

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Кемеровский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

**Мотова Анна Вадимовна  
ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ  
МИОКАРДА 2-ГО ТИПА**

**3.1.20. Кардиология**

**Диссертация**  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор  
Каретникова Виктория Николаевна

Кемерово – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	11
1.1 Эпидемиологические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний.....	11
1.2 Современный подход к диагностике инфаркта миокарда (универсальное определение инфаркта миокарда).....	12
1.3 Эпидемиологические аспекты инфаркта миокарда 2 типа.....	15
1.4 Современный взгляд на этиологию и патогенез инфаркта миокарда 2 типа.....	16
1.5 Современные подходы к диагностике инфаркта миокарда 2 типа.....	19
1.6 Инфаркт миокарда 2 типа и инфаркт миокарда без обструктивных поражений коронарных артерий.....	23
1.7 Сложности диагностики инфаркта миокарда 2 типа.....	25
1.8 Особенности оценки прогноза пациентов с инфарктом миокарда 2 типа.....	28
1.9 Особенности лечения пациентов с инфарктом миокарда 2 типа на современном этапе.....	32
1.10 Профилактика и долгосрочный прогноз при инфаркте миокарда 2 типа.....	34
<b>ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	35
2.1 Общая клиническая характеристика пациентов ретроспективной части исследования.....	38
2.1.1 Оценка прогноза годового этапа наблюдения после перенесенного инфаркта миокарда.....	40
2.2 Общая клиническая характеристика пациентов проспективной части исследования.....	40
2.2.1 Оценка исходов годового этапа наблюдения после перенесенного инфаркта миокарда.....	44
2.3. Методы обследования больных.....	45

2.3.1	Общеклинические методы обследования.....	45
2.3.2	Инструментальные методы обследования .....	45
2.3.3	Лабораторные методы обследования .....	46
2.4	Статистическая обработка материала .....	50
<b>ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>		<b>52</b>
3.1	Характеристика пациентов ретроспективной части исследования в соответствии с типом инфаркта миокарда .....	52
3.2	Клинико-anamнестические характеристики пациентов в зависимости от типа инфаркта миокарда (проспективный этап исследования).....	56
3.3	Оценка прогноза годового этапа наблюдения после перенесенного инфаркта миокарда в зависимости от его типа.....	63
3.3.1	Годовой этап наблюдения пациентов ретроспективного этапа исследования.....	63
3.3.2	Годовой этап наблюдения пациентов проспективного этапа исследования.....	67
3.4	Потенциал догоспитальной диагностики инфаркта миокарда 2 типа (по данным проспективного этапа исследования).....	70
3.5	Прогнозирование неблагоприятного течения отдалённого постинфарктного периода у пациентов с инфарктом миокарда 2 типа.....	74
<b>ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ.....</b>		<b>77</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>		<b>95</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>		<b>102</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>		<b>104</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>		<b>105</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>		<b>109</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

В мире [28] и в Российской Федерации (РФ) сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности населения – почти половины (47 %) всех случаев смерти. Лидирующую позицию в структуре причин смерти от ССЗ занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) [24]. У половины пациентов с ИБС инфаркт миокарда (ИМ) является первым проявлением (манифестацией) заболевания [6, 16].

Согласно четвертому универсальному определению инфаркта миокарда (УОИМ) выделяют пять его типов [51]. 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 верификации, критериев постановки диагноза и, особенно, лечебной тактики [8]. 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 [7].

Доступная информация о распространенности и особенностях течения ИМ 2 типа как правило базируется на зарубежных источниках, включающих анализ клинических исследований об ИМ 1 типа и носит ограниченный и разрозненный характер.

Так, согласно исследованиям, опубликованным в зарубежных источниках, частота ИМ 2 типа колеблется от 1,6 % до 36,6 % всех случаев ИМ [8, 55, 68]. 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 (наличие ИМ 2 типа, как правило, являлось критерием исключения из клинических исследований), поэтому

остается открытым вопрос, возможна ли экстраполяция существующих алгоритмов ведения пациентов с ИМ 1 типа на случаи ИМ 2 типа [7].

Ранее проведенные исследования свидетельствуют о наличии сложностей прижизненной дифференциальной диагностики 1 и 2 типа ИМ [7, 31, 36, 37, 55, 68, 77, 99, 104].

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 антитромботическая терапия (ДААТ), высокие дозы статинов,  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) имеют схожие благоприятные эффекты и для пациентов с ИМ 2 типа [7].

Обобщая вышесказанное, следует отметить, что своевременная диагностика, конкретизация типа ИМ, согласно УОИМ, представляет собой не только научный интерес, но и практическую необходимость.

### **Степень научной разработанности темы исследования**

Значительный вклад в изучение инфаркта миокарда 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. (2015), 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 этиологических факторов данного типа ИМ, сложности диагностики и дальнейшей тактики ведения пациентов, особенности показателей смертности, а также ее причин после перенесенного ИМ 2 типа [1, 2, 7, 8, 9, 31, 34, 36, 37, 39, 41, 47, 53, 58, 60, 61, 64, 70, 72, 79, 83, 92, 93, 96, 98, 99, 104].

### **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-anamнестические, 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 инфарктом миокарда 2 типа, большая часть которых представлена инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий (72,7 % случаев), несмотря на преобладание варианта инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (в 59,1 % случаев).

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

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

Впервые установлена не должная комплаентность пациентов врачебным рекомендациям, включая прекращение наблюдения у врача, полное или частичное прекращение медикаментозной терапии пациентами с инфарктом миокарда 2 типа в течение года наблюдения.

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

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

Результаты диссертационного исследования позволяют расширить теоретические представления о факторах риска инфаркта миокарда 2 типа, клиничко-анамнестических паттернах его развития. Определение оптимальной тактики ведения пациентов с инфарктом миокарда 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 инфаркта миокарда 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 ( $\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг/м}^2$ ), фибрилляция предсердий 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.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Эпидемиологические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности во всем мире, на долю которых ежегодно приходится около 17 млн смертей, что составляет треть от общего количества умерших, при этом доля ИБС в структуре причин смертности составляет 29,1 % [12, 28]. В Европе от ССЗ ежегодно умирает более 4 млн человек, из них 1,4 млн в возрасте до 75 лет, что составляет 45 % всех смертей (40 % среди мужчин и 49 % среди женщин) [33].

В Российской Федерации (РФ) ССЗ остаются ведущей причиной смертности населения на протяжении многих десятилетий, при этом количество смертей от болезней системы кровообращения в России не только не снижается, а, наоборот, демонстрирует тенденцию к увеличению. По данным Минздрава РФ, за январь–октябрь 2020 года смертность от болезней системы кровообращения составила 620,7 на 100 тыс. населения, что на 6,6 % выше, чем за аналогичный период 2019 года. По данным 2020 г. около половины всех смертей (47 %, у мужчин – 44,9 %, женщин – 55,4 %) в стране произошла по причине ССЗ, и это около 1 млн случаев (944843), причем 80 % из них связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС) или острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК). По данным Росстата (2020), более 7,4 млн жителей РФ страдают ИБС [10, 12].

Высокая летальность от ССЗ обусловлена широким распространением в популяции факторов риска, ассоциированных с заболеваемостью и сердечно-сосудистыми осложнениями. К наиболее распространенным факторам риска следует отнести артериальную гипертензию (АГ), гиперхолестеринемию, сахарный диабет, курение, ожирение, гиподинамию, отягощенный по сердечно-сосудистой патологии семейный анамнез [5, 12].

## 1.2 Современный подход к диагностике инфаркта миокарда (универсальное определение инфаркта миокарда)

Согласно Четвертому универсальному определению 2018 г. инфаркт миокарда (ИМ) – это острое повреждение миокарда, подтвержденное нарастанием концентрации кардиального тропонина в крови, при условии, что хотя бы одно его значение превышало 99 перцентиль верхней границы нормы, также обязательным для диагноза ИМ является наличие как минимум одного доказательства ишемии миокарда: клинических проявлений, вновь возникших ишемических изменений на электрокардиограмме (ЭКГ), появление патологического зубца Q, выявление по данным визуализирующих методик новых участков нежизнеспособного миокарда (либо новых участков нарушения локальной сократимости предположительно ишемической этиологии), обнаружение тромба в коронарных артериях по данным коронароангиографии или атеротромбоза на аутопсии (за исключением ИМ 2-го и 3-го типов) [51].

Как в предыдущих, так и в актуальной 4-й версии универсального определения ИМ предложено различать пять его типов: 1-й тип – спонтанный ИМ, связанный с разрывом атеросклеротической бляшки и коронарным тромбозом; 2-й тип – ИМ вследствие ишемического дисбаланса; 3-й тип – внезапная сердечная смерть с симптомами ишемии миокарда, подтвержденной изменениями на ЭКГ, которая наступила до момента взятия крови на маркеры некроза миокарда; 4 а тип – ИМ, связанный с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ); 4 b тип – ИМ, связанный с тромбозом стента; 4 с тип – с рестенозом стента; 5-й тип – ИМ, связанный с операцией коронарного шунтирования [8, 51].

В данном определении подчеркнуты различия между инфарктом миокарда и острым неишемическим повреждением миокарда. Общим для данных понятий является повышение или снижение концентрации тропонинов в периферической крови в динамике с превышением уровня 99 перцентиля; отличие заключается в

клинических и инструментальных признаках ишемии миокарда при его инфаркте и их отсутствии – при неишемическом повреждении миокарда. При установлении острого повреждения миокарда крайне важно исключить или подтвердить его ишемический генез. Острое неишемическое повреждение миокарда чаще возникает при миокардите, синдроме такоцубо, любом вмешательстве на сердце, включая коронарную реваскуляризацию, катетерную аблацию, разряд дефибриллятора, а также ушиб сердца и др. Следует обратить внимание, что при хроническом повреждении миокарда исходно высокий уровень тропонина не меняется в динамике. Такой вариант повреждения характерен для различных кардиомиопатий, тяжелой сердечной недостаточности и других хронических органических поражениях сердца, а также хронической болезни почек [7].

Артериальная гипертония, аритмии, инфекции, тяжелая анемия, хирургическое вмешательство, почечная недостаточность и сердечная недостаточность – заболевания, патологические состояния и синдромы, имеющие причинно-следственные связи с ИМ 2 типа по данным различных исследований [36, 37, 68, 77, 98, 99, 104]. Эти же состояния в ряде случаев могут являться причиной возникновения острого неишемического повреждения миокарда [31].

Четвертое УОИМ обеспечивает основу для классификации повреждений миокарда по этиологии. Однако в виду значительного совпадения факторов риска и ряда диагностических критериев своевременная и точная диагностика этиологически различных типов повреждения миокарда является сложной задачей в клинической практике. По мнению авторов не существует единого диагностического стандарта, который отличал бы ИМ 2 типа и неишемическое повреждение миокарда, а также ИМ 1 типа, для этой цели рекомендуется использование нескольких диагностических методов, достоверных для верификации диагноза и определения лечебной тактики [31].

В случае развития острого повреждения миокарда в результате другого острого заболевания или хирургической процедуры, ИМ 2 типа или неишемическое повреждение миокарда более вероятны, чем ИМ 1 типа, хотя следует признать, что события разрыва атеросклеротической бляшки в

коронарной артерии могут быть вызваны острым инфекционным заболеванием или периоперационным стрессом [23, 69]. Для определения различий между ИМ и острым неишемическим повреждением миокарда основополагающим является факт наличия ишемии миокарда. Ангинозные симптомы (в частности, ангинозный болевой синдром в грудной клетке) являются важной отправной точкой диагностического поиска, но не служат окончательными критериями, так как нередко отсутствуют на фоне медикаментозной седации, а также в послеоперационном периоде. В этих случаях электрокардиографическая и эхокардиографическая динамика состояния миокарда отражают его ишемию, подтверждая генез повреждения. Существенное значение для диагностики ИМ 2 типа имеет установленный факт значительного несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и возможностью его доставки (например, в результате следующих клинических ситуаций: устойчивой тахикардии, гипоксии, гипотензии, тяжелой анемии, коронарного спазма и др.), что является патогенетическим механизмом развития ИМ 2 типа [14]. В отсутствие четких доказательств ишемии и несоответствия спроса и предложения обеспечения кислородом миокарда следует верифицировать его острое неишемическое повреждение. Категория неишемического повреждения миокарда является более разнообразной, ожидается, что исследования в этой области приведут к четкому фенотипированию пациентов для эффективного классифицирования этих состояний, основываясь на более глубоком понимании патофизиологии. Важно отметить, что по мере поступления дополнительных данных о течении заболевания, клинический диагноз, который наилучшим образом отражает этиологию повреждения миокарда, может существенно изменяться, и практикующим врачам следует пересматривать диагностическую категорию и подходы к лечению по мере актуализации клинических данных [31].

### 1.3 Эпидемиологические аспекты инфаркта миокарда 2 типа

На современном этапе наиболее изученным оказался 1 тип ИМ ввиду наибольшей доли пациентов среди всех лиц с инфарктом, а также благодаря значительному числу крупных клинических исследований, направленных на изучение различных аспектов патогенеза, особенностей течения ИМ 1 типа и лечения этих больных, напротив, случаи ИМ 2 типа как правило, являлись критерием исключения из подобных протоколов, что привело к существенному ограничению имеющейся объективной информации [7, 41].

По результатам немногочисленных клинических исследований, в частности, проведенных в Швеции в 2011 г. показано, что из 20 138 случаев госпитализаций по поводу ИМ второй тип был диагностирован в 7,1 %, основную часть (88,5 %) составил ИМ 1-го типа, и 4,4 % пришлось на долю ИМ 3-го, 4-го и 5-го типов [8, 99]. В Норвегии среди 1102 случаев острого ИМ второй тип диагностирован лишь в 1,6 % против 88,5 % – ИМ 1-го типа [8, 36].

Согласно данным клиники Newark Beth Israel Medical Center (Newark, США) за 2015–2017 годы диагноз ИМ 2-го типа был установлен у трети больных (29,7 %) с ОКС без подъема сегмента ST (281 случаев из 945) [56]. В датском исследовании с анализом 4500 клинических случаев острого повреждения миокарда (с повышенным уровнем тропонина I), отмечено соответствие критериям диагноза ИМ только у 553 пациентов, из них у 144 (26 %) установлен ИМ 2 типа [23, 68]. По данным медицинской школы Wake Forest (США) в исследовании 807 пациентов частота выявленного ИМ 2 типа составила 295 (36,6 %) случаев [23, 107].

В другом крупном американском исследовании с использованием общедоступной базы о стационарном пребывании пациентов с охватом более 4 млн человек с диагнозом ИМ 1 типа за период с января 2016 по декабрь 2018 г. после введения соответствующего кода МКБ-10 (I21.A1) в данной группе

больных было выделено 21,3 % пациентов с ИМ 2 типа, 0,2 % – с ИМ 3–5 типов [54].

В исследовании Hung J. с коллегами проведен анализ смертности после перенесенного ИМ среди пациентов из Шотландии и Швеции. В Шотландской когорте пациентов окончательный диагноз ИМ 1-го типа был установлен в 55 % случаев, ИМ 2-го типа – в 12 %, острое или хроническое повреждение миокарда – в 18 % и 14 %, соответственно. В Шведской когорте диагноз ИМ 1-го типа установлен у 28 % пациентов, ИМ 2-го типа — у 6 %, острое или хроническое повреждение миокарда диагностировано у 30 % и 35 %, соответственно [71].

В исследовании McCarthy С. Р. с соавторами с охватом пациентов за 3 месяца 2017 г. после введения кода МКБ-10 у 84,6 % был установлен ИМ 1-го типа, у 14,8 % – ИМ 2-го типа, у 0,6 % пациентов – ИМ 3–5 типов [70].

Проанализировав данные о распространенности ИМ 2 типа, следует отметить существенные различия в частоте выявления этого типа инфаркта, что отчасти подтверждает гипотезу о сложности верификации в виду отсутствия общепризнанных надежных диагностических критериев и многообразия индивидуальных особенностей больных с ИМ 2 типа, существенно затрудняя дифференциальный диагноз прежде всего с ИМ 1 типа. В тоже время включение высокочувствительного тропонина в диагностику ИМ в последние годы, привело к увеличению частоты диагностированных случаев ИМ 2 типа [25, 102].

## **1.4 Современный взгляд на этиологию и патогенез инфаркта миокарда 2 типа**

Рассматривая вопросы патогенеза, следует отметить, что только ИМ 2 типа обусловлен дисбалансом между потребностью миокарда в кислороде и возможностью его доставки при отсутствии коронарного тромбоза, этот тип инфаркта характеризуется полиэтиологичностью. Так причинами нарушения



доставки кислорода к миокарду могут стать снижение насыщения крови кислородом, например, при анемии, дыхательной недостаточности (на фоне хронической обструктивной болезни легких, тромбоэмболии легочной артерии) [8, 14, 66]. Кроме того, важным этиологическим фактором ИМ 2 типа является нарушение коронарного кровотока, обусловленное атеросклерозом коронарных артерий, данный механизм, безусловно, в большей степени относится к патогенезу ИМ 1 типа, за исключением принципиально значимой характеристики стабильности атеросклеротической бляшки при инфаркте 2 типа.

По данным американских исследователей имеется связь острых инфекционных заболеваний с развитием ИМ [69]. В публикациях ряда авторов отмечается роль острой инфекции в развитии нестабильности атеросклеротической бляшки, что может привести к ИМ 1 типа. А проявления острого инфекционного процесса в виде тахикардии, гемодинамической нестабильности могут явиться провоцирующими факторами для ИМ 2 типа.

В литературных источниках есть упоминание о клинических случаях развития ИМ 2 типа при многососудистом атеросклеротическом поражении со стабильными атеросклеротическими бляшками. В качестве одного из примеров можно указать вазоспастическую стенокардию, которая предполагает развитие тяжелого коронарного вазоспазма, приводящего к критическому снижению перфузии и развитию необратимого повреждения миокарда (ИМ 2 типа) [3, 9].

Однако наиболее часто ИМ 2 типа развивается на фоне интактных коронарных артерий. Одной из причин повреждения миокарда в отсутствии обструктивного атеросклероза является эмболия коронарных артерий из источника, расположенного вне коронарного русла. К таким эмболиям могут привести нарушения ритма, например, фибрилляции предсердий, кардиомиопатии, тромбоэмболический синдром, поражение клапанов при инфекционном эндокардите [27].

Важными факторами, провоцирующими развитие ИМ 2 типа, являются условия, ассоциированные с повышением потребности миокарда в кислороде – положительные хроно- и инотропный эффекты, которые усиливают

систолическое напряжение миокарда. К таким состояниям относятся пароксизмальные тахикардии, гипертонические кризы, аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выходного отдела левого желудочка, кардиомиопатия такоцубо [8, 36, 39, 41, 78, 79, 104].

Кроме того, возможно развитие ИМ 2 типа в раннем послеоперационном периоде на фоне активации симпатической нервной системы, приводящей к тахикардии, пароксизмальным нарушениям ритма, а также прогрессирование сердечной недостаточности, гиповолемию, гипотония и гиповентиляция, связанные со строгим постельным режимом [73].

В 2015 г. Ивановым С. Н. из НИИ патологии кровообращения имени Мешалкина был описан клинический случай развития ИМ 2 типа у ребенка 15 лет вследствие прекардиального удара (ушиба грудной клетки мячом), который в свою очередь привел к транзиторному коронарному спазму на фоне симпатической активации. В ходе обследования у пациента отмечены все признаки ИМ: элевация сегмента ST на ЭКГ, повышение концентрации кардиоспецифических маркеров, по результатам МРТ сердца отмечались зоны отека интрамиокардиально и субэпикардиально в апикальных сегментах, зоны патологического интрамурального и субэпикардиального накопления контраста, а также снижение сократимости миокарда верхушки левого желудочка. По результатам коронароангиографии были исключены стенотические изменения, аномалии развития и аневризмы коронарных артерий. Кроме того, у пациента отсутствовали факторы риска развития ИМ такие, как ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка [11]. Данный пример демонстрирует возможность развития ИМ, а именно 2 типа, при отсутствии факторов сердечно-сосудистого риска у здоровых молодых людей.

Важно отметить, что у многих пациентов с ИМ 1 типа могут наблюдаться тахикардия, гипертония, у ряда лиц анемия, и необходимо проявлять особое внимание к этим клиническим характеристикам для верного определения типа ИМ, поскольку гипердиагностика ИМ 2 типа у пациентов с незначительным несоответствием спроса и предложения доставки кислорода неизбежно приведет к

задержке или отказу от соответствующего лечения, необходимого для больных ИМ 1 типа [31].

Рассмотрев потенциальные этиологические факторы ИМ 2 типа, можно с уверенностью сказать о принципиальной разнице его патогенеза по сравнению с другими типами ИМ.

### **1.5 Современные подходы к диагностике инфаркта миокарда 2 типа**

Характеризуя возраст пациентов с ИМ разных типов, следует обратить внимание на имеющиеся различия, так по данным исследования А. López-Cuensa с соавторами пациенты с ИМ 2 типа были несколько старше – средний возраст 72 года, по сравнению с больными ИМ 1 типа – средний возраст которых составил 68 лет [42].

В исследовании с изучением 2-х когорт пациентов шведской и шотландской так же отмечался старший возраст пациентов с ИМ 2 типа (средний возраст 74 года против 68 лет у пациентов с ИМ 1 типа) [71]. Данную особенность можно объяснить увеличением распространенности коморбидной патологии, связанным с возрастом, что создает условия для развития ИМ 2 типа. Учитывая тенденцию увеличения продолжительности жизни, можно прогнозировать и рост числа пациентов с ИМ в общей структуре заболеваемости, с увеличением доли инфаркта 2 типа [102].

Кроме того, в проведенных исследованиях установлено, что ИМ 2 типа чаще встречается у женщин. Среди женщин молодого возраста одним из этиологических факторов является диссекция коронарной артерии, которая приводит к ишемическому дисбалансу в результате уменьшения истинного просвета артерии [94]. Среди пожилых пациентов ИМ 2 типа так же более свойственен женскому полу. Это объясняется большей продолжительностью

жизни женщин, и соответственно большим числом сопутствующих заболеваний, связанных с возрастом.

Однако по данным проведенного анализа исследований Phreaner N. и Daniels L. В. было отмечено, что мужчины составляют более 2/3 пациентов с ИМ 1 типа, а доли мужчин и женщин с ИМ 2 типа являлись более сбалансированными. Характеризуя возраст пациентов, следует отметить, что мужчины с ИМ 2 типа были моложе, а женщины с тем же типом ИМ – старше, при этом мужчины чаще имели ИБС и сниженную фракцию выброса левого желудочка, чем женщины, что проводило к значительно более высокой смертности и серьезным неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям [74].

Обсуждая клинические проявления ИМ, следует подчеркнуть, что типичный ангинозный болевой синдром в грудной клетке проявлялся чаще у пациентов с ИМ 1 типа, по сравнению с больными со 2 типом (в 80 % и 60 % случаев, соответственно), у пациентов с ИМ 2 типа чаще встречалась одышка в дебюте ОКС (в 19 % и 6 % случаев, соответственно для ИМ 2-го и 1-го типов) [37, 39, 84].

Изучая особенности анамнеза пациентов с ИМ 2 типа, следует отметить частое наличие гипертонической болезни, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких, хронической болезни почек [8, 61, 99].

Пациенты с ИМ 2 типа характеризуются более частым указанием на перенесенный ранее ИМ по сравнению с 1 типом [104]. Отмечалось, что 44 % пациентов с ИМ 2 типа имеют в анамнезе данные о перенесенном инфаркте миокарда против 28 % среди пациентов с ИМ 1 типа [8].

ЭКГ-изменения при ИМ 2 типа вариативны: около 80 % случаев соответствуют ОКС без подъема сегмента ST, частота элевации сегмента ST варьирует от 3 % до 24 % [36, 83], полная блокада левой ножки пучка Гиса как проявление ОКС так же чаще встречается у пациентов с ИМ 2 типа, по сравнению с пациентами с ИМ 1 типа (11,6 % и 6,3 %, соответственно), в ряде случаев ишемические изменения на ЭКГ отсутствуют [7, 99].

