

Научно-исследовательский институт кардиологии –
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»

На правах рукописи

Несова Анастасия Константиновна

**ПАРАДОКС «РИСК-ЛЕЧЕНИЕ» ОСТРОГО
КОРОНАРНОГО СИНДРОМА БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST
НА ОСНОВЕ РЕАЛЬНЫХ ДАННЫХ**

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор, член-корреспондент РАН

Рябов Вячеслав Валерьевич

Томск – 2025

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	22
1.1 ОКСбпСТ – глобальная проблема здравоохранения	22
1.2 Причины, определяющие сложность ведения и неблагоприятный прогноз пациентов с ОКСбпСТ	24
1.3 Стратегии лечения ОКСбпСТ: когда и как?	25
1.4 Современные положения действующих клинических руководств	29
1.5 Механизм объективной стратификации риска как ключ к успешному лечению ОКСбпСТ	32
1.6 Парадокс «риск-лечение»	36
1.7 Неочевидные аспекты лечения больных очень высокого риска неблагоприятных ишемических событий	42
1.8 ОКСбпСТ в условиях многососудистого поражения коронарного русла	45
1.9 Новейшие представления о глобальной смене парадигмы ОКС	52
1.10 Заключение	55
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	56
2.1 Объект исследования	56
2.2 Методы исследования	60
2.2.1 Клинические методы исследования	60
2.2.2 Лабораторно-инструментальные методы исследования	65
2.3 Статистическая обработка материала	67
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	69
3.1 Клинический профиль больных различных групп риска неблагоприятных ишемических событий	69
3.1.1 Общий портрет пациентов	69
3.1.2 Окончательный диагноз	83

3.2 Характеристика применяемых стратегий лечения ОКСбпСТ в реальной клинической практике	86
3.2.1 Фармакологическое лечение.....	86
3.2.2 Инвазивное лечение.....	88
3.2.3 Осложнения инвазивного лечения.....	91
3.3 Результаты лечения.....	93
3.3.1 Исходы индексной госпитализации.....	93
3.3.2 Отдаленные исходы заболевания.....	94
3.3.3 Исходы заболевания пациентов с подтвержденным диагнозом ИМбпСТ или НС	96
3.3.4 Исходы заболевания группы пациентов с неподтвержденным ОКСбпСТ.....	102
3.4 Парадокс «риск-лечение».....	103
3.5 Влияние парадокса «риск-лечение» на госпитальные события и отдаленные исходы заболевания пациентов различных групп риска неблагоприятных ишемических событий.....	113
3.5.1 Влияние парадокса «риск-лечение» 1 типа на госпитальные и отдаленные исходы пациентов очень высокого риска	113
3.5.2 Логистический регрессионный анализ факторов, независимо связанных с развитием неблагоприятных госпитального и отдаленного исходов пациентов очень высокого риска	120
3.5.3 Влияние парадокса «риск-лечение» 1-го типа на госпитальные и отдаленные исходы пациентов высокого риска	128
3.5.4 Логистический регрессионный анализ факторов, независимо связанных с развитием неблагоприятных госпитального и отдаленного исходов пациентов высокого риска	134
3.5.5 Влияние парадокса «риск-лечение» на госпитальные события и отдаленные исходы пациентов низкого риска.....	142

3.5.6 Логистический регрессионный анализ факторов, независимо связанных с развитием неблагоприятных госпитального и отдаленного исходов пациентов низкого риска.....	148
3.6 Сравнение исходов заболевания в зависимости от сроков проведения реваскуляризации миокарда (ЧКВ) в группах очень высокого и высокого риска	153
3.7 Влияние парадокса «риск-лечение» и времени проведения ЧКВ на исходы пациентов очень высокого риска в зависимости от признаков продолжающейся ишемии миокарда	158
3.8 Критерии высокого риска неблагоприятных ишемических событий в реальной клинической практике.....	169
3.9 Пациенты с ОКСбпСТ и острой окклюзией коронарной артерии, выявляемой в ходе проведения иКАГ	175
3.10 Пациенты с выявленным многососудистым поражением коронарного русла, требующим проведения реваскуляризации миокарда.....	179
3.10.1 Пациенты с признаками продолжающейся ишемии миокарда и выявленным многососудистым поражением коронарного русла	183
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	190
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	216
ВЫВОДЫ	219
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	222
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	224
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	226

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы и степень разработанности темы исследования

С учетом общемировой тенденции, связанной с прогрессирующим старением населения, количество случаев острого коронарного синдрома (ОКС) прогрессивно увеличивается, и особенно возрастает доля больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) [1]. Современные подходы к лечению ОКСбпST в виде создания широкой сети сосудистых центров, обеспечивающих инвазивное лечение, усовершенствования медикаментозной терапии и вторичной профилактики позволили добиться улучшения результатов лечения, преимущественно на госпитальном этапе [2]. Однако регистровые исследования по-прежнему демонстрируют высокую частоту неблагоприятных отдаленных исходов у данной категории больных без тенденции к снижению в течение последних нескольких лет [3, 4]. Разработанные стратегии инвазивного лечения пациентов с ОКСбпST, нашедшие отражение в действующих клинических рекомендациях, в настоящее время не сведены к единому консенсусу и продолжают вызывать споры в мировом кардиологическом сообществе в отношении эффективности и возможностей реализации в рутинной клинической практике [5].

Трудности ведения данной когорты пациентов обусловлены несколькими факторами, одним из главных можно считать выраженную гетерогенность популяции больных ОКСбпST [6, 7]. Однако клинические характеристики пациентов, обуславливающие наблюдаемую гетерогенность, в ранее проведенных исследованиях подробно не раскрываются, и не изучены их ассоциации с уровнем риска развития неблагоприятных ишемических событий, которые можно проследить в реальной практике. С одной стороны, гетерогенность популяции больных ОКСбпST характеризует различия в состоянии коронарного русла и нестандартные патогенетические механизмы,

обуславливающие ишемию миокарда. Известно, что клинические проявления при данном синдроме могут варьировать от бессимптомного течения до сохраняющейся ишемии миокарда, электрической / гемодинамической нестабильности или даже асистолии [8], в связи с чем принятие решения о дальнейшей тактике лечения должно основываться на стратификации риска неблагоприятных ишемических событий с использованием регламентированных клиническими руководствами критериев, однако текущая доказательная база относительно сроков выполнения инвазивной коронароангиографии (иКАГ) у пациентов высокого и очень высокого риска несовершенна [9]. С другой стороны, пациенты с ОКСбпST имеют дополнительные клинические характеристики или синдромы [10], взаимно отягчающие течение основного заболевания или доминирующие в общем патогенезе, а также зачастую имитирующие критерии высоких категорий риска неблагоприятных ишемических событий. Эффективных точек своевременного воздействия на данные состояния в настоящее время не разработано. Кроме того, пациенты со значимым коморбидным статусом преимущественно исключались из предыдущих исследований, что ограничивает применение по отношению к ним действующих рекомендаций [11]. Фокус лечения больных с ОКСбпST сосредоточен на использовании инвазивных методов лечения, тогда как купирование сопутствующих патологий и ассоциированных клинических состояний отводится на второй план, что потенциально может отрицательно влиять на течение заболевания и его прогноз.

Актуальность вопроса, связанного с аспектами инвазивного лечения больных ОКСбпST, обусловлена тем, что многочисленные исследования продемонстрировали различия в полученных результатах относительно оптимального времени инвазивного вмешательства. С одной стороны, существует достаточное количество исследований, изучающих госпитальные исходы при ранней инвазивной стратегии, в большинстве из которых показано, что такой подход положительно влияет на краткосрочный прогноз,

снижая риски рецидива ишемии миокарда и сокращая время пребывания в стационаре [12, 13]. С другой стороны, в ряде других исследований не было выявлено существенных доказательств в пользу ранней временной стратегии [14–16], в том числе при анализе исходов в отделенном периоде (через 30 и более дней после перенесенного коронарного события) [17]. Выводы наиболее крупных исследований TIMACS и VERDICT, посвященных изучению оптимального времени вмешательства у больных ОКСбпСТ, на которых главным образом основываются современные рекомендации, достаточно убедительно продемонстрировали, что иКАГ, осуществленная в ранние сроки, положительно влияет на прогноз только у больных ОКСбпСТ высокого риска [18, 19]. Соответственно, выявление пациентов высокой степени риска неблагоприятных ишемических событий – одна из основных задач, решение которой будет predispose к улучшению кратко- и долгосрочных исходов заболевания. Становится очевидным, что у пациентов с сохраняющейся ишемией миокарда или высоким риском ее рецидива необходимо как можно более раннее устранение субстрата, потенцирующего ее развитие, так как нет сомнения, что это снижает риски дальнейших осложнений и улучшает прогноз болезни [9, 20]. Однако открытым остается вопрос необходимости вмешательства в ранние сроки в случае успешности медикаментозного лечения и купирования явлений ишемии миокарда [21].

Таким образом, база доказательности применения инвазивных стратегий лечения для пациентов с ОКСбпСТ различных категорий риска в настоящее время является несовершенной [9], при этом рекомендованный алгоритм стратификации в реальной клинической практике осуществляется недостаточно [22]. Утвержденные критерии высокого и очень высокого риска остаются дискуссионными, что касается, в том числе, и калькулятора шкалы GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) [23], призванного устранить субъективность в принятии клинических решений. Высказываются предположения о том, что ранее установленные критерии различных категорий риска могут иметь ограниченную применимость к современной

популяции больных ОКСбпST, которая значительно изменилась за последние 10 лет [24].

Несмотря на отсутствие единого консенсуса относительно оптимальных стратегий ведения больных ОКСбпST, в современной кардиологии поддерживается мнение о том, что недостаточные темпы снижения летальности и неблагоприятные исходы в рамках инфаркта миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) и нестабильной стенокардии (НС) могут быть обусловлены наблюдаемым парадоксом «риск-лечение» (ПРЛ), который заключается в несоответствии степени риска неблагоприятных ишемических событий применяемым фармакоинвазивным подходам к лечению. Согласно имеющимся данным, чаще всего ПРЛ рассматривается с позиции недостаточного получения пациентами наибольшего риска своевременного и/или полноценного объема фармакоинвазивного лечения [25]. При этом, как правило, ПРЛ, описанный в литературе, не учитывает ситуации, в рамках которых для пациентов невысокого риска применяются более агрессивные подходы, выражающиеся как в ранней рутинной инвазивной стратегии лечения, так и в назначении более интенсивного фармакологического лечения. Благодаря постоянному совершенствованию метода иКАГ в настоящее время вероятность периоперационных осложнений ниже, однако, учитывая инвазивный характер исследования, неизбежность применения рентгенконтрастных препаратов, полностью исключить риски при данном вмешательстве не представляется возможным [26]. Несмотря на частое упоминание в литературе, истинная распространенность ПРЛ среди пациентов с ОКСбпST неизвестна, не изучены его основные типы и причины, а данные предыдущих исследований продемонстрировали неоднозначное влияние ПРЛ на исходы и прогноз [27, 28]. Предполагаемый ресурс достижения большей пользы от применяемого инвазивного лечения в виде устранения ПРЛ в реальной клинической практике ставит перед исследователями задачу более детального понимания механизмов его формирования и влияния на течение заболевания и исходы, особенно в группах высокого и очень высокого риска.

Не менее актуальным вопросом в лечении ОКСбпST остается выбор оптимальной тактики ведения пациентов с многососудистым поражением (МП) коронарного русла, встречаемость которого может достигать 40-60% [29]. Сложность заключается в отсутствии единого консенсуса относительно оптимальной стратегии реваскуляризации миокарда, достижение которой возможно путем проведения как оперативного лечения в объеме коронарного шунтирования (КШ), так и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Предмет дискуссии обусловлен тем, что в настоящее время по-прежнему нет рандомизированных клинических исследований (РКИ), сравнивающих эффективность ЧКВ и КШ у пациентов с ОКСбпST [30, 31]. Оптимальная стратегия ведения таких пациентов, в том числе, с точки зрения отдаленных (особенно > 5 лет) клинических исходов не определена [32, 33]. Стоит отметить, что в ряде проведенных ранее РКИ [34, 35], в которых сравнивались эффективность и безопасность ЧКВ и КШ у пациентов с МП коронарного русла, преобладающее количество участников имели стабильную ишемическую болезнь сердца (ИБС), тогда как лишь треть включенных в исследования больных относились к группе ОКСбпST.

На основании имеющихся в настоящее время данных предполагается, что для стабилизированных пациентов с ОКСбпST и МП коронарного русла (особенно в сочетании с сахарным диабетом (СД)) целесообразен подход к выбору наиболее оптимального способа реваскуляризации, аналогичный таковому в ситуациях лечения больных стабильной ИБС (уровень доказательности IC). Окончательное же принятие решения о тактике ведения пациента с МП коронарного русла в условиях ОКСбпST, как правило, возлагается на «Кардиокоманду» («Heart Team») [31], что дополнительно привносит субъективность в формирование решений в зависимости от устоявшихся подходов учреждения.

Таким образом, полученные ранее различия в результатах международных многоцентровых исследований не позволяют на сегодняшний день поставить точку в определении наиболее оптимального временного и

тактического подхода в аспектах лечения больных ОКСбпST. Гетерогенность пациентов различных групп риска неблагоприятных ишемических событий, несовершенство существующего инструмента стратификации и связанного с ним алгоритма принятия решения относительно инвазивных стратегий, а также ПРЛ остаются камнями преткновения в достижении оптимальных результатов лечения ОКСбпST, несмотря на прилагаемые усилия мирового здравоохранения. Кроме того, полученные результаты спланированных исследований не всегда соотносятся с реальной клинической практикой, что затрудняет успешное внедрение клинических разработок и их применение. Одним из способов анализа реальных данных являются наблюдательные (регистровые) исследования, так как это актуально не только для мониторинга деятельности различных органов здравоохранения, клинических подразделений, но и позволяет оценить внедрение в практику новых медицинских подходов и технологий: их безопасность, эффективность и рациональность применения с фармакоэкономической точки зрения. Наблюдательные исследования являются неотъемлемой частью доказательной медицины [36], предоставляя полезную информацию для принятия обоснованных решений в клинической практике, особенно в условиях отсутствия данных РКИ [37–39]. Ретроспективные регистры играют роль инструмента, с помощью которого можно оценить степень следования правилам диагностики и лечения пациентов, в том числе с ОКСбпST, анализировать характеристики больных, эффективность проводимого лечения, а также исходы заболевания.

Гипотезы исследования

1. В реальной клинической практике регионального сосудистого центра среди пациентов с ОКСбпST существует парадокс «риск-лечение», заключающийся в несоответствии объективно рассчитанного риска применяемым инвазивным подходам в лечении, наличие которого негативно влияет как на госпитальные, так и на отдаленные исходы заболевания.

2. У больных ОКСбпСТ экстренная инвазивная стратегия лечения наиболее эффективна в случае наличия признаков продолжающейся ишемии миокарда, определяемых на момент поступления в стационар.

3. У пациентов с ОКСбпСТ в случаях многососудистого поражения коронарного русла и продолжающейся, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, ишемии миокарда наиболее эффективна поэтапная стратегия реваскуляризации, тогда как в отсутствие ишемии – одномоментная полная реваскуляризация миокарда.

Цель исследования

Изучить путем ретроспективного анализа клинический, лабораторный и инструментальный профиль пациентов с ОКСбпСТ (2019–2021 гг.), осуществление и эффективность различных инвазивных стратегий лечения и их влияние на госпитальные и отдаленные исходы заболевания на основе реальных данных.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-лабораторно-инструментальный профиль, структуру диагнозов, характеристики применяемых стратегий лечения, а также госпитальные исходы больных ОКСбпСТ в зависимости от категории риска развития неблагоприятных ишемических событий.

2. Оценить частоту развития отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (через 1 месяц, 1 год и 3 года после индексной госпитализации) у пациентов с ОКСбпСТ различных групп риска неблагоприятных ишемических событий.

3. Сформировать детальное представление о распространенности, типах и причинах парадокса «риск-лечение» в когорте пациентов с ОКСбпСТ в условиях реальной клинической практики регионального сосудистого центра и изучить его влияние на госпитальные и отдаленные исходы

заболевания больных различных групп риска неблагоприятных ишемических событий.

4. Определить группу пациентов, получающих наибольшую пользу от экстренной инвазивной стратегии, изучив эффективность ее применения в зависимости от наличия признаков продолжающейся ишемии миокарда или их отсутствия.

5. Изучить распространенность острого окклюзирующего поражения коронарных артерий у больных ОКСбпST в реальной клинической практике регионального сосудистого центра, а также частоту неблагоприятных исходов заболевания в зависимости от сроков проведения ЧКВ в данной группе.

6. Изучить эффективность различных стратегий реваскуляризации миокарда у пациентов с ОКСбпST и многососудистым поражением коронарного русла и определить алгоритм выбора оптимальной стратегии реваскуляризации в зависимости от наличия признаков продолжающейся ишемии миокарда.

Научная новизна

Впервые на основании данных реальной клинической практики регионального сосудистого центра изучены клинический профиль, стратегии лечения, госпитальные и отдаленные исходы заболевания пациентов с ОКСбпST в соответствии с группами риска развития неблагоприятных ишемических событий, определяемыми с учетом всех установленных современными клиническими рекомендациями критериев.

Впервые в реальной клинической практике регионального сосудистого центра подробно изучен обсуждаемый в когорте больных ОКСбпST парадокс «риск-лечение»: его распространенность, типы, причины, а также влияние на развитие неблагоприятных госпитальных и отдаленных исходов заболевания в каждой из групп риска неблагоприятных ишемических событий.

Впервые установлено, что парадокс «риск-лечение» характерен для 57% всех пациентов с ОКСбпST с наибольшей встречаемостью в группе низкого

риска (72,2%) и обусловлен, главным образом, недостаточным осуществлением стратификации риска в реальной практике.

Впервые продемонстрировано, что в условиях реальной клинической практики в общей когорте больных ОКСбпST очень высокого риска парадокс «риск-лечение» не связан с ухудшением госпитальных или отдаленных исходов заболевания, в то время как в группе больных высокого риска парадокс «риск-лечение» является независимым предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение трехлетнего периода, а также увеличивает риски летального исхода в стационаре.

Впервые установлено, что среди пациентов низкого риска исключительно консервативная тактика ведения в стационаре с отказом от выбора селективной инвазивной стратегии независимо связана с повышением вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение трех лет после индексной госпитализации.

Впервые выявлено, что у больных ОКСбпST продолжающаяся на момент поступления в стационар ишемия миокарда, определяемая согласно предложенной комбинации критериев, является независимым предиктором развития летального исхода в стационаре, а также неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 1 года после индексной госпитализации, при этом проведение экстренной иКАГ в данных условиях с намерением выполнить одномоментное ЧКВ снижает вероятность развития госпитального летального исхода, а также неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение отдаленного (трехлетнего) периода.

