

На правах рукописи

**Мотова Анна Вадимовна**

**ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ  
МИОКАРДА 2-ГО ТИПА**

3.1.20. Кардиология

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Кемерово – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор Каретникова Виктория Николаевна

**Официальные оппоненты:**

**Кореннова Ольга Юрьевна** – доктор медицинских наук, профессор, Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Клинический кардиологический диспансер», главный врач

**Карпунина Наталья Сергеевна** – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии и кардиологии, профессор кафедры

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 24.1.175.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» по адресу: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и на сайте [www.kemcardio.ru](http://www.kemcardio.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_\_ года

**Ученый секретарь**

диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Трубникова Ольга Александровна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Во всем мире [Ibanez B., 2018] и в Российской Федерации сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности населения – 47 % всех случаев смерти. Лидирующую позицию в структуре причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС), в частности инфаркт миокарда (ИМ) [Карпов Ю. А., 2015]. Согласно четвертому универсальному определению ИМ (УОИМ) выделяют пять его типов [Thygesen K., 2018]. Если подходы к диагностике и тактике лечения при ИМ 1-го, 4-го и 5-го типов определены достаточно четко, то в отношении ИМ 2 типа до настоящего времени остается много нерешенных вопросов, касающихся его диагностики, критериев постановки диагноза и, особенно, лечебной тактики. В последние годы с внедрением в клиническую практику определения высокочувствительного тропонина, научный интерес к проблеме ИМ 2 типа резко возрос, однако данные о его частоте скудны и весьма переменчивы. Так, согласно исследованиям, опубликованным в зарубежных источниках, частота ИМ 2 типа колеблется от 1,6 % до 36,6 % всех случаев ИМ [Saaby L., 2014; Aroga S., 2018]. По прогнозам распространенность ИМ 2 типа будет увеличиваться, актуализируя его проблемы. При этом следует отметить, что основная доказательная база по ИМ сформирована, в первую очередь для ИМ 1 типа (ИМ 2 типа, как правило, являлся критерием исключения из клинических исследований), поэтому остается открытым вопрос о возможности экстраполяция существующих алгоритмов ведения пациентов с ИМ 1 типа на случаи ИМ 2 типа. Ранее проведенные исследования свидетельствуют о наличии сложностей прижизненной дифференциальной диагностики 1 и 2 типа ИМ [Аверков О. В., 2018]. Так, до настоящего времени не получено убедительных данных о том, что подходы по снижению риска неблагоприятных исходов у пациентов с ИМ 1 типа (такие как коронарная реваскуляризация, двойная антитромбоцитарная терапия, высокие дозы статинов,  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)) имеют схожие благоприятные эффекты и для пациентов с ИМ 2 типа. Обобщая вышесказанное, следует отметить, что своевременная диагностика, уточнение типа ИМ по УОИМ представляет собой не только научный интерес, но и практическую необходимость.

## **Степень научной разработанности темы исследования**

Значительный вклад в изучение ИМ 2 типа внесли Pearce L. A., Murakami M. M. (2011), Alpert J. S., Thygesen K. A. (2014), Saaby L., Svenstrup Poulsen T. (2014), Sandoval Y., Smith S. W. (2014), Smilowitz N., Weiss M. C. (2014), Stein G. Y., Herscovici G. (2014), Szymański F. M., Karpiński G., Płatek A. E. (2014), Baron T., Hambraeus K. (2015), Collinson P., Lindahl B. (2015), Желнов В. В. (2016), Жарский С. Л. (2016), Mariathas M. (2017), Chapman A. R. (2018), Аверков О. В. (2019), Барбараш О. Л. (2019), Бойцов С. А. (2019), Raphael C. E. (2021), McCarthy C. P. (2021). В своих работах авторы показали разрозненность данных о частоте выявления ИМ 2 типа, наличие различных триггеров развития данного типа ИМ, сложности диагностики и дальнейшей тактики ведения пациентов, особенности показателей смертности, а также ее причин после перенесенного ИМ 2 типа.

## **Цель исследования**

Определить частоту выявления и характеризовать фенотип пациентов с инфарктом миокарда 2 типа с оценкой годового постинфарктного периода.

## **Задачи исследования**

1. Оценить частоту выявления инфаркта миокарда 2 типа у пациентов, поступивших с клиникой острого коронарного синдрома (с подъемом и без подъема сегмента ST на электрокардиограмме) с обоснованием диагностического подхода.
2. Определить фенотипические (демографические, клиничко-анамнестические, электрокардиографические) особенности пациентов с инфарктом миокарда 2 типа.
3. Определить факторы, потенциально провоцирующие ишемический дисбаланс с развитием инфаркта миокарда 2 типа.
4. Характеризовать годовой период после перенесенного инфаркта миокарда 2 типа в сравнительном аспекте с инфарктом миокарда 1 типа с оценкой комплаентности пациентов врачебным рекомендациям.
5. Разработать модель, включающую совокупность наиболее значимых факторов, связанных с риском развития инфаркта миокарда 2 типа, а также его неблагоприятным течением на годовом этапе.

## **Научная новизна исследования**

Установлена фенотипическая разнородность пациентов с ИМ 2 типа, большая часть которых представлена ИМ без обструкции коронарных артерий

(72,7 % случаев), несмотря на преобладание варианта ИМ с подъемом сегмента ST (в 59,1 % случаев).

Впервые установлено преимущественное соответствие пациентов с ИМ 2 типа низкому риску по шкале GRACE 2.0 и SYNTAX Score при сопоставимом с ИМ 1 типа неблагоприятном течении годового постинфарктного периода, включая частоту летальных исходов.

Впервые в качестве факторов, ассоциированных с развитием ИМ 2 типа определено наличие ожирения ( $ИМТ \geq 35 \text{ кг/м}^2$ ), фибрилляции предсердий (ФП) на фоне Killip I, анемии (в течение года до индексного ИМ), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Впервые установлена недолжная комплаентность пациентов врачевным рекомендациям, включая прекращение наблюдения у врача, полное или частичное прекращение медикаментозной терапии пациентами с ИМ 2 типа в течение года наблюдения.

