $p=0,02$ ) и дуоденит (0,03) чаще наблюдались при ОКСбпСТ ( $p=0,03$ ), ангины – при ОКСспСТ ( $p=0,02$ ). БА ( $p=0,0009$ ), хронический бронхит ( $p=0,0003$ ), ГПОД ( $p=0,02$ ), герпетическая инфекция ( $p=0,00001$ ), ангины ( $p=0,05$ ) наблюдались статистически значимо чаще при ОКСспСТ в 2016 г. в сравнении с 2010–2015 гг. Хронический бронхит ( $p=0,005$ ), ГПОД ( $p=0,02$ ), ЯБ ДПК ( $p=0,05$ ), гастрит ( $p=0,01$ ), дуоденит ( $p=0,03$ ), герпетическая инфекция (0,02), воздействие СВЧ-излучения ( $p=0,03$ ) выявлялись чаще при ОКСбпСТ в 2016 г., чем в ретроспективной части работы. В 2010–2015 гг. БА ( $p=0,04$ ) была чаще при ОКСбпСТ, чем при ОКСспСТ. В 2016 г. ангины в анамнезе наблюдались чаще при ОКСспСТ, чем при ОКСбпСТ (см. таблицу П8).

Таблица 12 – Ранние осложнения ОКС БОКА в 2010–2016 гг. (период пребывания в блоке интенсивной терапии)

Показатели	2010–2016 гг.			2010–2015 гг.			2016 г.		
	Всего, n (%)	ОКСспST, n (%)	ОКСбпST, n (%)	Всего, n (%)	ОКСспST, n (%)	ОКСбпST, n (%)	Всего, n (%)	ОКСспST, n (%)	ОКСбпST, n (%)
Количество больных	161(100)	83(52)	78(48)	117(100)	60(51%)	57(49%)	44(100)	23(52%)	21 (48%)
Кардиогенный шок	8(5)	5(6)	3(4)	6(5)	4(6)	2(4)	2(5)	1(4)	1(5)
Отек легких	7(4)	5(6)	2(3)	5(4)	3(5)	2(4)	2(5)	2(9)	0
Митральная недостаточность	4(2)	3(3)	1(1)	3(3)	3(5)	0	1(2)	0	1(5)
ТЭЛА	5(3)	0	5(7)	3(3)	0	3(5)	2(5)	0	2(10)
Застойные явления в легких	23(14)	13(15)	10(13)	0	0	0	23(52)	13(57)	10(48)
Желудочковая тахикардия	8(5)	6(7)	2(3)	7(6)	6(10)	1(2)	1(2)	0	1(5)
Фибрилляция предсердий	31(19)	17(20)	14(18)	17(15)	13(21)	4(7)*	14(32)	4(17)	10(48)*
Острая аневризма левого желудочка	3(2)	3(6)	0	1(1)	1(2)	0	2(5)	2(9)	0
Гемоперикард	1(0,6)	1(1)	0	0	0	0	1(2)	1(4)	0
Гидроторакс	5(3)	4(5)	1(1)	2(2)	2(3)	0	3(7)	2(9)	1(5)
Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении больных ОКСбпST в 2010–2015 гг. и 2016 г.									

Таблица 13 – Ранние осложнения при ИМБОКА и других причинах ОКС

Показатели	2010–2016 гг.			2010–2015 гг.			2016 г.		
	Всего, n (%)	ИМБОКА, n (%)	Другие, n (%)	Всего, n (%)	ИМБОКА, n (%)	Другие, n (%)	Всего, n (%)	ИМБОКА, n (%)	Другие, n (%)
Количество больных	161	94(58)	67(42)	117	70 (60)	47(40)	44	24(54)	20(46)
Кардиогенный шок	8(5)	7(7)	1(1)	6(5)	5(7)	1(2)	2(5)	2(8)	0
Отек легких	7(4)	5(5)	2(3)	5(4)	4(6)	1(2)	2(5)	1(4)	1(5)
Митральная недостаточность	4(2)	4(4)	0	3(3)	3(4)	0	1(2)	1(4)	0
ТЭЛА	5(3)	3(3)	2(3)	3(3)	2(3)	1(2)	2(5)	1(4)	1(5)
Застойные явления в легких	23(14)	13(14)	10(15)	–	–	–	23(52)	13(54)	10(50)
Желудочковая тахикардия	8(5)	7(7)	1(1)	7(6)	6(9)	1(2)	1(2)	1(4)	0
Фибрилляция предсердий	31(19)	19(20)	12(18)	17(15)	12(17)	5(11)	14(32)	7(29)	7(35)
Острая аневризма левого желудочка	3(2)	3(3)	0	1(1)	1(1)	0	2(5)	2(8)	0
Гемоперикард	1(0,6)	0	1(1)	0	0	0	1(2)	0	1(5)
Гидроторакс	5(3)	3(3)	2(3)	2(2)	1(1)	1(2)	3(7)	2(8)	1(5)

Таблица 14 – Ранние осложнения ИМБОКА в зависимости от наличия подъема сегмента ST

Показатели	2010–2016 гг.			2010–2015 гг.			2016 г.		
	ИМБОКА, n (%)	ИМспST, n (%)	ИМбпST, n (%)	ИМБОКА, n (%)	ИМспST, n (%)	ИМбпST, n (%)	ИМБОКА, n (%)	ИМспST, n (%)	ИМбпST, n (%)
Количество больных	94(100)	60(64)	34(36)	70 (74)	46(66)	24(34)	24(26)	14(58)	10 (42)
Кардиогенный шок	7(7)	5(8)	2(6)	5(7)	4(9)	1(4)	2(8)	1(7)	1(10)
Отек легких	5(5)	4(7)	1(3)	4(6)	3(7)	1(4)	1(4)	1(7)	0
Митральная недостаточность	4(4)	3(5)	1(3)	3(4)	3(6)	0	1(4)	0	1(10)
ТЭЛА	3(3)	0*	3(9)*	2(3)	0	2(8)	1(4)	0	1(10)
Застойные явления в легких	13(14)	8(13)	5(15)		0	0	13(54)	8(57)	5(50)
Желудочковая тахикардия	7(7)	5(8)	2(6)	6(9)	5(11)	1(4)	1(4)	0	1(10)
Фибрилляция предсердий	19(20)	14(23)	5(15)	12(17)	11(24)	1(4)	7(29)	3(21)	4(40)
Острая аневризма левого желудочка	3(3)	3(5)	0	1(1)	1(2)	0	2(8)	2(14)	0
Гидроторакс	3(3)	2(3)	1(3)	1(1)	1(2)	0	2(8)	1(7)	1(10)
Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении больных ИМспST и ИМбпST в 2010–2016 гг.									

При ИМБОКА в 2010–2016 гг. БА ( $p=0,01$ ), ГПОД ( $p=0,04$ ), миома матки ( $p=0,04$ ) наблюдались статистически значимо чаще у больных ИМбпСТ. В 2016 г. рак легких ( $p=0,02$ ), ангины ( $p=0,003$ ), герпетическая инфекция ( $p=0,0003$ ), ГПОД ( $p=0,02$ ), дуоденит ( $p=0,02$ ), гастрит ( $p=0,001$ ), бронхиальная астма ( $p=0,0002$ ), хронический бронхит ( $p=0,00007$ ), прием анаболических препаратов ( $p=0,02$ ) встречались чаще, чем в 2010–2015 гг. В 2016 г. дуоденит ( $p=0,03$ ) был статистически значимо чаще при ИМбпСТ, а прием анаболических препаратов ( $p=0,02$ ) – при ИМспСТ. В 2016 г. при ИМспСТ употребление анаболических препаратов ( $p=0,03$ ), хронический бронхит ( $p=0,002$ ), БА ( $p=0,03$ ), гастрит ( $p=0,01$ ) регистрировались чаще, чем в 2010–2015 гг. При ИМбпСТ в 2016 г. остеохондроз ( $p=0,04$ ), герпетическая инфекция ( $p=0,02$ ), ГПОД ( $p=0,02$ ), БА ( $p=0,02$ ) были чаще, чем в 2010–2015 гг. (таблица П9).

В 2010–2016 гг. панкреатит ( $p=0,01$ ) статистически значимо чаще наблюдался при других причинах ОКС БОКА. В 2010–2015 гг. ЯБДПК ( $p=0,05$ ) статистически значимо чаще была при ИМБОКА. В 2016 г. больные ИМБОКА и с другими причинами ОКС по сопутствующим заболеваниям были сопоставимы. Хронический бронхит ( $p=0,02$ ), ЯБДПК ( $p=0,03$ ), ГПОД ( $p=0,03$ ), герпетическая инфекция ( $p=0,008$ ), воздействие СВЧ-излучения ( $p=0,03$ ) отмечались статистически значимо чаще при иных причинах ОКС в 2016 г., чем в ретроспективной части работы (таблица П10).

Таким образом, у большинства пациентов с ОКС БОКА были заболевания ЖКТ – 96(60%); в четверти случаев – 40 (25%) – те или иные инфекционные заболевания; у 28(17%) больных ОКС БОКА диагностированы новообразования в анамнезе, из которых 17%(28) злокачественные (см. таблицу П8). Необходим тщательный сбор анамнеза для выявления сопутствующих заболеваний, которые могут быть причиной развития ИМ 2-типа, а также экстракардиальной патологии, протекающей под «маской» ОКС.

### **3.6 Медикаментозная терапия острого коронарного синдрома без обструктивного атеросклероза коронарных артерий**

В 2016 г. при поступлении в стационар все больные получали стандартную терапию ОКС согласно национальным рекомендациям: двойную дезагрегантную терапию (100%), бета-адреноблокаторы (93%), статины (91%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (68%) или сартаны (20%), нефракционированный гепарин (84%) с последующим переводом на низкомолекулярные гепарины (81%). Необходимость в инотропной поддержке дофамином была в 2(5%) случаях, во внутриаортальной баллонной контрпульсации – в 1(2%). Терапия корректировалась согласно результатам клинико-инструментального исследования. При отсутствии стенозирующего атеросклероза коронарных артерий, выявлении миокардита пациентам отменялась двойная дезагрегантная терапия, статины, назначался шестимесячный курс противовирусной терапии интерфероном альфа-2b. При выписке больным назначалась терапия согласно установленному диагнозу (таблица 15).

БАБ ( $p=0,03$ ), ИАПФ/АРА ( $p=0,01$ ), антикоагулянтная терапия ( $p=0,003$ ), препараты железа ( $p=0,05$ ) статистически значимо чаще назначались в 2016 г. в сравнении с 2010–2015 гг. Частота назначения ацетилсалициловой кислоты ( $p=0,03$ ) была статистически значимо выше в 2010–2015 гг. БАБ ( $p=0,04$ ) назначались чаще при ОКСспST ( $p=0,03$ ), антагонисты кальция ( $p=0,05$ ) – при ОКСбпST в 2010–2016 гг. Противовирусная терапия при ОКСспST ( $p=0,0009$ ) и ОКСбпST ( $p=0,001$ ) назначалась чаще в 2016 г., чем в 2010–2015 гг. БАБ ( $p=0,04$ ), антикоагулянтная терапия ( $p=0,003$ ), в частности варфарин ( $p=0,02$ ), назначались при ОКСбпST чаще в 2016 г. В 2016 г. не было различий по назначению препаратов при выписке больных ОКСспST и ОКСбпST (см. таблицу 15).

При сравнении назначения препаратов пациентам с ИМБОКА и другими причинами ОКС статины ( $p=0,0004$ ), ДАТТ ( $p=0,00002$ ), ацетилсалициловая кислота ( $p=0,004$ ), клопидогрел ( $p=0,00008$ ) назначались статистически значимо чаще в первом случае, а курс противовирусной терапии ( $p=0,0001$ ) – во втором,

в частности при миокардитах. БАБ ( $p=0,02$ ), ИАПФ/АРА ( $p=0,00001$ ), антикоагулянты ( $p=0,0001$ ), препараты железа ( $p=0,02$ ) назначались чаще в проспективной части работы, ацетилсалициловая кислота ( $p=0,02$ ) – в ретроспективной. ИАПФ/АРА ( $p=0,04$ ) назначались чаще при ИМБОКА, антикоагулянтная терапия ( $p=0,01$ ), а именно варфарин ( $p=0,02$ ), – при других причинах ОКС в проспективной части работы. Ацетилсалициловая кислота ( $p=0,01$ ) назначалась чаще при ИМБОКА в 2010–2015 гг. (таблица 16). ДАТТ ( $p=0,009$ ), клопидогрел ( $p=0,001$ ) назначались статистически значимо чаще при ИМБОКА, чем при миокардитах (таблица 17).

Таким образом, при ОКС БОКА БАБ, ИАПФ/АРА, антикоагулянтная терапия, препараты железа назначались статистически значимо чаще в проспективной части работы, а ацетилсалициловая кислота – в ретроспективной. Статины, ДАТТ, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел принимали чаще при ИМБОКА, чем при иных причинах ОКС, а курс противовирусной терапии – при миокардитах. В 2016 г. ИАПФ/АРА назначались чаще при ИМБОКА, а антикоагулянтная терапия – при других причинах ОКС. БАБ назначались чаще при ОКСспST, антагонисты кальция – при ОКСбпST.

Таблица 15 – Препараты, рекомендованные для амбулаторного лечения в день выписки

Препараты	2010–2016 гг.	ОКСспСТ	ОКСбпСТ	2010–2015 гг.	ОКСспСТ	ОКСбпСТ	2016 г.	ОКСспСТ	ОКСбпСТ
Всего больных, n(%)	161(100)	83(52)	78(48)	117(100)	60(51)	57(49)	44(100)	23(52)	21(48)
Выписано больных, n(%)	160(99)	84(99)	76(100)	117(100)	62(100)	55(100)	43(98)	22(96)	21(100)
Карведилол, n(%)	13(8)	7(8)	6(8)	10(9)	5(8)	5(9)	3(7)	2(9)	1(5)
Ивабрадин, n(%)	4(2)	1(1)	3(4)	3(3)	0	3(5)	1(2)	1(4)	0
БАБ, n(%)	112(70)	65(76) *	47(62) *	76(65) <sup>∞</sup>	46(74) <sup>‡</sup>	30(55) <sup>‡Ω</sup>	36(84) <sup>∞</sup>	19(83)	17(81) <sup>Ω</sup>
Статины, n(%)	129(80)	63(74)	66(87)	97(82)	48(77)	48(87)	33(77)	15(65)	18(86)
Фибраты, n(%)	2(1)	1(1)		2(2)	1(2)	1(2)	0		0
ДАТТ, n(%)	89(55)	49(58)	40(53)	58(50)	38(61)	30(55)	21(49)	11(48)	10(48)
Ацетилсалициловая кислота, n(%)	124(77)	63(74)	61(80)	96(82) <sup>∞</sup>	50(81)	46(84)	28(65) <sup>∞</sup>	13(57)	15(71)
Клопидогрел, n(%)	96(60)	52(61)	44(58)	58(50%)	37(60)	32(58)	27(63)	15(65)	12(57)
Тикагрелор, n(%)	8(5)	4(5)	4(5)	7(6)	4(6)	3(5)	1(2)	0	1(5)
Антагонисты кальция, n(%)	60(37)	25(29) *	35(46) *	37(32)	20(32)	28(51)	12(28)	5(22)	7(33)
ИАПФ/АРА, n(%)	109(68)	57(67)	52(68)	51(44) <sup>∞</sup>	39(63)	34(62)	36(84) <sup>∞</sup>	18(78)	18(86)
Верошпирон, n(%)	13(8)	10(12)	3(4)	10(9)	8(13)	3(5)	2(5)	2(9)	0
Диуретики, n(%)	24(15)	13(15)	11(14)	14(12)	7(11)	9(16)	8(19)	6(26)	2(10)
Кордарон, n(%)	15(9)	9(11)	6(8)	9(8)	7(11)	3(5)	5(12)	2(9)	3(14)
Антикоагулянт, n(%)	30(19)	15(18)	15(20)	10(9) <sup>∞</sup>	9(15)	6(11) <sup>Ω</sup>	14(33) <sup>∞</sup>	6(26)	9(43) <sup>Ω</sup>
Варфарин, n(%)	21(13)	9(11)	12(16)	6(5) <sup>∞</sup>	6(10)	5(9) <sup>Ω</sup>	10(23) <sup>∞</sup>	3(13)	7(33) <sup>Ω</sup>
Ривароксабан, n(%)	7(4)	5(6)	2(3)	4(3)	3(5)	1(2)	3(7)	2(9)	1(5)
Дабигатран этексилат, n(%)	2(1)	1(1)	1(1)	0	0	0	2(5)	1(4)	1(5)
Нитраты, n(%)	3(2)	1(1)	2(3)	2(2)	1(2)	1(1)	1(2)	0	1(5)
Препарат железа, n(%)	1(0,6)	0	1(1)	0 <sup>∞</sup>	0	0	1(2) <sup>∞</sup>	0	1(5)
Противовирусная терапия, n(%)	10(6)	5(6)	5(7)	0	0 <sup>π</sup>	0 <sup>Ω</sup>	10(23)	5(22) <sup>π</sup>	5(24) <sup>Ω</sup>

Примечание: \* – p<0,05 при сравнении больных ОКСспСТ и ОКСбпСТ в 2010–2016 гг.; ‡ – p<0,05 при сравнении больных ОКСспСТ и ОКСбпСТ в 2010–2015 гг.; α – p<0,05 при сравнении больных ОКСспСТ и ОКСбпСТ в 2016 гг.; ∞ – p<0,05 при сравнении больных ОКС в 2010–2015 гг. и 2016 гг.; π – p<0,05 при сравнении больных ОКСспСТ в 2010–2015 гг. и 2016 гг.; Ω – p<0,05 при сравнении больных ОКСбпСТ в 2010–2015 гг. и 2016 гг.

Таблица 16 – Препараты, рекомендованные для амбулаторного лечения в день выписки при ИМБОКА и других заболеваниях

Лекарственные препараты	2010–2015 гг., N=161	ИМБОКА, N=94	Другие, N=67	2010–2015 гг., N=117	ИМБОКА, N=70	Другие, N=47	2016 г., N=44	ИМБОКА, N=24	Другие, N=20
Выписано больных, n(%)	160(99)	93(99)	67(100)	117(100)	70(100)	47(100)	43(98)	23(96)	20(100)
Карведилол, n(%)	13(8)	8(9)	5(7)	10(9)	7(10)	3(6)	3(7)	1(4)	2(10)
Ивабрадин, n(%)	4(2)	3(3)	1(1)	3(3)	2(3)	1(2)	1(2)	1(4)	0
БАБ, n(%)	112(70)	65(69)	47(70)	76(65) <sup>∞</sup>	45(64)	31(66)	36(84) <sup>∞</sup>	20(83)	16(80)
Статины, n(%)	129(80)	84(89)*	45(67)*	97(82)	64(91) <sup>£</sup>	32(68) <sup>£</sup>	33(77)	20(83)	13(65)
Фибраты, n(%)	2(1)	1(1)	1(1)	2(2)	1(1)	1(2)	0	0	0
ДАТТ, n(%)	89(55)	65(69)*	24(36)*	58(50)	51(73) <sup>£</sup>	17(36) <sup>£</sup>	21(49)	14(58)	7(35)
Ацетилсалициловая кислота, n(%)	124(77)	80(85)*	44(66)*	96(82) <sup>∞</sup>	64(91) <sup>£ π</sup>	32(68) <sup>£</sup>	28(65) <sup>∞</sup>	16(67) <sup>π</sup>	12(60)
Клопидогрел, n(%)	96(60)	68(72)*	28(42)*	58(50%)	49(70) <sup>£</sup>	20(43) <sup>£</sup>	27(63)	19(79) <sup>α</sup>	8(40) <sup>α</sup>
Тикагрелор, n(%)	8(5)	6(6)	2(3)	7(6)	5(7)	2(4)	1(2)	1(4)	0
Антагонисты кальция, n(%)	60(37)	36(38)	24(36)	37(32)	28(40)	20(43)	12(28)	8(33)	4(20)
ИАПФ/АРА, n(%)	109(68)	63(67)	46(69)	51(44) <sup>∞</sup>	43(61) <sup>π</sup>	30(64)	36(84) <sup>∞</sup>	20(83) <sup>π</sup>	16(80)
Верошпирон, n(%)	13(8)	9(10)	4(6)	10(9)	8(11)	3(6)	2(5)	1(4)	1(5)
Диуретики, n(%)	24(15)	14(15)	10(15)	14(12)	10(14)	6(13)	8(19)	4(17)	4(20)
Кордарон, n(%)	15(9)	8(9)	7(10)	9(8)	6(9)	4(9)	5(12)	2(8)	3(15)
Антикоагулянт, n(%)	30(19)	17(18)	13(19)	10(9) <sup>∞</sup>	10(14)	5(11)	14(33) <sup>∞</sup>	7(29)	8(40)
Варфарин, n(%)	21(13)	12(13)	9(13)	6(5) <sup>∞</sup>	8(11)	3(6) <sup>Ω</sup>	10(23) <sup>∞</sup>	4(17)	6(30) <sup>Ω</sup>
Ривароксабан, n(%)	7(4)	4(4)	3(4)	4(3)	2(3)	2(4)	3(7)	2(8)	1(5)
Дабигатран этексилат, n(%)	2(1)	1(1)	1(1)	0	0	0	2(5)	1(4)	1(5)
Нитраты, n(%)	3(2)	2(2)	1(1)	2(2)	1(1)	1(2)	1(2)	1(4)	0
Препарат железа, n(%)	1(0,6)	0	1(1)	0 <sup>∞</sup>	0	0	1(2) <sup>∞</sup>	0	1(5)
Противовирусная терапия, n(%)	10(6)	0*	10(15)*	0 <sup>∞</sup>	0	0	10(23) <sup>∞</sup>	0 <sup>α</sup>	10(50) <sup>α</sup>

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении больных ИМБОКА и с другими причинами ОКС в 2010–2016 гг.; £ –  $p < 0,05$  при сравнении больных ИМБОКА и с другими причинами ОКС в 2010–2015 гг.; α –  $p < 0,05$  при сравнении больных ИМБОКА и с другими причинами ОКС в 2016 г.; ∞ –  $p < 0,05$  при сравнении больных ОКС в 2010–2015 гг. и 2016 г.; π –  $p < 0,05$  при сравнении больных ИМБОКА в 2010–2015 гг. и 2016 г.; Ω –  $p < 0,05$  при сравнении больных с другими причинами ОКС в 2010–2015 гг. и 2016 г.

Таблица 17 – Препараты, рекомендованные для амбулаторного лечения в день выписки при ИМБОКА и миокардите в 2016 г.

Лекарственные препараты	ИМБОКА, N=24	Миокардит, N=10
Выписано больных, n(%)	23(96)	10(100)
Карведилол, n(%)	1(4)	0
Ивабрадин, n(%)	1(4)	0
БАБ, n(%)	20(83)	10(100)
Статины, n(%)	20(83)	6(60)
Фибраты, n(%)	0	0
ДАТТ, n(%)	14(58)	1(10)
Ацетилсалициловая кислота, n(%)	16(67)	5(50)
Клопидогрел, n(%)	19(79)*	2(20)*
Тикагрелор, n(%)	1(4)	0
Антагонисты кальция, n(%)	8(33)	1(10)
ИАПФ/АРА, n(%)	20(83)	8(80)
Верошпирон, n(%)	1(4)	1(10)
Диуретики, n(%)	4(17)	2(20)
Кордарон, n(%)	2(8)	2(20)
Антикоагулянт, n(%)	7(29)	6(60)
Варфарин, n(%)	4(17)	4(40)
Ривароксабан, n(%)	2(8)	1(10)
Дабигатран этексилат, n(%)	1(4)	1(10)
Нитраты, n(%)	1(4)	0
Препарат железа, n(%)	0	1(10)
Противовирусная терапия, n(%)	0	10(100)
Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении больных ИМБОКА и миокардитом в 2016 г.		

### 3.7 Отдаленные исходы острого коронарного синдрома без обструктивного атеросклероза коронарных артерий

Из пациентов с ОКС БОКА в госпитале умер 1(2%) человек, в течение 30 дней – 2(5%) (таблица 18). Одногодовая летальность составила 5%, частота повторных ИМ – 2%, инсультов – 5%, повторных госпитализаций – 23%, развитие ХСН – 52% (таблица 19). В течение 2–6 лет наблюдения летальность составила 8%, повторные ИМ – 17%, инсульты – 14%, повторные госпитализации – 83%,

развитие ХСН – 57% (таблица 20). Не выявлено статистически значимых различий в исходах ОКС в течение 2–6 лет наблюдения при ИМБОКА и других причинах ОКС (таблица 21). Не было выявлено различий в исходах ОКС в зависимости от фенотипа и причин развития ОКС (таблицы 22, 23).

Таблица 18 – Госпитальная и тридцатидневная летальность при ОКС БОКА

Летальность	2010–2015 гг., n(%)	2016 г., n(%)
Госпитальная	0	1(2)
30-дневная	0	2(5)

Таблица 19 – Однолетние исходы ОКС БОКА

Показатели	2010 г., N=33	2011 г., N=21	2013 г., N=28	2014 г., N=15	2015 г., N=14	2016 г., N=44
Количество больных, с которыми удалось связаться, n(%)	21(64)	13(62)	13(46)	6(40)	6(43)	42(95)
Летальность, n(%)	0	0	0	0	0	2(5)
Повторный ИМ, n(%)	0	0	0	0	0	1(2)
ХСН, n(%)	3(14)	2(15)	2(15)	0	3(50)	23(52)
Инсульт, n(%)	1(5)	0	0	0	0	0
Повторная госпитализация, n(%)	6(29)	3 (23)	3(23)	3(50)	1(17)	17(40)

Таблица 20 – Среднесрочные 2–6-летние исходы ОКС БОКА

Показатели	2010 г., N=33	2011 г., N=21	2013 г., N=28	2014 г., N=15	2015 г., N=14
Количество больных, с которыми удалось связаться, n(%)	21(64)	13(62)	13(46)	6(40)	6(43)
Летальность, n(%)	1(5)	1(8)	0	0	0
Повторный ИМ, n(%)	2(10)	0	0	1(17)	0
ХСН, n(%)	12(57)	4(31)	4(31)	0	3(50)
Инсульт, n(%)	3(14)	0	1(8)	0	0
Повторная госпитализация, n(%)	13(62)	5(38)	8(62)	5(83)	1(17)

Таблица 21 – Исходы ОКС при НОКА в течение 2–6 лет наблюдения в зависимости от причин развития ОКС

Показатели	Все, 2010–2015 гг., N=61(52%)	ИМБОКА, N=34(49%)	Другие, N=27(57%)
Летальность, n(%)	2(3)	2(6)	0
Повторный ИМ, n(%)	3(5)	1(3)	2(7)
ХСН, n(%)	23(38)	13(38)	10(37)
Инсульт, n(%)	4(7)	3(9)	1(4)
Повторная госпитализация, n(%)	32(52)	16(47)	16(59)

Таблица 22 – Однолетние исходы ОКС БОКА в зависимости от фенотипа

Показатели	2010–2016 гг.	ОКСспST	ОКСбпST	2010–2015 гг.	ОКСспST	ОКСбпST	2016 г.	ОКСспST	ОКСбпST
Количество больных, с которыми удалось связаться, n(%)	103(64)	55(65)	48(63)	61(52)	34(55)	27(49)	42(95)	21(100)	21(100)
Летальность, n(%)	2(2)	2(4)	0	0	0	0	2(5)	2(10)	0
Повторный ИМ, n(%)	1(1)	1(2)	0	0	0	0	1(2)	1(5)	0
ХСН, n(%)	–	–	–	–	–	–	23(55)	9(43)	14(44)
Инсульт, n(%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Повторная госпитализация, n(%)	32(31)	19(35)	13(27)	15(25)	11(32)	4(15)	17(40)	8(38)	9(43)

Таблица 23 – Однолетние исходы ОКС БОКА в зависимости от причин развития

Показатели	2010–2016 гг.	ИМБОКА	Другие	2010–2015 гг.	ИМБОКА	Другие	2016 г.	ИМБОКА	Другие
Количество больных, с которыми удалось связаться, n(%)	103(64)	56(60)	47(70)	61(52)	34(49)	27(57)	42(95)	22(92)	20(100)
Летальность, n(%)	2(2)	2(4)	0	0	0	0	2(5)	2(9)	0
Повторный ИМ, n(%)	1(1)	1(2)	0	0	0	0	1(2)	1(5)	0
ХСН, n(%)	–	–	–	–	–	–	23(52)	13(59)	10(50)
Инсульт, n(%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Повторная госпитализация, n(%)	32(31)	15(27)	17(36)	15(25)	6(18)	9(33)	17(40)	9(41)	8(40)

Жалобы, предъявляемые больными ХСН, функциональный класс по NYHA указаны в таблице 24.

Таблица 24 – Жалобы, предъявляемые больными ХСН через 1 год после индексного события

Жалобы	2016 г., N = 42
ХСН, n(%)	23(55)
Одышка, n(%)	23(55)
Сердцебиение, n(%)	6(14)
Отеки ног, n(%)	2(5)
Одышка+отеки+сердцебиение, n(%)	1(2)
Функциональный класс по NYHA	
I, n(%)	10(24)
II, n(%)	3(7)
III, n(%)	8(19)
IV, n(%)	2(5)

В проспективной части работы из 23 наблюдаемых пациентов с ХСН у половины, 13(57%), был установлен диагноз ИМБОКА, в остальных случаях – миокардит, 5(22%); нестабильная стенокардия, 2(9%); острое расслоение аорты, 1(4%); посттравматический кардиосклероз, 1(4%); ДМПП, 1(4%). По данным инвазивной КАГ у этих больных интактные коронарные артерии визуализировались в большинстве случаев – 14(61%), а НОКА менее 30% – у 6(26%) человек; менее 50% – у 3 (13%). Сниженная ФВ была у 1(2%) человека с миокардитом, промежуточная ФВ – у 2(9%) больных ИМБОКА и 1(4%) миокардитом; у всех остальных больных, 19(84%), была сохраненная ФВ (таблица 25).

Таблица 25 – Характеристика больных ХСН в 2016 г.

