

На правах рукописи

Федорова Саяна Баировна

**КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ
ОСОБЕННОСТИ ОСТРОГО КРОНАРНОГО СИНДРОМА
БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА
КРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении
«Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской
академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии

Научный руководитель:

д-р мед. наук Рябов Вячеслав Валерьевич

Официальные оппоненты:

Ложкина Наталья доктор медицинских наук, доцент, профессор, Федеральное
Геннадьевна государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Новосибирский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, кафедра факультетской терапии имени
проф. Г.Д. Залесского, профессор

Космачева Елена доктор медицинских наук, профессор, федеральное
Дмитриевна государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, факультет повышения квалификации и
профессиональной переподготовки специалистов, кафедра
терапии №1, заведующая, государственное бюджетное
учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский
институт – Краевая клиническая больница №1 им. профессора
С.В. Очаповского» министерства здравоохранения
Краснодарского Края, заместитель главного врача по
медицинской части.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-
исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых
заболеваний», г. Кемерово

Защита состоится «___» _____ 2021 года в ____ часов на заседании
диссертационного совета Д 002.279.02 на базе Федерального государственного
бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, ул. Киевская,
111а, Научно-исследовательский институт кардиологии

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального
государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта
<http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2021 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
д-р мед. наук



Гракова Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее распространенной причиной смерти во всем мире – 31,8% (<https://ourworldindata.org/causes-of-death>), при этом на долю ишемической болезни сердца (ИБС) в структуре смертности приходится 24% (https://www.gks.ru/free_doc/doc_2018/rusfig/rus18.pdf).

Внедрение в рутинную практику инвазивной стратегии лечения больных острым коронарным синдромом привело к тому, что обнаружена группа больных с необструктивным поражением коронарных артерий (Ibanez B. et al., 2017). Примерная частота встречаемости 1–13% случаев (Pasupathy S. et al., 2015; Sykes R. et al., 2021). Это обусловило, появление новых вопросов относительно клинко-инструментальных и лабораторных особенностей болезни. Существуют ли различия в механизмах развития острого коронарного синдрома в зависимости от степени обструкции венечного русла. Определены ли механистические предпосылки для разработки новой клинической стратегии для этих больных? Отличаются ли пациенты с невыраженным атеросклерозом венечных артерий по патофизиологии и исходам болезни от пациентов с ангиографически неизмененными коронарными артериями?

Инвазивная и неинвазивная визуализация сегодня позволяют сделать выводы, что это сложная в диагностическом плане и гетерогенная группа больных с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда первого типа с эксцентричным расположением атеросклеротической бляшки, кардиомиопатиями, миокардитом, синдромом Такоцубо, тромбозом коронарных артерий, ассоциированным и не связанным с наследственными тромбофилиями и лекарственными препаратами (Pasupathy S. et al., 2015; Agewall S. et al., 2017; Singh T. et al., 2021). Магнитно-резонансная томография сердца позволяет оценить его структурно-функциональные показатели и визуализировать основные патогенетические процессы в миокарде, такие как отек, гиперемия и фиброз, и потому является методом выбора для точной характеристики ткани миокарда и дифференциального диагноза заболеваний сердца (Thygesen K. et al., 2018; Blankstein R. et al., 2019). Возможности магнитно-резонансной томографии сердца в Российской Федерации не реализованы, исследование сердца выполняется редко, не во всех центрах есть возможность его проведения. Таким образом, актуально накопление опыта, его анализ, в том числе при инфаркте миокарда у больных без обструктивного атеросклероза коронарных артерий.

Предполагается наличие значительного вклада наследственных тромбофилий в развитие острого коронарного синдрома у этой категории больных. Метаанализ восьми исследований установил, что наблюдается высокая частота носительства наследственных тромбофилий у этой категории больных (Pasupathy S. et al., 2016). В то же время, опубликованные результаты весьма противоречивы и требуются дальнейшие исследования (Pasupathy S. et al., 2018).

Таким образом, следует отметить, что больные острым коронарным синдромом без обструктивного атеросклероза коронарных артерий представляют малоизученную группу больных. Сохраняется актуальность в продолжении клинко-инструментальных исследований как проспективных с едиными критериями включения, так и обсервационных, регистровых, анализирующих опыт рутинной практики для определения распространенности острого коронарного синдрома без обструктивного коронарного атеросклероза, изучения клинических особенностей

болезни, выяснения механизмов ее развития, диагностических возможностей новых методов визуализации сердца и сосудов, а также разработки алгоритмов определения повреждений миокарда для персонифицированного управления течением болезни, назначения специфической терапии для улучшения прогноза болезни и качества жизни больных.

Цель работы

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

Задачи исследования

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

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

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

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

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

Научная новизна

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

Впервые установлено, что внедрение магнитно-резонансной томографии сердца в диагностический алгоритм больных острым коронарным синдромом без обструктивного коронарного атеросклероза приводит к увеличению числа пациентов с диагностированным миокардитом на 20% и соответственно уменьшению количества больных с диагнозом инфаркта миокарда.

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

Впервые обнаружена ассоциация повышенного уровня гомоцистеина с возрастом, неблагоприятной наследственностью по ИБС, курением, носительством

генотипа TT *rs1801133* и развитием инфаркта миокарда у пациентов с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза.

Теоретическая и практическая значимость исследования

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

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

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

Методология и методы исследования

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

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

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

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

Основные положения, выносимые на защиту

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

2. Внедрение магнитно-резонансной томографии сердца в диагностический алгоритм острого коронарного синдрома у больных без обструктивного коронарного

атеросклероза позволяет увеличить диагностику у них миокардита на 20% и соответственно уменьшить диагностику инфаркта миокарда.

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

Личный вклад автора

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

Внедрение в практику

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

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

По результатам проделанной работы получены два патента.

Степень достоверности и апробация результатов

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

практической конференцией «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани» (Омск, 2017), всероссийском научно-образовательном форуме «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2018), 5-м международном конгрессе «Frontiers in CardioVascular Biology» (Вена, 2018), 22-м международном симпозиуме имени Чарльза Гейдельбергера по изучению рака (Томск, 2018), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2018) в финале конкурса молодых ученых, международном конгрессе «Acute Cardiovascular Care» (Милан, 2018), международном конгрессе «Heart Failure 2019» (Афины, 2019), Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2019).

Публикации

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

Протокол исследования и его результаты под названием «NOSA» (№ NCT02655718) опубликованы на сайте Clinicaltrials.gov.ru.