Впервые установлено, что в случаях выявления у больного ОКСбпST многососудистого поражения коронарного русла при одновременном наличии признаков продолжающейся ишемии миокарда целесообразно поэтапное достижение полной реваскуляризации (с первоначальным вмешательством на инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА)), тогда как в отсутствие продолжающейся ишемии – одномоментная полная реваскуляризация миокарда.

Теоретическая и практическая значимость

Оптимальное ведение пациентов с ОКСбпST в настоящее время по-прежнему сопряжено со множеством нерешенных задач, при этом ИМбпST в структуре ОКС определяет одну из главных причин кардиоваскулярной смерти. Гетерогенность больных, отсутствие данных РКИ, а также демонстрируемые различия в результатах международных многоцентровых исследований, касающиеся преимущественно сроков и необходимости инвазивных стратегий, не позволяют на сегодняшний день поставить точку в определении оптимального временного и тактического подхода в аспектах лечения больных ОКСбпST.

Результаты настоящего исследования, полученные в ходе детального анализа данных реальной клинической практики регионального сосудистого центра (РСЦ), позволяют осветить и переосмыслить ряд актуальных проблем в ведении пациентов с ОКСбпST. В настоящей работе уточнены гетерогенные характеристики клинического профиля больных ОКСбпST на уровне риска неблагоприятных ишемических событий. Сформировано детальное представление о распространенности, типах и причинах парадокса «риск-лечение», а также изучены его ассоциации с развитием неблагоприятных исходов заболевания в различных группах риска неблагоприятных ишемических событий. Получены данные относительно эффективности времени инвазивного вмешательства в группе больных очень высокого риска с выявлением оптимальных сроков проведения иКАГ в зависимости от наличия / отсутствия признаков продолжающейся ишемии миокарда (ПИМ). На основании результатов проведенного исследования сформированы алгоритмы принятия клинических решений у пациентов очень высокого риска, а также в группе больных с МП коронарного русла, основанные на выявлении предложенных критериев ПИМ. Продемонстрированные алгоритмы позволяют персонализировать сроки инвазивного вмешательства в группе очень высокого риска, а также объемы и этапы реваскуляризации миокарда у пациентов с МП коронарного русла.

Таким образом, полученные в ходе настоящего исследования данные могут служить основой для осуществления дальнейшего научного поиска, направленного на совершенствование лечебно-диагностических принципов ведения больных ОКСбпST. Предложенные модификации стратегий лечения больных ОКСбпST не требуют повышения квалификации врачей-кардиологов, -рентгенхирургов, -кардиохирургов, а также привлечения дополнительного медицинского оборудования, что позволяет беспрепятственно внедрить их в повседневную кардиологическую практику и при широком применении добиться улучшения результатов лечения данной категории пациентов.

Методология и методы исследования

Настоящее исследование явилось одноцентровым ретроспективным наблюдательным. Цель исследования была поставлена с учетом сохраняющейся в современной неотложной кардиологии потребности в накоплении данных, отражающих реальную клиническую практику в отношении пациентов с ОКСбпST. Гипотезы выдвинуты и сформулированы на основании актуальных барьеров в лечении больных ИМбпST и НС, выявленных при детальном анализе современных литературных данных, с учетом возможностей и ограничений, продиктованных характером планируемого исследования. Для решения поставленных задач был разработан дизайн исследования, определены критерии включения и исключения, а также анализируемые конечные точки.

В исследование были включены 1200 пациентов, госпитализированных в клинику НИИ кардиологии Томского НИМЦ с первичным диагнозом ОКСбпST за период с января 2019 года по декабрь 2021 года включительно. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие на обработку персональных данных. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол заседания № 235 от 23.11.2022 г.).

Для хранения, статистической обработки и анализа информации создана электронная база данных в виде персонифицированной сводной таблицы с использованием программы Excel 2010 (свидетельство о государственной регистрации № 2023622190 от 03.07.2023 г.). База данных включает подробные сведения о клинико-anamнестическом и лабораторно-инструментальном профиле пациентов с уточнением информации относительно применяемых в стационаре стратегий инвазивного лечения, а также госпитальных и отдаленных исходах заболевания (всего 360 анализируемых параметров для каждого больного).

Все пациенты были заново рестратифицированы по группам риска неблагоприятных ишемических событий в соответствии с современными критериями, предложенными Европейским обществом кардиологов (ESC, 2023 г.) и Российским кардиологическим обществом (РКО, 2024 г.). Для решения первой поставленной гипотезы у каждого больного оценивалось наличие ПРЛ, определяемого как ситуации, при которых уровень риска неблагоприятных ишемических событий не соответствовал рекомендуемому типу инвазивной стратегии лечения, с последующей оценкой исходов основного заболевания. С целью предотвращения возможной «ошибки наблюдателя» заключение о наличии или отсутствии у пациента ПРЛ формулировалось на основании независимого сопоставления уровня риска неблагоприятных ишемических событий и вида осуществлённой инвазивной стратегии лечения.

С целью решения второй выдвинутой гипотезы у всех пациентов очень высокого риска на момент поступления в стационар оценивалось наличие признаков ПИМ, определяемых с помощью предложенной комбинации критериев в виде рефрактерной / рецидивирующей боли в грудной клетке и/или одышки в сочетании как минимум с одним из прочих установленных признаков очень высокого риска: повторяющиеся динамические изменения комплекса ST-T электрокардиограммы (ЭКГ); кардиогенный шок / гемодинамическая нестабильность; жизнеугрожающие аритмии; острая

сердечная недостаточность (СН) (Killip II–III). Далее были изучены исходы заболевания в зависимости от времени проведения иКАГ и ЧКВ в данной подгруппе больных с оценкой эффективности сроков вмешательства.

У пациентов с выявленным МП коронарного русла в рамках решения третьей гипотезы аналогично оценивались признаки ПИМ непосредственно на момент проведения иКАГ, изучены стратегии эндоваскулярных / хирургических подходов к реваскуляризации, а также исходы заболевания в течение трехлетнего периода после индексной госпитализации и – дополнительно – в течение трех лет с момента достижения полной реваскуляризации миокарда в случаях проведения вмешательств в постгоспитальном периоде.

Информация об отдалённых исходах заболевания (1 месяц, 1 год, 3 года) анализировалась с использованием медицинских информационных систем. Все полученные в ходе исследования данные были обработаны с применением современных методов статистического анализа.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В общей группе пациентов с ОКСбпST очень высокого риска парадокс «риск-лечение», заключающийся в отказе от проведения экстренной (<2 часов) иКАГ, достоверно не ассоциируется с неблагоприятными исходами заболевания, поскольку у 38% больных данной группы отсутствуют показания к реваскуляризации миокарда, а ожидаемая польза от выполнения экстренного ЧКВ не реализуется полностью ввиду сопутствующего влияния тяжелого коморбидного статуса на текущее клиническое состояние пациента.

2. Парадокс «риск-лечение» оказывает негативное влияние на результаты лечения пациентов с ОКСбпST высокого риска в случаях отказа от проведения срочной (<24 часов) иКАГ, а также больных ОКСбпST низкого риска при выборе исключительно консервативной тактики ведения и недостаточном применении селективной инвазивной стратегии.

3. У пациентов с ОКСбпST при наличии признаков продолжающейся ишемии миокарда на момент поступления в стационар, определяемых в виде комбинации рефрактерной / рецидивирующей боли в грудной клетке / одышки как минимум с одним из других установленных критериев очень высокого риска, проведение экстренной иКАГ с намерением выполнить ЧКВ в первые 2 часа госпитализации снижает вероятность развития летального исхода в стационаре, а также неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение трех лет после индексной госпитализации.

4. У пациентов с ОКСбпST и многососудистым поражением коронарного русла при наличии признаков продолжающейся ишемии миокарда, определяемых на момент проведения иКАГ согласно предложенной комбинации критериев, оправдана стратегия поэтапной реваскуляризации миокарда с первоочередным восстановлением кровотока в ИСКА, тогда как в отсутствие продолжающейся ишемии – одномоментная полная реваскуляризация миокарда (эндоваскулярным / хирургическим методом).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты настоящего исследования внедрены в практическую деятельность отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ (г. Томск), где они применяются с целью совершенствования лечебно-диагностического подхода к ведению пациентов с ОКСбпST. Полученные в ходе проведенного исследования результаты внедрены в образовательный процесс кафедры кардиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках дисциплины «Кардиология» и используются при обучении ординаторов и врачей. По результатам выполненной работы зарегистрирована одна база данных.

Степень достоверности и апробация результатов

Валидность полученных в ходе исследования научных данных обоснована достаточным для получения статистически значимых результатов объемом выборки, широким спектром проанализированных клинических данных, соответствием дизайна исследования поставленным в ходе планирования работы целям и задачам, длительным периодом оценки отдаленных исходов заболевания. Описанные результаты, а также научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью основаны на оригинальных фактических данных, полученных в ходе проведения настоящего исследования. Анализ данных проводился с использованием современных методов статистической обработки (программа SPSS 23.0 (IBM SPSS Statistics, США) и MedCalc 11.5.0.0).

Основные положения диссертации докладывались и обсуждались:

- на IV всероссийском форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», г. Томск, 26–28 апреля 2023 г.;
- X Съезде кардиологов Сибирского федерального округа «Сибирская кардиология 2023: новые вызовы и пути развития», г. Иркутск, 7–9 сентября 2023 г.;
- V Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», г. Томск, 24–26 апреля 2024 г.;
- XI Форуме Молодых кардиологов Российского кардиологического общества с международным участием «Современные тренды развития кардиологии: новые клинические решения», г. Краснодар, 31 мая – 1 июня 2024 г.;
- Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше 2024» и 64-й сессии ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, 4–6 июня 2024 г.;

- XVII Всероссийском Форуме «Вопросы неотложной кардиологии-2024», посвящённом 125-летию академика А.Л. Мясникова, г. Москва, 13–14 ноября 2024 г.;
- IV Евразийском конгрессе по лечению сердечно-сосудистых заболеваний, посвящённом 450-летию г. Уфа; г. Уфа, 29–30 ноября 2024 г.;
- XII Форуме Молодых кардиологов Российского кардиологического общества с международным участием «Кардиология: на стыке Европы и Азии», г. Самара, 30–31 мая 2025 г.;
- XI Съезде кардиологов Сибирского федерального округа «Сибирская кардиология-2025: от профилактики сердечно-сосудистых заболеваний к активному долголетию», г. Томск, 18–20 июня 2025 г.

Публикации

По результатам исследования опубликовано 8 научных работ, в том числе 3 научных статьи, из них 3 статьи в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации для представления результатов диссертационных работ, относящихся к категории К1, 4 тезиса по материалам всероссийских конференций с международным участием. Получено одно свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Личный вклад

Автор принимал непосредственное участие в разработке концепции исследования, включая формулирование научных гипотез, цели и задач работы, разработке дизайна. Автором лично проведен поиск и анализ русско- и англоязычных литературных источников по теме диссертации, выполнен отбор пациентов в соответствии с критериями включения, анализ их историй болезни, исходов заболевания с формированием базы данных. Автором лично выполнена статистическая обработка данных с использованием современных методов биостатистики, произведен анализ, научная интерпретация

результатов и их обсуждение, сформулированы выводы и положения, выносимые на защиту. Автором представлены результаты исследования на научных конференциях, подготовлены и опубликованы научные статьи, отражающие основное содержание диссертационного исследования, в рецензируемых научных изданиях.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 254 страницах машинописного текста, включает введение, основную часть (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение), заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Работа иллюстрирована 58 таблицами и 31 рисунком. Список литературы содержит 202 источника, из них 20 отечественных и 182 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 ОКСбпST – глобальная проблема здравоохранения

На сегодняшний день ОКСбпST остается ведущей причиной экстренной госпитализации пациентов в стационары кардиологического профиля, определяя бремя сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на систему здравоохранения в целом. Острый ИМбпST, представляющий один из основных вариантов ОКСбпST, является главной причиной заболеваемости и летальности в структуре ССЗ [40, 41].

За последнее время в связи с прогрессирующим старением населения доля ОКСбпST в структуре острых коронарных событий значительно возросла [1] и за 2020 г. практически в 2 раза превысила количество случаев ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСспST). В Российской Федерации (РФ) ежегодно регистрируется около 500000 случаев ОКС, из них примерно две трети составляет ОКСбпST [7].

Необходимо отметить, что за последнее время достигнуты значимые результаты по снижению краткосрочной и долгосрочной летальности, улучшению качества жизни больных, перенесших ОКС [42]. Основные достижения обусловлены успехами медицинской науки в понимании ведущих механизмов атеротромбоза, разработкой и внедрением новых медицинских технологий, научно обоснованными решениями организационных вопросов, а также созданием сети сосудистых центров и оптимизацией медикаментозной терапии [43].

Однако, несмотря на усовершенствование подходов к ведению ОКСбпST, обновление клинических рекомендаций, обеспечение финансового наполнения медицинской помощи по лечению больных на уровне хорошо развитых стран мира, достижение высоких показателей использования инвазивных методов лечения, в реальной клинической практике признается факт, что бремя на систему здравоохранения по этому вопросу не снижается.

В настоящее время не достигнуты необходимые показатели выживаемости, а также не наблюдается дальнейшей положительной динамики в улучшении исходов основных нозологий (ИМбпST, НС) в структуре данного синдрома, преимущественно отдаленных [44].

По данным Шведского регистра SWEDENHEART [45] в период с 1995–2008 гг. в целом наблюдалась тенденция к снижению летальности от ИМбпST: госпитальная летальность снизилась с 12% до 4%, отдаленная – с 27% до 16%. Однако в течение последних 17 лет (2008–2024 гг.) характеристики госпитальной и 30-дневной летальностей при ИМбпST остаются примерно на одном уровне и на 2023 г. составили 3,6% и 4,5% соответственно, несмотря на увеличение частоты применения инвазивных методов лечения [3]. Однолетняя летальность от ИМбпST, по данным SWEDENHEART, в период 2019–2023 гг. остается примерно идентичной и составляет 12%. В масштабном трехлетнем регистре ОКС, представленном Toušek P. et al. [43], госпитальная летальность от ИМбпST составила 6,2%, от НС – 1,2%. В более раннем регистре CZECH-2 [46] 30-дневная летальность была равна 8,4% для пациентов с ИМбпST и 1,6% – для пациентов с НС. В пятилетнем периоде наблюдения общая летальность больных, первоначально госпитализированных с ИМбпST достигает 22%, с НС – 17%, при этом данные показатели не отличаются от характеристик пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМспST), летальность которых через 5 лет составляет 19% [47].

В РФ уровень летальности в 2016–2019 гг. среди всех госпитализированных пациентов с ОКСбпST колебался от 2,7% до 2,9%, в то время как в 2020 г. данный показатель увеличился и составил 4,1% [4]. В 2015 году при анализе групп пациентов с НС в российском регистре РЕКОРД-3 было показано, что среди данных больных частота смертельных исходов после выписки составила 3,6% [48], что соответствует более ранним показателям, в том числе данным международного регистра GRACE [49]. По

последним данным в РФ госпитальная смертность от ИМбпST в среднем составляет 3% [50].

1.2 Причины, определяющие сложность ведения и неблагоприятный прогноз пациентов с ОКСбпST

Известно, что, несмотря на лучшие госпитальные исходы при ОКСбпST относительно пациентов с ОКСспST, средне- и долгосрочный прогноз хуже именно в группе ОКСбпST, при этом большинство летальных исходов (до 95%) при данной патологии наступает уже после выписки из стационара [51]. В недавнем исследовании Nguyen T. с соавторами [52] было показано, что в течение одного десятилетия наблюдения уровень летальности после перенесенного ИМбпST оставался неизменным, в то время как в группе пациентов с ИМспST – снизился как через 1 год, так и через 5 лет.

Как было продемонстрировано во многих опубликованных ранее исследованиях, больные ОКСбпST представляют собой крайне гетерогенную группу со множеством вариантов клинических и диагностических данных, что, в том числе, обуславливает неоднозначность подходов к оптимальному ведению пациента: определение необходимости инвазивной стратегии, сроки вмешательства, а в случаях МП коронарного русла – способы и этапы реваскуляризации миокарда [6, 53, 54]. Уже на момент поступления в стационар клинические проявления ОКСбпST могут варьировать от бессимптомного течения до сохраняющейся ишемии миокарда, электрической или гемодинамической нестабильности или даже остановки сердца [8]. Краткосрочные и долгосрочные риски неблагоприятных ишемических событий определяются сложным взаимодействием гемодинамических, электрокардиографических и лабораторных показателей.

Пациенты с ОКСбпST, кроме того, имеют значительные различия в состоянии коронарного русла, начиная от структурно нормальных сосудов, различной степени атеросклеротического поражения и заканчивая распространенной обструктивной болезнью коронарных артерий (КА) [55].

Если механизм развития зоны инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с ОКСспST патофизиологически понятен и преимущественно однотипен (обычно наблюдается полная окклюзия крупной эпикардальной КА за счет развития острого атеротромбоза), то на коронарный кровоток пациентов с ОКСбпST часто влияет несколько переменных факторов, включая относительное снижение коронарной перфузии, нестенозирующее атеросклеротическое поражение, кальцификацию, разрыв бляшки и последующее формирование неокклюзионного внутрикоронарного тромбоза.

Другим важным аспектом, определяющим гетерогенность когорты больных ОКСбпST и сложности лечения, является значительная доля пациентов пожилого возраста, в том числе, имеющих коморбидный статус, под влиянием которого наблюдаются значительные изменения клинической картины и течения заболевания, ухудшение качества жизни, а также ограничения или затруднения лечебно-диагностического процесса [56, 57]. Кроме того, в общей когорте больных ОКСбпST отмечается высокая частота встречаемости МП коронарного русла, а также увеличивающееся число пациентов с инфарктом миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза (ИМБОКА).

Таким образом, гетерогенная популяция больных ОКСбпST с различными краткосрочными и долгосрочными клиническими исходами, а также нестандартными патогенетическими механизмами, обуславливающими ишемию миокарда, лишает эффективности и целесообразности какой-либо единый стандартизированный подход к лечению [58].

1.3 Стратегии лечения ОКСбпST: когда и как?

Несмотря на сложность ведения описанной группы пациентов, инвазивная стратегия все же остается основной для больных ОКСбпST (до 90%) [43], тогда как реваскуляризация миокарда достигает в сумме 60–75% (КШ / ЧКВ = 8–12% / 50–60%) [4]. По данным Французского регистра FAST-MI, в период с 1995 по 2015г частота проведения ЧКВ у больных в

случаях ОКСбпST увеличилась с 12,5% до 67% [59]. При этом определение необходимого корректного вида и оптимального времени инвазивного лечения остается нерешенной задачей [60, 61]. Предыдущие исследования были во многом направлены на поиск наиболее обоснованных стратегий инвазивного лечения, однако их неоднозначные результаты не позволили на сегодняшний день сформировать единый оптимальный подход к лечению больных ОКСбпST, способный улучшить исходы заболевания и долгосрочный прогноз.