Показатели	2016 г.
Число больных, n(%)	23(55)
ИМБОКА, n(%)	13(57)
Миокардит, n(%)	5(22)

Показатели	2016 г.
Нестабильная стенокардия, n(%)	2(9)
Острое расслоение аорты, n(%)	1(4)
Посттравматический кардиосклероз, n(%)	1(4)
ДМПП, n(%)	1(4)
КМП Такоцубо, n(%)	0
ГБ, n(%)	0
Коронарные артерии	
Интактные, n(%)	14(61)
Стеноз менее 30%, n(%)	6(26)
Стеноз менее 50%, n(%)	3(13)
УЗИ	
ФВ, Me(Q1;Q3), %	60(55;64)
Низкая ФВ, n(%)	1(4)
Промежуточная ФВ, n(%)	3(13)
Сохраненная ФВ, n(%)	19(84)

В 2016 г. при ХСН в скорую медицинскую помощь (СМП) обратились 1–24 раза 12(52%) больных в течение 1 года: с гипертоническим кризом – 5(22%), стенокардией – 3(13%), СН – 2(9%), нарушениями ритма сердца – 2(9%). В течение 1 года наблюдения было 17(39%) повторных госпитализаций из-за несердечных причин – 6(35%), среди которых острая кишечная инфекция, ДТП, оперативное лечение по поводу катаракты, дегельминтизация, герниопластика паховой грыжи, рак мочевого пузыря, ушиб головного мозга. По поводу сердечной патологии госпитализировались 11(65%) человек: с повторным ИМ – 1(9%), с нестабильной стенокардией – 4(36%), гипертоническим кризом – 1(9%), нарушениями ритма сердца (пароксизмы фибрилляции предсердий) – 4(36%); плановое динамическое наблюдение в кардиохирургическом отделении после операции по поводу острой диссекции аорты потребовалось 1(9%) пациенту.

В течение 2–6 лет наблюдения 24(39%) больных обращались в СМП 1–10 раз, у 32(52%) пациентов были повторные госпитализации 1–10 раз. Из них 20(63%) случаев связаны с кардиальными причинами: 5(25%) – нестабильная стенокардия, 3(15%) – повторные ИМ (в том числе 2 случая в связи с ОНМК),

1(5%) – ОНМК, 2 (10%) – плановые операции аортокоронарного шунтирования с аневризмэктомией, 1(5%) – стентирование в связи с прогрессированием коронарного атеросклероза, 2(10%) – имплантации ЭКС, 5(25%) – гипертонический криз, 1(5%) – НРС. Двенадцать (37%) человек проходили стационарное лечение в связи с экстракардиальной патологией: раком тонкой кишки и ротоглотки – 2(17%), полиартритом – 1(8%), колитом – 1(8%), холецистэктомией – 1(8%), головными болями – 1(8%), бронхиальной астмой – 1(8%), носовым кровотечением в связи с приемом варфарина – 1(8%), операцией по поводу аденомы простаты – 1(8%), травмой колена – 1(8%).

В течение 2–6 лет ХСН с сохраненной ФВ развилась в 23(38%) случаях: при ИМБОКА – в 13(57%); НС – в 6(26%); КМП Такоцубо – в 2(9%); гипертонической болезни – в 2(9%). По результатам инвазивной КАГ интактные артерии выявлялись у 10(43%) больных, НОКА менее 30% – у 9(39%) и менее 50% – у 4(17%) (таблица 26).

Таблица 26 – Характеристика больных ХСН в 2010–2015 гг.

Показатели	2010–2015 гг.
Число больных, n(%)	23(38)
ИМБОКА, n(%)	13(57)
Нестабильная стенокардия, n(%)	6(26)
КМП Такоцубо, n(%)	2(9)
ГБ, n(%)	2(9)
Коронарные артерии	
Интактные, n(%)	10(43)
Стеноз менее 30%, n(%)	9(39)
Стеноз менее 50%, n(%)	4(17)
УЗИ	
ФВ Me(Q1;Q3), %	61(57;64)
Сохраненная ФВ, n(%)	23(100)

В ретроспективной части работы у всех больных ХСН была одышка. Из них у 5(8%) сердцебиение, у 4(7%) сердцебиение и отеки ног; у 4(7%) отеки ног (таблица 27).

Таблица 27 – Жалобы, предъявляемые больными ХСН в течение 2–6 лет после индексного события

Жалобы	2010–2015 гг., N=61
ХСН, n(%)	23(38)
Одышка, n(%)	10(16)
Одышка + сердцебиение, n(%)	5(8)
Одышка+сердцебиение +отеки ног, n(%)	4(7)
Одышка+отеки ног, n(%)	4(7)

Различий между группами в зависимости от наличия необструктивного коронарного атеросклероза по времени до наступления комбинированных конечных точек выявлено не было ( $p = 1$ ) (рисунок 10).

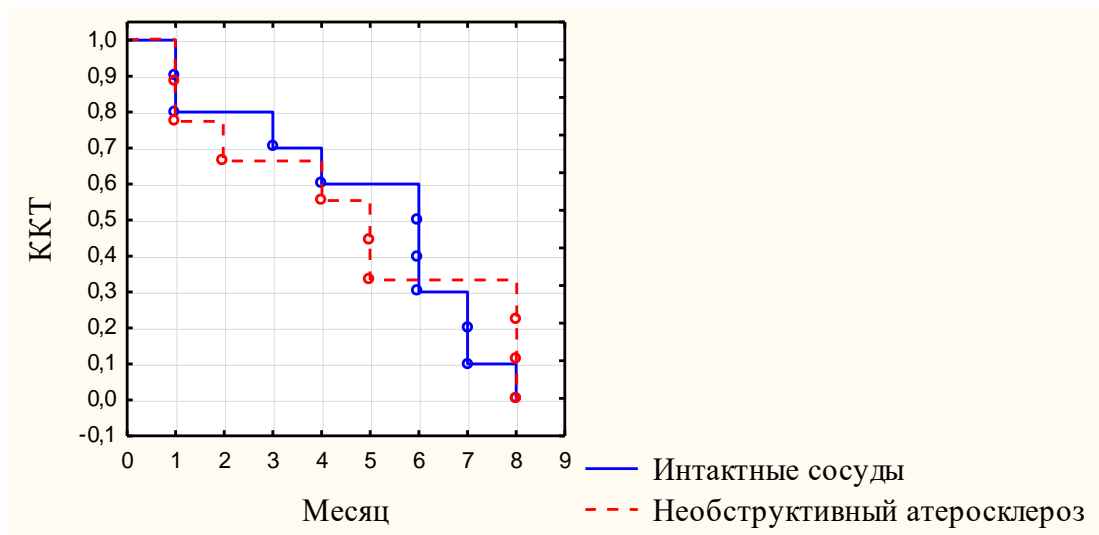


Рисунок 10 – Развитие комбинированных конечных точек в течение 12 мес наблюдения в зависимости от наличия необструктивного коронарного атеросклероза

Различий между группами в зависимости от причин ОКС БОКА по времени до наступления комбинированных конечных точек выявлено не было (рисунок 11) ( $p=0,9$ ).

По результатам Эхо-КГ через 1 год после индексного события отмечалось нарастание ФВ ЛЖ, снижение КСО ЛЖ и пика Е и А (таблица 28).

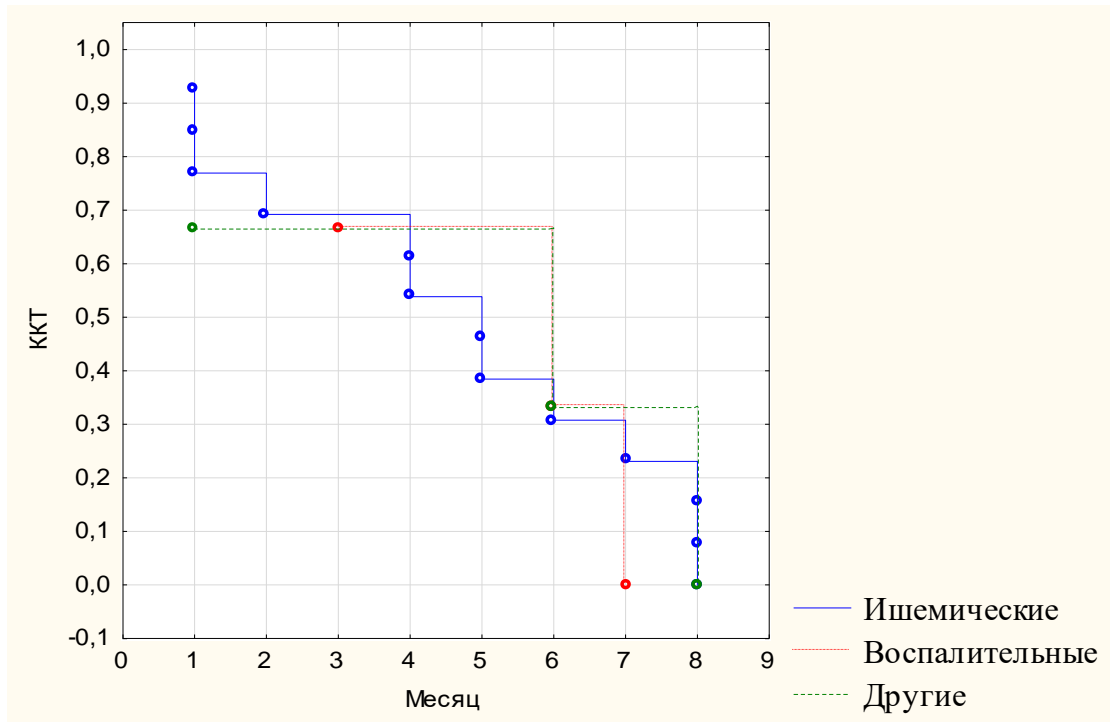


Рисунок 11 – Развитие комбинированных конечных точек в зависимости от причин ОКС БОКА

Таблица 28 – Показатели Эхо-КГ через 1 год после индексного события

Показатели Эхо-КГ	2016 г.	Через 1 год	p
ФВ, %	61(57;64)	66(61;68)	0,032
УО, мл	63(58;75)	62(57;69)	>0,05
КДР ЛЖ, мм	49(45;54)	48(46;50)	
КСР ЛЖ, мм	32 (30;35)	31(29;34)	
КСО ЛЖ, мл	41(35;50)	34(28;44)	0,034
КДО ЛЖ, мл	105(94;125)	97(90;115)	>0,05
ЛП, мм	39(35;44)	39(38;44)	
ПЖ, мм	26(23;28)	24(22;26)	
МЖП, мм	11(10;13)	11(10;12)	
ЗСЛЖ, мм	10,5(9,5;12)	11(10;12)	0,044
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	107(84;121)	102,5(87;121)	>0,05
ММ ЛЖ, г	204(156;252)	192(168;227)	
Пик E, см/с	72(59;90)	61(49;74)	0,003
Пик A, см/с	71(52;81)	61(49;67)	0,014
E/A	0,91(0,68;1,46)	0,82(0,74;1,21)	>0,05
ОТС	0,43(0,38;0,52)	0,45(0,42;0,52)	
ИНЛС	1(1,0;1,06)	1(1;1)	

В проспективной части работы для оценки приверженности к медикаментозной терапии через 1 год после выписки из стационара у 42(95%) больных состоялся контрольный визит. Прием рекомендованных препаратов продолжили только 32(72%) пациента (таблица 29).

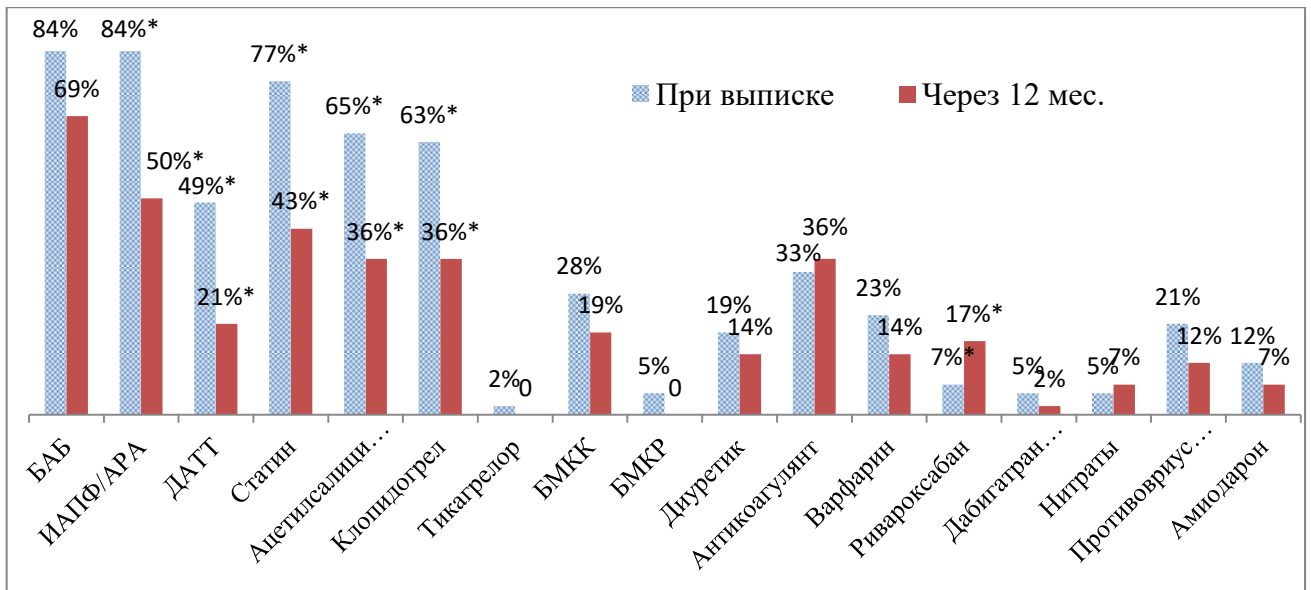
Таблица 29 – Медикаментозная терапия через 1 год в зависимости от причин развития ОКС

Причины развития ОКС	Контрольный визит через 1 год состоялся, n(%)	Продолжают прием рекомендованных препаратов, n(%)
Всего	42(95)	32(73)
ИМБКА	22(92)	18(75)
Нестабильная стенокардия	6(100)	3(50)
Миокардит	10(100)	9(90)
Другие	4(100)	2(50)

Через 1 год статистически значимо уменьшилась доля пациентов, принимающих ДАТТ (ацетилсалициловая кислота/клопидогрел, тикагрелор), ИАПФ/АРА и статины. Доля пациентов, продолжающих прием пероральных антикоагулянтов, не снизилась: 9% больных заменили варфарин на ривароксабан. Противовирусную терапию, рекомендованную 9(21%) пациентам с миокардитом, полностью прошли только 5(11%) (рисунок 12, таблица 30).

Различий между группами в зависимости от приверженности к терапии в течение 1 года после выписки из стационара до наступления комбинированной конечной точки не было выявлено ( $p=0,054$ ) (рисунок 13).

Таким образом, у пациентов с ОКС без обструктивного коронарного атеросклероза госпитальная летальность составила 2%, в течение 30 дней – 5%, одногодовая летальность – 5%, 6-годовая – 8%; за эти же периоды частота повторных инфарктов миокарда составила 2% и 17%, обострения сердечной недостаточности – 52% и 57% соответственно.



\* –  $p < 0,05$  при сравнении приема препаратов при выписке в 2016 г. и через 12 мес после выписки из стационара

Рисунок 12 – Терапия при выписке из стационара и через 1 год

Таблица 30 – Медикаментозная терапия при выписке из стационара и через 12 мес

Лекарственные препараты	При выписке в 2016 г., n(%)	Через 1 год, n(%)	p
Всего пациентов	43(98)	42(95)	
Карведилол	3(7)	2(5)	
Ивабрадин	1(2)	0	
БАБ	36(84)	29(69)	
Статины	33(77)	18(43)	0,002
ДАТТ	21(49)	9(21)	0,02
Ацетилсалициловая кислота	28(65)	15(36)	0,02
Клопидогрел	27(63)	15(36)	0,02
Тикагрелор	1(2)	0	
Антагонисты кальция	12(28)	8(19)	0,2
ИАПФ/АРА	36(84)	21(50)	0,0009
Верошпирон	2(5)	0	
Диуретики	8(19)	6(14)	
Амиодарон	5(12)	3(7)	
Антикоагулянт	14(33)	15(36)	0,05
Варфарин	10(23)	6(14)	

Лекарственные препараты	При выписке в 2016 г., n(%)	Через 1 год, n(%)	p
Ривароксабан	3(7)	7(17)	0,07
Дабигатран этексилат	2(5)	1(2)	0,1
Нитраты	2(5)	3(7)	
Препарат железа	1(2)	0	
Курс противовирусной терапии	9(21)	5(12)	0,00001

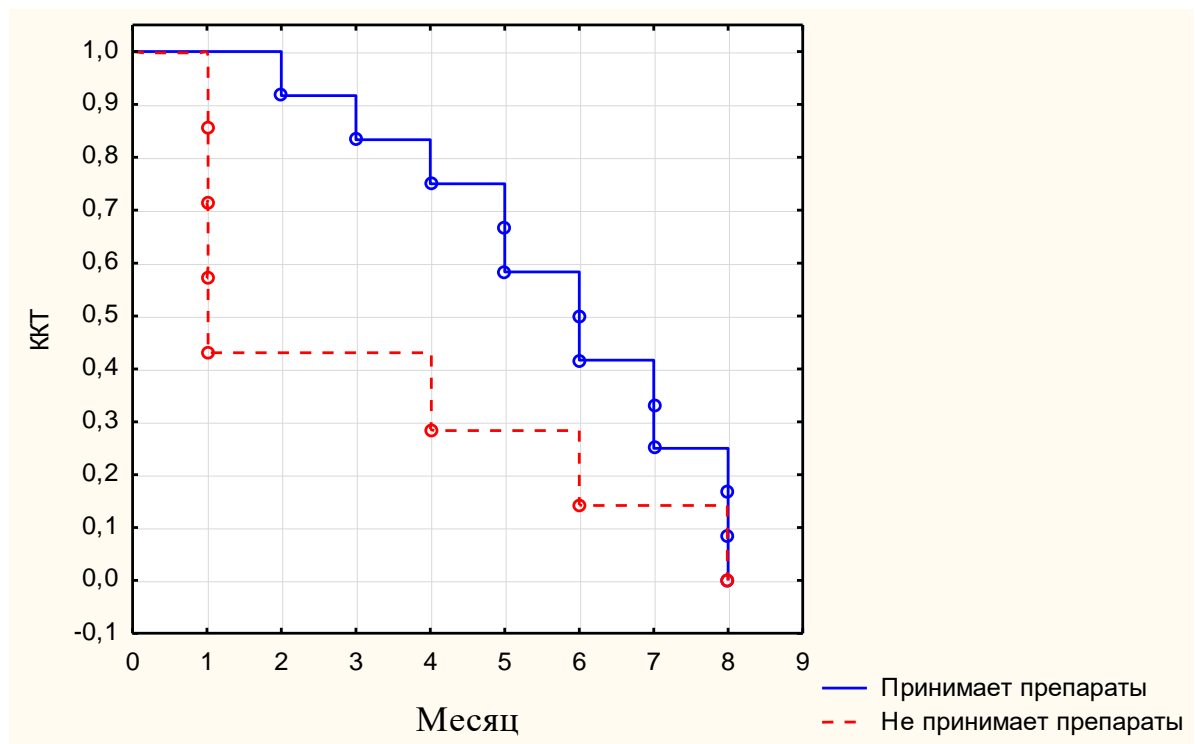


Рисунок 13 – Развитие комбинированных конечных точек в зависимости от приверженности к приему терапии в течение 1 года

### 3.8 Изменение нозологической структуры диагнозов острого коронарного синдрома без обструктивного коронарного атеросклероза после проведения МРТ-исследования сердца

МРТ сердца проводилась через  $11 \pm 8$  дней (от 2 до 43 дней) от начала развития заболевания. Двум пациентам исследование не выполнено из-за тяжести состояния и панической атаки.

По результатам МРТ сердца усиление интенсивности T2-сигнала от миокарда, свидетельствующее об отеке миокарда, выявлено у 18(41%) человек; увеличение интенсивности сигнала в раннюю фазу контрастирования, соответствующее гиперемии, – у 13(30%); накопление КВ в позднюю фазу контрастирования, характеризующее фиброз, – у 40(91%) (рисунок 14). Локализация отека, гиперемии и фиброза миокарда отражена на рисунках 15–17 соответственно. У пациента с WPW-синдромом МР-изменений выявлено не было.

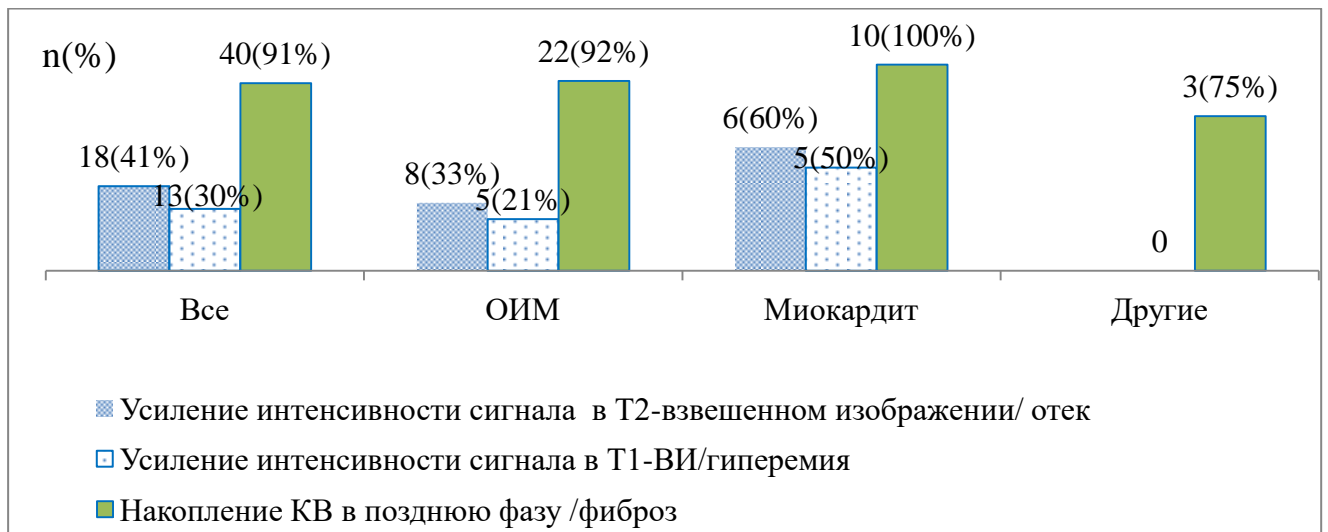


Рисунок 14 – Результаты МРТ сердца

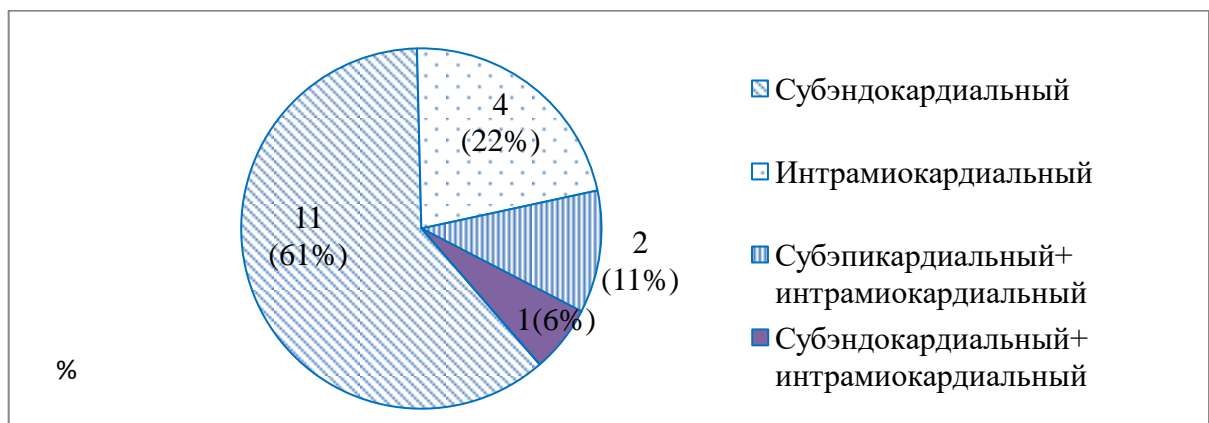


Рисунок 15 – Локализация отека миокарда, N=18(41%)

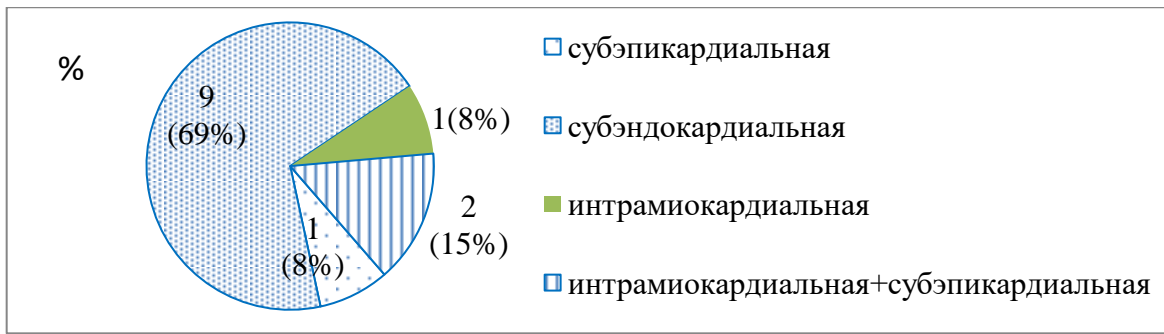


Рисунок 16 – Локализация гиперемии миокарда, N=13(30%)

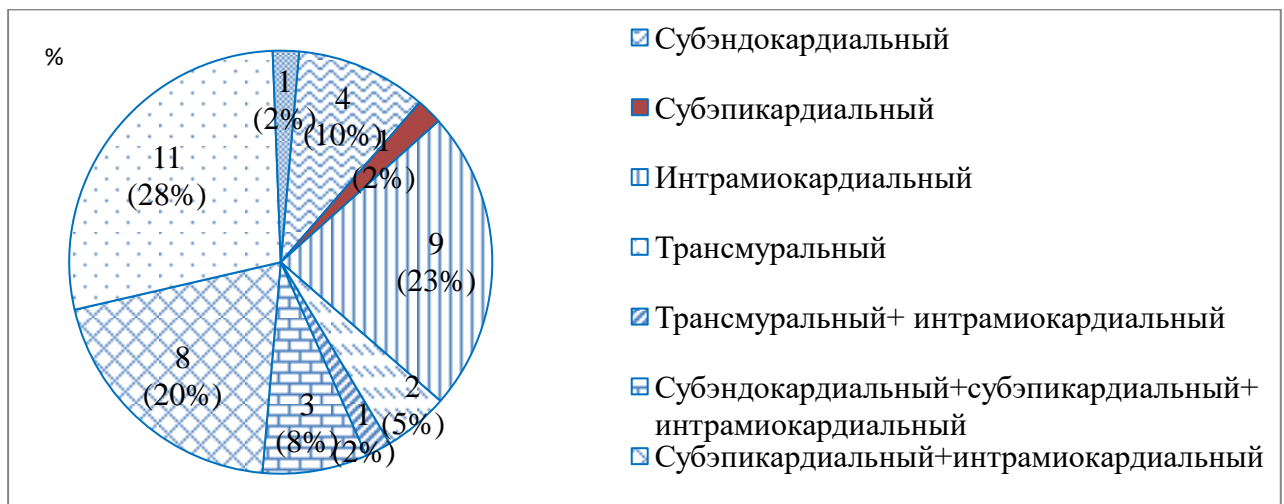


Рисунок 17 – Локализация фиброза миокарда, N=40(91%)

У 13(30%) больных ОКС при интактных коронарных артериях по МРТ сердца визуализированы ишемические изменения в миокарде, что позволило диагностировать у них ОИМ 2-го типа. Среди причин развития ОКС были пароксизм тахисистолии, гипертрофия левого желудочка, эритроцитоз в периферической крови. У умершего пациента по результатам аутопсии выявлен рак легких с метастазами в печень.

Результаты клинко-инструментальных исследований и МРТ сердца у 12(27%) пациентов соответствовали миокардиту. У девяти пациентов получено согласие на проведение эндомиокардиальной биопсии миокарда, по результатам которой у 7(78%) подтвердился вирусный миокардит. При иммуногистохимическом исследовании биоптатов миокарда выявлена экспрессия ВПГ-6, цитомегаловируса, энтеровируса и вируса Эпштейна – Барра. У 2(17%) пациентов миокардит не подтвердился.

По результатам МРТ сердца выявлено статистически значимое снижение доли диагностированного ОИМ и увеличение случаев миокардита на 20% (рисунок 18). Из сорока четырех пациентов один умер. У 24(55%) диагностирован ОИМ, из них у 6(25%) выявлена ГЛЖ, у 1(4%) – критический стеноз АК и у 1(4%) – ТЭЛА; у 6(14%) – НС; у 10(23%) – псевдокоронарный вариант течения миокардита, в том числе ГЛЖ у 1(10%) и у 1(10%) ТЭЛА; в 4(9%) случаях диагностированы другие причины ОКС, в том числе 1(25%) врожденный порок сердца, 1(25%) WPW-синдром, 1(25%) острое расслоение аорты, 1(25%) посттравматический кардиосклероз.

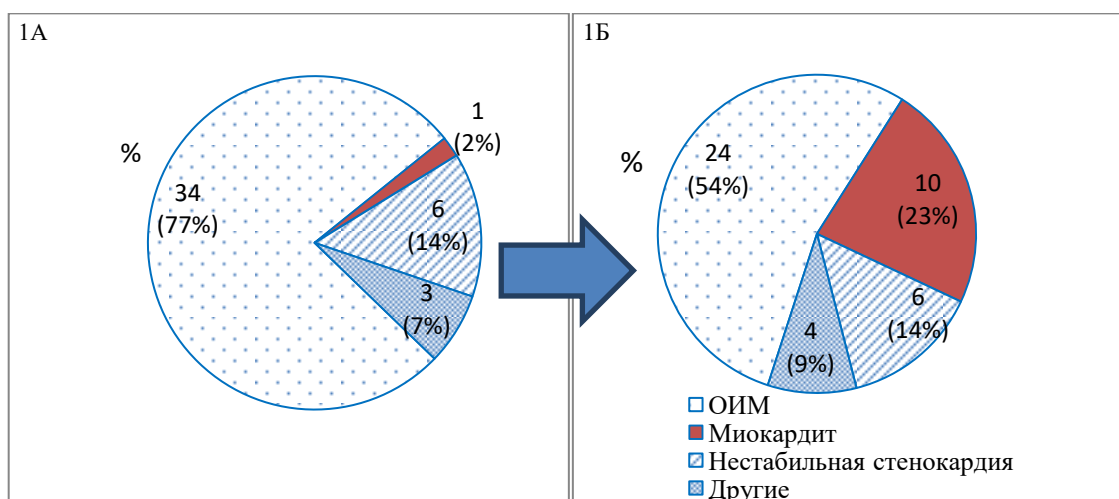


Рисунок 18 – Нозологическая структура диагнозов ОКС БОКА:

1А – до проведения МРТ сердца; 1Б – после проведения МРТ сердца

Таким образом, больные ОКС БОКА – сложная для диагностики группа, которая требует визуализации миокарда с помощью МРТ сердца для выявления основных патофизиологических процессов в нем, что позволяет дифференцировать ишемию, воспаление, наследственные заболевания, а иногда исключить кардиальную патологию. Внедрение МРТ-исследования сердца в диагностический алгоритм у больных ОКС БОКА изменяет структуру окончательного диагноза, а именно увеличивает частоту диагностики миокардита с 2 до 23%.