Несомненный интерес в аспекте изучения особенностей пациентов с ИМ 2 типа представляет международное рандомизированное исследование Insights from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER), в которое были включены пациенты с ОКС без подъема сегмента ST старше 55 лет в сочетании с одним из следующих состояний: сахарный диабет, заболевание периферических артерий, ЧКВ или коронарное шунтирование в анамнезе [14]. В последующем проведен ретроспективный анализ 1327 (10,3 %) пациентов из числа включенных в основной протокол, длительность наблюдения в среднем составила 502 дня. Всего было выявлено 82 (5,2 %) случая ИМ 2 типа, при этом чаще его регистрировали в течение первого месяца после рандомизации (развития ОКС). В качестве наиболее значимых факторов риска развития ишемического дисбаланса исследователи указали на тахикардию (в 38,2 % случаев), анемию/ кровопотерю (в 21,1 %), гипотонию/ шок (в 14,5 %) и гипертонический криз (в 11,8 % случаев). У трети больных ИМ 2 типа отмечено более чем 10-кратное превышение нормативных значений концентрации сывороточного тропонина, хотя большинство пациентов характеризовалось незначительными изменениями уровня маркеров некроза миокарда, что считается наиболее типичным. Больным ИМ 2 типа преимущественно избиралась консервативная тактика ведения, однако четверти из них проведена коронарография и в трех случаях выполнено ЧКВ (при стенозах коронарных артерий более 70 %). Кроме того, исследователи установили, что перенесенный ИМ 2-го типа увеличивает риск смерти в 19 раз по сравнению с отсутствием инфаркта в анамнезе. Говоря об объективных ограничениях данного исследования необходимо прежде всего указать на его ретроспективный характер, малочисленную когорту пациентов с ИМ 2 типа, ограниченную (основным протоколом) клиническую информацию и потерю данных о части больных для ретроспективной оценки [40].

В другом исследовании с анализом электронных медицинских карт Массачусетской больницы в период с октября 2017 по май 2018 г. было выявлено 359 больных ИМ 2 типа [32]. Участие кардиолога в диагностике ИМ и лечении

этих пациентов представлено консультацией (в 120 (33,4 %) случаях) или переводом в кардиологическое отделение (87 (24,2 %) пациентов). Таким образом, всего 207 (57,7 %) человек были обследованы кардиологом. Данная группа пациентов характеризовалась более частым наличием факторов сердечно-сосудистого риска (сахарного диабета, артериальной гипертензии, дислипидемии), в анамнезе чаще прослеживались фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, ИМ. Процент пациентов, принимающих аспирин до индексной госпитализации, был выше по сравнению с лицами, которые не наблюдались у кардиолога. Кроме того, у пациентов, обследованных кардиологами по сравнению с больными, которые получали лечение у других специалистов (в частности, терапевта), на трансторакальной эхокардиограмме чаще отмечалась гипокинезия миокарда левого желудочка (33,8 % против 11,2 %,  $p < 0,001$ ) на момент постановки диагноза ИМ 2 типа. Однако среди пациентов, наблюдавшихся у кардиолога или другого специалиста, не было различий в клинической картине, включая болевой синдром в грудной клетке (24,6 % против 34,9 %,  $p = 0,82$ ) и одышку (34,3 % против 34,9 %,  $p = 1,00$ ), частоте регистрации элевации/депрессии сегмента ST (41,5 % против 36,2 %,  $p = 0,36$ ) или ишемических изменений зубца T (41,5 % против 50 %,  $p = 0,14$ ), соответственно. Пациенты, обследованные кардиологом, чаще проходили стресс-тест (13,5 % против 3,3 %,  $p = 0,002$ ), трансторакальную эхокардиографию (80,2 % против 50,7 %,  $p < 0,001$ ) и коронарную ангиографию (21,3 % против 0 %,  $p < 0,001$ ) при поступлении. Однако не отмечено различий в смертности от всех причин (11,6 % против 9,2 %,  $p = 0,58$ ) среди тех, кто был или не был обследован кардиологом. Среди пациентов с доступным анализу наблюдением после выписки из стационара ( $n = 289$ ; 90 %), 111 (38,4 %) человек амбулаторно наблюдались у кардиолога в течение 6 месяцев. Лица, которые были обследованы кардиологом во время госпитализации, чаще находились под его наблюдением амбулаторно по сравнению с больными, лечением которых занимались другие специалисты (53 % против 19,2 %,  $p < 0,001$ ). Данный анализ указывает на существование определенных пробелов в организации оказания медицинской помощи пациентам

с ИМ 2 типа. Оценка кардиологом связана со снижением смертности при ИМ, как правило, а амбулаторное наблюдение повышает приверженность ко вторичной профилактике. Однако в проведенном анализе менее двух третей пациентов с ИМ 2 типа были обследованы кардиологом, но большая часть из них не наблюдалась этим специалистом после перенесенного события. Авторы указывают на существенное ограничение выполненного протокола, поскольку скрининг на ИМ 2 типа проводился с использованием соответствующего кода МКБ-10, и не исключается потеря части пациентов с этим диагнозом. Полученные данные подчеркивают неопределенность в отношении эффективности традиционной антиишемической терапии и роли кардиолога в лечении пациентов с ИМ 2 типа. Учитывая увеличение доли этих больных и риск неблагоприятных исходов, исследователи обращают внимание на потребность в клинических испытаниях для определения эффективных стратегий лечения пациентов с ИМ 2 типа, включая оценку роли специалистов сердечно-сосудистого профиля [32].

### **1.6 Инфаркт миокарда 2 типа и инфаркт миокарда без обструктивных поражений коронарных артерий**

Следует подчеркнуть, что наиболее часто ИМ 2 типа развивается у пациентов с интактными коронарными артериями, тем самым отметив тесную связь с активно изучаемой проблемой – ИМБОКА.

Понятие «ИМБОКА» объединяет клинические случаи, которые удовлетворяют одновременно трем диагностическим критериям:

- 1) динамика маркеров некроза миокарда соответствует острому повреждению миокарда (согласно Четвертому УОИМ);
- 2) доказанная ишемия миокарда (согласно критериям ишемии Четвертого УОИМ);

- 3) доказанное отсутствие обструктивного поражения КА (в т.ч. ангиографический стеноз  $< 50\%$ ) [7, 43].

Стоит отметить, что уровень ангиографического стеноза КА  $< 50\%$  был принят в качестве критерия отсутствия обструктивного поражения достаточно условно, так как обструктивное поражение КА определяется функциональной оценкой с исследованием фракционного резерва кровотока (ФРК) [7]. Данное исследование крайне редко проводится в рутинной клинической практике при пограничных значениях стенозов КА, и дальнейшая тактика ведения принимается на основе визуальной оценки диаметра сосуда на ангиограмме [7, 43]. Однако четверть пациентов с ангиографически умеренным (30–50 %) стенозом имеет функционально значимый стеноз согласно результатам оценки ФРК [48]. При оценке ФРК к ИМБОКА относят только случаи со значением этого показателя более 0,80 [7, 43].

Основными причинами ИМБОКА являются разрыв необструктивной атеросклеротической бляшки с последующим формированием атеротромбоза, спазм КА, их микроваскулярная дисфункция, наличие эмбола/тромба в КА или их спонтанная диссекция [7, 43].

Анализируя этиологию ИМ, часть случаев ИМБОКА (при разрыве необструктивной АСБ с последующим формированием атеротромбоза) относится к ИМ 1 типа, а большая часть (вследствие спазма КА, микроваскулярной дисфункции, эмбола/тромба в КА или спонтанной диссекции КА) имеет патогенез ИМ 2 типа [7].

По данным Saaby L. и соавторов обструктивное атеросклеротическое поражение КА при ИМ 2 типа выявляется реже, чем при ИМ 1 типа (55 % против 88 %,  $p < 0,001$ ) [36]. В исследовании шведских авторов фенотип ИМБОКА выявлен у 42,4 % пациентов с ИМ 2 типа и только у 7,9 % – с ИМ 1 типа. Однако у больных ИМ 2 типа чаще выявляется 3-х сосудистое значимое атеросклеротическое поражение КА по сравнению с ИМ 1 типа (32,6 % и 26,6 %, соответственно,  $p < 0,001$ ), что подтверждает гетерогенность ИБС у пациентов ИМ 2 типа [7, 99].



## 1.7 Сложности диагностики инфаркта миокарда 2 типа

Складывается впечатление, что, изучив потенциальные этиологические факторы, клиничко-анамнестические особенности пациентов с ИМ, не должно возникать сложностей в определении его типа, однако в реальной клинической практике наблюдается иная ситуация, при этом существенные трудности вызывает дифференциальная диагностика ИМ 1 и 2 типа.

На современном этапе наиболее часто отправной точкой в диагностике ИМ 2 типа является факт исключения инфаркта 1 типа, также с обязательным подтверждением острого ишемического повреждения миокарда (инфаркта), при этом существенное значение имеет соблюдение общепринятого диагностического алгоритма. Безусловно ключевую позицию в диагностике занимает определение высокочувствительного тропонина в периферической крови. Однако повышение его концентрации не всегда связано с ИМ, и может быть обусловлено коморбидными состояниями (хронической болезнью почек, сепсисом, патологией легких и др.), приводящими к повреждению миокарда (острому или хроническому, согласно Четвертому универсальному определению). Эти же состояния могут являться триггерными факторами патогенеза ИМ 2 типа, что также затрудняет постановку верного диагноза [106].

Кроме того, симптомы этих состояний могут затруднять сбор жалоб и анамнеза, тем самым маскируя проявления ОКС. Таким образом необходимо дифференцировать острое и хроническое неишемическое повреждение миокарда с ИМ, в частности 2 типа. Основными различиями следует считать клинические, электрокардиографические признаки острой ишемии миокарда. В связи с этим следует рассматривать необходимость выполнения исследований по верификации ишемии миокарда как дифференциально-диагностического критерия между ИМ 2 типа и острым неишемическим повреждением миокарда. Следует отметить, что изменения зубца Т на ЭКГ являются неспецифичными для ишемии миокарда и их

наличие отражает ряд патологических состояний, поэтому при дифференциальной диагностике возрастает роль методов, визуализирующих ишемию миокарда [7].

ИМ 2 типа может возникать в контексте различных острых терапевтических и хирургических состояний, которые аналогичным образом связаны с неишемическим повреждением миокарда, что затрудняет дифференциацию между ИМ 2 типа и острым неишемическим повреждением миокарда в обычных клинических условиях [61, 92]. В некоторых исследованиях сообщалось о распространенности и прогнозе пациентов с любыми признаками повреждения миокарда, которое не связано с разрывом бляшки и коронарным тромбозом [49, 80]. В исследовании Wong P. с коллегами был обследован 1021 пациент, поступивший в городскую больницу, которым выполняли как минимум одно измерение сердечного тропонина (сТn). У 31 % отмечено повышенное значение сТn, 62 % из которых были признаны вторичными по причине, отличной от острого коронарного синдрома (т. е. ИМ 1 типа).

В качестве стратегии определения критериев диагноза было предложено установить конкретные пороговые значения различных триггеров, отражающих причинно-следственные связи при развитии ИМ 2 типа [36]. Однако такой подход ограничен различиями в индивидуальной уязвимости пациентов к повреждению миокарда. Например, тахикардия с частотой 150 ударов в минуту маловероятно приведет к повреждению миокарда у 35-летнего спортсмена без структурных заболеваний сердца. Однако аналогичная тахикардия у 75-летнего человека с множественными коронарными стенозами и гипертрофией миокарда может явиться причиной его значительного повреждения [31].

В исследовании Sabatine M. в дополнение к высокочувствительным сердечным тропонинам I и T были измерены 17 новых кардиомаркеров, указывающих на повреждение кардиомиоцитов, дисфункцию эндотелия, гемодинамический сердечный стресс, эндогенный стресс, нестабильность атеросклеротических бляшек и атерогенез, воспаление или комбинацию гемодинамического стресса и старения сосудов. Установлена ассоциация ИМ 2 типа с более низкими концентрациями биомаркеров по сравнению с ИМ 1 типа,

связанных с повреждением кардиомиоцитов, в том числе и высокочувствительного тропонина Т (медиана 30 против 58 нг/л,  $p < 0,001$ ), высокочувствительного тропонина I (медиана 23 против 115 нг/л,  $p < 0,001$ ) и сердечного миозин-связывающего белка С (медиана 76 против 257 нг/л;  $p < 0,001$ ). С другой стороны, ИМ 2 типа был связан с более высокими уровнями четырех биомаркеров эндотелиальной дисфункции, микрососудистой дисфункции и/или гемодинамического стресса:

- С-концевой проэндотелин 1 (медиана 97 против 68 пмоль/л)
- Среднерегиональный проадреномедуллин (0,97 против 0,72 пмоль/л)
- Среднерегиональный натрийуретический пептид pro-A-типа (MR-proANP; 378 против 152 пмоль/л)
- Фактора дифференцировки роста 15 (2,26 против 1,56 нг/л)

Однако различия между ИМ 1 и 2 типа для выше названных биомаркеров были на пороге статистической значимости и существенно не отличались по сравнению с тропонинами. На вопрос о сложности биомаркерной верификации ИМ 2 типа, Sabatine M. сослался на трудность определения того, что происходит внутри коронарных артерий, используя только циркулирующие биомаркеры [81].

Частое отсутствие специфических изменений, характерных для острого повреждения миокарда по ЭКГ (элевации сегмента ST) при ИМ 2 типа, а также отсутствие типичных клинических проявлений затрудняют диагностику ИМ, что нередко приводит к госпитализации пациентов в непрофильные отделения [7, 55]. Следует обратить внимание на тот момент, что ИМ 2 типа чаще диагностируется у пациентов, находящихся на лечении не с сердечно-сосудистой патологией, то есть находящихся в не кардиологическом отделении.

Отметим, что и в случае проведения коронароангиографии (КАГ), которая является надежным методом диагностики 1 типа ИМ, выявление атеросклеротической бляшки, стенозирующей просвет коронарной артерии, не всегда позволяет с полной уверенностью верифицировать тип ИМ, поскольку морфологические особенности атеромы (ее стабильность) не удастся оценить этим методом. И при выявлении тромботического компонента коронарной

окклюзии также нет абсолютной уверенности относительно генеза коронарного тромба – он может образоваться в результате повреждения атеромы или являться эмболом. В такой ситуации может внести ясность проведение внутрисосудистого ультразвукового исследования или оптической когерентной томографии [23, 51], однако данные методы в настоящее время не являются общедоступными.

## **1.8 Особенности оценки прогноза у пациентов с инфарктом миокарда 2 типа**

Имеющиеся шкалы риска при ОКС (TIMI, GRACE) были разработаны для пациентов с ИМ 1 типа, поэтому возникает сомнение о возможности эффективного их использования для пациентов с ИМ 2 типа [30].

Европейские ученые оценили эффективность шкалы GRACE 2.0 среди пациентов с ИМ 1 и 2 типов на основании анализа 2-х когорт из Шотландии и Швеции. В результате проведенного исследования определены большие расчетные показатели по шкале GRACE среди пациентов с ИМ 2 типа, вследствие более высоких значений ЧСС, класса Killip и низких значений АД. У пациентов с ИМ 1 типа в общей сложности 22 % (1075/4981) и 16 % (173/1080) умерли или перенесли повторный ИМ в течение 1 года в шотландской и шведской когортах, соответственно. У пациентов с ИМ 2 типа было 27 % (297/1121) и 26 % (63/247) смертей или повторных инфарктов в соответствующих когортах в течение периода наблюдения. Калибровочные графики показали, что модель GRACE 2.0 недооценила риск повторного ИМ 1 и 2 типов в обеих когортах. Однако эффективность шкалы оказалась выше в отношении риска смерти от повторного ИМ и других причин среди пациентов с ИМ 1 типа, а в отношении пациентов со 2-м типом в меньшей степени удалось прогнозировать смерти от ИМ и всех причин. Авторы исследования пришли к выводу о более высокой эффективности шкалы GRACE 2.0 у пациентов с ИМ 1 типа, однако в условиях отсутствия оптимальных прогностических инструментов, разработанных для больных ИМ 2

типа, клиницистам рекомендуют рассмотреть возможность применения шкалы GRACE 2.0 для определения прогноза и последующей тактики ведения этих пациентов [71].

Анализируя госпитальный этап лечения больных ИМ 2 типа, ряд исследователей отмечают худший прогноз по сравнению с больными ИМ 1 типа. В качестве возможных причин неблагоприятного течения указывают на отягощенный коморбидный фон, в частности выявленные повышения концентраций креатинина, С-реактивного белка, глюкозы и снижение гемоглобина [99]. Кроме того, пациенты с ИМ 2 типа чаще характеризуются высоким классом тяжести острой сердечной недостаточности по Killip, аритмиями, острым повреждением почек, нарушением мозгового кровообращения [2, 39]. В исследовании Charman A. R. с соавторами отмечено, что смертность после перенесенного инфаркта в течение 5 лет выше среди пациентов с ИМ 2 типа (63 %) по сравнению с 1-м типом (37 %) [61].

Согласно исследованию Mariathas M. и соавторы у пациентов с ИМ 2 типа этиологическим фактором которого явилась тахикардия, установлен более высокий уровень смертности по сравнению с больными ИМ 2 типа иной этиологии [93].

В другом исследовании представлены данные о том, что перенесенный ИМ 2 типа увеличивает риск смерти в 19 раз по сравнению с отсутствием инфаркта в анамнезе. При этом большая часть смертей обусловлена некоронарогенными причинами, однако так же и развитие повторных эпизодов ОКС отмечалось у пациентов после ИМ 2 типа [40].

Вызывают интерес результаты исследования в штате Миннесота (2021г.), с участием 4665 пациентов, из которых 1022 (21,9 %) был установлен диагноз ИМ 2 типа, 1345 (28,8 %) – ИМ 1 типа, 2282 (48,9 %) случая отнесены к неишемическому повреждению миокарда и 16 (0,3 %) больных определены в группу «другие ИМ». Частота летальных исходов в течение 5 лет по причине сердечно-сосудистых событий среди всех пациентов составила 20 %, при этом в группах ИМ 2 типа (4 %) и неишемического повреждения миокарда (3 %), она

оказалась ниже по сравнению с ИМ 1 типа (10 %). Сердечно-сосудистые события были классифицированы на повторный ИМ, внезапную сердечную смерть, сердечную недостаточность (СН), инсульт. Данное когортное исследование демонстрирует более низкие показатели сердечно-сосудистой смертности после ИМ 2 типа или неишемического повреждения миокарда по сравнению с ИМ 1 типа, также установлено, что после ИМ 2 типа или неишемического повреждения миокарда наиболее частыми причинами сердечно-сосудистой смертности являлись сердечная недостаточность и инсульт, в отличие от ИМ 1 типа, для которого наиболее значимой причиной летальных исходов в течение 5 лет наблюдения был повторный ИМ [34].

Однако в исследовании С. Р. McCarthy, опубликованном в 2021г., отмечено, что показатели негоспитальной смертности были одинаковыми среди пациентов с ИМ 1 и 2 типов (8,9 % против 8,9 %;  $p = 0,99$ ). При многофакторном логистическом регрессионном анализе ИМ 2 типа ассоциировался с более низкой госпитальной летальностью по сравнению с ИМ 1 типа, но частота повторных госпитализаций в течение 30 дней после ИМ по всем причинам была выше среди пациентов со 2-м типом по сравнению с ИМ 1 типа (19,3 % против 14 %;  $p < 0,001$ ). Однако при дальнейшем статистическом анализе не установлено более высокого риска повторных госпитализаций среди пациентов с ИМ 2 типа по сравнению с 1 типом. Кроме того, больные ИМ 2 типа, перенесшие коронарную реваскуляризацию, имели такой же риск повторных госпитализаций по всем причинам в течение 30 дней, как и те, кому реваскуляризация не проводилась. Осложнения артериальной гипертензии установлены в качестве наиболее распространенной причины повторных госпитализаций среди пациентов с ИМ обоих типов [70].

В другом исследовании С. Р. McCarthy с коллегами был проведен анализ пребывания в домашних условиях после выписки из стационара пациентов с ИМ 2 типа. Из 321 больного, получавшего стационарное лечение, 202 (62,9 %) были выписаны домой, остальные 119 (37,1 %) переведены в учреждения реабилитации или хоспис. Среди 289 лиц, данные амбулаторного этапа которых были доступны

анализу, установлено среднее время пребывания дома – 30 (межквартильный диапазон [IQR], 16–30) дней в тридцатидневный этап наблюдения, 171 (IQR, 133–180) день из 180 дней наблюдения и 347 (IQR, 203–362) дней из 365 дней наблюдения. В первый год после перенесенного ИМ 2 типа 29 (10 %) пациентов были госпитализированы повторно. В интервале наблюдения более года после перенесенного ИМ 2 типа смертность от всех причин после выписки составила 23,2 %, повторная госпитализация по всем причинам – 69,2 %, а основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (совокупность смертности от всех причин, повторного ИМ или инсульта) составили 34,9 %. После госпитализации по поводу ИМ 2 типа было выявлено, что риск каждой повторной госпитализации увеличивается. Средняя продолжительность нахождения пациента в домашних условиях между повторными госпитализациями составила 9 месяцев в течение года. У каждого 10-го пациента отмечались повторные госпитализации, и только 1 из 5 пациентов в течение года не был госпитализирован в последующем. Примечательно, что пациенты с ИМ 2 типа в сочетании с сопутствующей патологией (сахарным диабетом, хронической обструктивной болезнью легких, хронической болезнью почек, желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе, наличием коронарного вмешательства, и баллами по шкале GRACE более 140) характеризовались более высоким риском повторных госпитализаций. У больных, принимающих аспирин или  $\beta$ -блокаторы, реже отмечались эпизоды повторных госпитализаций. Однако вполне вероятно, что этот вывод связан с предвзятостью отбора, поскольку у этих пациентов отмечался благоприятный гемодинамический профиль и другие показатели [53].

## 1.9 Особенности лечения пациентов с инфарктом миокарда 2 типа на современном этапе

Ранее проведенные исследования, в основном наблюдательные, акцентировали внимание на распространенности, факторах риска, диагностических критериях и прогнозе ИМ 2 типа, почти не касаясь вопросов лечения [31].

Весьма закономерны сложности, возникающие при лечении пациентов с ИМ 2 типа, для которых отсутствует общепринятый алгоритм ведения. С учетом принципиальной разницы патогенеза 1 и 2 типа ИМ, отсутствия убедительной доказательной базы, нет основания считать, что алгоритм диагностики и лечения пациентов с ИМ 1 типа (экстренная КАГ с последующей реваскуляризацией миокарда, назначение двойной антиагрегантной терапии, высоких доз статинов,  $\beta$ -адреноблокаторов) столь же эффективен для больных ИМ 2 типа.

Остается нерешенным вопрос о необходимости назначения пациентам с ИМ 2 типа без поражения коронарных артерий двойной антиагрегантной и антикоагулянтной терапии, так как механизм развития инфаркта у таких пациентов не связан с нестабильностью атеросклеротической бляшки и образованием тромботического компонента в коронарной артерии. Рассматривая пациентов с ИМ 2 типа с тромбоэмболическим механизмом развития при длительно персистирующей форме фибрилляции предсердий следует включить в схему лечения антикоагулянт, в то время как польза от назначения двойной антиагрегантной терапии таким больным сомнительна [65].

Если патогенез ИМ 2 типа обусловлен спазмом КА, то препаратами выбора следует считать блокаторы кальциевых каналов. Эта рекомендация дана вследствие доказанной эффективности (в т.ч. по влиянию на прогноз) блокаторов кальциевых каналов у пациентов с вазоспастической стенокардией [7, 62, 88]. Целесообразность назначения нитратов длительного действия пока менее определена, несмотря на эффективность купирования коронарного спазма



нитратами короткого действия [7, 43]. К препаратам с доказанной способностью купирования коронарного вазоспазма также относятся: никорандил (активатор калиевых каналов) и цилостазол (ингибитор фосфодиэстеразы 3) [7, 95].