Очевидно, что у пациентов с острой ишемией миокарда, обусловленной предполагаемым атеротромбозом коронарного русла, необходимо как можно более раннее ее устранение, так как это снижает риски дальнейших осложнений и улучшает прогноз заболевания [9, 20]. Однако в условиях гетерогенности когорты больных ОКСбпST влияние разнообразных кардиальных и внекардиальных причин на формирование клинических и лабораторно-инструментальных признаков коронарной недостаточности затрудняет точную идентификацию пациентов, потенциально способных получить наибольшую пользу от экстренного / раннего вмешательства. В связи с этим вопрос необходимости срочной инвазивной стратегии в случае успешности медикаментозного лечения и купирования явлений ишемии миокарда остается спорным [21].

Так, ранее неоднократно сравнивались различные по временному критерию подходы к лечению: ранняя инвазивная стратегия (иКАГ для решения вопроса о необходимости коронарной реваскуляризации в течение менее 24 часов от начала симптомов ОКСбпST / поступления больного) и отсроченная инвазивная стратегия (иКАГ позже 24 часов от начала симптомов ОКСбпST / поступления больного). В результате, с одной стороны, было проведено достаточное количество исследований, изучающих госпитальные исходы при ранней инвазивной стратегии, в которых показано, что такой подход положительно влияет на кратко- [12, 13, 62, 63], средне- [64, 65] и долгосрочный [66, 67] прогноз. В исследовании Sorajja P. с соавторами [68]

проведение вмешательства позже 24 часов было значимым независимым предиктором 30-дневной и 1-летней смертности. С другой стороны, в ряде других, не менее крупных, исследований не было выявлено убедительных доказательств в пользу ранней инвазивной стратегии [14–16], в том числе при анализе исходов в отдаленном периоде [17, 69, 70].

В исследованиях TIMACS ($n = 3031$, 35% женщин, средний возраст 65 лет) и VERDICT ($n = 2147$, 34% женщин, средний возраст 64 года), оказавших основное влияние на формирование современных положений клинических рекомендаций, польза, связанная с ранней инвазивной стратегией, была ограничена популяцией высокого риска (сумма баллов по шкале GRACE > 140) [18, 19].

Крупнейший на сегодняшний день метаанализ [9], обобщивший большинство актуальных исследований, касающихся данного вопроса, показал, что проведение срочной (< 24 часов) иКАГ снижало риски рецидива ишемии миокарда и продолжительность пребывания в стационаре. Однако данная стратегия достоверно не влияла на частоту развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая общую смертность, развитие ИМ и СН, а также на вероятность повторной реваскуляризации.

На основании масштабного регистра SWEDEHEART, включившего 34666 пациентов, было изучено прогностическое влияние сроков проведения иКАГ на исходы общей когорты больных ОКСбпST. Коронарная ангиография, проведенная в течение 24–72 часов (по сравнению с < 24 часами), не была связана с ухудшением исхода в целом. Детальный анализ показал большую относительную пользу ранней иКАГ (< 24 часов) в некоторых группах с низким риском (женщины, не страдающие диабетом, пациенты с небольшим повышением сердечного тропонина (сТн)), но неожиданно нейтральные эффекты в группах с высоким риском (определяемых по шкале GRACE) [71], что не согласуется с результатами ранее проведенных исследований TIMACS и VERDICT.

Недавнее проспективное рандомизированное исследование RAPID-NSTEMI, досрочно завершённое ввиду медленного включения пациентов, продемонстрировало отсутствие различий в развитии неблагоприятных событий через 12 месяцев в группах очень раннего (медианное время 1,5 часа, $n = 204$) и стандартного (медианное время 44 часа, $n = 209$) инвазивного вмешательства [5].

Стоит отметить, что возможные причины различий полученных результатов связаны с гетерогенностью исследуемых популяций пациентов (в большинстве указанных исследований, как правило, оценивалась общая когорта больных ОКСбпСТ либо больных ИМбпСТ без разграничения на уровни риска неблагоприятных ишемических событий) и различной медианой времени инвазивного вмешательства [72].

Также ранее широко проводилось сравнение рутинной (выполнение иКАГ всем больным с ОКСбпСТ) и селективной инвазивных стратегий (выполнение иКАГ у пациентов с рецидивом симптоматики, в случае диагностики ишемии при нагрузочных тестах или выявлении стенозирования КА по данным компьютерной томографии). Один из более ранних систематических обзоров продемонстрировал, что у больных ОКСбпСТ рутинная инвазивная стратегия снижала частоту развития неблагоприятных ишемических событий, включая летальный исход или ИМ [73]. Однако дополнительных убедительных данных, свидетельствующих в пользу такого подхода, получено не было. Известно, что рутинная иКАГ не гарантирует безопасности и исключительно положительного эффекта у разных категорий больных, что выражается в риске кровотечений, а также возможности контраст-индуцированного почечного повреждения. Раннее вмешательство на нестабильной бляшке может привести к дистальной эмболизации коронарного русла, развитию феномена slow- / no-reflow или полной окклюзии ранее проходимой КА и, как следствие, к более высокому риску развития острого ИМ 4 типа [21]. Селективная инвазивная стратегия применима для пациентов низкого риска неблагоприятных ишемических событий и предполагает

изначальное проведение медикаментозной терапии с последующим отбором пациентов на осуществление инвазивной диагностики и лечения. Такой подход может быть оправдан за счет длительного предварительного антитромботического и гиполипидемического лечения, благодаря чему удается стабилизировать коронарные бляшки и, таким образом, оптимизировать условия для последующей реваскуляризации [18]. Несмотря на известные ограничения доказательной базы и негативные аспекты рутинной инвазивной стратегии, в настоящее время она является приоритетной для пациентов с ОКСбпST [7].

1.4 Современные положения действующих клинических руководств

Продемонстрированный выше спектр результатов клинических исследований не позволил к настоящему времени вывести универсальную формулу лечения ОКСбпST. Тем не менее, благодаря накопленным данным стало понятно, что более агрессивные подходы фармакоинвазивного лечения обоснованы, в первую очередь, в группе больных с высоким / очень высоким риском неблагоприятных ишемических событий [24, 27]. На этом постулате основан выбор тактики лечения, утвержденный действующими клиническими рекомендациями, несмотря на существующие ограничения их доказательной базы [74].

С целью определения сроков и выбора самой стратегии лечения ОКСбпST действующие руководства, представленные как ESC (2023 г.), так и РКО (2024 г.), диктуют необходимость осуществления стратификации риска неблагоприятных ишемических событий. Такой подход позволяет при поступлении в стационар выявить пациентов очень высокого, высокого и низкого рисков неблагоприятного прогноза, которым показано применение неотложной (в течение 2 часов), ранней (в течение 24 часов) или селективной инвазивной стратегий соответственно [74, 75]. При этом уровень доказательности применения экстренной иКАГ (< 2 часов) по отношению к больным очень высокого риска по-прежнему соответствует категории IC. Это

связано с тем, что в РКИ, проведенные ранее, данная группа пациентов преимущественно не включалась [9].

Для пациентов высокого риска на основании результатов РКИ и метаанализов [14, 18, 19, 76, 77] современные клинические руководства рекомендуют проведение иКАГ в течение < 24 часов с момента поступления в стационар, и изначально данная рекомендация соответствовала уровню доказательности IA [78]. Однако, согласно обновленным рекомендациям ESC (2023 г.), для данной группы было продемонстрировано понижение класса рекомендаций до уровня IIaA относительно использования срочной инвазивной стратегии лечения [74]. На данное изменение, главным образом, повлияли результаты упомянутого выше крупнейшего на сегодняшний день метаанализа [9], включившего более 10 000 пациентов. Как было отмечено, его результаты продемонстрировали, что у всех больных ОКСбпST срочная иКАГ снижает риски рецидива ишемии миокарда и продолжительность пребывания в стационаре, но значительно не влияет на снижение частоты развития крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В то же время, в исследованиях, вошедших в данный метаанализ, принимали участие совершенно различные пациенты со значительно отличающимися входными характеристиками и картиной поражения коронарного русла.

Критерии категорий высокого / очень высокого рисков остаются перманентными и в новых рекомендациях не претерпели видоизменений. Признаки очень высокого риска призваны отражать критическую ишемию миокарда, в связи с чем ведение таких пациентов должно быть аналогичным стратегиям лечения ИМспST. Однако сложности включения данной группы больных в предыдущие исследования и наблюдаемые пробелы доказательной базы по-прежнему оставляют открытым вопрос истинного соотношения риска и пользы экстренного инвазивного вмешательства.

Категория промежуточного (умеренного) риска в последней версии рекомендаций была упразднена, поэтому всех больных, которых нельзя отнести к высокому / очень высокому риску, следует лечить как пациентов с

хроническим коронарным синдромом. Это предполагает применение селективной инвазивной стратегии, в рамках которой решение о необходимости проведения иКАГ базируется на клиническом статусе пациента, оцененном в динамике, либо на предварительной верификации ишемии миокарда (стресс-тест) и / или неинвазивной визуализации коронарного русла [79].

Стоит отметить, что обновленные клинические руководства несколько расширили возможности для инвазивного обследования и потенциального лечения больных ОКСбпST, введя понятие «высокого клинического подозрения на ОКС», что позволяет применять по отношению к таким пациентам рутинную иКАГ, не принимая во внимание отсутствие критериев высокого / очень высокого риска [74].

С учетом прямой зависимости между выбором необходимой тактики лечения и категорией риска неблагоприятных ишемических событий больного ОКСбпST, стратификация риска после постановки первичного (рабочего) диагноза является основным шагом в ведении пациентов, поскольку это не только определяет решение о сроках проведения реваскуляризации, но также предоставляет наглядную информацию о состоянии и прогнозе больного с учетом одновременной оценки индивидуальных прогностических факторов [80]. Стоит понимать, что первично рассчитанный риск не является перманентной характеристикой пациента, а может изменяться в течение короткого периода времени по мере течения заболевания и получения новых данных в ходе обследования. Исходы инвазивного вмешательства должны быть соотнесены с рисками новых ишемических событий [81].

Несмотря на утвержденные в настоящее время критерии различных категорий риска, установленные рекомендации, поиски совершенствования существующих и разработка новых подходов к стратификации риска неблагоприятных ишемических событий у пациентов с ОКСбпST продолжают [82]. Важно, что имеющиеся доказательства относительно критериев стратификации риска и выбора соответствующего объема лечения

основаны преимущественно на устаревших клинико-демографических данных. В мире признается факт, что за последние 10 лет характеристики популяции изменились, что, вероятно, влияет на ограниченную применимость существующих рекомендаций к пациентам женского пола и пожилым людям [24]. В связи с этим проблема поиска инструмента для более качественной интерпретации степени риска неблагоприятных ишемических событий остается актуальной.

1.5 Механизм объективной стратификации риска как ключ к успешному лечению ОКСбпСТ

Как уже было отмечено выше, механизм стратификации риска в условиях выраженной гетерогенности когорты больных ОКСбпСТ оправдан и достижим, несмотря на то что критерии различных категорий риска требуют вероятной современной модификации и должны быть в перспективе ориентированы, в том числе, на возраст и пол. Уточнение характеристик больных, получающих наибольшую пользу от инвазивного лечения, осуществленного, в том числе, в самые ранние сроки, остается актуальной и не в полной мере решённой задачей. На сегодняшний день показано, что применение инструмента стратификации риска позволяет избежать субъективизации в принятии клинического решения и достичь объективной оценки состояния пациента [22, 41].

При этом несмотря на то, что стратификация риска пациентов с ОКСбпСТ в настоящее время рекомендуется международными руководствами и демонстрирует преимущества, в реальной клинической практике такой подход все еще не полностью внедрен в работу, что, вероятно, находит отражение в недостаточных темпах снижения летальности и ухудшении отдаленных исходов заболевания, поскольку риск недооценивается у значительного числа пациентов [58, 83, 84].

В исследовании Bing R. et al. [22] (австралийский регистр пациентов с ОКС) было показано, что из 4512 пациентов с доступными для стратификации

риска данными только у 927 человек расчет степени риска был объективно осуществлен. Пациенты, для которых стратификация риска осуществлялась, с большей частотой имели перенесенные в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), ИМ или ЧКВ, а также дислипидемию и отягощенный семейный анамнез в отношении ИБС. При этом оценка риска, как правило, была получена субъективно клинически, без учета предлагаемых руководствами детерминант неблагоприятного исхода. В большинстве случаев для пациентов, имеющих ишемические изменения на ЭКГ и повышение кардиоспецифических ферментов, а также деменцию, подробная стратификация риска не проводилась, и не использовались рекомендуемые шкалы количественной оценки риска (GRACE). При этом пациенты с известным кардиологическим анамнезом, перенесенными ранее ИМ / ЧКВ зачастую автоматически велись как пациенты высокого риска. Важно, что при переоценке степени риска согласно принятым калькуляторам, было найдено значимое несоответствие между градациями клинически рассчитанного риска и баллами по шкале GRACE. Как результат – пациенты высокого риска получали интенсивное лечение реже, чем больные с низким / промежуточным риском: парентеральная антикоагулянтная терапия – 5% / 7%, иКАГ – 71% / 82% и ЧКВ – 42% / 54% соответственно. Это нашло отражение в ухудшении исходов заболевания: у пациентов с высоким риском (по шкале GRACE) наблюдалась значительно более частая встречаемость неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в госпитальный и 6-месячный период наблюдения, включая общую и сердечно-сосудистую летальности, а также ИМ. Авторы пришли к выводу, что проводимая в условиях реальной клинической практики стратификация риска опирается преимущественно на клинические, а не на объективные критерии, плохо коррелирует с объективной стратификацией риска (GRACE), не формирует оптимальную траекторию лечения и не прогнозирует основные исходы заболевания.

В других исследованиях было также показано, что неточная стратификация риска находит отражение и в недостаточном объеме фармакотерапии, назначаемом как в условиях стационара, так и при выписке на амбулаторный этап [84, 85]. В основных международных руководствах пациентам с ОКСбпST рекомендуется назначение двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) как минимум на 12 месяцев после острого коронарного события. В качестве ДАТТ предполагается использовать аспирин и ингибитор P2Y₁₂ (тикагрелор, прасугрел или клопидогрел), независимо от первоначальной стратегии лечения, если нет предыдущих или текущих противопоказаний [86]. Клопидогрел является менее сильным ингибитором P2Y₁₂ и рекомендован пациентам, которые не могут получать тикагрелор или прасугрел или которым требуется дополнительный пероральный прием антикоагулянтов [83]. Однако в реальной клинической практике при назначении ДАТТ преобладающим ингибитором P2Y₁₂ рецепторов остается клопидогрел (от 56% [87] до 92,6% [85] всех случаев назначения), что не соответствует действующим рекомендациям по лечению больных ОКСбпST. Это, в свою очередь, также может быть обусловлено субъективной недооценкой реальной степени риска [58].

Таким образом, объективная оценка степени риска и основанное на ней решение о дальнейшей тактике ведения пациента позволяет, как минимум, реализовать необходимый объем установленных диагностических и лечебных методов в стационаре и приводит, согласно результатам ряда исследований, к улучшению кратко- и долгосрочных клинических исходов [88–90]. При этом количественный расчет риска неблагоприятных ишемических событий превосходит субъективную клиническую оценку, и среди существующих в настоящий момент калькуляторов шкала Глобального регистра острых коронарных событий (GRACE) остается основным механизмом объективной стратификации риска как при поступлении, так и на момент выписки из стационара [8].

Нельзя не отметить, что, несмотря на мировые рекомендации по применению GRACE в повседневной клинической практике, данная шкала не лишена определенных недостатков.

Во-первых, два исследования [91, 92], на которых преимущественно была основана изначальная рекомендация клинического руководства по использованию данной шкалы, имеют значительно отличающийся от современного населения демографический профиль пациентов.

Во-вторых, как известно, GRACE не учитывает дополнительные риски, связанные с половой принадлежностью пациента. Профиль сопутствующих заболеваний, а также анатомия КА в зависимости от пола могут значительно варьировать. Женщины также имеют большую склонность к развитию дисфункции эндотелия и гладкой мускулатуры, чем мужчины. Кроме того, женщины, перенесшие беременность, осложненную преэклампсией, вдвойне подвержены риску сердечно-сосудистых заболеваний [24]. Недавно полученные результаты свидетельствуют о потенциальных различиях в получаемой пользе от раннего инвазивного вмешательства в зависимости от пола с выявляемыми преимуществами в женской когорте [93].

В-третьих, оценка риска по шкале GRACE чрезмерно взвешена по возрасту. Так, пожилые пациенты (преимущественно старше 80 лет) и особенно имеющие высокие показатели креатинина сыворотки крови, даже в условиях купированной ишемии миокарда и без признаков острой СН, с большей вероятностью будут классифицированы как больные высокого риска (сумма баллов более 140). Этой группе пациентов проведение иКАГ рекомендовано в течение 24 часов, однако такой подход недостаточно хорошо согласуется с текущей базой данных по лечению пожилых людей с ОКСбпST [56].

В-четвертых, помимо первоначально разработанного стандартного калькулятора GRACE, оценивающего риск смерти в стационаре, существует также четыре модифицированных шкалы:

– GRACE 1.0, оценивающая риск смерти в стационаре;

- GRACE 1.0, оценивающая риск смерти через 6 месяцев;
- GRACE 1.0, оценивающая комбинированный риск смерти или ИМ через 6 месяцев;
- GRACE 2.0, оценивающая риск смерти через 6 месяцев.

Недавнее крупное международное многоцентровое исследование [23], включившее современную популяцию больных ОКСбпST, продемонстрировало, что, использование шкал GRACE, отличных от исходной версии калькулятора, приводит к существенным различиям в классификации предполагаемого риска при использовании тех же самых пороговых значений (т. е. ≤ 108 и > 140 баллов). В данном исследовании, кроме того, было показано, что способность алгоритма 0/1 час (в определении сердечного тропонина I высокочувствительным методом, ESC) идентифицировать пациентов с ИМ значительно превосходит любую оценку риска GRACE в отдельности. При этом комбинация данного алгоритма с оценкой риска GRACE >140 баллов повышает чувствительность в выявлении пациентов с ИМ, одновременно с этим приводя к значительному количеству ложноположительных результатов. В заключение авторы высказывают предположение о том, что предпочтительным подходом для определения группы больных, получающих наибольшую пользу от раннего инвазивного лечения, может быть использование алгоритма ESC 0/1 час без оценки GRACE. Однако данный вывод нуждается в дополнительном подтверждении современными исследованиями.

1.6 Парадокс «риск-лечение»

Ограничения доказательной базы, недостаточное внедрение механизма стратификации риска и сохранение множества спорных аспектов в принятии клинических решений служат основой возникновения определенных «парадоксов» ОКСбпST. Как правило, под этим понятием подразумевается наиболее известный и обсуждаемый в литературе парадокс «риск-лечение». Основной его сутью можно считать несоответствие объективно рассчитанного

риска неблагоприятных ишемических событий применяемым подходам в лечении [41, 94], включая ситуации полного отказа от инвазивного лечения в группах больных с предполагаемой наибольшей пользой от потенциального вмешательства [95]. Многими авторами высказывается мнение о том, что замедленные темпы снижения летальности, ухудшение отдаленных исходов заболевания, а также недостаточно успешное внедрение исследовательских разработок в клиническую практику могут быть обусловлены именно ПРЛ [22, 84].