Впервые установлено повышение риска неблагоприятного течения заболевания при отсутствии приема  $\beta$ -адреноблокатора в течение года после ИМ 2 типа.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты диссертационного исследования позволяют расширить теоретические представления о факторах риска ИМ 2 типа, клинико-анамнестических паттернах его развития. Определение оптимальной тактики ведения пациентов с ИМ 2 типа на госпитальном и амбулаторном этапах, с учетом разработанных диагностического и прогностического алгоритмов, определяет практическую значимость проведенного исследования.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой диссертационного исследования стали труды отечественных и зарубежных авторов в области изучения ИМ 1 и 2 типов.

Настоящее исследование включало 2 этапа: ретроспективный и проспективный. В ходе исследования были использованы клинические, инструментальные и лабораторные методы обследования пациентов. Достоверность результатов исследования подтверждена методами математической статистики.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Пациенты с инфарктом миокарда 2 типа характеризуются фенотипической разнородностью, с преобладанием лиц с инфарктом миокарда

без обструкции коронарных артерий (ИМБОКА), с низким риском неблагоприятного исхода по шкале GRACE 2,0 и SYNTAX Score.

2. Пациенты с инфарктом миокарда 1 и 2 типа сопоставимы по частоте неблагоприятных исходов, включая летальные, в течение года после коронарного события.

3. Значимыми условиями развития инфаркта миокарда 2 типа явились ожирение ( $\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$ ), ФП на фоне Killip I, анемия (в течение года до индексного инфаркта миокарда), ХОБЛ; фактором неблагоприятного течения годового периода после инфаркта миокарда 2 типа – отсутствие приема  $\beta$ -адреноблокатора.

### **Степень достоверности результатов исследования**

Достоверность исследования подтверждена достаточной выборкой пациентов (I этап – 153 пациента, II этап – 204 пациента). Для расчета необходимого размера выборки был использован онлайн-калькулятор <https://www.questionstar.ru/statiy/calculator-razmera-viborki>. Рассчитан размер изучаемой выборки с учетом доверительной вероятности точности результатов 95 %. Статистический анализ результатов проведен с помощью программного обеспечения Statistica 10.0. компании StatSoft. Inc (США).

### **Апробация результатов диссертации**

Результаты диссертационного исследования представлены на X межрегиональной научно-практической сессии молодых ученых Кузбасса «Наука-практике» по проблемам сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, 2020), «Российском национальном конгрессе кардиологов» (Санкт-Петербург, 2021), XII Всероссийской научно-практической сессии молодых ученых «Наука-практике» по проблемам сердечно-сосудистых заболеваний и междисциплинарным направлениям в медицине и биологии, посвященной 300-летию Российской академии наук (Кемерово, 2022), LXXXIII научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины–2022» (Санкт-Петербург, 2022), «Российском национальном конгрессе кардиологов» (Казань, 2022).

### **Внедрение результатов диссертации в практику**

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и Государственного бюджетного

учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша», а также в образовательный процесс на кафедре кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 4 статьи – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных материалов диссертационных исследований, из которых 3 статьи в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, изданы одни методические рекомендации, 5 работ являются материалами научных конференций.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа представлена на 120 страницах машинописного текста, иллюстрирована 16 таблицами и 5 рисунками, включает введение, 4 главы (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственного исследования, обсуждение), заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы: 27 источников отечественной литературы и 80 – зарубежной литературы.

### **Личный вклад автора**

Подготовка литературного обзора, разработка дизайна исследования, сбор материала I этапа исследования, составление базы данных, статистическая обработка и анализ результатов исследования, написание глав диссертации и статей по теме диссертации выполнены лично автором. Сбор материала II этапа исследования проведены автором совместно с аспирантом ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России Бабичук А. В. и аспирантом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Олейник И. Р.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

Исследование, включающее 2 этапа (ретроспективный и проспективный), проведено на базе ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. С 2019 по 2020 годы был осуществлен набор материала и анализ случаев выявления ИМ 2 типа среди пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом и без подъема сегмента ST, поступивших в ГБУЗ «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша». Протокол диссертационного исследования был одобрен комитетом по этике и доказательности медицинских научных исследований ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 238/к от 13.11.2019).

**I ЭТАП.** В ретроспективной части исследования выполнен анализ историй болезни пациентов с верифицированным диагнозом ИМ согласно Четвертому УОИМ.

**Критерии включения в ретроспективную часть исследования:** диагноз ОКС при поступлении с последующим подтвержденным диагнозом ИМ, возраст пациентов старше 18 лет.

**Критерии исключения:** тяжелые сопутствующие патологии, влияющие на ближайший прогноз или являющиеся альтернативой диагнозу инфаркта миокарда (тяжелая онкопатология, диссекция аорты и др.).

Общая выборка I этапа исследования составила 153 пациента, медиана (Me) возраста – 62,0 [56,0; 69,0] года: 113 (73,9 %) мужчин, Me возраста 60,0 [54,0; 68,0] лет; 40 (26,1 %) женщин, Me возраста 67,0 [60,5; 72,0] лет.

**II ЭТАП.** Проспективная часть исследования была проведена в период с февраля по апрель 2020 г. с целью определения частоты выявления пациентов с ИМ 2 типа с оценкой клиничко-anamнестических особенностей и определения их прогностического значения в реальной клинической практике.

**Критерии включения:** согласие пациента на участие в исследовании; диагноз ОКС при поступлении с последующим подтвержденным диагнозом ИМ в госпитальном периоде согласно Четвертому УОИМ; возраст пациентов старше 18 лет.

**Критерии исключения:** отсутствие согласия пациента на участие в исследовании; наличие противопоказаний к проведению коронароангиографии (КАГ).



Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

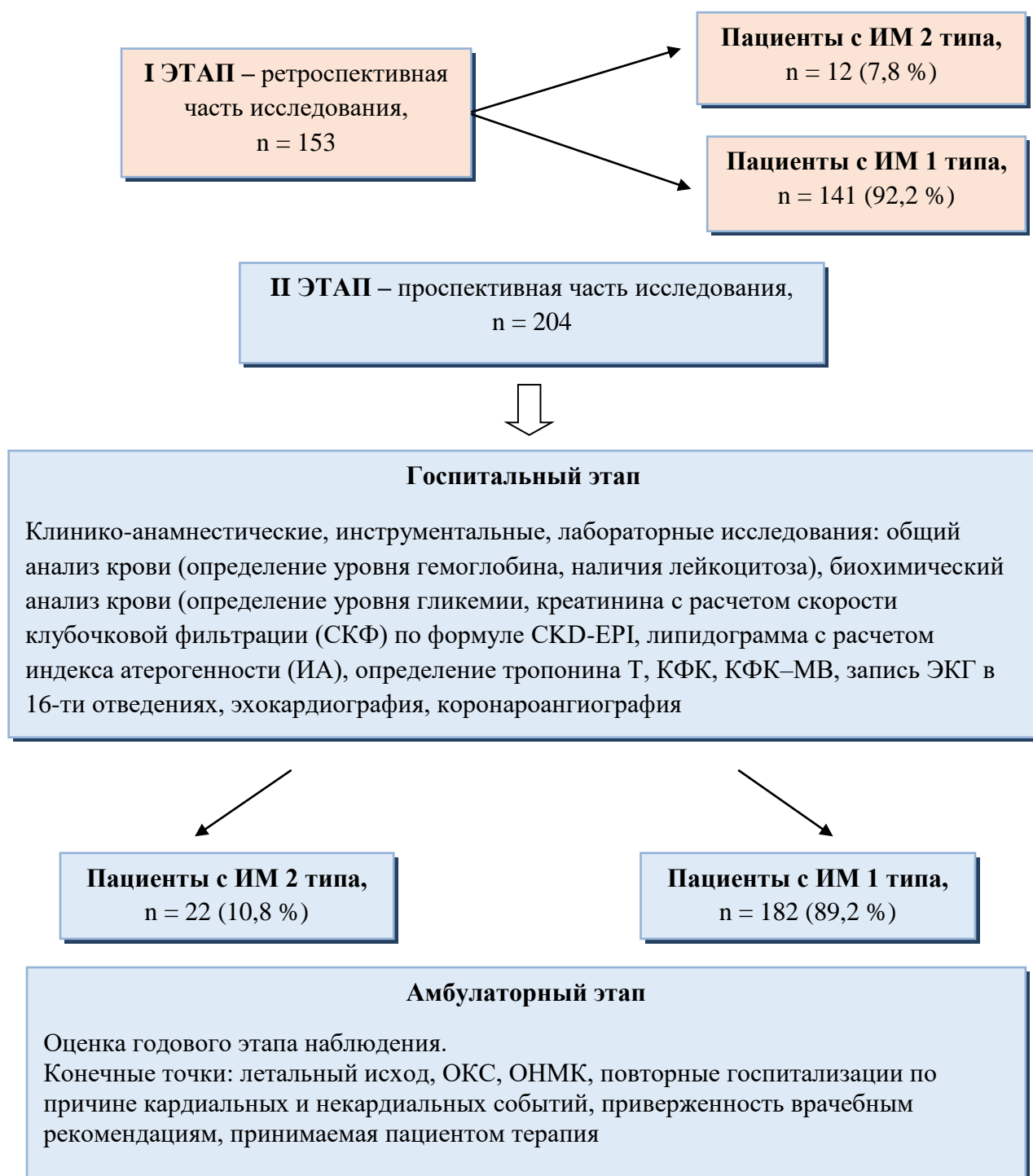


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Общую выборку II этапа исследования составили 204 пациента, Ме возраста 63,5 [56,0; 70,0] года: мужчин 135 (66,2 %), Ме возраста 61,0 [52,0; 67,0] год, 69 (33,8 %) женщин, Ме возраста 68,0 [63,0; 79,0] лет.

Наиболее распространенными факторами сердечно-сосудистого риска при проведении обоих этапов исследования явились артериальная гипертензия

(90,7 %), дислипидемия (50,5 %), курение (51 %) и ожирение (42,6 %). Наличие сахарного диабета (СД) 2-го типа отмечено у 20,3 % пациентов. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) – в 16,4 % случаев. У 10,3 % пациентов выявлена анемия. Данные анамнеза 20 % больных указывали на ранее перенесенный ИМ, у половины из которых было проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

У 75,4 % пациентов установлен ИМ с подъемом сегмента ST; в 24,6 % – ИМ без подъема сегмента ST. По результатам КАГ у 7,4 % пациентов общей выборки отсутствовало поражение коронарных артерий (КА) или выявлены стенозы менее 50 %, у 92,6 % – более 50 %.

В группе пациентов I и II этапов исследования оценены исходы годового наблюдения при анализе медицинской документации, по телефонному контакту с регистрацией следующих конечных точек: летального исхода от всех причин и от сердечно-сосудистых событий, повторных коронарных событий, повторных госпитализаций по причине кардиальных и некардиальных событий, а также приверженность врачебным рекомендациям и принимаемая пациентом терапия.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Характеристика пациентов I (ретроспективного) этапа исследования в соответствии с типом инфаркта миокарда**

Пациентов, у которых отсутствовало поражение КА или имелись стенозы менее 50 % при условии отсутствия атеротромбоза, рассматривали как больных ИМ 2 типа – всего этим характеристикам соответствовало 12 (7,8 %) пациентов. Установлено, что пациенты с ИМ 2 типа были значительно моложе больных ИМ 1 типа ( $p = 0,045$ ). По половому составу группы сравнения не различались. В обеих группах преобладала элевация сегмента ST ( $p = 0,209$ ). Значимых различий по частоте встречаемости факторов риска развития ИБС, а также анамнестическим данным пациентов в группах сравнения установлено не было. (таблица 1).