Рассматривая пациентов со спонтанной диссекцией КА, следует отметить, что накопленный клинический опыт ведения данной категории больных свидетельствует в пользу целесообразности воздержания от выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) (в том числе стентирования) в острую фазу, за исключением случаев клинической нестабильности пациента или развития ИМпСТ вследствие полной окклюзии КА [7, 91]. Объясняется это тем, что в большинстве случаев спонтанная диссекция КА заживает самостоятельно, в то время как попытки реваскуляризации ассоциируются с серьезными осложнениями (распространение зоны диссекции, кровоизлияния) [7, 43]. В качестве медикаментозной терапии при спонтанной диссекции КА в большинстве случаев назначаются  $\beta$ -блокаторы, доказавшие улучшение прогноза, и ацетилсалициловая кислота [7, 43, 97]. Использование антикоагулянтной терапии, ДААТ остается неоднозначным вследствие возможного повышения риска кровотечений и распространения зоны гематомы/расслоения [7, 43]. В то же время, есть данные, что разрыв интимы является тромбогенным, поэтому в этих случаях может быть рациональным использование умеренно мощного ингибитора P2Y<sub>12</sub>, такого как клопидогрел [7, 85].

Таким образом, тактика лечения пациентов с ИМ 2 типа должна определяться строго индивидуально в зависимости от этиопатогенетического фактора и конкретной клинической ситуации, и уже на современном этапе с учетом имеющихся знаний об этом типе инфаркта, необходимо подчеркнуть, что единый подход к лечению больных, как при ИМ 1 типа, не приемлем. Таким пациентам необходим комплекс мероприятий, направленный на купирование острых состояний, которые стали триггером развития ИМ 2 типа, например, купирование пароксизмальных нарушений ритма и проводимости, проведение гемотранфузии при тяжелой анемии, нормализация артериального давления и др.

## 1.10 Профилактика и долгосрочный прогноз при инфаркте миокарда 2 типа

Несомненно, в современной системе здравоохранения большое значение имеет первичная профилактика. Профилактика ИМ 1 типа включает вполне обоснованные мероприятия с доказанной эффективностью – гипохолестериновую диету, отказ от курения, контроль АД и т.д. – сформированы и установлены в течение многих лет. С ИМ 2 типа значительно сложнее, так как этот тип не имеет определенного этиологического фактора, и нет возможности заранее предположить по какой причине возникнет ишемический дисбаланс, что отражается в серьёзных объективных сложностях с разработкой профилактических мер.

Дальнейшие перспективы решения проблемы диагностики и ведения пациентов с ИМ 2 типа в настоящее время не определены. Исследователи предполагают, что количество пациентов с данным типом ИМ будет увеличиваться [2, 102]. Это связано с увеличением продолжительности жизни населения, а у пожилых пациентов увеличивается число коморбидных состояний, нередко являющихся основой патогенеза ИМ 2 типа [2]. В то же время доступность высокочувствительных тропонинов для подтверждения кардионекроза, повысит качество диагностики инфаркта и приведет к увеличению количества случаев прежде всего за счет ИМ 2 типа [25].

Обсуждая состояние проблемы ИМ 2 типа в нашей стране следует отметить опубликованную в 2019 году Согласованную позицию экспертов по дифференцированному подходу в диагностике, формулировке диагноза, ведении больных и статистическому учету [2, 7], которая явилась по сути первым масштабным документом, посвященном этому типу ИМ. Согласованное мнение (Position Paper) помимо ценной обобщающей информации содержит указания на объективные сложности в интерпретации патогенеза, диагностике и лечении, недопустимости формальной постановки диагноза, а также обозначает потребность как для науки, так и для практического здравоохранения в дальнейшей разработке проблемы ИМ 2 типа.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование проведено на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. С 2019 по 2020 годы был осуществлен набор материала и анализ случаев выявления ИМ 2 типа среди пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом и без подъема сегмента ST, поступивших в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша». Протокол диссертационного исследования был одобрен комитетом по этике и доказательности медицинских научных исследований федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 238/к от 13.11.2019).

Исследование включало два этапа: ретроспективный и проспективный.

**I ЭТАП.** В ретроспективной части исследования выполнен анализ историй болезни пациентов с верифицированным диагнозом инфаркт миокарда согласно Четвертому универсальному определению инфаркта миокарда [51] (на госпитальном этапе лечения).

### **Критерии включения:**

– диагноз острый коронарный синдром при поступлении с подтвержденным в последующем диагнозом инфаркт миокарда в госпитальном периоде согласно Четвертому универсальному определению инфаркта миокарда;

– возраст пациентов старше 18 лет.

### **Критерии исключения:**

– тяжелая сопутствующая патология, влияющая на ближайший прогноз или являющаяся альтернативой диагнозу инфаркта миокарда (тяжелая онкопатология, диссекция аорты и др.)

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

**Критерии включения:**

– диагноз острый коронарный синдром при поступлении с последующим подтвержденным диагнозом ИМ в госпитальном периоде согласно Четвертому универсальному определению ИМ;

– согласие пациента на участие в исследовании;

– возраст пациентов старше 18 лет.

**Критерии исключения:**

– отсутствие согласия пациента на участие в исследовании;

– наличие противопоказаний к проведению КАГ.

У исследуемой категории больных диагноз ИМ установлен согласно Четвертому универсальному определению ИМ [51]. Диагноз ИМ 1 типа определен как спонтанный ИМ, связанный с разрывом атеросклеротической бляшки и коронарным атеротромбозом, а ИМ 2 типа – некроз миокарда вследствие ишемического дисбаланса при условии отсутствия атеротромбоза или тромботического компонента в инфаркт-связанной КА.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

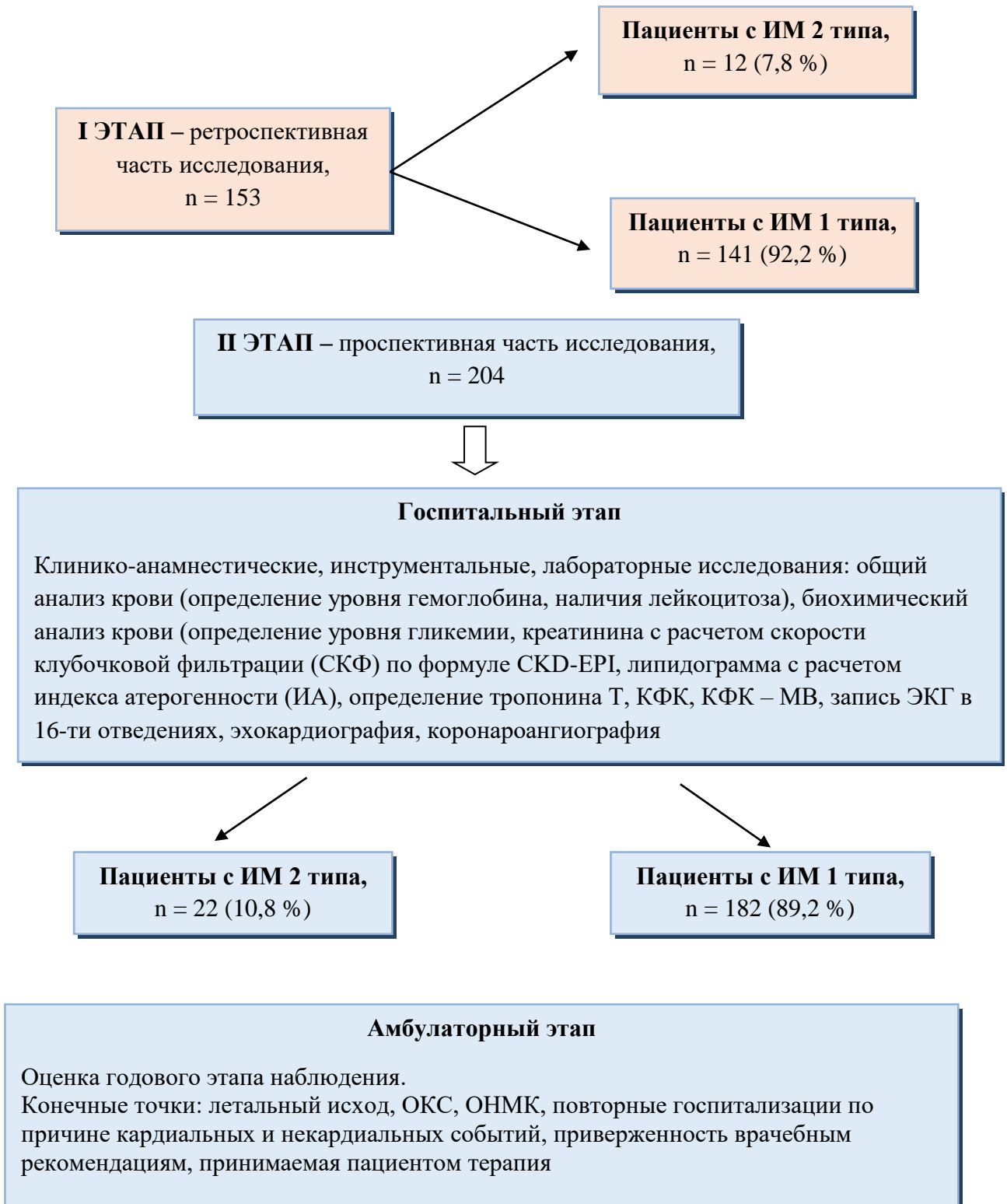


Рисунок 1 – Дизайн исследования

## 2.1 Общая клиническая характеристика пациентов ретроспективной части исследования

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

Наиболее распространенными факторами сердечно-сосудистого риска явились артериальная гипертензия ( $n = 138$  (90,2 %)) и дислипидемия ( $n = 87$  (56,9 %)). Несколько реже встречались ожирение ( $n = 65$  (42,5 %)) и курение ( $n = 66$  (43,1 %)). Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) отмечено в 30 случаях (19,6 %). Несколько реже регистрировалось наличие сахарного диабета 2-го типа ( $n = 29$  (19 %)), который являлся инсулинозависимым в 14 случаях (48,3 %). У 14 пациентов (9,2 %) выявлена анемия. Данные анамнеза 26 (17 %) пациентов указывали на ранее перенесенный ИМ, 15 (57,7 %) из которых было проведено ЧКВ.

На момент госпитализации у 119 (77,7 %) пациентов установлен ИМ с подъемом сегмента ST; в 7 (4,6 %) случаях регистрировалась депрессия сегмента ST, у 3 пациентов (1,9 %) – полная блокада левой ножки пучка Гиса, в 18 случаях (11,8 %) отсутствовали ишемические повреждения по данным ЭКГ, у 6 пациентов (3,9 %) регистрировался патологический зубец Q в госпитальном периоде. Брадикардия на момент записи ЭКГ отмечалась у 6 (3,9 %) пациентов, тахикардия – у 48 (31,4 %) [14].

По результатам проведенной КАГ у 12 (7,8 %) пациентов отсутствовало поражение КА или выявлены стенозы менее 50 %, у 141 (92,2 %) – более 50 %.

Таблица 1 – Основные клинико-anamнестические данные пациентов ретроспективного этапа исследования, n = 153

Показатель	Значение	
	Абс.	%
Мужчины	113	73,9
Женщины	40	26,1
Артериальная гипертензия	138	90,2
Ожирение	65	42,5
Курение	66	43,1
Дислипидемия	87	56,9
Анемия (Гемоглобин < 120 г/л)	14	9,2
ХБП (СКФ $\leq$ 60 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	30	19,6
ПИКС	26	17
ЧКВ в анамнезе	15	9,8
КШ в анамнезе	1	0,6
ФП в анамнезе	14	9,2
ОНМК в анамнезе	13	8,5
СД 2 типа	29	19
НТГ	3	1,9
Онкологическое заболевание	13	8,5
ХОБЛ	8	5,2
Killip I	138	90,2
Killip II	10	6,5
Killip III	1	0,7
Killip IV	4	2,6
Элевация сегмента ST ЭКГ	119	77,7
Депрессия сегмента ST ЭКГ	7	4,6
ПБЛНПГ ЭКГ	3	1,9
Патологический зубец Q без других ишемических изменений	6	3,9

Продолжение таблицы 1

Показатель	Значение	
	Абс.	%
Отсутствие ишемических изменений ЭКГ	18	11,8
Брадикардия (ЧСС $\leq$ 60 уд/мин)	6	3,9
Тахикардия	48	31,4
Поражение коронарных артерий на КАГ $\leq$ 49 %	12	7,8
Поражение коронарных артерий на КАГ $\geq$ 50 %	141	92,2

### **2.1.1 Оценка прогноза годового этапа наблюдения после перенесенного инфаркта миокарда**

В группе пациентов ретроспективного исследования оценены исходы годового этапа 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, приверженность врачебным рекомендациям, принимаемая пациентом терапия [14].

### **2.2 Общая клиническая характеристика пациентов проспективной части исследования**

Общую выборку II этапа исследования составили 204 пациента медиана возраста 63,5 [56,0; 70,0] года: мужчин 135 (66,2 %), медиана возраста 61,0 [52,0; 67,0] год, 69 (33,8 %) женщин, медиана возраста 68,0 [63,0; 79,0] лет [14].



Основные анамнестические данные пациентов, вошедших в проспективный этап исследования, приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Основные анамнестические данные пациентов проспективного этапа исследования (общая выборка), n = 204 [14]

Показатель	Значение	
	Абс.	%
Мужчины	135	66,2
Женщины	69	33,8
Артериальная гипертензия	186	91,2
Ожирение	87	42,6
Курение	120	58,8
Дислипидемия	90	44,1
Перенесенный ИМ (ПИКС), в том числе	42	20,6
два и более ИМ в анамнезе	5	2,5
ЧКВ в анамнезе	26	12,7
КШ в анамнезе	4	2,0
ФП в анамнезе	22	10,8
ОНМК в анамнезе	16	7,8
СД 2 типа	44	21,6
НТГ	9	4,4
Онкологическое заболевание	13	6,4
ХОБЛ	8	3,9
Ранний послеоперационный период	3	1,5
ЦАС: % стеноза БЦА		
< 50 %	76	37,2
> 50 %	31	1,5
Жалобы при поступлении, в том числе		
Боль	197	96,6
Одышка	5	2,5
Гипотония	2	0,9

Продолжение таблицы 2

Показатель	Значение	
	Абс.	%
ТЛТ	28	13,7
Killip I	111	54,4
Killip II	70	34,3
Killip III	23	11,3
Killip IV	0	0
Элевация сегмента ST ЭКГ	149	73
Депрессия сегмента ST ЭКГ	22	10,8
ПБЛНПГ ЭКГ	3	1,5
Коронарный зубец Т ЭКГ	16	7,8
Патологический зубец Q без других ишемических изменений	7	3,4
Отсутствие ишемических изменений ЭКГ	7	3,4
НРС, осложнения ИМ, в том числе		
ФП, ТП	16	7,8
ЖТ	1	0,5
ЖЭС	2	1
Локальная гипокинезия	120	58,8
Диффузная гипокинезия	8	3,9
Акинезия	49	24
Аневризма	5	2,4
Стеноз АК	1	0,5
Поражение коронарных артерий на КАГ $\leq 49$ %	14	6,9
Поражение коронарных артерий на КАГ $\geq 50$ %	190	93,1

У пациентов проспективного этапа исследования выявлены следующие факторы сердечно-сосудистого риска: артериальная гипертензия (n = 186 (91,2 %)) и курение (n = 120 (58,8 %)), как наиболее распространенные, несколько

реже встречались дислипидемия ( $n = 90$  (44,1 %)) и ожирение ( $n = 87$  (42,7 %)). Наличие сахарного диабета 2-го типа отмечено у 44 (21,6 %) пациентов, инсулинопотребные из которых – 11 (25 %). Снижение скорости клубочковой фильтрации (менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) отмечено в 27 случаях (13,2 %). У 23 пациентов (11,3 %) выявлена анемия.

Данные анамнеза 47 (23 %) больных указывали на ранее перенесенный ИМ, у 5 (10,6 %) из которых отмечалось два и более инфарктов, ранее ЧКВ было выполнено 26 (12,7 %) пациентам, 4 (2,0 %) человека подверглись коронарному шунтированию (КШ) [14].

На момент госпитализации у 149 (73 %) пациентов установлен ИМ с подъемом сегмента ST, у 55 (27 %) – ИМ без подъёма сегмента ST, из которых у 22 (40 %) пациентов отмечена депрессия сегмента ST, у 3 (5,5 %) – полная блокада левой ножки почки Гиса, у 16 (29 %) – коронарный зубец T, у 7 (12,7 %) пациентов отсутствовали ишемические изменения по ЭКГ. У 142 (69,6 %) пациентов из всей выборки регистрировался патологический зубец Q на электрокардиограмме (в госпитальном периоде) [14].

При оценке риска смерти или развития повторных ИМ по шкале GRACE 2.0 были получены следующие данные: почти половина пациентов – 98 (48 %) соответствовали низкому риску ( $\leq 108$  баллов), 81 (39,7 %) – среднему риску (109–140 баллов) и 25 (12,3 %) больных – высокому риску ( $> 140$  баллов) [14].

При анализе результатов КАГ получены следующие данные: у 14 (6,9 %) пациентов отмечалось отсутствие поражений КА или стенозы менее 50 %, у 190 (93,1 %) больных – стенозы более 50 %.

По шкале SYNTAX Score, которая способствует выбору оптимального метода реваскуляризации (ЧКВ или КШ) по результатам КАГ и признана независимым предиктором отдалённых больших коронарных и цереброваскулярных событий в группе пациентов, подвергшихся ЧКВ, но не КШ, больные были разделены на 3 группы (4 пациентам (2%) расчёт не проведён, учитывая КШ в анамнезе): с низким риском (0–22 балла) – 148 пациентов (74 %), промежуточного риска (23–32 балла) – 32 (16 %), высокого риска – 20 (10 %) [14].

В госпитальном периоде всем пациентам были проведены следующие обследования: сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, запись ЭКГ в 16 отведениях, эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ) с измерением фракции выброса (по Тейхольцу и Симпсону), размеров полостей сердца, определение зон гипо-, акинезии.

Определение кардиоспецифических ферментов (креатинфосфокиназа (КФК), изофермент МВ креатинфосфокиназы (КФК-МВ), глобулярного белка тропонина Т), общего анализа крови, креатинина, глюкозы, калия, натрия, коагулограммы было выполнено при заборе венозной крови при поступлении пациента в приемное отделение.

В течение суток от поступления пациента в приемное отделение было проведено исследование коронарного русла – КАГ с последующим выполнением экстренного ЧКВ при наличии соответствующих ангиографических показаний (значимых стенозов ( $\geq 70\%$ ) инфаркт-связанной коронарной артерии).

Через 4–6 часов от первого забора крови проводилась оценка кардиоспецифических ферментов и тропонина Т в динамике. На второй день госпитализации выполняли развернутый биохимический анализ крови с исследованием следующих показателей: креатинина, мочевины, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), билирубина и его фракций, калия, натрия, глюкозы, липидограммы.

### **2.2.1 Оценка исходов годового этапа наблюдения после перенесенного инфаркта миокарда**

В группе пациентов проспективного этапа исследования оценивался годовой прогноз при телефонном контакте с регистрацией следующих конечных точек: летального исхода от всех причин и от сердечно-сосудистых событий, повторных нефатальных коронарных событий, повторных госпитализаций по

причине кардиальных и некардиальных событий, приверженность врачебным рекомендациям, принимаемая пациентом терапия.

## **2.3 Методы обследования больных**

### **2.3.1 Общеклинические методы обследования**

У каждого пациента при поступлении в стационар проводился сбор жалоб и анамнеза с акцентом на наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также физикальное обследование: осмотр, пальпация, аускультация, определение массы тела (кг), роста (м), расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле = масса тела (кг) / рост (м<sup>2</sup>), измерение окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ). ОТ была измерена на уровне середины расстояния между нижним ребром и верхней части гребня подвздошной кости, ОБ – на уровне наиболее выступающих частей седалищных бугров [12].

### **2.3.2 Инструментальные методы обследования**

**Электрокардиография.** Запись пленки ЭКГ проводилась в течение 10 мин от момента поступления пациента в приемное отделение с динамическим контролем после ЧКВ, на следующие сутки после госпитализации и за сутки до выписки пациента на аппарате Medinova ECG 9812 (КНР). Электрокардиограмма регистрировалась в 16 отведениях: шести стандартных, шести грудных, трех – по Небу, одному отведению по Слопаку – S 2 [12].

**Эхокардиография.** Исследование проводилось при поступлении пациента в приемное отделение методом двухмерной эхокардиографии,

доплерэхокардиографии цветным доплеровским сканированием на аппарате Aloka ProSound 5500 (Япония). Исследование проводилось из парастернального и апикального доступов при помощи фазированного датчика с частотой 2,5 МГц. Были измерены размеры полостей левых и правых отделов сердца, их функциональные характеристики, показатели диастолической функции ЛЖ. Оценены следующие параметры: сократительная способность миокарда, наличие зон гипо- и акинезии, аневризмы, клапанный аппарат сердца. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ рассчитывалась по формуле:  $ФВ = (КДО - КСО / КДО) \times 100\%$  с расчетом конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ и конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ [12].

**Коронароангиография.** Данное исследование выполнялось в течение суток госпитального периода (при поступлении) на ангиографическом аппарате Philips (США). Чаще (98 %) использовался трансрадиальный доступ, при технических трудностях – трансфеморальный. Пункция артерии выполнялась под местной инфильтрационной анестезией с установкой интродьюсера 6–7 Fr. Для катетеризации системы левой коронарной артерии использовался стандартный катетер Judkinsleft 4.0, для катетеризации правой коронарной артерии – Judkinsright 4.0. Для визуализации коронарных артерий применялись неионные мономерные рентгенконтрастные вещества объемом 5–8 мл на одну съемку. ЧКВ проводилось при наличии гемодинамически значимых поражений коронарных артерий (более 70 %) и ствола левой коронарной артерии (более 50 %) с имплантацией стентов с лекарственным покрытием (35,7 %) и голометаллических стентов (64,3 %) [12].

### 2.3.3 Лабораторные методы обследования

**Общий анализ крови.** У всех пациентов исследуемой группы в первый день госпитального периода проводился забор венозной крови и определение

основных показателей общего анализа крови. Исследовались показатели гемоглобина, эритроцитов, среднего объема эритроцита, цветового показателя, гематокрита, лейкоцитов с лейкоцитарной формулой, тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Данное исследование проведено с использованием автоматического гематологического анализатора методом проточной цитометрии.

**Биохимический анализ крови** проводился при заборе венозной крови с исследованием креатинина, мочевины, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), билирубина и его фракций, калия, натрия, глюкозы. Данное исследование проведено с использованием автоматического биохимического анализатора Konelab (Финляндия).

**Определение функционального состояния почек.** Уровень креатинина сыворотки был определен методом по Jaffe, который основан на том, что креатинин с щелочным раствором пикрата образует соединение красного цвета. Интенсивность цвета образующегося комплекса измеряется при 510 нм. Результаты вычислялись автоматически на биохимическом анализаторе Konelab (Финляндия) с использованием калибровочной кривой. Нормативный диапазон для мужчин – 62–115 мкмоль/л, для женщин – 53–97 мкмоль/л.

