

Фомина Ольга Анатольевна

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

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Якушин Сергей Степанович**

Официальные оппоненты:

Гиляров Михаил Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы, заместитель главного врача по терапевтической помощи

Гордеев Иван Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1 имени академика П.Е. Лукомского лечебного факультета

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021г. в «__» часов на заседании диссертационного совета 99.2.078.02, созданного на базе ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России по адресу: 390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, д. 34) и на сайте www.rzgmu.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2021г.

Ученый секретарь
объединенного диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

Н.Д. Мжаванадзе

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Одним из наиболее социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний на сегодняшний день является инфаркт миокарда (ИМ), который характеризуется снижением качества жизни населения, высокой смертностью и значительными расходами со стороны государства, как на прямые затраты системы здравоохранения, так и не прямые потери в экономике, обусловленные снижением производительности труда [Оганов Р.Г., 2011; M. Virtanen et al., 2017]. По данным федеральной службы государственной статистики отмечается тенденция к росту заболеваемости населения острым ИМ, так в 2017 году зарегистрировано 158,6 тысяч случаев ИМ, в 2018 году данный показатель увеличился до 161,3 тысяч случаев [Статистический сборник Росстат, 2019].

Благодаря широкому внедрению в медицинскую практику рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ишемической болезни сердца появились данные, согласно которым ИМ может развиваться при неизмененных коронарных артериях (КА) или их нестенозирующем поражении (стеноз менее 50%) [Beltrame J.F., 2013].

Впервые официальное понятие «ИМ без обструктивного поражения КА» (ИМБОКА) было принято Европейским обществом кардиологов в 2017 году и нашло свое отображение в рекомендациях по ведению пациентов при остром коронарном синдроме (ОКС) с подъемом сегмента ST [ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation, 2017].

Согласно данным мета-анализа распространенность ИМБОКА составляет от 1% до 14%; госпитальная летальность в среднем составляет 1,1%, в течение 12 месяцев – 3,5% [Pasupathy S. et al., 2015].

Однако, в современной доступной литературе не имеется достаточного количества обобщенных данных о клинических особенностях, результатах инструментальных и лабораторных методов исследования пациентов с

ИМБОКА, в том числе и о состоянии эндотелиальной функции. Учитывая отсутствие научно обоснованной базы для разработки клинических рекомендаций, в медицинском сообществе до настоящего времени нет четкого консенсуса по ведению пациентов с ИМБОКА. Представляется актуальным изучение вопроса о приверженности к лечению пациентов с ИМБОКА и сопоставление с комплаентностью у пациентов с ИМ при обструктивном поражении КА (ИМОКА). Особенный интерес представляет вопрос о сравнении 12 месячного прогноза пациентов с ИМ при необструктивном и обструктивном поражении КА после реваскуляризации миокарда.

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

Цель исследования

Изучить клинические особенности, лекарственную терапию, приверженность к лечению и прогноз у больных с ИМБОКА.

Задачи исследования

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

Научная новизна работы

В выполненной работе на основании исследования:

1. Определено, что клинические характеристики больных с ИМБОКА не имеют существенных различий с ИМОКА, за исключением более частой встречаемости передней-боковой и неуточненной локализации некроза миокарда, а также более низких уровней лейкоцитов, общего холестерина (ХС),

ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и высокочувствительного тропонина у пациентов с необструктивным поражением КА.

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

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

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

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

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

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

Теоретическая значимость работы

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

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

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

Практическая значимость работы

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

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

Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о сопоставимом неблагоприятном прогнозе пациентов с ИМБОКА и ИМОКА после реваскуляризации миокарда. Следует отметить, что все умершие пациенты с ИМБОКА по результатам коронароангиографии имели признаки необструктивного атеросклеротического поражения КА. Среди пациентов с

неизменными КА летальных случаев зарегистрировано не было, однако, в 3,1% случаев имел место неблагоприятный исход – ККТ. При этом частота назначения антиагрегантной терапии (ААТ) прогрессивно снижалась по мере уменьшения выраженности атеросклеротического поражения КА, что диктует необходимость назначения ДААТ, статинов и других групп лекарственных препаратов, улучшающих прогноз, пациентам с ИМБОКА.