### 3.9 Ультразвуковое исследование сердца

ЭхоКГ была проведена 160(99%) больным через 3 (1;3) дня, максимум 10 дней от начала заболевания.

Сократительная функция ЛЖ больных ОКС БОКА оставалась сохраненной и составила 62% (58;65). При ОКСспСТ ФВ ЛЖ была статистически значимо ниже; индекс нарушения локальной сократимости миокарда (ИНЛС) – выше; объемные показатели ЛЖ (КДО ЛЖ и КСО ЛЖ) и пиковая скорость раннего трансмитрального наполнения (Е) – выше, чем при ОКСбпСТ (таблица 31). Снижение ФВ ЛЖ (<40%) в исследуемой группе регистрировалась у 6(3,7%) человек, сохраненная ФВ ЛЖ ( $\geq 50\%$ ) – у 143(88,8%), промежуточная ФВ ЛЖ (40–49%) – у 10(6%). У большинства, 108(67%), людей не было выявлено зон нарушения локальной сократимости (НЛС) миокарда.

Таблица 31 – Эхо-КГ больных, госпитализированных в 2010–2016 гг.

Показатели Эхо-КГ	Все	2010–2015 гг.	2016 г.	ОКСспСТ	ОКСбпСТ	p
ФВ, %	62 (58;65)	62(58;65)	61(57;64)	61(55;64)	63(59;66)	0,02
УО, мл	62(56;72)	62(58;65)	63(58;75)	63(56;74)	62(57;71)	
КДР, мм	48(45;52)	48(46;51)	49(45;54)	48(46;52)	48(45;52)	
КСР, мм	32(29;35)	32(29;35)	32 (30;35)	32(30;35)	31(29;34)	
КСО, мл	40(34;49)	40(34;49)	41(35;50)	44(35;55)	40(33;43)	0,01
КДО, мл	105(92;123)	105(91;120)	105(94;125)	110(95;129)	100(90;114)	0,01
ЛП, мм	39(36;43)	39(37;43)	39(35;44)	39(36;42)	40(37;43)	
Объем ЛП, мл			74 (53,2;97,7)			
ПЖ, мм	25(23;28)	25(23;28)	26(23;28)	24(23;26,5)	26(24;29)	0,005
МЖП, мм	10,5(9,5;12)	10,5(9,5;12)	11(10;13)	10,5(9,5;12)	11(10;12)	
ЗСЛЖ, мм	10(9;11)	10(9;11)	10,5(9,5;12)	10(9;11)	10(9,5;11)	
ИММ, г/м <sup>2</sup>	94(81;115)	93(80,5;109,5)	107(84;121)	94(80,5;110)	98(82;115)	
ММЛЖ, г	186 (151;225)	182 (148;2185)	204 (156;252)	180 (151;214)	190,5 (160;234)	
ОТС	–	–	0,46 (0,38;0,52)	0,43 (0,38;0,5)	0,4 4(0,39;0,54)	

Показатели Эхо-КГ	Все	2010– 2015 гг.	2016 г.	ОКСспST	ОКСбпST	Р
Пик E, см/с	68(57;85)	65(55;81)	72(59;90)	72(62;87)	63(48;79)	0,01
Пик A, см/с	68(54;80)	67(54;80)	71(52;81)	68,5(53;85)	67(55;78)	p>0,05
E/A	0,91 (0,74;1,32)	0,9 (0,76;1,25)	0,91 (0,68;1,46)	1,07 (0,76;1,38)	0,88 (0,71;1,23)	
Индекс НЛС	1,0(1;1,12)	1(1;1,13)	1(1;1,06)	1(1;1,25)	1(1;1)	0,001

По результатам Эхо-КГ и МРТ сердца в 2016 г. выявлено 7(16%) больных с толщиной стенки ЛЖ  $\geq 15$  мм, из них 6(25%) с ОИМ, в том числе один больной с критическим стенозом аортального клапана, 1(20%) с миокардитом (таблица 32). При сравнении групп в зависимости от причин развития ОКС толщина МЖП ( $p=0,0032$ ), ЗСЛЖ ( $p=0,0059$ ), ИММ ( $p=0,0007$ ), ММЛЖ ( $p=0,0019$ ), ОТС была статистически значимо больше при наличии ГЛЖ; ИНЛС ( $p=0,0109$ ) – статистически значимо выше при ОИМ в сравнении с больными нестабильной стенокардией, миокардитом и с другими причинами ОКС. Объем ЛП статистически значимо был выше при ГЛЖ в сравнении с больными ОИМ, нестабильной стенокардией и с другими причинами развития ОКС (см. таблицу 32).

У 14(32%) больных выявлены зоны НЛС миокарда, у 1(2%) – диффузный гипокинез стенок ЛЖ, у 1(2%) – пристеночный тромбоз ЛЖ, у 1(2%) – расслоение грудного и брюшного отделов аорты, потребовавшее хирургического лечения.

ТЭЛА была диагностирована в 2(4%) случаях: при миокардите, подтвержденном гистологически, и ОИМ. В первом случае диагностировали массивную ТЭЛА крупных ветвей с СДПЖ 105 мм рт. ст., которое после проведения ТЛТ снизилось до 35 мм рт. ст.; во втором случае – ТЭЛА мелких ветвей с СДПЖ 52 мм рт. ст.

Не выявлено статистически значимых различий в показателях Эхо-КГ в зависимости от наличия атеросклеротического поражения коронарного русла (таблица 33).

Таблица 32 – Показатели Эхо-КГ в зависимости от причин развития ОКС БОКА

Показатели Эхо-КГ	2016 г., N=44 (100%)	ОИМ, N=18 (41%)	Миокардит, N=9 (20%)	Другие, N=4 (9%)	Наличие ГЛЖ, N=7 (16%)	Нестабильная стенокардия, N=6 (14%)
ФВ ЛЖ, %	61(57;64)	59,5(57;64)	55(48;64)	62,5(60;69)	61(59;64)	63,5(61;66)
УО ЛЖ, мл	63(58;75)	62(58;70)	66(58;74)	60,5(47;100,5)	78(58;79)	61(58;63)
КДР ЛЖ, мм	49(45;54)	50(45;53)	49(47;54)	47(42,5;53,5)	52(44;56)	45,5(44;51)
КСР, мм	32 (30;35)	32(29;34)	33(32;39)	30,5(29,5;31,5)	31(30;35)	31(29;32)
КСО, мл	41(35;50)	42(35;48)	57(35;70)	39(31,5;43)	45(35;50)	35(35;37)
КДО, мл	105(94;125)	105(97;118)	126(99;140)	99,5(78,5;143,5)	113(95;129)	96,5(94;100)
ЛП, мм	39(35;44)	38(34;42)	43(36;47)	37,5 (35;41)	44(37;46)	37,5(36;39)
ПЖ, мм	26(23;28)	26(23;28)	27(23,5;30)	26(26;29)	24(21;26)	24(23;26)
МЖП, мм	11(10;13)	11(10;12) <sup>β</sup>	11(10;12) <sup>σ</sup>	10,3(9;10,8) <sup>†</sup>	15(13,5;16) <sup>† β σ £</sup>	10(8;12) <sup>£</sup>
ЗСЛЖ, мм	10,5(9,5;12)	10(10;11) <sup>β</sup>	10(10;11) <sup>σ</sup>	9,8(8,8;10,3) <sup>†</sup>	14(11,5;15) <sup>† β σ £</sup>	9,5(8;11) <sup>£</sup>
ИММ, г/м <sup>2</sup>	107(84;121)	101(86;115) <sup>β</sup>	114(87;129) <sup>σ</sup>	84,5(76;90) <sup>†</sup>	142(121;207) <sup>† β σ £</sup>	81(68;107) <sup>£</sup>
ММЛЖ, г	204(156;252)	205(156;236) <sup>β</sup>	204(179;244) <sup>σ</sup>	160(133;188,5) <sup>†</sup>	262(256;389) <sup>† β σ £</sup>	161,5(68;107) <sup>£</sup>
Пик Е, см/с	72(59;90)	70(67;81)	72(59;91)	69(44,5;94,5)	88(75;94) <sup>£</sup>	58(53;71) <sup>£</sup>
Пик А, см/с	71(52;81)	72(57;94,5)	78(64;92)	60,5(52;75)	70(42;72)	67(52;78)
Е/А	0,91(0,68;1,46)	0,91(0,71;1,44)	0,78(0,73;1,1)	1,2(0,6;1,8)	1,5(0,8;2,1)	0,97(0,66;1,37)
ИНЛС	1(1;1,06)	1,06(1;1,12)* <sup>• μ</sup>	1(1;1)*	1(1;1) <sup>•</sup>	1(1;1,06)	1(1;1) <sup>μ</sup>
ОТС	0,43(0,38;0,52)	0,41(0,38;0,51) <sup>β</sup>	0,43(0,38;0,44) <sup>σ</sup>	0,43(0,38;0,47) <sup>†</sup>	0,56(0,47;0,66) <sup>† β σ £</sup>	0,43(0,37;0,47) <sup>£</sup>
ЛПО	62 (53,2; 97,7)	56,3(53,7;78,9) <sup>β</sup>	81,3(60,1;101,3)	66,2(52;79) <sup>†</sup>	105 (78;114) <sup>£† β</sup>	51(48,6;59) <sup>£</sup>

Примечание: \* – p<0,05 при сравнении больных ИМ и миокардитом; † – p<0,05 при сравнении больных с ГЛЖ и другими причинами ОКС; • – p<0,05 при сравнении больных ИМ и с другими причинами ОКС; β – p<0,05 при сравнении больных ОИМ и с наличием ГЛЖ; μ – p<0,05 при сравнении больных ОИМ и НС; σ – p<0,05 при сравнении больных миокардитом и с ГЛЖ; £ – p<0,05 при сравнении больных с ГЛЖ и НС

Таблица 33 – Показатели Эхо-КГ в зависимости от наличия НОКА у больных ОКС, госпитализированных в 2016 г.

Показатели Эхо-КГ	Все	Интактные коронарные артерии	НОКА	p
ФВ, %	61(57;64)	62(57;65)	61(57;64)	0,8
УО, мл	63(58;75)	63(57;74,5)	61(58;79)	0,9
КДР, мм	49(45;54)	49,5(45;53,5)	48(43;54)	0,6
КСР, мм	32 (30;35)	31,5(30;34,5)	32(30;35)	1
КСО, мл	41(35;50)	40,5(35;49)	45(32;50)	0,9
КДО, мл	105(94;125)	106,5(94;124)	105(94;126)	0,96
ЛП, мм	39(35;44)	39,5(36,5;45)	38(34;43)	0,29
Объем ЛП, мл	61,9 (53;98)	74,8(54;100)	56,7(52;82)	0,29
ПЖ, мм	26(23;28)	26(23,5;27,5)	25(23;28)	0,84
МЖП, мм	11(10;13)	10,75(9,25;12,25)	11,5(10,5;13,5)	0,08
ЗСЛЖ, мм	10,5(9,5;12)	10(9;11,5)	11(10;12)	0,11
ИММ, г/м <sup>2</sup>	107(84;121)	99(76,5;119,5)	111(87;137)	0,30
ММЛЖ, г	204(156;252)	201(153,5;248)	212(158;261)	0,50
Пик E, см/с	72(59;90)	72(63;91)	72(59;86)	0,56
Пик A, см/с	71(52;81)	68,5(52;81)	71(52;90)	0,86
E/A	0,91(0,68;1,46)	1,24(0,67;1,48)	0,9(0,68;1,37)	0,98
ИНЛС	1(1;1,06)	1(1;1,03)	1(1;1,12)	0,25

Таким образом, больные ОКС БОКА характеризовались сохраненной ФВ ЛЖ – 62% (58%;65%). Эхо-КГ является основным доступным методом визуализации сократительных и функциональных показателей сердца, которые позволяют подозревать воспалительные, ишемические и неишемические механизмы поражения миокарда при ОКС у больных БОКА и принимать решение о необходимости проведения МРТ сердца с контрастированием.

### 3.10 Ассоциация носительства неблагоприятных в отношении развития тромбозов полиморфизмов генов метаболизма фолатов и гипергомоцистеинемии с риском развития инфаркта миокарда у больных без обструктивного атеросклероза коронарных артерий

Среднее содержание гомоцистеина у обследованных пациентов 12,2 (10,8;13,6) мкмоль/л, у мужчин 12,4 (11,5;13,6) мкмоль/л, у женщин 11,3 (9,5;13,2) мкмоль/л. ГГЦ зарегистрирована у 8 (18%) индивидов. По частоте встречаемости ГГЦ группы ОКСспСТ/ОКСбпСТ не различались ( $p>0,05$ ). У больных с ГГЦ медиана уровня гомоцистеина составила 22,7 (17,2;25) мкмоль/л. При ГГЦ статистически значимо чаще наблюдалось повышение высокочувствительного СРБ ( $p=0,01$ ). По остальным лабораторным показателям крови группы с ГГЦ / без ГГЦ были сопоставимы (таблица 34). У больных ОИМ уровень ГГЦ был статистически значимо выше, чем при других причинах ОКС ( $p=0,04$ ) (таблица 35). В исследуемой выборке уровень гомоцистеина не различался у больных с разной степенью атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Таблица 34 – Лабораторные показатели крови у пациентов с ГГЦ и без ГГЦ

Показатели	Все пациенты, 2016 г.	ГГЦ	Без ГГЦ
Число пациентов, n(%)	44(100)	8 (18)	36(82)
Гемоглобин, Ме (Q1;Q3), г/л	143 (131;156)	153 (120;169)	143 (132;152)
Гематокрит, Ме (Q1;Q3), %	41,5 (38;45)	45,5 (36;49,7)	41,5 (38,4; 43,7)
Эритроциты, Ме (Q1;Q3), $\times 10^{12}/л$	4,9 (4,4;6,3)	4,9 (3,9;5,7)	4,9 (4,5; 5,2)
Тромбоциты, Ме (Q1;Q3), $\times 10^9/л$	247 (204;274,5)	204 (195,5;234)	256 (218,5;277,5)
Лейкоциты, Ме (Q1;Q3), $\times 10^9/л$	8,4(7,2;10,3)	8,7(7,5;12,6)	8,4(7;10,3)
Фибриноген, Ме (Q1;Q3), г/л	3,02 (2,6;4,28)	3,8 (2,6;5,3)	3 (2,6;4)
РФМК, Ме (Q1;Q3), мг%	4,75 (3,5; 7,5)	9 (6;11)	4,5 (3,5;6,0)
АЧТВ, Ме (Q1;Q3)	38,6 (31,8; 62,4)	35,2 (30,8;41,6)	44 (31,8;67)
МНО, Ме (Q1;Q3), отн. ед.	1,1 (1;1,2)	1 (0,97;1,13)	1,1 (1,05;1,15)

Показатели	Все пациенты, 2016 г.	ГГЦ	Без ГГЦ
Число пациентов с «+» Д-димер менее 250 нг/мл, n(%)	10(23)	3(30)	7(70)
СРБ, Ме (Q1;Q3), мг/л	7(5;31)	<b>34(16;107)</b>	7(5;15)
Глюкоза, Ме (Q1;Q3), ммоль/л	7,1(5,9;8)	7(5,8;8,3)	7,1(5,9;8)
Мочевина, Ме (Q1;Q3), ммоль/л	5,5(4,5;6,6)	6,6(5,8;8,3)	5(4,4;5,9)
Креатинин, Ме (Q1;Q3), мкмоль/л	87,5(77,5;101,5)	91(86,5;100,5)	85,5(75;101)

Таблица 35 – Уровень гомоцистеина при ОИМ и других причинах ОКС

Показатель	Норма	ОИМ	Другие
Уровень гомоцистеина, Ме (Q1;Q3), мкмоль/л	5–15	12,4(11,4;16,4)*	11,9(9,2;13,2)*
Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении уровня гомоцистеина при ОИМ и других причинах ОКС			

При пошаговом включении факторов сердечно-сосудистого риска: пола, возраста, наследственности, курения, злоупотребления алкоголем, наркомании; показателей общего анализа крови: уровня гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, тромбоцитов, лейкоцитов; биохимического анализа крови: глюкозы, мочевины, креатинина, печеночных ферментов, кардиоспецифических ферментов, СРБ; коагулограммы: АЧТВ, РФМК, МНО, Д-димера; носительства неблагоприятных гомо- и гетерозиготных полиморфных вариантов исследуемых генов, результатов инвазивной КАГ в множественный регрессионный анализ получено уравнение, в котором уровень гомоцистеина плазмы ассоциирован с возрастом, наследственностью, курением и носительством неблагоприятного гомозиготного полиморфного генотипа ТТ гена *MTHFR* (677C>T):

$$\begin{aligned} \text{Уровень гомоцистеина} = & 0,163 \times \text{возраст} + 3,478 \times \text{наследственность} + \\ & + 8,607 \times \text{ТТ } MTHFR \text{ 677 (C>T)} + 3,528 \times \text{курение,} \end{aligned}$$

где свободный член исключен ввиду статистической незначимости.

В группе с ишемическими причинами ОКС (таблица 36) частота встречаемости неблагоприятных гомо- и гетерозиготных полиморфных вариантов генотипов генов *rs1801133*, *rs1805087* и гомозиготы *GG* гена *rs1801394* была выше, чем у больных при миокардитах и других причинах ОКС, однако различия статистически незначимые, что, вероятнее всего, связано с малым объемом выборки. Обращает внимание, что больные с миокардитом также являются носителями неблагоприятных гетерозиготных генотипов гена *rs1801133* и гомо- и гетерозиготных аллелей генов *rs1801131*, *rs1805087* и *rs1801394*. Группы в зависимости от причин развития ОКС сопоставимы по частоте носительства генотипов генов метаболизма фолатов (см. таблицу 36).

Таблица 36 – Распределение частот полиморфных вариантов генов при ишемических, воспалительных и других причинах развития ОКС

Ген	SNP	Гено-тип	Все		Ишемические		Миокардит		Другие		p
			n	%	n	%	n	%	n	%	
<i>MTHFR</i>	<i>677 C&gt;T</i> , <i>rs1801133</i>	C/C	18	0,409	11	0,367	5	0,5	2	0,5	>0,05
		C/T	21	0,477	14	<b>0,833</b>	5	0,5	2	0,5	
		T/T	5	0,114	5	<b>0,167</b>	0	0	0	0	
<i>MTHFR</i>	<i>1298 A&gt;C</i> , <i>rs1801131</i>	A/A	23	0,523	16	0,533	3	0,3	4	0,1	
		A/C	16	0,364	11	0,367	5	0,5	0	0	
		C/C	5	0,114	3	0,10	2	<b>0,2</b>	0	0	
<i>MTR</i>	<i>2756 A&gt;G</i> , <i>rs1805087</i>	A/A	32	0,727	22	0,733	8	0,8	2	0,5	
		A/G	9	0,205	6	<b>0,20</b>	1	0,1	2	<b>0,5</b>	
		G/G	3	0,068	2	<b>0,067</b>	1	<b>0,1</b>	0	0	
<i>MTRR</i>	<i>66A&gt;G</i> , <i>rs1801394</i>	A/A	7	0,159	5	0,167	0	0	2	0,5	
		A/G	21	0,477	13	0,433	7	<b>0,7</b>	1	0,25	
		G/G	16	0,364	12	<b>0,4</b>	3	0,3	1	0,25	

Статистически значимых различий в частоте встречаемости неблагоприятных полиморфных вариантов генотипов в группе ОКСспСТ и ОКСбпСТ не выявлено. У больных с ОИМ статистически значимо чаще выявлялось носительство неблагоприятного генотипа ТТ *MTHFR 677(C>T)* (p=0,04).

По данным логистического анализа составлено уравнение, в котором увеличение уровня гомоцистеина крови ассоциировано с ростом риска развития ОИМ:

$$Y_{\text{ОИМ}} = e^{3,87+4,2x} / (1 + e^{3,87+4,2x}),$$

где  $Y_{\text{ОИМ}}$  – вероятность развития ОИМ;  $e$  – константа, равная 2,72;  $x$  – уровень гомоцистеина плазмы крови.

Предковая гомозиготная аллель С гена *rs1801133* статистически значимо чаще встречалась при интактных коронарных артериях (таблица 37). Частота встречаемости неблагоприятных гетеро- и гомозигот гена *rs1801133*, гетерозиготы *rs1801394* и гомозиготы *rs1805087* у больных со стенозом менее 50% была выше, чем при интактных КА или стенозе менее 30%, однако различия статистически незначимые. При интактных коронарных артериях преобладали носители непатогенных гомозиготных генотипов исследуемых генов и неблагоприятных гетерозигот генов *rs1801131* и *rs1805087*. При стенозе менее 30% преобладали неблагоприятные гомозиготы генов *rs1801131* и *rs1801394* (см. таблицу 37).

Таблица 37 – Распределение частот полиморфных вариантов генов метаболизма фолатов в зависимости от степени стеноза коронарных артерий

Ген	SNP	Генотип	Интактные		Менее 30%		Менее 50%		p
			n	%	n	%	n	%	
<i>MTHFR</i>	677C>T, <i>rs1801133</i>	C/C	13	<b>0,52</b>	5	0,417	0	0	0,046
		C/T	9	<b>0,36</b>	11	0,50	6	0,857	
		T/T	3	<b>0,12</b>	1	0,083	1	0,143	
<i>MTHFR</i>	1298 A>C, <i>rs1801131</i>	A/A	14	<b>0,56</b>	5	0,416	4	0,571	
		A/C	9	<b>0,36</b>	4	0,333	3	0,43	
		C/C	2	0,08	3	<b>0,25</b>	0	0	
Ген	SNP	Генотип	Интактные		Менее 30%		Менее 50%		p
			n	%	n	%	n	%	
<i>MTR</i>	2756 A>G, <i>rs1805087</i>	A/A	17	<b>0,68</b>	10	0,833	5	0,714	
		A/G	7	<b>0,28</b>	1	0,083	1	0,143	
		G/G	1	0,04	1	0,083	1	<b>0,143</b>	
<i>MTRR</i>	66A>G, <i>rs1801394</i>	A/A	5	<b>0,2</b>	1	0,083	1	0,143	
		A/G	10	0,4	6	0,5	5	<b>0,714</b>	
		G/G	10	0,4	5	<b>0,417</b>	1	0,143	

В группе больных с ГГЦ статистически значимо чаще регистрировалось носительство неблагоприятной гомозиготной аллели Т гена *MTHFR* 677. Обращает внимание, что в группе без ГГЦ также выявлялось носительство неблагоприятных гомо- и гетерозиготных генотипов гена *MTHFR* 677(C>T). По другим исследуемым генам группы пациентов с ГГЦ и без ГГЦ были сопоставимы (таблица 38).

Таблица 38 – Распределение частот полиморфных вариантов генов метаболизма фолатов в группах с ГГЦ и без ГГЦ

Ген	SNP	Генотип	ГГЦ, n	%	Без ГГЦ, n	%	p
<i>MTHFR</i>	677 C>T, rs1801133	C/C	4	0,50	14	0,389	>0,05
		C/T	1	0,125	20	0,556	
		T/T	3	0,375	2	0,056	
<i>MTHFR</i>	1298 A>C, rs1801131	A/A	6	0,75	17	0,472	>0,05
		A/C	1	0,125	15	0,416	
		C/C	1	0,125	4	0,111	
<i>MTR</i>	2756 A>G, rs1805087	A/A	7	0,875	25	0,694	
		A/G	2	0,125	8	0,222	
		G/G	0	0	3	0,083	
<i>MTRR</i>	66A>G, rs1801394	A/A	1	0,125	6	0,167	
		A/G	3	0,375	18	0,50	
		G/G	4	0,50	12	0,33	

На основании изучения 4 полиморфных вариантов 4 генов ферментов фолатного цикла установлено, что 43(96,6%) индивида с НОКА имели, как минимум, один гомозиготный или гетерозиготный по неблагоприятным аллелям генотип генов ферментов фолатного цикла. Статистически значимых различий в частоте носительства полиморфных аллельных вариантов генов в зависимости от пола и национальности не выявлено.

Неблагоприятные гетерозиготные варианты генотипов генов фолатного обмена выявлены у 37(84%) пациентов, в том числе сочетание 3 SNP у 7(16%) индивидов; 2 SNP у 16(36%), 1 SNP у 14(32%). У 7(16%) пациентов не определялись гетерозиготные генотипы генов ферментов фолатного обмена,

предрасполагающие к развитию тромбозов. Как минимум, один неблагоприятный гомозиготный вариант генотипа генов ферментов фолатного цикла зарегистрирован у 26(59%) исследованных больных, в том числе у трех (7%) индивидов выявлено сочетание 2 SNP.

Статистически значимых различий в частоте встречаемости неблагоприятных полиморфных вариантов генотипов ферментов фолатного цикла в зависимости от пола не выявлено ( $p>0,05$ ).

Таким образом, обнаружена ассоциация повышенного уровня гомоцистеина с возрастом, неблагоприятной наследственностью по ИБС, курением, носительством генотипа *TT rs1801133* и развитием инфаркта миокарда .

### **3.11 Ассоциация носительства неблагоприятных в отношении развития тромбозов полиморфизмов генов системы свертывания крови и уровней сывороточных маркеров свертывания крови с острым коронарным синдромом без обструктивного атеросклероза коронарных артерий**

На основании изучения полиморфных вариантов 8 исследуемых генов только у одного (2%) индивида БОКА не выявлено носительство генотипов, ассоциированных с тромбозами.

У 22 (50%) пациентов зарегистрированы неблагоприятные гомозиготные варианты по генам *rs1800790*, *rs5985*, *rs1126643*, *rs5918*, *rs1799889*, у двух из них определялось сочетание двух гомозиготных генотипов генов: *rs5918* и *rs1799889*, *rs5985* и *rs1126643* (рисунок 19). У одного (2%) индивида зарегистрировано носительство неблагоприятных гетерозиготных вариантов по 5 исследуемым генам; у 8(18%) – гетерозиготные генотипы по 4 SNP, у 14(32%) – гетерозиготные генотипы по 3 SNP, у 14(32%) – по 2 SNP, у 4(9%) – по 1 SNP; только у 3(7%) индивидов не обнаружено носительство гетерозиготных аллелей (рисунок 20).

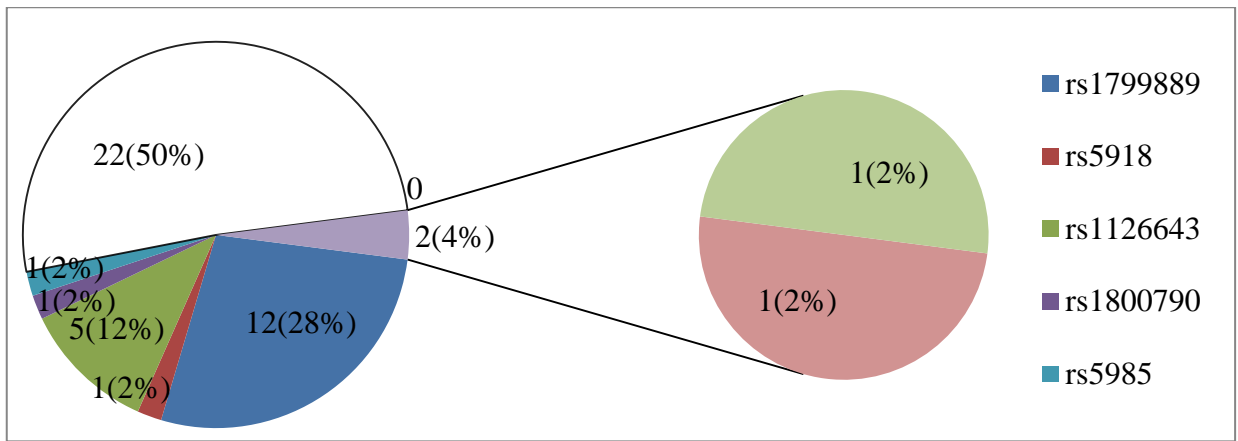


Рисунок 19 – Сочетание неблагоприятных гомозиготных полиморфных вариантов генов

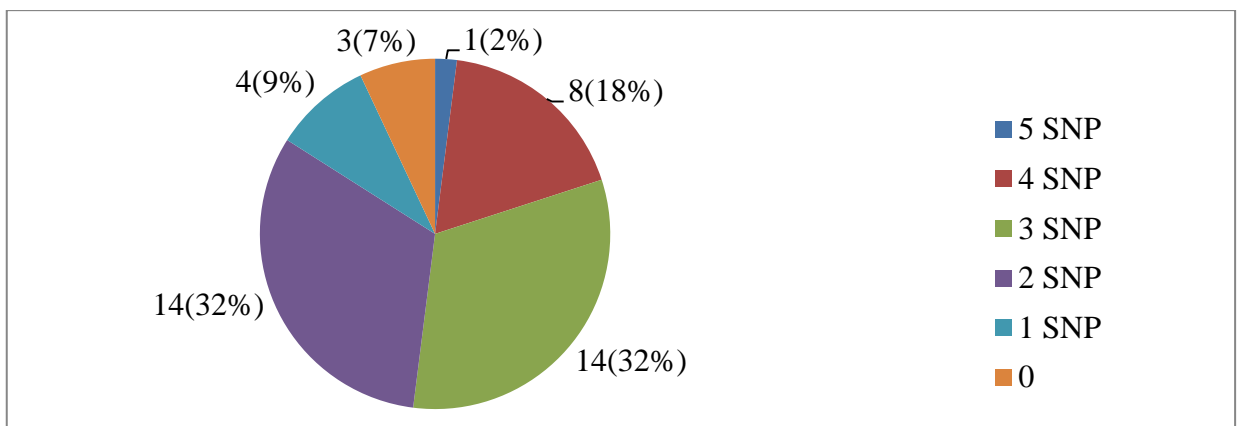


Рисунок 20 – Сочетание неблагоприятных гетерозиготных полиморфных вариантов исследуемых генов

Частота встречаемости гетерозиготных генотипов генов факторов II и V была статистически значимо выше в группе с неишемическими причинами повреждения сердца (таблица 39). Частота носительства полиморфных вариантов по остальным генам не различалась в зависимости от причины ОКС БОКА. Обращает внимание, что больные с миокардитом также являются носителями гетерозиготного генотипа гена фактора V, ассоциированного с тромбозами.