Для оценки функционального состояния почек рассчитана СКФ с использованием формулы СКД-EPI (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) (2009, модификация 2011):

$$\text{СКФ} = 144 \times 0,993^{\text{возраст}} \times (\text{SCr} / 0,7)^{-0,328} \text{ (для женщин с уровнем SCr} \leq 0,7 \text{ мг/100 мл),}$$

$$\text{СКФ} = 144 \times 0,993^{\text{возраст}} \times (\text{SCr} / 0,7)^{-1,210} \text{ (для женщин с уровнем SCr} > 0,7 \text{ мг/100 мл),}$$

$$\text{СКФ} = 144 \times 0,993^{\text{возраст}} \times (\text{SCr} / 0,9)^{-0,412} \text{ (для мужчин с уровнем SCr} \leq 0,9 \text{ мг/100 мл),}$$

$$\text{СКФ} = 144 \times 0,993^{\text{возраст}} \times (\text{SCr} / 0,9)^{-1,210} \text{ (для женщин с уровнем SCr} > 0,9 \text{ мг/100 мл).}$$

В норме СКФ  $\geq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [12].

**Определение ионов калия (К).** Принцип метода основан на том, что при взаимодействии ионов калия с ионами тетрафенилбората в щелочной среде образуется стабильная суспензия. Оптическая плотность суспензии, измеренная при длине волны 578 нм, пропорциональна концентрации ионов калия в исследуемом образце.

**Показатели липидного спектра.** Показатели липидного спектра (ОХ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ТГ) были определены при помощи тест-системы Thermo Fisher Scientific на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i (Финляндия) [12].

**Определение общего холестерина.** Метод основан на гидролизе эфиров холестерина до холестерина и свободных жирных кислот при использовании фермента холестеринэстеразы. Свободный холестерин в присутствии холестериноксидазы окисляется до холест-4-ен-3-она и пероксида водорода, который реагирует с гидроксibenзойной кислотой и 4-аминоантипирином с образованием хромофора. Количественный анализ этой реакции проводился фотометрическим методом при 500–550 нм. Нормативный диапазон для общего холестерина (ОХ) – от 3,3 до 5,2 ммоль/л [12].

**Определение холестерина липопротеинов высокой плотности.** Концентрация ХС ЛПВП была определена при помощи гомогенного ферментативного колориметрического метода. В ходе реакции сульфат декстрана в присутствии сульфата магния селективно образует растворимые в воде комплексы с ЛПНП, ЛПОНП и хиломикронами, устойчивые к действию ферментов, модифицированных полиэтиленгликолем. При этом концентрация ХС-ЛПВП определяется ферментативно при участии холестериноксидазы, связанной с полиэтиленгликолем аминокгруппами. Нормативным значением для мужчин считали ХС ЛПВП > 1,0 ммоль/л, для женщин – ХС ЛПВП > 1,2 ммоль/л [12].

**Определение холестерина липопротеинов низкой плотности.** Концентрация ХС ЛПНП была определена гомогенным ферментативным колориметрическим методом. Целевой уровень ХС ЛПНП для пациентов высокого риска < 1,4 ммоль/л [12].

**Определение липопротеидов очень низкой плотности.** Концентрация ХС ЛПОНП была определена расчетным методом по формуле  $\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ} / 2,18$  (ммоль/л) [12].



**Определение триглицеридов.** Метод определения ТГ основан на ферментативном гидролизе ТГ-липазой до глицерина и жирных кислот. Далее глицерин фосфорилируется до глицерин-3-фосфата, который окисляется до дигидроксиацетонфосфата и пероксида водорода, который реагирует с 4-аминоантипирином и 4-хлорфенолом с образованием хинониминового красителя. Светопоглощение образовавшегося красителя измеряется при 510 нм. В норме концентрация ТГ < 1,7 ммоль/л [12].

**Определение индекса атерогенности.** Индекс атерогенности был рассчитан по формуле:  $ИА = ОХ - ХС ЛПВП / ХС ЛПВП$  [12].

**Определение концентрации кардиоспецифических ферментов (креатинкиназы, креатинкиназы-МВ)** основано на УФ-кинетическом методе, который основан на принципе: КФК катализирует обратимый перенос фосфатной группы от фосфокреатина к АДФ. Эта реакция ассоциирована с последующей: АТФ и глюкоза превращаются в АДФ и глюкозо-6-фосфат под действием гексокиназы и глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы окисляет Г-6-Ф и восстанавливает НАД. Скорость образования NADPH, измеряемая фотометрически при 340 нм, прямо пропорциональна каталитической активности (концентрации) КФК, присутствующей в пробе [4]. С использованием реагентов: Реагент 1 R1. Буфер: Имидазольный буфер рН 7,0, Глюкоза, Ацетат магния, ЭДТА. Реагент 2 R2 Субстрат: АДФ, АМФ, Диаденозин-5-пентафосфат, НАДФ+, гексокиназа (НК), глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа (G6P-DH), N-ацетилцистеин (НАС), Креатинфосфат. Данное исследование проведено на биохимическом анализаторе. Определение МВ-фракции креатинкиназы основано на иммунном методе количественного определения. Димерная молекула креатинкиназы (креатинфосфокиназы – КФК) состоит из М- и В-субъединиц и существует в виде изоэнзимов: ММ, МВ и ВВ. Субъединицы М и В иммунологически различны. Данный тест включает измерение активности КФК в присутствии антител к СК-М мономеру. Эти антитела полностью ингибируют активность СК-ММ, и наполовину активность СК-МВ, не действуя на В субъединицу СК-МВ и СК-ВВ.

Затем с помощью метода на КФК определяется активность СК-В. Активность изофермента КК-МВ получается умножением на 2 активности СК-В [13].

**Определение концентрации тропонина Т.** Основано на использовании «сэндвич» - варианта твердофазного иммуноферментного анализа. На внутренней поверхности лунок планшета помещены мышинные моноклональные антитела к тропонину Т человека. При добавлении исследуемого образца происходит связывание с антителами на твердой фазе. Образовавшийся комплекс выявляется при помощи конъюгата мышинных моноклональных антител к Тропонину Т человека с пероксидазой хрена. Образуется связанный с пластиком «сэндвич», содержащий пероксидазу. Во время инкубации с раствором субстрата тетраметилбензидина (ТМБ) растворы окрашиваются в лунках. Интенсивность окраски прямо пропорциональна концентрации Тропонина Т в исследуемом образце. Концентрацию тропонина Т в исследуемых образцах определяют по калибровочному графику зависимости оптической плотности от содержания тропонина Т в калибровочных пробах.

**Оценка риска летальности и развития ИМ** проведена по шкале **GRACE 2.0**. Расчет по данной шкале произведен в мобильном приложении «Справочник врача», раздел калькуляторы, версия приложения 4.24.9

**Ангиографическая оценка тяжести поражения коронарного русла** проведена по шкале **SYNTAX SCORE**. Расчет был проведен при помощи онлайн калькулятора SYNTAX SCORE Calculator, версия 2.01 [www.rnoik.ru](http://www.rnoik.ru)

## 2.4 Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы STATISTICA 10.0 (США). Для анализа данных применялись стандартные методы описательной статистики. По причине выборки отличной от нормального распределения, использовались непараметрические

методы статистики. Проверка гипотезы о нормальности распределения выборки осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Использовались следующие методы статистического анализа:

1) для сравнения двух независимых выборок по количественному признаку использовался U-критерий Манна-Уитни;

2) качественные значения представлены в абсолютных числах и процентах ( $n$  (%)), сравнение качественных признаков проводилось по расчету частот с помощью таблиц сопряженности  $2 \times 2$ . Проверка гипотез проводилась по критерию  $\chi^2$  Пирсона и точного критерий Фишера;

3) для описания центральных тенденций применялся расчет медианы и интерквартильного размаха ( $Me [25Q; 75Q]$ );

4) для оценки влияния признака применялся однофакторный и многофакторный анализ с определением ОШ и 95 % доверительного интервала (ОШ (95 % ДИ));

5) для разработки математической модели прогнозирования использовалась логистическая регрессия;

6) во всех проводимых методах статистического анализа уровень значимости «р» принимался  $< 0,05$  [14].

## ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Характеристика пациентов I этапа исследования в соответствии с типом инфаркта миокарда

Определение типа ИМ, а именно дифференцировка ИМ 2 типа от ИМ 1 типа имеет, прежде всего, существенную практическую значимость, в частности для определения тактики ведения как на госпитальном, так и амбулаторном этапе оказания медицинской помощи. Ретроспективный этап настоящего исследования посвящен оценке встречаемости пациентов с ИМ 2 типа на основании анализа историй болезни пациентов с установленным диагнозом ИМ в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер им. акад. Л.С. Барбараша».

В процессе ретроспективного анализа историй болезни установлено, что КАГ проведена 153 (100 %) пациентам, госпитализированным по экстренным показаниям с ОКС в течение 24 часов от начала клинических проявлений. У 74 (48,4 %) больных выявлена окклюзия КА, в 46 (30,1 %) случаях указано наличие тромбоза или тромботического компонента, у 67 (43,8 %) пациентов выявлены стенозы более 50 %. У 12 (7,8 %) пациентов отсутствовало поражение КА или выявлены стенозы менее 50 %. Множественное поражение КА наблюдалось у 70 (45,8 %) пациентов. По результатам КАГ 119 (77,8 %) человек подверглись ЧКВ со стентированием, 9 (5,9 %) было выполнено коронарное шунтирование (КШ), 1 (0,7 %) пациент от проведения КШ отказался.

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. Проведен сравнительный анализ клинико-anamнестических характеристик больных ИМ 2 и 1 типов (таблица 3).

Таблица 3 – Сравнительная характеристика клинико-anamнестических данных больных инфарктом миокарда 1 и 2 типов [14]

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
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [25Q; 75Q]	29,3 [25,8; 32,9]	27,3 [26,1; 32,5]	0,655
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
Killip II, n(%)	10 (7,1)	0 (0)	-
Killip III, n (%)	1 (0,7)	0 (0)	-
Killip IV, n (%)	3 (2,1)	1 (8,3)	0,281
Элевация сегмента ST ЭКГ, n (%)	111 (78,7)	7 (58,3)	0,209
ПБЛНПГ ЭКГ, n (%)	2 (1,4)	1 (8,3)	0,218
Поражение КА на КАГ ≤ 49 %, n (%)	0 (0)	10 (83,3)	-
Поражение КА на КАГ ≥ 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
ГБ, n (%)	127 (90,1)	10 (83,3)	0,364
ИБС, n (%)	44 (31,2)	2 (16,7)	0,240
ПИКС, n (%)	24 (17)	2 (16,7)	1,0
ЧКВ в анамнезе, n (%)	14 (9,9)	1 (8,3)	1,0
КШ в анамнезе, n (%)	1 (0,7)	0 (0)	-
ФП в анамнезе, n (%)	13 (9,2)	1 (8,3)	1,0
ОНМК в анамнезе, n (%)	13 (9,2)	0 (0)	0,186
СД 2 типа, n (%)	27 (19,1)	2 (16,7)	1,0
НТГ, n (%)	3 (2,1)	0 (0)	-
Онкологическое заболевание в анамнезе, n (%)	13 (9,2)	0 (0)	-
ХОБЛ, n (%)	7 (4,9)	1 (8,3)	0,488

Установлено, что пациенты с ИМ 2 типа были значимо моложе больных ИМ 1 типа ( $p = 0,045$ ). По половому составу группы сравнения не различались. В обеих группах пациентов преобладала элевация сегмента ST по ЭКГ ( $p = 0,209$ ). Значимых различий по частоте встречаемости факторов риска развития ИБС (курению, дислипидемии, ожирению, СД) среди пациентов в группах сравнения установлено не было. При анализе анамнестических данных (перенесенный ИМ, выполненные ранее методы реваскуляризации миокарда (ЧКВ, КШ)) группы сравнения статистически значимо не различались.

При анализе данных электрокардиографии у пациентов с ИМ 2 типа отмечена элевация сегмента ST у 7 (58,3 %) человек, у одного пациента (8,3 %) – депрессия сегмента ST, в 1 случае (8,3 %) – полная блокада левой ножки пучка Гиса, у 3 пациентов (25 %) отсутствовали изменения положения сегмента ST, но отмечался сохраняющийся в динамике отрицательный зубец T, что расценено как проявление субэндокардиального повреждения миокарда (рисунок 2).

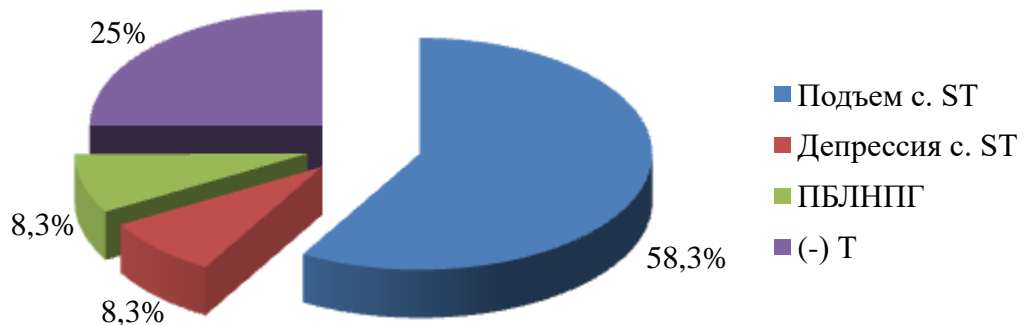


Рисунок 2 – Варианты ЭКГ-изменений в период госпитализации больных с инфарктом миокарда 2 типа

При сравнении анамнестических данных пациентов с ИМ 2 и 1 типов следует подчеркнуть их сопоставимость по основным характеристикам коморбидного и преморбидного фона, при этом отмечено в 2 раза меньше случаев наличия ИБС среди лиц с ИМ 2 (16,7 % против 31,2 %,  $p = 0,240$ ), гипертоническая болезнь прослеживалась у большинства пациентов обоих типов (83,3 % и 90,1 %,  $p = 0,001$ ).

$p = 0,364$ ), СД 2 типа ранее был диагностирован примерно в равных процентных соотношениях между пациентами с ИМ 2 и 1 типов (16,7 % и 19,1 %,  $p = 1,0$ ). Половина больных ИМ 2 типа курили, несколько реже (у 41,1 %) курение встречалось среди лиц с ИМ 1 типа, наличие хронической обструктивной болезни легких несколько чаще встречалось у пациентов с ИМ 2 типа (8,3 % против 4,9 %,  $p = 0,488$ ). Тенденция к большей частоте ожирения отмечена у пациентов с ИМ 1 типа (44,7 % против 25 %,  $p = 0,154$ ).

По данным эхокардиографии локальная гипокинезия с сохраненной (> 50 %) фракцией выброса (ФВ) наблюдалась у 8 (66,6 %) пациентов, с умеренно сниженной ФВ (40–49 %) – у 2 (16,7 %) пациентов, со сниженной ФВ (< 40 %) – также у 2 (16,7 %). В сравнении, среди пациентов с ИМ 1 типа 63,1 % характеризовались сохраненной ФВ, 30,5 % – незначительно сниженной, 6,4 % пациентов – сниженной ФВ, и были сопоставимы по фенотипам сердечной недостаточности с больными ИМ 2 типа.

Из особенностей терапии следует отметить проведение тромболитической терапии (Метализе, Актелизе) на догоспитальном этапе в 3 (25 %) случаях.

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

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

Общую выборку II этапа исследования составили 204 пациента с установленным диагнозом ИМ, поступивших в ГБУЗ «Кузбасский клинический кардиологический диспансер им. акад. Л.С. Барбараша».

На момент госпитализации у 149 (73 %) пациентов установлен ИМ с подъемом сегмента ST, у 55 (27 %) – ИМ без подъема сегмента ST, из которых у 22 (40 %) пациентов отмечена депрессия сегмента ST, у 3 (5,5 %) – полная блокада левой ножки почки Гиса, у 16 (29 %) – коронарный зубец T, у 7 (12,7 %) пациентов отсутствовали ишемические изменения по ЭКГ. У 142 (69,6 %) человек из всей выборки регистрировался патологический зубец Q (в госпитальном периоде) [14].

При анализе результатов КАГ получены следующие данные. У 108 (52,9 %) больных выявлена окклюзия инфаркт-связанной КА, в 74 (68,5 %) случаях имелось указание на наличие тромбоза или тромботического компонента, у 6 пациентов (3 %) отмечена хроническая окклюзия инфаркт-несвязанной КА или окклюзия артерий малого диаметра (менее 2,5 мм), у 34 (31,5 %) – в описании результатов КАГ отсутствовали данные о тромбозе, отмечалось наличие рестеноза стента или кальциноза, а также наличие стабильной окклюдизирующей атеросклеротической бляшки. У 74 (36,3 %) пациентов были выявлены стенозы КА более 70 %, у 161 (79,7 %) – множественное поражение коронарного русла. У 7 (3,4 %) больных поражение коронарных артерий отсутствовало, у 9 (4,4 %) выявлены стенозы менее 50 % без указания на наличие тромбоза – данную категорию можно рассмотреть как пациентов с ИМ без обструкции КА (ИМБОКА) [14].

По результатам КАГ 164 (80,4 %) пациентам определены показания к экстренному ЧКВ со стентированием, у 5 (3,1 %) больных попытка ЧКВ оказалась неуспешной, 18 (8,8 %) пациентам на стационарном этапе определены показания



к проведению коронарного шунтирования (КШ): шести из которых данное оперативное лечение было выполнено в экстренном порядке, еще 6 (33,3 %) пациентов первым этапом подверглись ЧКВ со стентированием.

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 2011г., вторую группу составили пациенты с ИМ 1 типа – 182 (89,2 %). Больных с отсутствием поражений КА или стенозами менее 50 % без тромбоза можно рассмотреть с позиции MINOCA (ИМБОКА) [14].

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 хронической обструктивной болезнью легких (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 электрокардиограмме 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 ( $p = 0,118$ ) (таблица 4) [14].

Таблица 4 – Сравнительная характеристика клинико-anamнестических данных больных инфарктом миокарда 1 и 2 типов [14]

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
Возраст, лет, Me [25Q; 75Q]	64 [54; 70]	63 [54; 68]	0,585
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [25Q; 75Q]	28,8 [26; 32,7]	35,04 [34; 32,2]	<0,001
ИМТ ≥ 35, кг/м <sup>2</sup> , n (%)	19 (10,4)	12 (54,5)	<0,001
Курение, n (%)	112 (61,5)	8 (36,4)	0,037
ГБ, n (%)	167 (91,8)	19 (86,4)	0,390
Дислипидемия, n (%)	86 (47,3)	4 (18,2)	0,015
Ожирение, n (%)	77 (42,3)	10 (45,5)	0,821
ПИКС, в том числе	39 (21,4)	3 (13,6)	0,577
2 и более ИМ в анамнезе, n (%)	5 (2,7)	0 (0)	-
ЧКВ в анамнезе, n(%)	24 (13,2)	2 (9,1)	0,746
КШ в анамнезе, n (%)	4 (2,2)	0 (0)	-
ФП в анамнезе, n (%)	14 (7,7)	8 (36,4)	<0,001
ОНМК в анамнезе, n (%)	14 (7,7)	2 (9,1)	0,685
СД 2 типа, n (%)	39 (21,4)	5 (22,7)	0,888
НТГ, n (%)	8 (4,4)	1 (4,5)	1,000
Нб < 110 г/л в течение 1 года до индексного события, n (%)	7 (3,8)	5 (22,7)	0,004
Онкологическое заболевание в анамнезе, n (%)	12 (6,6)	1 (4,5)	1,000
ХОБЛ, n (%)	4 (2,2)	4 (18,2)	0,005
Killip I, n (%)	90 (49,4)	21 (95,5)	0,030
Killip II, n (%)	69 (38)	1 (4,5)	<0,001

Продолжение таблицы 4

Показатель	ИМ 1 тип, n=182	ИМ 2 тип, n=22	p
Killip III, n (%)	23 (12,6)	0 (0)	-
ФП + Killip I (на момент госпитализации), n (%)	7 (3,8)	6 (27,3)	<0,001
Тропонин T, нг/л, Ме [25Q; 75Q]	1,6 [0,18; 7,18]	1,5 [0,15; 5,8]	0,886
Элевация сегмента ST ЭКГ, n (%)	136 (74,7)	13 (59,1)	0,118
ПБЛНПГ ЭКГ, n (%)	3 (1,6)	0 (0)	-
Патологический зубец Q ЭКГ, n (%)	134 (73,6)	8 (36,4)	<0,001
Синусовая тахикардия, n (%)	53 (29,1)	7 (31,8)	0,793
Синусовая брадикардия, n (%)	13 (7,1)	1 (4,5)	1,000
Поражение КА на КАГ < 50 %, n (%)	0 (0)	14 (63,6)	-
Поражение КА на КАГ ≥ 50 %, n (%)	0 (0)	2 (9,1)	-
Поражение КА на КАГ > 70 %, n (%)	74 (40,6)	0 (0)	-
Окклюзионное поражение КА (включая инфаркт-независимую), n (%)	108 (59,3)	6 (27,3)	0,005
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]	-

При сравнении клинических проявлений ИМ двух типов отметим преобладание болевого синдрома (99 % и 90,9 %), однако при ИМ 2 типа в 9,1 % случаев встречался атипичный (астматический) вариант начала ИМ. При анализе анамнестических данных больных ИМ 1 и 2 типов отмечено, что 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 также 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 АКШ (2,2 % против 0 %) по сравнению с больными ИМ типа 2. 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 %,  $p = 0,004$ ) [14].

В качестве основного критерия диагноза ИМ проводилось определение концентрации тропонина Т: значения показателя у пациентов с ИМ 1 типа оказались несколько выше по сравнению с больными ИМ 2 типа ( $p = 0,886$ ).

При сравнительной оценке риска у пациентов по шкале GRACE 2.0 среди лиц с ИМ 1 и 2 типа значимых различий выявлено не было. При сравнении данных по шкале SYNTAX Score очевидно, что показатели были выше при ИМ 1 типа, что соответствовало результатам проведенной КАГ.

По шкале GRACE 2.0 12 пациентов (54,6 %) отнесены к низкому риску, 7 (31,8 %) – соответствовали среднему риску, у 3 (13,6 %) больных отмечен высокий риск смерти или повторных ИМ.

Согласно шкале SYNTAX Score большинство пациентов (91 %) имели низкий риск, по 1 больному (4,5 %) соответствовали промежуточному и высокому риску.

По данным эхокардиографии локальная гипокинезия миокарда ЛЖ с сохранной ФВ ( $> 50$  %) выявлена у 8 (36,3 %) пациентов, 10 (45,5 %) соответствовали фенотипу умеренно сниженной ФВ (49–40 %), низкая ФВ ( $< 40$  %) отмечена у 4 (18,2 %) больных.

По результатам КАГ 2 (9,1 %) пациентам была предпринята попытка реваскуляризации хронической окклюзии инфаркт-несвязанной коронарной артерии, 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.

На догоспитальном этапе 3 (13,6 %) пациентам с ИМ 2 типа проведена тромболитическая терапия (метализе, актелизе, стрептокиназой), при проведении КАГ у 2 пациентов поражений КА выявлено не было, в одном случае диагностирована хроническая окклюзия.

Проводимое медикаментозное лечение представлено двойной антитромботической терапией (ДААТ) – у 15 (68,2 %) пациентов, 4 (18,2 %) больных получали тройную антитромботическую терапию (Клопидогрель + Ацетилсалициловая кислота (АСК) + прямой оральным антикоагулянт по причине фибрилляции предсердий, 3 (13,6 %) пациента – клопидогрель и прямой оральным антикоагулянт, АСК не была назначена с учётом противопоказания (наличие эрозивного гастрита). Таким образом, большая часть пациентов с ИМ 2 типа получала прямой оральным антикоагулянт по сравнению с больными ИМ 1 типа (31,8 % против 12,6 %,  $p = 0,016$ ).  $\beta$ -блокаторы принимали 17 (77,3 %) пациентов. Ингибиторы АПФ и статины получали 21 пациент (95,4 %), более половины (59,1 %) – антагонисты минералокортикоидных рецепторов в сочетании с диуретиками в связи со снижением ФВ, клиникой хронической сердечной недостаточности (ХСН). При анализе проводимой сахароснижающей терапии, не установлено различий в частоте назначения таблетированной формы препаратов среди пациентов с ИМ 1 и 2 типов, однако при ИМ 2 типа отмечалась тенденция к более частому назначению инсулина.