Таблица 1 – Сравнительная характеристика клинико-анамнестических данных больных ИМ 1 и 2 типов (I этап исследования)

Показатель	ИМ 1 тип, n = 141	ИМ 2 тип, n = 12	p
Возраст, лет, Me [25Q; 75Q]	64 [56; 69]	55,5 [49; 61]	0,045
Мужчины, n (%)	105 (74,5)	8 (66,7)	0,513
Женщины, n (%)	36 (25,5)	4 (33,3)	0,513
Killip I, n (%)	127 (90,1)	11 (91,7)	1,000
Элевация с. ST ЭКГ, n (%)	111 (78,8)	7 (58,3)	0,209
Поражение КА на КАГ $\leq$ 49%, n (%)	0 (0)	10 (83,3)	-
Поражение КА на КАГ $\geq$ 50%, n (%)	141 (100)	2 (16,7)	0,0001
Ожирение, n (%)	63 (44,7)	3 (25)	0,154
Курение, n (%)	58 (41,1)	6 (50)	0,769
Гипертоническая болезнь, n (%)	127 (90,1)	10 (83,3)	0,364
ИБС, n (%)	44 (31,2)	2 (16,7)	0,240
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	24 (17)	2 (16,7)	1,0
ЧКВ в анамнезе, n (%)	14 (9,9)	1 (8,3)	1,0
Коронарное шунтирование (КШ) в анамнезе, n (%)	1 (0,7)	0 (0)	-
ФП в анамнезе, n (%)	13 (9,2)	1 (8,3)	1,0
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	27 (19,1)	2 (16,7)	1,0
ХОБЛ, n (%)	7 (4,9)	1 (8,3)	0,488

Анализ потенциальных факторов развития ИМ 2 типа показал наличие синусовой тахикардии у 4 (33,3 %) пациентов, выраженной синусовой брадикардии – у 1 (8,3 %), пароксизма трепетания, фибрилляции предсердий (ФП) с тахисистолией для желудочков – у 2 (16,8 %), ФП в анамнезе – у 1 (8,3 %) больного. У 4 (33,3 %) пациентов возможных факторов, способствующих развитию ИМ 2 типа, выявлено не было.

#### **Клинико-анамнестические характеристики пациентов в зависимости от типа инфаркта миокарда (проспективный этап исследования)**

Общую выборку II этапа исследования составили 204 пациента с установленным диагнозом ИМ.

На момент госпитализации у 149 (73 %) пациентов установлен ИМ с подъёмом сегмента ST, у 55 (27 %) – ИМ без подъёма сегмента ST. Диагноз ИМ 2 типа установлен 22 (10,8 %) пациентам, по результатам КАГ у 16 (72,7 %) больных этой группы отсутствовало поражение КА или верифицированы стенозы менее 50 % без указаний на наличие тромбоза, хроническая окклюзия инфаркт-несвязанной коронарной артерии (ХОКА) обнаружена у 6 (27,3 %)

пациентов, у одного из которых выявлено трехсосудистое поражение без отрицательной динамики от 2011 г., вторую группу составили пациенты с ИМ 1 типа – 182 (89,2 %).

Пациенты с ИМ 2 типа оказались сопоставимы по возрасту с группой больных ИМ 1 типа. Отличия заключались в преобладании лиц женского пола (54,3 % против 31,3 %,  $p = 0,029$ ), в том числе с ожирением (54,5 % против 10,4 %,  $p < 0,001$ ), меньшем количестве курящих (36,4 % против 61,5 %,  $p = 0,037$ ), при этом большим числом пациентов с ХОБЛ (18,2 % против 2,2 %,  $p = 0,005$ ), более частом указании на наличие ФП в анамнезе (36,4 % против 7,7 %,  $p < 0,001$ ), а также менее частом формировании патологического зубца Q на ЭКГ у больных ИМ 2 типа по сравнению с группой 1 типа (36,4 % против 73,6 %,  $p < 0,001$ ), сопоставимое количество пациентов: 59,1 % – с ИМ 2 типа и 74,7 % – с ИМ 1 типа характеризовались элевацией сегмента ST при развитии ОКС ( $p = 0,118$ ).

Пациенты с ИМ 1 типа имели более высокую распространенность факторов сердечно-сосудистого риска, включая курение (61,5 % против 36,4 %;  $p = 0,037$ ), дислипидемию (47,3 % против 18,2 %;  $p < 0,015$ ), а так же чаще встречались предшествующий ИМ (24,2 % против 13,6 %;  $p < 0,001$ ), коронарная реваскуляризация в анамнезе: ЧКВ (13,2 % против 9,1 %;  $p < 0,001$ ) и КШ (2,2 % против 0 %) по сравнению с больными ИМ 2 типа. По данным медицинской документации у лиц с ИМ 2 типа перед индексным событием чаще прослеживалось снижение уровня гемоглобина менее 110 г/л по сравнению с пациентами с ИМ 1 типа (22,7 % против 3,8 %,  $p = 0,004$ ) (таблица 2).

При сравнительной оценке количества баллов по шкале GRACE 2.0 среди пациентов с ИМ 1 и 2 типа значимых различий не выявлено. А при таком же сравнении данных по шкале SYNTAX Score очевидно, что показатели были выше при ИМ 1 типа.

По результатам КАГ 2 (9,1 %) пациентам с ИМ 2 типа была предпринята попытка реваскуляризации ХОКА (инфаркт-несвязанной), которая оказалась неуспешной, в одном случае (4,5 %) рекомендовано ЧКВ ХОКА в плановом порядке, одному пациенту было показано КШ с вентрикулопластикой. Остальным (81,8 %) определены показания для консервативного лечения.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика клинико-анамнестических данных больных ИМ 1 и 2 типов

Показатель	ИМ 1 тип, n = 182	ИМ 2 тип, n = 22	p
Пол:			
Мужской, n (%)	125 (68,7)	10 (45,4)	0,029
Женский, n (%)	57 (31,3)	12 (54,5)	0,029
ИМТ $\geq 35$ , кг/м <sup>2</sup> , n (%)	19 (10,4)	12 (54,5)	<0,001
ФП в анамнезе, n (%)	14 (7,7)	8 (36,4)	<0,001
Гемоглобин < 110г/л в течение 1 года до индексного события, n (%)	7 (3,8)	5 (22,7)	0,004
ХОБЛ, n (%)	4 (2,2)	4 (18,2)	0,005
Killip I, n (%)	90 (49,4)	21 (95,5)	0,030
ФП + Killip I (на момент госпитализации), n (%)	7 (3,8)	6 (27,3)	<0,001
Тропонин Т, Ме [25Q; 75Q]	1,6 [0,18; 7,18]	1,5 [0,15; 5,8]	0,886
Элевация с. ST ЭКГ, n (%)	136 (74,7)	13 (59,1)	0,118
Шкала GRACE 2.0, Ме [25Q; 75Q]	110,0 [97,0; 127,0]	99,0 [86,0; 128,0]	0,199
Шкала SYNTAX Score, Ме [25Q; 75Q]	15,0 [8,0; 22,5]	0 [0; 8,0]	-