Все вышеперечисленное обуславливает пути совершенствования тактики ведения пациентов с ИМБОКА на стационарном и амбулаторно-поликлинических этапах, а именно: рассмотрение назначения пациентам всех групп препаратов, улучшающих прогноз (ДААТ, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/сартаны, а также БАБ) пациентам с ИМБОКА, не имеющим противопоказаний к их назначению.

Степень достоверности результатов

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

Основные положения, выносимые на защиту

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

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

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

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

5. У пациентов с ИМБОКА и ИМОКА, подвергнутых реваскуляризации миокарда, имеет место схожий неблагоприятный 12-месячный прогноз по показателям летальности и частоты достижения ККТ (повторный нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, летальность).

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

Внедрение результатов

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

Апробация работы

Основные результаты работы были представлены на: 64-й Межрегиональной научно-практической онлайн конференции Российского научного медицинского общества терапевтов в Рязани (2020); Ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, посвященной 70-летию основания вуза на Рязанской земле (2020); на XXVIII Российском

национальном конгрессе-онлайн «Человек и лекарство», где было занято I место в конкурсе научных работ молодых ученых по специальности «Кардиология».

Объем и структура диссертации

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

В структуру работы включены 21 рисунок и 42 таблицы.

Публикации

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

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

В исследование включено 206 пациентов в возрасте 18 лет и старше, поступившие с диагнозом ИМ с подъемом/без подъема сегмента ST по скорой медицинской помощи из г. Рязани или направленные из первичных сосудистых центров Рязанской области в период с 01.01.2016г по 01.09.2019г.

Диагноз установлен на основании Четвертого универсального определения ИМ [K. Thygesen et al., 2019]. Всем пациентам при поступлении проведена коронароангиография методом Селдингера через лучевой или бедренный доступ, по результатам которой выделены 2 группы пациентов.

Критерием включения пациентов в I группу (ИМБОКА) были данные коронароангиографии, при которой выявлялось сужение КА до 50% или отсутствие стеноза: в 67 (65%) случаях данных за атеросклеротическое поражение коронарного русла не обнаружено, у 36 больных (35%) выявлен стеноз КА до 50%. Пациенты II группы (ИМОКА) имели обструктивное поражение КА (стеноз $\geq 50\%$) и в 100% случаев им было выполнено эндопротезирование инфаркт-связанной КА. Пациенты II группы подбирались методом копи-пара по отношению к I группе по основным клинико-демографическим признакам (табл.1).

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика больных с ИМБОКА и ИМОКА

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

Примечание: ИМпST – ИМ с подъемом сегмента ST; ИМбпST – ИМ без подъема сегмента ST.

Уровень статистической значимости (p), во всех случаях $> 0,05$

Информация о возрасте и поле пациентов, основном заболевании и его осложнениях, результатах проведенных обследований, назначенной

медикаментозной терапии во время стационарного лечения и рекомендуемой при выписке были получены из медицинских карт пациентов и внесены в разработанную «Карту больного, включенного в исследование». После чего данные вносились в электронную базу и конвертировалась в таблицы программы Microsoft Excel.

Исследование состояло из трех последовательных этапов, которые представлены на рисунке 1.