Таблица 39 – Распределение полиморфизмов генов факторов системы гемостаза у больных БОКА в зависимости от причин развития ОКС

Ген	SNP	Генотип	ИМБОКА		Нестабильная стенокардия		Ишемические (ИМБОКА+НС)		Воспалительные		Другие		p
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
<i>F2</i>	rs1799963, 20210 G>A	G/G	24	1,0	6	1,0	30	1,0	10	1,0	3	0,75	0,02
		G/A	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,25	
		A/A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
<i>F5</i>	rs6025, 1691 G>A	G/G	23	0,958	6	1,0	29	0,967	9	0,9	2	0,5	0,02
		G/A	1	0,042	0	0	1	0,033	1	0,1	2	0,5	
		A/A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
<i>F7</i>	rs6046, 10976 G>A	G/G	17	0,708	5	0,833	22	0,733	5	0,5	3	0,75	0,37
		G/A	7	0,292	1	0,167	8	0,267	5	0,5	1	0,25	
		A/A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
<i>F13</i>	rs5985, 163 G>T	G/G	14	0,583	3	0,5	17	0,567	4	0,4	1	0,25	0,46
		G/T	8	0,333	3	0,5	11	0,367	6	0,6	3	0,75	
		T/T	2	0,083	0	0	2	0,067	0	0	0	0	
<i>F1</i>	rs1800790, -455 G>A	G/G	14	0,583	4	0,667	18	0,6	3	0,3	1	0,25	0,31
		G/A	9	0,375	2	0,333	11	0,367	7	0,7	3	0,75	
		A/A	1	0,042	0	0	1	0,033	0	0	0	0	
<i>GP Ia-IIa</i>	rs1126643, 807 C>T	C/C	7	0,292	4	0,667	11	0,367	5	0,5	1	0,25	0,64
		C/T	12	0,5	2	0,333	14	0,467	5	0,5	2	0,5	
		T/T	5	0,208	0	0	5	0,167	0	0	1	0,25	
<i>GP IIb- IIIa</i>	rs5918, 1565 T>C	T/T	18	0,75	4	0,666	22	0,733	8	0,8	4	1	0,72
		T/C	5	0,208	1	0,167	6	0,20	2	0,2	0	0	
		C/C	1	0,042	1	0,167	2	0,67	0	0	0	0	
<i>PAI-I</i>	rs1799889, -675 5G>4G	5G/5G	4	0,167	1	0,167	5	0,167	3	0,3	1	0,25	0,59
		5G/4G	12	0,5	2	0,333	14	0,467	6	0,6	2	0,5	
		4G/4G	8	0,333	3	0,5	11	0,367	1	0,1	1	0,25	

Частота носительства гетерозиготного варианта гена фактора XIII была статистически значимо выше при наличии атеросклеротического поражения, чем при интактных коронарных артериях (таблица 40) у пациентов с ишемическими причинами ОКС БОКА. Распределение остальных полиморфных вариантов генов не зависело от степени стенозирования коронарных сосудов. Носительство гетерозиготного генотипа *rs6025* регистрировалось только при интактных коронарных артериях, а гетерозигота *rs1799963* была выявлена лишь у одного индивида со стенозом менее 50% в группе больных с другими причинами ОКС БОКА.

Уровень фибриногена и активности протеина С не зависел от распределения полиморфных вариантов генов *rs1800790* и *rs6025* соответственно при поступлении и через 12 мес после индексного события (таблица 41). Активность протеина С восстановилась через 12 мес у носителей предковой аллели G гена *rs6025*. При носительстве генотипа GA восстановление уровня протеина С было статистически незначимым, вероятнее всего, из-за малого объема выборки (n=2).

При поступлении фактор Виллебранда был статистически значимо выше при ОКСспST (таблица 42). Остальные исследуемые сывороточные маркеры не различались в зависимости от фенотипа ОКС при поступлении.

При поступлении снижение активности АТ III и протеина С выявлено в 5(13%) случаях. В динамике уровень этих показателей восстановился (таблица 43). Повышение активности фактора Виллебранда при поступлении обнаружено в 21(53%) случае и сохранялось у 19(47%) больных через 1 год после индексного события.

Активность исследуемых маркеров системы свертывания крови не различалась в зависимости от степени атеросклеротического поражения коронарных артерий и причин развития ОКС. Статистически значимое восстановление уровня антитромбина III и протеина С наблюдалось только в группе с ишемическими причинами развития ОКС при интактных коронарных артериях, в остальных группах этих изменения были статистически незначимыми (таблица 44).

Таблица 40 – Распределение полиморфизмов генов факторов системы гемостаза в зависимости от наличия атеросклеротического поражения коронарных артерий при ишемических и воспалительных причинах ОКС БОКА

Ген	SNP	Генотип	Ишемические N=30 (ИМБОКА+НС)				ИМБОКА				Нестабильная стенокардия				Миокардит N=10			
			Интактные		Стеноз < 50%		Интактные		Стеноз < 50%		Интактные		Стеноз < 50%		Интактные		Стеноз < 50%	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
F2	rs1799963, 20210 G>A	G/G	16	1,0	14	1,0	13	1,0	11	1,0	3	1,0	3	1,0	6	1,0	4	1,0
		G/A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		A/A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F5	rs6025, 1691 G>A	G/G	15	0,938	14	1,0	12	0,923	11	1,0	3	1,0	3	1,0	5	0,833	4	1,0
		G/A	1	0,063	0	0	1	0,078	0	0	0	0	0	0	1	0,167	0	0
		A/A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F7	rs6046, 10976 G>A	G/G	10	0,625	12	0,857	8	0,615	9	0,818	2	0,667	3	1,0	4	0,667	1	0,25
		G/A	6	0,375	2	0,143	5	0,385	2	0,182	1	0,333	0	0	2	0,333	3	0,75
		A/A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
F13	rs5985, 163 G>T	G/G	12*	0,75*	5*	0,357*	9	0,692	5	0,455	1	1,0	0	0	4	0,667	4	1,0
		G/T	3*	0,186*	8*	0,571*	3	0,231	5	0,455	0	0	3	1,0	2	0,333	0	0
		T/T	1	0,063	1	0,071	1	0,769	1	0,1	0	0	0	0	0	0	0	0
F1	rs1800790, -455 G>A	G/G	9	0,563	9	0,643	7	0,538	7	0,636	2	0,667	2	0,667	1	0,167	2	0,5
		G/A	7	0,438	4	0,286	6	0,462	3	0,273	1	0,333	1	0,333	5	0,833	2	0,5
		A/A	0	0	1	0,071	0	0	1	0,091	0	0	0	0	0	0	0	0
GP Ia-IIa	rs1126643, 807 C>T	C/C	4	0,25	7	0,5	3	0,231	4	0,364	1	0,333	3	1,0	3	0,5	2	0,5
		C/T	10	0,625	4	0,286	8	0,615	4	0,364	2	0,667	0	0	3	0,5	2	0,5
		T/T	2	0,125	3	0,214	2	0,154	3	0,272	0	0	0	0	0	0	0	0
GP IIb-IIIa	rs5918, 1565 T>C	T/T	10	0,625	12	0,857	9	0,692	9	0,818	1	0,333	3	1,0	4	0,667	4	1,0
		T/C	4	0,25	2	0,143	3	0,231	2	0,182	1	0,333	0	0	2	0,333	0	0
		C/C	2	0,125	0	0	1	0,077	0	0	1	0,333	0	0	0	0	0	0
PAI-I	rs1799889, -675 5G>4G	5G/5G	3	0,188	2	0,143	2	0,154	2	0,182	1	0,333	1	0,333	2	0,333	1	0,25
		5G/4G	7	0,438	7	0,5	5	0,385	6	0,545	1	0,333	2	0,667	3	0,5	3	0,75
		4G/4G	6	0,375	5	0,357	5	0,385	3	0,273	1	0,333	0	0	1	0,167	0	0

Примечание: \* – p<0,05 при сравнении данных в группе с ишемическими и воспалительными причинами ОКС

Таблица 41 – Показатели фибриногена и активности протеина С в зависимости от распределения полиморфизмов генов *rs1800790* и *rs6025*

Ген	SNP	Гено-тип	Частота в исследуемой группе		Показатели крови, норма	При поступлении	Через 12 мес	p
			n	%				
<i>F1</i>	<i>rs1800790</i> , -455 G>A	G/G	21	0,525	Фибриноген 2–4,8 г/л	3,0 (2,55; 3,7)	2,7(2,54;2,99)	0,332
		G/A	16	0,4		3,14 (2,7;5,1)	2,98(2,38;3,31)	0,1814
		A/A	1	0,025		2,17	2,15	–
<i>F5</i>	<i>rs6025</i> , 1691 G>A	G/G	38	0,95	Активность протеина С 70–130%	97,6(75,5;108,6)	107,5(94,9;129,4)	0,0009
		G/A	2	0,05		*	*	–
		A/A	0	0		127	137(132,2;141,9)	–

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении показателей при поступлении и через 12 мес после индексного события

Таблица 42 – Активность сывороточных маркеров при поступлении

Показатели	Норма	Все	ОКСспST	ОКСбпST	p
Фактор Виллебранда	69–116%	140,6(122;162)	157(132;175)	134(93;152)	0,034398
Плазминоген	80–135%	108(101;116)	104(101;131)	106(96;118)	>0,05
Протеин С	70–130%	96(78;109)	98(78;109)	94(76;108)	
Антитромбин III	83–128%	96(85;103)	98(85;103)	94(84;104)	

Таблица 43 – Активность антитромбина III, фактора Виллебранда и протеина С у больных ОКС БОКА в динамике

Показатели	Норма	При поступлении	Через 12 мес
Антитромбин III	<83%	5(13%)	0
	83–128%	96 (85;103)*	108 (99;119)*
Протеин С	<70%	5(13%)	0
	70–130%	98 (76;109)†	110 (95;131)†
Фактор Виллебранда	>116%	21(53)	19(47)
	69–116%	139(122;164)	119(102;149)

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении показателей антитромбина III при поступлении и через 12 мес; † –  $p < 0,05$  при сравнении показателей протеина С при поступлении и через 12 мес

Таблица 44 – Активность антитромбина III, фактора Виллебранда, протеина С и плазминогена в зависимости от причин развития ОКС и наличия атеросклеротического поражения коронарного русла в динамике

Показатели	Референсные значения, %	Ишемические		Воспалительные		Другие	
		Интактные	НОКА	Интактные	НОКА	Интактные	НОКА
Фактор Виллебранда, Ме (Q1;Q3), %	69–116	138(122;155)	115(108;137)	135(95;137)	166(144;180)	151(151;152)	95
Антитромбин III, Ме (Q1;Q3), %	83–128	94(92;101)*	102(80;103)	84(77;96)	101(93;106)	101(101,1;101,5)	79
Протеин С, Ме (Q1;Q3), %	70–130	108(91;109) <sup>†</sup>	98(71;134)	76(68;103)	84(67;98)	87,4(80,1;94,7)	94
Плазминоген, Ме (Q1;Q3), %		105(96;111)	113(103;125)	95(95;106)	116(98;137)	122(114;131)	109
Через 12 мес							
Фактор Виллебранда, Ме (Q1;Q3), %	69–116	121(102;155)	125(93;172)	143(134;162)	131(88;175)	127	75
Антитромбин III, Ме (Q1;Q3), %	83–128	117(103;124)*	104(95;116)	105(105;114)	99(93;106)	107(97;118)	106,7
Протеин С, Ме (Q1;Q3), %	70–130	124(102;132) <sup>†</sup>	97(77;141)	112(91;123)	107(92;113)	98,5(86,7;110)	109
Плазминоген, Ме (Q1;Q3), %		115(106;118)	112(101;120)	95(87;96)	119(103;132)	132(125;139)	–
Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении показателей антитромбина III при поступлении и через 12 мес после индексного события; <sup>†</sup> – $p < 0,05$ при сравнении показателей протеина С при поступлении и через 12 мес после индексного события							

Таким образом, все больные, кроме одного (2%), являлись носителями тех или иных неблагоприятных полиморфных вариантов генов системы свертывания крови. Связь между показателями коагуляционного гемостаза (фибриноген, активность протеина С) и полиморфными вариантами генов системы свертывания крови (*rs1800790-455 G>A*; *rs6025,1691 G>A*) и наличием/отсутствием нестенозирующего коронарного атеросклероза не выявлена. Не выявлена ассоциация между госпитальными и отдаленными исходами и распределением полиморфных вариантов генов системы свертывания крови и уровнем сывороточных маркеров крови.

## ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 5 794 больных ОКС в 2010–2016 гг. у 2,8%(161) не был выявлен стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, что не превышает показателей ранее проведенных исследований [30, 156, 160].

Средний возраст пациентов в нашем исследовании составил 57 лет. По литературным данным известно, что эта когорта больных более молодого возраста, чаще женщины со значительно более низкими показателями традиционных факторов риска: диабета, артериальной гипертонии, дислипидемии, курения, ожирения, отягощенной наследственности по ССЗ, перенесенного ИМ и инсульта, по сравнению с пациентами с коронарным атеросклерозом [39]. Однако в нашем исследовании частота встречаемости АГ и дислипидемии несколько больше. По остальным факторам риска данные соответствуют ранее проведенным исследованиям. В регистре «РЕКОРД-3» больные ОКС БОКА и СКА были сопоставимы по частоте встречаемости АГ – 77,8%(21) и 78,6%(441) случаев соответственно [18] (таблица 45).

По данным литературы ИМБОКА встречается чаще без подъема сегмента ST. Эти данные подтверждены в регистре ANZACS-QI [202], где пациентов с ИМбпST, 807(90%), больше, чем с ИМспST, 90(10%),  $p=0,001$ ; в исследовании VIRGO [176] количество больных ИМбпST – 235(78,6%), превышает число больных с ИМспST – 64(21,4%),  $p=0,001$ . Однако в проведенном нами исследовании доля больных с подъемом ST не отличалась от доли больных без подъема ST.

По результатам ранее проведенных исследований независимыми предикторами неблагоприятных событий и смерти являлись более старший возраст, периферический атеросклероз, СД, АГ, курение, перенесенные ИМ и инсульт, низкий уровень ОХС [148]. Помимо этого, независимыми предикторами неблагоприятных событий были ХОБЛ [148], которая встречалась в 10(6%) случаях, и повышение СРБ [148], которое наблюдалось у 6(25%) больных ИМБОКА.

Таблица 45 – Факторы риска ССЗ в настоящем и ранее проведенных исследованиях

Фактор риска	Проведенное исследование		Польский регистр [165]		VIRGO [176]		SWEDHEART [123, 148]
	ИМБОКА	ОКС при НОКА	ИМБОКА	ИМСКА	ИМБОКА	ИМСКА	ИМБОКА
Количество больных, n (%)	24(55)	161(100)	3924(7,8)*	45969(92)*	299(11,2) <sup>f</sup>	2374(88,8) <sup>f</sup>	9136(4,6)
Средний возраст, Me (Q1;Q3)	57(50;63)	57(50;61)	65(55;75) *	67(59;76) *	46(40-51) <sup>f</sup>	48(44;52) <sup>f</sup>	65,3±11,4
Женщины, n (%)	9(37)	54(34)	52%*	32,9%*	269(90) <sup>f</sup>	1541(64,9) <sup>f</sup>	61%
Факторы риска							
АГ, n (%)	18(75)	121(75)	56,4*	64,3%*	164(54,9) <sup>f</sup>	1595(67,2) <sup>f</sup>	57,6%
Дислипидемия, n (%)	19(79)	128(80)	–	–	164(54,9) <sup>f</sup>	1653(69,6) <sup>f</sup>	–
Ожирение, n (%)	8(33)	54(34)	–	–	126(42,1) <sup>f</sup>	1285(54,1) <sup>f</sup>	–
Наследственность, n (%)	11(46)	59(37)	–	–	184(61,5) <sup>f</sup>	1785(75,2) <sup>f</sup>	–
Курение, n (%)	14(58)	95(59)	15,1%*	25,2%*	103(34,5) <sup>f</sup>	1430(60,3) <sup>f</sup>	20%
СД, 2-й тип, n (%)	6(25)	23(14)	13,1%*	22,2%*	52(17,4) <sup>f</sup>	750(31,6) <sup>f</sup>	16,5%
СКФ, Me (Q1;Q3) (мл /мин /1,73 м <sup>2</sup> )	70(63;83)	73 (60;82)	–	–	–	–	80,8±39,2
Периферический атеросклероз, n (%)	18(75)	108(67)	–	–	–	–	1,8%
Стенокардия в анамнезе, n (%)	13(54)	63(39)	–	–	–	–	–
Инсульт в анамнезе, n (%)	0	12(7)	2,7%*	3,7%*	9(3) <sup>f</sup>	112(47) <sup>f</sup>	7%
ПИКС, n (%)	2(8)	9(6)	4,4%*	19,2%*	37(12,4) <sup>f</sup>	517(21,8) <sup>f</sup>	7,6%
ВПС, n (%)	2(8)	4(2)	–	–	–	–	–
Примечание: * – p<0,05 при сравнении ИМБОКА и ИМСКА в исследовании [165]; <sup>f</sup> – p<0,05 при сравнении ИМБОКА и ИМСКА в исследовании [176]							

В исследовании СОАРТ [39] у 770(36,8%) больных ИМБОКА определялись интактные коронарные артерии, вазоспазм в 11(3,7%) случаях. В нашей работе в половине случаев, 82(51%), выявлялись интактные коронарные артерии, в 6(4%) – коронароспазм с сужением просвета до 75%, мышечный мостик/ интрамуральный ход артерии в 6(4%) случаях, что не превышает показателей ранее проведенных исследований [39]. Так, в субисследовании SMINC установлено, что частота встречаемости миокардиального мостика не различается при ИМБОКА, КМП Такоцубо и в контрольной группе здоровых добровольцев [48].

У 10 (23%) пациентов с диагностированным миокардитом отмечалось повышение кардиоспецифических ферментов при поступлении, у 5(50%) – элевация сегмента ST на электрокардиограмме, низкий риск по шкале GRACE определялся в 3(30%) случаях, средний – в 3(30%), высокий риск – в 4(40%). ТЛТ на ДГЭ проводилась 3(30%) больным. В 4(40%) случаях была выбрана экстренная инвазивная стратегия. Таким образом, в проведенном нами исследовании пациенты с миокардитом среди лиц с ОКС БОКА составляли 23%, что не превышает данных литературы [30, 156, 160]. По результатам МРТ, помимо изменений миокарда, соответствующих миокардиту, выявлялись ишемические повреждения, что, вероятнее всего, связано с присоединением коронарита, развитием вазоспазма и сопутствующей ишемии.

По данным литературы чувствительность, специфичность и точность двух из трех критериев Лэйк-Льюис составляет 67, 91 и 78% соответственно [21]. По результатам ранее проведенных исследований [126] отек визуализировали в 51% случаев, усиление интенсивности сигнала на T1-ВИ при раннем контрастировании – в 61%, позднее накопление КВ – в 64% [126]. В настоящем исследовании при миокардите отек выявлялся в 6(60%) случаях, гиперемия – в 5(50%), фиброз – в 10(100%).

В проведенном нами исследовании у больных ОИМ в 6(25%) случаях выявлено усиление ИС в T2-ВИ, рубец – в 22(92%), что соответствует данным литературы [126].

Способность МРТ сердца визуализировать основные патофизиологические процессы в миокарде – отек, гиперемию и фиброз [30, 164], позволила изменить нозологическую структуру ОКС БОКА, уменьшив долю ОИМ и увеличив число случаев диагностированного миокардита [80]. Благодаря высокому разрешению МРТ сердца занимает ведущее место в дифференциальной диагностике его повреждений у больных БОКА, поэтому в настоящее время МРТ расценивается как виртуальная биопсия миокарда [21, 164].

МРТ сердца у больных с гистологически верифицированным острым миокардитом продемонстрировала высокие диагностические возможности: чувствительность 81%, специфичность 71% и точность 79% [126]. В проведенном нами исследовании среди девяти пациентов у семи диагноз миокардита нашел гистологическое подтверждение. Таким образом, диагностическая точность МРТ сердца составила 78%. Это подтверждает предположение, что МРТ сердца является ключевым визуализирующим методом исследования в дифференциальной диагностике повреждений миокарда у больных БОКА.

Состояние тромботической готовности, которое включает лабораторно выявляемую гиперкоагуляцию или гипокоагуляцию, может провоцироваться различными тромбогенными факторами риска: генетической предрасположенностью, наследственностью, окружающей средой, сопутствующими заболеваниями, курением, наркоманией, алкоголизмом, приемом лекарственных препаратов, оральных антикоагулянтов, и непосредственно предшествует тромбозу [12]. У исследованных пациентов с ОКС выявлено курение у 95(59%), наркомания у 1(0,06%), злоупотребление алкоголем перед госпитализацией у 12(7%), прием анаболических препаратов у 1(0,06%). Врожденный порок сердца, а именно дефект межпредсердной перегородки, являющийся дополнительным фактором риска развития тромбоза, определялся в 1(0,06%) случае и был представлен рецидивирующими ишемическими инсультами в молодом возрасте.

В дополнение к основным факторам риска развития ССЗ (возраст, пол, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, курение, дислипидемия) генетические

полиморфизмы значительно увеличивают риск развития ОИМ [94]. Таким образом, учитывая многофакторное и мультигенное возникновение тромботических событий, помимо классических факторов тромбоза, может существовать связь между носительством неблагоприятных полиморфных вариантов генов и тромботическими событиями [75, 94, 150].

По результатам ранее проведенных исследований частота встречаемости генетических полиморфизмов, ответственных за развитие тромбофилии, варьирует в зависимости от этнического состава популяции [204]. В исследуемой выборке русские составили большинство – 42(96%), армяне – 1(2%), корейцы – 1(2%).

При ОКС БОКА 96,6% больных были носителями неблагоприятных полиморфных вариантов генов метаболизма фолатов. Частота регистрации неблагоприятных гомозиготных генотипов ферментов *MTHFR* (1298 A>C), *MTR* (2756 A>G), *MTRR* (66A>G) и гетерозигот для *MTHFR* (677 C>T) в исследуемой выборке была выше границ, установленных для общей европейской популяции, в то время как частота носительства гомозиготы по предковой аллели А гена *MTRR*(66A>G) – ниже (таблица 46).

В исследуемой выборке генотип *TT* гена *MTHFR* (677 C>T) статистически значимо чаще регистрировался при ОИМ, что подтверждается результатами ранее проведенных исследований [122]. По результатам метаанализа 31 исследования выявлена значительная связь между *TT* генотипом *MTHFR* (677 C>T) и развитием венозного и артериального тромбоза, ОИМ в турецкой популяции [125].

По результатам метаанализа 80 исследований нет убедительных доказательств в пользу ассоциации полиморфизма *MTHFR* (677 C>T) и ИБС в Европе, Северной Америке и Австралии [120]. В ранее проведенном пилотном исследовании у больных с MINOCA выявлено носительство генетических маркеров, ответственных за развитие тромбозов, однако различий с больными ОИМ при СКА не было [154].

Таблица 46 – Распределение частот генотипов генов ферментов фолатного цикла у пациентов с ОКС БОКА и в европейской популяции

Ген	SNP	Генотип	Частота в исследуемой группе		Частота в европейской популяции*	
			n	%	Среднее значение	Min–max
<i>MTHFR</i>	677 C>T, rs1801133	C/C	18	0,409	0,406	0,406–0,505
		C/T	21	<b>0,477</b>	0,459	0,394–0,473
		T/T	5	0,114	0,135	0,088–0,135
<i>MTHFR</i>	1298 A>C, rs1801131	A/A	23	0,523	0,475	0,473–0,573
		A/C	16	0,364	0,423	0,355–0,473
		C/C	5	<b>0,114</b>	0,101	0,030–0,101
<i>MTR</i>	2756 A>G, rs1805087	A/A	32	0,727	0,674	0,674–0,800
		A/G	9	0,205	0,306	0,171–0,306
		G/G	3	<b>0,068</b>	0,020	0,016–0,035
<i>MTRR</i>	66A>G, rs1801394	A/A	7	<b>0,159</b>	0,256	0,225–0,510
		A/G	21	0,477	0,441	0,375–0,553
		G/G	16	<b>0,364</b>	0,302	0,082–0,302

Примечание: \* – база данных Ensembl [97]

Носительство неблагоприятного аллельного генотипа Т гена *MTHFR* (677 C>T) ассоциировано с ГГЦ, что соответствует данным литературы [14]. Однако не всегда носительство генотипа ТТ *MTHFR* (677 C>T), ответственного за развитие тромбозов, приводило к развитию ГГЦ. Это свидетельствует о многофакторной природе ГГЦ. В проведенном исследовании гомоцистеин в плазме увеличивается с возрастом и связан с другими факторами, такими как отягощенная наследственность по ИБС, курение и носительство гомозиготного полиморфного варианта генотипа ТТ гена *MTHFR* (677 C>T), что соответствует литературным данным [94, 125].

Гомоцистеин в плазме увеличивается с возрастом и связан с другими факторами, такими как курение и диета [60, 68, 136, 204]. В связи с этим трудно определить независимый эффект гомоцистеина на ССЗ [75]. В проспективных исследованиях увеличение уровня гомоцистеина до 9,15 ммоль/л и 20 ммоль/л увеличивает смертность в 1,9, 2,8 и 4,5 раза [125]. По полученным нами данным ГГЦ регистрировалась в 8(18%) случаях, что не превышает данных литературы [125]. В исследуемой выборке повышение уровня гомоцистеина увеличивало риск

развития ОИМ, что соответствует сообщениям других авторов [60]. В проведенном исследовании пациенты из группы с ГГЦ имели статистически значимо более высокий уровень СРБ, что соответствует ранее проведенным исследованиям [27]. Снижение функции почек приводит к нарушению выведения гомоцистеина из организма с мочой и развитию ГГЦ [60, 198].

Есть исследования, где изучалось влияние гомоцистеинснижающей витаминотерапии [68, 136]. Некоторые из них подтверждают положительные эффекты витаминов В в профилактике ССЗ [68]. Согласно метаанализу 15 исследований по гомоцистеинснижающей терапии не обнаружено никаких доказательств, что добавление витаминов В6, В12 и фолиевой кислоты отдельно или в комбинации сокращает частоту повторных сердечно-сосудистых событий и летальности [136]. Возможно, низкая эффективность поливитаминной гомоцистеинснижающей терапии в профилактике ССЗ объясняется приемом антигипертензивных препаратов, статинов и антиагрегантов, а также возрастом больных [69].

Предварительные результаты исследования могут иметь прогностическую ценность для уточнения риска пациентов с ОКС БОКА при внедрении ранних профилактических мероприятий, включая специфическую антитромботическую терапию и гомоцистеинснижающую витаминотерапию.

Частота регистрации полиморфных гомозиготных вариантов генов, предрасполагающих к тромбозам, в обследованной выборке не превышает показателей европеоидной популяции,  $p > 0,05$  (таблица 47) [77, 97, 107, 153]. Для гена *PAI-1* в базе Ensembl [97] нет информации по частоте распределения генотипов в европеоидной популяции. В то же время доступны данные по распространенности аллелей 5G и 4G гена *PAI-1* у здоровых подростков Алтайского края [11]. Полученные в настоящем исследовании данные по частоте регистрации генотипов несколько отличаются от данных, приведенных в [11]. В частности, у пациентов с НОКА чаще регистрируются гетерозиготные генотипы 5G/4G и несколько реже гомозиготы по аллели 5G и по аллели 4G (таблица 47). Таким образом, можно сделать вывод об отсутствии различий

в распределении частот полиморфных вариантов генов системы свертывания крови среди больных ОКС со СКА и БОКА.

В настоящее время доказано, что носительство неблагоприятных полиморфных вариантов генов-кандидатов факторов II и V является важным предиктором риска развития тромбозов [45]. В проведенном нами небольшом пилотном исследовании не выявлена ассоциация между развитием ишемических событий и носительством неблагоприятных вариантов генов-кандидатов, ответственных за развитие тромбозов. Эти результаты подтверждают ранее проведенные исследования.

В настоящее время не выявлено различий в распределении частот генотипов генов *rs6025* и *rs1799963* у пациентов молодого возраста с ОИМ и здоровых добровольцев [43], что подтверждается крупными исследованиями Physicians' Health Study [170], Cardiovascular Health Study [62] и Copenhagen Heart Study [104]. Частота встречаемости гетерозиготного генотипа *rs6025* была одинаковой в исследуемой группе и группе контроля пациентов с ОКС, 3,2% и 2,8% соответственно, что свидетельствует об отсутствии взаимосвязи между носительством лейденской мутации и развитием ОКС [52]. Однако у больных без атеросклеротического поражения коронарного русла, вероятнее всего, носительство неблагоприятных полиморфизмов гена, кодирующего фактор V, может быть причиной коронарного тромбоза. В исследовании, включавшем 165 больных ОИМ, определена ассоциация гена *rs6025* с более высоким риском рецидивирующего нефатального ИМ и смерти в течение одного года [130]. В исследовании [133] у больных с ОИМ БОКА была в три раза выше частота встречаемости неблагоприятных полиморфных вариантов генотипов фактора V, чем при СКА.

Таблица 47 – Распределение частот генотипов генов факторов свертывания крови у пациентов с ОКС БОКА и у представителей европеоидной расы

Ген	SNP	Генотип	Частота в исследуемой группе		Частота у европеоидов			Ранее проведенные исследования		Исследование
			n	%	n	Среднее значение	Min–max	n	%	Ссылка
<i>F2</i>	rs1799963, 20210 G>A	G/G	43	0,977	495	0,984	0,91–0,984	116	0,967	[77]
		G/A	1	0,022	8	0,016	0–0,056	4	0,033	
		A/A	0	0	0	0	0	0	0	
<i>F5</i>	rs6025, 1691 G>A	G/G	40	0,909	492	0,978	0,978–0,979	184	0,968	[97]
		G/A	4	0,09	10	0,020	0,020–0,021	9	0,032	
		A/A	0	0	1	0,02	0–0,02	0	0	
<i>F7</i>	rs6046, 10976 G>A	G/G	30	0,682	400	0,795	0,664–0,890	–	–	–
		G/A	14	0,318	94	0,187	0,110–0,290			
		A/A	0	0	9	0,018	0–0,047			
<i>F13</i>	rs5985, 163 G>T	G/G	22	0,5	293	0,583	0,562–0,729	67	0,558	[77]
		G/T	20	0,455	177	0,352	0,208–0,391	45	0,375	
		T/T	2	0,045	33	0,066	0,010–0,062	8	0,076	
<i>F1</i>	rs1800790, -455 G>A	G/G	22	0,5	321	0,638	0,650–0,708	44	0,367	[77]
		G/A	21	0,477	147	0,292	0,260–0,314	76	0,633	
		A/A	1	0,023	35	0,070	0,012–0,099	0	0	
<i>GP Ia-IIa</i>	rs1126643, 807 C>T	C/C	17	0,386	166	0,330	0,355–0,444	104	0,43	[153]
		C/T	21	0,477	269	0,535	0,444–0,523	109	0,45	
		T/T	6	0,136	68	0,135	0,111–0,128	29	0,12	
<i>GP IIb-IIIa</i>	rs5918, 1565 T>C	T/T	34	0,773	380	0,755	0,760–0,788	88	0,667	[107]
		T/C	8	0,182	113	0,225	0,192–0,225	30	0,227	
		C/C	2	0,045	10	0,020	0,010–0,021	14	0,106	
<i>PAI-I</i>	rs1799889, -675 5G>4G	5G/5G	9	0,205	–		0,206	–	–	[11]
		5G/4G	22	0,5			0,461			
		4G/4G	13	0,295			0,333			

В результате анализа, проведенного Boekholdt S.M. et al., 2001 [46], установлено отсутствие связи между носительством полиморфизма гена *G20210A* и риском ОИМ. Напротив, метаанализ Burzotta F. et al., 2004 [51], показал ассоциацию гена *G20210A* с увеличением риска ОИМ у лиц БОКА моложе 55 лет в сравнении с больными с многососудистым поражением коронарного русла. Метаанализ 34 исследований, включавший 14 611 случаев ИМ и 84 358 лиц контроля, выявил ассоциацию между носительством гена *G20210A* и увеличением риска развития ОИМ у пациентов моложе 55 лет. Однако такая связь не отмечалась у больных старше 55 лет [121]. Доминирующая роль приобретенных факторов риска при ИМ, таких как дислипидемия, курение, ослабляла влияние генетического фактора у пожилых людей [121]. В проведенном нами исследовании полиморфизм гена *G20210A* регистрировался лишь в одном случае (0,25%) и не ассоциировался с увеличением риска ОИМ, что подтверждает результаты небольшого пилотного исследования, где больные ОИМ БОКА и СКА существенно не различались по частоте носительства неблагоприятных генотипов генов системы гемостаза [154].