Медикаментозное лечение пациентов на госпитальном этапе представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Медикаментозная терапия пациентов на госпитальном этапе, n (%)

Показатель	ИМ 1 типа, n = 182	ИМ 2 типа, n = 22	p
$\beta$ -блокаторы	170 (93,4)	17 (77,3)	<0,001
Клопидогрель	67 (36,8)	21 (95,5)	<0,001
Ацетилсалициловая кислота	162 (89)	19 (86,4)	0,720
Тикагрелор	111 (61)	1 (4,5)	<0,001
ИАПФ	177 (97,3)	21 (95,5)	0,500
Статины	181 (99,6)	21 (95,5)	0,700
Блокаторы кальциевых каналов	86 (47,3)	13 (59,1)	0,294
Диуретики	91 (50)	12 (54,5)	0,687
Антагонист минералокортикоидных рецепторов	113 (62,1)	13 (59,1)	0,784
Пероральный антикоагулянт	23 (12,6)	7 (31,8)	0,016
Антиаритмики	19 (10,4)	1 (4,5)	0,703

Установлены потенциальные провоцирующие ИМ 2 типа факторы: синусовая тахикардия – у 7 (31,9 %) пациентов, брадикардия – у 1 (4,5 %), пароксизм трепетания, фибрилляции предсердий с тахисистолией для желудочков — у 6 (27,3 %) больных, развитие алкогольного панкреатита – в 1 (4,5 %) случае, наличие тиреотоксикоза, как причины пароксизма ФП у одного (4,5 %) пациента, анемия в сочетании с ранним послеоперационным периодом (холецистэктомия, тромбэктомия из вен нижней конечности) – у 2 (9,1 %), острая респираторная вирусная инфекция – у 2 (9,1 %). У 2 (9,1 %) больных потенциальных факторов для развития ИМ 2 типа установлено не было (рисунок 2).

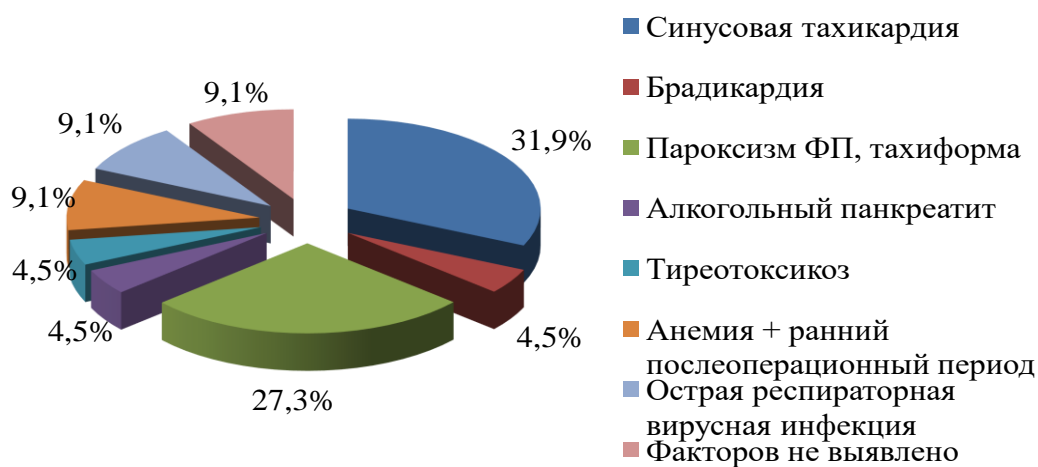


Рисунок 2 – Потенциальные факторы, провоцирующие инфаркт миокарда 2 типа

**Оценка годового этапа наблюдения после перенесенного инфаркта миокарда в зависимости от его типа. Годовой этап наблюдения пациентов ретроспективного этапа исследования**

После стационарного лечения 153 (100 %) пациента были выписаны на амбулаторный этап: 141 (92,2 %) больной ИМ 1 типа, 12 (7,8 %) – с ИМ 2 типа. В результате телефонного контакта на годовом этапе была получена информация о 141 (92,2 %) пациенте: 131 (92,9 %) – из группы ИМ 1 типа, 10 (83,3 %) – ИМ 2 типа. В 12 случаях (7,8 %) информация о пациентах не получена.

В течение года после ИМ в 12 случаях (8,5 %) наступил летальный исход, при этом все умершие были из группы ИМ 1 типа (таблица 4). В 5 (41,7 %)

случаях смерть наступила в течение 30 дней после перенесенного ИМ, у 4 (33,3 %) человек – в течение 6 месяцев.

Таблица 4 – Причины летальных исходов в течение 1 года после ИМ, n (%)

Причина летального исхода	Количество n = 12
Повторный инфаркт миокарда	4 (33,3)
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), декомпенсация	3 (25)
Онкологическая патология	2 (16,7)
Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)	1 (8,3)
Причина неизвестна	2 (16,7)

В течение года после индексного события установлено отсутствие значимых различий между пациентами обоих типов ИМ в отношении прогрессирования клиники стенокардии. КАГ по показанию ОКС или в плановом порядке, а также ЧКВ или КШ проводились пациентам только из группы ИМ 1 типа. Рекомендации для амбулаторного этапа не отличались для пациентов с перенесенным ИМ 1 или 2 типа.

После ИМ 2 типа пациенты оказались несколько менее комплаентны к приему назначенной терапии с тенденцией к менее частому наблюдению у врача. Продолжали курить больные после обоих типов ИМ с равным процентным соотношением, однако отказались от этой вредной привычки несколько больше пациентов с ИМ 2 типа (таблица 5).