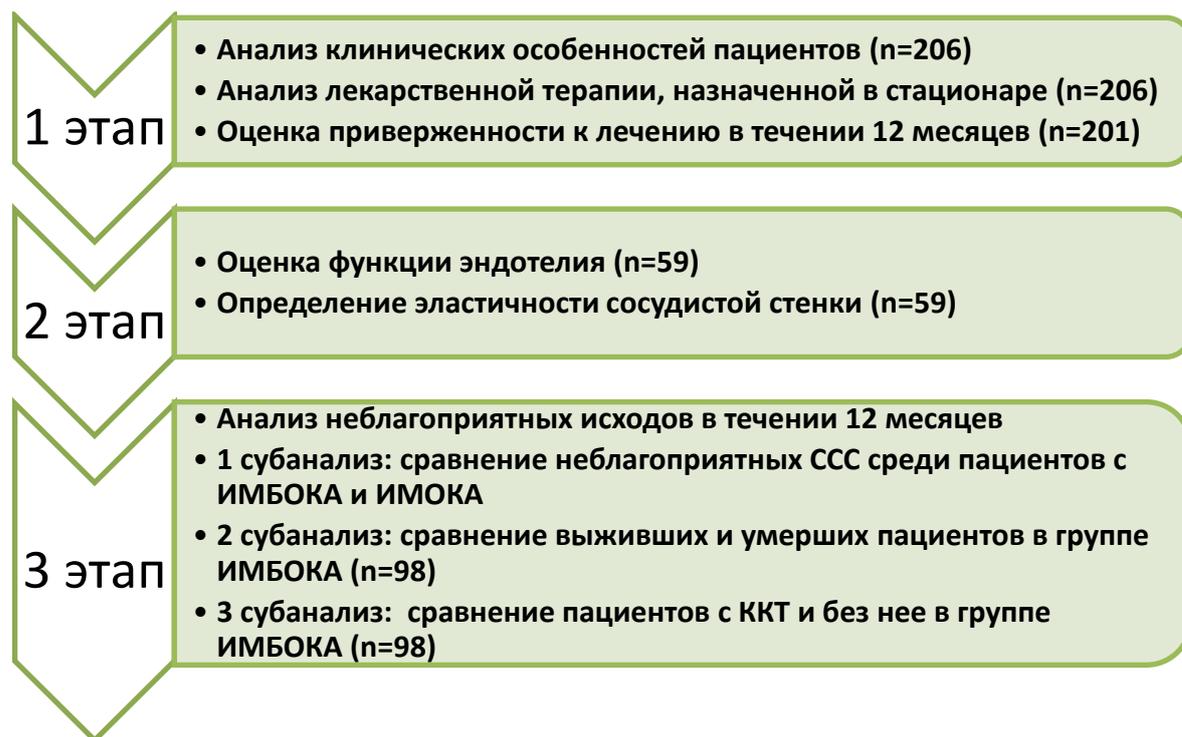


Рисунок 1 – Схема исследования

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

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

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

На третьем этапе нашего исследования проведен анализ неблагоприятных исходов у пациентов двух групп в течение года после перенесенного ИМ. Проведен анализ частоты встречаемости внутригоспитальной летальности, летальности от всех причин в течение 12 месяцев и ККТ, включающей в себя следующие показатели: летальность, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт.

Статистическая обработка данных осуществлялась посредством пакета программ IBM SPSS Statistics 10.0. Основополагающими были методы описательной статистики. Анализ распределения признака проводился с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка и Лиллиефорса. При сравнении двух несвязанных групп по качественному признаку p оценивался по показателю хи-квадрата Пирсона с использованием построения таблиц сопряженности. При сравнительном анализе двух

независимых групп по количественным показателям, в случае распределения их отличного от нормального, p оценивался посредством теста Манна-Уитни. Статистически значимыми различия считались при значениях $p < 0,05$. Частота развития ССС в течение всего периода наблюдения анализирована методом Каплана-Мейера с использованием цензурированных показателей. Для анализа неблагоприятных исходов использовалась регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса. Признаки, по которым были определены статистически значимые различия между исследуемыми группами пациентов, первоначально включались в однофакторный регрессионный анализ, в дальнейшем – многофакторный. В случае подтверждения влияния фактора на время исхода, для него рассчитывался относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ).

Клиническая характеристика пациентов с ИМБОКА

По результатам нашего исследования медиана возраста пациентов с ИМБОКА составила 58,7 лет (48,6; 67,6). Из 103 пациентов с ИМБОКА, преобладающими являются лица мужского пола – 58 (56,3 %).

При анализе клинических особенностей больных I и II групп обращает на себя внимание высокая встречаемость типичной ангинозной боли, причем в группе ИМБОКА ангинозная боль имела место у 94 (91,3%) пациентов, что не имеет статистически значимых различий с группой ИМОКА, где на боли в сердце предъявляли жалобы 96 пациентов (93,2 %) ($p=0,40$). Одышка, в сравниваемых группах встречалась также с одинаковой частотой: у 21 (20,4 %) и 22 (21,4 %) пациентов соответственно ($p=0,86$). В группе ИМБОКА при поступлении жалобы на сердцебиение имели место у 15 (14,6 %) пациентов против 8 (7,8 %) в группе с обструктивным поражением КА, что также не имеет значимых различий ($p=0,18$).