Данный парадокс возникает по причине сразу нескольких факторов: субъективность при расчёте степени индивидуального риска, наличие ситуаций, в рамках которых первичная оценка возможного неблагоприятного исхода изначально не осуществляется, либо проводится неточно, а также несвоевременное применение дополнительных возможностей диагностики. При этом иные, более точные, причины развития данного парадокса, включая объективное состояние пациента, ранее изучены не были. В проанализированном объеме литературных данных среди больных ОКСбпСТ ПРЛ упоминается нередко, преимущественно в виде констатации факта реализации стратегий лечения, когда пациенты с низким, но не с высоким риском чаще подвергаются инвазивному лечению и более агрессивной фармакотерапии [94]. При этом игнорирование факторов, объективно повышающих вероятность неблагоприятного ишемического события, приводит к тому, что пациенты высокого / очень высокого риска недополучают должный объем диагностики и лечения.

Например, данные немецкого реестра, включившего 1549 пациентов, поступавших в отделения «боли в груди», документально подтвердили существенный пробел в лечении у лиц с повышенным риском. В этом исследовании пациенты с более высоким риском реже получали раннюю инвазивную стратегию лечения и реваскуляризацию миокарда, несмотря на ожидаемую большую пользу. Как следствие, у пациентов с высоким риском,

не подвергшихся ранней инвазивной стратегии, была выше госпитальная и четырехмесячная летальность [96].

В исследовании Haghbayan H. с соавторами [84] отмечено, что такой параметр, как острая СН, определенно скомпрометированная ОКСбпСТ, часто не принимается во внимание и, соответственно, не влияет на повышение категории риска у отдельных больных.

Результаты эстонского исследования Saar A. с соавторами [97] продемонстрировали, что в группе больных ИМбпСТ высокого риска (определяемого по шкале GRACE) лишь 23% пациентов получили рекомендованное лечение в стационаре, что было связано с худшими отдаленными исходами (2,4 года наблюдения).

В канадских регистрах ОКС также обнаружено, что пациенты с низким риском имеют почти в три раза более высокие шансы на проведение иКАГ, чем больные из группы высокого риска [98].

Данные регистра FORCE-ACS [27] были проанализированы с целью оценки существования ПРЛ в современной когорте пациентов с ОКС и его возможной связи с годовой летальностью. Всего в регистр было включено 2524 пациента в период с января 2015 по июнь 2018 г. По шкале GRACE 46,9% пациентов относились к группе низкого риска, 37,6% – к группе умеренного риска и 15,5% – к группе высокого риска. В целом, только половина больных (49,8%) получили объем фармакоинвазивного лечения, рекомендуемый действующими руководствами. иКАГ была выполнена у 93,9% пациентов, однако в группе высокого риска вероятность проведения иКАГ была статистически значимо ниже. Как результат, среди пациентов, которым был оказан оптимальный объем лечения, наблюдалась более низкая годовая летальность по сравнению с группой ПРЛ (5,7% против 15,6% в группе высокого риска).

Согласно результатам другого регистра, осуществленного на базе сосудистых центров Китая, инвазивное лечение в группе ИМбпСТ (пациенты высокого / очень высокого риска) осуществлялось реже или несвоевременно,

что, в свою очередь, повышало вероятность развития внутрибольничных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий – major adverse cardiovascular events (MACE) (сочетание смерти от всех причин, повторного ИМ и ОНМК) [85].

Современные российские регистры ОКС и острого ИМ также акцентируют внимание на присутствии ПРЛ в группе больных ОКСбпST, отмечая его отрицательное влияние на исходы заболевания с учетом недостаточного осуществления инвазивного лечения либо некорректных сроков его проведения в стационаре [50]. На основании опыта российских РСЦ были выявлены ситуации, в рамках которых инвазивная стратегия не предпринималась (вне зависимости от степени риска), либо не была закончена реваскуляризацией, а ограничивалась только диагностической манипуляцией. Причины таких подходов были следующие: трехсосудистое поражение коронарного русла (23,5%), ИМБОКА (8,6%), стенозы КА 50-60% (7,2%), хроническая болезнь почек (ХБП) (5,0%), анемия (2,7%), синдром «хрупкости» (3,2%), отказ пациента от проведения иКАГ (2,3%), тяжесть состояния (1,3%), ОНМК на момент поступления (0,45%), технические ограничения – нутритивный статус пациента (0,45%) [87].

Действующие клинические рекомендации отмечают факт распространенности ПРЛ в когорте ОКСбпST, и считается, что его потенциальное устранение выступает в роли инструмента, способного изменить течение и исходы основных нозологий в рамках ОКСбпST в реальной клинической практике [75]. В то же время, ряд предыдущих исследований не выявил отрицательного влияния ПРЛ на исходы больных ОКСбпST. Так, данные проспективного регистра, проанализированные Badings E. и соавторами [28], продемонстрировали, что на практике действительно существует значимый разрыв между рекомендуемыми сроками инвазивного лечения и их реальным соблюдением: только 42,3% пациентов высокого риска подверглись ранней инвазивной стратегии лечения. Однако при изучении исходов заболевания после применения поправки на

вмешивающиеся факторы не было выявлено разницы в частоте наступления летального исхода через 30 дней и 1 год в группах раннего и отложенного лечения. Стоит отметить, что пациенты в группе исключительно консервативного лечения имели наиболее неблагоприятные исходы заболевания. Консервативную тактику ведения в целом можно приравнять к ситуациям ПРЛ, так как больные ОКСбпСТ высокого риска в этом случае так или иначе не получают должный объем [74, 75, 99] инвазивного обследования и лечения.

Примечательно, что описанные исследования, касающиеся изучения ПРЛ на практике, как правило, затрагивали либо общую когорту больных ОКСбпСТ, либо изолированно группу больных высокого риска. Пациенты с очень высоким риском неблагоприятных ишемических событий в контексте присутствия ПРЛ и его предполагаемого отрицательного влияния на течение и исходы заболевания селективно изучены недостаточно. В одном из недавних исследований Luri L. с соавторами [100] проведена оценка влияния экстренной иКАГ на исходы больных ИМбпСТ очень высокого риска. В целом авторы отмечают недостаточное следование клиническим рекомендациям: из 156 пациентов очень высокого риска только 6,4% подверглись экстренному вмешательству в соответствии с современными руководствами. При этом частота МАСЕ в течение 30 дней была неожиданно выше в группе пациентов со своевременной иКАГ (первые 2 часа). Через 1 год летальность была сопоставима с группой больных, которым осуществлялась отсроченная иКАГ (позже 24 часов). Пациенты в группе немедленной иКАГ имели больше случаев желудочковых аритмий по сравнению с группой позднего вмешательства (4 (11%) и 0 соответственно; $p < 0,04$). Таким образом, примечательно, что низкая частота выполнения экстренной иКАГ в данном исследовании не привела к ухудшению госпитальных и отдаленных исходов заболевания.

В пользу неоднозначного влияния ПРЛ на исходы больных ОКСбпСТ также может свидетельствовать такой аспект, как выявляемая на практике

недостаточная польза различных вариантов инвазивных стратегий лечения. В течение последних лет публикации акцентируют внимание на том, что, несмотря на активное внедрение инвазивного лечения в повседневную клиническую практику, показатели госпитальной [87] и отдаленной [46] летальностей остаются высокими.

В частности, результаты инициированного в 2015 году австралийского исследования AGRIS [101] показали, что рутинное использование шкалы GRACE в качестве основного инструмента стратификации риска влияло исключительно на принятие решения в пользу применения ранней инвазивной стратегии лечения. Тем не менее, на иные аспекты ведения больных, в том числе на объем лекарственной терапии, влияния не было обнаружено. И, что представляется наиболее важным, рутинное использование GRACE не снижало 12-месячную летальность и не влияло на развитие рецидива ИМ. Таким образом, применение калькулятора GRACE повышало вероятность использования инвазивного лечения, однако это, в свою очередь, не влияло на улучшение исходов заболевания и повторные ишемические события.

Неоднозначное влияние ПРЛ на исходы заболевания, а также неабсолютная эффективность стратегий инвазивного лечения в контексте улучшения исходов заболевания могут быть, в свою очередь, обусловлены различиями в выявляемом состоянии коронарного русла. Важно, что в крупных мировых исследованиях и метаанализах изучение эффективности инвазивного лечения при ОКСбпСТ в зависимости от времени вмешательства имеет существенную особенность: анализируется, как правило, факт проведения иКАГ в различные сроки госпитализации, в то время как стоит учитывать, что не у всех пациентов иКАГ завершается одномоментным эндоваскулярным вмешательством [71, 87, 102, 103]. Таким образом, по мере завершения иКАГ диагностической процедурой, пациенты, прошедшие данное исследование в идентичные сроки, могут иметь неодинаковый прогноз с учетом состояния коронарного русла и причин, по которым эндоваскулярное лечение не выполнено. К примеру, сравнение госпитальных исходов

заболевания и прогноза у двух больных, подвергнутых срочной иКАГ, но один из которых имеет тяжелое МП коронарного русла, а другой – отсутствие атеросклероза КА, представляется неинформативным. Кроме того, неодинаковый прогноз могут иметь пациенты с МП коронарного русла, получившие неполную реваскуляризацию, так как известно, что верификация ИСКА в данных условиях зачастую затруднена [104], а рекомендуемые методики внутрисосудистой визуализации [105] недостаточно внедрены в рутинную практику. Соответственно, в ряде случаев необходимая реперфузия не достигается, несмотря на проведенное ЧКВ.

Кроме того, при изучении влияния ПРЛ на исходы заболевания в отдельных группах риска с целью стратификации вероятности развития неблагоприятных ишемических событий использовался, главным образом, калькулятор GRACE как инструмент шкальной оценки степени риска [27, 97]. При этом иные характеристики больных, обозначенные современными руководствами и объективно повышающие риск (например, динамические изменения комплекса ST-T), преимущественно не учитывались.

Таким образом, несмотря на частое упоминание в литературе и доказанное присутствие ПРЛ среди пациентов с ОКСбпСТ, его истинная распространенность неизвестна, а также не изучены его основные типы и детальные причины [106]. В соответствии с данными исследований, приведенных выше, влияние ПРЛ на исходы и прогноз неоднозначно, что требует его более детального изучения в реальной клинической практике, в том числе, селективно в каждой из групп риска неблагоприятных ишемических событий с учетом каждого критерия, утвержденного действующими руководствами.

1.7 Неочевидные аспекты лечения больных очень высокого риска неблагоприятных ишемических событий

В повседневной практике принятие оптимальных клинических решений наиболее трудно реализуется в группе пациентов очень высокого риска

неблагоприятных ишемических событий, уже на этапе госпитального периода характеризующихся более неблагоприятным течением заболевания. Уязвимость данной группы обусловлена большой долей лиц пожилого возраста, значимым уровнем коморбидности [100] и, как уже было отмечено выше, несовершенной доказательной базой в отношении рекомендуемой экстренной инвазивной стратегии лечения (уровень доказательности IC) [74], что связано с недостаточным включением таких пациентов в предыдущие РКИ [9].

Известные критерии группы пациентов с ОКСбпST очень высокого риска, длительное время утвержденные клиническими руководствами, призваны отражать критическую ишемию миокарда, что делает немедленное инвазивное вмешательство в данной группе наиболее оправданным аналогично ведению больных ИМспST. В то же время, стоит признать, что данные критерии достаточно неспецифичны и наличие декомпенсированных сопутствующих состояний или коморбидный фон могут влиять на появление того или иного признака очень высокого риска. Например, гемодинамическая нестабильность, которая может выступать под маской ОКСбпST, на самом деле отражая иную патологию, в том числе, инфекционные заболевания, как наиболее распространенные, и проявления септического шока. При этом необходимость осуществления в данной группе больных инвазивного лечения в наиболее ранние сроки потенциально несет риски одномоментных периоперационных осложнений. Безусловно, по мере совершенствования метода иКАГ вероятность таких рисков в настоящее время снизилась, однако полностью исключить их развитие невозможно, учитывая характер вмешательства [26]. С другой стороны, следует учитывать, что диагностическая экстренная иКАГ обеспечивает возможность исключения острой коронарной недостаточности в самые ранние сроки, что актуально в условиях, когда выявленные критерии очень высокого риска обусловлены иными состояниями в рамках известной коморбидности. Однако при этом потенцируется задержка дифференциальной диагностики иных (кардиальных

и внекардиальных) патологий, которые могут имитировать критерии очень высокого риска. И, таким образом, пациенты первоначально получают установленные объемы фармакоинвазивного лечения в рамках ОКСбпST, а дифференциальная диагностика иных острых патологий и стабилизация состояния, как правило, откладывается на период после исключения критической ишемии миокарда [107].

В последние годы специалистами в области лечения ОКСбпST все чаще поднимается вопрос необходимости экстренного вмешательства в группе больных очень высокого риска. Ряд исследователей высказывают мнение о том, что в некоторых случаях в данной группе будет оправдано более позднее вмешательство [108]. В том числе, рекомендуемый подход к лечению может быть пересмотрен с учетом необходимости своевременного проведения дифференциальной диагностики, например, в случаях боли в грудной клетке, рефрактерной к медикаментозному лечению, но в отсутствие дополнительных критериев, потенциально свидетельствующих о критической ишемии миокарда. Существует мнение о том, что в случае развития острой СН в рамках ИМбпST большинству пациентов пойдет на пользу в первую очередь купирование данного осложнения и стабилизация состояния [108].

Последними рекомендациями также пересмотрен вопрос необходимости экстренного вмешательства у пациентов, перенесших остановку сердечной деятельности на догоспитальном этапе (ДГЭ). У гемодинамически стабильных пациентов с ОКСбпST после успешной реанимации по поводу внезапной остановки кровообращения рутинная немедленная иКАГ не рекомендуется [74, 75], так как современные исследования не подтверждают пользу от проведения экстренного или раннего инвазивного вмешательства в случаях произошедшего кардиального ареста на ДГЭ [109–114].

С учетом обозначенных аспектов, связанных со стратегиями инвазивного лечения в группе очень высокого риска, остается необходимым изучение истинного влияния различного времени инвазивного вмешательства, а также ПРЛ на исходы заболевания у данных пациентов. Актуален поиск

возможных способов модификации существующих критериев, свидетельствующих о критической ишемии миокарда, и выявление пациентов, в перспективе получающих наибольшую пользу от экстренной инвазивной стратегии лечения.

Например, ранее были предприняты попытки продемонстрировать, что ПИМ, отражающая полную окклюзию или критическую субокклюзию КА, может выступать дополнительным инструментом в принятии решения о проведении экстренного инвазивного лечения пациентов с ОКС. По данным Tousek P. с соавторами [115] для определения ОКС в сочетании с ПИМ было предложено использовать комбинацию рецидивирующей боли в грудной клетке и/или одышки в сочетании хотя бы с одним из следующих критериев: преходящая элевация или стойкая депрессия сегмента ST, остро возникшая блокада правой или левой ножки пучка Гиса, кардиогенный шок или гемодинамическая нестабильность, жизнеугрожающие аритмии, острая СН (Killip II–III). Было установлено, что в группе больных с признаками ПИМ частота основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в стационаре была выше (9,8% против 5,5%, $p = 0,005$), особенно в случаях отсутствия возможности проведения иКАГ (13,3% против 8,2%, $p = 0,034$). Однако в данное исследование были включены пациенты как с ОКСбпST, так и больные ОКСспST, что могло исказить реальную пользу немедленного вмешательства. Таким образом, селективно для пациентов с ОКСбпST ПИМ не была проанализирована в отношении влияния на исход заболевания и необходимости осуществления экстренной инвазивной стратегии лечения.

1.8 ОКСбпST в условиях многососудистого поражения коронарного русла

Важным вопросом, влияющим на исходы при ОКСбпST, остается выбор оптимальной тактики ведения пациентов с МП коронарного русла. Среди пациентов с ОКСбпST предполагаемый процент однососудистого поражения составляет около 20–40%, в то время как МП КА встречается примерно в 40–60% случаев [29]. Сложность заключается в отсутствии единого

консенсуса относительно оптимальной стратегии лечения (одномоментность / поэтапность реваскуляризации, ее сроки, а также выбор между ЧКВ и КШ).

Известно, что в настоящее время по-прежнему отсутствуют РКИ, сравнивающие эффективность ЧКВ и КШ у пациентов с ОКСбпST [30, 31]. Имеющиеся данные, раскрывающие долгосрочную эффективность ЧКВ и КШ в данной когорте больных, ограничены. Большинство крупных исследований, таких как EXCEL [116], NOBLE [117], FREEDOM [118] и BEST [119], либо включали недостаточно, либо вовсе исключали пациентов с ОКСбпST, как это было показано в исследовании SYNTAX [120].

Традиционно КШ было предпочтительным методом реваскуляризации у пациентов с МП, в то время как ЧКВ применялось в основном для пациентов с поражением единственной КА. Однако по мере развития оборудования и усовершенствования методов ЧКВ наблюдалось снижение рисков осложнений, в связи с чем эти устоявшиеся рекомендации были поставлены под сомнение [80]. За прошедшие годы внедрение ЧКВ способствовало существенному снижению риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при ИМбпST [21]. Тем не менее, КШ остается важным методом лечения пациентов с ОКСбпST, особенно тех, у кого имеется значимый стеноз ствола левой КА, тяжелое МП или анатомия коронарного русла, не подходящая для ЧКВ [121].

Известно, что ЧКВ имеет определенные преимущества в виде быстрого достижения реваскуляризации, не затяжного восстановительного периода, более ранней выписки из стационара. КШ представляет высокоинвазивный метод лечения, однако позволяет одномоментно достичь полную реваскуляризацию миокарда и, следовательно, может обеспечить меньшую потребность в повторных вмешательствах, а также способствует дополнительной «хирургической коллатерализации», обеспечивая проксимальную и дистальную защиту КА [122]. Каждый из представленных методов имеет известные ограничения: проведение КШ в условиях коморбидности или ПИМ значительно повышает хирургические риски, в то

время как ЧКВ может быть ассоциировано с возможностью тромбоза или рестеноза стентов, недостижением одномоментной полной реваскуляризации и потребностью в повторных коронарных вмешательствах [123].