По данным [77] увеличение риска развития ОИМ ассоциировалось с носительством неблагоприятного гетерозиготного генотипа гена *rs1800790*, а также носительством гомо- и гетерозиготного варианта гена *rs5985* и приводило к увеличению уровня фибриногена. В проведенном нами исследовании не выявлена ассоциация между уровнем фибриногена и носительством неблагоприятных полиморфизмов генов *rs1800790* и *rs5985*, а также связь уровня фибриногена с причинами развития ОКС. Для подтверждения полученных данных и оценки частоты носительства неблагоприятных полиморфизмов генов и их ассоциации с увеличением риска сердечно-сосудистых событий при ОКС БОКА желательны крупные многоцентровые исследования.

По результатам ранее проведенных исследований влияния носительства полиморфизмов гена фактора XIII на частоту развития рецидивов ИМ и сердечной смертности у пациентов с коронарной болезнью сердца и реваскуляризацией миокарда выявлено, что носители гетерозиготного

полиморфизма фактора XIII имеют повышенный риск ИМ и комбинированной конечной точки по сравнению с носителями предковой аллели. В свою очередь гомозиготные по аллели T индивиды имели высокую скорость образования фибринового сгустка и повышенный риск ИМ, а также комбинированных конечных точек в сравнении с гетерозиготными субъектами [110]. В проведенном нами исследовании гомозиготный генотип TT фактора XIII регистрировался только при ишемических причинах ОКС, гетерозигота GT статистически значимо чаще регистрировалась при НОКА.

Недостаточность протеина C и S, антитромбина III увеличивает риск развития венозных тромбозов [45]. Есть данные, которые свидетельствуют об их ассоциации с артериальными тромбозами [45]. Отсутствие связи между недостаточностью протеина C, S, антитромбина III и риском артериальных тромбозов, вероятнее всего, обусловлено низкой распространенностью наследственных тромбофилий у населения в целом. По литературным данным высокий риск развития тромбоза наблюдается до 55 лет при недостаточности протеина C, однако он не отмечался при недостаточности антитромбина III [128]. В исследовании, включавшем 400 здоровых добровольцев и 255 больных ОИМспST моложе 35 лет, не выявлены различия по частоте носительства лейденской мутации; определялось увеличение риска развития ОИМспST при сочетании носительства полиморфизма G20210A и курения. Вклад протромботических расстройств, таких как недостаточность протеинов C, S и антитромбина III, у исследованных больных был незначительным [166]. В проведенном нами исследовании снижение уровня активности антитромбина III и протеина C выявлено у 5(13%) больных в течение первых суток после индексного события и не определялось через 1 год. Не было зарегистрировано различий в уровне протромботических расстройств в зависимости от фенотипа ОКС при поступлении, причин развития ОКС и наличия невыраженного коронарного атеросклероза. Таким образом, в проведенном исследовании ни у одного больного не обнаружено влияние недостаточности протеина C и антитромбина III на развитие ОКС БОКА.

Фактор Виллебранда выделяется во время эндотелиального повреждения и признается маркером эндотелиальной дисфункции. Повышение фактора Виллебранда в плазме рассматривается как одна из причин риска ИМ при СКА [3]. Согласно ранее проведенным исследованиям фактор Виллебранда был выше у больных ОИМ при СКА, чем в группе контроля [175].

У больных ОИМспST после успешной реваскуляризации коронарного русла в день индексного события и через 4 дня выявлено повышение активности фактора Виллебранда в сравнении с базовыми показателями активности ФВ через 90 дней ( $209 \pm 10$  против  $155 \pm 7\%$ ,  $p < 0,001$ ;  $180 \pm 11\%$  против  $155 \pm 7\%$ ,  $p < 0,01$ ) [186]. В проведенном нами исследовании повышение активности фактора Виллебранда в острый период после индексного события отмечалось в 21 (53%) случае, преимущественно при ОКСспST, и сохранялось через 1 год у 19 (47%) лиц, что свидетельствует о значимой роли эндотелиальной дисфункции в развитии ОКС БОКА. Активность фактора Виллебранда не различалась в зависимости от этиологии ОКС и наличия атеросклеротического поражения коронарных артерий. Отмечалось повышение фактора Виллебранда и в группе с воспалительными причинами ОКС, что может свидетельствовать о наличии повреждения сосудистой стенки при миокардитах.

Хотелось бы обратить внимание, что больные ОКС БОКА требуют онкологической настороженности. Ведь причиной ОКС БОКА может быть состояние гиперкоагуляции при паранеопластическом синдроме и эндотелиальная дисфункция после химио- и лучевой терапии, которая может привести к коронарному спазму и тромбозу [118]. Известно, что риск верификации рака у пациентов после ИМСКА на 46% выше в сравнении со здоровыми людьми в течение 6 мес [171], данные, касаемые больных БОКА, малоизучены. Согласно регистру SWEDHEART рак – независимый предиктор смертности при ОКС у больных БОКА [148]. В нашем исследовании у 28 (17%) больных выявлялись новообразования в анамнезе, одному больному верифицирован рак мочевого пузыря после выписки из стационара. Таким образом, можно сделать вывод, что

роль онкологических заболеваний в развитии ОКС БОКА требует дальнейшего изучения.

Описаны случаи, когда употребление наркотических препаратов провоцировало спазм эпикардальных коронарных артерий и приводило к ИМ [89, 192]. Из 156 пациентов, госпитализированных с наркотической зависимостью, 4,5% жаловались на боли в груди [89]. Среди 33 больных, госпитализированных с наркотической зависимостью, у 9(25%) был ОКС [192]. В нашем исследовании у одного (0,06%) больного выявлен прием наркотических препаратов, предшествовавший госпитализации.

Из 44 больных, госпитализированных в 2016 г. в 1(2%) случае выявлен прием анаболических препаратов, что могло послужить причиной развития ОКС. Систематические данные о кардиотоксичности андрогенных анаболических стероидов малоизучены, поскольку их использование в профессиональном спорте запрещено [137]. Известно, что прием этих препаратов увеличивает объем поперечно-полосатой мускулатуры, аналогичные эффекты наблюдаются и в сердце. Длительное применение анаболических стероидов приводит к гипертрофии миокарда. Измененная структура сердца ассоциирована с развитием жизнеугрожающих нарушений ритма сердца. Кроме того, есть данные о развитии артериальной гипертензии из-за задержки натрия и воды; возможны тромботические осложнения, связанные с увеличением массы эритропоэтина и нарушением агрегации тромбоцитов, а также прогрессирование атеросклероза на фоне приема андрогенных анаболических препаратов [72, 98, 124, 183]. Так, у одного из исследованных нами больных, употреблявшего эти препараты, при УЗИ сердца выявлена концентрическая ГЛЖ (ИМ МЛЖ $>115$  г/м<sup>2</sup>, МЖП 11,5 мм, ЗСЛЖ 11,5 мм, ИММ 137 г/м<sup>2</sup>), а также повторный ИМ через 1 месяц после выписки из стационара.

Данные об отдаленном прогнозе ИМБОКА весьма противоречивы. В отечественном регистре «Рекорд-3», включавшем больных ИМспST, частота развития неблагоприятных событий была ниже у больных БОКА, чем при СКА [18]. В субисследовании SEPНIA шведского регистра SWEDHEART в течение

в среднем 3,6 лет наблюдения частота летальных исходов, сердечной недостаточности и инсультов была статистически значимо выше при ИМБОКА, а частота развития повторного ИМ была выше при НОКА [76]. В исследовании, в которое не включали больных с диагностированным миокардитом и кардиопатией Такоцубо, частота развития комбинированных конечных точек была невысокой [61]. По данным реестра Новой Зеландии ANZACS-QI в течение 1 года наблюдения частота летальности и повторного нефатального ИМ была ниже у больных БОКА, чем при СКА [202]. В нашем исследовании сердечно-сосудистая летальность и частота развития повторного ИМ не превышали таковых в ранее проведенных исследованиях. Однако следует отметить высокую частоту повторных госпитализаций и обращений в скорую медицинскую помощь как из-за кардиальных причин, так и вследствие экстракардиальной патологии. Можно сделать вывод, что больные ОКС БОКА после выписки из стационара требуют назначения всех мер вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий на амбулаторном этапе при ишемических и воспалительных причинах ОКС БОКА и дальнейшего наблюдения специалистов при выявлении экстракардиальной патологии (таблица 48).

Доказательных данных по лечению больных ОКС БОКА в настоящее время нет. При выявлении поврежденной или неповрежденной атеросклеротической бляшки, т.е. ИМ 1-го типа, целесообразно назначение дезагрегантной терапии, статинов и препаратов, модулирующих РАС. Однако при наличии вазоспазма необходимо назначение блокаторов кальциевых каналов, учитывая их преимущества в снижении комбинированных конечных точек у пациентов с вазоспастической стенокардией. При миокардитах необходимо назначение специфической противовирусной и противовоспалительной терапии соответственно выявленному возбудителю. Таким образом, терапия должна быть персонализированной для больных ОКС БОКА в зависимости от основного патофизиологического механизма, ответственного за клиническую картину.

Таблица 48 – Долгосрочные исходы при ОКС БОКА

Показатели	Проводимое исследование			7-летние [61]	Рекорд-3 [18] (ОКСспST)		SERPINA[76] 3,6 лет		ANZACS QI [202]			
	1-летние (2016 г.)	1-летние (2010– 2015)	2–5- летние (2010– 2015)		ИМБОКА	ИМСКА	ИМБОКА	ИМСКА	ИМБОКА, N=897		ИМСКА	
	N=42	N=61	N=61		N=132	N=27	N=561	N=5830	N=54637	1 год	2 года	1 год
Летальность, n(%)	2 (5%)	0	2 (3%)	8 (6)	0	4 (1,14%)	481* (8,3%)	3930* (7,2%)	3,2%	4,9%	5,5%	7,9%
Нефатальный ИМ, n(%)	1 (2%)	0	3 (5%)	7 (5%)	0	1 (0,4%)	291* (5%)	3688* (6,8%)	5,6%	7%	10,1%	13,6%
Сердечная недостаточность, n(%)	23 (55%)	12 (55%)	23 (38%)	7 (5%)	–	–	229* (3,9%)	2051* (3,8%)	–	–	–	–
Инсульт, n(%)	0	0	4 (7%)	1 (1%)	–	–	171* (2,9%)	1373* (2,5%)	–	–	–	–
Повторная госпитализация, n(%)	17 (40%)	8 (36%)	32 (52%)	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении показателей при ИМБОКА и ИМСКА в исследовании SERPINA [76]

Ограничением проведенного нами исследования является отсутствие группы сравнения больных ОКС со СКА, что позволило бы оценить в полной мере различия в клинико-anamнестических, инструментальных и лабораторных особенностях изученной группы, сравнить распределение полиморфизмов генов системы свертывания крови и метаболизма фолатов у больных БОКА и при СКА. Однако в настоящее время работа продолжается и идет набор больных ОКС со СКА.

ОКС при НОКА демонстрирует важность персонализированной медицины при определении основных механизмов повреждения миокарда, которые в настоящее время требуют инвазивных диагностических исследований (ВСУЗИ, ОКТ, стресс-тесты) для назначения специфической патогенетической терапии (рисунок 21). Это обусловлено тем, что нельзя перенести успехи разработанного лечения ИМ при СКА из-за столь гетерогенных патофизиологических механизмов повреждения миокарда при отсутствии СКА.

Таким образом, в проведенном нами пилотном исследовании доля больных ОКС БОКА составила около 4,8% среди всех пациентов, поступивших с ОКС в региональный сосудистый центр, что не превышает данных ранее проведенных исследований. Под «маской» ОКС при НОКА скрывается сложная и гетерогенная группа заболеваний. Две трети этих больных имели ИБС в виде нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда, в остальных случаях диагностированы некоронарогенные заболевания: миокардит, расслаивающаяся аневризма аорты, пороки сердца, синдром WPW. Для дифференциальной диагностики использовался алгоритм, включающий применение МРТ сердца с контрастированием, который продемонстрировал высокую диагностическую точность – 78%, и позволил изменить структуру окончательного диагноза в сторону увеличения частоты диагностики миокардита с 2 до 23%.

Кроме того, выявлено значимо более частое носительство неблагоприятной аллели Т гена *MTHFR 677C>T* при ОИМ у больных БОКА, а также его ассоциация с ГГЦ.

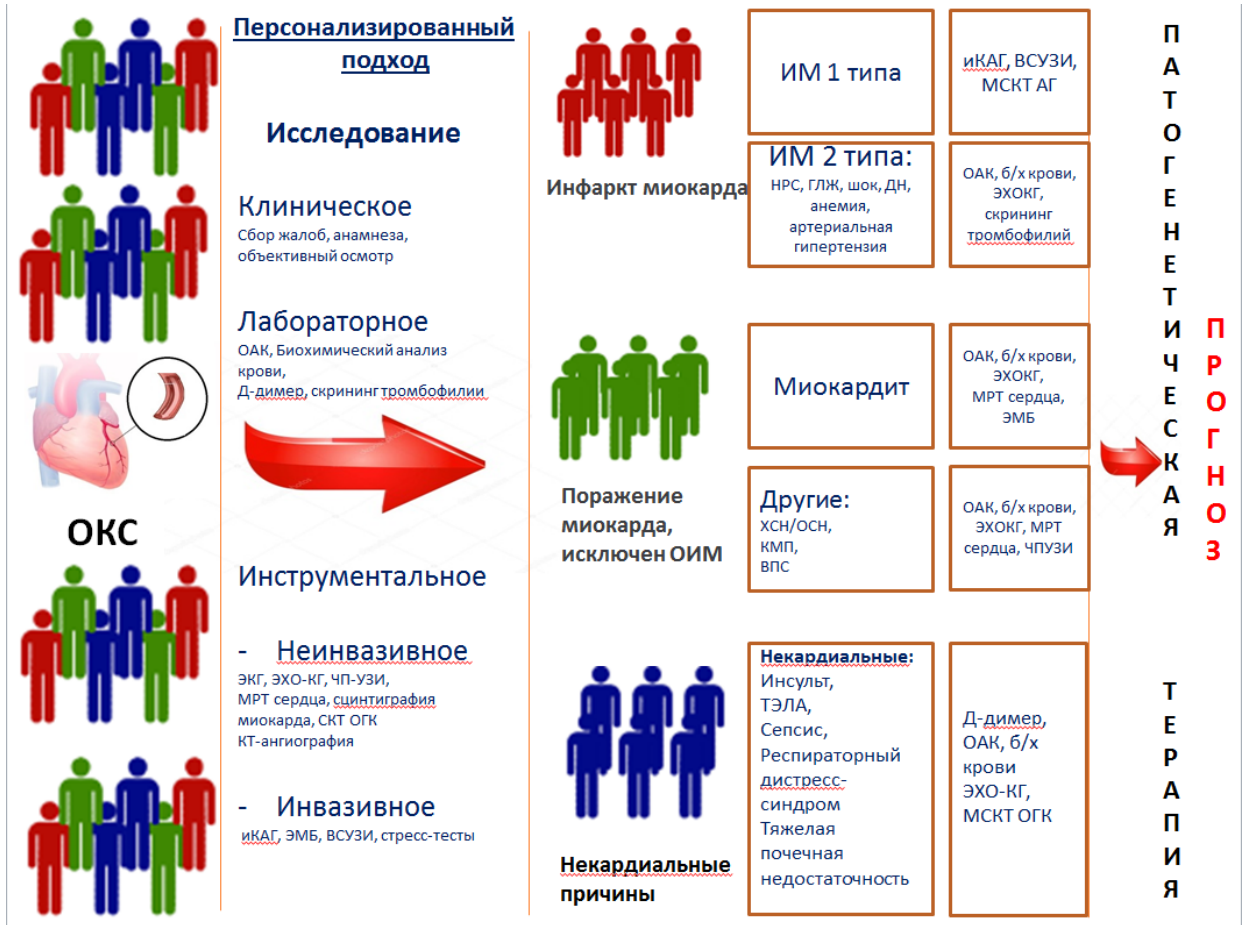


Рисунок 21 – Персонализированный подход в диагностике и лечении больных ОКС БОКА

## ВЫВОДЫ

1. Частота отсутствия стенозирующего коронарного атеросклероза у больных, поступивших с диагнозом острого коронарного синдрома в региональный сосудистый центр в 2010–2016 гг., составила 4,8%. У двух третей этих больных верифицировалась ИБС в виде нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда, в остальных случаях – некоронарогенные заболевания: миокардит, расслаивающая аневризма аорты, пороки сердца, синдром WPW. Среди больных с острым коронарным синдромом без обструктивного коронарного атеросклероза 49% имели нестенозирующий атеросклероз коронарных артерий, остальные (51%) – интактные сосуды; замедленный коронарный кровоток без коронарного атеросклероза определялся в четверти случаев. Больные острым коронарным синдромом без обструктивного атеросклероза коронарных артерий характеризовались сохраненной фракцией выброса левого желудочка, а также тем, что при острым коронарным синдромом с подъемом ST по сравнению с ОКС без подъема ST на момент госпитализации были более высокие уровни лейкоцитов, РФМК, СРБ.

2. У пациентов с острым коронарным синдромом без обструктивного коронарного атеросклероза госпитальная летальность составила 2%, в течение 30 дней – 5%, 1-годовая – 5%, 6-годовая – 8%; за эти же периоды частота повторных инфарктов миокарда составила 2% и 17%, обострения сердечной недостаточности – 52% и 57% соответственно.

3. Внедрение магнитно-резонансной томографии сердца в диагностический алгоритм у больных острым коронарным синдромом без обструктивного коронарного атеросклероза позволяет изменить структуру окончательного диагноза в сторону увеличения частоты диагностики миокардита с 2 до 23%.

4. У всех больных острым коронарным синдромом без стенозирующего коронарного атеросклероза обнаружено носительство тех или иных

неблагоприятных полиморфных генов метаболизма фолатов и системы свертывания крови. При этом связь между показателями коагуляционного гемостаза (фибриноген, активность протеина С), полиморфными вариантами генов системы свертывания крови (*rs1800790-455 G>A*; *rs6025,1691 G>A*) и наличием/отсутствием нестенозирующего коронарного атеросклероза не выявлена. Обнаружена ассоциация повышенного уровня гомоцистеина с возрастом, неблагоприятной наследственностью по ИБС, курением, носительством генотипа *TT rs1801133* и развитием инфаркта миокарда. Влияние полиморфных вариантов генов системы свертывания крови и сывороточных маркеров свертывания крови на госпитальные и отдаленные исходы у больных с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда без стенозирующего коронарного атеросклероза не обнаружено.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Рекомендовано проведение МРТ-исследования сердца у больных ОКС БОКА с целью определения ведущих причин повреждения миокарда.

2. Не рекомендуется рутинное генетическое исследование для определения носительства полиморфных вариантов генов системы свертывания крови и метаболизма фолатов, ассоциированных с риском развития тромбоза. Целесообразно определение уровня гомоцистеина у больных ОКС БОКА.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АГ – артериальная гипертензия
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСК – ацетилсалициловая кислота
- АСТ – аспаратаминотрансфераза
- АЧТВ – активированное частичное тромбoplastиновое время
- БАБ – бета-адреноблокатор
- БОКА – без обструктивного коронарного атеросклероза
- ВПС – врожденный порок сердца
- ВРВНК – варикозное расширение вен нижних конечностей
- Вч – высокочувствительный
- ГГЦ – гипергомоцистеинемия
- ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение
- ЗКК – замедление коронарного кровотока
- иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИМБОКА – инфаркт миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза
- ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
- ИМТ – индекс массы тела
- ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости
- ИС – интенсивность сигнала
- КАГ – коронарная ангиография
- КВ – контрастное вещество
- КДИ – конечно-диастолический индекс
- КДО – конечно-диастолический объем
- КСИ – конечно-систолический индекс

КСО – конечно-систолический объем  
КФК – креатинфосфокиназа  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛП – левое предсердие  
ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
НОКА – необструктивный коронарный атеросклероз  
НРС – нарушение ритма сердца  
НФГ – нефракционированный гепарин  
ОИМбпST – острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST  
ОИМспST – острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST  
ОКС – острый коронарный синдром  
ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST  
ОКСспST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST  
ОКТ – оптическая когерентная томография  
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция  
ОСН – острая сердечная недостаточность  
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз  
РФМК – растворимый фибринмономерный комплекс  
СВ – сердечный выброс  
СД – сахарный диабет  
СИ – сердечный индекс  
СКА – стенозирующий коронарный атеросклероз  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СРБ – С-реактивный белок  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ТЛТ – тромболитическая терапия  
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
УО – ударный объем

- ФВ – фракция выброса  
ФК – функциональный класс  
ФР – фактор риска  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство  
ЭКГ – электрокардиограмма  
F1 – фактор свертывания крови 1  
F2 – фактор свертывания крови 2  
F5 – фактор свертывания крови 5  
F7 – фактор свертывания крови 7  
F13 – фактор свертывания крови 13  
GP Ia–IIa – рецепторы гликопротеинов Ia–IIa  
GP IIb–IIIa – рецепторы гликопротеинов IIb–IIIa  
MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза  
MTR – метионин синтаза  
MTRR – метионин-синтаза-редуктаза  
РАI-I – ингибитор активатора плазминогена I

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аничков Н.Н. Об этиологии и патогенезе атеросклероза / Н.Н. Аничков // Архив биол. наук. – 1935. – Т. 9. – С. 51–85.
2. Бойцов С.А. Статистическая, клиническая и морфологическая классификация ишемической болезни сердца – есть ли возможность объединения? / С.А. Бойцов, И.В. Самородская, А.С. Галявич [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 3, № 143. – С. 63–71. – doi: 10.15829/1560-4071-2017-3-63-71.
3. Вериго Я.И. Фактор Виллебранда и его роль в дисфункции эндотелия при ишемической болезни сердца / Я.И. Вериго, И.В. Демко, М.М. Петрова [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – Т. 5. – С. 23–28.
4. Воробьева Д.А. Острый коронарный синдром без обструктивного поражения коронарных артерий: тяжесть коронарного атеросклероза и нарушений миокардиальной перфузии (пилотное исследование) [Электронный ресурс] / Д.А. Воробьева, А.В. Мочула, А.Е. Баев [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2019. – Т. 34, № 2. – С. 71–78. – Режим доступа: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-71-78>.
5. Гуревич В.С. Современные представления о патогенезе атеросклероза / В.С. Гуревич // Болезни сердца и сосудов. – 2006. – № 4. – С. 4–7.
6. Еремкина Т.Я. Патогенетические механизмы развития инфаркта миокарда без обструктивного атеросклероза коронарных артерий: современный взгляд на проблему [Электронный ресурс] / Т.Я. Еремкина, И.В. Сычев, А.В. Рыжов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 4. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29918>.

7. Захаров В.В. Злоупотребление алкоголем: неврологические осложнения и современные подходы к терапии [Электронный ресурс] / В.В. Захаров // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – Т. 8. – С. 12. – Режим доступа: <https://medi.ru/info/8217>.

8. Карпов Р.С. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение / Р.С. Карпов, В.А. Дудко. – Томск: STT, 1998. – С. 15.

9. Кручинова С.В. Анализ данных пациентов с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий при сравнении тотального регистра острого коронарного синдрома по Краснодарскому краю с зарубежными регистрами / С.В. Кручинова, Е.Д. Космачева, С.А. Рафф [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2018. – Т. 33, № 4. – С. 38–43. – doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-4-38-43.

10. Моисеев В.С. Диагностика и лечение острой сердечной недостаточности / В.С. Моисеев, С.Н. Терещенко, Е.П. Павликова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т. 5, № 6.

11. Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике / А.П. Момот // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – Т. 2, № 1. – С. 36–48. – doi: 10.17650/2311-1267-2015-1-36-48.

12. Момот А.П. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности / под ред. А.П. Момота. – Барнаул: Изд-во Алт. ун-та, 2011. – С. 137.

13. Моррисон В.В. Лекция 1. Общая характеристика типовых реакций красной крови на действие патогенных факторов. Этиология и патогенез эритроцитозов [Электронный ресурс] / В.В. Моррисон, Н.П. Чеснокова, Т.А. Невважай [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 6-1. – С. 149–152. – Режим доступа: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=6863>.

14. Мухина П.Н. Генетические полиморфизмы метилентетрагидрофолатредуктазы и их влияние на уровень гомоцистеина плазмы крови и на отдаленные результаты течения острого инфаркта

миокарда / П.Н. Мухина, Н.А. Воробьева, И.В. Белякова // Экология человека. – 2012. – Т. 10. – С. 54–60.

15. Прокудина Е.С. Клиническая картина стрессорной кардиомиопатии (синдром Такотсубо) и проблема дифференциальной диагностики с острым инфарктом миокарда [Электронный ресурс] / Е.С. Прокудина, Б.К. Курбатов, Л.Н. Маслов // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 11. – С. 137–147. – Режим доступа: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.11.n777>.

16. Россия в цифрах. 2018 [Электронный ресурс] // Росстат. – Режим доступа: [https://www.gks.ru/free\\_doc/doc\\_2018/rusfig/rus18.pdf](https://www.gks.ru/free_doc/doc_2018/rusfig/rus18.pdf).

17. Румянцев А.Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии [Электронный ресурс] / А.Г. Румянцев, А.А. Масчан, В.М. Чернов [и др.] / Режим доступа: <https://docplayer.ru/32341471-Federalnye-klinicheskie-rekomendacii.html>.

18. Рябов В.В. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у пациентов с необструктивным поражением коронарного русла: данные регистра РЕКОРД-3 / В.В. Рябов, А.Г. Сыркина, Н.В. Белокопытова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 11, № 151. – С. 15–21. – doi: 10.15829/1560-4071-2017-11-15-21.

19. Сафонова Е.А. Инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий (MINOCA) [Электронный ресурс] / Е.А. Сафонова, И.А. Сукманова // Клиническая медицина. – 2020. – Т. 98, № 2. – С. 89–97. – Режим доступа: <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-2-89-97>.

20. Соколов Е.И. Влияние фактора Виллебранда и эндотелина-1 на формирование тромботического статуса при ишемической болезни сердца / Е.И. Соколов, Т.И. Гришина, С.Р. Штин // Кардиология. – 2013. – Т. 3. – С. 25–30.

21. Стукалова О.В. Роль МРТ сердца с контрастированием в диагностике миокардита с различным клиническим течением / О.В. Стукалова, Е.М. Гупало, Н.А. Миронова [и др.] // Сердце: журнал для

практикующих врачей. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 133–140. – doi: 10.18087/rhj.2016.2.2171.

22. Тришкин Д.В. Клинико-эпидемиологические особенности и тактика ведения пациентов, страдающих острым инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий / Д.В. Тришкин, К.С. Шуленин, Д.В. Черкашин [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2020. – Т. 4, № 72. – С. 12–16.

23. Хоанг Ч.Х. Инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий: современные подходы к диагностике и лечению / Ч.Х. Хоанг, П.В. Лазарев, В.В. Майсков [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 6. – С. 881–891.

24. Шерашов А.В. Инфаркт миокарда без признаков обструктивного атеросклероза коронарных артерий [Электронный ресурс] / А.В. Шерашов, А.С. Шилова, Е.С. Першина [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 3. – С. 89–95. – <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.3.n881>.

25. Шилова А.С. Инфаркт миокарда без обструктивного атеросклероза коронарных артерий: современное состояние проблемы и подходы к диагностике [Электронный ресурс] / А.С. Шилова, А.В. Шерашов, Е.С. Першина [и др.] // Клиницист. – 2018. – Т. 12, № 3, 4. – С. 10–14. – Режим доступа: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2019-12-3-4-10-14>.

26. Abanador-Kamper N. MRI findings in patients with acute coronary syndrome and unobstructed coronary arteries / N. Abanador-Kamper, L. Kamper, L. Castello-Boerrigter [et al.] // Diagn Interv Radiol. – 2019. – Jan. – Vol. 25, N 1. – P. 28–34. – doi: 10.5152/dir.2018.18004.

27. Abdel-Salam M. The relationship between serum homocysteine and highly sensitive C-reactive protein levels in children on regular hemodialysis / M. Abdel-Salam, S. Ibrahim, S.A. Pessar [et al.] // Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation. – 2017. – Vol. 28, N 3. – P. 483–490. – doi:10.4103/1319-2442.206442.

28. Abdu F.A. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) in Chinese patients: Clinical features, treatment and 1 year follow-up / F.A. Abdu, L. Liu, A.Q. Mohammed [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2019. – Vol. 15, N 287. – P. 27–31. – doi: 10.1016/j.ijcard.2019.02.036.

29. Adlam D. European Society of Cardiology, acute cardiovascular care association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection / D. Adlam, F. Alfonso, A. Maas [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39, N 36. – P. 3353–3368. – doi: 10.1093/eurheartj/ehy080.

30. Agewall S. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries / S. Agewall, J.F. Beltrame, H.R. Reynolds [et al.] // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38, N 3. – P. 143–153. – doi:10.1093/eurheartj/ehw149.

31. Ahmadi N. Mortality incidence of patients with non-obstructive coronary artery disease diagnosed by computed tomography angiography / N. Ahmadi, V. Nabavi, F. Hajsadeghi [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2011. – Jan. – Vol. 107, N 1. – P. 10–16. – doi: 10.1016/j.amjcard.2010.08.034.

32. Ahn S.H. Prognostic Significance of Troponin Elevation for Long-Term Mortality after Ischemic Stroke / S.H. Ahn, J.S. Lee, Y.H. Kim [et al.] // *J Stroke*. – 2017. – Sep. – Vol. 19, N 3. – P. 312–322. – doi: 10.5853/jos.2016.01942.

33. Aletras A.H. Retrospective determination of the area at risk for reperfused acute myocardial infarction with T2-weighted cardiac magnetic resonance imaging: histopathological and displacement encoding with stimulated echoes (DENSE) functional validations / A.H. Aletras, G.S. Tilak, A. Natanzon [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. 1865–1870.