Структура диссертации

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

Работа изложена на 187 страницах, содержит 48 таблиц, 21 рисунок, одно приложение. Список литературы включает 206 источников, из них 25 отечественных, 181 зарубежных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование одобрено Этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ от 18.11.2015, протокол № 139, и выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

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

ОКС при поступлении устанавливали при наличии жалоб на боли в сердце, которые возникают и сохраняются в покое или при физической нагрузке в течение 20 мин и более, с повышением или без повышения кардиоспецифических ферментов, с изменением или без изменений на ЭКГ (Roffi M. et al., 2016).

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

Критерии включения пациентов в исследование:

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

Критерии исключения пациентов из исследования:

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

В ретроспективной части исследования проводился анализ историй болезней пациентов, госпитализированных в 2010–2015 гг. в отделение неотложной кардиологии. В проспективную часть вошли больные, соответствовавшие критериям включения, госпитализированные с сентября 2015 г. по сентябрь 2016 г.

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

Инструментальные, лабораторные исследования проводились согласно национальным руководствам по диагностике и лечению больных ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСспST) и ,без подъема (ОКСбпST).

Дизайн исследования: нерандомизированное, открытое, ретро- и проспективное, контролируемое методом исторического контроля (рисунок 1).

Всем пациентам при поступлении проводилась медикаментозная терапия согласно национальным руководствам по лечению больных ОКСспST и ОКСбпST: двойная антитромбоцитарная терапия, статины, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/ антагонисты рецепторов ангиотензина II

в индивидуальном порядке в соответствующих дозировках.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Всем включенным в исследование пациентам проводилась инвазивная КАГ. В 2016 г. обследование проводили согласно предложенному диагностическому алгоритму (рисунок 2).

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

В стационаре пациентам проводили общеклинические исследования, серийную регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), инвазивную КАГ, определение маркеров

некроза миокарда, коагулограммы, полиморфизмов генов системы свертывания крови и метаболизма фолатов, гомоцистеина. Антитромбин III, протеин C, плазминоген, фактор Виллебранда определяли во время госпитализации и через 12 мес после индексного события. Через 1 и 6 мес проводилось телефонное анкетирование. Через 12 мес после индексного события пациентов приглашали на контрольный визит, во время которого оценивали их клиническое состояние (наличие стенокардии, хронической сердечной недостаточности (ХСН), качество жизни, комплаентность к терапии) и течение заболевания (осложнения, частота сердечно-сосудистых событий, летальность), регистрировали артериальное давление, частоту сердечных сокращений, проводили ЭХО-КГ, забирали образцы плазмы для определения коагулограммы, уровня антитромбина III, протеина C, плазминогена и фактора Виллебранда. Для оценки отдаленных исходов у больных, госпитализированных в 2010–2015 гг., проводилось телефонное мониторинговое.

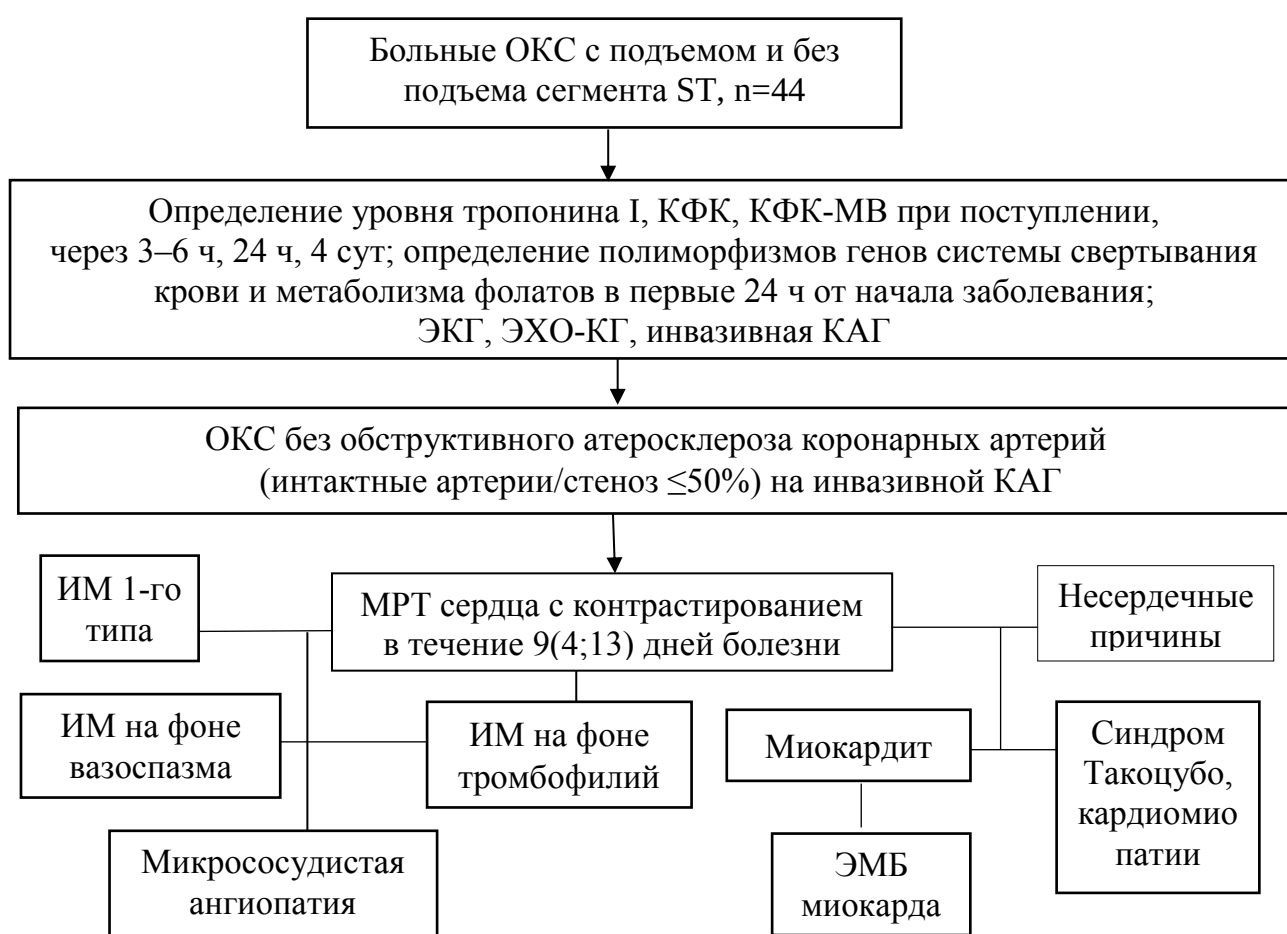


Рисунок 2 – Предложенный диагностический алгоритм для больных ОКС БОКА

Исследуемые пациенты были разделены на следующие группы.