Ряду пациентов с МП коронарного русла и ОКСбпСТ индивидуально применяется только консервативная терапия без инвазивного вмешательства. Сравнение возможных тактик (ЧКВ, КШ, консервативное лечение) между собой проводилось преимущественно в ретроспективных исследованиях, основанных на более ранних данных (главным образом до 2014 г.), где были также получены неоднозначные результаты по выбору наиболее оптимальной стратегии [29, 31, 124–126]. Стоит отметить, что в анализируемых группах пациентов абсолютное большинство были подвергнуты ЧКВ; КШ и медикаментозное ведение были осуществлены у гораздо меньшего числа больных. Так, в исследовании Desperak P. с соавторами [31] был сделан вывод о том, что из трех возможных стратегий только консервативное лечение было связано с неблагоприятным прогнозом в сравнении с любым из методов реваскуляризации. При этом при сопоставлении данных ЧКВ ИСКА было независимым предиктором благоприятного долгосрочного прогноза со снижением 24-месячной летальности на 63%. Отдаленные результаты были схожими в группах ЧКВ и КШ, но в период госпитального наблюдения отмечалась более высокая частота перипроцедурных осложнений в группе ЧКВ.

В ретроспективных регистрах, где проводилось прямое сравнение результатов ЧКВ и КШ у пациентов с ОКСбпСТ (на госпитальных и отдаленных этапах), однозначных преимуществ того или иного метода реваскуляризации продемонстрировано не было. Несмотря на это, по результатам исследований все же прослеживается определенная закономерность, связанная с более высокими рисками госпитальной летальности при КШ, чем при ЧКВ, однако отдаленные исходы заболевания достоверно лучше в группах хирургической реваскуляризации, в том числе, благодаря отсутствию потребности в повторных вмешательствах [123]. Так,

например, в израильском обсервационном исследовании [125] сравнились краткосрочные и долгосрочные исходы 5112 пациентов, госпитализированных с ОКСбпСТ и перенесших реваскуляризацию методом КШ (15%, $n = 785$) или ЧКВ (85%, $n = 4327$). Для исключения влияния вмешивающихся факторов (конфаундеров) на результаты исследования применялся метод псевдорандомизации 1:1 (Propensity Score Matching), в результате чего в каждую из групп было включено по 447 больных. В результате 30-дневная и однолетняя летальность в группах не различались, однако в более отдаленном периоде (10 лет) в группе КШ летальность была достоверно ниже (20,4% ($n = 91$) против 28,4% ($n = 127$) в группе ЧКВ, $p = 0,006$). Многопараметрический анализ показал, что КШ было независимо связано со снижением риска 10-летней летальности на 65% ($p < 0,001$). Интересно, что такое долгосрочное преимущество наблюдалось только у лиц мужского пола ($p < 0,001$), тогда как среди пациентов женского пола различий не выявлено ($p = 0,91$).

Схожие результаты получены в американском исследовании Nuckaby L.V. с соавторами [127], в котором сравнивались методы реваскуляризации в условиях ИМбпСТ и МП коронарного русла (2001 пациент, из которых 1480 (74,0%) подверглись КШ и 521 (26%) – ЧКВ): КШ ассоциировалось с улучшением выживаемости в течение 1 года (92,0 против 81,8%, $p < 0,001$) и 5 лет (80,7 против 63,3%, $p < 0,001$). Кроме того, в группе КШ частота повторных госпитализаций, ИМ и необходимости последующей реваскуляризации также были достоверно ниже ($p < 0,001$).

Обобщенный мета-анализ, в рамках которого были изучены долгосрочные (7,5 лет) исходы лечения больных ОКСбпСТ и трехсосудистым поражением, показал, что именно у пациентов группы КШ в отдаленном периоде наблюдалась более низкая частота ИМ, незапланированной повторной реваскуляризации, серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, но, при этом, более высокая частота ОНМК (в сравнении с ЧКВ) [29].

Одно из наиболее крупных недавних наблюдательных исследований, проведенное на основании шведского регистра SWEDENHEART, также сравнило преимущества каждого из методов реваскуляризации [121]. В исследование были включены 57097 пациентов с ИМбпST, которым была проведена реваскуляризация в объеме ЧКВ (42190 больных; 73,9%) или КШ (14907 больных; 26,1%) в период с января 2005 года по июнь 2022 года. Согласно основным полученным результатам, был сделан вывод о том, что КШ связано с более низкими рисками летальности, ИМ, повторной реваскуляризации и СН по сравнению с ЧКВ. Однако преимущества КШ существенно снижались, если ожидаемая продолжительность жизни составляла менее 5 лет.

В то же время существуют данные регистровых исследований, демонстрирующие большую пользу ЧКВ при ОКСбпST с поправкой на время осуществления реваскуляризации. Так, согласно Milestone Registry (проспективный регистр, включивший 4566 пациентов с ОКСбпST и МП коронарного русла) [124], немедленное ЧКВ связано с более высокими показателями трехлетней выживаемости по сравнению с хирургической реваскуляризацией (87,5% против 82,8%, $p < 0,01$), особенно в подгруппах с высоким риском неблагоприятных ишемических событий.

Широкую дискуссию по-прежнему вызывают открытые вопросы, касающиеся этапности, полноты и сроков оптимальной эндоваскулярной реваскуляризации миокарда в рамках МП при ОКСбпST [128–132]. В нескольких РКИ, в которых сравнивались одномоментное ЧКВ ИСКА и полная эндоваскулярная реваскуляризация у пациентов с МП и ОКСбпST, не было продемонстрировано абсолютных преимуществ многососудистого вмешательства. Так, в исследовании Li T. с соавторами [130] было показано, что многососудистое стентирование не превосходит ЧКВ ИСКА с точки зрения частоты развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий через 2 года, включая смерть от всех причин, ИМ, незапланированную повторную реваскуляризацию или ОНМК у

пациентов с ОКСбпСТ. Схожие результаты получены в исследовании Jang J. S. et al. [33] с поправкой на то, что одномоментное многососудистое ЧКВ закономерно снижает частоту повторных реваскуляризаций без других дополнительных преимуществ перед ЧКВ единственной ИСКА. Qiao Y. С соавторами [128] пришли к выводу, что многососудистое ЧКВ может быть безопасным вариантом ведения пациентов с ОКСбпСТ с поражением нескольких КА в связи с продемонстрированными благоприятными долгосрочными исходами данного способа лечения. В португальском ретроспективном анализе [104], а также в американском исследовании Siebert V.R. и соавторов [131] многососудистое ЧКВ было ассоциировано с более низкой частотой повторного ИМ и меньшей потребностью в дальнейшем эндоваскулярном лечении без дополнительного положительного влияния на исходы заболевания.

При этом стоит отметить, что за последние годы появляется все больше данных о том, что одномоментная полная реваскуляризация (ЧКВ) превосходит этапную реваскуляризацию миокарда (ЧКВ ИСКА – ЧКВ). Опубликованные в течение последнего года мета-анализы поддерживают выбор полной эндоваскулярной реваскуляризации в сравнении с частичным вмешательством на ИСКА [133, 134].

Согласно руководствам ESC (2023г), у пациентов с ОКСбпСТ и МП коронарного русла следует стремиться к полной реваскуляризации миокарда, предпочтительно в индексную госпитализацию [74]. Однако данная рекомендация основана исключительно на наблюдательных исследованиях и метаанализах нерандомизированных исследований с уровнем доказательности IIaC. Известно, что при выборе оптимальной стратегии реваскуляризации необходимо учитывать клиническое состояние больного, продолжение или отсутствие ишемии миокарда, сложность поражения коронарного русла [135], что, в свою очередь, также будет влиять на сроки достижения оптимального кровотока в зависимости от выбранного способа вмешательства. Согласно действующим рекомендациям, для определения метода реваскуляризации в

ситуациях ОКСбпST + МП коронарного русла рекомендуется учитывать количество баллов по индексу SYNTAX и те же принципы, что используются у пациентов со стабильной ИБС [132, 136]. SYNTAX учитывает не только локализацию поражения, но и его вид (стеноз, окклюзия тромботическая или хроническая), тип кровоснабжения миокарда, протяженность стеноза, выраженность кальциноза артерий, их извитость и др. [137]. Для оценки операционного риска в кардиохирургии чаще всего применяют калькулятор EuroSCORE (I и II), однако его надежность сомнительна у пациентов пожилого и старческого возраста, где один только возраст позволяет отнести пациента к группе крайне высокого риска [138]. Окончательное принятие решения о тактике ведения пациента с МП коронарного русла в условиях ОКСбпST, как правило, возлагается на консилиум («Кардиокоманда») [31], что определяет субъективность решения в зависимости от состава консилиума, опыта входящих в него специалистов, а также практик, устоявшихся в том или ином учреждении. В совокупности это отражает неоднозначность подходов и эффективности лечения в различных сосудистых центрах, регионах и т. д.

Таким образом, несмотря на накопленный объем данных, на сегодняшний день вопрос преимуществ существующих методов реваскуляризации при ОКСбпST + МП остается открытым и требует систематизации. Низкая эффективность одномоментного частичного эндоваскулярного лечения в условиях ОКСбпST зачастую может быть обусловлена сложностью верной идентификации ИСКА. В связи с этим современным вызовом для клиницистов является внедрение в рутинную практику дополнительных высокотехнологичных методов внутрисосудистой визуализации с целью качественного выявления целевой артерии, что повысит эффективность инвазивной стратегии лечения и положительно повлияет на дальнейшую тактику ведения пациента и прогноз заболевания. Успешная верификация ИСКА позволит оптимизировать тактику этапного ЧКВ и КШ, а также взаимодействие применяемых методов реваскуляризации на практике.

Исключительно консервативное лечение в случаях ОКСбпST + МП, по всей видимости, способно принести пользу только ограниченному числу пациентов (преимущественно лицам пожилого возраста, имеющим коморбидный статус и / или синдром старческой астении).

1.9 Новейшие представления о глобальной смене парадигмы ОКС

В течение недавнего периода времени в мировой литературе было опубликовано несколько исследовательских работ, идентично обсуждающих необходимость и возможность глобальной смены парадигмы ОКСспST / ОКСбпST на концепцию ИМ с окклюдующим / неокклюдующим атеротромбозом КА [139–141]. Актуальность обусловлена тем, что в когорте пациентов с ОКСбпST существует значительная доля пациентов, у которых по результатам иКАГ выявляется полная острая окклюзия ИСКА, однако при этом по данным ЭКГ нет признаков типичного подъема сегмента ST. С точки зрения патофизиологического обоснования можно предположить, что в подобных ситуациях оправдана наиболее ранняя инвазивная стратегия, направленная на экстренное восстановление коронарного кровотока, аналогично ведению больных с острым ИМспST. Однако в настоящее время исследований, подтверждающих эффективность такого подхода, недостаточно, и строгие сроки вмешательства не определены [142].

В ретроспективном обзорном исследовании Meyers Н. с соавторами [143] из 467 пациентов с ОКС у 40% пациентов с установленной полной окклюзией КА не наблюдалось привычных критериев подъема сегмента ST по данным ЭКГ. При этом данные больные имели значительно более высокий шанс проведения несвоевременной иКАГ. В более раннем исследовании TRITON-TIMI 38 [144] среди пациентов с ОКС, у которых наблюдалась изолированная депрессия сегмента ST в передних грудных отведениях, более четверти (26,2%) имели окклюзию ИСКА (наиболее часто – огибающей артерии). Схожие результаты были получены в исследовании PARAGON-B [145], где было установлено, что 27% больных ОКСбпST имеют

окклюзирующее поражение КА, преимущественно кровоснабжающих нижнебоковую стенку миокарда. Kola M. с соавторами [141] отмечают, что пациенты с окклюзирующим ИМ имеют высокие шансы на задержку проведения иКАГ, однако их ангиографические данные и осложнения аналогичны ситуациям ИМ с типичным подъемом сегмента ST на ЭКГ.

С учетом обозначенных аспектов, авторами [139] обсуждается дополненный алгоритм, направленный на как можно более раннее распознавание пациентов с окклюзирующим ИМ в клинической практике. Видоизмененный подход включает как можно более раннюю оценку ЭКГ с таргетным поиском возможных признаков окклюзирующего поражения КА (типичный подъем сегмента ST либо его эквиваленты) [146], в том числе, с возможностью оценки серии ЭКГ в динамике. Клиницистам следует обращать пристальное внимание на наличие следующих электрокардиографических признаков, которые могут указывать на острую окклюзию КА: любая элевация сегмента ST ≥ 1 мм в отведениях V2–V4, что может быть проявлением как синдрома «ранней реполяризации», так и окклюзии передней нисходящей артерии (для более точной дифференциации ранее было предложено использовать формулу с четырьмя заданными переменными [147]); сверхострые зубцы T с едва заметным подъемом ST или без него [148], паттерн Де Винтера [149]; паттерн Аслангера [150,151]; синдром Велленса [152]; признак зубца N [153]; максимальная депрессия сегмента ST в отведениях V1–V4, представляющая реципрокные изменения от боковой стенки (отведения V7–V9) и отражающая задний окклюзионный ИМ [154]; искажение терминальной части комплекса QRS [155]; признак южноафриканского флага [156]; любая элевация сегмента ST в нижних отведениях в сочетании с депрессией ST в отведении aVL [157]; модифицированные критерии Смита-Сгарбоссы в случаях полной блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) [158] или ритма стимуляции [159]. Также к нередко встречающимся изменениям ЭКГ, символизирующим об окклюзии ствола левой коронарной артерии или МП коронарного русла, относится

подъем сегмента ST в отведениях aVR и/или V1 в сочетании с распространенной (6 и более отведений) депрессией сегмента ST [160, 161]. Наличие любого из указанных признаков требует немедленной реперфузии миокарда. Следует также отметить, что в настоящее время нет единого подхода к классификации паттернов ЭКГ, указывающих на окклюзирующий ИМ [162], и существующие клинические руководства трактуют их неодинаково, что затрудняет выбор наиболее оптимального подхода к лечению.

Дополнительное внимание в данном вопросе акцентируется на аспектах антиангинальной терапии, связанных с тем фактом, что опиоидное обезболивание скрывает ишемические симптомы, в связи с чем высказывается мнение о том, что применение морфина следует избегать до направления пациента в рентген-операционную. Одновременно с поиском признаков окклюзирующего ИМ важно оценить потенциальное наличие других причин боли в груди, особенно в случаях, когда симптомы не купируются антиангинальной терапией (например, диссекция аорты, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), острый миокардит) [139]. В результате предложенных мер ожидается, что усовершенствованный подход в виде концепции ИМ с окклюзирующим / неокклюзирующим поражением улучшит результаты лечения пациентов за счет оптимизации диагностической точности и повышения эффективности реперфузионных стратегий.

Таким образом несмотря на то, что парадигма ОКС_{сп}ST / ОКС_{бп}ST играет первостепенную роль инструмента, определяющего ключевые подходы к стратегиям реперфузии миокарда, она имеет существенные ограничения в решении сложных деталей ОКС. Незакрытые вопросы, связанные с оптимальным временем вмешательства при ОКС_{бп}ST, а также получаемые различия в эффективности инвазивных стратегий, основанных на сроках проведения иКАГ, могут быть обусловлены, в том числе, присутствием в исследованиях неочевидной группы больных с окклюзирующим ИМ, требующих индивидуального подхода к лечению. В настоящее время

сохраняется потребность в накоплении данных, отражающих клинические особенности, характер течения и исходы заболевания пациентов с ОКСбпST и острой окклюзией КА с целью определения наиболее эффективных стратегий лечения данной когорты больных.

1.10 Заключение

Таким образом, учитывая вышеперечисленные проблемы ведения пациентов с ОКСбпST, существующие в настоящее время, а также положение о том, что ИМбпST в структуре ОКС определяет одну из главных причин кардиоваскулярной смерти, целесообразно постоянно мониторировать ситуацию с выполнением основных принципов действующих клинических рекомендаций. В текущее время сохраняется потребность в накоплении клинического материала, который бы отражал эффективность различных стратегий лечения, а также поиск путей вероятной модернизации существующих подходов к ведению больных ОКСбпST.

Несмотря на предлагаемую новую концепцию ОКС, описанную выше, в настоящее время все еще нет доказательств, что изменение парадигмы приведет к улучшению исходов заболевания. Вероятно, что не все возможности усовершенствования подходов к лечению в существующей концепции ОКС на сегодняшний день исчерпаны, и ряд спорных вопросов содержит в себе ресурс для достижения благоприятных исходов заболевания. Настоящая работа призвана выявить и проанализировать некоторые наиболее актуальные барьеры в лечении ИМбпST и НС, исходя из данных реальной клинической практики РСЦ, а также предложить возможные варианты их устранения, тем самым продвинувшись на пути к разрешению сложившейся клинической ситуации.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Протокол исследования был одобрен Комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ, протокол № 235 от 23 ноября 2022 года. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие на обработку персональных данных. Таким образом, противоречия Хельсинской декларации отсутствуют.

Характер исследования: одноцентровое ретроспективное наблюдательное продольное когортное исследование.

Данное исследование носит наблюдательный характер, в связи с чем обязательная регистрация не требуется в соответствии с положениями, выдвинутыми ICMJE (International committee of medical journal editors).

2.1 Объект исследования

В настоящей работе объектом исследования являлись больные, госпитализированные в клинику НИИ кардиологии Томского НИМЦ с первичным диагнозом острый коронарный синдром без подъема сегмента ST за период 2019–2021 гг. ($n = 1200$).

Критерии включения:

1. Диагноз на момент поступления: ОКСбпST, т. е. остро возникшие клинические признаки или симптомы ишемии миокарда, когда на ЭКГ отсутствует стойкий (длительностью >20 мин) подъем сегмента ST как минимум в двух смежных отведениях и нет остро возникшей БЛНПГ.
2. Пациенты любого пола в возрасте ≥ 18 лет.
3. Подписанное при поступлении пациентом или его законным представителем согласие на обработку персональных данных.

Критерии невключения:

1. Больные, госпитализированные с диагнозом, отличным от ОКСбпST (ОКС со стойким подъемом сегмента ST, стабильная ИБС и др.);

2. Отсутствие клинических / диагностических данных, необходимых для проведения полноценной оценки состояния, рестратификации уровня риска неблагоприятных ишемических событий и изучения исходов заболевания, в том числе отдаленных;

3. Отсутствие подписанного при поступлении пациентом или его законным представителем согласия на обработку персональных данных.

Конечные точки (КТ) исследования:

Госпитальный период

Первичной КТ явился летальный исход в стационаре вследствие любых причин.

Вторичными КТ явились следующие события:

1) повышение категории риска в стационаре до высокого или очень высокого в соответствии с любым из утвержденных рекомендациями критериев;

2) рецидив ишемии миокарда в первые 24 часа госпитализации и/или позже первых суток.

Отдаленный период

Первичными КТ в отдаленном периоде (через 1 месяц, 1 и 3 года после индексной госпитализации) явились такие события, как острый ИМ, ОНМК, смерть от всех причин, повторная реваскуляризация миокарда.

Дополнительно оценено развитие комбинированной конечной точки (ККТ), включающей:

1) нефатальный ИМ;

2) нефатальное ОНМК;

3) общую летальность.