В исследуемой группе пациентов на госпитальном этапе был установлен диагноз ИМ без конкретизации типа, необходимое определение типа ИМ в рутинной клинической практике используется не всегда, поэтому все больные получали лечение и рекомендации согласно унифицированным клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ИМ 1 типа (таблица 5) [14]. Однако при детальном рассмотрении случаев сделан вывод о наличии 2 типа ИМ при исключении 1 типа по результатам КАГ и при наличии признаков ишемического дисбаланса.

Таблица 5 – Медикаментозная терапия пациентов на госпитальном этапе, n (%) [14]

Показатель	ИМ 1 типа, n=182	ИМ 2 типа, n=22	p
β-блокаторы	170 (93,4)	17 (77,3)	<0,001
Клопидогрель	67 (36,8)	21 (95,5)	<0,001
АСК	162 (89)	19 (86,4)	0,720
Тикагрелор	111 (61)	1 (4,5)	<0,001
Прасугрел	1 (0,5)	0 (0)	-
иАПФ	177 (97,3)	21 (95,5)	0,500
Аторвастатин	164 (90,1)	21 (95,5)	0,700
Розувастатин	17 (9,3)	0 (0)	-
Блокаторы Ca <sup>+</sup> каналов	86 (47,3)	13 (59,1)	0,294
Нитраты	2 (1,1)	1 (4,5)	0,291
Диуретики	91 (50)	12 (54,5)	0,687
аМКР	113 (62,1)	13 (59,1)	0,784
ПОАК	23 (12,6)	7 (31,8)	0,016
Антиаритмики	19 (10,4)	1 (4,5)	0,703
Сахароснижающая терапия:			
Диета	5 (2,7)	0 (0)	-
ССП	22 (12,1)	3 (13,6)	0,738
Инсулин	9 (4,9)	2 (9,1)	0,336

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 %)

пациентов, острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) – у 2 (9,1 %). У 2 (9,1 %) больных потенциальных факторов для развития ИМ 2 типа выявлено не было (рисунок 3) [14].

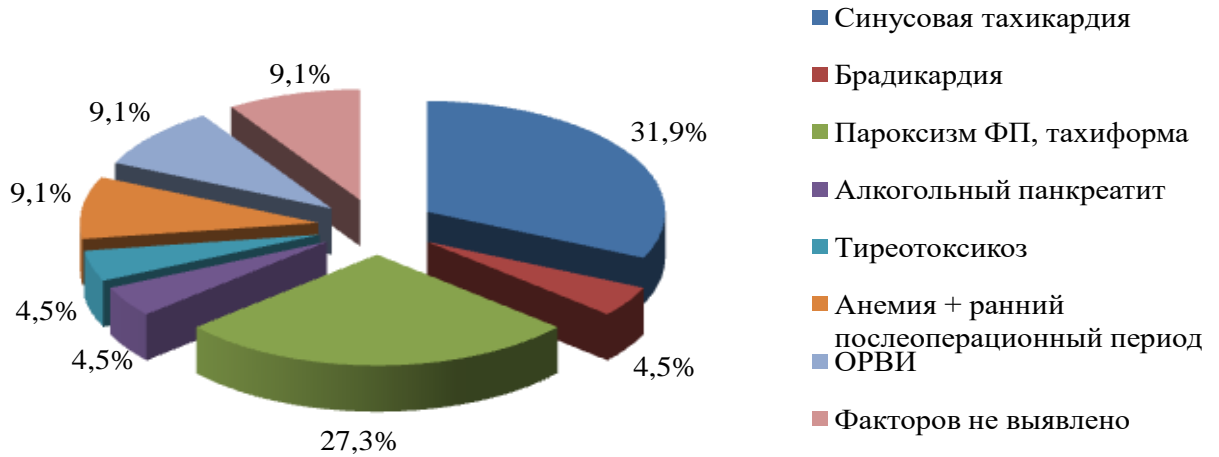


Рисунок 3 – Потенциальные факторы, провоцирующие инфаркт миокарда 2 типа

### 3.3 Оценка прогноза годового этапа наблюдения после перенесенного инфаркта миокарда в зависимости от его типа

#### 3.3.1 Годовой этап наблюдения пациентов ретроспективного этапа исследования

После стационарного лечения 153 (100 %) пациента были выписаны на амбулаторный этап лечения: 141 (92,2 %) больной ИМ 1 типа, 12 (7,8 %) – с ИМ 2 типа. В результате телефонного контакта на годовом этапе наблюдения 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 (отсутствовал актуальный номер телефона, на звонки не отвечали).

Результаты телефонного опроса показали, что в течение года после перенесенного ИМ в 12 случаях (8,5 %) наступил летальный исход, при этом все умершие были из группы пациентов с ИМ 1 типа. В 5 (41,7 %) случаях смерть наступила в течение 30 дней после перенесенного ИМ, у 4 (33,3 %) человек – в течение 6 месяцев. В таблице 6 отражены причины смерти пациентов.

Таблица 6 – Причины летальных исходов в течение 1 года после индексного события, n (%)

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

На момент телефонного опроса были живы 129 человек (91,5 %), из которых 46 пациентов (32,6 %) имели повторные госпитализации. Основные причины повторных госпитализаций и проведенные процедуры (КАГ) в соответствии с типом ИМ отражены в таблице 7.

В течение года после индексного события не установлено значимых различий между пациентами обоих типов ИМ в отношении прогрессирования клиники стенокардии (среди пациентов с ИМ 2 типа в 1 случае отмечен повторный ОКС без подъема сегмента ST, однако КАГ данному пациенту не проведена ввиду наличия ХБП). КАГ по показанию ОКС или в плановом порядке, а также ЧКВ или КШ проводились пациентам только из группы ИМ 1 типа. Среди больных ИМ 2 типа несколько чаще отмечалась острая декомпенсация ХСН (10 % против 3,8 %,  $p = 0,362$ ). Госпитализации по некардиальным причинам пациентам с ИМ 2 типа не проводились.



Таблица 7 – Причины повторных госпитализаций больных инфарктом миокарда и проведение КАГ в течение 1 года после развития индексного события, n (%)

Причина госпитализации	ИМ 1 тип, n=131	ИМ 2 тип, n=10	p
Стенокардия прогрессирующая	13 (9,9)	1 (10)	0,661
Повторный ИМ	2 (1,5)	-	
КАГ проводилась в динамике (результаты):	17 (13)	-	
Значимые стенозы КА	13 (9,9)	-	
КА без значимых стенозов	4 (3,1)	-	
Рестеноз стента	2 (1,5)	-	
КАГ не проводилась (при нестабильной стенокардии)	3 (2,3)	1 (10)	0,257
ОНМК	2 (1,5)	-	
ХСН, декомпенсация	5 (3,8)	1 (10)	0,362
Плановая КАГ	8 (6,1)	-	
Плановое ЧКВ	7 (5,3)	-	
Плановое КШ	3 (2,3)	-	
Плановая имплантация ЭКС	1 (0,8)	-	
Плановое протезирование АК	1 (0,8)	-	
ГБ, декомпенсация	1 (0,8)	-	
Некоронарные причины:	5 (3,8)	-	
Кровотечение неустановленное	1 (0,8)	-	
Кровотечение (онкология)	1 (0,8)	-	
Онкология (оперативное лечение)	1 (0,8)	-	
Диабетическая полинейропатия	1 (0,8)	-	
Сухая гангрена н/к	1 (0,8)	-	

При выписке из стационара пациентам были даны следующие рекомендации: прием лекарственных препаратов, в частности ДААТ,  $\beta$ -блокаторов, иАПФ, статинов, наблюдение у кардиолога или терапевта по месту жительства в течение года после ОКС, контроль липидограммы. Рекомендации

для амбулаторного этапа не отличались для пациентов с перенесенным ИМ 1 или 2 типа.

При детальном опросе были выявлены следующие нарушения в соблюдении рекомендаций: пациенты после перенесенного ИМ 2 типа оказались несколько менее комплаентны к приему назначенной терапии (16,7 % против 7,1 %,  $p = 0,239$ ), с тенденцией к менее частому наблюдению у врача (16,7 % против 13,5 %,  $p = 0,670$ ). Продолжали курить пациенты после обоих типов ИМ с равным процентным соотношением (33,3 %), однако отказались от этой вредной привычки несколько больше пациентов с ИМ 2 типа (16,7 % против 12,8 %,  $p = 0,658$ ).

Клиника стенокардии ФК 2-3 незначительно чаще прослеживалась у пациентов после ИМ 1 тип (33,3 % против 25 %,  $p = 0,751$ ) (таблица 8).

Таблица 8 – Особенности течения амбулаторного периода наблюдения в течение 1 года после инфаркта миокарда, n (%)

Показатель	ИМ 1 тип, n=141	ИМ 2 тип, n=12	$\chi^2$ Пирсона	p
Данные не получены (нет актуального номера телефона, не отвечают на звонки)	10 (7,1)	2 (16,7)	1,40	0,239
Декомпенсация ХСН, госпитализация	5 (5,5)	1 (8,3)	0,67	0,392
Стенокардия ФК 2–3	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)	-	-

### 3.3.2 Годовой этап наблюдения пациентов проспективного этапа исследования

При проведении годового этапа наблюдения посредством телефонного опроса полная информация была 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 пациента (48,5 %) отмечены повторные госпитализации по различным причинам (таблица 9).

Таблица 9 – Причины повторных госпитализаций среди пациентов с инфарктом миокарда 1 и 2 типов, n (%)

Причина госпитализации	ИМ 1 тип n=146	ИМ 2 типа n=21	p
Повторный инфаркт миокарда, в том числе	5 (3,4)	1 (4,8)	0,392
Тромбоз стента	3 (60)	-	-
Нестабильная стенокардия:	18 (12,3)	3 (14,3)	0,511
Значимые стенозы КА	6 (33,3)	-	-
КА без значимых стенозов	5 (27,8)	3 (100)	0,080
Тромбоз стента	1 (5,6)	-	-
КАГ не проводилась	1 (5,6)	-	-
ЧКВ экстренное	4 (22,2)	-	-
Баллонная ангиопластика	1 (5,6)	-	-
Плановая, в том числе по причине	53 (36,3)	2 (9,5)	0,009
КАГ	5 (58,5)	-	-
ЧКВ	31 (42,4)	1 (50)	0,056
Неуспешное ЧКВ	1 (1,9)	-	-
Плановое КШ	11 (20,8)	-	-
Имплантация ЭКС	1 (1,9)	-	-

Продолжение таблицы 9

Причина госпитализации	ИМ 1 тип n=146	ИМ 2 типа n=21	p
Пластика ДМЖП	1 (1,9)	-	-
Каротидная эндартерэктомия	3 (5,7)	-	-
Восстановление синусового ритма ЭИТ – не проведено (тромбоз ЛП)	-	1 (50)	-
Острое нарушение мозгового кровообращения	14 (9,6)	1 (4,8)	0,352
Нарушение ритма сердца	8 (5,5)	2 (9,5)	0,365
ФП, ТП	7 (87,5)	1 (50)	0,735
Пароксизмы НЖТ	-	1 (50)	-
НРС неуточненное	1 (12,5)	-	-
Онкологическое заболевание	2 (1,4)	1 (4,8)	0,333
ХСН	12 (8,2)	-	-
Новая коронавирусная инфекция	6 (4,1)	1 (4,8)	0,616
Другие некардиальные причины (ЖКТ-кровотечение, оперативное лечение и др.)	7 (4,8)	2 (9,5)	0,315

Была проведена сравнительная оценка конечных точек между исследуемыми группами пациентов (таблица 10). Из таблицы следует, что повторные случаи 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 10 – Конечные точки у пациентов с инфарктом миокарда 1 и 2 типа на годовом этапе, n (%) [14]

Показатель	ИМ 1 типа, n=146	ИМ 2 типа, n=21	p
Повторный инфаркт миокарда	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 ходе анализа летальных исходов отметим, что в группе пациентов с ИМ 1 типа основными причинами стали повторный ИМ, острая декомпенсация ХСН, новая коронавирусная инфекция COVID-19, а среди пациентов с ИМ 2 типа летальный исход произошел по причине ОНМК (таблица 11).

Таблица 11 – Причины летальных исходов в течение 1 года после индексного события, n (%)

Причина летального исхода	Количество n=5
Повторный инфаркт миокарда	2 (40)
Хроническая сердечная недостаточность, декомпенсация	1 (20)
Острое нарушение мозгового кровообращения	1 (20)
Новая коронавирусная инфекция	1 (20)

При проведении телефонного мониторинга соблюдения рекомендаций на годовом этапе получены следующие данные: число случаев прекращения рекомендуемой коронароактивной терапии среди пациентов с ИМ 2 типа оказалось больше относительно группы сравнения, однако различия не достигли статистической значимости. С одинаковой частотой пациенты обеих групп прекращали амбулаторное наблюдение у кардиолога. Среди пациентов с ИМ 2

типа значительно чаще встречались курящие ( $p < 0,0001$ ), а в группе сравнения отмечалось несколько больше лиц, прекративших курение (таблица 12).

Таблица 12 – Особенности амбулаторного периода наблюдения в течение 1 года после инфаркта миокарда, 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

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

При проведении межгруппового сравнения анамнестических и антропометрических данных, были получены значимые различия относительно полового состава групп, между численностью пациентов с ожирением ( $ИМТ \geq 35 \text{ кг/м}^2$ ) и нормальным весом, по частоте встречаемости сопутствующей патологии (ХОБЛ) и указанием на снижение уровня гемоглобина менее 110 г/л в течение 1 года до развития изучаемого индексного события. Кроме того, анализируемые группы различались по частоте нарушения ритма сердца в анамнезе (ФП) на фоне отсутствия левожелудочковой недостаточности на момент госпитализации (Killip I) [14].

С целью выявления факторов, ассоциированных с развитием ИМ 2 типа, проведен однофакторный анализ, с включением следующих факторов: женский пол, указание в анамнезе на снижение  $Hb < 110$  г/л в течение 1 года до индексного события,  $ИМТ \geq 35$  кг/м<sup>2</sup>, ХОБЛ, комбинация ФП + Killip I (таблица 13) [14].

Таблица 13 – Однофакторный анализ для показателей, ассоциированных с развитием инфаркта миокарда 2 типа [14]

Показатель	ОШ	Доверительный интервал 95 % ДИ	$\chi^2$ Пирсона	p
$ИМТ \geq 35$ , кг/м <sup>2</sup>	10,29	3,90–27,16	18,819	<0,001
ХОБЛ	9,88	2,25–43,31	3,934	0,047
ФП + Killip I	9,37	2,79–31,49	9,874	0,001
$Hb < 110$ , г/л (в течение 1 года до индексного события)	7,35	2,08–25,88	5,969	0,014
Женский пол	2,7	1,09–6,65	<0,001	0,992

Перед построением многофакторной модели определено, что все факторы характеризовались отсутствием высокого коэффициента корреляции между собой. В итоговую модель оценки риска развития ИМ 2 типа (таблица 14), методом логистической регрессии с пошаговым включением вошли 4 фактора: ИМТ (ОШ 13,91; ДИ 4,15–46,63), ФП + Killip I (ОШ 11,74; ДИ 2,46–55,87)  $Hb < 110$ , г/л (в течение 1 года до индексного события) (ОШ 7,77; ДИ 1,44–41,72), ХОБЛ (ОШ 7,69; ДИ 1,00–58,64) [14].

Таблица 14 – Факторы, вошедшие в многофакторный анализ (бинарная логистическая регрессия) [14]

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
Нв < 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 (1), 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) [14]

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 Нв < 110 г/л в течение 1 года до индексного события (0 – нет Нв < 110 г/л в течение 1 года до индексного события, 1 – Нв < 110 г/л в течение 1 года до индексного события)

d – наличие или отсутствие признака в анамнезе (0 – нет ХОБЛ, 1 – есть ХОБЛ).

С помощью построения ROC-кривой определен «порог отсечения» – значение  $p > 0,1749$ , выше которого возрастает вероятность развития ИМ 2 типа в зависимости от четырех факторов (ИМТ  $\geq 35$ , кг/м<sup>2</sup>, ФП + Killip I, Нв < 110 г/л, ХОБЛ). На рисунке 4 представлена ROC-кривая расчета вероятности развития



ИМ 2 типа (порог отсечения равен  $> 0,1749$ , чувствительность – 77,3 %, специфичность – 82,4 %), площадь под ROC-кривой для данного уравнения равна 0,829. Качество полученной модели хорошее [14].

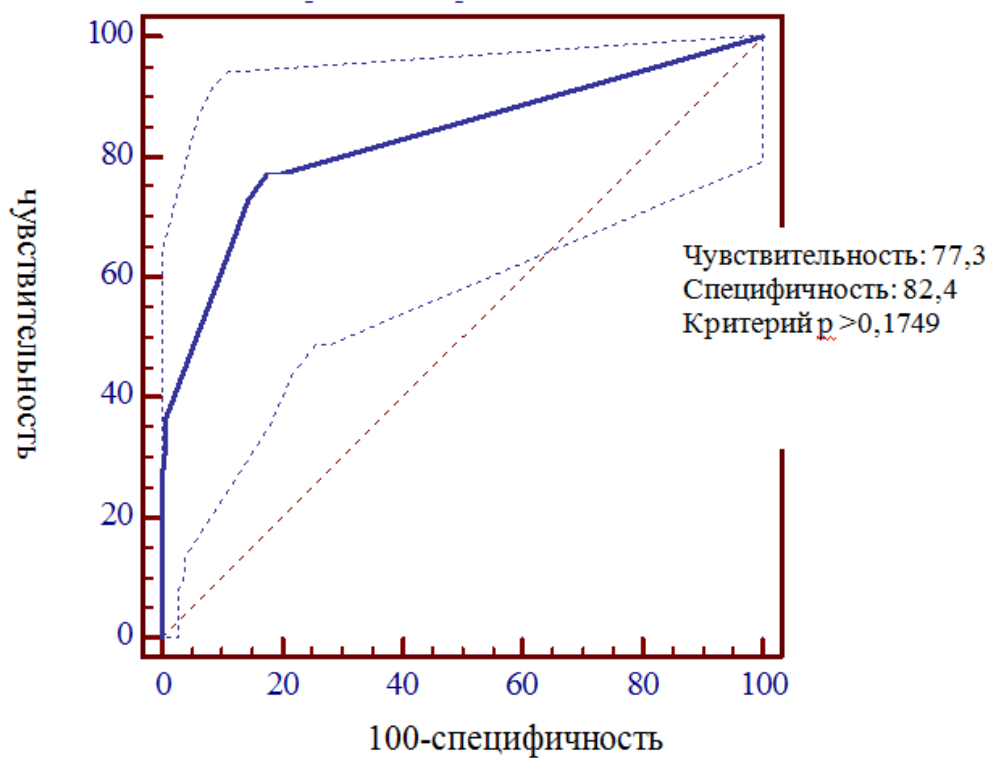


Рисунок 4 – Оценка качества модели (ROC-кривая) расчета вероятности развития инфаркта миокарда 2 типа [14]

Наличие женского пола не продемонстрировало статистической значимости в своём влиянии на развитие ИМ 2 типа при проведении многофакторного анализа [14].

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

На годовом этапе наблюдения для выборки пациентов с ИМ 2 типа проводилась оценка конечных точек: повторного ИМ, нестабильной стенокардии и/или декомпенсации ХСН, ОНМК, летального исхода (по причине сердечно-сосудистого события).

В однофакторный анализ были включены следующие факторы: женский пол, отсутствие в медикаментозной терапии  $\beta$ -блокаторов, ИМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>, ИМТ  $\geq 35$ , кг/м<sup>2</sup>, указание в анамнезе на снижение уровня Hb < 110 г/л (в течение 1 года до индексного события), нарушения сердечного ритма (ФП) и отсутствие сердечной недостаточности Killip I, ХОБЛ [14].

Наличие значимой ассоциации, в отношении формирования неблагоприятного прогноза у больных ИМ 2 типа, было выявлено для таких показателей, как отсутствие терапии  $\beta$ -блокатором, ИМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>, указание в анамнезе на снижение уровня Hb < 110 г/л (в течение 1 года до индексного события) и сочетание нарушения сердечного ритма (ФП) с Killip I [14] (таблица 15).

Таблица 15 – Однофакторный анализ для показателей, ассоциированных с развитием неблагоприятных исходов в течение года после инфаркта миокарда 2 типа [14]

Показатель	ОШ	95 % ДИ	$\chi^2$ Пирсона	p
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
Hb < 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

Далее проведен многофакторный анализ (таблица 16).

Таблица 16 – Факторы, вошедшие в многофакторный анализ (бинарная логистическая регрессия)

Показатель	ОШ	95 % ДИ	$\chi^2$ Пирсона	p
Отсутствие в терапии $\beta$ -блокатора	2,02	1,24–3,54	3,936	0,028

В логистическую регрессию с пошаговым включением вошёл 1 фактор:

– Отсутствие в терапии  $\beta$ -блокатора (ОШ 2,02; ДИ 1,24–3,54).

Такие показатели, как ИМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>, указание в анамнезе на снижение уровня Hb < 110 г/л (в течение 1 года до индексного события) и сочетание нарушения сердечного ритма (ФП) и сердечной недостаточности Killip I, ИМБОКА не вошли в модель многофакторного анализа [14].

Также проведен анализ дожития до развития неблагоприятного события в течение года после ИМ 2 типа в зависимости от приема  $\beta$ -блокаторов на основе анализа Каплана-Мейера. В результате 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 5). Регулярный прием  $\beta$ -блокаторов не исключает развития неблагоприятных исходов, однако существенно уменьшает их частоту.

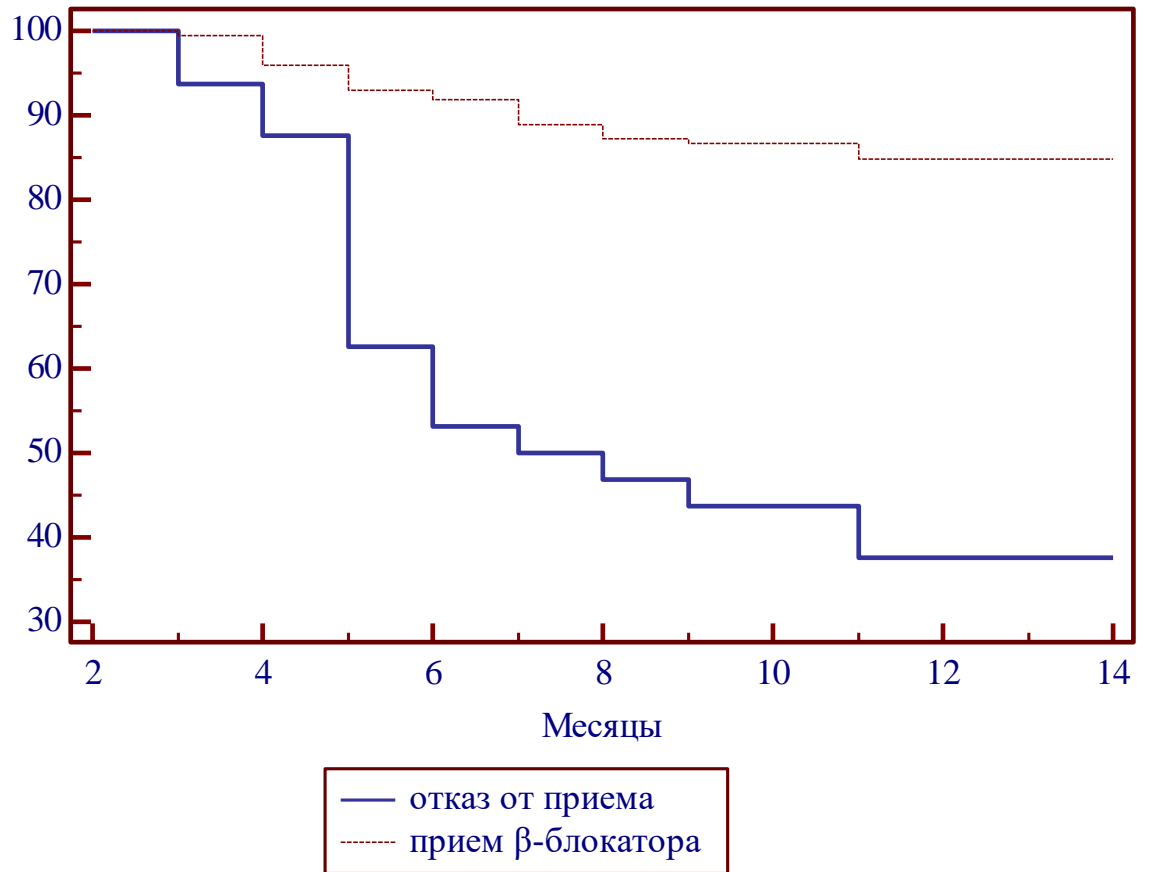


Рисунок 5 – Дожитие до развития неблагоприятного события в течение года после ИМ 2 типа в зависимости от приема β-блокатора (анализ Каплана-Мейера,  $p < 0,0001$ )

## ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно исследованиям зарубежных авторов, частота ИМ 2 типа колеблется от 1,6 % до 38,9 % всех случаев ИМ [17, 36, 55, 56, 68, 100], обращает на себя внимание факт высокой вариабельности частоты выявления этого типа ИМ. В проведенном исследовании пациенты с диагнозом ИМ 2 типа составили 7,8 и 10,8 % на ретроспективном и проспективном этапах, соответственно, что согласуется с вышеописанными данными. В целом столь высокая вариативность распространенности ИМ 2 типа может указывать на отсутствие унифицированного подхода к диагностике, которая во многом зависит от особенностей контингента анализируемых пациентов (их возраста, коморбидного фона, а также специфики лечебного учреждения) [14].