При сравнительном анализе других показателей, полученных при объективном осмотре и оценивающих клиническое состояние пациентов, обращает на себя внимание одинаковая частота встречаемости признаков острой левожелудочковой недостаточности у пациентов I и II групп ($p>0,05$) и

правожелудочковой недостаточности (отеки нижних конечностей, увеличение размеров печени) ($p=0,78$).

Медиана систолического артериального давления с верхним и нижним квартилями в группе ИМБОКА составляет 140,0 (120,0; 158,0) мм.рт.ст., что статистически значимо не отличается от группы ИМОКА: 140,0 (125,0; 160,0) мм.рт.ст. ($p=0,52$); различий по медиане диастолического артериального давления в сравниваемых группах не получено: 80,0 (75,0; 90,0) мм.рт.ст. против 80,0 (80,0; 90,0) мм.рт.ст. соответственно ($p=0,15$). По значениям частоты сердечных сокращений и частоты дыхательных движений у пациентов I и II групп значимых различий также не выявлено ($p=0,16$; $p=0,07$).

В группе ИМБОКА при поступлении большей части пациентов - 56 (54,4 %) был установлен диагноз ИМ с подъемом сегмента ST и меньшей – ИМ без подъема сегмента ST: 47 (45,6 %).

При сравнительном анализе локализации ИМ по электрокардиографическим критериям получены следующие результаты: в группе ИМБОКА статистически значимо чаще выявлялась локализация ИМ по передней - боковой стенке левого желудочка (ЛЖ): у 13 (12,6 %) пациентов в сопоставлении с 4 (3,9 %) пациентами при обструктивном поражении КА ($p=0,02$) и реже определялась локализация ИМ по нижней стенке ЛЖ в сравнении со II группой: 25 (24,5 %) и 40 (38,9 %) соответственно ($p=0,02$). Следует отметить, что у больных I группы значимо чаще встречалась неуточненная локализация ИМ, верифицированного по динамике уровня тропонина крови: у 7 (6,8 %) пациентов против 1 (1,0 %) во II группе ($p=0,03$). По другим локализациям различия не выявлены ($p>0,05$).

Сравнение данных, полученных при эхокардиографическом исследовании стандартными методами определения зон акинезии, гипокинезии, диастолической дисфункции, фракции выброса, измерений объемных параметров камер сердца межгрупповых различий не выявило.

Основные показатели эхокардиографического исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Данные эхокардиографического исследования в изучаемых группах.

Параметры	ИМБОКА (n = 100)	ИМОКА (n = 103)	p
ФВ ЛЖ, %	58 (52; 62)	59 (49,5; 63)	0,82
КДР ЛЖ, см	5,4 (5,1; 5,6)	5,3 (4,9; 5,7)	0,51
КСР ЛЖ, см	3,7 (3,7; 4)	3,6 (3,6; 4,1)	0,55
Размер левого предсердия, см	3,9 (3,6; 4,3)	3,9 (3,6; 4,3)	0,73
Наличие зон гипокинезии, n (%)	65 (63,1)	56 (54,4)	0,20
Наличие зон акинезии, n (%)	16 (15,5)	24 (23,3)	0,20
Диастолическая дисфункция, n (%)	63 (61,1)	75 (72,8)	0,08

Примечание: ФВ – фракция выброса; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер.

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

Результаты сравнительного анализа лабораторных показателей у пациентов двух групп представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Сравнение лабораторных показателей обеих групп

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

Примечание: АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ЛПВП - липопротеины высокой плотности; ТГ – триглицериды.