Критерии ИМбпST

Повышение и/или снижение концентрации сТн в крови, которое должно как минимум однократно превысить 99-й перцентиль верхней референсной границы у пациентов без исходного повышения уровня сТн в крови, либо его увеличение $> 20\%$ при исходно повышенном уровне сТн, если до этого он оставался стабильным (вариация $\leq 20\%$) или снижался, в сочетании с хотя бы одним критерием острой ишемии миокарда:

- симптомы ишемии миокарда;
- остро возникшие (или предположительно остро возникшие) ишемические изменения на ЭКГ, при этом на ЭКГ отсутствует стойкий (длительностью >20 мин) подъем сегмента ST как минимум в двух смежных отведениях и нет остро возникшей БЛНПГ;
- появление патологических зубцов Q на ЭКГ;
- подтверждение с помощью методов визуализации наличия новых участков миокарда с потерей жизнеспособности или нарушением локальной сократимости (НЛС), характерных для ишемической этиологии;
- выявление внутрикоронарного тромбоза при иКАГ или на аутопсии.

Критерии нестабильной стенокардии

Недавно возникшая или утяжелившаяся стенокардия, когда тяжесть и продолжительность ишемии недостаточны для развития некроза кардиомиоцитов:

- затяжной (более 20 минут) ангинозный приступ в покое;
- впервые возникшая стенокардия – появление стенокардии в предшествующие 28 суток, тяжесть которой соответствует как минимум II функциональному классу (ФК) по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества;
- прогрессирующая стенокардия (стенокардия crescendo) – острое утяжеление ранее стабильной стенокардии в предшествующие 28 суток с

появлением характеристик, присущих как минимум III ФК по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества;

– постинфарктная стенокардия – стенокардия, возникшая в первые 2 недели после перенесенного ИМ.

Критерии многососудистого поражения коронарного русла

Стенозы двух и более основных эпикардальных артерий и/или их крупных ветвей ($\geq 2,5$ мм) $\geq 70\%$ и/или стеноз ствола левой коронарной артерии $\geq 50\%$.

Критерии продолжающейся (рецидивирующей) ишемии миокарда

Рецидивирующая / рефрактерная боль за грудиной и/или одышка¹, продолжающиеся, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, в сочетании с хотя бы одним из следующих признаков²:

– повторяющиеся динамические изменения комплекса ST-T на ЭКГ: преходящая элевация или депрессия сегмента ST как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ ($\geq 0,2$ мВ для элевации сегмента ST в отведениях V2, V3, в противном случае отклонение ST $\geq 0,1$ мВ) либо динамические изменения зубца T;

- кардиогенный шок или гемодинамическая нестабильность;
- жизнеугрожающие аритмии;
- клинические признаки острой СН (Killip II–III).

¹ В случаях наличия у пациента одышки как единственного клинического симптома на фоне острой СН и/или кардиогенного шока (в отсутствие болевого синдрома в грудной клетке) с целью верификации признаков ПИМ дополнительно учитывались динамические ишемические изменения комплекса ST-T на ЭКГ.

² Механических осложнений ИМ среди включенных в исследование пациентов очень высокого риска зафиксировано не было, в связи с чем данный признак не входил в комбинацию критериев, определяющих ПИМ.

Критерии контраст-индуцированной нефропатии

Повышение сывороточного креатинина на $\geq 26,5$ мкмоль/л от исходного уровня в течение 48 ч после проведения иКАГ **или** повышение сывороточного креатинина в 1,5 раза в течение 48 ч после проведения иКАГ по сравнению с известным исходным уровнем.

Определения способов реваскуляризации миокарда при МП коронарного русла

а) *Одномоментная частичная эндоваскулярная реваскуляризация миокарда* определяется как вмешательство, выполняемое только на ИСКА, идентифицируемой с помощью данных ЭКГ, эхокардиографии (ЭхоКГ), а также ангиографически без проведения повторных вмешательств.

б) *Одномоментная многососудистая (полная) эндоваскулярная реваскуляризация миокарда* определяется как многососудистое вмешательство, выполняемое в рамках одной процедуры иКАГ с осуществлением ЧКВ ИСКА, а также ЧКВ других (неинфарктсвязанных) КА без проведения повторных вмешательств.

в) *Одномоментная многососудистая (полная) хирургическая реваскуляризация миокарда* определяется как проведение операции КШ без предварительного восстановления кровотока в ИСКА методом ЧКВ.

г) *Поэтапная реваскуляризация миокарда* определяется как совокупность вмешательств, выполняемых в различное время в виде первоначального проведения ЧКВ ИСКА с последующим восстановлением кровотока в бассейне других (неинфарктсвязанных) КА посредством эндоваскулярного (ЧКВ ИСКА – ЧКВ) либо хирургического (ЧКВ ИСКА – КШ) вмешательства.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клинические методы исследования

Для анализа и хранения клинической информации создана электронная база данных в виде персонифицированной сводной таблицы с использованием программы Excel 2010 (свидетельство о государственной регистрации № 2023622190 от 03.07.2023 г.).

Каждому пациенту был присвоен индивидуальный номер в сформированной базе данных. Перечень анализируемых параметров включал:

1) ФИО; пол; номер истории болезни; дата рождения; возраст; дата поступления в стационар; количество проведенных койко-дней; дата выписки / смерти; индекс массы тела (ИМТ); оценка по шкале GRACE, CRUSADE; сопутствующие заболевания, их стаж, признаки декомпенсации на момент поступления; индекс коморбидности Чарлсона; курение, отягощенный наследственный анамнез; диагноз в первые сутки от поступления;

2) сведения о настоящем случае ОКСбпСТ (время возникновения первых симптомов / ухудшения состояния; данные объективного осмотра, гемодинамические параметры на момент госпитализации); клинические признаки и симптомы на момент поступления и в первые 24 часа;

3) порядок поступления в стационар, объем оказанной помощи на догоспитальном этапе;

4) данные лабораторных исследований при поступлении и в первые 24 часа госпитализации, включая маркеры некроза миокарда;

5) результаты инструментальных методов исследования (ЭКГ на момент поступления и в первые 24 часа, данные ЭхоКГ); данные иКАГ и ЧКВ (выявленные стенозы КА, количество реваскуляризированных сосудов, количество и характеристика установленных стентов, индекс SYNTAX, полнота реваскуляризации миокарда); в случае проведения КШ – дата операции, характеристика шунтов. Данные о возможных осложнениях иКАГ / ЧКВ / КШ;

6) заключительный клинический диагноз;

7) критерии различных категорий риска неблагоприятных ишемических событий на момент поступления в стационар. Выбранная стратегия лечения, в

случае проведения иКАГ – сроки ее осуществления. Данные о ПРЛ: распространённость, тип, причина. Признаки продолжающейся ишемии миокарда на момент поступления в стационар и в течение госпитализации;

8) объем лекарственной терапии в период госпитализации и назначенный на амбулаторный этап;

9) клинические исходы в период стационарного лечения; клинические исходы через 1 месяц, 1 и 3 года после индексной госпитализации, включая крупные неблагоприятные сердечно-сосудистые события, а также повторную реваскуляризацию миокарда.

Общее количество анализируемых параметров для каждого пациента, включенного в исследование: 360.

На основании данных историй болезни для каждого включенного в исследование пациента проводилась рестратификация уровня риска неблагоприятных ишемических событий независимо от выбранной в ходе дальнейшей госпитализации инвазивной стратегии лечения: для группы очень высокого риска – на момент поступления в стационар; для групп высокого и низкого риска – в течение первых часов госпитализации в ходе получения сведений о динамике уровня сердечного тропонина I, определенного высокочувствительным методом (вч-сТн). С целью определения группы риска были использованы критерии, рекомендованные ESC (2023 г.) [74] и РКО (2024 г.) [75]. Для определения группы риска учитывалось наличие хотя бы одного из принятых критериев:

– Очень высокий риск:

- 1) нестабильность гемодинамики или кардиогенный шок;
- 2) продолжающаяся или повторяющаяся боль в грудной клетке, рефрактерная к медикаментозному лечению;
- 3) угрожающие жизни аритмии или остановка кровообращения;
- 4) механические осложнения ИМ;
- 5) острая СН (Killip II–III);

б) повторяющиеся динамические смещения сегмента ST или изменения зубца Т по данным ЭКГ.

– Высокий риск:

1) подтвержденный ИМбпST (подъем или снижение концентрации вч-сТн в сыворотке крови в сочетании с признаками острой ишемии миокарда);

2) динамические смещения сегмента ST или изменения зубца Т по данным ЭКГ;

3) сумма баллов по шкале GRACE >140 (>3%).

– Низкий риск: отсутствие всех вышеуказанных критериев.

На протяжении госпитального периода в случае появления критериев очень высокого или высокого риска, отсутствовавших при поступлении, риск неблагоприятных ишемических событий переоценивался с указанием данного факта в базе данных.

Рестратификация пациентов по группам риска проводилась по данным историй болезни на момент поступления в стационар независимо от выбранной в ходе дальнейшей госпитализации инвазивной стратегии лечения. ПРЛ был определен как любые ситуации, когда уровень риска неблагоприятных ишемических событий не соответствовал рекомендуемому типу инвазивной стратегии лечения (рисунок 1).

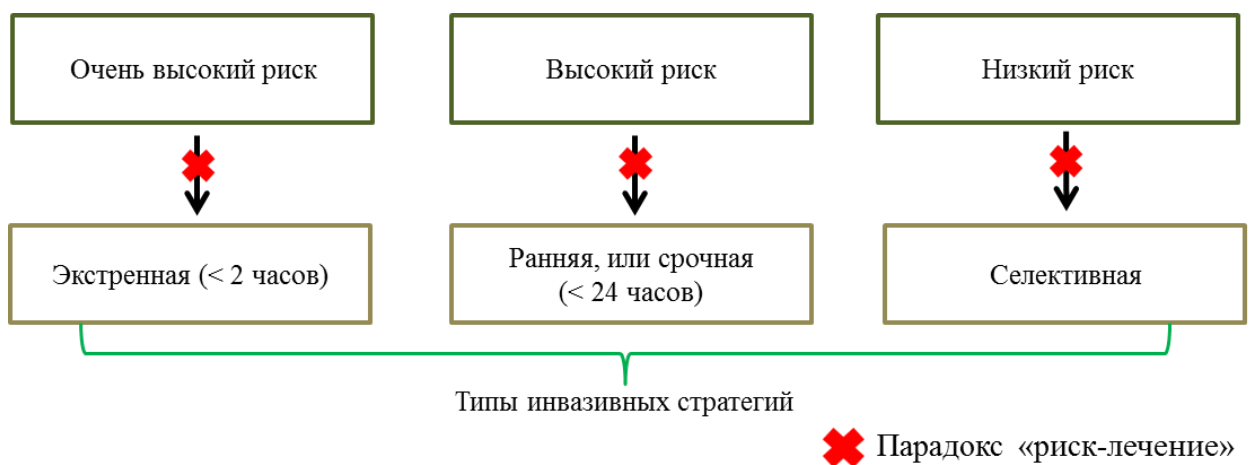


Рисунок 1 – Ситуации, определяемые как парадокс «риск-лечение» в реальной клинической практике

Тип инвазивной стратегии (экстренная, срочная) определялся временем от момента постановки первичного диагноза ОКСбпST до проведения иКАГ (катетеризации периферической артерии) независимо от последующей стратегии реваскуляризации миокарда (ЧКВ или КШ) при наличии соответствующих показаний. Селективная инвазивная стратегия предполагала динамическое наблюдение за состоянием пациента в условиях стационара с определением показаний к проведению иКАГ на основании изменений клинического статуса либо предварительной верификации ишемии миокарда в рамках проведения неинвазивных стресс-тестов / выявления признаков обструктивного атеросклероза коронарного русла по данным КТ-коронароангиографии. Вывод о наличии или отсутствии у пациента ПРЛ формулировался на основании независимого сопоставления уровня риска на момент поступления в стационар и выбранного вида инвазивной стратегии лечения.

У пациентов очень высокого риска на момент поступления в стационар оценивалось наличие признаков ПИМ, определяемых с помощью предложенной и описанной выше комбинации критериев, после чего были изучены исходы заболевания в зависимости от времени проведения иКАГ и ЧКВ с оценкой эффективности сроков вмешательства.

У больных с выявленным многососудистым поражением коронарного русла признаки ПИМ оценивались непосредственно на момент проведения иКАГ, в соответствии с наличием которых были изучены полнота и этапы эндоваскулярных / хирургических вмешательств, а также госпитальные и отдаленные исходы.

Оценка отдаленных исходов заболевания проводилась у каждого выписанного пациента в точках 1 месяц, 1 и 3 года после индексной госпитализации с использованием электронных медицинских информационных систем (медицинская база данных Томской области). У пациентов с МП коронарного русла исходы заболевания изучались дополнительно в течение трехлетнего периода с момента проведения

повторных эндоваскулярных / хирургических вмешательств в случае их выполнения в постгоспитальном периоде.

2.2.2 Лабораторно-инструментальные методы исследования

На протяжении госпитального периода стандартный комплекс биохимических и лабораторных анализов выполнялся в клиническо-биохимической лаборатории НИИ кардиологии Томского НИМЦ. При анализе историй болезни фиксировались лабораторные данные, полученные на момент поступления в стационар и в первые 24 часа. Для оценки степени повреждения миокарда фиксировали уровни креатинфосфокиназы (КФК), КФК-МВ и вч-сТн при поступлении и в динамике (первые 24 часа госпитализации). Исследование уровней КФК и КФК-МВ осуществлялось с использованием модульной платформы «Cobas 6000», верхняя граница нормы (99-й перцентиль) составляла 171 Ед/л для КФК и 25 Ед/л для КФК-МВ. Оценка данных реальной практики охватывала трехлетний период, на протяжении которого использовались два иммунохимических анализатора для исследования количественного уровня тропонина-I: «Access2» (верхняя граница нормы (99-й перцентиль) – 0,04 нг/мл) и «AQT90 FLEX» (верхняя граница нормы (99-й перцентиль) – 0,023 нг/мл). Данные общего клинического анализа крови были получены с использованием автоматического гематологического анализатора «Sysmex XN-1000», основных показателей биохимического анализа крови – с использованием модульной платформы «Cobas 6000». Референсные значения учитываемых лабораторных показателей приведены в таблице 1.

Для диагностики контраст-индуцированной нефропатии (КИН) уровень сывороточного креатинина фиксировался повторно через 24–48 часов после проведения иКАГ. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).

Таблица 1 – Лабораторные нормы показателей общего клинического и биохимического анализов крови

Лейкоциты	4,0–9,0 10*9/л	Калий	3,5–5,1 ммоль/л
Тромбоциты	180–350 10*9/л	СРБ	0,0–10,0 мг/л
Белок общий	64–83 г/л	Триглицериды	0,15–1,7 ммоль/л
Глюкоза	3,8–6,1 ммоль/л	Холестерин общий	3,5–5,2 ммоль/л
Эритроциты	4,7–6,1 10*12/л (мужчины); 4,2–5,4 10*12/л (женщины)		
Гемоглобин	130–160 г/л (мужчины); 120–140 г/л (женщины)		
СОЭ	0–15 мм/ч (мужчины); 0–20 мм/ч (женщины)		
Креатинин	62–106 мкмоль/л (мужчины); 44–80 мкмоль/л (женщины)		
АСТ	0,0–41 Ед/л (мужчины); 0,0–32 Ед/л (женщины)		
АЛТ	0,0–41 Ед/л (мужчины); 0,0–32 Ед/л (женщины)		
Железо	10,6–28,3 мкмоль/л (мужчины); 6,6–26 мкмоль/л (женщины)		
Примечание – АЛТ – аланинаминотрасфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок.			

Всем пациентам выполнялась ЭКГ в 12 отведениях при первом медицинском контакте и далее в течение суток (не менее двух электрокардиографических исследований в течение 24 часов в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи при ОКСбпST).

Эхокардиографическое исследование выполнялось высококвалифицированными специалистами по функциональной диагностике отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ с использованием ультразвуковой системы Philips CX50 с датчиком S5-1 на 1–2 день госпитального периода. Для диагностики использовались: метод двумерного сканирования (В-режим), одномерный М-режим и доплеровский режим. Исследование выполнялось из стандартных позиций:

- Парастеральная длинная ось.
- Парастеральная короткая ось (на уровнях клапанов аорты, митрального клапана и папиллярных мышц).

Инвазивная КАГ проводилась с использованием системы «Coroscor» и программного комплекса АСОМ (Siemens, Германия). Инвазивное

исследование коронарного русла и эндоваскулярное лечение выполнялись специалистами отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

2.3 Статистическая обработка материала

Анализ полученных данных выполнен при помощи пакета статистических программ SPSS 23.0 (IBM SPSS Statistics, США) и MedCalc 11.5.0.0. Описание количественных показателей проведено с указанием медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25; Q75); качественных – с указанием абсолютных значений (n) и относительных частот (%). Межгрупповое множественное (≥ 3) сравнение количественных показателей независимых выборок проводилось с использованием критерия Краскела-Уоллиса. Для определения значимости различий при множественном сравнении применялась поправка Бонферрони. Для проверки статистических гипотез при сравнении 2-х независимых групп использовали критерий Манна-Уитни. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера (при числе ожидаемых наблюдений < 5 в одной из ячеек четырехпольной таблицы сопряженности). Анализ выживаемости в группах в зависимости от времени проведения ЧКВ выполнен с помощью метода Каплана-Мейера, для сравнения двух кривых был использован логарифмический ранговый критерий.

Расчет отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) для оценки унивариантной взаимосвязи факторов с частотой развития признака и/или исхода проводили с помощью однофакторного регрессионного анализа. Независимые предикторы рассчитывали с помощью многофакторного регрессионного анализа. При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа использовался алгоритм пошагового отбора прогностических факторов с включением в модель статистически значимых предикторов на основании оценки прироста на каждом шаге

коэффициента детерминации (R^2), отражающего объяснение влияния всех переменных, включенных в модель, на дисперсию зависимой переменной. Для интерпретации параметров логистической регрессии использовалась величина ОШ с расчетом соответствующего 95% ДИ:

ОШ = 1: связь между предиктором и исходом отсутствует;

ОШ > 1: положительная связь, более высокие значения предиктора увеличивают вероятность наступления исхода;

ОШ < 1: отрицательная связь, более высокие значения предиктора снижают вероятность наступления исхода.

ОШ расценивалось как статистически значимое, если в его 95% ДИ не входила единица.

Для уменьшения вероятности систематических ошибок и устранения конфаундеров при оценке влияния ПРЛ на исходы больных с признаками ПИМ, а также при изучении эффективности стратегий реваскуляризации миокарда при МП коронарного русла был использован метод псевдорандомизации (Propensity Score Matching, PSM 1:1). Для каждого пациента определялись индексы склонности методом многофакторной логистической регрессии, затем на основании этих индексов были выделены статистически сопоставимые пациенты с помощью метода «копи-пар» 1:1 по клиническим характеристикам. Сравнение частоты развития КТ проводилось до и после применения метода PSM в интересующих группах. Критический уровень значимости p -value для всех используемых процедур анализа принимали равным 0,05.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клинический профиль больных различных групп риска неблагоприятных ишемических событий

3.1.1 Общий портрет пациентов

В окончательный анализ включены 1200 пациентов с первичным диагнозом ОКСбпST (диагноз, сформулированный в истории болезни дежурным кардиологом при первичном осмотре). У всех пациентов, вошедших в окончательный анализ, был полноценный набор необходимых для исследования данных. Блок-схема включения пациентов в исследование представлена на рисунке 2.