1. В зависимости от фенотипа ОКС на ОКСспST и ОКСбпST.
2. В зависимости от степени атеросклеротического поражения коронарных артерий на интактные при отсутствии атеросклеротических бляшек и с невыраженным коронарным атеросклерозом при наличии стенозов менее 50% и менее 30% по данным инвазивной КАГ.
3. В зависимости от диагноза, установленного после дообследования, на группу больных с ишемическими причинами ОКС БОКА, которая включала лиц с ОИМ и

нестабильной стенокардией, с воспалительными причинами – при выявлении миокардита, и группу больных с другими причинами ОКС, в которую входили лица с дебютом WPW-синдрома, дефектом межпредсердной перегородки, постмиокардиотическим кардиосклерозом, тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), острым расслоением аорты.

4. В зависимости от уровня гомоцистеина на группы больных с гипергомоцистеинемией (ГГЦ) и без ГГЦ.

Определение полиморфизмов генов системы свертывания крови и метаболизма фолатов

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

Клинический анализ крови, определение гомоцистеина и сывороточных маркеров свертывания крови

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

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

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

Магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием

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

По данным МРТ сердца диагноз острого инфаркта миокарда подтверждался при субэндокардиальном и/или трансмуральном накоплении КВ в отсроченную фазу контрастирования в T1-взвешенных изображениях (ВИ) и при наличии или отсутствии усиления интенсивности сигнала (ИС) от миокарда в T2-ВИ (Herzog V. et al., 2013). Нестабильную стенокардию диагностировали при наличии острой боли в грудной клетке 20 мин и более при отсутствии повышения кардиоспецифических ферментов и рубцовых изменений по данным МРТ сердца (Roffi M. et al., 2016). Диагноз миокардита устанавливали при наличии двух из трех критериев Лэйк-Льюис: 1) усиление ИС в T2-ВИ от миокарда; 2) увеличение ИС миокарда на T1-ВИ в течение первых 3–4 мин после введения КВ; 3) субэпикардальное и интрамуральное накопление КВ в позднюю фазу контрастирования в T1-ВИ (Стукалова О.В. и соавт., 2016).

Эндомиокардиальная биопсия

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

Сотрудники патолого-анатомического отделения НИИ кардиологии Томского НИМЦ под руководством заведующей канд. мед. наук Роговской Ю.В. проводили световую и поляризационную микроскопию биоптатов на прямом исследовательском микроскопе Axio Imager M2, Zeiss, в светлом поле. Иммуногистохимическое исследование фрагментов миокарда проводили с помощью набора мышинных моноклональных антител к вирусам герпеса 6-го типа (C3108-103), аденовируса, парвовируса В 19 (R92F6), энтеровируса (5-D8/1), вируса Эпштейна – Барра (CS1-4),

цитомегаловируса (DDG/CCH2) и кроличьих поликлональных антител к вирусам простого герпеса 1-го и 2-го типов. Для визуализации антигенов использовалась система детекции HRP-DAB (Spring Biosciences). Миокардит верифицировали при обнаружении лейкоцитов ≥ 14 в 1 мм^2 биоптата, включая до 4 моноцитов в 1 мм^2 с наличием CD^{3+} Т-лимфоцитов ≥ 7 в 1 мм^2 (Caforio A.L. et al., 2013). Осложнений в ходе процедуры ЭМБ не было ни в одном случае.

Статистическая обработка материала

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10. При описании количественных показателей использовались Me (Q1;Q3), где Me – медиана, Q1; Q3 – нижний и верхний квартили соответственно. Для качественных данных указывали n (%), где n – абсолютное число, % – относительная величина в процентах. Характер распределения признаков оценивали с помощью критериев Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса, Шапиро – Вилка, а также методом визуализации гистограмм. Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовали при сравнении двух независимых групп критерий Манна – Уитни, трех и более – непараметрический аналог дисперсионного анализа критерий Краскела – Уоллиса.

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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Клинический портрет больного острым коронарным синдромом без обструктивного атеросклероза коронарных артерий. В 2010–2016 гг. с ОКС было госпитализировано 5 794 больных, из них 161 (2,8%) без обструктивного коронарного атеросклероза (рисунок 3).

Средний возраст исследуемых составил 57 (50;61) лет, доля женщин – 34% (54). Артериальная гипертензия наблюдалась статистически значимо чаще при ОКСбпСТ ($p=0,02$) в ретроспективной части работы ($p=0,02$). В 2016 г. представители русской национальности составили 96%, армяне – 2% и корейцы – 2%. Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям при ОКСспСТ в 2016 г. встречалась статистически значимо чаще, чем в 2010–2015 гг. (12 (52%) против 18 (30%), $p=0,043$). Частота встречаемости пороков сердца при ОКСбпСТ была статистически значимо выше в 2016 г., чем в 2010–2015 гг. (3 (14%) против 0, $p=0,02$). По остальным факторам риска группы ретроспективной и проспективной частей исследования были сопоставимы (таблица 1). Большинство пациентов было госпитализировано в первые 6 ч от начала заболевания. У 67 (41%) исследованных больных был низкий риск госпитальных сердечно-сосудистых событий и смерти по шкале Grase. При ОКСспСТ преобладали больные со средним и высоким риском по шкале Grase, при ОКСбпСТ – с низким.

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

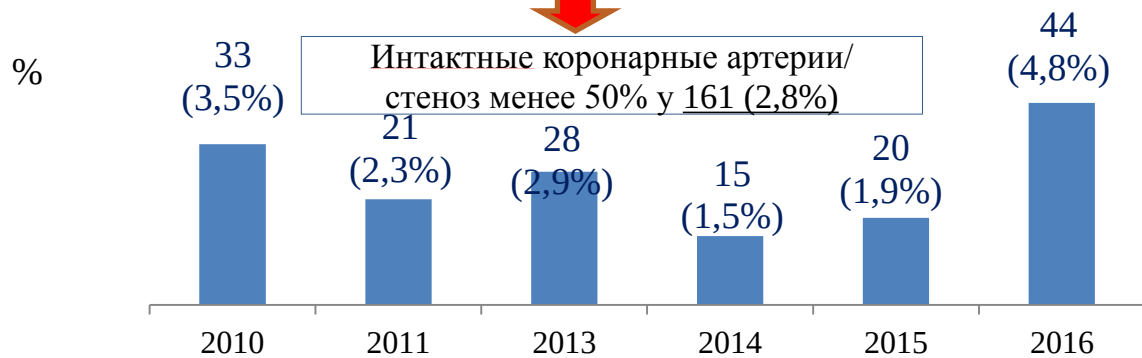


Рисунок 3 – Частота встречаемости ОКС БОКА в 2010–2016 гг.