Таблица 5 – Особенности годового этапа наблюдения, n (%)

Показатель	ИМ 1 тип, n = 141	ИМ 2 тип, n = 12	$\chi^2$ Пирсона	p
Данные не получены	10 (7,1)	2 (16,7)	1,40	0,239
Декомпенсация ХСН, госпитализация	5 (5,5)	1 (8,3)	0,67	0,392
Стенокардия 2-3 функционального класса	47 (33,3)	3 (25)	0,35	0,751
Прием препаратов не в полном объеме	10 (7,1)	2 (16,7)	1,40	0,239
Продолжили курить	47 (33,3)	4 (33,3)	0,00	1,0
Отказались от курения	18 (12,8)	2 (16,7)	0,15	0,658
Не наблюдаются у врача	19 (13,5)	2 (16,7)	0,10	0,670
Летальный исход	12 (8,5)	0 (0)	-	-

### Годовой этап наблюдения пациентов проспективного этапа исследования

На годовом этапе информация получена о 167 пациентах (81,9 %), из которых 21 (95,5 % от 22 включенных в исследование больных) с ИМ 2 типа. На момент телефонного мониторинга живы 162 (97 %) человека, при этом у 81 (48,5 %) отмечены повторные госпитализации по различным причинам. Проведена сравнительная оценка конечных точек: повторные ИМ, клиника нестабильной стенокардии, летальные исходы несколько чаще отмечались в группе ИМ 2 типа, а декомпенсация ХСН и ОНМК преобладали среди пациентов с ИМ 1 типа, не достигая уровня статистической значимости (таблица 6).

Таблица 6 – Конечные точки на годовом этапе, n (%)

Показатель	ИМ 1 типа, n = 146	ИМ 2 типа, n = 21	p
Повторный ИМ	5 (3,4)	1 (4,8)	0,559
Нестабильная стенокардия	18 (12,3)	3 (14,3)	0,511
Декомпенсация ХСН	12 (8,2)	0 (0)	-
ОНМК	14 (9,6)	1 (4,8)	0,695
Летальный исход	4 (2,7)	1 (4,8)	0,493

В группе пациентов с ИМ 1 типа основными причинами летального исхода стали повторный ИМ (40 %), острая декомпенсация ХСН (20 %), новая коронавирусная инфекция COVID-19 (20 %), а среди пациентов с ИМ 2 типа летальный исход произошел по причине ОНМК (100 %).

При проведении телефонного мониторинга соблюдения рекомендаций на годовом этапе получены следующие данные: количество случаев прекращения рекомендуемой коронароактивной терапии среди пациентов с ИМ 2 типа оказалось несколько больше группы сравнения. С одинаковой частотой пациенты обеих групп прекращали амбулаторное наблюдение у кардиолога. Среди лиц с ИМ 2 типа значимо чаще встречались курящие, а в группе сравнения несколько больше больных прекратили курение (таблица 7).



Таблица 7 – Особенности амбулаторного периода наблюдения в течение 1 года после ИМ, n (%)

Показатель	ИМ 1 тип, n = 182	ИМ 2 тип, n = 22	$\chi^2$ Пирсона	p
Данные не получены	36 (19,7)	1 (4,5)	3,07	0,137
Прекратили приём препаратов	6 (3,3)	2 (9,1)	0,186	0,208
Приём препаратов не в полном объёме	5 (2,7)	1 (4,5)	0,22	0,500
Не наблюдаются у врача	30 (16,5)	4 (18,2)	0,04	0,767
Продолжили курить	31 (17)	6 (27,3)	17,26	<0,0001
Отказались от курения	36 (19,8)	2 (9,1)	1,48	0,382

### **Потенциал догоспитальной диагностики инфаркта миокарда 2 типа (по данным проспективного исследования)**

При межгрупповом сравнении получены значимые различия по половому составу, количеству пациентов с ожирением ( $\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$ ), по частоте встречаемости ХОБЛ и указанию на снижение уровня гемоглобина менее 110 г/л в течение 1 года до развития ИМ. Также группы различались по частоте нарушений ритма сердца (ФП) на фоне отсутствия левожелудочковой недостаточности (Killip I) на момент госпитализации.

С целью выявления факторов, ассоциированных с развитием ИМ 2 типа, проведены однофакторный, многофакторный анализы с включением следующих факторов: женский пол, указание в анамнезе на снижение Hb < 110 г/л в течение 1 года до индексного события,  $\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$ , ХОБЛ, комбинация ФП + Killip I.

Перед построением многофакторной модели определено, что все факторы характеризовались отсутствием высокого коэффициента корреляции между собой. В итоговую модель оценки риска развития ИМ 2 типа методом логистической регрессии с пошаговым включением вошли факторы, представленные в таблице 8.

Таблица 8 – Факторы, вошедшие в многофакторный анализ (бинарная логистическая регрессия)

Показатель	ОШ	95 % ДИ	$\chi^2$ Пирсона	p
ИМТ $\geq 35$ , кг/м <sup>2</sup>	13,91	4,15–46,63	19,684	<0,001
ФП + Killip I	11,74	2,46–55,87	10,261	0,001
Нб < 110, г/л (в течение 1 года до индексного события)	7,77	1,44–41,72	6,362	0,016
ХОБЛ	7,69	1,00–58,64	3,936	0,047

Получено уравнение логистической регрессии, оценивающее ассоциации анализируемых факторов с риском развития ИМ 2 типа (бинарная логистическая регрессия):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-y}} \quad (1)$$

$$y = -3,5914 + a \times 2,6342 + b \times 2,4647 + c \times 2,052 + d \times 2,0404,$$

где p – вероятность развития ИМ 2 типа (принимает значение от 0 до 1)

e – константа равна -3,5914

a – ИМТ ( 0 – < 35 кг/м<sup>2</sup>, 1 –  $\geq 35$ , кг/м<sup>2</sup>), b – наличие или отсутствие сочетания ФП + Killip I (0 – нет сочетания ФП + Killip I, 1 – есть сочетание ФП+Killip I), c – наличие или отсутствие признака Нб < 110 г/л в течение 1 года до индексного события (0 – нет Нб < 110 г/л в течение 1 года до индексного события, 1 – Нб < 110 г/л в течение 1 года до индексного события), d – наличие или отсутствие признака в анамнезе (0 – нет ХОБЛ, 1 – есть ХОБЛ).

На рисунке 3 представлена ROC-кривая расчета вероятности развития ИМ 2 типа (порог отсечения > 0,1749, чувствительность – 77,3%, специфичность – 82,4 %), площадь под ROC-кривой для данного уравнения равна 0,829. Качество полученной модели хорошее.