Рисунок 2 – Блок-схема включения пациентов в исследование

Большинство пациентов (911; 75,9%) были доставлены в стационар бригадами скорой медицинской помощи (СМП). В остальных случаях больные поступали в порядке самообращения (187; 15,6%), а также согласованным переводом из стационаров некардиологического профиля с отсутствием возможности проведения иКАГ (100 пациентов; 8,3%). Также отмечены 2 случая (0,2%) плановой госпитализации, когда при первичном осмотре лечащим врачом выявлены симптомы НС, в результате чего дальнейшее ведение данных пациентов осуществлялось в рамках ОКСбпСТ низкого риска.

На первом этапе исследования все пациенты были рестратифицированы по уровню риска развития неблагоприятных ишемических событий на момент поступления в стационар: очень высокий риск – 393 (32,75%), высокий – 342 (28,5%), низкий – 465 (38,75%). Для определения группы риска учитывалось наличие хотя бы одного из установленных клиническими рекомендациями (ESC, 2023 г.; РКО, 2024 г.) критериев, описанных в разделе «Методы исследования».

Каждая из групп риска в большинстве была представлена мужчинами. В группах очень высокого и высокого риска пациенты были старше. Средний возраст пациентов группы низкого риска составил 62 года (54; 69) vs группы очень высокого (70 лет (62; 80)), $p < 0,001$ и высокого (70 лет (61; 79)), $p < 0,001$ риска (рисунок 3).

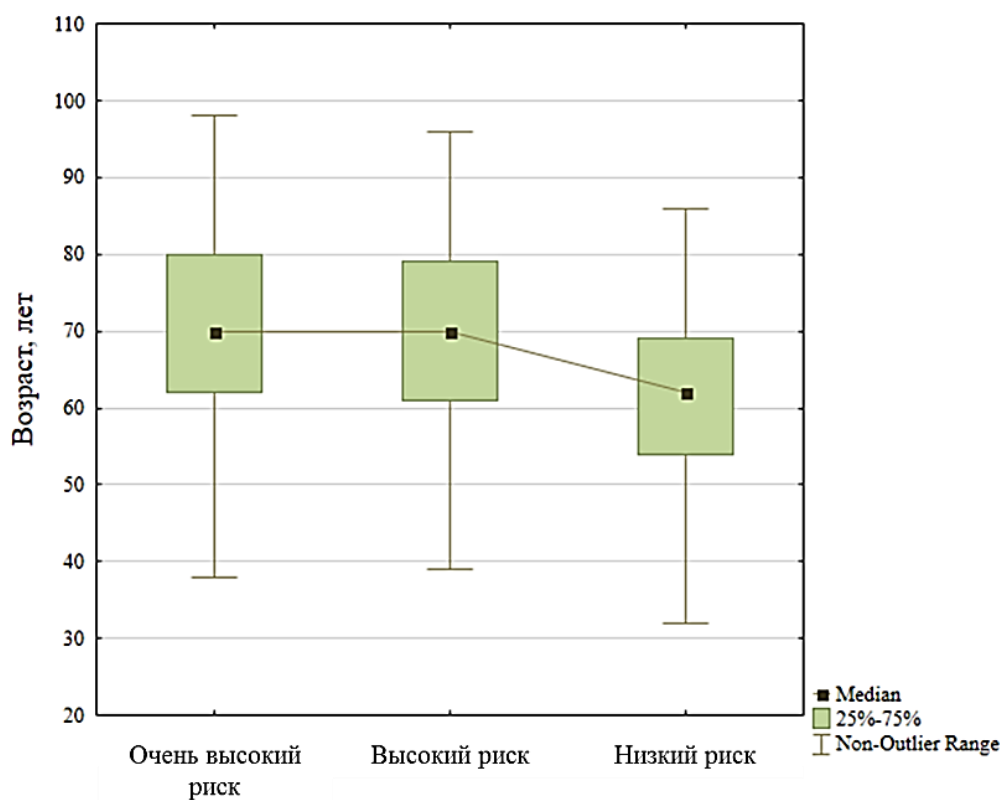


Рисунок 3 – Возраст пациентов в зависимости от группы риска неблагоприятных ишемических событий

Не было выявлено различий в продолжительности пребывания в стационаре, а также показателе ИМТ среди различных категорий риска. Подробные сравнительные характеристики пациентов представлены в таблицах 2, 3.

Таким образом, при сравнении групп по клинико-анамнестическим и лабораторно-инструментальным характеристикам установлен ряд статистически значимых различий. Выявлена общая тенденция, связанная с утяжелением многих параметров, относящихся к клиническому состоянию пациентов, в группах высокого и – особенно – очень высокого риска в отличие от больных низкого риска. Так, в группе пациентов очень высокого и высокого риска наблюдались статистически значимо более высокие показатели индекса коморбидности (по Чарлсон) в сравнении с больными низкого риска (рисунок 4).

Таблица 2 – Основные клинико-анамнестические характеристики пациентов в зависимости от категории риска неблагоприятных ишемических событий, определяемой на момент поступления в стационар

Показатель, n (%) / Me (Q25; Q75)	Риск на момент поступления				
	Все пациенты, n = 1200	Очень высокий, n = 393 (1)	Высокий, n = 342 (2)	Низкий, n = 465 (3)	p
Клинические данные					
Пол (мужской), n (%)	697 (58,1%)	209 (53,2%)	178 (52%)	310 (66,7%)	p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
Возраст, лет	67 (59; 75)	70 (62; 80)	70 (61; 79)	62 (54; 69)	p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
Первичная госпитализация, n (%)	881 (73,4%)	274 (69,7%)	267 (78,1%)	340 (73,1%)	p ₁₋₂ =0,032
Койко-день, дни	8 (6; 11)	8 (5,5; 11)	9 (6; 12)	8 (6; 11)	p ₂₋₃ =0,006
ИМТ, кг/м ²	28,3 (25,1; 32,1)	28,4 (25; 32,4)	28 (24,9; 32,9)	28,4 (25,3; 32)	–
CRUSADE, %	8,6 (5,5; 11,9)	9,8 (6,7; 19,1)	8,6 (5,7; 11,9)	5,7 (4,6; 8,6)	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
Индекс коморбидности (по Чарлсон), баллы	5 (3; 7,75)	6 (5; 9)	6 (5; 8)	4 (3; 6)	p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
Активное курение, n (%)	359 (29,9%)	102 (26%)	97 (28,4%)	160 (34,4%)	p ₁₋₃ =0,018
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	473 (39,4%)	144 (36,6%)	122 (35,7%)	207 (44,5%)	p ₂₋₃ =0,042
Фибрилляция предсердий, n (%)	257 (21,4%)	103 (26,2%)	95 (27,8%)	59 (12,7%)	p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001

Продолжение таблицы 2

Показатель, n (%) / Me (Q25; Q75)	Риск на момент поступления				
	Все пациенты, n = 1200	Очень высокий, n = 393 (1)	Высокий, n = 342 (2)	Низкий, n = 465 (3)	p
Декомпенсация ХСН, n (%)	156 (13%)	79 (20,1%)	45 (13,2%)	32 (6,9%)	$p_{1-2} = 0,039$ $p_{2-3} = 0,009$ $p_{1-3} < 0,001$
Анемия/кровотечение, n (%)	264 (22%)	114 (29%)	94 (27,5%)	56 (12%)	$p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
ТЭЛА, n (%)	24 (2%)	5 (1,3%)	8 (2,3%)	11 (2,4%)	–
ХБП стадии 3, n (%)	363 (30,3%)	134 (34,1%)	119 (34,8%)	110 (23,7%)	$p_{2-3} = 0,003$ $p_{1-3} = 0,003$
ХБП стадии 4, n (%)	72 (6%)	48 (12,2%)	21 (6,1%)	3 (0,6%)	$p_{1-2} = 0,015$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
ХБП стадии 5, n (%)	22 (1,8%)	14 (3,6%)	7 (2%)	1 (0,2%)	$p_{2-3} = 0,036$ $p_{1-3} < 0,001$
Делирий за время наблюдения, n (%)	41 (3,4%)	24 (6,1%)	14 (4,1%)	3 (0,6%)	$p_{2-3} = 0,003$ $p_{1-3} < 0,001$
Стенозирующий периферический атеросклероз, n (%)	70 (5,8%)	35 (8,9%)	20 (5,8%)	15 (3,2%)	$p_{1-3} = 0,003$
COVID-19, выявленный в ходе госпитализации, n (%)	40 (3,3%)	17 (4,3%)	8 (2,3%)	15 (3,2%)	–
Внебольничная пневмония, n (%)	46 (3,8%)	29 (7,4%)	11 (3,2%)	6 (1,3%)	$p_{1-2} = 0,042$ $p_{1-3} < 0,001$

Продолжение таблицы 2

Показатель, n (%) / Me (Q25; Q75)	Риск на момент поступления				
	Все пациенты, n = 1200	Очень высокий, n = 393 (1)	Высокий, n = 342 (2)	Низкий, n = 465 (3)	p
Внутрибольничная пневмония, n (%)	38 (3,2%)	22 (5,6%)	10 (2,9%)	6 (1,3%)	$p_{1-3} < 0,001$
Анамнестические данные					
ГБ в анамнезе, n (%)	1138 (94,8%)	380 (96,7%)	329 (96,2%)	429 (92,3%)	$p_{1-3} = 0,015$
ИБС в анамнезе, n (%)	699 (58,3%)	251 (63,9%)	195 (57%)	253 (54,4%)	$p_{1-3} = 0,015$
иКАГ в анамнезе, n (%)	415 (34,6%)	136 (34,6%)	106 (31%)	173 (37,2%)	–
ЧКВ в анамнезе, n (%)	285 (23,8%)	103 (26,2%)	65 (19%)	117 (25,2%)	–
КШ в анамнезе, n (%)	94 (7,8%)	31 (7,9%)	27 (7,9%)	36 (7,7%)	–
ОНМК в анамнезе, n (%)	104 (8,7%)	37 (9,4%)	38 (11,1%)	29 (6,2%)	$p_{2-3} = 0,042$
СД 2-го типа в анамнезе, n (%)	278 (23,2%)	110 (28%)	79 (23,1%)	89 (19,1%)	$p_{1-3} = 0,009$
Примечание – множественные межгрупповые попарные сравнения выполнены с использованием поправки Бонферрони; указаны статистически значимые уровни p; COVID-19 – COrona VIRus Disease 2019; CRUSADE – Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines; ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; иКАГ – инвазивная коронароангиография; ИМТ – индекс массы тела; КА – коронарные артерии; КШ – коронарное шунтирование; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД – сахарный диабет; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.					

Таблица 3 – Основные лабораторно-инструментальные характеристики пациентов в зависимости от категории риска неблагоприятных ишемических событий

Показатель, n (%) / Me (Q25; Q75)	Риск на момент поступления				
	Все пациенты, n = 1200	Очень высокий, n = 393 (1)	Высокий, n = 342 (2)	Низкий, n = 465 (3)	p
Лабораторные данные (на момент поступления)					
Лейкоциты, 10*9/л	8,4 (6,8; 10,5)	9,03 (7,1; 11,7)	8,5 (6,8; 10,5)	7,9 (6,4; 9,5)	p ₁₋₂ =0,006 p ₂₋₃ =0,006 p ₁₋₃ <0,001
Гемоглобин, г/л	136 (121; 148)	132 (115,3; 145)	131 (117; 146)	140 (130; 151)	p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
Эритроциты, 10*12/л	4,6 (4,2; 5)	4,5 (4; 4,9)	4,5 (4,0; 4,9)	4,7 (4,4; 5,1)	p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
СОЭ, мм/ч	11 (5; 21)	13 (5,8; 26)	14 (6; 23)	9 (4; 17)	p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
Белок общий, г/л	70 (65,8; 74)	69 (64; 73,4)	70 (65,9; 73,5)	70,9 (66,9; 74,9)	p ₂₋₃ =0,039 p ₁₋₃ <0,001
Глюкоза, ммоль/л	6,9 (6; 8,6)	7,7 (6,3; 10,1)	7,2 (6,1; 8,7)	6,52 (5,8; 7,5)	p ₁₋₂ =0,003 p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
Креатинин, мкмоль/л	95 (81,7; 117,9)	105,85 (86; 132)	95 (82; 122,5)	90 (79,3; 104,1)	p ₁₋₂ =0,003 p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
СКФ, мл/мин/1,73м ²	66 (48; 83)	56 (39; 76,4)	62 (44; 79)	74 (59,5; 90)	p ₁₋₂ =0,027 p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001

Продолжение таблицы 3

Показатель, n (%) / Me (Q25; Q75)	Риск на момент поступления				
	Все пациенты, n = 1200	Очень высокий, n = 393 (1)	Высокий, n = 342 (2)	Низкий, n = 465 (3)	p
АСТ, Ед/л	25,7 (19,2; 39,8)	28,6 (21; 58)	28 (20,3; 44,1)	22,4 (18; 31,4)	p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
АЛТ, Ед/л	22,2 (16; 34,1)	23,5 (17; 41,7)	21,5 (14,9; 32,4)	21,65 (16; 31,5)	p ₁₋₂ =0,009 p ₁₋₃ =0,045
КФК, Ед/л	119,5 (78; 213,8)	130 (82; 261)	126 (76; 237)	111 (77; 168)	p ₂₋₃ <0,03 p ₁₋₃ <0,001
КФК-МВ, Ед/л	22 (16; 33)	25 (19; 41,9)	24,1 (17,3; 41,8)	18,5 (15; 25)	p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
Калий, ммоль/л	4,1 (3,8; 4,5)	4,13 (3,8; 4,5)	4,07 (3,7; 4,5)	4,12 (3,8; 4,5)	–
СРБ, мг/л	4,5 (2,6; 22,1)	11,2 (3,4; 48,7)	5,4 (3; 26)	3,2 (1,7; 6,6)	p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
Железо, мкмоль/л	9 (5,9; 14,9)	7,7 (5,7; 10,7)	8,1 (5,6; 11,4)	14,3 (8,8; 20,9)	p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
Холестерин общий, ммоль/л	4,5 (3,7; 5,5)	4,4 (3,5; 5,5)	4,5 (3,6; 5,4)	4,7 (3,9; 5,7)	p ₁₋₃ =0,009
Триглицериды, ммоль/л	1,2 (0,8; 1,7)	1,1 (0,8; 1,7)	1,2 (0,8; 1,7)	1,2 (0,8; 1,7)	–
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,7 (1,9; 3,5)	2,6 (1,8; 3,5)	2,7 (1,8; 3,4)	2,9 (2; 3,7)	p ₂₋₃ =0,03
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,2 (0,99; 1,5)	1,22 (0,99; 1,5)	1,2 (0,97; 1,5)	1,22 (1; 1,5)	–
Инструментальные данные (на момент поступления)					
Интервал QRS, мс	98 (88; 112)	100 (90; 118)	98 (88; 114)	96 (88; 106)	p ₁₋₃ =0,003
Интервал QTc, мс	420 (402; 441)	426 (405; 448)	424 (405; 447)	414 (400; 432)	p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001

Продолжение таблицы 3

Показатель, n (%) / Me (Q25; Q75)	Риск на момент поступления				
	Все пациенты, n = 1200	Очень высокий, n = 393 (1)	Высокий, n = 342 (2)	Низкий, n = 465 (3)	p
ЛП, мм	40 (37; 44)	41 (37; 45)	40 (38; 44)	40 (36; 43)	p ₂₋₃ = 0,021 p ₁₋₃ < 0,001
ИММ, г/м ²	104 (89,5; 123,5)	109 (94; 131,7)	107 (91,5; 126)	100 (86; 115)	p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001
КДО ЛЖ, мл	105 (87; 126)	104 (84; 129)	103 (87; 125)	107 (89; 125)	–
СДПЖ, мм рт. ст.	30 (26; 38)	32 (27; 45)	30 (26; 40)	28 (25; 32)	p ₁₋₂ = 0,045 p ₂₋₃ = 0,021 p ₁₋₃ < 0,001
ФВ ЛЖ (В-режим), %	60 (50; 64)	56 (43; 63)	58 (50; 63)	62 (57; 65)	p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001
Наличие зон НЛС, n (%)	591 (49,3%)	236 (60,2%)	202 (59,1%)	153 (32,9%)	p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001

Примечание – множественные межгрупповые попарные сравнения выполнены с использованием поправки Бонферрони; указаны статистически значимые уровни p; QRS – интервал QRS электрокардиограммы; QTc – скорректированный интервал QT электрокардиограммы; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ИММ – индекс массы миокарда; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КФК – креатинфосфокиназа; ЛП – левое предсердие; НЛС – нарушения локальной сократимости; СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ФВ ЛЖ (В-режим) – фракция выброса левого желудочка измеренная в В-режиме; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

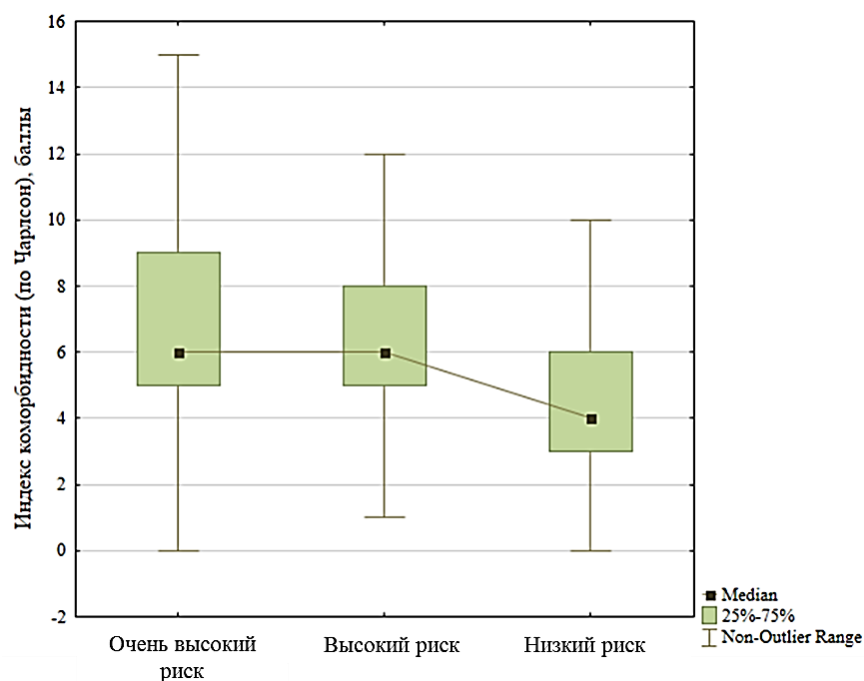


Рисунок 4 – Распределение значений индекса коморбидности (по Чарлсон) в различных группах риска неблагоприятных ишемических событий

По мере увеличения категории риска отмечено повышение вероятности кровотечения (в соответствии с баллами по шкале CRUSADE) (рисунок 5).