По результатам инвазивной КАГ в половине случаев визуализировались интактные коронарные артерии (КА) – 82(51%), невыраженный атеросклероз КА в 79 (49%) случаях, интактные КА и замедление коронарного кровотока в 39 (24%) случаях.

При ОКСспST по сравнению с ОКСбпST на момент госпитализации были более высокие уровни лейкоцитов: 9,3 (7,5;12,9) против 8,2 (6,6;10) ($p=0,01$); РФМК: 5,5 (4,3;9,5) против 3,5 (3;5) ($p=0,019$); СРБ: 18 (7;70) против 6 (5;7) ($p = 0,008$). Эритроцитоз определялся в 21% (33) случаев и наблюдался статистически значимо чаще у женщин; анемия регистрировалась у 5% (8) больных и ее встречаемость не различалась в зависимости от фенотипа ОКС; АЧТВ было статистически значимо выше при ОКСспST, что скорее всего, связано с антикоагулянтной терапией. Уровень холестерина был статистически значимо выше при ОКСбпST в 2010–2015 гг. В 2016 г. уровень СРБ, РФМК был статистически значимо выше при ОКСспST. Более высокие показатели лейкоцитов, РФМК, СРБ при ОКСспST, вероятнее всего, свидетельствуют о состоянии тромботической готовности в этой группе больных. Таким образом, частота отсутствия стенозирующего коронарного атеросклероза среди больных, поступивших с диагнозом ОКС в региональный сосудистый центр в 2010–2016 гг., составила 4,8%. Среди больных с ОКС БОКА 49% имели нестенозирующий атеросклероз коронарных артерий, остальные (51%) – интактные сосуды, замедленный коронарный кровоток без коронарного атеросклероза определялся в четверти случаев – 39 (24%). При ОКС с подъемом ST по сравнению с ОКС без подъема ST на момент госпитализации были более высокие уровни лейкоцитов: 9,3 (7,5;12,9) против 8,2 (6,6;10) ($p=0,01$); РФМК: 5,5 (4,3;9,5) против 3,5 (3;5) ($p=0,019$); СРБ: 18 (7;70) против 6 (5;7) ($p=0,008$).

Таблица 1 – Клинико-анамнестическая характеристика больных ОКС БОКА

[illegible]

2. Госпитальные исходы острого коронарного синдрома без обструктивного атеросклероза коронарных артерий. По итогам клинко-инструментального исследования в ретроспективной части работы у большинства больных диагностировали ишемические причины ОКС БОКА: ОИМ в 70(60%) случаях, нестабильную стенокардию в 21(18%); миокардит в 5(4%) и другие причины в 21(18%), среди них кардиомиопатии 7(6%), ТЭЛА 2(2%), гипертоническая болезнь 8(7%), антифосфолипидный синдром 1(1%), гастродуоденит 2(2%), WPW синдром 1(1%).

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

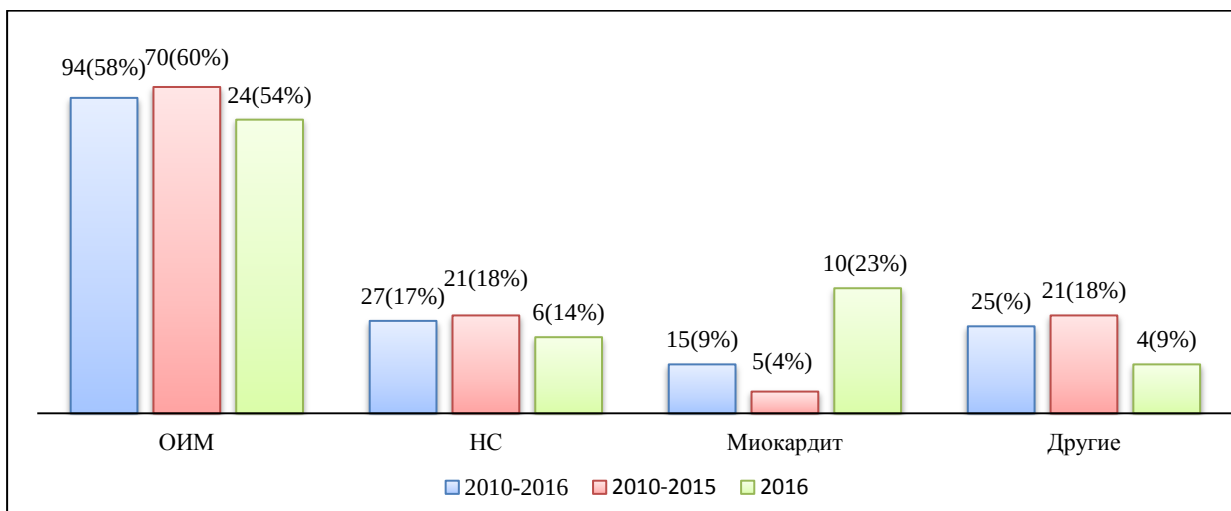


Рисунок 4 – Госпитальные исходы в 2010–2015 гг. и 2016 г.

В 2010–2016 гг. у большинства больных ОКС БОКА был диагностирован ИМБОКА, 94(58%), нестабильная стенокардия в 27(17%) случаях, миокардит в 15(9%) и другие заболевания в 25(16%).

Таким образом, у две трети больных ОКС БОКА верифицировалась ИБС в виде нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда, в остальных случаях – некоронарогенные заболевания: миокардит, расслаивающая аневризма аорты, пороки сердца, синдром WPW.

3. Ранние осложнения острого коронарного синдрома без обструктивного атеросклероза коронарных артерий. Наиболее частые ранние осложнения ОКС БОКА были фибрилляция предсердий, 31(19%), и застойные явления в легких, 23(14%) (таблица 2).

Больные ИМБОКА и с другими причинами развития ОКС в проспективной и ретроспективной части не различались по частоте развития ранних осложнений. В целом ОКС БОКА протекал благоприятно.