По результатам окклюзионной пробы у больных с ИМБОКА значения индекса окклюзии по амплитуде (ИОА) менее 2,0 (свидетельствуют о наличии ЭД на уровне мелких резистивных артерий и артериол) регистрировались значительно реже, чем среди пациентов с ИМОКА (p=0,04). При оценке

количественного показателя ИОА у пациентов обеих групп средние значения оказались ниже нормы, однако ИОА в группе ИМБОКА был выше ($p=0,02$). При сравнении функционального состояния эндотелия на уровне артерий среднего калибра нарушения выявлены в обеих сравниваемых группах. Анализ величины показателя сдвига фаз между каналами показал уменьшение ее значений (<10 мс) у пациентов с ИМ, независимо от степени поражения КА атеросклеротическим процессом ($p=0,50$). По частоте встречаемости ЭД на уровне артерий среднего калибра статистически значимых различий в группе ИМБОКА и ИМОКА не получено ($p=0,64$). При проведении контурного анализа пульсовой волны - $AIp75$ оценивался как основной показатель эластичности сосудистой стенки. В исследуемых группах $AIp75$ имел средние положительные значения (что свидетельствует о снижении эластических свойств и увеличении жесткости сосудистой стенки) без статистически значимых различий ($p=0,06$). В группе ИМБОКА снижение эластичности сосудистой стенки встречалось значимо реже, чем при ИМОКА, где повышенная жесткость сосудистой стенки имела место в 100 % случаев ($p=0,03$).

Анализ назначенного на стационарном этапе медикаментозного лечения

При анализе назначенных в стационаре основных групп лекарственных препаратов, с учетом противопоказаний к их назначению, статистически значимая разница наблюдалась в большей частоте назначения тикагрелора, ацетилсалициловой кислоты и двойной антиагрегантной терапии в группе пациентов с инфарктом миокарда при обструктивном поражении коронарных артерий (табл.4).

Таблица 4 – Частота назначения основных групп лекарственных препаратов с учетом противопоказаний к их назначению

Группа препаратов	ИМБОКА	ИМОКА	p
Тромболитики, n (%)	19 (33,9) n=56	19 (34,5) n=55	0,95
БАБ, n (%)	81 (87,1) n=93	83 (85,6) n=97	0,70
ИАПФ / сартаны, n (%)	84 (84,0) n=100	92 (90,2) n=102	0,19
Статины, n (%)	97 (96,0) n=101	101(100,0) n=101	0,06
АСК, n (%)	92 (90,1) n=102	102 (100,0) n=102	<0,01
Ингибитор P2Y ₁₂ рецепторов:	88 (86,2) n=102	102 (100,0) n=102	<0,01
Клопидогрел, n (%)	85 (83,3) n=102	76 (74,5) n=102	0,12
Тикагрелор, n (%)	3 (2,9) n=102	26 (25,5) n=102	<0,01
ДААТ, n (%)	83 (81,3) n=102	102 (100) n=102	<0,01
ОАК, назначенные по поводу ФП	8 (66,7) n=12	5 (50,0) n=10	0,36

Примечание: ОАК – оральные антикоагулянты; ФП – фибрилляция предсердий.

При анализе назначения ААТ обращает на себя внимание увеличение частоты назначения ААТ, как в виде монотерапии, так и ДААТ по мере прогрессирования поражения КА атеросклеротическим процессом (табл. 5).

Таблица 5 – Анализ ААТ в зависимости от степени поражения КА атеросклеротическим процессом

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

Сравнительный анализ частоты назначения других групп лекарственных препаратов проведен без учета противопоказаний к их назначению. Пациентам с ИМБОКА статистически значимо чаще назначались АК дигидропиридинового ряда: 24 (23,3 %) против 3 (2,9 %) пациентов группы ИМОКА (p<0,01). По частоте назначения недигидропиридиновых АК,

диуретиков, антагонистов альдостероновых рецепторов, пролонгированных нитратов статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Сравнительный анализ приверженности к лечению у выписанных пациентов

При сравнительном анализе приверженности к лечению в течении 12 месяцев после перенесенного ИМ, полученные результаты свидетельствуют о более низкой приверженности к приему БАБ, АСК, клопидогрела и ДААТ у пациентов с ИМБОКА в сопоставлении с ИМОКА. При анализе приверженности к приему других групп лекарственных препаратов, среди пациентов двух групп статистически значимой разницы не получено (табл. 6).