Наличие женского пола не продемонстрировало статистической значимости в своём влиянии на развитие ИМ 2 типа при проведении многофакторного анализа.

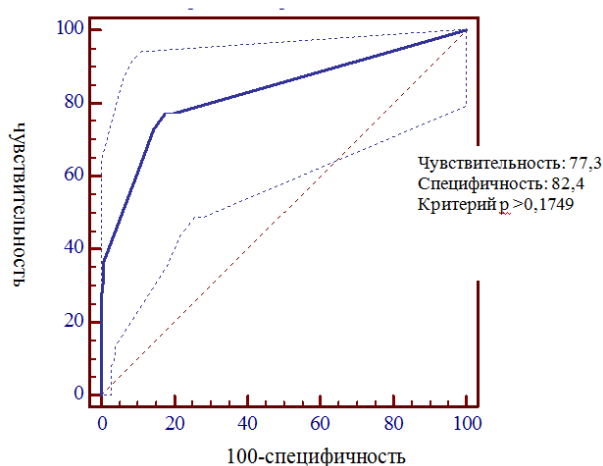


Рисунок 3 – Оценка качества модели (ROC-кривая) расчета вероятности развития ИМ 2 типа

### Прогнозирование неблагоприятного течения годового постинфарктного периода у пациентов с инфарктом миокарда 2 типа

Наличие значимой ассоциации, в отношении формирования неблагоприятного годового прогноза у больных ИМ 2 типа, по результатам однофакторного анализа было установлено для таких показателей, как отсутствие терапии  $\beta$ -блокатором, ИМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>, указание в анамнезе на снижение уровня Нб < 110 г/л (в течение 1 года до индексного ИМ) и сочетание нарушения сердечного ритма (ФП) с Killip I. Далее проведен многофакторный логистический регрессионный анализ с пошаговым включением, в который вошёл 1 фактор: отсутствие в терапии  $\beta$ -блокатора (ОШ 2,02; ДИ 1,24–3,54) (таблица 9).

Таблица 9 – Показатели, ассоциированные с развитием неблагоприятных исходов в течение года после ИМ 2 типа

Показатель	ОШ	95% ДИ	$\chi^2$ Пирсона	P
Однофакторный анализ				
Отсутствие в терапии $\beta$ -блокаторов	6,7	2,94–9,32	6,362	0,016
ФП + Killip I	7,5	3,19–17,62	3,936	0,047
Нб < 110, г/л (в течение 1 года до индексного события)	3,06	1,45–5,87	2,846	0,049
ИМТ 25–29,9, кг/м <sup>2</sup>	0,11	0,012–1,09	2,937	0,056
Многофакторный анализ				
Отсутствие в терапии $\beta$ -блокатора	2,02	1,24–3,54	3,936	0,028

В результате анализа дожития до развития неблагоприятного события установлено, что отказ от приема  $\beta$ -блокатора, начиная с 3-го месяца после перенесенного ИМ, способствует развитию неблагоприятных исходов, частота которых увеличивается с 5-го месяца наблюдения (рисунок 4).

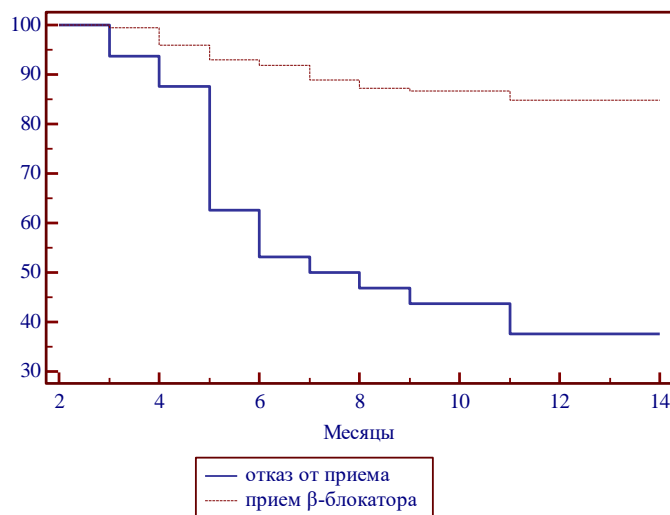


Рисунок 4 – Дожитие до развития неблагоприятного события в течение года после ИМ 2 типа в зависимости от приема  $\beta$ -блокатора (анализ Каплана-Мейера,  $p < 0,0001$ )

## ВЫВОДЫ

1. У 10,8 % пациентов с инфарктом миокарда установлен 2-й тип на основании отсутствия поражения коронарных артерий или наличия стенозов менее 50 % при отсутствии атеротромбоза по данным коронарографии; в 59,1 % случаев установлен инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; 72,7 % пациентов с инфарктом миокарда 2 типа соответствовали фенотипу ИМБОКА. Большинство больных (54,6 %) инфарктом миокарда 2 типа соответствовали низкому риску, 31,8 % – среднему риску и 13,6 % – высокому риску по шкале GRACE 2.0, по шкале SYNTAX Score 91 % имели низкий риск и по 4,5 % пациентов характеризовались промежуточным и высоким риском.

2. Пациенты с инфарктом миокарда 2 типа характеризовались преобладанием женщин (54,3 % против 31,3 %,  $p = 0,029$ ), большей частотой ожирения (54,5 % против 10,4 %,  $p < 0,001$ ), фибрилляции предсердий (36,4 % против 7,7 %,  $p < 0,001$ ), анемии (22,7 % против 3,8 %,  $p = 0,004$ ), хронической обструктивной болезни легких (18,2 % против 2,2 %,  $p = 0,005$ ), меньшей распространенностью дислипидемии (18,2 % против 47,3 %,  $p < 0,015$ ) и

меньшим количеством курящих (36,4 % против 61,5 %,  $p = 0,037$ ) по сравнению с больными инфарктом миокарда 1 типа.