Таблица 2 – Ранние осложнения ОКС БОКА в 2010–2016 гг. (период пребывания в блоке интенсивной терапии)

Показатели	Всего, n (%)	ОКСспСТ, n (%)	ОКСбпСТ, n (%)
Количество больных	161(100)	83(52)	78(48)
Кардиогенный шок	8(5)	5(6)	3(4)
Отек легких	7(4)	5(6)	2(3)
Митральная недостаточность	4(2)	3(3)	1(1)
ТЭЛА	5(3)	0	5(7)
Застойные явления в легких	23(14)	13(15)	10(13)
Желудочковая тахикардия	8(5)	6(7)	2(3)
Фибрилляция предсердий	31(19)	17(20)	14(18)
Острая аневризма левого желудочка	3(2)	3(6)	0
Гемоперикард	1(0,6)	1(1)	0
Гидроторакс	5(3)	4(5)	1(1)

4. Отдаленные исходы острого коронарного синдрома без обструктивного атеросклероза коронарных артерий. У пациентов с ОКС БОКА госпитальная летальность составила 1(2%) случай, 30-дневная – 2(5%) (таблица 3), 1-годовая – 5%, частота повторных ИМ – 2%, инсультов – 5%, повторных госпитализаций – 23%, развитие ХСН – 52% (таблица 4). В течение 2–6 лет наблюдения летальность составила 8%, повторные ИМ – 17%, инсульты – 14%, повторные госпитализации – 83%, развитие ХСН – 57% (таблица 5). Не было выявлено различий в исходах ОКС в зависимости от фенотипа и причин его развития.

Статистически значимые различия в исходах ОКС в течение 2–6 лет наблюдения при ИМБОКА и других причинах ОКС не обнаружены.

Таблица 3 – Госпитальная и 30-дневная летальность при ОКС БОКА

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

Таблица 4 – Однолетние исходы ОКС БОКА

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

Таблица 5 – Среднесрочные 2–6-летние исходы ОКС БОКА

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

5. Изменение нозологической структуры диагнозов острого коронарного синдрома без обструктивного коронарного атеросклероза после проведения МРТ-исследования сердца. МРТ сердца проводилась через 11 ± 8 дней (от 2 до 43 дней) от начала развития заболевания. Двум пациентам исследование не выполнено из-за тяжести состояния и панической атаки.

По результатам МРТ сердца усиление интенсивности T2-сигнала от миокарда, свидетельствующее об его отеке, выявлено у 18(41%) человек; увеличение интенсивности сигнала в раннюю фазу контрастирования, соответствующее гиперемии, – у 13(30%), накопление КВ в позднюю фазу контрастирования, характеризующее фиброз, – у 40(91%) (рисунок 5). У пациента с WPW-синдромом при МРТ-исследовании изменений выявлено не было.

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

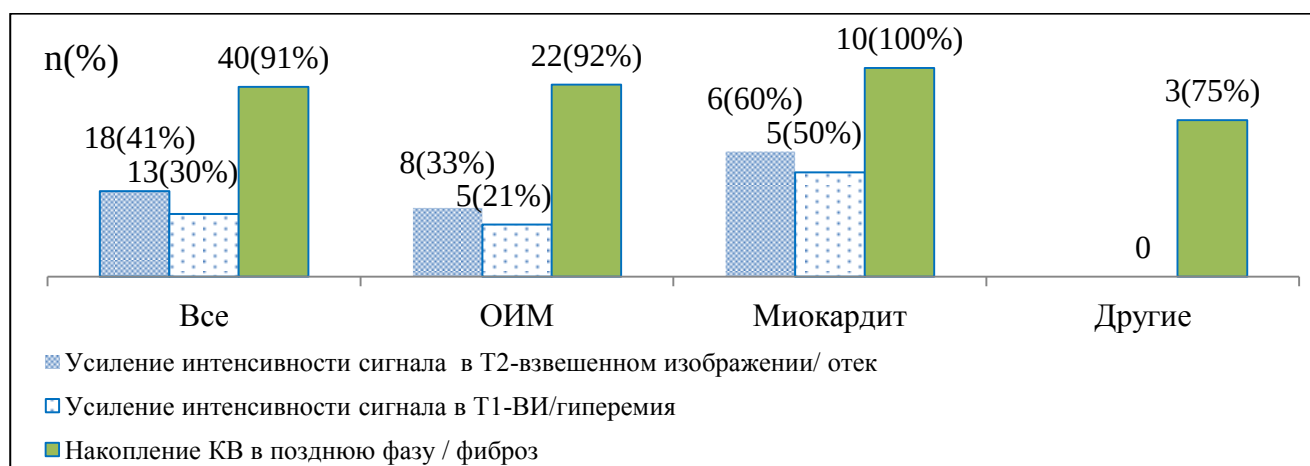


Рисунок 5 – Характеристика МРТ сердца

Результаты клинично-инструментальных исследований и МРТ сердца у 12(27%) пациентов показали миокардит. У девяти пациентов получено согласие на проведение эндомикардиальной биопсии миокарда, по результатам которой у 7(78%) подтвердился вирусный миокардит. При иммуногистохимическом исследовании биоптатов миокарда выявлена экспрессия вируса простого герпеса 6 типа-6,

цитомегаловируса, энтеровируса и вируса Эпштейна – Барра. У 2 (17%) пациентов миокардит не подтвердился.

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

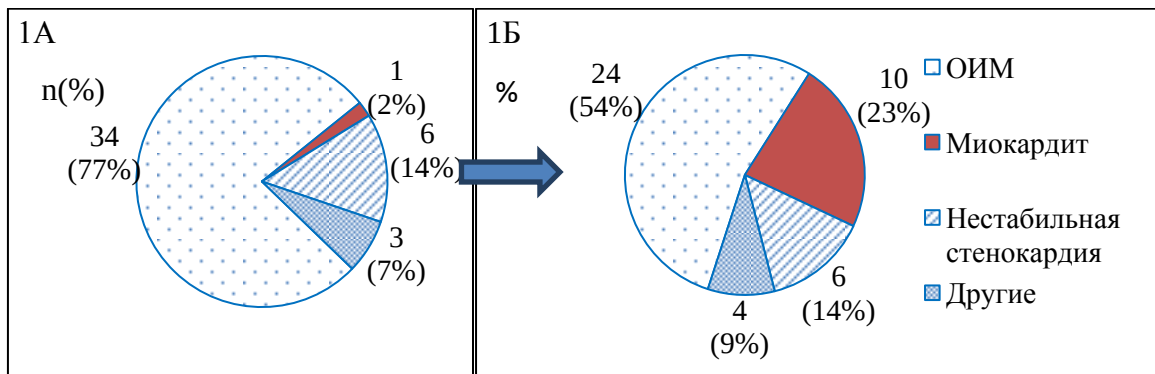


Рисунок 6 – Нозологическая структура диагнозов ОКС БОКА:
1А – до проведения МРТ сердца; 1Б – после проведения МРТ сердца

Таким образом, больные ОКС БОКА – сложная для диагностики группа пациентов, которая требует визуализации миокарда с помощью МРТ сердца для выявления основных патофизиологических процессов в миокарде, чтобы дифференцировать ишемию, воспаление, наследственные заболевания, а иногда и исключить кардиальную патологию. Внедрение МРТ-исследования сердца в диагностический алгоритм у больных ОКС БОКА позволяет изменить структуру окончательного диагноза в сторону увеличения частоты диагностики миокардита с 2 до 23%.