Таблица 6 – Приверженность к лечению среди выписанных пациентов

Лекарственный препарат	ИМБОКА, n=95		ИМОКА, n=98		p
	Назначено при выписке ¹ , n (%)	Прием в течении 12 месяцев ² , n (%)	Назначено при выписке ³ , n (%)	Прием в течение 12 месяцев ⁴ , n (%)	
БАБ	74 (77,9)	58 (78,4)	81 (82,7)	74 (91,4)	0,04
ИАПФ/сартан	78 (82,1)	63 (80,8)	89 (90,8)	81 (91,0)	0,09
Статины	91 (95,8)	76 (83,5)	97 (99,0)	89 (91,8)	0,10
АСК	84 (88,4)	69 (82,1)	98 (100,0)	91 (92,9)	0,04
Ингибиторы P2Y12 рецепторов:	80 (84,2)	54 (67,5)	98 (100)	90 (91,8)	<0,01
Клопидогрел	77 (81,1)	51 (66,2)	74 (75,5)	71 (95,9)	<0,01
Тикагрелор	3 (3,1)	3 (100,0)	24 (24,5)	19 (79,2)	0,53
ДААТ	75 (78,9)	49 (65,3)	98 (100)	90 (91,8)	<0,01
ОАК при ФП	8 из 12 (66,7)	7 (87,5)	4 из 9 (44,4)	3 (75,0)	0,58
ОАК	12 (12,6)	9 (75,0)	4 (4,1)	3 (75,0)	0,73
ДАК	23 (24,2)	7 (30,4)	3 (3,1)	2 (66,7)	0,27
НДАК	5 (5,3)	3 (60,0)	4 (4,1)	3 (75,0)	0,56
Диуретики	17 (17,9)	6 (35,3)	10 (10,2)	7 (70,0)	0,09
ААР	6 (3,6)	3 (50,0)	10 (10,2)	7 (70,0)	0,39

Примечания: ААР – антагонисты альдостероновых рецепторов; ДАК – дигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов; НДГ – недигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов; ОАК – оральные антикоагулянты; ФП – фибрилляция предсердий.

Сравнительный анализ неблагоприятных ССС у пациентов с ИМБОКА и ИМОКА

За время госпитализации умерло сопоставимое количество пациентов в двух исследуемых группах: 3 больных с ИМБОКА и 5 - с ИМОКА ($p=0,36$). Внутригоспитальная летальность составила 2,9% и 4,9% соответственно.

Полнота годового наблюдения составила 97,6%. В течение 12 месяцев умерло 13 пациентов: 5 в группе ИМБОКА, 8 - во II группе ($p=0,31$). Однолетняя выживаемость составила 94,9 % и 92,2 % соответственно.

В течение 12 месяцев ККТ зарегистрирована у 7 (7,1 %) пациентов с ИМБОКА против 11 (10,7 %) больных второй группы, что также не имело статистически значимых различий ($p=0,53$).

Исходы у пациентов с ИМБОКА при неизмененных КА и стенозе до 50%

В ходе нашего исследования установлено, что у пациентов в группе ИМБОКА с неизмененными КА ($n=64$) годовая выживаемость составила 100%, что значимо выше, чем у пациентов, имеющих признаки необструктивного атеросклеротического поражения КА ($n=34$) – 85,3% ($p=0,04$). ККТ при неизмененных КА также имеет место значимо реже, чем у пациентов с признаками необструктивного атеросклеротического поражения КА: 2 (3,1%) пациента против 5 (14,7%) ($p=0,047$).

Сравнительная характеристика выживших и умерших пациентов в группе ИМБОКА. Факторы, оказывающие влияние на выживаемость

Умершие ($n=93$) и выжившие пациенты ($n=5$) статистически значимо отличались по возрасту. Так, медиана возраста выживших больных составила 58,4 (66,9; 58,4) года, умерших – 78,9 (76,5; 79,7) года ($p=0,01$). Умершие пациенты значимо чаще предъявляли жалобы на одышку в покое при поступлении, чем выжившие: 4 (80%) против 17 (18,3%) ($p=0,01$). У 2 (40,0%) умерших пациентов отмечались признаки острой левожелудочковой недостаточности (Killip II-IV), среди выживших пациентов значимо реже – у 4 (4,3%) ($p=0,03$). Все умершие пациенты с ИМБОКА – 5 (100%) имели признаки

необструктивного атеросклеротического поражения КА (стеноз <50%), в то же время среди выживших пациентов только 29 (31,2%) ($p=0,004$). В группе умерших пациентов по сравнению с выжившими определен более высокий уровень ХС липопротеинов высокой плотности: 1,5 (1,2; 1,5) ммоль/л против 1,1 (1,0;1,3) ммоль/л, соответственно ($p=0,03$).