3. Факторами, потенциально провоцирующими развитие инфаркта миокарда 2 типа, явились выраженная синусовая тахикардия в 31,9 % случаев, синусовая брадикардия – в 4,5 %, пароксизм тахисистолической формы фибрилляции предсердий – в 27,3 %, алкогольный панкреатит – в 4,5 %, тиреотоксикоз – в 4,5 %, анемия в сочетании с ранним послеоперационным периодом – в 9,1 %, острая респираторная вирусная инфекция – в 9,1 % случаев. У 9,1 % пациентов с инфарктом миокарда 2 типа потенциальных факторов, провоцирующих ишемический дисбаланс, не установлено.

4. В течение года после перенесенного инфаркта миокарда 2-го и 1-го типа пациенты оказались сопоставимы по частоте развития летальных исходов (4,8 % против 2,7 %,  $p = 0,493$ ) и нефатальных осложнений: повторного инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности, острого нарушения мозгового кровообращения.

5. Не зависимо от типа инфаркта миокарда на годовом этапе пациенты характеризовались не должной комплаентностью врачебным рекомендациям: прекратили наблюдение у врача 18,2 % пациентов после инфаркта 2 типа и 16,5 % – после инфаркта миокарда 1 типа ( $p = 0,767$ ), полностью или частично прекратили прием рекомендованных медикаментов 13,6 % и 6 % больных, соответственно.

6. У пациента с инфарктом миокарда наличие ожирения (индекс массы тела  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>), фибрилляции предсердий на фоне Killip I, анемии (в течение года до индексного инфаркта миокарда), хронической обструктивной болезни легких повышает риск выявления инфаркта миокарда 2 типа. Отсутствие в терапии  $\beta$ -адреноблокатора в 2 раза повышает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после инфаркта миокарда 2 типа.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. У пациентов с инфарктом миокарда необходимо учесть наличие ожирения (индекс массы тела  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>), фибрилляции предсердий на фоне Killip I, анемии (в течение года до индексного инфаркта миокарда), хронической обструктивной болезни легких, как факторов, повышающих вероятность выявления инфаркта миокарда 2 типа.

2. У пациентов с инфарктом миокарда 2 типа при оценке по шкале GRACE 2.0 и SYNTAX Score необходимо учитывать факт занижения риска неблагоприятного исхода.

3. Пациентам с инфарктом миокарда 2 типа для улучшения прогноза необходима коррекция факторов ишемического дисбаланса с обязательным приемом  $\beta$ -адреноблокатора.

## **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**

### **Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК**

1. Сывороточные маркеры фиброза при инфаркте миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / А. В. Осокина, В. Н. Каретникова, О. М. Поликутина, О. В. Груздева, Т. П. Солодилова, С. Н. Косарева, А. В. Мотова, Т. Б. Печерина, О. Л. Барбараш // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2021. – Т. 6, № 3. – С. 46–55.

2. Инфаркт миокарда 2-го типа: особенности диагностики в реальной клинической практике / А. В. Мотова, В. Н. Каретникова, А. В. Осокина, О. М. Поликутина, О. Л. Барбараш // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. – 2022. – Т. 37, №3. – С. 75–82.

3. Инфаркт миокарда 2 типа: потенциал раннего выявления / В. Н. Каретникова, А. В. Мотова, А. В. Осокина, Д. П. Голубовская, И. Р. Олейник, Е. А. Шмидт, И. И. Жидкова, Т. Б. Печерина, О. М. Поликутина, О. Л. Барбараш // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 32–41.

4. Мотова, А. В. Инфаркт миокарда 2-го типа: современный взгляд на проблему / А. В. Мотова, В. Н. Каретникова, О. Л. Барбараш // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. – 2023. – Т. 12, № 3. – С. 192–198.

### **Методические рекомендации**

5. Инфаркт миокарда 2 типа: потенциал раннего выявления и прогнозирование неблагоприятных исходов: методические рекомендации для ординаторов, кардиологов, терапевтов поликлиник и стационаров / В. Н. Каретникова, А. В. Осокина, А. В. Мотова; Кемеровский гос. медицинский университет, Департамент охраны здоровья населения Кемеровской обл. – Кемерово, 2023. – 17 с.

### **Материалы конференций**

6. Мотова, А. В. Особенности диагностики инфаркта миокарда в реальной клинической практике / А. В. Мотова, В. Н. Каретникова, О. Л. Барбараш // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. – 2020. – Т.9, № S1. Прил. Тезисы X межрегиональная научно-практическая сессия молодых ученых Кузбасса «Наука-практике» по проблемам сердечно-сосудистых заболеваний. – С. 33.

7. Трудности диагностики инфаркта миокарда 2 типа в рутинной практике / А. В. Мотова, В. Н. Каретникова, А. В. Осокина, О. М. Поликутина,

О. Л. Барбараш // Российский национальный конгресс кардиологов 2021: материалы конгресса. – СПб., 2021. – С. 599.

8. Частота выявления и клинико-ангиографические особенности пациентов с инфарктом миокарда 2 типа в клинической практике / А. В. Мотова, В. Н. Каретникова, А. В. Осокина, О. Л. Барбараш // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2022. – Т.11, № S1. Прил. Тезисы участников Всероссийской научно-практической сессии молодых ученых «Наука-практике» по проблемам сердечно-сосудистых заболеваний и междисциплинарным направлениям в медицине и биологии, посвященной 300-летию Российской академии наук. – С. 31.

9. Мотова, А. В. Особенности портрета пациента с инфарктом миокарда 2 типа / А. В. Мотова // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2022: сб. тез. LXXXIII науч.-практ. конф. с междунар. участием. – СПб., 2022. – С. 86.

10. Клинические особенности и факторы, ассоциированные с развитием инфаркта миокарда 2 типа / А. В. Мотова, В. Н. Каретникова, А. В. Осокина, О. Л. Барбараш // Российский национальный конгресс кардиологов «Кардиология 2022: новая стратегия в новой реальности – открытость, единство, суверенитет» : тез. конгресса. – Казань, 2022. – С. 264.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал

ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМБОКА – инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий

ИМТ – индекс массы тела

ИМ – инфаркт миокарда

КА – коронарная артерия

КАГ – коронароангиография

КШ – коронарное шунтирование

Me – медиана

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОШ – отношение шансов

УОИМ – универсальное определение инфаркта миокарда

ФП – фибрилляция предсердий

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХОКА – хроническая окклюзия коронарной артерии

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЭКГ – электрокардиограмма