34. Alpert J.S. Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction / J.S. Alpert, K. Thygesen, E. Antman [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2000. – Vol. 36. – P. 959–969.

35. Ambale-Venkatesh B. Cardiac MRI: a central prognostic tool in myocardial fibrosis / B. Ambale-Venkatesh, J.A.C. Lima // *Nature Reviews Cardiology*. – 2015. – Vol. – P. 18–29.

36. Ambrose J.A. Pathophysiology of coronary artery disease leading to acute coronary syndromes / J.A. Ambrose, M. Singh // *F1000Prime Rep*. – 2015. – Vol. 7. – P. 08. – doi: 10.12703/P7-08.

37. Apple F.S. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes / F.S. Apple, R.L. Jesse, L.K. Newby [et al.] // *Clin Chem*. – 2007. – Vol. 53, N 4. – P. 547–551.

38. Baigent C. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials / C. Baigent, L. Blackwell, J. Emberson [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Nov. – Vol. 376, N 9753. – P. 1670–1681. – doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.

39. 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 / K.R. Baine, R.C. Welsh, W. Alemayehu [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2018. – Vol. 264. – P. 12–17. – doi: doi:10.1016/j.ijcard.2018.04.004.

40. Bajaj A. Prognostic Value of Biomarkers in Acute Non-massive Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-analysis / A. Bajaj, P. Rathor, V. Sehgal [ et al.] // *Lung*. – 2015. – Oct. – Vol. 193, N 5. – P. 639–651. – doi: 10.1007/s00408-015-9752-4.

41. Beek A.M. Intramyocardial hemorrhage and microvascular obstruction after primary percutaneous coronary intervention / A.M. Beek, R. Nijveldt, A.C. van Rossum // *Int J Cardiovasc Imaging*. – 2010. – Vol. 26. – P. 49–55.

42. Bello D. Cardiac magnetic resonance imaging: infarct size is an independent predictor of mortality in patients with coronary artery disease /

D. Bello, A. Einhorn, R. Kaushal [et al.] // *Magn Reson Imaging*. – 2011. – Jan. – Vol. 29, N 1. – P. 50–56. – doi: 10.1016/j.mri.2010.03.031.

43. Berredjeb Ben Slama D. Lack of association between factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms in Tunisian subjects with a history of myocardial infarction / D. Berredjeb Ben Slama, N. Fekih-Mrissa, A. Haggui [et al.] // *Cardiovasc Pathol*. – 2013. – Vol. 22, N 1. – P. 39–41. – doi: 10.1016/j.carpath.2012.03.002.

44. Blankstein R. The Promise of Imaging in MINOCA / R. Blankstein, L.J. Shaw, Y. Chandrashekar // *JACC Cardiovasc Imaging*. – 2019. – Oct. – Vol. 12, N 10. – P. 2100–2102. – doi: 10.1016/j.jcmg.2019.09.001.

45. Boekholdt S.M. Arterial Thrombosis and the Role of Thrombophilia / S.M. Boekholdt, M.H.H. Kramer // *Semin Thromb Hemost*. – 2007. – Vol. 33. – P. 588–596. – doi 10.1055/s-2007-985755.

46. Boekholdt S.M. Genetic variation in coagulation and fibrinolytic proteins and their relation with acute myocardial infarction: a systematic review / S.M. Boekholdt, N.R. Bijsterveld, A.H. Moons [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104, N 25. – P. 3063–3068.

47. Bradley W.G. Jr. MR appearance of hemorrhage in the brain / W.G. Jr. Bradley // *Radiology*. – 1993. – Vol. 189. – P. 15–26.

48. Brolin E.B. Prevalence of Myocardial Bridging in Patients With Myocardial Infarction and Nonobstructed Coronary Arteries / E.B. Brolin, T.B. Brismar, O. Collste [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2015. – Dec. – Vol. 116, N 12. – P. 1833–1839. – doi: 10.1016/j.amjcard.2015.09.017.

49. Bugiardini R. Angina with «normal» coronary arteries: a changing philosophy / R. Bugiardini, C.N. Bairey Merz // *JAMA*. – 2005. – Vol. 293. – P. 477–484. – doi: 10.1001/jama.293.4.477.

50. Bugiardini R. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography / R. Bugiardini, O. Manfrini, G.M. De Ferrari // *Arch Intern Med*. – 2006. – Vol. 166. – P. 1391–1395. – doi:10.1001/archinte.166.13.1391.

51. Burzotta F. G20210A Prothrombin gene polymorphism and coronary ischaemic syndromes: a phenotype-specific meta-analysis of 12 034 subjects / F. Burzotta, K. Paciaroni, V. De Stefano [et al.] // *Heart*. – 2004. – Vol. 90, N 1. – P. 82–86.

52. Burzotta F. Increased prevalence of the G20210A prothrombin gene variant in acute coronary syndromes without metabolic or acquired risk factors or with limited extent of disease / F. Burzotta, K. Paciaroni, V. De Stefano [et al.] // *Eur Heart J*. – 2002. – Vol. 23, N 1. – P. 26–30. – doi:10.1053/euhj.2001.2685.

53. Bush N. Myocardial infarction in pregnancy and postpartum in the UK / N. Bush, C. Nelson-Piercy, P. Spark [et al.] // *Eur J Prev Cardiol*. – 2013. – Vol. 20. – P. 12–20.

54. Caforio A.L. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases / A.L. Caforio, S. Pankuweit, E. Arbustini [et al.] // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34, N 33. – P. 2636–2648.

55. Carrick D. Myocardial Hemorrhage After Acute Reperfused ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Relation to Microvascular Obstruction and Prognostic Significance / D. Carrick, C. Haig, N. Ahmed [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging*. – 2016. – Jan. – Vol. 9, N 1. – P. e004148. – doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.004148.

56. Carrick D. Temporal evolution of myocardial hemorrhage and edema in patients after acute ST-segment elevation myocardial infarction: pathophysiological insights and clinical implications / D. Carrick, C. Haig, N. Ahmed [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2016. – Vol. 5. – P. e002834.

57. Catapano A.L. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias / A.L. Catapano, I.G. Guy De Backer, O. Wiklund [et al.] // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37, N 39. – P. 2999-3058. – doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.

58. Causes of death – our world in data [Electronic Resource]. – URL: <https://ourworldindata.org/causes-of-death>.

59. Chen L. Three Genetic Polymorphisms of Homocysteine-Metabolizing Enzymes and Risk of Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis Based on 23 Case-Control Studies / L. Chen, L. Liu, K. Hong [et al.] // DNA AND CELL BIOLOGY. – 2012. – Vol. 31, N 2. – P. 238–249. – doi: 10.1089/dna.2011.1281.

60. Chrysant S.G. The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: a mini review / S.G. Chrysant, G.S. Chrysant // Expert Rev Cardiovasc Ther. – 2018. – Vol. 16, N 8. – P. 559–565. – doi: 10.1080/14779072.2018.1497974.

61. Ciliberti G. Predictors of poor clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction and non-obstructed coronary arteries (MINOCA) / G. Ciliberti, S. Coiro, I. Tritto [et al.] // Int J Cardiol. – 2018. – Sep. – Vol. 267. – P. 41–45. – doi: 10.1016/j.ijcard.2018.03.092.

62. Cushman M. Factor V Leiden is not a risk factor for arterial vascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study / M. Cushman, F.R. Rosendaal, B.M. Psaty [et al.] // Thromb Haemost. – 1998. – Vol. 79. – P. 912–915.

63. Da Costa A. Clinical characteristics, aetiological factors and long-term prognosis of myocardial infarction with an absolutely normal coronary angiogram; a 3-year follow-up study of 91 patients / A. Da Costa, K. Isaaz, E. Faure [et al.] // Eur Heart J. – 2001. – Vol. 22, N 16. – P. 1459–1465. – doi: 10.1053/euhj.2000.2553.

64. Dastidar A.G. Myocardial Infarction With Nonobstructed Coronary Arteries Impact of CMR Early After Presentation / A.G. Dastidar, J.C.L. Rodrigues, T.W. Johnson [et al.] // JACC: Cardiovascular Imaging. – 2017. – Oct. – Vol. 10, N 10. – doi: 10.1016/j.jcmg.2016.11.010.

65. Davies M.J. Plaque fissuring – the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina / M.J. Davies, A.C. Thomas // Br Heart J. – 1985. – Apr. – Vol. 53, N 4. – P. 363–373.

66. De Ferrari G.M. Outcomes among non-ST-segment elevation acute coronary syndromes patients with no angiographically obstructive coronary artery disease: observations from 37,101 patients / G.M. De Ferrari, K.A. Fox, J.A. White [et al.] // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. – 2014. – Vol. 3, N 1. – P. 37–45. – doi: 10.1177/2048872613489315.

67. De Waha S. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials / S. De Waha, M.R. Patel, C.B. Granger [et al.] // *Eur Heart J*. – 2017. – Vol. 38. – P. 3502–3510.

68. Debreceni B. The Role of Homocysteine-Lowering B-Vitamins in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease / B. Debreceni, L. Debreceni // *Cardiovascular Therapeutics*. – 2014. – Vol. 32. – P. 130–138. – doi: 10.1111/1755-5922.12064.

69. Debreceni B. Why do homocysteine-lowering B vitamin and antioxidant E vitamin supplementations appear to be ineffective in the prevention of cardiovascular diseases? // B. Debreceni, L. Debreceni // *Cardiovascular therapy*. – 2012. – Vol. 30. – P. 227–233. – doi: 10.1111/j.1755-5922.2011.00266.x.

70. Deckers J.W. Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patients with cardiomyopathy: a seven-year survey of 546 consecutive diagnostic procedures in a tertiary referral center / J.W. Deckers, J.M. Hare, K.L. Baughman // *J Am Coll Cardiol*. – 1992. – Jan. – Vol. 19, N 1. – P. 43–47.

71. De Filippi C. Interpreting cardiac troponin results from high-sensitivity assays in chronic kidney disease without acute coronary syndrome / C. De Filippi, S.L. Seliger, W. Kelley [et al.] // *Clin Chem*. – 2012. – Vol. 58. – P. 1342–1351. – doi: 10.1373/clinchem.2012.185322.

72. Deligiannis A.P. Cardiovascular adverse effects of doping in sports / A.P. Deligiannis, E.I. Kouidi // *Hell J Cardiol*. – 2012. – Vol. 53. – P. 447–457.

73. Demirkiran A. Cardiovascular magnetic resonance techniques for tissue characterization after acute myocardial injury [Electronic Resource] / A. Demirkiran, H. Everaars, R.P. Amier [et al.] // *European Heart Journal. – Cardiovascular Imaging.* – 2019. – Vol. 20, N 7. – P. 723–734. – URL: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez094>.

74. DeWood M.A. Prevalence of Total Coronary Occlusion during the Early Hours of Transmural Myocardial Infarction / M.A. DeWood, J. Spores, R. Notske [et al.] // *New England Journal of Medicine.* – 1980. – Vol. 303, N 16. – P. 897–902. – doi: 10.1056/nejm198010163031601.

75. Dinavahi R. Relationship of homocysteine with cardiovascular disease and blood pressure / R. Dinavahi, B. Falkner // *The Journal of Clinical Hypertension.* – 2004. – Vol. 6, N 9. – P. 494–498. – doi: 10.1111/j.1524-6175.2004.03643.x.

76. Eggers K.M. Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries – the Importance of Achieving Secondary Prevention Targets / K.M. Eggers, N. Hadziosmanovic, T. Baron [et al.] // *Am J Med.* – 2018. – May. – Vol. 131, N 5. – P. 524–531. – doi: 10.1016/j.amjmed.2017.12.008.

77. El-Fattah A.A.A. Association of genetic variants of hemostatic genes with myocardial infarction in Egyptian patients / A.A.A. El-Fattah, N.A.H. Sadik, H. Sedrak [et al.] // *Gene.* – 2018. – Vol. 30, N 641. – P. 212–219. – doi: 10.1016/j.gene.2017.10.043.

78. Elkayam U. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011 / U. Elkayam, S. Jalnapurkar, M.N. Barakkat [et al.] // *Circulation.* – 2014. – Vol. 129. – P. 1695–1702.

79. Elliott P.M. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the european society of cardiology (ESC) / P.M. Elliott, A. Anastakis, M.A. Borger [et al.] // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – P. 2733–2779. – doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.

80. Esposito A. Lights and shadows of cardiac magnetic resonance imaging in acute myocarditis / A. Esposito, M. Francone, R. Faletti // *Insights Imaging*. – 2016. – Vol. 7. – P. 99–110.

81. Fernandez-Jimenez R. Dynamic edematous response of the human heart to myocardial infarction: implications for assessing myocardial area at risk and salvage / R. Fernandez-Jimenez, M. Barreiro-Perez, A. Martin-Garcia [ et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 136. – P. 1288–300.

82. Fernandez-Jimenez R. Myocardial edema after ischemia/reperfusion is not stable and follows a bimodal pattern: imaging and histological tissue characterization / R. Fernandez-Jimenez, J. Sanchez-Gonzalez, J. Agüero [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2015. – Vol. 65. – P. 315–323.

83. Friedrich M.G. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC white paper / M.G. Friedrich, U. Sechtem, J. Schulz-Menger [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2009. – Vol. 53, N 17. – P. 1475–1487. – doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.007.

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. – Nov. – Vol. 288, N 5789. – P. 373–376.

85. Ganame J. Impact of myocardial haemorrhage on left ventricular function and remodelling in patients with reperfused acute myocardial infarction / J. Ganame, G. Messalli, S. Dymarkowski [et al.] // *Eur Heart J*. – 2009. – Vol. 30. – P. 1440–9.

86. 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 / E.R. Gehrie, H.R. Reynolds, A.Y. Chen [et al.] // *Am Heart J*. – 2009. – Vol. 158. – P. 688–694. – doi: 10.1016/j.ahj.2009.08.004.

87. Glagov S. Compensatory Enlargement of Human Atherosclerotic Coronary Arteries / S. Glagov, E. Weisenberg, C.K. Zarins [et al.] // *N Engl J Med.* – 1987. – Vol. 316. – P. 1371–1375. – doi: 10.1056/NEJM198705283162204.
88. Glagov S. Pathobiology of the Human Atherosclerotic Plaque / eds. S. Glagov, W.P. Newman III, S.A. Schaffer. – New York : Springer, 1990. – P. 923.
89. Gray S.D. Amphetamine-related presentations to an inner-city tertiary emergency department: a prospective evaluation / S.D. Gray, D.M. Fatovich, D.L. McCoubrie [et al.] // *Med J Aust.* – 2007. – Vol. 186. – P. 336–339.
90. Douglas P.S. 2019 ACC/AHA/ASE Key Data Elements and Definitions for Transthoracic Echocardiography: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Clinical Data Standards for Transthoracic Echocardiography) and the American Society of Echocardiography / P.S. Douglas, B.A. Carabello, R.M. Lang [et al.] // *Circulation: Cardiovascular imaging.* – 2019. – Vol. 12, N 7. – P. e000027. – doi: 10.1161/HCI.0000000000000027.
91. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction // *The Lancet.* – 1986. – Feb. – Vol. 1, N 8478. – P. 397–402.
92. Herzog B. CMR Pocket Guide [Electronic Resource] / B. Herzog, J. Greenwood, S. Plein. – 2013. – URL: [https://www.escardio.org/static\\_file/Escardio/Subspecialty/EACVI/CMR-guide-2013.pdf](https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/EACVI/CMR-guide-2013.pdf).
93. Higuma T. A Combined Optical Coherence Tomography and Intravascular Ultrasound Study on Plaque Rupture, Plaque Erosion, and Calcified Nodule in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Incidence, Morphologic Characteristics, and Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention / T. Higuma, T. Soeda, N. Abe [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2015. – Aug. – Vol. 8, N 9. – P. 1166–1176. – doi: 10.1016/j.jcin.2015.02.026. – Epub 2015 Jun 24.

94. Hmimech W. Association of *C677T*, *MTHFR* and *G20210A FII* prothrombin polymorphisms with susceptibility to myocardial infarction / W. Hmimech, H.H. Idrissi, B. Diakite [et al.] // *Biomedical Reports*. – 2016. – Vol. 5, N 3. – P. 361–366. – doi: 10.3892/br.2016.717.

95. Høiseth A.D. Determinants of high-sensitivity cardiac troponin T during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study / A.D. Høiseth, T. Omland, T.A. Hagve [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2012. – Jul. – Vol. 12. – P. 22. – doi: 10.1186/1471-2466-12-22.

96. Hollander J.E. Managing Troponin Testing / J.E. Hollander // *Ann Emerg Med*. – 2016. – Vol. 68, N 6. – P. 690–694. – doi: 10.1016/j.annemergmed.2016.05.023.

97. <http://www.ensembl.org/index.html>.

98. Huang C.K. Androgen receptor (AR) in cardiovascular diseases / C.K. Huang, S.O. Lee, E. Chang [et al.] // *J Endocrinol*. – 2016. – Vol. 229. – P. R1–R16.

99. Huikuri H.V. Cardiac arrest due to spontaneous coronary artery dissection in a patient with coronary ectasia – a case report / H.V. Huikuri, S.M. Mallon, R.J. Myerburg // *Angiology*. – 1991. – Vol. 42. – P. 148–151.

100. 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) / B. Ibanez, S. James, S. Agewall [et al.] // *Eur Heart J*. – 2018. – Vol. 39, N 2. – P. 119–177. – doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.

101. Iqbal S.N. Characteristics of plaque disruption by intravascular ultrasound in women presenting with myocardial infarction without obstructive coronary artery disease / S.N. Iqbal, F. Feit, G.B.J. Mancini [et al.] // *Am. Heart J*. – 2014. – Vol. 167. – P. 715–722. – doi: 10.1016/j.ahj.2014.01.011.

102. Iqbal U. Prognostic Significance of Elevated Cardiac Troponin in Acute Gastrointestinal Bleeding / U. Iqbal, O. Siddique, A. Jameel [et al.] //

Gastroenterology Res. – 2017. – Aug. – Vol. 10, N 4. – P. 238–243. – doi: 10.14740/gr893w.

103. Jia H. In Vivo Diagnosis of Plaque Erosion and Calcified Nodule in Patients With Acute Coronary Syndrome by Intravascular Optical Coherence Tomography / H. Jia, F. Abtahian, A.D. Aguirre [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 62, N 19. – P. 1748–1758. – doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.071.

104. Juul K. Factor V Leiden: The Copenhagen City Heart Study and 2 meta-analyses / K. Juul, A. Tybjaerg-Hansen, R. Steffensen [et al.] // Blood. – 2002. – Vol. 100. – P. 3–10. – doi: 10.1182/blood-2002-01-0111.

105. Kang W.Y. Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe? / W.Y. Kang, M.H. Jeong, Y.K. Ahn [et al.] // Int J Cardiol. – 2011. – Jan. – Vol. 146, N 2. – P. 207–212. – doi: 10.1016/j.ijcard.2009.07.001.

106. Kawecki D. Diagnostic contribution of cardiac magnetic resonance in patients with acute coronary syndrome and culprit-free angiograms / D. Kawecki, B. Morawiec, P. Monney [et al.] // Med Sci Monit. – 2015. – Jan. – Vol. 14, N 21. – P. 171–180. – doi: 10.12659/MSM.892296.

107. Khatami M. Common rs5918 (PlA1/A2) polymorphism in the *ITGB3* gene and risk of coronary artery disease / M. Khatami, M.M. Heidari, S. Soheilyfar // Arch Med Sci Atheroscler Dis. – 2016. – Vol. 1, N 1. – P. 9–15. – doi: 10.5114/amsad.2016.59587.

108. Konstantinides S.V. ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism / S.V. Konstantinides, A. Torbicki, G. Agnelli [et al.] // Eur Heart J. – 2014. – Nov. – Vol. 35, N 43. – P. 3033–3069, 3069a–3069k. – doi: 10.1093/eurheartj/ehu283. – Epub 2014 Aug 29.

109. Kraus D. Cardiac Troponins for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction in Chronic Kidney Disease / D. Kraus, B. von Jeinsen, S. Tzikas // J Am Heart Assoc. – 2018. – Oct. – Vol. 7, N 19. – P. e008032. – doi: 10.1161/JAHA.117.008032.

110. Kreutz R.P. Factor XIII Val34Leu polymorphism and recurrent myocardial infarction in patients with coronary artery disease / R.P. Kreutz, A. Bitar, J. Owens [et al.] // *J Thromb Thrombolysis*. – 2014. – Vol. 38, N 3. – P. 380–387. – doi: 10.1007/s11239-014-1059-4.

111. Krittayaphong R. Prevalence and prognosis of myocardial scar in patients with known or suspected coronary artery disease and normal wall motion / R. Krittayaphong, P. Saiviroonporn, T. Boonyasirinant [et al.] // *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. – 2011. – Vol. 13, N 1–2. – doi:10.1186/1532-429X-13-2.

112. Kwong R.Y. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease / R.Y Kwong, A.K. Chan, K.A. Brown [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Jun. – Vol. 113, N 23. – P. 2733–2743.

113. Lance Gould K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance / K. Lance Gould, K. Lipscomb // *Am J Cardiol*. – 1974. – Vol. 34. – P. 48–55. – doi: 10.1016/0002-9149(74)90092-7.

114. Lang R.M. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography / R.M. Lang, L.P. Badano, W. Tsang [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2012. – Jan. – Vol. 25, N 1. – P. 3–46. – doi: 10.1016/j.echo.2011.11.010.

115. Lang R.M. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2015. – Jan. – Vol. 28, N 1. – P. 1–39. e14. – doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.

116. Lanza G.A. Primary coronary microvascular dysfunction: Clinical presentation, pathophysiology, and management / G.A. Lanza, F. Crea // *Circulation*. – 2010. – V. 121. – P. 2317–2325. – doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.900191.

117. Larsen A.I. Long-Term Prognosis of Patients Presenting With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction With No Significant Coronary Artery Disease (from The HORIZONS-AMI Trial) / A.I. Larsen, D.W. Nilsen, J. Yu [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2013. – Mar. – Vol. 111, N 5. – P. 643–648. – doi: 10.1016/j.amjcard.2012.11.011. – Epub 2012 Dec 19.

118. Letsas K.P. Acute Myocardial Infarction with Normal Coronary Arteries in a Patient with Hodgkin's Disease A Late Complication of Irradiation and Chemotherapy / K.P. Letsas, P. Korantzopoulos, D. Evangelou [et al.] // *Tex Heart Inst J.* – 2006. – Vol. 33, N 4. – P. 512–214.

119. Levine G.N. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions / G.N. Levine, E.R. Bates, J.C. Blankenship [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. – Vol. 58. – P. 44–122. – doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.006.

120. Lewis S.J. Meta-analysis of MTHFR 677C->T polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate? / S.J. Lewis, S. Ebrahim, G.D. Smith // *Biomedical Journal.* – 2005. – Vol. 331. – P. 1053. – doi: 10.1136/bmj.38611.658947.55.

121. Li C. Prothrombin G20210A (rs1799963) polymorphism increases myocardial infarction risk in an age-related manner: A systematic review and meta-analysis / C. Li, H. Ren, H. Chen [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7, N 1. – P. 13550. – doi: 10.1038/s41598-017-13623-6.

122. Li X. Association of folate metabolism gene polymorphisms and haplotype combination with pulmonary embolism risk in Chinese Han population / X. Li, L. Weng, B. Han [et al.] // *Mamm Genome.* – 2017. – Vol. 28, N 5–6. – P. 220–226. – doi: 10.1007/s00335-017-9692-9.

123. Lindahl B. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary

Artery Disease / B. Lindahl, T. Baron, D. Erlinge [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 135. – P. 1481–1489. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026336.

124. Liu P.Y. Androgens and cardiovascular disease / P.Y. Liu, A.K. Death, D.J. Handelsman // *Endocr Rev*. – 2003. – Vol. 24. – P. 313–340.

125. Lu Q. Association between polymorphism of MTHFR c.677C>T and risk of cardiovascular disease in Turkish population: a meta-analysis for 2.780 cases and 3.022 controls / Q. Lu, D. Dai, W. Zhao [et al.] // *Tumor Biology*. – 2013. – Vol. 34, N 5. – P. 2801–2817. – doi: 10.1007/s11033-013-2873-z.

126. Lurz P. Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis / P. Lurz, I. Eitel, J. Adam [et al.] // *Cardivascular imaging*. – 2012. – Vol. 5. – P. 513–524. – doi: 10.1016/j.jcmg.2011.11.022.

127. Mahajan A.M. Seasonal and circadian patterns of myocardial infarction by coronary artery disease status and sex in the ACTION Registry-GWTG / A.M. Mahajan, H. Gandhi, N.R. Smilowitz [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2019. – Jan. – Vol. 1, N 274. – P. 16–20. – doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.103.

128. Mahmoodi B.K. Hereditary Deficiency of Protein C or Protein S Confers Increased Risk of Arterial Thromboembolic Events at a Young Age / B.K. Mahmoodi, J.L. Brouwer, N.J. Veeger [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118. – P. 1659–1667. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.780759.

129. Mahrholdt H. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies / H. Mahrholdt, A. Wagner, R.M. Judd [et al.] // *Eur Heart J*. – 2005. – Aug. – Vol. 26, N 15. – P. 1461–1474.

130. Makeeva O.A. The role of genetic factors in the prediction of myocardial infarction complications within one year follow up / O.A. Makeeva, M.V. Zykov, M.V. Golubenko [et al.] // *Kardiologiya*. – 2013. – Vol. 53, N 10. – P. 16–23.

131. Mancia G. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of

Cardiology (ESC) // G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // European Heart Journal. – 2013. – Vol. 31, N 7. – P. 1281–357. – doi: 10.1093/euroheartj/eh151.

132. Manolis A.S. Acute coronary syndromes in patients with angiographically normal or near normal (non-obstructive) coronary arteries / A.S. Manolis, A.A. Manolis, T.A. Manolis [et al.] // Trends in Cardiovascular Medicine. – 2018. – Vol. 28. – P. 541–551. – doi: 10.1016/j.tcm.2018.05.006.

133. Mansourati J. Prevalence of factor V Leiden in patients with myocardial infarction and normal coronary angiography / J. Mansourati, A. Da Costa, S. Munier [et al.] // Thromb Haemost. – 2000. – Vol. 83, N 6. – P. 822–825.

134. Marian A.J. Hypertrophic Cardiomyopathy Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy / A.J. Marian, E. Braunwald // Circ Res. – 2017. – Sep. – Vol. 121, N 7. – P. 749–770. – doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311059.

135. Mark D.B. Clinical characteristics and long-term survival of patients with variant angina / D.B. Mark, R.M. Califf, K.G. Morris [et al.] // Circulation. – 1984. – Vol. 69. – P. 880–888.

136. Martí-Carvajal A.J. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events / A.J. Martí-Carvajal, I. Solà, D. Lathyris [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2017. – Vol. 8. – P. 126. – doi: 10.1002/14651858.CD006612.pub5.

137. Mladěnka P. Comprehensive review of cardiovascular toxicity of drugs and related agents / P. Mladěnka, L. Applová, J. Patočka [et al.] // Med Res Rev. – 2018. – Jul. – Vol. 38, N 4. – P. 1332–1403. – doi: 10.1002/med.21476].

138. Mohri M. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm / M. Mohri, M. Koyanagi, K. Egashira [et al.] // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 1165–1169. – doi: 10.1016/S0140-6736(97)07329-7.

139. Montenegro Sá F. Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries: a single-center retrospective study / F. Montenegro Sá, C. Ruivo,

L.G. Santos [et al.] // *Coron Artery Dis.* – 2018. – Sep. – Vol. 29, N 6. – P. 511–515. – doi: 10.1097/MCA.0000000000000619.

140. Montone R.A. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests / R.A. Montone, G. Niccoli, F. Fracassi [et al.] // *European Heart Journal.* – 2017. – Vol. 0. – P. 1–9. – doi:10.1093/eurheartj/ehx667.

141. Morrow D.A. Clinical efficacy of three assays for cardiac troponin I for risk stratification in acute coronary syndromes: a Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B Substudy / D.A. Morrow, N. Rifai, M.J. Tanasijevic [et al.] // *Clin Chem.* – 2000. – Apr. – Vol. 46, N 4. – P. 453–460.

142. Motreff P. How and when to suspect spontaneous coronary artery dissection: novel insights from a singlecentre series on prevalence and angiographic appearance / P. Motreff, G. Malcles, N. Combaret [et al.] // *EuroIntervention.* – 2017. – Vol. 12. – P. e2236–e2243.

143. Myhre P.L. Cardiac troponin I and risk of cardiac events in patients with heart failure and preserved ejection fraction / P.L. Myhre, E. O'Meara, B.L. Claggett [et al.] // *Circulation: heart failure.* – 2018. – Vol. 11, N 11. – P. e005312. – doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005312.

144. Nakashima T. Prognostic impact of spontaneous coronary artery dissection in young female patients with acute myocardial infarction: a report from the Angina Pectoris-Myocardial Infarction Multicenter Investigators in Japan / T. Nakashima, T. Noguchi, S. Haruta [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2016. – Vol. 207. – P. 341–348.

145. Neukamm A.M. High-sensitivity cardiac troponin T levels are increased in stable COPD / A.M. Neukamm, A.D. Høiseth, T.A. Hagve [et al.] // *Heart.* – 2013. – Mar. – Vol. 99, N 6. – P. 382–387. – doi: 10.1136/heartjnl-2012-303429.

146. Niccoli G. Impact of accuracy of fractional flow reserve to reduction of microvascular resistance after intracoronary adenosine in patients with angina pectoris or non-ST-segment elevation myocardial infarction / G. Niccoli,

E. Falcioni, N. Cosentino [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2014. – May. – Vol. 113, N 9. – P. 1461–1467. – doi: 10.1016/j.amjcard.2014.01.422.

147. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature // *Circulation.* – 1979. – Vol. 59. – P. 607–609. – doi: 10.1161/01.cir.59.3.607.

148. Nordenskjöld A.M. Predictors of adverse outcome in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary artery (MINOCA) disease [Electronic Resource] / A.M. Nordenskjöld, T. Baron, K.M. Eggers [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2018. – Vol. 261. – P. 18–23. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.03.056>.

149. Nordenskjöld A.M. Reinfarction in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) – coronary findings and prognosis / A.M. Nordenskjöld, B. Lagerqvist, T. Baron [et al.] // *Am J Med.* – 2019. – Vol. 132, N 3. – P. 335–346. – doi: 10.1016/j.amjmed.2018.10.007.

150. Ocura T. Hyperhomocysteinemia is one of the risk factors associated with cerebrovascular stiffness in hypertensive patients, especially elderly males / T. Ocura, K. Miyoshi, J. Irita [et al.] // *Scientific Reports.* – 2014. – Vol. 4. – P. 5663. – doi: 10.1038/srep05663.