6. Ультразвуковое исследование сердца. УЗИ проводилось 160(99%) больным через 3 (1;3) дня, максимум, 10 дней от начала заболевания. Сократительная функция ЛЖ больных ОКС БОКА была сохраненной и составила 62% (58;65). У большинства, 108 (67%), людей не было выявлено зон нарушения локальной сократимости (НЛС) миокарда (таблица 6).

Таблица 6 – ЭХО-КГ больных, госпитализированных в 2010–2016 гг.

Показатели	Все	ОКСспST	ОКСбпST
Фракция выброса, %	62 (58;65)	61(55;64)*	63(59;66)*
Ударный объем, мл	62(56;72)	63(56;74)	62(57;71)
Конечно-диастолический размер, мм	48(45;52)	48(46;52)	48(45;52)
Конечно-систолический размер, мм	32(29;35)	32(30;35)	31(29;34)
Конечно-систолический объем, мл	40(34;49)	44(35;55)*	40(33;43)*
Конечно-диастолический объем, мл	105(92;123)	110(95;129)*	100(90;114)*
Левое предсердие, мм	39(36;43)	39(36;42)	40(37;43)

Показатели	Все	ОКСспST	ОКСбпST
Правый желудочек, мм	25(23;28)	24(23;26,5)*	26(24;29)*
Межжелудочковая перегородка, мм	10,5(9,5;12)	10,5(9,5;12)	11(10;12)
Задняя стенка ЛЖ, мм	10(9;11)	10(9;11)	10(9,5;11)
Индекс массы миокарда, г/м ²	94(81;115)	94(80,5;110)	98(82;115)
Масса миокарда ЛЖ, г	186 (151;225)	180 (151;214)	190,5 (160;234)
Относительная толщина стенки	–	0,43(0,38;0,5)	0,44 (0,39;0,54)
Пик E, см/с	68(57;85)	72(62;87)*	63(48;79)*
Пик A, см/с	68(54;80)	68,5(53;85)	67(55;78)
E/A	0,91 (0,74;1,32)	1,07 (0,76;1,38)	0,88 (0,71;1,23)
Индекс НЛС	1,0(1;1,12)	1(1;1,25)*	1(1;1)*
Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении показателей больных ОКСспST и ОКСбпST в 2010–2016 гг.			

Таким образом, больные ОКС БОКА характеризовались сохраненной фракцией выброса ЛЖ – 62% (58;65), и отсутствием зон НЛС в большинстве случаев – 67%.

7. Ассоциация носительства неблагоприятных в отношении развития тромбозов полиморфизмов генов метаболизма фолатов и гипергомоцистеинемии с риском развития инфаркта миокарда у больных без обструктивного атеросклероза коронарных артерий. Среднее содержание гомоцистеина у обследованных пациентов 12,2 (10,8;13,6) мкмоль/л, у мужчин 12,4 (11,5;13,6) мкмоль/л, у женщин 11,3 (9,5;13,2) мкмоль/л. ГГЦ зарегистрирована у 8 (18%) индивидов. У больных с ГГЦ медиана уровня гомоцистеина составила 22,7 (17,2;25) мкмоль/л. При ГГЦ статистически значимо чаще наблюдалось повышение высокочувствительного СРБ ($p=0,01$) (таблица 7). По остальным лабораторным показателям крови группы с ГГЦ и без ГГЦ были сопоставимы.

Таблица 7 – Лабораторные показатели крови у пациентов с ГГЦ и без ГГЦ

Показатели	Все пациенты, 2016 г.	ГГЦ	Без ГГЦ
СРБ, Ме (Q1;Q3), мг/л	7(5;31)	34(16;107)*	7(5;15)*
Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении уровня СРБ у больных при ГГЦ и без ГГЦ			

У больных ОИМ уровень ГГЦ был статистически значимо выше, чем при других причинах ОКС ($p=0,04$) (таблица 8). В исследуемой выборке уровень гомоцистеина не различался у больных с разной степенью атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Таблица 8 – Уровень гомоцистеина при ОИМ и других причинах ОКС, Ме (Q1;Q3), мкмоль/л

Уровень гомоцистеина	Норма	ОИМ	Другие
	5–15	12,4 (11,4;16,4)*	11,9 (9,2;13,2)*
Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении уровня гомоцистеина у больных при ОИМ и других причинах ОКС			

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

Уровень гомоцистеина = 0,163 × возраст + 3,478 × наследственность + 8,607 × ТТ *MTHFR* 677 (C>T) + 3,528 × курение, где свободный член исключен ввиду статистической незначимости.

У больных с ОИМ статистически значимо чаще выявлялось носительство неблагоприятного генотипа ТТ *MTHFR* 677(C>T) (p=0,04).

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

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

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

Предковая гомозиготная аллель С гена *rs1801133* статистически значимо чаще встречалась при интактных коронарных артериях (таблица 9).

Таблица 9 – Распределение частот полиморфных вариантов генов метаболизма фолатов в зависимости от степени стеноза коронарных артерий

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

В группе больных с ГГЦ статистически значимо чаще регистрировалось носительство неблагоприятной гомозиготной аллели Т гена *MTHFR* 677 (p=0,03). Обращает внимание, что в группе без ГГЦ также выявлялось носительство неблагоприятных гомо- и гетерозиготных генотипов гена *MTHFR* 677(C>T). По

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

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

8. Ассоциация носительства неблагоприятных в отношении развития тромбозов полиморфизмов генов системы свертывания крови и уровней сывороточных маркеров свертывания крови с острым коронарным синдромом без обструктивного атеросклероза коронарных артерий. На основании изучения полиморфных вариантов 8 исследуемых генов установлено, что только один (2%) индивид БОКА не имел носительства генотипов, ассоциированных с тромбозами.

Уровень фибриногена и активности протеина С не зависел от распределения полиморфных вариантов генов *rs1800790* и *rs6025* соответственно при поступлении и через 12 мес после индексного события (таблица 10). Активность протеина С восстановилась через 12 мес у носителей предкового аллеля G гена *rs6025*. При носительстве генотипа GA восстановление уровня протеина С было статистически незначимым, вероятнее всего, из-за малого объема выборки (n=2).