При проведении многофакторного анализа определено значимое влияние на летальность возраста пациентов: ОР 1,12; 95 % ДИ 1,03 - 1,21; $p=0,01$ и жалоб на одышку при поступлении, как проявление острой левожелудочковой недостаточности: ОР 0,06; 95 % ДИ 0,01 - 0,56; $p=0,01$.

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

Сравнительная характеристика пациентов с благоприятным прогнозом и пациентов с зарегистрированной ККТ в группе ИМБОКА.

Факторы, оказывающие влияние на исход

Пациенты с благоприятным прогнозом и зарегистрированной ККТ имели значимые различия по возрасту: 58,2 (48,3; 67,0) года, против 76,5 (63,0; 79,3) соответственно ($p=0,01$). У пациентов с неблагоприятным прогнозом в сопоставлении с пациентами без ККТ значимо чаще на электрокардиограмме регистрировалась фибрилляция предсердий: 3 (42,9 %) против 9 (9,9 %) ($p=0,03$), данные пациенты чаще предъявляли жалобы на одышку в покое: 4 (57,1 %) и 17 (18,7 %) соответственно ($p=0,04$), имели более высокий уровень КФК-МВ: 124,0 (86,0;334,5) е/л против 59,0 (24,8;100,5) е/л в сопоставимой группе ($p=0,04$) и меньший уровень гемоглобина: 126,0 (120,0; 130,5) г/л, чем пациенты с благоприятным прогнозом: 142,0 (131,5; 152,5) г/л ($p=0,01$).

При проведении многофакторного анализа определено значимое влияние на неблагоприятный прогноз возраста пациентов: ОР 1,09; 95% ДИ 1,02 - 1,16; $p=0,02$ и уровня КФК-МВ: ОР 1,004; 95% ДИ 1,001 - 1,006; $p=0,01$.

Методом подбора был установлен возраст, при котором увеличивается риск развития ККТ у пациентов с ИМБОКА и составил 69 лет ($p=0,02$) ОР 5,94;

95% ДИ (1,45; 24,20). Методом подбора, установлен уровень КФК-МВ, при котором увеличивается риск развития неблагоприятных ССС и составил 84 е/л ($p=0,04$) ОР 4,92; 95% ДИ (1,01; 24,04).

ВЫВОДЫ

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

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

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

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

необструктивного атеросклеротического поражения КА по частоте встречаемости неблагоприятных исходов: летальности и ККТ.

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных с ИМБОКА, при отсутствии клинических рекомендаций по ведению пациентов с данной формой ИМ и, установленном в нашем исследовании неблагоприятном 12-месячном прогнозе, необходимо руководствоваться клиническими рекомендациями Министерства Здравоохранения (2020г) по ведению пациентов при ОКС с подъемом/без подъема сегмента ST по назначению всех групп препаратов, улучшающих прогноз (ДААТ, статины, ИАПФ/сартаны, БАБ) [Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации, 2020; Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации, 2020].

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

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Аксентьев, С.Б. Особенности лекарственной терапии больных с необструктивным поражением коронарных артерий (myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA)) / С.Б. Аксентьев, **О.А. Фомина**, С.С. Якушин. - Текст (визуальный) : непосредственный // Российский национальный конгресс кардиологов (Екатеринбург, 24-26 сентября 2019 г.).- Екатеринбург, 2019.- С. 601.

2. **Фомина, О.А.** Лекарственная терапия больных при необструктивном поражении коронарных артерий (MYOCARDIAL INFARCTION WITH NONOBSTRUCTIVE

CORONARY ARTERIES (MINOCA)) / О.А. Фомина. - Текст (визуальный) : непосредственный // Вектор развития высоких медицинских технологий на госпитальном этапе оказания скорой и неотложной медицинской помощи: материалы научно-практической конференции (Рязань, 18-19 апреля 2019г.).- Рязань, 2019.- С. 134-135.