151. Ouldzein H. Plaque rupture and morphological characteristics of the culprit lesion in acute coronary syndromes without significant angiographic lesion: analysis by intravascular ultrasound / H. Ouldzein, M. Elbaz, J. Roncalli [et al.] // *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* – 2012. – Vol. 61, N 1. – P. 20–26. – doi: 10.1016/j.ancard.2011.07.011.

152. Pais J.L. Incidence, clinical profile and prognosis of patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries in the real world / J.L. Pais, B. Izquierdo, V. González [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2017. – Vol. 69, N 11. – P. 142. – doi: 10.1016/S0735-1097(17)33531-3.

153. Park S. Association of the gene polymorphisms of platelet glycoprotein Ia and IIb/IIIa with myocardial infarction and extent of coronary artery disease in the Korean population / S. Park, H.Y. Park, C. Park [et al.] // *Yonsei Med J.* – 2004. – Vol. 45, N 3. – P. 428–434. – doi: 10.3349/ymj.2004.45.3.428.

154. Pasupathy S. Risk of Thrombosis in Patients Presenting with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA) / S. Pasupathy, S. Rodgers, R. Tavella [et al.] // *TH Open.* – 2018. – May. – Vol. 3, N 2. – P. 167–172. – doi: 10.1055/s-0038-1645875.

155. Pasupathy S. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries / S. Pasupathy, T. Air, R.P. Dreyer [et al.] // *Circulation.* – 2015. – Vol. 131, N 10. – P. 861–870. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201.

156. Pasupathy S. The What, When, Who, Why, How and Where of Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA) / S. Pasupathy, R. Tavella, J.F. Beltrame // *Circ J.* – 2016. – Vol. 80. – P. 11–16. – doi: 10.1253/circj.CJ-15-1096.

157. Patel M.R. 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 / M.R. Patel, A.Y. Chen, E.D. Peterson [et al.] // *American Heart Journal.* – Vol. 152, N 4. – P. 641–647. – doi:10.1016/j.ahj.2006.02.035.

158. Peacock W.F. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure / W.F. Peacock, T. De Marco, G.C. Fonarow [et al.] // *N Engl J Med.* – 2008. – May. – Vol. 358, N 20. – P. 2117–2126. – doi: 10.1056/NEJMoa0706824.

159. 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 / D. Planer, R. Mehran, E. Magnus Ohman [et al.] // *Circ Cardiovasc*

Interv. – 2014. – Vol. 7, N 3. – P. 285–293. – doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000606.

160. Poku N. Myocardial Infarction with non obstructive coronary arteries (MINOCA): a whole new ball game / N. Poku, S. Noble // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. – 2017. – Vol. 1. – P. 7–14. – doi: 10.1080/14779072.2017.1266256.

161. Ponikowski P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A.A Voors, S.D. Anker [et al.] // *European Heart Journal*. – 2016. – Jul. – Vol. 37, N 27. – P. 2129–2200. – doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.

162. Puntmann V.O. T1 and T2 mapping in myocarditis: seeing beyond the horizon of Lake Louise criteria and histopathology / V.O. Puntmann, A.M. Zeiher, E. Nagel // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. – 2018. – Vol. 16, N 5. – P. 319–330. – doi: 10.1080/14779072.2018.1455499.

163. Montone R.A. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests / R.A. Montone, G. Niccoli, F. Fracassi [et al.] // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 0. – P. 1–9. – doi: 10.1093/eurheartj/ehx667.

164. Rajiah P. MR Imaging of Myocardial Infarction / P. Rajiah, M.Y. Desai, D. Kwon [et al.] // *Radiographics*. – 2013. – Vol. 33, N 5. – P. 1383–1412. – doi: 10.1148/rg.335125722.

165. Rakowski T. Characteristics of patients presenting with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) in Poland: data from the ORPKI national registry / T. Rakowski, G. De Luca, Z. Siudak [et al.] // *J Thromb Thrombolysis*. – 2019. – Vol. 47, N 3. – P. 462–466. – doi: 10.1007/s11239-018-1794-z.

166. Rallidis L.S. Prothrombotic genetic risk factors in patients with very early STsegment elevation myocardial infarction / L.S. Rallidis, A. Gialeraki, G. Tsirebolos [et al.] // *J Thromb Thrombolysis*. – 2017. – Vol. 44, N 2. – P. 267–273. – doi: 10.1007/s11239-017-1520-2.

167. Raparelli V. Myocardial infarction with no obstructive coronary arterydisease: angiographic and clinical insights in patients with premature presentation / V. Raparelli, M. Elharram, A. Shimony [et al.] // *Can J Cardiol*. – 2018. – Vol. 34, N 4. – P. 468–476. – doi: 10.1016/j.cjca.2018.01.004.

168. Rashid H.N. Incidence and characterisation of spontaneous coronary artery dissection as a cause of acute coronary syndrome – a single-centre Australian experience / H.N. Rashid, D.T. Wong, H. Wijesekera [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2016. – Vol. 202. – P. 336–338.

169. Reiter M. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays / M. Reiter, R. Twerenbold, T. Reichlin [et al.] // *Eur Heart J*. – 2011. – Jun. – Vol. 32, N 11. – P. 1379–1389. – doi: 10.1093/eurheartj/ehr033.

170. Ridker P.M. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men / P.M. Ridker, C.H. Hennekens, K. Lindpaintner [et al.] // *N Engl J Med*. – 1995. – Vol. 332. – P. 912–917. – doi: 10.1056/NEJM199504063321403.

171. Rinde L.B. Myocardial infarction and future risk of cancer in the general population-the Tromsø Study / L.B. Rinde, B. Småbrekke, E.M. Hald [et al.] // *Eur J Epidemiol*. – 2017. – Mar. – Vol. 32, N 3. – P. 193–201. – doi: 10.1007/s10654-017-0231-5.

172. Robbers L.F. Magnetic resonance imaging-defined areas of microvascular obstruction after acute myocardial infarction represent microvascular destruction and haemorrhage / L.F. Robbers, E.S. Eerenberg, P.F. Teunissen [et al.] // *Eur Heart J*. – 2013. – Vol. 34. – P. 2346–2353.

173. Roffi M. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task

Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / M. Roffi, C. Patrono, J.P. Collet [ et al.] // *Eur Heart J.* – 2016. – Jan. – Vol. 37, N 3. – P. 267–315. – doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.

174. Ross R. Response to injury and atherogenesis / R. Ross, J. Glomset, L. Harker // *Am J Pathol.* – 1977. – Mar. – Vol. 86, N 3. – P. 675–684.

175. Rutten B. Plasma levels of active Von Willebrand factor are increased in patients with first ST-segment elevation myocardial infarction: A multicenter and multiethnic study / B. Rutten, A. Maseri, D. Cianflone [et al.] // *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care.* – Vol. 4, N 1. – P. 64–74. – doi: 10.1177/2048872614534388.

176. Safdar B. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study / B. Safdar, E.S. Spatz, R.P. Dreyer [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2018. – Vol. 7, N 13. – P. 009174. – doi: 10.1161/JAHA.118.009174.

177. Sato H. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm / H. Sato // In: K. Kodama, K. Haze, M. Hori, editors. *Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure.* – Tokyo: Kagakuhyoronsha Publishing Co, 1990. – P. 56–64.

178. Scalone G. Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update / G. Scalone, G. Niccoli, F. Crea // *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care.* – 2018. – P. 1–9. – doi: 10.1177/2048872618782414.

179. Schiller N.B. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms / N.B. Schiller, Shah P.M., M. Crawford [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 1989. – Sep-Oct. – Vol. 2, N 5. – P. 358–367.

180. Sharif-Yakan A. The coronary slow flow phenomena or «cardiac syndrome Y»: A review / A. Sharif-Yakan, D. Divchev, U. Trautwein [et al.] //

Reviews in Vascular Medicine. – 2014. – Vol. 2, N 4. – P. 118–122. – doi:10.1016/j.rvm.2014.07.001.

181. Shibata T. Prevalence, Clinical Features, and Prognosis of Acute Myocardial Infarction Due to Coronary Artery Embolism / T. Shibata, S. Kawakami, T. Noguchi [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 132. – P. 241–250. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015134.

182. Smilowitz N.R. 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) / N.R. Smilowitz, A.M. Mahajan, M.T. Roe [et al.] // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. – 2017. – Dec. – Vol. 10, N 12. – P. e003443. – doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003443.

183. Stergiopoulos K. Anabolic steroids, acute myocardial infarction and polycythemia: A case report and review of the literature / K. Stergiopoulos, J.J. Brennan, R. Mathews [et al.] // *Vasc Health Risk Manag*. – 2008. – Vol. 4. – P. 1475–1480.

184. Stiermaier T. Biventricular endomyocardial biopsy in patients with suspected myocarditis: Feasibility, complication rate and additional diagnostic value / T. Stiermaier, F. Föhrenbach, K. Klingel [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2017. – Mar. – Vol. 230. – P. 364–370. – doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.103. – Epub 2016 Dec 21.

185. Tamis J.E. Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): It's Time to Face Reality! / J.E. Tamis, H. Jneid // *Journal of the American Heart Association*. – Vol. 7, N 13. – P. e009635. – doi: 10.1161/JAHA.118.009635.

186. Teunissen P.F.A. Kinetics of coagulation in ST-elevation myocardial infarction following successful primary percutaneous coronary intervention / P.F.A. Teunissen, R. Tijssen, M.L. van Montfoort [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2016. – Vol. 137. – P. 64–71. – doi: 10.1016/j.thromres.2015.11.017.

187. Thygesen K. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol 00. – P. 1–33. – doi:10.1093/eurheartj/ehy462.

188. Thygesen K. Universal definition of myocardial infarction. White on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, H.D. White [et al.] // *Eur Heart J*. – 2007. – Vol. 28, N 20. – P. 2525–2538. – doi: 10.1093/eurheartj/ehm355.

189. Thygesen K. Third Universal Definition of Myocardial Infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126. – P. 2020–2035. – doi: 10.1161/CIR.0b013e31826e1058.

190. Tilak G.S. In vivo T2-weighted magnetic resonance imaging can accurately determine the ischemic area at risk for 2-day-old nonreperfused myocardial infarction / G.S. Tilak, L.Y. Hsu, R.F. Hoyt Jr [et al.] // *Invest Radiol*. – 2008. – Vol. 43. – P. 7–15. – doi: 10.1097/RLI.0b013e3181558822.

191. Townsend N. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 / N. Townsend, L. Wilson, P. Bhatnagar [et al.] // *Eur Heart J*. – 2016. – Nov. – Vol 37, N 42. – P. 3232–3245. – doi:10.1093/eurheartj/ehw334. – Epub 2016 Aug 14.

192. Turnipseed S.D. Frequency of acute coronary syndrome in patients presenting to the emergency department with chest pain after methamphetamine use / S.D. Turnipseed, J.R. Richards, J.D. Kirk [et al.] // *J Emerg Med*. – 2003. – May. – Vol. 24, N 4. – P. 369–373.

193. Twerenbold R. Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction / R. Twerenbold, K. Wildi, C. Jaeger [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131. – P. 2041–2050. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014245.

194. Twerenbold R. Update on high-sensitivity cardiac troponin in patients with suspected myocardial infarction / R. Twerenbold, J. Boeddinghaus, C. Mueller // *European Heart Journal Supplements*. – 2018. – Vol. 20. – P. G2–G10. – doi: 10.1093/eurheartj/suy020.

195. Van de Water N.S. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin variant G20210A in patients age <50 years with no significant stenoses at angiography three to four weeks after myocardial infarction / N.S. Van de Water, J.K. French, M. Lund [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2000. – Sep. – Vol. 36, N 3. – P. 717–722.

196. Van de Werf F. The history of coronary reperfusion / F. Van de Werf // *Eur Heart J.* – 2014. – Oct. – Vol. 35, N 37. – P. 2510–2515. – doi: 10.1093/eurheartj/ehu268. – Epub 2014 Jul 14.

197. Vasile V.C. Elevated cardiac troponin T levels in patients with sepsis / V.C. Vasile, H.S. Chai, D. Abdeldayem [et al.] // *Am J Med.* – 2013. – Vol. 126. – P. 1114–1121.

198. Vinukonda G. Genetic and environmental influences on total plasma homocysteine and coronary artery disease (CAD) risk among South Indians / G. Vinukonda, N.S. Mohammad, J.N. Jain // *Clinica Chimica Acta.* – 2009. – Vol. 405, N 1–2. – P. 127–131. – doi:10.1016/j.cca.2009.04.015.

199. Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes / L. Wallentin, R.C. Becker, A. Budaj [et al.] // *N Engl J Med.* – 2009. – Sep. – Vol. 361, N 11. – P. 1045–1057. – doi: 10.1056/NEJMoa0904327. – Epub 2009 Aug 30.

200. Wang J.C. Aging and Atherosclerosis: Mechanisms, Functional Consequences, and Potential Therapeutics for Cellular Senescence / J.C. Wang, M. Bennett // *Circulation Research.* – 2012. – Vol. 111, N 2. – P. 245–259. – doi: 10.1161/circresaha.111.261388.

201. Williams B. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // *European Heart Journal.* – 2018. – Vol. 39, N 33. – P. 3021–3104. – doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.

202. Williams M.J.A. Outcome after myocardial infarction without obstructive coronary artery disease / M.J.A. Williams, P.R. Barr, M. Lee [et al.] //

Heart. – 2019. – Vol. 105, N 7. – P. 524–530. – doi: 10.1136/heartjnl-2018-313665.

203. Wu A.H. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases / A.H. Wu, F.S. Apple [et al.] // Clin Chem. – 1999. – Jul. – Vol. 45, N 7. – P. 1104–1121.

204. Yang B. Prevalence of Hyperhomocysteinemia in China: A Systematic Review and Meta-Analysis / B. Yang, S. Fan, X. Zhi [et al.] // Nutrients. – 2015. – Vol. 7. – P. 74–90. – doi: 10.3390/nu7010074.

205. Zhang L. Cardiac Troponin Elevation and Outcome after Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis / L. Zhang, Z. Wang, S. Qi // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2015. – Oct. – Vol. 24, N 10. – P. 2375–2384. – doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.06.030.

206. Zmysłowski A. Current knowledge on the mechanism of atherosclerosis and pro-atherosclerotic properties of oxysterols / A. Zmysłowski, A. Szterk // Lipids Health Dis. – 2017. – Vol. 16. – P. 188. – doi: 10.1186/s12944-017-0579-2.

## Приложение

Таблица П1 – Характеристика пациентов с ОКС

Показатели	2010–2016 гг.			p	2010–2015 гг.			p	2016 г.			p
	Все, n (%)	ОКСспСТ, n (%)	ОКСбпСТ, n (%)		Всего, n (%)	ОКСспСТ, n (%)	ОКСбпСТ, n (%)		Всего, n (%)	ОКСспСТ, n (%)	ОКСбпСТ, n (%)	
Количество больных	161 (100)	83(52)	78(48)		117 (100)	60(51)	57(49)		44(100)	23(52)	21(48)	
Риск по шкале GRACE												
Высокий риск	31(19)	23(27)*	8(10)*	0,006	21(18)	17(28)*	4(7)*	0,004	10(23)	6(26)	4(19)	0,424
Средний риск	63(39)	42(51)*	21(27)*	0,0004	45(38)	30(50)*	13(24)*	0,002	18(41)	12(52)	6(29)	0,099
Низкий риск	67(41)	18(22)	49(63)		51(44)	13(22)*	38(69)*	0,00001	16(36)	5(22)*	11(52)*	0,036
Время поступления в стационар от начала симптомов												
Первые 6 ч	85(53)	53(62)*	34(44)*	0,037	63(54)	41(66)*	22(40)*	0,02	22(50)	12(52)	10(48)	0,5
6–24 ч	33(20)	21(25)	12(15)	0,353	21(18)	14(23)	7(13)	0,3	12(27)	7(30)	5(24)	0,440
Более 24 ч	43(27)	11(13)*	32(41)*	0,0001	33(28)	7(11)*	26(47)*	0,00008	10(23)	4(17)	6(29)	0,3
Инвазивная стратегия												
КАГ в течение 2 ч	44(27)	29(34)	15(19)	0,078	37(32)**	23(37)	14(25)**	0,124	7(16)**	6(26)	1(5)**	0,068
КАГ в течение 24 ч	57(35)	33(39)	24(32)	0,226	38(32)	26(42)*	12(22)*, **	0,024	19(43)	7(30)	12(57) **	0,069
КАГ в течение 72 ч	10(6)	4(5)	6(8)	0,523	5(4)	1(2)	4(7)	0,121	5(11)	3(13)	2(10)	0,545
КАГ плановая	49(30)	19(22)*	30(39)*	0,0205	37(31)	12 (19)*	25(45)*	0,002	12(27)	7(30)	5(24)	0,440
ТЛТ на ДГЭ*/ эффективная	20(12)/ 16(80)	20(24)*/ 15(79)	0	0,0000 3	14 (12)	14 (23)*	0*	0,0005	6(14)	6(26)	–	
ТЛТ в стационаре/ эффективная	12(7)/ 9(75)	11(13)*/ 8(80)	1(3)*/ 1(100)	0,004	9(8)	9 (15)*	0	0,028	3(7)	2(9)	1(5)	
Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,05 при сравнении ретроспективной и проспективной частей исследования												

Таблица П2 – Результаты инвазивной коронарной ангиографии при ОКС у больных БОКА

Показатели	2010–2016 гг.				2010–2015 гг.				2016 г.			
	ОКС, n (%)	ОКСспST, n (%)	ОКСбпST, n (%)	p	ОКС, n (%)	ОКСспST, n (%)	ОКСбпST, n (%)	p	ОКС, n (%)	ОКСспST, n (%)	ОКСбпST, n (%)	p
Количество больных	161(100)	83(52)	78(48)		117(100)	60(51)	57(49)		44(100)	23(52)	21(48)	
Стеноз менее 50%	38(24)	27(32)	11(14)		31(26)	22(35)	9(16)		7(16)	5(22)	2(10)	
Стеноз менее 30%	41(25)	18(21)	23(29)		29(25)	11(18)	18(33)		12(27)	7(30)	5(24)	
Интактные коронарные артерии	82(51)	40(47)	44(57)	0,21	57(49)	29(47)	28(51)	0,397	25(57)	11(48)	14(67)	0,213
Интактные коронарные артерии и замедление коронарного кровотока	39(24)	17(20)	22(28)	0,20	23(20)	11(18)	12(22)	0,64	16(36)	6(26)	10(48)	0,21
Замедление коронарного кровотока выявлено/ не выявлено	76(47)	33(39)*	43(57)*	0,018	48(41) **	21(34)	27(49) **	0,069	28(64) **	12(52)	16(76) **	0,09
Спазм коронарной артерии	6(4)	4(67)	2(33)	0,395	5(4)	3(5)	2(4)	0,557	1(2)	1(4)	0	0,523
Мышечный мостик	4(2)	0*	4(100)*	0,048	4(3)	0*	4(7)*	0,046	0	0	0	
Интрамуральный ход артерии	2(1)	1(1)	1(1)	0,21	1(1)	1(2)	0	0,53	1(2)	0	1(5)	0,477
Примечание: * – p<0,05 при сравнении ОКСспST и ОКСбпST; **– p<0,05 при сравнении ретроспективной и проспективной частей исследования												

Таблица ПЗ – Лабораторные показатели крови при ОКС у больных БОКА

Показатели	2010–2016 гг.				2010–2015 гг.				2016 г.			
	Все	ОКСспСТ	ОКСбпСТ	P	Всего	ОКСспСТ	ОКСбпСТ	P	Всего	ОКСспСТ	ОКСбпСТ	P
Количество больных, n (%)	161(100)	83(52)	78(48)			117(100)	60(51)		57(49)		44(100)	
Общий анализ крови												
Гемоглобин при поступлении, Me (Q1;Q3), г/л	144 (132;156)	143 (132;156)	145 (133;157)	0,68	146 (133;158)	143 (131;158)	148 (137;159)	0,385	143 (131;156)	144 (134;156)	141 (130;154)	0,572
Гемоглобин (<110 г/л), n(%)	8(5)	5(63)	3(37)	0,42	3(3)	3(100)	0	0,1	5(11)	2(9)	3	0,5
Эритроциты, Me (Q1;Q3), $\times 10^{12}/л$	4,8 (4,3;5,1)	4,8 (4,4;5,1)	4,8 (4,4;5,1)	0,753	4,7 (4,4;5,1)	4,7 (4,4;5)	4,8 (4,4;5,1)	0,552	4,9 (4,4;5,3)	4,8 (4,3;5,3)	4,9 (4,5;5,1)	0,777
Эритроцитоз, n(%)	33(21)	18(55)	15(45)	0,5	23(20)	12(52)	11(48)	0,5	10(2)	6(60)	4(40)	0,4
Мужчины, n(%) (>5,5 $\times 10^{12}/л$ )	11(7) <sup>a</sup>	7(64)	4(36)	0,3	8(7) <sup>a</sup>	6(75)	2(25)	0,2	3(7) <sup>a</sup>	1(33)	2(67)	0,5
Женщины, n(%) (>4,7 $\times 10^{12}/л$ )	22(14) <sup>a</sup>	11(50)	11(50)	0,4	15(13) <sup>a</sup>	6(40)	9(60)	0,2	7(16) <sup>a</sup>	5(71)	2(29)	0,2
Гематокрит, Me (Q1;Q3), %	42 (39;46)	42 (38;46)	43 (40;47)	0,593	43 (39;47)	42,3 (38;46)	43 (41;47)	0,272	42 (38;45)	42 (39;46)	41 (37;44)	0,488
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	238 (201;275)	240 (205;276)	236 (194;271)	0,295	232 (199;275)	235 (205;282)	230 (187;260)	0,185	247 (204;275)	247 (204;274)	246 (204;275)	0,869
Лейкоциты, Me (Q1;Q3), $\times 10^9/л$	8,6(7;11)	9,3 <sup>f</sup> (7,5;12,9)	8,2 <sup>f</sup> (6,6;10)	0,01	8,6 (6,9;11,4)	9,4* (7,5;13)	8,2* (6,5;10,4)	0,017	8,4 (7,2;10,3)	8,7 (7,2;11,4)	8,1 (7;9,5)	0,318
Биохимический анализ крови												
Креатинин, Me (Q1;Q3), мкмоль/л	90 (77;102)	89 (78;102)	90 (77;101)	0,642	90 (77;102)	90 (77;103)	91 (76;101)	0,507	88 (78;102)	86 (78;102)	89 (77;101)	0,906

Глюкоза, Ме (Q1;Q3), ммоль/л	6,9 (6;8)	7,2 (6;8,5)	6,5 (5,9;7,7)	0,066	6,9 (6;7,9)	6,9 (6,1;8,2)	6,5 (5,9;7,7)	0,161	7,1(5,9;8)	7,5 (5,8;9,1)	6,4 (5,9;7,3)	0,188
Общий холестерин, Ме (Q1;Q3), ммоль/л	4,8 (3,8;5,6)	4,7 (3,8;5,2)	5,2 (3,8;5,8)	0,065	5 (4,3;5,8)	4,8* (4,3;5,4)	5,4* (4,5;5,9)	0,029	4,3 (3,4;5,1)	4,5 (3,5;5)	4,2 (3,3;5,1)	0,99
Триглицериды, Ме (Q1;Q3), ммоль/л	1,5(1,1;2)	1,4 (1,1;2)	1,5 (1,2;2)	0,593	1,5 (1,1;2)	1,4 (1;2)	1,5 (1,2;2,3)	0,215	1,4 (1,1;2)	1,7 (1,2;2,1)	1,3 (1;1,9)	0,327
Вч-СРБ, Ме (Q1;Q3), мг/л	8,5 (5;32,5)	14 (6;45)	6 (5;29)	0,052	11,5 (5;43)	11,5 (5,5;33)	15,5 (5;46)	0,95	7 (5;31)	18 <sup>β</sup> (7;70)	6 <sup>β</sup> (5;7)	0,008
Вч-СРБ>10 мг/л, n(%)	43(42)	30(54)*	13(28)*	0,02	33(52)	21(60)*	10(34)*	0,04	12(32)	9(43)	3(18)	0,16
Коагулограмма												
Фибриноген, Ме (Q1;Q3), г/л	3,4 (2,8;4,4)	3,4 (2,8;4,5)	3,3 (2,8;4,1)	0,447	3,5 (2,9;4,4)	3,5 (2,8;4,4)	3,4 (2,9;4,2)	0,862	3,02 (2,6;4,3)	3,2 (2,7;5,1)	3 (2,6;3,6)	0,323
РФМК, Ме (Q1;Q3), мг%	5,5 (3,5;8,5)	6 (4;12)	5 (3,5;7,5)	0,120	6,5 (4,5;8,8)	6,5 (3,5;15)	6,5 (4,5;7,5)	0,953	4,8 (3,5;7,5)	5,5 <sup>β</sup> (4,3;9,5)	3,5 <sup>β</sup> (3;5)	0,019
МНО, Ме (Q1;Q3), отн. ед.	1,1 (1;1,23)	1,1 (1,02;1,3)	1,1 (1;1,2)	0,387	1,09 (1;1,25)	1,1 (0,98;1,4)	1,09 (1,01;1,2)	0,733	1,1 (1,04;1,2)	1,1 (1,1;1,2)	1,06 (0,98;1,1)	0,254
АЧТВ, Ме (Q1;Q3), с	39 (29,8;64,9)	44 (31;72)	38 (30;62)	0,188	39 (29;64,9)	51* (31;75)	34* (29;61)	0,036	39 (32;62)	37 (30;54)	43 (32;86)	0,250
Д-димер, n(%)	17(11)	8(9)	9(12)	0,569								
Примечание: * – p<0,05 при сравнении показателей при ОКСспST и ОКСбпST в 2010–2015 гг.; F – p<0,05 при сравнении показателей при ОКСспST и ОКСбпST в 2010–2016 гг.; β – p<0,05 при сравнении показателей при ОКСспST и ОКСбпST в 2016 г.; α – p <0,05 при сравнении встречаемости эритроцитоза у мужчин и у женщин в 2010–2016 гг., 2010–2015 гг.												

Таблица П4 – Лабораторные показатели крови при ИМБОКА в зависимости от фенотипа

Показатели	2010–2016 гг.			2010–2015 гг.			2016 г.		
	Все	ИМспСТ	ИМбпСТ	Всего	ИМспСТ	ИМбпСТ	Всего	ИМспСТ	ИМбпСТ
Количество больных, n (%)	94(100)	60(64)	34(36)	70 (74)	46(66)	24(34)	24(26)	14(58)	10 (42)
Общий анализ крови									
Гемоглобин при поступлении, Me (Q1;Q3), г/л	144 (130;157)	143 (132;157)	145 (129;157)	145 (129;157)	142 (129;157)	147 (133;155)	143 (132;160)	147 (136;156)	133 (128;164)
Гемоглобин (<110г/л), n(%)	5(5)	3(5)	2(6)	2(3)	2(4)	0	3(13)	1(7)	2(20)
Эритроциты, Me (Q1;Q3), $\times 10^{12}/л$	4,7 (4,35;5,2)	4,7 (4,4;5,3)	4,7 (4,3;5,1)	4,7 (4,4;5,1)	4,7 (4,4;5,1)	4,7 (4,4;5)	4,8 (4,2;5,4)	4,9 (4,5;5,3)	4,8 (4,05;5,4)
Эритроцитоз, n(%)	21(22)	14(23)	7(21)	15(21)	10(22)	5(21)	6(25)	4(29)	2(20)
Мужчины, n(%) (>5,5 $\times 10^{12}/л$ )	8(9)	6(10)	2(6)	6(9)	5(11)	1(4)	2(8)	1(7)	1(10)
Женщины, n(%) (>4,7 $\times 10^{12}/л$ )	13(13)	8(13)	5(15)	9(12)	5(11)	4(17)	1(4)	3(22)	1(10)
Гематокрит, Me (Q1;Q3), %	42,3 (37,7;46,3)	42,3 (38;46,3)	42,5 (37,7;46,3)	42,6 (37,7;46,2)	41,7 (37,7;46)	43 (38,8;46)	42 (37,7;47)	43,7 (40,4;47,9)	40,9 (35,3;46,6)
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	245 (207;280)	251 (207;284)	240 (210;274)	240 (206;285)	251 (206;287)	228 (196;267)	251 (223;274)	248 (211;271)	254 (241;280)
Лейкоциты, Me (Q1;Q3), $\times 10^9/л$	7,4 (6,3;8,2)	7,4 (6;8,6) <sup>β</sup>	7,5 (6,3;8,1) <sup>β</sup>	7,4 (6,3;8,3)	7,4 (6,4;8,6) <sup>ε</sup>	7,4 (6,2;8) <sup>ε</sup>	7,5 (5,8;8,2)	7,2 (5,6;7,9)	7,6 (6,3;8,2)
Биохимический анализ крови									
Повышение ферментов при поступлении, n(%)	54(57)	38(63)	16(47)	40(57)	28(61) <sup>ε</sup>	12(50) <sup>ε</sup>	14(58)	10(71)	4(40)
Через 24 ч, n(%)	32(34)	20(33)	12(35)	24(34)	17(37)	7(29)	8(33)	3(21)	5(50)