Медиана возраста пациентов в проведенном исследовании составила 63,5 [56,0; 70,0] года, то есть пациенты с ИМ 2 типа оказались сопоставимы по возрасту с группой больных ИМ 1 типа, однако в ретроспективной части исследования лица с ИМ 2 типа были значительно моложе больных ИМ 1 типа [14]. В группе с ИМ 2 типа преобладали мужчины (58 %), в литературных источниках среди пациентов с ИМ 2 типа более часто встречаются женщины пожилого возраста [99, 101, 104], что сопоставимо с результатами проведенного проспективного этапа исследования. Однако по данным анализа исследований Phreaner N. и Daniels L. B. было отмечено, что мужчины составляют более 2/3 пациентов с ИМ 1 типа, а доля мужчин и женщин с ИМ 2 типа являлась более сбалансированной. Характеризуя возраст пациентов, следует отметить, что мужчины с ИМ 2 типа были моложе, а женщины с тем же типом ИМ – старше, при этом мужчины чаще имели сниженную фракцию выброса левого желудочка и ИБС, чем женщины, что приводило к значительно более высокой смертности и серьезным неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям [74]. Установленные особенности возрастного и полового состава группы пациентов с ИМ 2 типа и результаты ранее проведенных исследований демонстрируют

низкую воспроизводимость основных характеристик этих больных, отражая зависимость от региона проживания, особенностей клинико-диагностической базы лечебного учреждения и в целом свидетельствуют о разнородности этой категории пациентов.

Анализ электрокардиографических изменений выявил элевацию сегмента ST у 59 % больных ИМ 2 типа, в то же время по данным ряда авторов этот тип ИМ более часто представлен фенотипом ОКС без подъема сегмента ST, чаще встречается блокада ЛНПГ, ритм фибрилляции предсердий, отсутствие ишемических изменений по ЭКГ, что затрудняет первичную диагностику ИМ [7, 20, 55]. У 30,8 % пациентов с элевацией сегмента ST отмечалась тахикардия, в 61,5 % случаев в госпитальном периоде сформировался патологический зубец Q. По КАГ у данных пациентов в 23,1 % отмечалась ХОКА, у 76,9 % – КА без поражения или стенозы менее 50 %. Отметим, что достоверной зависимости наличия элевации сегмента ST от различных факторов выявлено не было.

Характеризуя клинические проявления ИМ в обеих группах, следует отметить преобладание болевого синдрома в грудной клетке, однако у 9,1 % пациентов с ИМ 2 типа встречался астматический вариант дебюта, также у них отмечалась анемия, тахисистолическая форма фибрилляции предсердий. В исследовании зарубежных авторов распространенность астматического варианта начала ИМ 2 типа оказалась существенно больше [99]. Атипичная клиника начала ИМ 2 типа в сочетании с отсутствием ишемических изменений на электрокардиограмме не только затрудняет диагностический поиск, но и приводит к неадекватной оценке тяжести пациента. В отношении этих больных нередко нарушается маршрутизация (не госпитализируются вовсе или направляются в отделения некардиологического профиля), а также в необходимой мере не реализуются диагностические и лечебные алгоритмы [55].

Согласно ранее опубликованным данным пациенты с ИМ 2 типа характеризовались анамнестической отягощенностью и коморбидностью: чаще прослеживался ИМ (около 45 %) в анамнезе [104], ХСН (около 20 %), СД (22,2 %), ОНМК (13,9 %), дыхательная недостаточность (19,2 %), острый и

хронический сепсис (14,2 %), жизнеопасные аритмии (14,5 %), гипертонический криз (10,6 %), острое кровотечение (5,3 %), хроническая анемия (3,9 %) [23, 35, 47, 53, 68]. В проведенном исследовании получены данные о перенесенном до индексного события ИМ в 15 % случаев, чаще отмечались фибрилляция предсердий (36,4 % против 7,7 %,  $p < 0,001$ ), анемия (22,7 % против 3,7 %,  $p = 0,004$ ), ХОБЛ (18,2 % против 2,2 %,  $p = 0,005$ ) по сравнению с пациентами с ИМ 1 типа. Данные состояния в свою очередь могут являться этиологическими факторами ишемического дисбаланса, составляющего основу ИМ 2 типа. Пациенты с ИМ 1 типа в свою очередь характеризовались более высокой распространенностью факторов сердечно-сосудистого риска, включая курение (61,5 %), дислипидемию (47,3 %), влияющие на развитие атеросклеротического поражения.

В ранее проведенных исследованиях отмечается, что пациенты с ИМ 2 типа характеризуются более высоким классом острой сердечной недостаточности по Killip, чаще прослеживается ритм фибрилляции предсердий, коморбидная патология в виде хронической болезни почек и перенесенного ОНМК [39]. В данном исследовании выявлено, что у пациентов с ИМ 2 типа преобладал Killip I (95,5 % против 49,4 %,  $p = 0,030$ ), чаще отмечался ритм ФП (36,4 % против 7,7 %,  $p < 0,001$ ) по сравнению с больными ИМ 1 типа.

Коронароангиография в данном исследовании проводилась всем пациентам в обеих группах, однако в литературных источниках отмечается, что ИМ 2 типа во многих случаях диагностируется без проведения КАГ или устанавливается посмертно [7, 67]. Так в зарубежных источниках частота проведения КАГ среди пациентов с ИМ 2 типа колеблется от 7 до 50 % [83]. При этом проведение этого диагностического метода является важнейшим в дифференцировке типа ИМ: выявление значимых стенозов с тромботическим компонентом, характерных для ИМ 1 типа, против отсутствия поражения коронарных артерий или наличия стенозов менее 50 % – более частой ангиографической картины для пациентов с ИМ 2 типа [18]. В данном исследовании у 72,7 % пациентов с ИМ 2 типа отсутствовало поражение КА или верифицированы стенозы менее 50 % без

указания на наличие тромбоза, хроническая окклюзия инфаркт-несвязанной коронарной артерии обнаружена у 27,3 % пациентов, в одном случае выявлено трехсосудистое поражение [14]. По данным Saaby L. с коллегами, обструктивное атеросклеротическое поражение КА при ИМ 2 типа выявляется реже, чем при ИМ 1 типа (55 % против 88 %) [7, 36]. Данные шведского регистра SWEDENHEART и исследования датских коллег свидетельствуют об отсутствии атеросклеротического поражения КА или стенозов менее 50 % у 45 % пациентов с ИМ 2 типа [52, 68]. По данным Вагон Т. с соавторами значимое трехсосудистое поражение КА чаще выявляли у больных ИМ 2 типа по сравнению с ИМ 1 типа, для которого характерно преобладание изолированного окклюдизирующего или субтотального стенозирования КА [99].

Согласно шкале SYNTAX Score большинство пациентов (91 %) в проведенном исследовании соответствовали низкому риску, по 1 больному (4,5 %) соответствовали промежуточному и высокому риску. То есть, данная шкала не отражает должным образом риски для пациентов с ИМ 2 типа.

В проведенном исследовании существенное значение для верификации ИМ 2 типа имели результаты КАГ, которые представлены различными вариантами: от отсутствия поражений КА до наличия хронической окклюзии инфаркт-несвязанной коронарной артерии.

Важно отметить, что ИМ 2 типа может характеризоваться различными фенотипами – ИМ без обструкции КА (ИМБОКА) и ИМ с наличием окклюзионных поражений инфаркт-несвязанных КА, важной характеристикой при этом является отсутствие атеротромбоза как причины развития некроза миокарда [7, 14, 99, 64].

Кроме того, следует отметить, что уровень стеноза КА менее 50 % в качестве критерия отсутствия значимого поражения КА принят достаточно условно, и предполагается функциональная оценка значимости стеноза методом определения фракционного резерва кровотока (ФРК) [82]. Однако в рутинной клинической практике данный метод оценки функциональной значимости стеноза КА характеризуется достаточно низкой доступностью, не являясь методом выбора



для постановки диагноза ИМ 2 типа, о котором прежде всего у врача клинициста возникают мысли при исключении ИМ 1 типа, при наличии признаков ишемического дисбаланса. Основу патогенеза ИМБОКА может составлять необструктивный атеротромбоз, коронароспазм, микроваскулярная дисфункция, тромбоэмболия коронарной артерии и др. [38, 43, 76]. Часть случаев ИМБОКА с разрывом необструктивной атеросклеротической бляшки с формированием атеротромбоза следует отнести к ИМ 1 типа, а большая часть ИМБОКА характеризуется развитием ИМ 2 типа. В проведенном исследовании по результатам КАГ отмечены случаи стенозов КА менее 50 % с указанием на тромбоз, которые отнесены к ИМ 1 типа. В других случаях при стенозах менее 50 % без указания на тромботический компонент в сочетании с коморбидной патологией, приводящей к дисбалансу поступления/потребности миокарда в кислороде, верифицирован ИМ 2 типа [99].

Отдельного внимания заслуживает группа пациентов, у которых по данным КАГ выявлена тромботическая окклюзия или имеется указание на тромботический компонент в коронарной артерии. При проведении КАГ невозможно достоверно определить характер атеросклеротической бляшки (ее нестабильность), а также этиологию тромба – является ли он тромбом в результате нестабильности атеросклеротической бляшки или тромбом-эмболом из другого источника, при этом внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) таким пациентам не проводилось. Следует отметить, что данный метод не используется широко в клинической практике по причине высокой стоимости расходных материалов, индивидуальных для каждого пациента.

Кроме того, отсутствие возможности достоверной оценки стабильности атеросклеротической бляшки, а также этиологии коронарного тромба является серьезной проблемой в дифференциальной диагностике 1-го и 2-го типов ИМ [14], в решении которой несомненна роль внутрисосудистого ультразвукового исследования КА или проведения оптической когерентной томографии (ОКТ) [39]. По результатам ранее выполненных исследований у пациентов с ИМ наличие нестабильной атеросклеротической бляшки обнаруживается

визуализирующими методами обследования у ограниченной части: лишь в 73 % случаев при проведении ОКТ, в 47 % – при контрастной видеоангиоскопии и в 40 % – при ВСУЗИ [96].

Кроме того, проблема дифференциальной диагностики ИМ 1 и 2 типа на практике оказывается нередко весьма сложной и многогранной [22], что можно проиллюстрировать следующим примером.

У пациента, 61 года, с болевым ангинозным синдромом в грудной клетке, по ЭКГ отмечались элевация сегмента ST и патологический зубец Q в отведениях I, aVL, V1–V4. На догоспитальном этапе проведена тромболитическая терапия. По данным КАГ отмечено множественное поражение передней нисходящей и огибающей артерий со стенозами до 50 %, без тромботического компонента. ВСУЗИ не проводилось, поэтому судить о стабильности атером не представляется возможным. Пограничное поражение КА с дестабилизацией бляшки и последующим тромбозом является механизмом развития ИМ 1 типа, но и в случае тромбоза со спонтанным или фармакологическим тромболизисом отсутствует уверенность в принадлежности ИМ к 1 типу. В настоящее время в виду ограничения возможности проведения ВСУЗИ в рутинной клинической практике, такие случаи ИМ могут классифицироваться и как 2-й, и как 1-й тип, исходя из знаний, опыта врача, а также нацеленности лечебного учреждения. К основному этиологическому фактору развития ИМ 2 типа в данном случае можно отнести синусовую тахикардию (более 120 в мин), которая в сочетании с множественными незначимыми стенозами КА могла привести к ишемическому дисбалансу. Наличие гемодинамически незначимых стенозов без тромботического компонента в инфаркт-связанных КА в сочетании с синусовой тахикардией предполагает диагноз ИМ 2 типа. Однако, учитывая атеросклеротическое поражение КА, хотя и незначимое, показана терапия, необходимая при ИБС.

В проведенном ретроспективном исследовании по данным КАГ окклюзирующий тромбоз или указание на наличие тромботического компонента описано у 32,5 % пациентов. Однако отсутствие возможности достоверной оценки стабильности атеросклеротической бляшки, а также этиологии коронарного

тромбоза – является серьезной проблемой в дифференциальной диагностике 2-го типа ИМ [14]. Во-первых, это связано с ограничением возможности визуализации атером в коронарных артериях с определением их стабильного/нестабильного состояния, так, проведение внутрисосудистого ультразвукового исследования малодоступно в рутинной клинической практике. Во-вторых, в виду ограниченности объективной информации, а также ее разнородности. И, наконец, отсутствие четко обозначенных клинических рекомендаций по ведению пациентов с ИМ 2 типа приводит к сложностям не только верификации диагноза, но и последующего лечения, включая меры экстренной помощи.

При анализе клинических характеристик пациентов с ИМ 2 типа, следует отметить, что у 40,9 % отмечена синусовая тахикардия или тахисистолическая форма фибрилляция предсердий, которые потенциально выступают причиной ишемического дисбаланса, как основы развития ИМ 2 типа [8, 14, 73]. По данным исследований Saaby L. с соавторами анемия, тахиаритмии, дыхательная недостаточность встречаются в 71 % случаев ИМ 2 типа [14, 36]. В проведенном исследовании у 9,1 % пациентов в качестве потенциального провоцирующего фактора определена анемия. Borges F. К. с коллегами определили анемию, как фактор, ассоциированный с ИМ 2 типа, в 19–34 % случаев [29]. У 9,1 % пациентов в проведенном исследовании отмечалось течение инфекционного/вирусного заболевания непосредственно предшествующее развитию ИМ. По данным Putot A. и соавторов острые инфекции, главным образом дыхательных путей, были причиной ИМ 2 типа в 39,0 % случаев [23]. У 14,0 % больных, отмечалось сочетание нескольких факторов, провоцирующих развитие ИМ 2 типа [75]. Согласно литературным источникам инфекционный процесс может быть пусковым фактором дестабилизации существующей атеросклеротической бляшки и спровоцировать ИМ 1 типа, но в то же время тахикардия, нестабильная гемодинамика, связанные с тяжёлым инфекционным процессом, могут выступать триггерами ишемического дисбаланса и приводить к развитию ИМ 2 типа [69]. Кроме того, следует отметить, что в случае инфекционного заболевания ИМ стоит дифференцировать с течением острого миокардита, который также является

вариантом острого повреждения миокарда, но при условии отсутствия его ишемии (ангинозного болевого синдрома в грудной клетке, остро возникших ишемических изменений, формирования нового патологического зубца Q на ЭКГ и др.) [39]. В проведенном исследовании у всех пациентов имелись все признаки острого ишемического повреждения миокарда, что, с учетом отсутствия тромбоза коронарных артерий, подтверждало правомерность диагноза ИМ 2 типа.

В своей работе Jaffe A. S. указывал на возможность развития ИМ 2 типа в результате коронароспазма, объясняя это исходно небольшим диаметром коронарных артерий, для которых даже незначительное сужение может привести к выраженной ишемии миокарда. Кроме того, выраженная вазоконстрикция с развитием вариантной стенокардии, существенно повышает прокоагулянтную активность с вероятным развитием тромботической окклюзии КА [59]. Однако наличие тромботической окклюзии при условии невозможности проведения ВСУЗИ, практически исключает диагноз ИМ 2 типа.

Putot A. с коллегами во французском исследовании предложили так называемую «гериатрическую» концепцию ИМ 2 типа, которая включала 3 компонента:

- 1) возрастное физиологическое снижение адаптационных механизмов сердечно-сосудистой системы («старение»);
- 2) хроническая коморбидность (аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия, тиреотоксикоз, хроническая анемия);
- 3) острые стрессовые триггеры (острая кровопотеря, острая дыхательная недостаточность, тяжелая острая сердечно-сосудистая недостаточность, выраженные брадиаритмии, состояния после перенесенных некардиохирургических операций, коронароспазм, коронарная эмболия, острая инфекция, наджелудочковые аритмии, желудочковая тахикардия, судорожный синдром) [23, 101].

С одним из постулатов данной концепции, касающегося старения организма, которое, по мнению автора, является причиной ИМ 2 типа, стоит не согласиться, так как по результатам исследований других авторов и в

проведенном исследовании ИМ 2 типа отмечался не только среди возрастных пациентов, но и у людей молодого возраста без отягощающих факторов сердечно-сосудистого риска.

У двух пациентов (9,1 %) ИМ развился в раннем послеоперационном периоде после некардиального оперативного вмешательства. В одном случае на фоне множественного хронического окклюзионного поражения КА без указания на тромбоз, при этом данное поражение характеризовалось отсутствием динамики в течение 10 лет. В другом случае ишемический дисбаланс возник на фоне незначимого поражения КА в сочетании с персистирующей тахисистолической формой ФП. В патогенезе данных случаев развития ИМ важная роль отводится повышенной активности симпатической нервной системы, болевому синдрому, а также послеоперационной гиповолемии, длительному постельному режиму, которые в свою очередь усугубляют дисбаланс между потребностью и доставкой кислорода в миокард, а сочетание перечисленных факторов может привести к развитию выраженной ишемии миокарда при отсутствии значимого поражения коронарных артерий [61, 73, 89].

Кроме того, следует отметить, что потенциальные этиологические факторы ИМ 2 типа такие как анемия, тахи-, брадиаритмии и другие, могут выступать в роли фоновых и отягощающих течение ИМ 1 типа, что безусловно затрудняет дифференциальный диагноз.

Обобщая выше сказанное, следует отметить, что пациенты с ИМ 2 типа – это достаточно разнородная группа лиц без четкой связи с возрастной категорией или принадлежностью к определенному полу (по данным ретроспективной части исследования связь с полом не установлена, в проспективной части – отмечено преобладание женщин среди пациентов с ИМ 2 типа), а также характеризующаяся наличием различных потенциальных этиологических факторов (способствующих ишемическому дисбалансу). Это позволяет предполагать отсутствие универсального портрета типичного больного с ИМ 2 типа. Вместе с тем некоторые закономерности в его развитии можно ожидать у определённых групп пациентов, например, подвергающихся оперативному вмешательству, на фоне

острой кровопотери, с выраженной тахисистолией [14]. Таким образом, следует указать на вероятность наличия различных фенотипических групп пациентов, для каждой из которых развитие ИМ 2 типа имеет определенные закономерности и особенности течения.

В исследуемой группе пациентов на госпитальном этапе был установлен диагноз ИМ без конкретизации типа, необходимое определение типа ИМ в рутинной клинической практике используется не всегда, поэтому все больные получают лечение и рекомендации согласно унифицированным клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ИМ 1 типа [14]. Однако при детальном рассмотрении случаев сделан вывод о наличии 2 типа ИМ при исключении 1 типа по результатам КАГ, при наличии признаков ишемического дисбаланса.

С 2017г в США диагноз ИМ 2 типа отнесен в отдельную нозологию, которой присвоен отдельный код по МКБ – I21.A1, что позволило вести более точный учёт пациентов с данным типом ИМ [40]. В нашей стране ИМ 2 типа в отдельную нозологию не выделен и собственного кода МКБ не имеет, что объясняет отсутствие соответствующего статистического учета. Так же J. A. DeLemos с коллегами считают, что текущее определение ИМ 2 типа слишком фенотипически неоднородно, чтобы обеспечить адекватное изучение или надежное кодирование администраторами лечебных учреждений [46].

Кроме того, при формировании диагноза у больных ИМ 2 типа возникают сомнения, в правомерности указания ИБС в качестве основной нозологической единицы, при этом учитывая актуальное определение в виде поражения миокарда, вызванного нарушением кровотока по коронарным артериям, данный вопрос должен быть снят [6, 16, 21, 26]. ИБС возникает в результате органических (необратимых) и функциональных (преходящих) изменений. Главной причиной органического поражения является атеросклероз КА. К функциональным изменениям относят коронарospазм и внутрисосудистый тромбоз [24]. К основным предрасполагающим развитию ИМ 2 типа факторам относят тахикардию и анемию, которые, на первый взгляд, не имеют отношения к коронарным артериям, а, следовательно, постановка диагноза ИБС не

соответствует определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), но, с другой стороны, тахикардии за счет нарушения гемодинамики, приводят к нарушению кровотока по коронарным артериям, что соответствует диагнозу ИБС. Но в то же время, анемия, как причина десатурации, не связана напрямую с кровотоком в коронарных артериях. Поэтому часть случаев ИМ 2 типа на фоне анемии можно отнести к ИБС, а часть – вызывают сомнения.

Обращаясь к Четвертому УОИМ [51], следует указать на понятие острого неишемического повреждения миокарда. Данное состояние характеризуется повышением концентрации тропонинов с динамикой, но отличия заключаются в клинических и инструментальных признаках ишемии миокарда при его инфаркте и их отсутствие – при его неишемическом повреждении [45, 50]. Также при ИМ 2 типа может отмечаться нетипичная клиническая картина в виде астматического варианта дебюта, могут отсутствовать ишемические электрокардиографические изменения. Под маской ИМ 2 типа и наоборот могут скрываться миокардит, ТЭЛА, стресс-индуцированная кардиомиопатия, острое расслоение аорты, сепсис и др. [86]. Вклад в дифференциальную диагностику ИМ 2 типа и состояний острого повреждения миокарда могут внести неинвазивные методы диагностики, такие как мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), магниторезонансная томография (МРТ). Данные методики информативны как в исследовании коронарного русла (наличие кальцификации КА, атеросклеротических бляшек), так и определения повреждения миокарда, а также его характера (отека, воспаления, рубцовых изменений) [57, 84].