Таблица 10 – Показатели фибриногена и активности протеина С в зависимости от распределения полиморфизмов генов *rs1800790* и *rs6025*

Ген	SNP	Гено-тип	Частота в исследуемой группе		Показатели крови, норма	При поступлении	Через 12 мес	p
			п	%				
F1	rs1800790, -455 G>A	G/G	21	0,525	Фибрино-ген 2–4,8 г/л	3, 0 (2,55; 3,7)	2,7(2,54;2,99)	0,332
		G/A	16	0,4		3,14 (2,7;5,1)	2,98(2,38;3,31)	0,181
		A/A	1	0,025		2,17	2,15	–
F5	rs6025, 1691 G>A	G/G	38	0,95	Активность протеина С 70–130%	97,6(75,5;108,6)*	107,5(94,9;129,4)*	0,001
		G/A	2	0,05		127	137(132,2;141,9)	–
		A/A	0	0		–	–	–
Примечание: * – p<0,05 при сравнении показателей при поступлении и через 12 мес после индексного события								

Активность исследуемых маркеров системы свертывания крови не различалась в зависимости от степени атеросклеротического поражения коронарных артерий и от причин развития ОКС. Статистически значимое восстановление уровня антитромбина III и протеина С наблюдалось только в группе с ишемическими причинами развития ОКС при интактных коронарных артериях, в остальных группах этих изменения были статистически незначимыми (таблица 11).

Таким образом, все больные, кроме одного (2%), являлись носителями тех или иных неблагоприятных полиморфных вариантов генов системы свертывания крови. Связь показателей коагуляционного гемостаза (фибриноген, активность протеина С), полиморфных вариантов генов системы свертывания крови (*rs1800790–455*, G>A;

rs6025, 1691, G>A) с наличием/отсутствием нестенозирующего коронарного атеросклероза не выявлена. Не обнаружена ассоциация между госпитальными и отдаленными исходами и распределением полиморфных вариантов генов системы свертывания крови и уровнем сывороточных маркеров крови.

Таблица 11 – Активность антитромбина III, фактора Виллебранда, протеина С и плазминогена в зависимости от причин развития ОКС и наличия атеросклеротического поражения коронарного русла в динамике

[illegible]

ВЫВОДЫ

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

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

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Рябов В.В. Магнитно-резонансная томография сердца в дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома у больных неструктурированным коронарным атеросклерозом / В.В. Рябов, **С.Б. Гомбоева**, Т.А. Шелковникова, А.Е. Баев, М.С. Ребенкова, Ю.В. Роговская, В.Ю. Усов // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 152, № 12. – С. 47–54.
2. Гомбоева С.Б. Возможности магнитно-резонансной томографии сердца в дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома у пациентов с неструктурированным атеросклерозом коронарных артерий / **С.Б. Гомбоева**, В.В. Рябов, Т.А. Шелковникова, В.Ю. Усов, А.Е. Баев // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2017. – Т. 32, № 1. – С. 39–46.
3. Гомбоева С.Б. Случай миокардита псевдокоронарного течения с элевацией сегмента ST на ЭКГ / **С.Б. Гомбоева**, В.В. Рябов, Т.А. Шелковникова, В.Ю. Усов, В.А. Марков, Р.С. Карпов // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 139, № 11. – С. 95–96.
4. Шелковникова Т.А. Структурно-функциональные изменения сердца и варианты контрастирования миокарда по данным МРТ у пациентов с клиникой сердечной недостаточности при неизмененных коронарных артериях // Т.А. Шелковникова, В.Ю. Усов, Ю.В. Роговская, **С.Б. Гомбоева** // Лучевая диагностика и терапия. – 2017. – Т. 8, № 2. – С. 113–114.
5. Рябов В.В. Инфаркт миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза – актуальная проблема неотложной кардиологии [Электронный ресурс] / В.В. Рябов, **С.Б. Федорова**, Е.В. Вышлов // Сибирский медицинский журнал. – 2018. – № 33(4). – С. 10–18. – Режим доступа: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-10-18>
6. Рябов В.В. Неблагоприятные варианты генов метаболизма фолатов у пациентов с острым коронарным синдромом при неструктурированном коронарном атеросклерозе [Электронный ресурс] / В.В. Рябов, **С.Б. Гомбоева**, Ю.Г. Лугачева, И.В. Кулагина, Р.С. Карпов // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 23(10). – С. 33–42. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-33-42>.
7. Федорова С.Б. Полиморфизмы генов факторов системы гемостаза у пациентов с невыраженными изменениями коронарных артерий при остром коронарном синдроме / **С.Б. Федорова**, И.В. Кулагина, В.В. Рябов // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 10. – С. 14–22.

Тезисы конференций

1. Гомбоева С.Б. Частота встречаемости нарушений ритма сердца при остром коронарном синдроме у больных без обструктивного атеросклероза коронарных артерий / **С.Б. Гомбоева**, В.В. Рябов, В.А. Марков // Сб. науч. тр. X региональной науч.-практ. конф. «Клиническая электрофизиология и интервенционная аритмология», Томск, 27–29 апреля 2016. – Томск, 2016. – С. 12–17.
2. Гомбоева С.Б. Краткосрочные исходы острого коронарного синдрома у больных с неструктурированным атеросклерозом коронарных артерий / **С.Б. Гомбоева**, В.В. Рябов, В.А. Марков, Р.С. Карпов // Сб. науч. работ Российского национального конгресса кардиологов, Екатеринбург, 20–23 сентября 2016. – Екатеринбург, 2016.
3. Ryabov V.V. Short-term outcomes of acute coronary syndrome in patients with nonobstructive coronary artery disease / V.V. Ryabov, **S.B. Gomboeva**, V.V. Markov, A.E.

Baev, R.S. Karpov // Acute cardiovascular care, Lisbon, 15–17 October, 2016. – Lisbon, 2016. – P. 264.

4. Gomboeva S.B. The contributions of cardiac magnetic resonance imaging to the differential diagnosis of acute coronary syndrome in patients with nonobstructive coronary artery disease / **S.B. Gomboeva**, V.V. Ryabov, T.A. Shelkovich, A.E. Baev, Yu. V. Rogovskaya, W. Yu. Ussov // Сб. науч. работ 15-го ежегодного съезда по МРТ Европейского общества по сердечно-сосудистой визуализации «EuroCMR 2017», Прага, 25–27 мая 2017. – Прага, 2017. – С. 130.