КФК, ЕД/л	363,5 (142;857)	518,5 (212,5;984) <sup>β</sup>	208 (102;408) <sup>β</sup>	358 (141;857)	674,5 (214;1037) <sup>£</sup>	186 (101,5;264) <sup>£</sup>	390 (188,5;716,5)	390 (208;521)	366,5 (169;870)
КФК-МВ, ЕД/л	40 (21;88)	51 (30;111) <sup>β</sup>	31 (17;45) <sup>β</sup>	39,5 (20;98)	55,5 <sup>£</sup> (27;111)	25,5 <sup>£</sup> (16;45,5)	41 (32,5;59)	45 (34;72)	37 (32,5;45)
Вч-тропонин, нг/мл	1,34 (0,12;4,93)	2,12 (0,53;7,26)	0,52 (0,07;2,05)	1,33 (0,16;4,93)	2,55 (0,54;7,5)	0,43 (0,07;2,62)	1,43 (0,05;4,87)	1,76 (0,05;6,69)	1,03 (0,12;2)
Креатинин, Ме (Q1;Q3), мкмоль/л	90,5 (78;105,6)	89 (79;106)	93 (77;101)	92,7 (79;106)	91,5 (79;109)	94,5 (78,5;102)	85,5 (75,5;96)	85,5 (78;95)	86 (72;97)
Глюкоза, Ме (Q1;Q3), ммоль/л	7,2 (6,1;8,4)	7,3 (6,1;8,6)	6,9 (6,1;8)	7 (6,3;8,3)	7,3 (6,3;8,4)	6,9 (6,1;8,2)	7,3 (5,8;8,5)	7,4 (5,6;9,1)	6,8 (5,9;8)
Общий холестерин, Ме (Q1;Q3), ммоль/л	4,8 (3,7;5,4)	4,8 (3,9;5,2)	5 (3,5;5,6)	4,8 (4,1;5,4)	4,8 (4,3;5,4)	5 (3,9;5,6)	4,6 (3,4;5,2)	4,6 (4,3;5)	4,3 (3,3;5,6)
Триглицериды, Ме (Q1;Q3), ммоль/л	1,47 (1,08;2)	1,4 (0,99;2,1)	1,5 (1,1;1,9)	1,4 (0,99;1,8)	1,4 (0,98;2,1)	1,5 (1,15;1,74)	1,7 (1,12;2)	1,7 (1,2;2)	1,8 (1,12;2)
Вч - СРБ,-1 Ме (Q1;Q3), мг/л	9(6;34)	9 (6;43)	6,5 (5,5;32)	15 (6;30)	9(5;23)	29,5 (6;46)	7 (6;34)	20 (6,5;88,5)	6 (5;7)
Коагулограмма									
Фибриноген,-1 Ме (Q1;Q3), г/л	3,34 (2,8;4,3)	3,3 (2,74;4,1)	3,5 (2,8;4,5)	3,4 (2,8;4,3)	3,32 (2,72;3,94)	3,5 (2,84;4,75)	3,14 (2,8;4,3)	3,14 (2,8;4,4)	3,3 (2,7;4,2)
РФМК,-2 Ме (Q1;Q3), мг%	8,5 (8,5;5;11)	8,5 (5,5;11)	7,8 (4,8;10,5)	9* (6,5;11)	9 (6,5;12)	10 (5;11)	5,8* (4,5;8,5)	5,5 (4,5;8,5)	6 (4;8)
МНО,-2 Ме (Q1;Q3), отн. ед.	1,03 (0,97;1,1)	1,04 (0,97;1,13)	1 (0,94;1,05)	1,02 (0,9;1,1)	1 (0,96;1,13)	0,97 (0,89;1,07)	1,04 (1,01;1,08)	1,05 (0,99;1,13)	1,03 (1,02;1,05)
АЧТВ,-1 Ме (Q1;Q3), с	43 (30,1;69)	46,7 (29,8;70,8)	40 (30,1;63,8)	48,8 (30,4;71,2)	52,1 (31,5;72)	40 (30;63,8)	35,7 (29,8;54,2)	33,6 (28,5;50,7)	41,6 (31;74,4)
Д-димер, п(%)	17(11)								
Примечание: β – p<0,05 при сравнении показателей у больных ИМспST и ИМбпST; £ – p<0,05 при сравнении показателей у больных ИМспST и ИМбпST в 2010–2015 гг.; * – p<0,05 при сравнении показателей у больных в ретроспективной и проспективной частях									

Таблица П5 – Лабораторные показатели крови при ИМБОКА и других причинах ОКС

Показатели	2010–2016 гг., N=161		2010–2015 гг., N=117		2016 г., N=44		
	ИМБОКА	Другие	ИМБОКА	Другие	ИМБОКА	Другие	Миокардит
Количество больных, n (%)	94(58)	67(42)	70 (60)	47(40)	24(54)	20(46)	10(23)
Общий анализ крови							
Гемоглобин при поступлении, Ме (Q1;Q3), г/л	144 (130;157)	145 (137;156)	145 (129;157)	148 (139;160)	143 (132;160)	144 (130;148,5)	145 (127;156)
Гемоглобин (<110 г/л), n(%)	5(5)	3(4)	2(3)	1(2)	3(13)	2(10)	2(20)
Эритроциты, Ме (Q1;Q3), $\times 10^{12}/л$	4,7 (4,35;5,2)	4,8 (4,4;5,1)	4,7 (4,4;5,1)	4,8 (4,3;5,08)	4,8 (4,2;5,4)	4,9 (4,5;5,2)	4,8 (4,5;5,1)
Эритроцитоз, n(%)	21(22)	12(18)	15(21)	8(17)	6(25)	4(20)	3(30)
Мужчины, n(%) (>5,5 $\times 10^{12}/л$ )	8(9)	3(4)	6(9)	2(4)	2(8)	1(5)	1(10)
Женщины, n(%) (>4,7 $\times 10^{12}/л$ )	13(13)	9(13)	9(12)	6(13)	1(4)	3(15)	2(20)
Гематокрит, Ме (Q1;Q3), %	42,3 (37,7;46,3)	42,5 (39,7;46,5)	42,6 (37,7;46,2)	43,2 (40,4;47,1)	42 (37,7;47)	41,3 (38,5;42,3)	41 (38;45)
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	245* (207;280)	224* (191;263)	240 (206;285)	223 (193;251)	251(223;274)	233 (189;282)	223(187;288)
Лейкоциты, Ме (Q1;Q3), $\times 10^9/л$	7,4 (6,3;8,2)	8,2 (6,8;10,8)	7,4 (6,3;8,3)	8,2 (6,5;10,8)	7,5 (5,8;8,2)	8 (7,2;10,5)	8,8 (7,2;13,3)
Биохимический анализ крови							
Повышение ферментов при поступлении, n(%)	54(57)*	18(27)*	40(57) <sup>π</sup>	9(19) <sup>π</sup>	14(58)	9(45)	7(70)
Через 24 ч, n(%)	32(34)*	12(18)*	24(34) <sup>π</sup>	5(11) <sup>π</sup>	8(33)	7(35)	3(30)
КФК, ЕД/л	363,5* (142;857)	175* (102;314)	358 <sup>π</sup> (141;857)	185 <sup>π</sup> (100;300)	390 (188,5;716,5)	172 (133;456)	225 (163;702)
КФК-МВ, ЕД/л	40* (21;88)	19(13;28)*	39,5 <sup>π</sup> (20;98)	18 <sup>π</sup> (13;24)	41 <sup>£</sup> (32,5;59)	24,5 <sup>£</sup> (18,5;36,5)	33 (14;87)

Вч-тропонин, нг/мл	1,34* (0,12;4,93)	0,16* (0,03;0,7)	1,33 <sup>π</sup> (0,16;4,93)	0,05 <sup>π</sup> (0,02;0,65)	1,43 (0,05;4,87)	0,23 (0,04;0,9)	0,4 (0,13;5,6)
Креатинин, Ме (Q1;Q3), мкмоль/л	90,5 (78;105,6)	90 (77;101)	92,7 (79;106)	89 (73;98)	85,5 (75,5;96)	90,5 (80;103)	89 (76;102)
Глюкоза, Ме (Q1;Q3), ммоль/л	7,2* (6,1;8,4)	6,6* (5,8;7,7)	7 <sup>π</sup> (6,3;8,3)	6,3 <sup>π</sup> (5,6;7,6)	7,3 (5,8;8,5)	7 (6,3;7,8)	7,4 (6,4;7,9)
Общий холестерин, Ме (Q1;Q3), ммоль/л	4,8 (3,7;5,4)	4,9 (3,8;5,7)	4,8 (4,1;5,4)	5,3 (4,5;5,9)	4,6 (3,4;5,2)	4,1 (3,5;4,9)	3,9 (3,6;5)
Триглицериды, Ме (Q1;Q3), ммоль/л	1,47 (1,08;2)	1,5 (1,2;2,3)	1,4 (0,99;1,8)	1,54 (1,26;2,33)	1,7 (1,12;2)	1,2 (0,98;1,8)	1,2 (1,05;1,6)
Вч - СРБ, -1 Ме (Q1;Q3), мг/л	9(6;34)	7 (5;25)	15(6;30)	6 (5;53)	7(6;34)	9,5 (5;17)	15 (12;18)
Коагулограмма							
Фибриноген, -1 Ме (Q1;Q3), г/л	3,34 (2,8;4,3)	3,4 (3;4,4)	3,4 (2,8;4,3)	3,6 (3,2;4,4)	3,14 (2,8;4,3)	2,98 (2,25;4,15)	2,9 (2,2;5,1)
РФМК, -2 Ме (Q1;Q3), мг%	8,5 (8,5;5;11)	7,5 (4,5;11)	9* (6,5;11)	8,5 (5,5;11)	5,8* (4,5;8,5)	5,5 (4;8,5)	6,3 (4,5;8,5)
МНО,-2 Ме (Q1;Q3), отн. ед.	1,03 (0,97;1,1)	1,04 (0,97;1,13)	1,02 (0,9;1,1)	1,03 (0,97;1,1)	1,04 (1,01;1,08)	1,05 (1,02;1,1)	1,07 (1,04;1,14)
АЧТВ,-1 Ме (Q1;Q3), с	43 (30;69)	37 (29;64)	49 (30;71)	34 (28;64)	36 (30;54)	42 (35;77)	40 (34;62)
Д-димер, п(%)	10(11)	7(10)	4(6)	3(6)	6(60)	4(20)	3(30)
Примечание: * – p<0,05 при сравнении лабораторных показателей при ИМБОКА и других причинах ОКС в 2010–2016 гг.; π – p<0,05 при сравнении лабораторных показателей при ИМБОКА и других причинах ОКС в 2010–2015 гг.; £ – p<0,05 при сравнении лабораторных показателей при ИМБОКА и других причинах ОКС в 2016 г.							

Таблица Пб – Результаты инвазивной коронарной ангиографии

Показатели	2010–2016 гг.					2010–2015 гг.					2016 г.				
	Все, n (%)	ОИМ, n (%)	НС, n (%)	Мио- кардит, n (%)	Другие, n (%)	Все, n (%)	ОИМ, n (%)	НС, n (%)	Мио- кардит, n (%)	Другие, n (%)	Все, n (%)	ОИМ, n (%)	НС, n (%)	Мио- кардит, n (%)	Другие, n (%)
Количество больных	161 (100)	94 (58)	27 (17)	15 (9)	27 (17)	117	70 (60)	21 (18)	5 (4)	21 (18)	44 (100)	24 (54)	6 (14)	10 (23)	4(9)
Стеноз менее 50%	38 (24)	28 (30)	3 (11)	2 (13)	5 (20)	31 (26)	23 (33)	3 (14)	1 (20)	4 (19)	12 (27)	5 (21)	0	3(30)	0
Стеноз менее 30%	41 (25)	24 (25)	8 (30)	4 (27)	5 (20)	29 (25)	18 (26)	5 (24)	1 (20)	5 (24)	7 (16)	6 (25)	3 (50)	1 (10)	1 (25)
Интактные коронарные артерии	82 (51)	42 (45)	16 (59)	9 (60)	15 (60)	57 (49)	29 (41)	13 (62)	3 (60)	12 (57)	25 (57)	13 (54)	3 (50)	6 (60)	3 (75)
Спазм коронарной артерии	6(4)	4(4)	1(4)	1(7)	0	5(4)	4(6)	1(5)	0	0	1(2)	0	0	1(10)	0
Замедление коронарного кровотока	76 (47)	44 (47)	16 (59)	5 (33)	11 (44)	48 (41)	27* (39)	11 (52)	1 (20)	9 (43)	28 (64)	17* (71)	5 (83)	4 (40)	2 (50)
Мышечный мостик	4(2)	3(3)	1(4)	0	0	4(3)	3(4)	1(5)	0	0	0	0	0	0	0
Интрамураль- ный ход артерии	2(1)	2(2)	0	0	0	1(1)	1(1)	0	0	0	1(2)	1(4)	0	0	0

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении данных при ИМБОКА в 2010–2015 гг. и 2016 г.

Таблица П7 – Результаты инвазивной коронарной ангиографии в 2010–2016 гг.

Показатели	Все, n (%)	ОИМ, n (%)	Другие, n (%)
Количество больных	161(100)	94(58)	67(42)
Стеноз менее 50%	38(24)	28(30)*	10(15)*
Стеноз менее 30%	41(25)	24(25)	17(25)
Интактные коронарные артерии	82(51)	42(45)	40(60)
Спазм коронарной артерии	6(4)	4(4)	2(3)
Замедление коронарного кровотока	76(47)	44(47)	32(48)
Мышечный мостик	4(2)	3(3)	1(1)
Интрамуральный ход артерии	2(1)	2(2)	0
Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении данных при ОИМ и других причинах ОКС в 2010–2016 гг.			

Таблица П8 – Сопутствующие заболевания при ОКСспСТ и ОКСбпСТ

Показатели	2010–2016 гг.			2010–2015 гг.			2016 г.		
	ОКС, n(%)	ОКСспСТ, n(%)	ОКСбпСТ, n(%)	ОКС, n(%)	ОКСспСТ, n(%)	ОКСбпСТ, n(%)	ОКС, n(%)	ОКСспСТ, n(%)	ОКСбпСТ, n(%)
Количество больных	161(100)	83(52)	78(48)	117(100)	60(51)	57(49)	44(100)	23(52)	21(48)
Злоупотребление алкоголем	18(11%)	10(12)	8(11)	14(12)	8(12)	6(11)	4(9)	2(9)	2(9)
Употребление алкоголя до госпитализации	12(7%)	7(8)	5(7)	8(7)	5(8)	3(5)	4(9)	2(9)	2(9)
Наркомания	1(0,06)	1(1)	0	0	0	0	1(2)	1(4)	0
Употребление анаболических препаратов	1(0,6)	1(1)	0	0*	0	0	1(2)*	1(4)	0
Заболевания ЩЖ	22(14%)	9(11)	13(17)	18(15)	7(11)	11(2)	4(9)	2(9)	2(10)
Подагра	4(2)	1(1)	3(4)	4(3)	1(2)	3(5)	0	0	0
Заболевания почек	15(9%)	7(8)	8(11)	14(12)	6(10)	8(15)	1(2)	1(4)	0
ВРВНК	20(12%)	9(11)	11(14)	13(11)	7(11)	6(11)	7(16)	2(9)	5(24)
ТЭЛА в анамнезе	1(0,6)	0	1(1)	1(0,9)	0	1(2)	0	0	0
Кровотечения в анамнезе	4(2,5)	1(1)	3(4)	2(2)	0	2(4)	2(5)	1(4)	1(5)
Хронический геморрой	7(4)	4(5)	3(4)	5(4)	2(3)	3(5)	2(5)	2(9)	0
Остеохондроз	36(22)	18(21)	18(24)	23(20)	13(21)	10(18)	13(30)	5(22)	8(38)
Хроническая анемия	4(2)	2(2)	2(3)	2(2)	2(3)	0	2(5)	0	2(10)
Заболевания органов дыхания – 41(25%)									
ХОБЛ	10(6)	6(7)	4(5)	6(5)	5(8)	1(2)	4(9)	1(4)	3(14)
Туберкулез	1(0,6)	0	1(1)	1(0,8)	0	1(2)	0	0	0
Бронхит хронический	20(12)	12(14)	8(11)	12(10)	7(11) <sup>Ω</sup>	5(9) <sup>∞</sup>	8(18)	5(22) <sup>Ω</sup>	3(14) <sup>∞</sup>
Бронхиальная астма	10(6)	2(2) <sup>‡</sup>	8(11) <sup>‡</sup>	6(5)*	0 <sup>μΩ</sup>	6(11) <sup>μ∞</sup>	4(9)*	2(9) <sup>Ω</sup>	2(10) <sup>∞</sup>
Заболевания ЖКТ – 96(60%)									
Гастрит	67(42)	31(36)	36(47)	40(34)*	19(31)	21(38)	27(61)*	12(52)	15(71)
Дуоденит	44(27)	17(20) <sup>‡</sup>	27(36) <sup>‡</sup>	24(21)*	9(15)	15(27)	20(45)*	8(35)	12(57)
ЯБЖ	10(6)	3(4)	7(9)	7(6)	2(3)	5(9)	3(7)	1(4)	2(10)
ЯБ ДПК	17(11)	11(13)	6(8)	10(9)	8(13)	2(4) <sup>∞</sup>	7(16)	3(13)	4(19) <sup>∞</sup>
ГПОД	8(5)	3(4)	5(7)	1(0,8)*	0 <sup>Ω</sup>	1(2) <sup>∞</sup>	7(16)*	3(13) <sup>Ω</sup>	4(19) <sup>∞</sup>
ЖКК	3(2)	1(1)	2(3)	1(0,8)	0	1(2)	2(5)	1(4)	1(5)
Панкреатит	5(3)	1(1)	4(5)	3(3)	1(2)	2(4)	2(5)	0	2(10)

ЖКБ	16(10)	6(7)	10(13)	11(9)	3(5)	8(15)	5(11)	3(13)	2(10)
ГЭРБ	4(2)	1(1)	3(4)	3(3)	0	3(5)	1(2)	1(4)	0
Химический ожог пищевода	1(0,6)	0	1(1)	0	0	0	1(2)	0	1(5)
Инфекционные заболевания – 40(25%)									
Гепатит С	10(6)	5(6)	5(6)	5(4)	2(3)	3(5)	5(11)	3(13)	2(10)
Гепатит В	3(2)	1(1)	2(3)	3(3)	1(1)	2(4)	0	0	0
ВИЧ-инфекция	1(0,6)	1(1)	0	0	0	0	1(2)	1(4)	0
Сифилис	3(2)	3(4)	0	2(2)	2(3)	0	1(2)	1(4)	0
Герпетическая инфекция	13(8)	8(9)	5(7)	1(0,8)	0 <sup>Ω</sup>	1(2) <sup>∞</sup>	12(27)	8(35) <sup>Ω</sup>	4(19) <sup>∞</sup>
Ангины	6(4)	6(7) <sup>£</sup>	0 <sup>£</sup>	1(0,8)	1(2) <sup>Ω</sup>	0	5(11)	5(22) <sup>£Ω</sup>	0 <sup>£</sup>
ОРВИ	4(2)	3(4)	1(1)	2(2)	2(3)	0	2(5)	1(4)	1(5)
Новообразования – 28(17%)									
Рак почки	1(0,6)	0	1(1)	1(0,8)	0	1(2)	0	0	0
Миома матки	8(5)	4(5)	4(5)	4(3)	1(2)	3(5)	4(9)	3(13)	1(5)
Рак шейки матки	1(0,6)	1(1)	0	0	0	0	1(2)	1(4)	0
Киста яичника	1(0,6)	0	1(1)	1(0,8)	0	1(2)	0	0	0
Рак легких	1(0,6)	1(1)	0	0	0	0	1(2)	1(4)	0
Рак мочевого пузыря	2(1)	1(1)	1(1)	1(0,8)	0	1(2)	1(2)	1(4)	0
ДГПЖ	8(5)	3(4)	5(7)	6(5)	3(5)	3(5)	2(5)	0	2(10)
Полип сигмовидной кишки	2(1)	2(2)	0	1(0,8)	1(2)	0	1(2)	1(4)	0
Полип пищевода	1(0,6)	0	1(1)	1(0,8)	0	1(2)	0	0	0
Рак сигмовидной кишки	2(1)	1(1)	1(1)	1(0,8)	0	1(2)	1(2)	1(4)	0
Доброкачественное образование костей таза	1(0,6)	0	1(1)	1(0,8)	0	1(2)	0	0	0
Доброкачественное образование нижней челюсти	1(0,6)	0	1(1)	0	0	0	1(2)	0	1(5)
Профессиональная вредность – 4(2%)									
Радиация	1(0,6)	1(1)	0	1(0,8)	1(2)	0	0	0	0
Вредные пары	2(1)	0	2(3)	2(2)	0	2(4)	0	0	0
СВЧ-излучение	1(0,6)	0	1(1)	0*	0	0 <sup>∞</sup>	1(2)*	0	1(5) <sup>∞</sup>
Примечание: £ – p<0,05 при сравнении больных ОКСспST и ОКСбпST в 2010–2016 гг.; * – p<0,05 при сравнении больных в 2010–2015 гг. и 2016 г.; € – p<0,05 при сравнении больных ОКСспST и ОКСбпST в 2016 г.; Ω – p<0,05 при сравнении больных ОКСспST в 2010–2015 гг. и 2016 г.; ∞ – p<0,05 при сравнении больных ОКСбпST в 2010–2015 гг. и 2016 г.; μ – p<0,05 при сравнении больных ОКСспST и ОКСбпST в 2010–2015 гг.									

Таблица П9 – Сопутствующие заболевания при ИМБОКА в зависимости от фенотипа

Показатели	2010–2016 гг.			2010–2015 гг.			2016 г.		
	ИМБОКА, n(%)	ИМспСТ, n(%)	ИМбпСТ, n(%)	ИМБОКА, n(%)	ИМспСТ, n(%)	ИМбпСТ, n(%)	ИМБОКА, n(%)	ИМспСТ, n(%)	ИМбпСТ, n(%)
Количество больных	94(100)	60(64)	34(36)	70 (74)	46(66)	24(34)	24(26)	14(58)	10 (42)
Злоупотребление алкоголем	9(10)	5(8)	4(12)	5(7)	3(7)	2(8)	4(17)	2(14)	2(20)
Употребление алкоголя до госпитализации	5(5)	3(5)	2(6)	3(4)	2(4)	1(4)	2(8)	1(7)	1(10)
Употребление анаболических препаратов	1(1)	1(2)	0	0*	0 <sup>Ω</sup>	0	1(4)*	1(7) <sup>Ω</sup>	0
Заболевания ЩЖ	15(16)	8(13)	7(21)	11(16)	6(13)	5(21)	4(17)	2(14)	2(20)
Подагра	2(2)	1(2)	1(3)	2(3)	1(2)	1(4)	0	0	0
Заболевания почек	10(11)	6(10)	4(12)	9(13)	5(11)	4(17)	1(4)	1(7)	0
ВРВНК	13(14)	7(12)	6(18)	9(13)	6(13)	3(13)	4(17)	1(7)	3(30)
ТЭЛА в анамнезе	1(1)	0	1(3)	1(1)	0	1(4)	0	0	0
Кровотечения в анамнезе	2(2)	0	2(6)	2(3)	0	2(8)	0	0	0
Хронический геморрой	5(5)	2(3)	3(9)	4(6)	1(2)	3(13)	1(4)	1(7)	0
Остеохондроз	23(24)	12(20)	11(32)	15(21)	10(22)	5(21) <sup>∞</sup>	8(33)	2(14)	6(60) <sup>∞</sup>
Хроническая анемия	3(3)	2(3)	1(3)	2(3)	2(4)	0	1(4)	0	1(10)
Заболевания органов дыхания									
ХОБЛ	6(6)	5(8)	1(3)	5(7)	4(9)	1(4)	1(4)	1(7)	0
Бронхит хронический	14(15)	9(15)	5(15)	8(11)*	5(11) <sup>Ω</sup>	3(13)	6(25)*	4(29) <sup>Ω</sup>	2(20)
Бронхиальная астма	4(4)	1(2)	3(9)	1(1)*	0 <sup>μΩ</sup>	1(4) <sup>μ∞</sup>	3(13)*	1(7) <sup>Ω</sup>	2(20) <sup>∞</sup>
Заболевания ЖКТ									
Гастрит	35(37)	21(35)	14(41)	19(27)*	12(26) <sup>Ω</sup>	7(29)	16(67)*	9(64) <sup>Ω</sup>	7(70)
Дуоденит	22(23)	11(18)	11(32)	12(17)*	6(13)	6(25)	10(42)*	5(36) <sup>ε</sup>	5(50) <sup>ε</sup>
ЯБЖ	6(6)	3(5)	3(9)	5(7)	2(4)	3(13)	1(4)	1(7)	0
ЯБ ДПК	12(13)	8(13)	4(12)	9(13)	7(15)	2(8)	3(13)	1(7)	2(20)
ГПОД	3(3)	0 <sup>‡</sup>	3(9) <sup>‡</sup>	0*	0	0 <sup>∞</sup>	3(13)*	0	3(30) <sup>∞</sup>
ЖКК	2(2)	1(2)	1(3)	1(1)	0	1(4)	1(4)	1(7)	0

ЖКБ	11(12)	6(10)	5(15)	7(10)	3(7)	4(17)	4(17)	3(21)	1(10)
ГЭРБ	3(3)	1(2)	2(6)	2(3)	0	2(8)	1(4)	1(7)	0
Химический ожог пищевода	1(1)	0	1(3)	0	0	0	1(4)	0	1(10)
Инфекционные заболевания									
Гепатит С	6(6)	4(7)	2(6)	3(4)	2(4)	1(4)	3(13)	2(14)	1(10)
Гепатит В	2(2)	1(2)	1(3)	2(3)	1(2)	1(4)	0	0	0
Сифилис	2(2)	2(3)	0	1(1)	1(2)	0	1(4)	1(7)	0
Герпетическая инфекция	7(7)	4(7)	3(9)	0*	0	0 <sup>∞</sup>	7(29)*	4(29)	3(30) <sup>∞</sup>
Ангины	4(4)	4(7)	0	0*	0	0	4(17)*	4(29)	0
ОРВИ	1(1)	1(2)	0	1(1)	1(2)	0	0	0	0
Новообразования									
Рак почки	1(1)	0	1(3)	1(1)	0	1(4)	0	0	0
Миома матки	3(3)	0 <sup>‡</sup>	3(9) <sup>‡</sup>	2(3)	0	2(8)	1(4)	0	1(10)
Рак шейки матки	1(1)	1(2)	0	0	0	0	1(4)	1(7)	0
Рак легких	1(1)	1(2)	0	0*	0	0	1(4)*		
ДГПЖ	5(5)	3(5)	2(6)	5(7)	3(7)	2(8)	0	0	0
Полип сигмовидной кишки	2(2)	2(3)	0	1(1)	1(2)	0	1(4)	1(7)	0
Доброкачественное образование костей таза	1(1)	0	1(3)	1(1)	0	1(4)	0	0	0
Профессиональная вредность									
Радиация	1(1)	1(2)	0	1(1)	1(2)	0	0	0	0
Примечание: £ – p<0,05 при сравнении больных ИМспСТ и ИМбпСТ в 2010–2016 гг.; * – p<0,05 при сравнении больных в 2010–2015 гг. и 2016 г.; € – p<0,05 при сравнении больных ИМспСТ и ИМбпСТ в 2016 г.; Ω – p<0,05 при сравнении больных ИМспСТ в 2010–2015 гг. и 2016 г.; ∞ – p<0,05 при сравнении ИМбпСТ в 2010–2015 гг. и 2016 г.; μ – p<0,05 при сравнении больных ИМспСТ и ИМбпСТ в 2010–2015 гг.									

Таблица П10 – Сопутствующие заболевания при ИМБОКА и других причинах ОКС БОКА

Показатели	2010–2016 гг.		2010–2015 гг.		2016 г.	
	ИМБОКА, n(%)	Другие, n(%)	ИМБОКА, n(%)	Другие, n(%)	ИМБОКА, n(%)	Другие, n(%)
Всего больных	94(58)	67(42)	70 (60)	47(40)	24(54)	20(46)
Злоупотребление алкоголем	9(10)	3(4)	5(7)	3(6)	2(14)	0
Употребление алкоголя до госпитализации	5(5)	7(10)	3(4)	5(11)	1(7)	2(10)
Наркомания	0	1(1)	0	0	0	1(5)
Употребление анаболических препаратов	1(1)	0	0	0	1(7)	0
Заболевания ЩЖ	15(16)	7(10)	11(16)	7(15)	2(14)	0
Подагра	2(2)	2(3)	2(3)	2(4)	0	0
Заболевания почек	10(11)	5(7)	9(13)	5(11)	1(7)	0
ВРВНК	13(14)	7(10)	9(13)	4(9)	1(7)	3(15)
ТЭЛА в анамнезе	1(1)	0	1(1)	0	0	0
Кровотечения в анамнезе	2(2)	2(3)	2(3)	0	0	2(10)
Хронический геморрой	5(5)	2(3)	4(6)	1(2)	1(7)	1(5)
Остеохондроз	23(24)	13(19)	15(21)	8(17)	2(14)	5(25)
Хроническая анемия	3(3)	1(1)	2(3)	0	0	1(5)
Заболевания органов дыхания						
ХОБЛ	6(6)	4(6)	5(7)	1(2)	1(7)	3(15)
Туберкулез	0	1(1)	0	1(2)	0	0
Бронхит хронический	14(15)	6(9)	8(11)	4(9) <sup>∞</sup>	4(29)	2(10) <sup>∞</sup>
Бронхиальная астма	4(4)	6(9)	1(1)	5(11)	1(7)	1(5)
Заболевания ЖКТ						
Гастрит	35(37)	32(48)	19(27)	21(45)	9(64)	11(55)
Дуоденит	22(23)	22(33)	12(17)	12(26)	5(36)	10(50)
ЯБЖ	6(6)	4(6)	5(7)	2(4)	1(7)	2(10)
ЯБ ДПК	12(13)	5(7)	9(13) <sup>μ</sup>	1(2) <sup>μ∞</sup>	1(7)	4(20) <sup>∞</sup>

ГПОД	3(3)	5(7)	0	1(2) <sup>∞</sup>	0	4(20) <sup>∞</sup>
ЖКК	2(2)	1(1)	1(1)	0	1(7)	1(5)
Панкреатит	0 <sup>‡</sup>	5(7) <sup>‡</sup>	0	3(6)	0	2(10)
ЖКБ	11(12)	5(7)	7(10)	4(9)	3(21)	1(5)
ГЭРБ	3(3)	1(1)	2(3)	1(2)	1(7)	0
Химический ожог пищевода	1(1)	0	0	0	0	0
Инфекционные заболевания						
Гепатит С	6(6)	4(6)	3(4)	2(4)	2(14)	2(10)
Гепатит В	2(2)	1(1)	2(3)	1(2)	0	0
ВИЧ-инфекция	0	1(1)	0	0	0	1(5)
Сифилис	2(2)	1(1)	1(1)	1(2)	1(7)	0
Герпетическая инфекция	7(7)	6(9)	0	1(2) <sup>∞</sup>	4(29)	5(25) <sup>∞</sup>
Ангины	4(4)	2(3)	0	1(2)	4(29)	1(5)
ОРВИ	1(1)	3(4)	1(1)	1(2)	0	2(10)
Новообразования						
Рак почки	1(1)	0	1(1)	0	0	0
Миома матки	3(3)	5(7)	2(3)	2(4)	0	3(15)
Рак шейки матки	1(1)	0	0	0	1(7)	0
Киста яичника	0	1(1)	0	1(2)	0	0
Рак легких	1(1)	0	0	0	1(7)	0
Рак мочевого пузыря	0	2(3)	0	1(2)	0	1(5)
ДГПЖ	5(5)	3(4)	5(7)	1(2)	0	2(10)
Полип сигмовидной кишки	2(2)	0	1(1)	0	1(7)	0
Полип пищевода	0	1(1)	0	1(2)	0	0
Рак сигмовидной кишки	0	2(3)	0	1(2)	0	1(5)
Доброкачественное образование костей таза	1(1)	0	1(1)	0	0	0
Доброкачественное образование нижней челюсти	0	1(1)	0	0	0	1(5)

Профессиональная вредность						
Радиация	1(1)	0	1(1)	0	0	0
Вредные пары	0	2(3)	0	2(4)	0	0
СВЧ-излучение	0	1(1)	0	0 <sup>∞</sup>	0	1(5) <sup>∞</sup>
Примечание: £ – p<0,05 при сравнении больных в 2010–2016 гг.; * – p<0,05 при сравнении больных в 2010–2015 гг. и 2016 г.; μ – p<0,05 при сравнении больных в 2010–2015 гг.; ∞ – p<0,05 при сравнении больных с другими причинами ОКС в 2010–2015 гг. и 2016 г.						