В проведенном исследовании при оценке риска летальных исходов и повторного ИМ по шкале GRACE 2.0 большинство пациентов (54,6 %) с ИМ 2 типа отнесены к низкому риску, и только у 13,6 % отмечен высокий риск неблагоприятного исхода [14]. Среди пациентов с ИМ 2 типа в течение года после перенесенного события отмечен 1 случай летального исхода по причине ОНМК, при этом по шкале GRACE 2.0 данный пациент соответствовал группе высокого риска. В другом случае развитие повторного ИМ отмечено у пациента, который относился к категории низкого риска. Однако на основании анализа 2-х когорт из

Шотландии и Швеции определены более высокие баллы по шкале GRACE у пациентов с ИМ 2 типа, вследствие более высоких значений ЧСС, класса Killip и низких значений АД. Среди пациентов с ИМ 1 типа в общей сложности 16 % умерли или перенесли повторный ИМ в течение первого года. Среди пациентов с ИМ 2 типа отмечено 26 % смертей или повторных инфарктов в течение такого же периода наблюдения. Модель GRACE 2.0 недооценила риск повторного ИМ 1 и 2 типа в обеих когортах. Однако эффективность шкалы оказалась выше в отношении риска смерти от повторного инфаркта миокарда и других причин среди пациентов с инфарктом 1 типа, а в отношении пациентов со 2-м типом в меньшей степени удалось прогнозировать смерти от ИМ и всех причин. Авторы исследования пришли к выводу о более высокой эффективности шкалы GRACE 2.0 у пациентов с ИМ 1 типа, однако в условиях отсутствия оптимальных прогностических инструментов, разработанных для больных ИМ 2 типа, клиницистам рекомендуют рассмотреть возможность применения шкалы GRACE 2.0 для определения прогноза и последующей тактики ведения этих пациентов [71]. Отметим, что исследования, указывающие на связь степени повышения концентрации биомаркера некроза миокарда с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами, также были выполнены у пациентов с ИМ 1 типа [1, 105].

При изучении медицинской документации (историй болезни) пациентов-участников проведенного исследования, поступивших в кардиологический центр, отмечено, что тип ИМ в диагнозе не обозначался. Все пациенты с ИМ 2 типа, которым был определен тип инфаркта, только в рамках данного исследования, получали стандартную терапию по поводу ИМ в соответствии с клиническими рекомендациями (ДАТТ, низкомолекулярный гепарин,  $\beta$ -блокаторы, статины в максимальной дозе, иАПФ) вне зависимости от этиологии ИМ 2 типа [87]. Пациенты с ИМ 2 типа несколько чаще получали прямой оральный антикоагулянт по сравнению с больными ИМ 1 типа, что обусловлено большей частотой фибрилляции предсердий в группе ИМ 2 типа.  $\beta$ -блокаторы, иАПФ, статины в высоких дозах пациенты в обеих группах получали в равных процентных



соотношениях. Однако при оценке годового этапа наблюдения было выявлено, что часть пациентов с ИМ 2 типа прекратили прием  $\beta$ -блокаторов, что способствовало увеличению количества неблагоприятных исходов в течение года после перенесенного ИМ. Из антиагрегантов больным ИМ 1 типа наиболее часто назначали тикагрелор, а пациентам с ИМ 2 типа – клопидогрел, по причине более частого (89 %) выполнения ЧКВ в рамках экстренной реваскуляризации миокарда среди пациентов 1 группы, и только в 9,1 % случаев среди больных ИМ 2 типа было принято решение о проведении ЧКВ, при этом в 4,5 % случаев попытка реваскуляризации этим методом оказалась неуспешной, что составило 50 % от количества пациентов, которым было показано ЧКВ. По данным шведских исследователей коронарное стентирование при ИМ 2 типа проводится лишь в 13 % случаев, однако в другом исследовании у больных ИМ 2 типа его частота достигала 50 % [31, 44, 96]. Полученные данные подтверждают существующее мнение о том, что экстренная реваскуляризация при ИМ 2 типа не является методом выбора [23, 103].

Лечение пациентов с ИМ 2 типа должно основываться на этиотропной терапии, то есть быть направленным на купирование причин развития ишемического дисбаланса, в том числе лечения коморбидных заболеваний. И нередко возникает вопрос о целесообразности тромболитической терапии пациентам с ИМ 2 типа (ИМпST), за исключением явных признаков его эмбологенного варианта. При отсутствии атеротромбоза и наличии, например, анемии, особенно постгеморрагической, а также диссекции аорты назначение двойной антиагрегантной, антикоагулянтной терапии считается не только необоснованным, но и повышает риск нежелательных явлений [89, 90]. Так же возникают сомнения в необходимости назначения статинов при отсутствии атеросклероза или гиперхолестеринемии. При ИМ 2 типа, развившегося по причине коронарного спазма, положительная доказательная база в отношении пользы назначения имеется у группы блокаторов кальциевых каналов [63, 88]. В проведенном исследовании эта группа препаратов назначалась в 59,1 % случаев ИМ 2 типа и в 47,3 % при ИМ 1 типа ( $p = 0,294$ ).

При анализе годового этапа наблюдения не получено убедительных данных, что «общая» терапия для ИМ обоих типов столь же эффективна для снижения риска повторных коронарных событий у пациентов после перенесенного ИМ 2 типа [1].

Учитывая полиэтиологичность ИМ 2 типа, разнородность данной группы пациентов, возникают сложности и в дальнейшем их ведении на амбулаторном этапе, включая решение вопроса о выборе специалиста, в наблюдении которого нуждаются эти пациенты. Врачи не осведомлены в полной мере какие показатели нужно мониторировать, каковы их целевые значения и какие лечебно-диагностические подходы в целом необходимо применять к больным ИМ 2 типа. Это вопросы, ответы на которые еще ожидаются, но уже определенно можно сказать, что «классическая» тактика ведения пациентов с ИМ 1-го типа не применима к больным ИМ 2 типа.

Анализируя результаты годового этапа наблюдения, отметим, что пациенты с ИМ 2 типа оказались несколько менее комплаентны к рекомендациям врача, по сравнению с лицами, перенесшими ИМ 1 типа. С одинаковой частотой (18,2 % против 16,5 %,  $p = 0,767$ ) пациенты обеих групп прекращали амбулаторное наблюдение у кардиолога. Среди пациентов с ИМ 2 типа значимо чаще встречались курящие ( $p < 0,0001$ ), а в группе сравнения (ИМ 1 типа) отмечалась тенденция к более частому отказу от курения после перенесенного ИМ. В качестве сравнения следует обратить внимание на данные проведенного исследования в Массачусетской больнице, в котором указано на низкий процент наблюдения у кардиолога пациентов после перенесенного ИМ 2 типа – 38,4 % [32].

При проведении сравнительной оценки конечных точек между исследуемыми группами пациентов отмечено, что повторные ИМ (4,8 % против 3,5 %,  $p = 0,5$ ), нестабильная стенокардия (14,3 % против 12,3 %,  $p = 0,511$ ), летальные исходы (4,8 % против 2,7 %,  $p = 0,438$ ) несколько чаще выявлялись в группе пациентов с ИМ 2 типа, а декомпенсация ХСН и ОНМК (8,2 % против

0 %; 9,6 % против 4,8 %,  $p = 0,501$ , соответственно) – среди лиц, перенесших ИМ 1 типа.

По данным разных исследователей отмечаются противоречия в отношении риска фатальных осложнений после ИМ различных типов: в одних источниках указывают более высокую смертность после перенесённого ИМ 2 типа [37, 40, 53, 58, 60, 61, 72, 75, 87, 103], однако в более поздних современных исследованиях отмечается большая частота летальных исходов от повторного инфаркта после перенесённого ИМ 1 типа [34].

По прогнозам различных авторов частота ИМ 2 типа будет только увеличиваться [102], что связано с увеличением продолжительности жизни населения, а значит и большей коморбидностью пожилых пациентов, которая способствует развитию именно 2-го типа ИМ [7]. Также по мнению ряда исследователей более высокая выявляемость этого типа инфаркта может быть связана с широким внедрением в клиническую практику высокочувствительных тропонинов [1, 25]. Однако в проведенном исследовании и по мнению других авторов пациенты с ИМ 2 типа по возрасту и полу существенно не отличаются от больных ИМ 1 типа [74]. Предполагается, что увеличение доли пациентов с ИМ 2 типа в большей степени будет отмечаться именно за счет повышения осведомленности врачей и более эффективной диагностики, а также выделение отдельного кода в МКБ для этого типа ИМ позволит вести адекватный статистический учет.

В рамках проведенного исследования оценен потенциал догоспитальной диагностики ИМ 2 типа. Выраженную вариативность распространённости ИМ 2 типа можно расценивать как следствие отсутствия общепринятого подхода к диагностике, во многом зависящей от особенностей анализируемых пациентов (их возраста, пола, коморбидного фона), что и послужило предпосылкой к разработке диагностического алгоритма, представленного в данной работе [14].

Были получены значимые различия относительно полового состава групп, между численностью пациентов с ожирением ( $ИМТ \geq 35 \text{ кг/м}^2$ ) и нормальным весом, по частоте встречаемости сопутствующей патологии (ХОБЛ) и указанием

на снижение уровня гемоглобина менее 110 г/л в течение 1 года до развития настоящего индексного события. Кроме того, анализируемые группы различались по частоте нарушения ритма сердца в анамнезе (наличию ФП) и проявлениям левожелудочковой недостаточности на момент госпитализации [14].

Следует отметить наличие синусовой тахикардии у 7 (31,9 %) человек, тахисистолической формы фибрилляции предсердий у 6 (27,3 %), которые потенциально выступают причиной усугубления ишемического дисбаланса – основы развития ИМ 2 типа [8, 23]. Отметим, что также у пациентов с ИМ 1 типа с сопоставимой частотой регистрировались эти нарушения ритма в 29 % и 7,7 %, соответственно. В проведенном исследовании установлена большая частота случаев ХОБЛ, а также ожирения среди пациентов с ИМ 2 типа. Кроме того, обращает внимание особенность более частого сочетания ФП с отсутствием проявлений ОСН (Killip I) при ИМ 2 типа – в 27,3 % случаев по сравнению с 3,8 % среди лиц с ИМ 1 типа. Эта особенность отражает связь тахисистолической формы ФП с реализацией патогенеза ИМ 2 типа, являясь закономерным триггером ишемического дисбаланса. В проведенном исследовании установлена роль именно ФП как этиологического фактора для развития ИМ 2 типа [14].

У 9,1 % пациентов с диагнозом ИМ 2 типа не удалось установить потенциальные факторы для развития ишемического дисбаланса. Разработанная модель позволила выделить факторы, наиболее характерные для больных ИМ 2 типа, несмотря на разнородность данной категории пациентов и принципиальные отличия их от больных ИМ 1 типа. Вместе с тем закономерности в развитии 2 типа инфаркта можно ожидать у определённых групп пациентов, например, подвергающихся оперативному вмешательству, на фоне острой кровопотери, с выраженной тахисистолией [14].

Разработанная в ходе представленного исследования модель направлена на выявление вероятного ИМ 2 типа на раннем догоспитальном этапе оказания помощи, который имеет крайне важное значение для маршрутизации и дальнейшего выбора эффективного плана диагностики и лечения пациентов. В представленную модель вошли клиничко-анамнестические данные, позволяющие

без инвазивных, продолжительных инструментальных и лабораторных исследований с высокой долей вероятности предположить течение у пациента ИМ именно 2 типа. В модель были включены признаки, наиболее часто встречающиеся у пациентов с ИМ 2 типа согласно собственным данным и результатам ранее проведенных исследований [14, 19, 34, 40, 69].

Следует отметить, что наличие каждого из вышеописанных факторов не отрицает возможности развития ИМ 1 типа, однако, основываясь на результатах многофакторного анализа, именно совокупность анализируемых показателей повышает диагностическую эффективность модели. Практическое применение данного алгоритма обеспечит обоснованность подозрения на наличие ИМ 2 типа, что должно повышать эффективность дальнейшего лечения и наблюдения за этими пациентами, включая все этапы оказания медицинской помощи [14].

В результате проведенных однофакторного и многофакторного анализов получено, что женский пол не продемонстрировал статистической значимости в своём влиянии на развитие ИМ 2 типа [14], что подтверждает мнение о том, что развитие ИМ 2 типа не связано с половой принадлежностью [74].

Предложенная в данном исследовании модель догоспитальной клинической смарт-диагностики ИМ является инструментом постановки предварительного диагноза, которая на этапе приемного отделения позволит заподозрить ИМ 2 типа при наличии описанных ранее факторов. С целью уточнения диагноза, наиболее целесообразно данным пациентам проведение мультиспиральной компьютерной томографии коронарных сосудов, являющейся менее инвазивной и менее финансово затратной для медицинской организации по сравнению с КАГ [14].

Так же в рамках исследования было проведено прогнозирование неблагоприятного течения годового постинфарктного периода у пациентов с ИМ 2 типа. Наличие значимой ассоциации, в отношении формирования неблагоприятного прогноза у больных ИМ 2 типа, было выявлено для таких показателей, как отсутствие терапии  $\beta$ -блокаторами, ИМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>, указание в анамнезе на снижение уровня Hb < 110 г/л (в течение 1 года до индексного события) и сочетание нарушения сердечного ритма (ФП) и сердечной

недостаточности Killip I. Однако при проведении многофакторного анализа только отсутствие в терапии  $\beta$ -блокаторами показало значимую связь с неблагоприятным годовым прогнозом у больных ИМ 2 типа. Отметим, что данная закономерность объясняется тем, что синусовая тахикардия и тахисистолическая форма ФП являются наиболее распространенными факторами риска развития ИМ 2 типа [14].

Обобщая вышесказанное, следует отметить, что в отличие от четкого алгоритма ведения пациентов с ИМ 1 типа, тактика ведения ИМ 2 типа должна определяться строго индивидуально в каждой конкретной клинической ситуации, в соответствии с этиологией и патогенезом, поэтому своевременная диагностика, определение типа ИМ согласно ЧУОИМ имеет не только научное, но и существенное практическое значение [7].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности во всем мире, на долю которых ежегодно приходится около 17 млн смертей, что составляет треть от общего количества умерших, при этом доля ИБС в структуре причин смертности составляет 29,1 % [28].

В Российской Федерации (РФ) ССЗ остаются ведущей причиной смертности населения на протяжении многих десятилетий. По данным 2020г. около половины всех смертей (47 %, у мужчин – 44,9 %, женщин – 55,4 %) в стране произошла по причине ССЗ, и это около 1 млн смертей (944843), причем 80 % из них связаны с ИБС и острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК). По данным Росстата (2020), более 7,4 млн жителей РФ страдают ИБС [10, 12].

Согласно четвертому универсальному определению инфаркта миокарда (УОИМ) выделяют 5 его типов [51]. Если подходы к диагностике и тактике лечения пациентов с 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, в частности критериев постановки диагноза и, особенно, лечебной тактики [8].

В последние годы научный интерес к проблеме ИМ 2 типа резко возрос, однако данные о его частоте скудны и весьма переменчивы [7]: доступная информация о распространенности и особенностях течения ИМ 2 типа, как правило, базируется на зарубежных источниках и носит ограниченный и разрозненный характер.

Согласно исследованиям зарубежных авторов, частота ИМ 2 типа колеблется от 1,6 % до 38,9 % всех случаев ИМ [17, 36, 55, 56, 68, 100]. 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 (наличие ИМ 2 типа, как

правило, являлось критерием исключения из клинических исследований), поэтому остается открытым вопрос, возможна ли 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 [7]. 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, иАПФ/БРА) имеют схожие благоприятные эффекты и для пациентов с ИМ 2 типа [7].

Обобщая вышесказанное, следует отметить, что своевременная диагностика, конкретизация типа ИМ по ЧУОИМ представляет собой не только научный интерес, но и практическую необходимость [7].

Целью настоящего исследования стало определение частоты выявления инфаркта миокарда 2 типа с характеристикой фенотипа пациентов и оценкой годового постинфарктного периода.

Исследование состояло из двух этапов: ретроспективного и проспективного. В I части (ретроспективной) исследования, которая была посвящена определению общих закономерностей выявления ИМ 2 типа с клинико-анамнестической характеристикой пациентов, выполнен анализ историй болезни участников исследования с верифицированным диагнозом ИМ согласно Четвертому УОИМ [51] (на госпитальном этапе лечения). II часть исследования (проспективная) проведена в период с февраля по апрель 2020г. с целью определения частоты выявления ИМ 2 типа с определением факторов ишемического дисбаланса и состояний, значимо влияющих на развитие и неблагоприятное течение ИМ 2 типа с оценкой эффективности прогностических шкал (GRACE 2.0 и SYNTAX Score) в реальной клинической практике.

Общая выборка ретроспективной части исследования составила 153 пациента, медиана возраста – 62,0 [56,0; 69,0] года: 113 (73,9 %) мужчин, медиана



возраста 60,0 [54,0; 68,0] лет; 40 (26,1 %) женщин, медиана возраста 67,0 [60,5; 72,0] лет.

Общую выборку проспективной части исследования составили 204 пациента с медианой возраста 63,5 [56,0; 70,0] года: мужчин 135 (66,2 %), медиана возраста 61,0 [52,0; 67,0] год, 69 (33,8 %) женщин, медиана возраста которых составила 68,0 [63,0; 79,0] лет [14].

У исследуемой категории больных диагноз ИМ установлен согласно ЧУОИМ [51]. Диагноз ИМ 1 типа определен как спонтанный ИМ, связанный с разрывом атеросклеротической бляшки и коронарным атеротромбозом, а ИМ 2 типа – некроз миокарда вследствие ишемического дисбаланса [8] при условии отсутствия атеротромбоза или тромботического компонента в инфаркт-связанной КА.

Дизайн проспективного этапа исследования предполагал анализ госпитального периода с активным выявлением пациентов с ИМ 2 типа, поступающих в ГБУЗ «Кузбасский клинический кардиологический диспансер им. академика Л.С. Барбараша» с последующим анализом амбулаторного этапа с оценкой годового периода наблюдения, включающего контроль конечных точек: летальных исходов, ОКС, ОНМК, повторных госпитализаций по причине кардиальных и некардиальных событий, а так же приверженность врачебным рекомендациям и принимаемая пациентами медикаментозная терапия [14].

Учтены и проанализированы антропометрические показатели: рост, масса тела с расчётом индекса массы тела, измерение окружности талии и бёдер с расчётом их соотношения; клиничко-anamнестические характеристики пациентов; результаты лабораторных методов исследования: общий анализ крови (определение уровня гемоглобина, наличия лейкоцитоза), биохимический анализ крови (определение уровня гликемии, креатинина с расчётом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ, липидограмма с расчётом индекса атерогенности (ИА), определение биохимических маркеров некроза миокарда: тропонина Т, КФК, КФК-МВ; инструментальных методов диагностики: стандартная запись ЭКГ, эхокардиография (оценка сократительной способности

миокарда левого желудочка, состояния клапанного аппарата, наличия зон гипо/акинезии, гипертрофии левого желудочка), коронароангиография.

Первой задачей исследования явилась оценка частоты выявления инфаркта миокарда 2 типа у пациентов, поступивших с клиникой острого коронарного синдрома (с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ) с обоснованием диагностического подхода.

У 10,8 % пациентов с инфарктом миокарда установлен 2-й его тип на основании отсутствия поражения коронарных артерий или наличия стенозов менее 50 % при отсутствии атеротромбоза по данным коронарографии; в 59,1 % случаев установлен ИМпST; 72,7 % пациентов с ИМ 2 типа соответствовали фенотипу ИМБОКА. Большинство больных (54,6 %) ИМ 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.

Второй задачей стало определение фенотипических (демографических, клиничко-anamнестических, электрокардиографических, коронарографических) особенностей пациентов с ИМ 2 типа.

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 %,  $< 0,001$ ), меньшем количестве курящих пациентов (36,4 % против 61,5 %,  $p = 0,037$ ), при этом большим числом пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (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 выявлении патологического зубца Q на электрокардиограмме 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 ИМ ( $p = 0,118$ ) [14].

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 %). Пациентов с отсутствием поражений КА или стенозами менее 50 % без тромбоза можно рассмотреть с позиции ИМБОКА [14].

При сравнении клинических проявлений ИМ двух типов отметим преобладание болевого синдрома (99 % и 90,9 %), однако при ИМ 2 типа в 9,1 % случаев встречался атипичный (астматический) вариант начала ИМ.

При анализе анамнестических данных больных ИМ 1 и 2 типов отмечено, что 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 также 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 АКШ (2,2 % против 0 %) по сравнению с больными ИМ типа 2. По данным медицинской документации у лиц с ИМ 2 типа перед индексным событием чаще прослеживалось снижение уровня гемоглобина до 110 г/л и ниже по сравнению с пациентами с ИМ 1 типа (22,7 % против 3,8 %,  $p = 0,004$ ) [14].

Третья задача заключалась в определении факторов, потенциально провоцирующих ишемический дисбаланс с развитием ИМ 2 типа.

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 %) пациентов, ОРВИ – у 2 (9,1 %). У 2 (9,1 %) больных потенциальных факторов для развития ИМ 2 типа выявлено не было [14].

Четвертой задачей проведенного исследования явилась характеристика постинфарктного периода в течение года после перенесенного ИМ 2 типа в сравнительном аспекте с ИМ 1 типа с оценкой комплаентности врачебным рекомендациям.

При проведении сравнительной оценки случаев конечных точек между исследуемыми группами пациентов было установлено, что повторные случаи ИМ, клиника нестабильной стенокардии, летальные исходы несколько чаще отмечались в группе пациентов с ИМ 2 типа, а декомпенсация ХСН и ОНМК – среди больных, перенесших ИМ 1 типа. При анализе летальных исходов следует отметить, что в группе пациентов с ИМ 1 типа основными причинами стали повторный ИМ, декомпенсация ХСН, новая коронавирусная инфекция COVID-19, а среди пациентов с ИМ 2 типа летальный исход произошел по причине ОНМК.

При телефонном мониторинговании соблюдения рекомендаций на годовом этапе получены следующие данные: число случаев прекращения рекомендуемой терапии среди пациентов с ИМ 2 типа оказалось больше относительно группы ИМ 1 типа, однако различия не достигли статистической значимости. С одинаковой частотой пациенты обеих групп прекращали амбулаторное наблюдение у кардиолога. Среди лиц с ИМ 2 типа значимо чаще встречались курящие ( $p < 0,0001$ ), а в группе сравнения отмечалось несколько больше лиц, прекративших курение.

Пятая задача данного исследования заключалась в определении факторов, ассоциированных с выявлением ИМ 2 типа и его неблагоприятным течением на годовом этапе.

При проведении межгруппового сравнения анамнестических и антропометрических данных, были получены статистически значимые различия, ассоциированные с ИМ 2 типа: пациенты с ожирением ( $ИМТ \geq 35 \text{ кг/м}^2$ ) и нормальным весом, по частоте встречаемости сопутствующей патологии (ХОБЛ) и указанием на снижение уровня гемоглобина менее 110 г/л в течение 1 года до развития настоящего индексного события. Кроме того, анализируемые группы

различались по частоте нарушения ритма сердца в анамнезе (ФП) и проявлениям левожелудочковой недостаточности на момент госпитализации [14].

С неблагоприятным прогнозом у больных ИМ 2 типа показало значимую связь только отсутствие в терапии  $\beta$ -адреноблокаторов [14].

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о фенотипической разнородности пациентов с ИМ 2 типа, которая реализует различные патогенетические сценарии и практически исключает возможность унифицированного подхода к оценке риска развития и неблагоприятного течения ИМ 2 типа, определяя необходимость строго индивидуального подхода, основанного на оценке факторов ишемического дисбаланса и особенностях поражения коронарного русла.