5. Gomboeva S.B. The frequency of heart failure after acute coronary syndrome in patients with nonobstructive coronary atherosclerosis / **S.B. Gomboeva**, A.E. Baev, Yu. V. Rogovskaya, T.A. Shelkovich, W. Yu. Ussov, V.V. Ryabov // Сб. науч. работ 4-го междунар. конгресса по острой сердечной недостаточности «Heart Failure 2017», Париж, 29 апреля – 2 мая 2017. – Париж, 2017. – P. 1744. С. 426

6. Гомбоева С.Б. Неблагоприятные варианты генов факторов системы гемостаза у пациентов с острым коронарным синдромом при неструктурном коронарном атеросклерозе / **С.Б. Гомбоева**, Ю.В. Лугачева, И.В. Кулагина, В.В. Рябов // Сб. науч. тр. конф. «Генетика человека и патология», Томск, 27–30 ноября 2017. – Томск, 2017. – Выпуск 11. – С. 75–77.

7. Гомбоева С.Б. Hemostatic gene polymorphisms in acute coronary syndrome with nonobstructive coronary atherosclerosis / **С.Б. Гомбоева**, В.В. Рябов, Ю.Г. Лугачева, И.В. Кулагина // Сб. науч. тр. Acute Cardiovascular Care, Милан, 3–5. Марта 2018. – Милан, 2018. – P. 253.

8. Gomboeva S.B. Folate metabolism gene polymorphisms in patients with acute coronary syndrome with nonobstructive coronary atherosclerosis / **S.B. Gomboeva**, V.V. Ryabov, Yu. G. Lugacheva, I.V. Kulagina // Сб. науч. тр. Acute Cardiovascular Care, Милан, 3–5. Марта 2018. – Милан, 2018. – P. 265.

9. Gomboeva S.B. Hemostatic gene polymorphisms in acute coronary syndrome with nonobstructive coronary atherosclerosis / **S.B. Gomboeva**, V.V. Ryabov, Yu. G. Lugacheva, I.V. Kulagina // Сб. науч. тр. «Frontiers in CardioVascular Biology», Вена, 20–22 апреля 2018. – Вена, 2018. – P. 154. – С. 40–41.

10. Гомбоева С.Б. Значение неблагоприятных вариантов генов метаболизма фолатов у пациентов с неструктурным коронарным атеросклерозом при остром коронарном синдроме / **С.Б. Гомбоева**, В.В. Рябов, Ю.Г. Лугачева, И.В. Кулагина // Сб. науч. тр. Всероссийского науч.-образовательного форума с междунар. участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», 25–27 апреля 2018. – Томск, 2018. – С. 279–283

11. Gomboeva S.B. Oncology Disease In Patients With Acute Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Atherosclerosis / **S.B. Gomboeva**, V.V. Ryabov, S.V. Demyanov // The 22nd International Charles Heidelberger Symposium on Cancer Research Proceedings of the International Symposium, Tomsk 17–19 September 2018. – Tomsk, 2018. – P. 33–34.

12. Гомбоева С.Б. Портрет больного с острым коронарным синдромом при неструктурном коронарном атеросклерозе / **С.Б. Гомбоева** // Материалы Российского национального конгресса кардиологов, г. Москва, 25–28 сентября 2018. – М., 2018. – С. 812.

13. Fedorova S.B. The prevalence of heart failure after acute coronary syndrome in patients with nonobstructive coronary atherosclerosis / **S.B. Fedorova**, V.V. Ryabov, A.E.

Баев, Yu. V. Rogovskaya // Heart failure, Афины, Греция 2019, 25–28.05.2019. – Афины, 2019. – Р499.

14. Федорова С.Б. Кто же он – больной инфарктом миокарда с невыраженным атеросклерозом коронарных артерий? / **С.Б. Федорова**, В.В. Рябов, С.В. Демьянов, Т.Р. Рябова // Материалы Российского национального конгресса кардиологов, г. Екатеринбург, 24–26 сентября 2019. – Екатеринбург, 2019. – С. 595.

Патент на изобретение РФ

1. Способ отбора пациентов с острым коронарным синдромом на проведение эндомиокардиальной биопсии для диагностики латентного миокардита // пат. № 2663495 Рос. Федерация: МПК А61В 5/00 (2006.01), А61В 5/055 (2006/01), G01N 33/48 (206.01) / Рябов В.В., **Гомбоева С.Б.**, Роговская Ю.В., Ребенкова М.С., Баев А.Е., Баталов Р.Е., Рябова Т.Р., Демьянов С.В., Марков В.А.: Заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ) (RU) – № 2017122537; заявл. 26.06.2017; опубл. 06.08.2018., Бюл. № 22

2. Способ отбора пациентов на проведение процедуры магнитно-резонансной томографии сердца для определения причин развития острого коронарного синдрома // пат. № 2644310 Рос. Федерация: **МПК А61В 5/055 (2006.01), А61В 5/027 (2006.01), А61В 5/145 (2006.01)** / Рябов В.В., **Гомбоева С.Б.**, Шелковникова Т.А., Рябова Т.Р., Усов В.Ю., Демьянов С.В., Марков В. А.: Заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ) (RU) – № 2017117139; заявл. 16.05.2017 ; опубл. 08.02.2018, Бюл. № 4.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
БОКА – без обструктивного коронарного атеросклероза
ВИ – взвешенные изображения
ГГЦ – гипергомоцистеинемия
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИМБОКА – инфаркт миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза
ИС – интенсивность сигнала
КА – коронарные артерии
КАГ – коронарная ангиография
КВ – контрастное вещество
КФК – креатинфосфокиназа
ЛЖ – левый желудочек
МНО – международное нормализованное отношение
МРТ – магнитно-резонансная томография
НОКА – необструктивный коронарный атеросклероз
НЛС – нарушение локальной сократимости
ОКС – острый коронарный синдром
ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
ОКСспST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
РФМК – растворимый фибринмономерный комплекс
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СРБ – С-реактивный белок
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭМБ – эндомиокардиальная биопсия миокарда
ЭХО-КГ – эхокардиография
F1 – фактор свертывания крови 1
F13 – фактор свертывания крови 13
F2 – фактор свертывания крови 2
F5 – фактор свертывания крови 5
F7 – фактор свертывания крови 7
GP Ia–IIa – рецепторы гликопротеинов Ia–IIa
GP IIb–IIIa – рецепторы гликопротеинов IIb–IIIa
MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза
MTR – метионин синтаза
MTRR – метионин-синтаза-редуктаза
PAI-I – ингибитор активатора плазминогена I

Научное издание

Федорова Саяна Баировна

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать Формат 60×84/16.
Усл. печ. л. 1,92.
Тираж 100 экз. Заказ №

Томский государственный университет
систем управления и радиоэлектроники

634050, г. Томск, пр. Ленина, 40
Тел. (3822) 533018.