3. **Фомина, О.А.** Особенности лекарственной терапии пациентов с инфарктом миокарда при необструктивном поражении коронарных артерий (myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA)) / О.А. Фомина, Л.П. Калинина. - Текст (визуальный) : непосредственный // XIV Национальный конгресс терапевтов (20-22 ноября 2019 г.).- Москва, 2019.- С. 99.

4. Якушин, С.С. Инфаркт миокарда при необструктивном поражении коронарных артерий (myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA)): есть ли особенности в лекарственной терапии?» / С.С. Якушин, **О.А. Фомина**, С.Б. Аксентьев. - Текст (визуальный) : непосредственный // VII Международный образовательный форум «Российские дни сердца».- Санкт-Петербург, 2019.- С. 130.

5. **Фомина, О.А.** Годичный прогноз и приверженность медикаментозной терапии при различных формах инфаркта миокарда / О.А. Фомина. - Текст (визуальный) : непосредственный // Материалы ежегодной научной конференции РязГМУ им. акад. И.П. Павлова, посвященной 70-летию основания ВУЗа на Рязанской земле. - Рязань, 2020.- С.47-49.

6. **Фомина, О.А.** Особенности клинического течения и анти тромботической терапии пациентов с инфарктом миокарда при необструктивном поражении коронарных артерий (MINOCA) / О.А. Фомина, С.С. Якушин, С.Б. Аксентьев. - Текст (визуальный) : непосредственный // Российский национальный конгресс кардиологов (Казань, 29 сентября-1 октября 2020 г.).- Казань, 2020.- С. 660.

7. **Фомина, О.А.** Оценка функции эндотелия, эластичности сосудистой стенки и их влияние на годовой прогноз у больных с инфарктом миокарда при необструктивном поражении коронарных артерий / О.А. Фомина, С.С. Якушин. - Текст (визуальный) : непосредственный // **Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.**- 2020.- Т.28, №4. - С. 488-496.

8. **Фомина, О.А.** Больной после перенесенного инфаркта миокарда при необструктивном и обструктивном поражении коронарных артерий: приверженность к лечению и отдаленный прогноз / О.А. Фомина, К.Г. Переверзева, С.С. Якушин. - Текст (визуальный) : непосредственный // **Профилактическая медицина.** - 2021. - Т.24, №7. - С. 72-78. <https://doi.org/10.17116/profmed20212407172>

9. **Фомина, О.А.** Особенности состояния артериальной стенки у пациентов с инфарктом миокарда при необструктивном поражении коронарных артерий (MINOCA) / О.А. Фомина. - Текст (визуальный) : непосредственный //

VIII Международный образовательный форум «Российские дни сердца» (22-24 апреля 2021 г.).- Санкт-Петербург, 2021.- С. 270.

10. **Фомина, О.А.** Сравнительная оценка клинического течения, медикаментозной терапии и исходов при инфаркте миокарда без обструктивного или с обструктивным поражением коронарных артерий / О.А. Фомина, С.С. Якушин. - Текст (визуальный) : непосредственный // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии.**- 2021.- Т.17,№1.- С.56-61. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-02-11>

11. **Фомина, О.А.** Факторы, определяющие неблагоприятный прогноз при инфаркте миокарда с необструктивным поражением коронарных артерий / О.А. Фомина. - Текст (визуальный) : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2021.- Т. 20, 1S.- С.1-118.- (Содерж.журн.: материалы XXVIII Российского Национального конгресса «Человек и лекарство».- М., 2021.- С. 89 doi:10.15829/1728-8800-2021-1S

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААТ – антиагрегантная терапия

АК – антагонисты кальциевых каналов

АСК – ацетилсалициловая кислота

БАБ – бета-адреноблокатор

ДААТ – двойная антиагрегантная терапия

ДИ – доверительный интервал

ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИМ – инфаркт миокарда

ИМБОКА – инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий

ИМОКА – инфаркт миокарда с обструктивным поражением коронарных артерий

ИОА – индекс окклюзии по амплитуде

КА – коронарные артерии

ККТ – комбинированная конечная точка

КФК-МВ – креатинфосфокиназа фракция МВ

ЛЖ – левый желудочек

ЛПНП - липопротеины низкой плотности

ОКС – острый коронарный синдром

ОР – отношение рисков

ССС – сердечно-сосудистые события

ХС – холестерин

ЭД – эндотелиальная дисфункция