## 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 СОКРАЩЕНИЙ**

АДФ – аденозиндифосфат

АК – аортальный клапан

АЛТ – аланинаминотрансфераза

аМКР – антагонист минералокортикоидных рецепторов

АМФ – аденозинмонофосфат

АСК – ацетилсалициловая кислота

АСТ – аспаратаминотрансфераза

АСБ – атеросклеротическая бляшка

БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование

ГБ – гипертоническая болезнь

ДААТ – двойная антитромботическая терапия

ДИ – доверительный интервал

ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЖТ – желудочковая тахикардия

ЖЭС – желудочковая экстрасистолия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ИА – индекс атерогенности

ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИМ – инфаркт миокарда

ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

ИМБОКА – инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий

КАГ – коронароангиография

КА – коронарная артерия

КДО – конечно-диастолический объем  
КМП – кардиомиопатия  
КСО – конечно-систолический объем  
КФК – креатинфосфокиназа  
КШ – коронарное шунтирование  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛП – левое предсердие  
Ме – медиана  
МКБ – международная классификация болезней  
Млн – миллион  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
НАД – никотинамидадениндинуклеотид  
НЖТ – наджелудочковая тахикардия  
НРС – нарушение ритма сердца  
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе  
ОБ – окружность бедер  
ОАК – общий анализ крови  
ОКС – острый коронарный синдром  
ОКСпST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция  
ОТ – окружность талии  
ОШ – отношение шансов  
ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса  
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз  
ПОАК – пероральный антикоагулянт  
СД – сахарный диабет  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ССП – сахароснижающие препараты

ССС – сердечно-сосудистая система

ТГ – триглицериды

ТЛТ – тромболитическая терапия

ТП – трепетание предсердий

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УОИМ – универсальное определение инфаркта миокарда

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ФРК – фракционный резерв кровотока

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХОКА – хроническая окклюзия коронарной артерии

ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХС-ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦАС – церебральный атеросклероз

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

ЭИТ – электроимпульсная терапия

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭКС – электрокардиостимулятор

ЭХО-КГ – эхокардиография

Са – кальций

COVID-19 – новая коронавирусная инфекция

Нв – гемоглобин

IQR – межквартильный диапазон

MINOCA – инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий

NADPH – никотинамидадениндинуклеотидфосфат

SCr – клиренс креатинина

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барбараш, О. Л. Клиническое значение диагноза «инфаркт миокарда 2-го типа» / О. Л. Барбараш // Креативная кардиология. – 2019. – Т. 13, № 4. – Р. 297–307.
2. Барбараш, О. Л. Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда. Фокус на инфаркт миокарда 2-го типа / О. Л. Барбараш, В. В. Кашталап // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2018. – Т. 3, № 4. – С. 73–82.
3. Вазоспазм как причина инфаркта миокарда 2 типа. Тактика вне руководства / М. А. Лысенко, А. Е. Ванюков, Н. Г. Потешкина [и др.] // Рос. кардиолог. журн. – 2017. – № 9. – С. 93–98.
4. Высоцкая, О. В. Биохимические и коагулографические методы в ранней диагностике сердечно-сосудистых заболеваний: Выпускная квалификационная (дипломная) работа / О. В. Высоцкая ; Кубанский государственный университет. – Краснодар, 2014. – 66 с.
5. Глущенко, В. А. Сердечно-сосудистая заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения / В. А. Глущенко, Е. А. Иркиенко // Медицина и организация здравоохранения. – 2019. – Т. 4, №1. – С. 56–63.
6. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Практические рекомендации / Ю. А. Карпов, В. В. Кухарчук, А. А. Лякишев [и др.] // Кардиологический вестн. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 3–33.
7. Дифференцированный подход в диагностике, формулировке диагноза, ведении больных и статистическом учете инфаркта миокарда 2 типа / О. В. Аверков, О. Л. Барбараш, С. А. Бойцов [и др.] // Рос. кардиолог. журн. – 2019. – № 6. – С. 7–21.
8. Жарский, С. Л. Инфаркт миокарда второго типа: современное состояние проблемы / С. Л. Жарский // Дальневосточный медицинский журн. – 2016. – № 3. – С. 134–138.

9. Желнов, В. В. Инфаркт миокарда второго типа. Миф или реальность? / В. В. Желнов, Н. В. Дятлов, Л. И. Дворецкий // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – Т. 6, № 2. – С. 34–41.
10. Здравоохранение в России. 2021: статистический сборник / Федеральная служба государственной статистики. – М. : Росстат, 2021. – 171 с.
11. Иванов, С. Н. Случай инфаркта миокарда у пятнадцатилетнего подростка без предшествующих заболеваний сердца / С. Н. Иванов, Н. В. Кухтина // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 408–411.
12. Игнатова, Ю. С. Активное выявление нарушений углеводного обмена в оценке прогноза при плановых чрескожных коронарных вмешательствах : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Ю. С. Игнатова. – Кемерово, 2019. – 133 с.
13. Инструкция по применению. Биохимические реактивы. SPINREACT Испания [Электронный ресурс]. – URL: [https://smirnov-med.ru/data/documents/sp\\_biochem\\_11\\_2008.pdf](https://smirnov-med.ru/data/documents/sp_biochem_11_2008.pdf) (дата обращения 19.09.2020)
14. Инфаркт миокарда 2 типа: потенциал раннего выявления / В. Н. Каретникова, А. В. Мотова, А. В. Осокина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 32–41.
15. Инфаркт миокарда 2-го типа: особенности диагностики в реальной клинической практике / А. В. Мотова, В. Н. Каретникова, А. В. Осокина [и др.] // Сибирский журн. клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Т. 37, № 3. – С. 75–82.
16. Карпов, Ю. А. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения / Ю. А. Карпов, Е. В. Сорокин. – М. : Медицинское информационное агентство, 2012. – 272 с.
17. Клинико-демографические характеристики, распространенность факторов риска и сопутствующих заболеваний у пациентов с инфарктом миокарда 2 типа / Х. Ч. Хоанг, А. А. Китбалян, П. В. Лазарев [и др.] // Вестн. Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2018. – Т. 22, № 2. – С. 148–158.

18. Особенности диагностики инфаркта миокарда в реальной клинической практике / А. В. Мотова, В. Н. Каретникова, А. В. Осокина, О. Л. Барбараш // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2020. – Т. 9, № S1. Прил. Тезисы X Межрегион. науч.-практ. сессии молодых ученых Кузбасса «Наука-практике» по проблемам сердечно-сосудистых заболеваний. – С. 32.
19. Печерина, Т. Б. Клинические примеры различных типов инфаркта миокарда с позиции выбора оптимальных подходов к вторичной профилактике / Т. Б. Печерина, В. В. Кашталап // Креативная кардиология. – 2019. – Т. 13, № 4. – С. 363–374.
20. Распространенность инфаркта миокарда 2-го типа в структуре летальности по данным многопрофильного стационара за 7 лет / Д. В. Облавацкий, С. А. Болдуева, М. В. Соловьева [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 6. – С. 76–83.
21. Руководство по кардиологии : в 4-х т. / под ред. Е. И. Чазова. – М. : Издательский дом «Практика», 2014. – Т. 3. Заболевания сердечно-сосудистой системы. – 864 с.
22. Самородская, И. В. Необходимо ли всем пациентам выполнять коронароангиографию для дифференциальной диагностики инфаркта миокарда 1-го и 2-го типа? / И. В. Самородская // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8, № 4. – С. 6–12.
23. Спорные вопросы ведения пациентов с инфарктом миокарда второго типа / В. И. Кинаш, А. С. Воробьев, И. А. Урванцева [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 78–89.
24. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 / Российское кардиологическое общество (РКО) // Рос. кардиолог. журн. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 201–250.
25. Степень следования клиническим руководствам при остром коронарном синдроме без подъема ST: связь с исходами, предикторы «плохого» лечения (результаты регистра «рекорд-3») / А. Д. Эрлих, О. Л. Барбараш,

- В. В. Кашталап, Н. А. Грацианский // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2016. – № 2. – С. 75–82.
26. Шляхто, Е. В. Кардиология: национальное руководство / под ред. Е. В. Шляхто. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 800 с.
27. Эмболический инфаркт миокарда. Опыт ведения и диагностики / А. С. Шилова, Е. М. Гилярова, Д. А. Андреев [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 3. – С. 361–369.
28. 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) / V. Ibanez, S. James, S. Agewall [et al.] // Eur. Heart J. – 2018. – Vol. 39 (2). – P. 119–177.
29. Accuracy of Physicians in Differentiating Type 1 and Type 2 Myocardial Infarction Based on Clinical Information / F. K. Borges, T. Sheth, A. Patel [et al.] // Can. J. Cardiol. – 2020. – Vol. 2 (6). – P. 577–584.
30. Application of the GRACE, TIMI, and TARRACO Risk Scores in Type 2 Myocardial Infarction / S. P. Murphy, C. P. McCarthy, J. A. Cohen [et al.] // J. Am. Coll. Cardiology. – 2020. – Vol. 75 (3). – P. 344–345.
31. Assessment and Treatment of Patients With Type 2 Myocardial Infarction and Acute Nonischemic Myocardial Injury / A. P. DeFilippis, A. R. Chapman, N. L. Mills [et al.] // Circulation. – 2019. – Vol. 140 (20). – P. 1661–1678.
32. Cardiologist Evaluation of Patients with Type 2 Myocardial Infarction / C. P. McCarthy, D. S. Olshan, S. Rehman [et al.] // Circulation. – 2020. – Vol. 14 (1): e007440.
33. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 / N. Townsend, L. Wilson, P. Bhatnagar [et al.] // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 42. – P. 3232–3245.
34. Causes of Death After Type 2 Myocardial Infarction and Myocardial Injury / C. E. Raphael, V. L. Roger, Y. Sandoval [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2021. – Vol. 78 (4). – P. 415–416.



35. Characteristics and occurrence of type 2 myocardial infarction in emergency department patients: a prospective study / J. H. Greenslade, T. Adikari, C. Mueller [et al.] // *Emerg. Med. J.* – 2018. – Vol. 35 (3). – P. 169–175.
36. Classification of myocardial infarction: frequency and features of type 2 myocardial infarction / L. Saaby, T. S. Poulsen, S. Hosbond [et al.] // *Am. J. Med.* – 2013. – Vol. 126 (9). – P. 789–797.
37. Clinical characteristics and outcomes of patients with myocardial infarction, myocardial injury, and nonelevated troponins / L. Sarkisian, L. Saaby, T. S. Poulsen [et al.] // *Am. J. Med.* – 2016. – Vol. 129 (4) – P. 446.
38. 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 (16). – P. 1459–1465.
39. Clinical characteristics, aetiology and occurrence of type 2 acute myocardial infarction / F. M. Szymański, G. Karpiński, A. E. Płatek [et al.] // *KardiologiaPolska.* – 2014. – Vol. 72(4). – P. 339–344.
40. Clinical features and outcomes of patients with type 2 myocardial infarction: Insights from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) trial / P. O. Guimarães, S. Leonardi, Z. Huang [et al.] // *Am. Heart J.* – 2018. – Vol. 196. – P. 28–35.
41. Collinson, P. Type 2 Myocardial Infarction: The Chimaera of Cardiology? / P. Collinson, B. Lindahl // *Heart.* – 2015. – Vol. 101 (21). – P. 1697–1703.
42. Comparison between type-2 and type-1 myocardial infarction: clinical features, treatment strategies and outcomes / A. López-Cuenca, M. Gómez-Molina, P. J. Flores-Blanco [et al.] // *J. Geriatr. Cardiol.* – 2016. – Vol. 13 (1). – P. 15–22.
43. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease. A scientific statement from the American Heart Association / J. E. Tamis-Holland, H. Jneid, H. R. Reynolds [et al.] // *Circulation.* – 2019. – Vol. 139 (18): e891– e908.

44. Coronavirus and Cardiovascular Disease, Myocardial Injury, and Arrhythmia: JACC Focus Seminar / G. Giustino, S. P. Pinney, A. Lala [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 76 (17). – P. 2011–2023.
45. Dahhan, A. Type 2 myocardial infarction: a grim diagnosis with different shades of gray / A. Dahhan // *J. Cardiovasc. Med.* – 2019. – Vol. 20 (8). – P. 510–517.
46. DeLemos, J. A. A Proposal for Modest Revision of the Definition of Type 1 and Type 2 Myocardial Infarction / J. A. DeLemos, L. K. Newby, N. L. Mills // *Circulation.* – 2019. – Vol. 140 (2). – P. 1773–1775.
47. Different Causes of Death in Patients with Myocardial Infarction Type 1, Type 2, and Myocardial Injury / S. Lambrecht, L. Sarkisian, L. Saaby [et al.] // *Am. J. Med.* – 2018. – Vol. 131, № 5. – P. 548–554.
48. Does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain? The RIPCARD study / N. Curzen, O. Rana, Z. Nicholas [et al.] // *Circulation.* – 2014. – Vol. 7 (2). – P. 248–255.
49. Early and late mortality in hospitalised patients with raised cardiac troponin T / P. S. Wong, J. D. Jones, R. Ashrafi [et al.] // *Postgrad. Med. J.* – 2012. – Vol. 88 (1042). – P. 437–442.
50. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries / S. Agewall, J. F. Beltrame, H. R. Reynolds [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2017. – Vol. 38 (3). – P. 143–153.
51. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) / K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2019. – Vol. 40 (3). – P. 237–269.
52. Goyal, A. What's in a Name? The New ICD-10 (10th Revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) Codes and Type 2 Myocardial Infarction / A. Goyal, T. J. Gluckman, J. E. Tchong // *Circulation.* – 2017. – Vol. 136 (13). – P. 1180–1182.
53. Home-Time After Discharge Among Patients With Type 2 Myocardial Infarction / C. P. McCarthy, S. Murphy, S. Rehman [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2020. – Vol. 9 (10): e015978.

54. Hospitalizations and Outcomes of T1MI Observed Before and After the Introduction of MI Subtype Codes / C. P. McCarthy, D. Kolte, K. F. Kennedy [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2021. – Vol. 78 (12). – P. 1242–1253.
55. Impact of Type 2 Myocardial Infarction (MI) on Hospital-Level MI Outcomes: Implications for Quality and Public Reporting / S. Arora, P. D. Strassle, A. Qamar [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2018. – Vol. 7 (7): e00866
56. Implications of Misclassification of Type 2 Myocardial Infarction on Clinical Outcomes / A. Hawatmeh, M. Thawabi, R. Aggarwal [et al.] // *Cardiovasc. Revasc. Med.* – 2020. – Vol. 21 (2). – P. 176–179.
57. Incidence of thrombosis in perioperative and non-operative myocardial infarction / T. Sheth, M. K. Natarajan, V. Hsieh [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2017. – Vol. 120 (4). – P. 725–733.
58. Incidence, Trends, and Outcomes of Type 2 Myocardial Infarction in a Community Cohort / C. E. Raphael, V. L. Roger, Y. Sandoval [et al.] // *Circulation.* – 2020. – Vol. 141 (6). – P. 454–463.
59. Jaffe, A. S. Vasospasm and type 2 AMI? / A. S. Jaffe // *Am. J. Med.* – 2015. – Vol. 128 (4). – P. 329–330.
60. Januzzi, J. L. The Many Faces of Type 2 Myocardial Infarction / J. L. Januzzi, Y. Sandoval // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017. – Vol. 70 (13). – P. 1569–1572.
61. Long-term outcomes in patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury / A. R. Chapman, A. S. V. Shah, K. K. Lee [et al.] // *Circulation.* – 2018. – Vol. 137 (12). – P. 1236–1245.
62. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographic ally obstructive coronary artery disease / H. R. Reynolds, M. B. Srichai, S. N. Iqbal [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124 (13). – P. 1414–1425.
63. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease / H. R. Reynolds, M. B. Srichai, S. N. Iqbal [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124. – P. 1414–1425.
64. 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 (16). – P. 1481–1489.
65. Medical treatment or revascularization as the best approach for spontaneous coronary artery dissection: a systematic review and meta-analysis / J. S. Martins, V. Afreixo, L. Santos [et al.] // *Eur. Heart J.: Acute Cardiovasc. Care*. – 2018. – Vol. 7 (7). – P. 614–623.
66. Melberg, T. The impact of the 2007 ESC ACC-AHA-WHF Universal definition on the incidence and classification of acute myocardial infarction: a retrospective cohort study / T. Melberg, R. Burman, K. Dickstein // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 139 (3). – P. 228–233.
67. Mihatov, N. Type 2 myocardial infarction due to supply-demand mismatch / N. Mihatov, J. L. Januzzi, H. K. Gaggin // *Trends Cardiovasc. Med*. – 2017. – Vol. 27 (6). – P. 408–417.
68. Mortality rate in type 2 myocardial infarction: observations from an unselected hospital cohort / L. Saaby, T. S. Poulsen, A. C. Diederichsen [et al.] // *Am. J. Med.* – 2014. – Vol. 127 (4). – P. 295–302.
69. Musher, D. M. Acute infection and myocardial infarction / D. M. Musher, M. S. Abers, V. F. Corrales-Medina // *N. Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 380 (2). – P. 171–176.
70. Patient Characteristics and Clinical Outcomes of Type 1 Versus Type 2 Myocardial Infarction / C. P. McCarthy, D. Kolte, K. F. Kennedy [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2021. – Vol. 77 (7). – P. 848–857.
71. Performance of the GRACE 2.0 score in patients with type 1 and type 2 myocardial infarction / J. Hung, A. Roos, E. Kadesjö [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2021. – Vol. 42 (26). – P. 2552–2561.
72. Perioperative acute myocardial infarction associated with non-cardiac surgery / N. R. Smilowitz, N. Gupta, Y. Guo [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2017. – Vol. 38 (31). – P. 2409–2417.
73. Perioperative Myocardial Infarction / G. Landesberg, S. W. Beattie, M. Mosseri [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119 (22). – P. 2936–2944.

74. Phreaner, N. Sex differences in type 2 myocardial infarction: learning that we still have a lot to learn / N. Phreaner, L. B. Daniels // *Heart*. – 2021. – Vol. 107 (18). – P. 1444–1445.
75. Post-Infectious Myocardial Infarction: Does Percutaneous Coronary Intervention Improve Outcomes? A Propensity Score-Matched Analysis / A. Putot, F. Chagué, P. Manckoundia [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9 (6). – P. 1608.
76. 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 (4). – P. 241–250.
77. Prognostic impact of myocardial injury related to various cardiac and noncardiac conditions / L. Sarkisian, L. Saaby, T. S. Poulsen [et al.] // *Am. J. Med.* – 2016. – Vol. 129 (5) – P. 506–514.
78. Prognostic implications of type 2 myocardial infarctions / H. El-Haddad, E. Robinson, K. Swett, G. L. Wells // *World J. Cardiovasc. Diseases*. – 2012. – Vol. 2 (4). – P. 237–241.
79. Provoking conditions, management and outcomes of type 2 myocardial infarction and myocardial necrosis / N. Smilowitz, M. C. Weiss, A. M. Mahajan [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 218. – P. 196–201.
80. Raised cardiac troponin T levels in patients without acute coronary syndrome / P. Wong, S. Murray, A. Ramsewak [et al.] // *Postgrad. Med. J.* – 2007. – Vol. 83 (977). – P. 200–205.
81. Sabatine, M. S. Differentiating Type 1 and Type 2 Myocardial Infarction: Unfortunately, Still More Art Than Science / M. S. Sabatine // *JAMA Cardiology*. – 2021. – Vol. 6 (7). – P. 781.
82. 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 // *J. Am. Heart Association*. – 2018. – Vol. 7 (13): e009174.
83. Sandoval, Y. Myocardial infarction type 2 and myocardial injury / Y. Sandoval, K. Thygesen // *Clin. Chem.* – 2017. – Vol. 63 (1). – P. 101–107.

84. Sandoval, Y. Type 2 Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week / Y. Sandoval, A. S. Jaffe // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2019. – Vol. 73 (14). – P.1846–1860.
85. Saw, J. Contemporary review on spontaneous coronary artery dissection / J. Saw, G. B. J. Mancini, K. H. Humphries // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – Vol. 68 (3). – P. 297–312.
86. Scalone, G. Editor's Choice - Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update / G. Scalone, G. Niccoli, F. Crea // *Eur. Heart J.: Acute Cardiovasc. Care.* – 2019. – Vol. 8 (1). – P. 54–62.
87. Singh, A. Cardiovascular Mortality After Type 1 and Type 2 Myocardial Infarction in Young Adults / A. Singh, A. Gupta, E. M. DeFilippis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 75 (9). – P. 1003–1013.
88. Slavich, M. Coronary artery spasm: current knowledge and residual uncertainties / M. Slavich, R. S. Patel // *Int. J. Cardiol. Heart Vascul.* – 2016. – Vol.10. – P. 47–53.
89. Smit, M. The Pathophysiology of Myocardial Ischemia and Perioperative Myocardial Infarction / M. Smit, A. R. Coetzee, A. Lochner // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2020. – Vol. 34 (9). – P. 2501–2512.
90. Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science: a scientific statement from the American Heart Association / S. N. Hayes, E. S. H. Kim, J. Saw [et al.] // *Circulation.* – 2018. – Vol. 137 (19): e523–e557.
91. Spontaneous coronary artery dissection: revascularization versus conservative therapy / M. S. Tweet, M. F. Eleid, P. J. Best [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2014. – Vol. 7 (6). – P. 777–786.
92. Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC) / American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA) / World Heart Federation (WHF) / K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe [et al.] // *Circulation.* – 2018. – Vol. 138 (20): e618–e651.

93. The Association Between HsTrop and Tachyarrhythmias: Type 1 or Type 2 MI? The STRIPE-MI Study / M. Mariathas, C. Gemmell, B. Olechowski [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiology*. – 2017. – Vol. 70(18). – P. 278–279.
94. The variation in recovery: role of gender on outcomes of young AMI patients (VIRGO) classification system: a taxonomy for young women with acute myocardial infarction / E. S. Spatz, L. A. Curry, F. A. Masoudi [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 132 (18). – P. 1710–1718.
95. The who, what, why, when, how and where of vasospastic angina / J. F. Beltrame, F. Crea, J. C. Kaski [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 80 (2). – P. 289–298.
96. Treatment and Prognosis of Myocardial Infarction Outside Cardiology Departments / A. Gard, B. Lindahl, N. Hadziosmanovic, T. Baron // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol.10 (10). – P. 106.
97. Trends of incidence, clinical presentation, and in-hospital mortality among women with acute myocardial infarction with or without spontaneous coronary artery dissection: a population-based analysis / A. N. Mahmoud, S. S. Taduru, A. Mentias [et al.] // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2018. – Vol. 11 (1). – P. 80–90.
98. Type 1 and 2 myocardial infarction and myocardial injury: clinical transition to high-sensitivity cardiac troponin I / Y. Sandoval, S. W. Smith, A. Sexter [et al.] // *Am. J. Med.* – 2017. – Vol. 130 (12). – P. 1431–1439.
99. Type 2 myocardial infarction in clinical practice / T. Baron, K. Hambraeus, J. Sundström [et al.] // *Heart*. – 2015. – Vol. 101 (2). – P. 101–106.
100. Type 2 myocardial infarction in general medical wards: Clinical features, treatment, and prognosis in comparison with type 1 myocardial infarction / N. Furie, A. Israel, L. Gilad [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98 (41): e17404.
101. Type 2 Myocardial Infarction: A Geriatric Population-based Model of Pathogenesis / A. Putot, M. Jeanmichel, F. Chague et al. // *Aging Dis.* – 2020. – Vol. 11 (1). – P. 108–117.
102. Type 2 versus type 1 myocardial infarction: a comparison of clinical characteristics and outcomes with a meta-analysis of observational studies / S. Gupta,

- S. R. Vaidya, S. Arora [et al.] // *Cardiovasc. Diagn. Ther.* – 2017. – Vol. 7 (4). – P. 348–358.
103. Type II Myocardial Infarction: Predisposing Factors, Precipitating Elements, and Outcomes / B. Pillai, S. Trikkur, U. Farooque [et al.] // *Cureus.* – 2020. – Vol. 12 (7): e9254.
104. Type-II myocardial infarction – patient characteristics, management and outcomes / G. Y. Stein, G. Herscovici, R. Korenfeld [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9 (1): e84285.
105. Usefulness of peak troponin-T to predict infarct size and long-term outcome in patients with first acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention / A. K. Hassan, S. C. Bergheanu, H. Hasan-Ali [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 103 (6). – P. 779–784.
106. Valentine, C. M. Translating the translation. What clinicians should know about the fourth universal definition of myocardial infarction / C. M. Valentine, J. E. Tchong, T. Waites // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 72 (21). – P. 2668–2670.
107. Wake Forest University long-term follow-up of type 2 myocardial infarction: The Wake-Up T2 MI Registry / H. R. Jogu, S. Arora, M. Vaduganathan [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2019. – Vol. 42 (6). – P. 592–604.