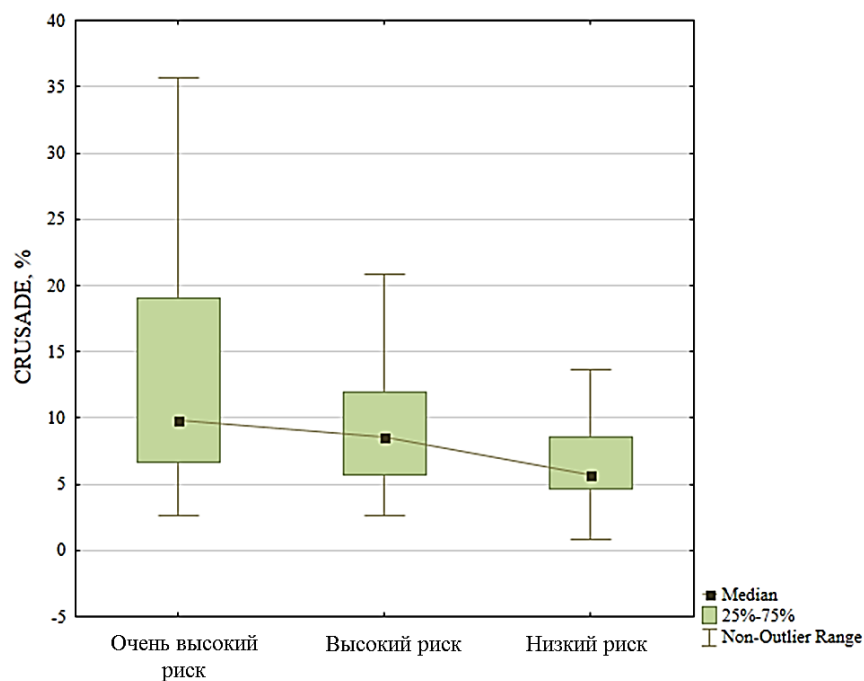


Рисунок 5 – Риск кровотечений в стационаре, рассчитанный в соответствии со шкалой CRUSADE (%), в различных группах риска неблагоприятных ишемических событий

Фибрилляция предсердий (ФП), а также анемия или кровотечения реже были характерны для лиц низкого риска в сравнении с теми пациентами, кто имел очень высокий ($p < 0,001$) или высокий ($p < 0,001$) риск. Средний уровень гемоглобина в группе низкого риска был закономерно выше и составил 140 г/л (130; 151) в сравнении с очень высоким (132 г/л (115,3; 145), $p < 0,001$) и высоким (131 г/л (117; 146), $p < 0,001$) риском (рисунок 6).

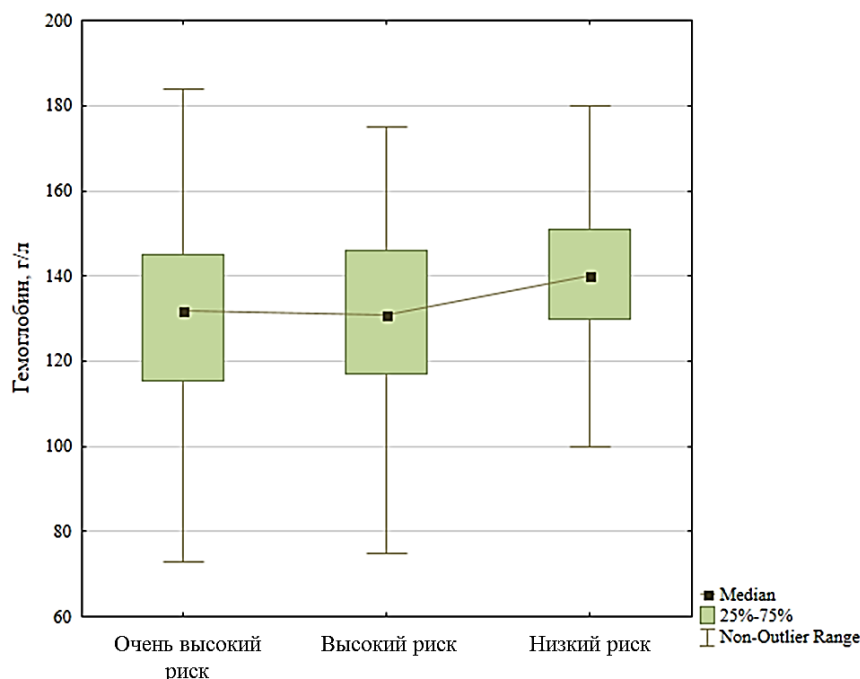


Рисунок 6 – Уровень гемоглобина (г/л) в зависимости от группы риска неблагоприятных ишемических событий

Согласно анамнестическим данным, СД 2-го типа чаще отмечался у пациентов очень высокого риска (28%) по сравнению с низким (19,1%), $p = 0,009$. В отношении таких анамнестических данных, как частота проведения иКАГ и реваскуляризации миокарда (ЧКВ / КШ) значимых различий между группами не выявлено. При этом среди больных низкого риска выявлено больше лиц, имеющих активный статус курильщика (34,4%), по сравнению с остальными группами.

Среди пациентов с очень высоким риском по сравнению с группами высокого и низкого риска статистически значимо чаще наблюдались такие ассоциированные клинические состояния, как внебольничные пневмонии

(7,4%) и декомпенсация хронической СН (ХСН) (20,1%) (межгрупповые множественные сравнения с поправкой Бонферрони, $p < 0,05$ для всех случаев).

ХБП 4-й стадии была характерна для 48 (12,2%) пациентов очень высокого и 21 (6,1%) больного высокого риска; терминальная ХБП (стадия 5) – для 14 (3,6%) и 7 (2%) больных соответственно, что статистически значимо чаще по сравнению с низким риском. СКФ для пациентов очень высокого риска в среднем составила 56 мл/мин/1,73 м² (39; 76,4), что статистически значимо ниже в сравнении с группой высокого (62 мл/мин/1,73 м² (44; 79), $p = 0,027$) и низкого риска (74 мл/мин/1,73 м² (59,5; 90), $p < 0,001$) (рисунок 7).

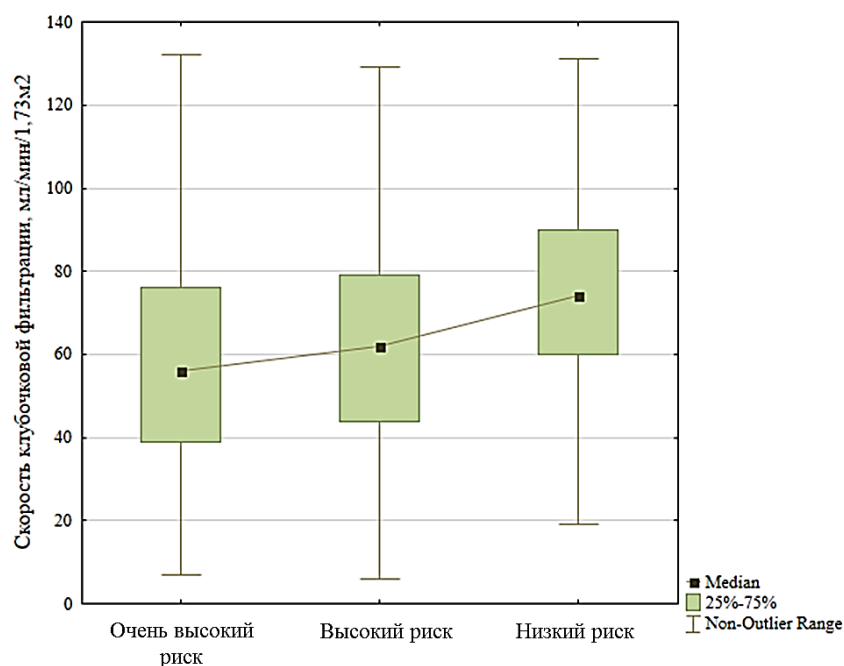


Рисунок 7 – Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73м²) в зависимости от группы риска неблагоприятных ишемических событий

Взаимосвязи таких клинических состояний, как COVID-19 и ТЭЛА с увеличением степени риска не установлено. Стенозирующий периферический атеросклероз достоверно чаще наблюдался у пациентов очень высокого риска в сравнении с низким ($p = 0,003$).

НЛС, согласно данным ЭхоКГ, в первые сутки выявлены у 236 пациентов (60,2%) очень высокого и у 202 пациентов (59,1%) высокого риска,

что статически значимо чаще по сравнению с группой низкого риска – 153 больных (32,9%) (межгрупповые попарные сравнения с низким риском, все $p < 0,001$). У 256 (43,3%) больных НЛС выявлены впервые, из них 193 (75,4%) пациента относились к высокому или очень высокому риску. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), измеренная в В-режиме, для пациентов низкого риска в среднем составила 62% (57; 65) по сравнению с лицами очень высокого (56% (43; 63), $p < 0,001$) и высокого (58% (50; 63), $p < 0,001$) риска (рисунок 8).

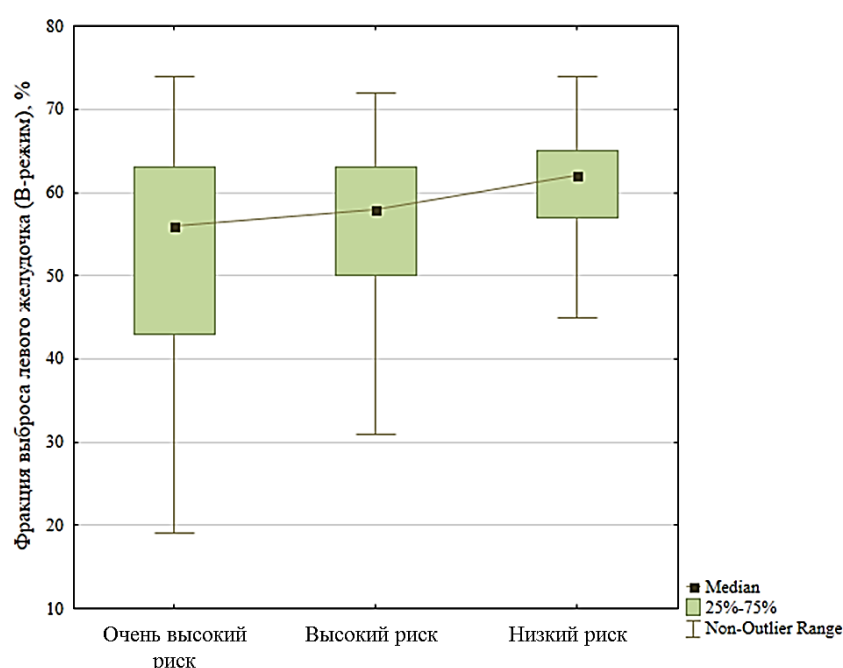


Рисунок 8 – Значения фракции выброса левого желудочка у пациентов различных групп риска неблагоприятных ишемических событий

Наблюдались также различия по длительности скорректированного интервала QT (QTc) на ЭКГ при поступлении в стационар. Так, в группе очень высокого риска показатель QTc в среднем составил 426 мс (405; 448) vs группы низкого риска, где QTc был равен 414 мс (400; 432), $p < 0,001$ (рисунок 9).

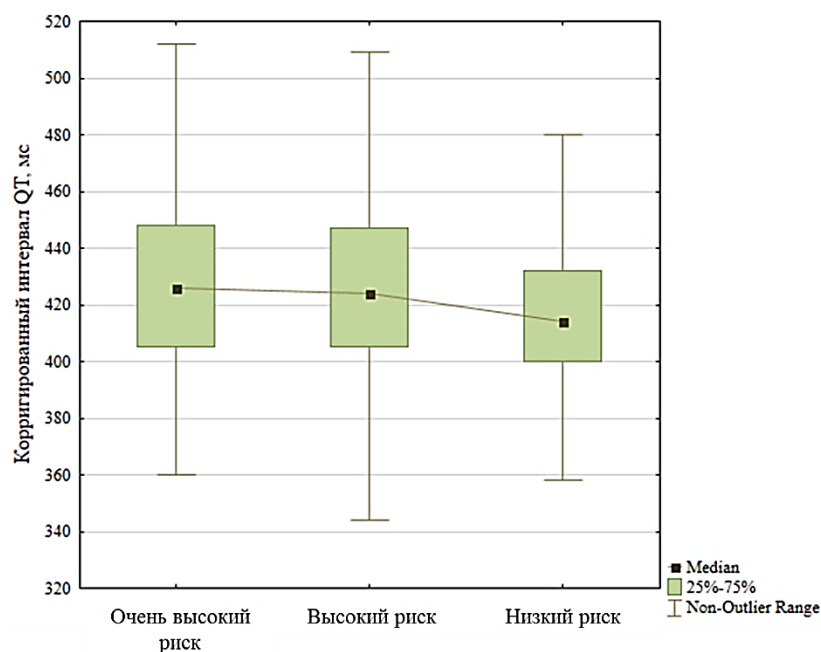


Рисунок 9 – Длительность скорректированного интервала QT (мс) у пациентов различных групп риска неблагоприятных ишемических событий

Дополнительно выявлены статистически значимые различия в отношении уровня С-реактивного белка (СРБ). Так, в группе больных низкого риска при поступлении уровень СРБ был статистически значимо ниже – 3,2 мг/л (1,7; 6,6) – по сравнению с пациентами очень высокого (11,2 мг/л (3,4; 48,7), $p < 0,001$) и высокого (5,4 мг/л (3; 26), $p < 0,001$) риска. Кроме того, отмечена большая вариабельность уровней данного маркера в группе очень высокого риска по сравнению с низким (рисунок 10).

Показатель общего холестерина для всех больных в среднем составил 4,5 (3,7; 5,5) ммоль/л, липопротеинов низкой плотности – 2,7 (1,9; 3,5) ммоль/л, при этом существенных различий по уровням различных показателей липидного спектра между отдельными группами риска не выявлено.

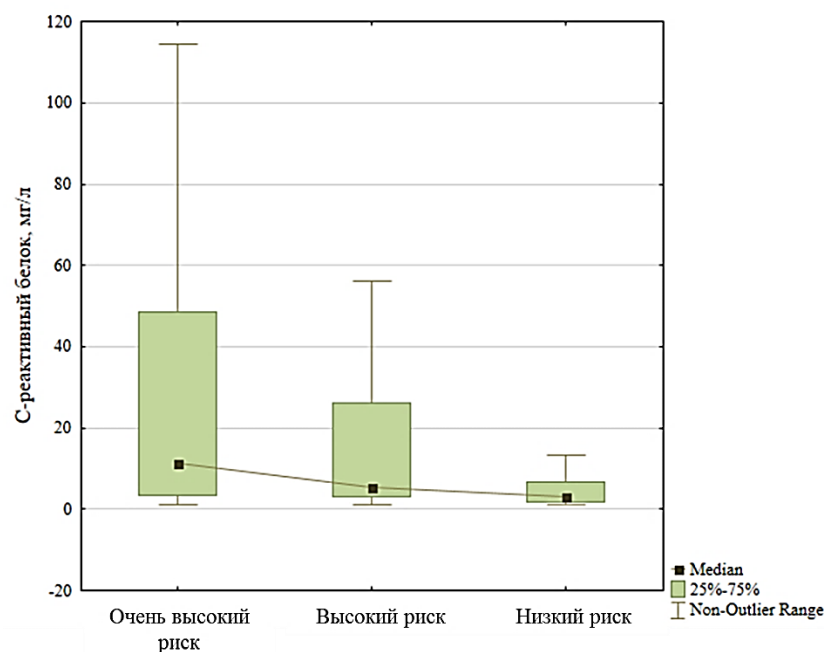


Рисунок 10 – Уровень С-реактивного белка (мг/л)
в зависимости от группы риска неблагоприятных ишемических событий

3.1.2 Окончательный диагноз

У каждого пациента анализировался окончательный диагноз, сформулированный в виде основного заболевания. Так, первичный ИМбпST был выявлен у 356 (29,7%) больных, повторный ИМбпST – у 276 (23%), НС – у 512 (42,7%) человек. У остальных пациентов (56; 4,6%) в ходе обследования и наблюдения в стационаре ОКСбпST был исключен, в качестве основного заболевания диагностирована иная патология (рисунок 11).

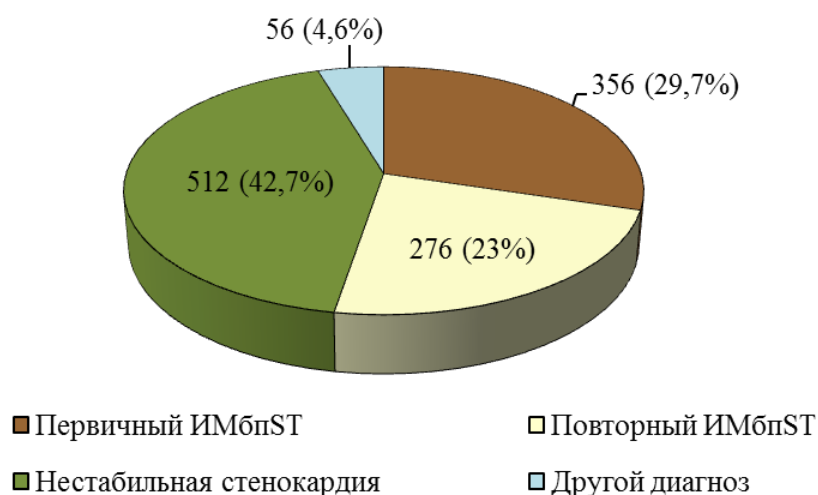


Рисунок 11 – Спектр основных заболеваний при формулировании заключительного диагноза (n = 1200)

Примечание – ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST.

Структура окончательных диагнозов проанализирована отдельно в каждой из групп риска неблагоприятных ишемических событий (рисунок 12). Среди больных очень высокого риска выявлен следующий спектр окончательно верифицированных патологий, вынесенных в основной диагноз: первичный ИМбпST – 135 (34,4%), повторный ИМбпST – 133 (33,8%), НС – 114 (29%), ОНМК – 2 (0,5%), гипертоническая болезнь (ГБ) – 2 (0,5%), желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) – 1 (0,26%), дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – 1 (0,26%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – 1 (0,26%), ТЭЛА – 2 (0,5%), хронический миокардит – 2 (0,5%).

Для пациентов высокого риска: первичный ИМбпST – 145 (42,4%), повторный ИМбпST – 98 (28,7%), НС – 91 (26,6%), ОНМК – 1 (0,3%), острый миокардит – 1 (0,3%), стабильная ИБС – 1 (0,3%), ГБ – 1 (0,3%), ТЭЛА – 2 (0,5%), внебольничная пневмония – 1 (0,3%), кардиомиопатия Такоцубо – 1 (0,3%).

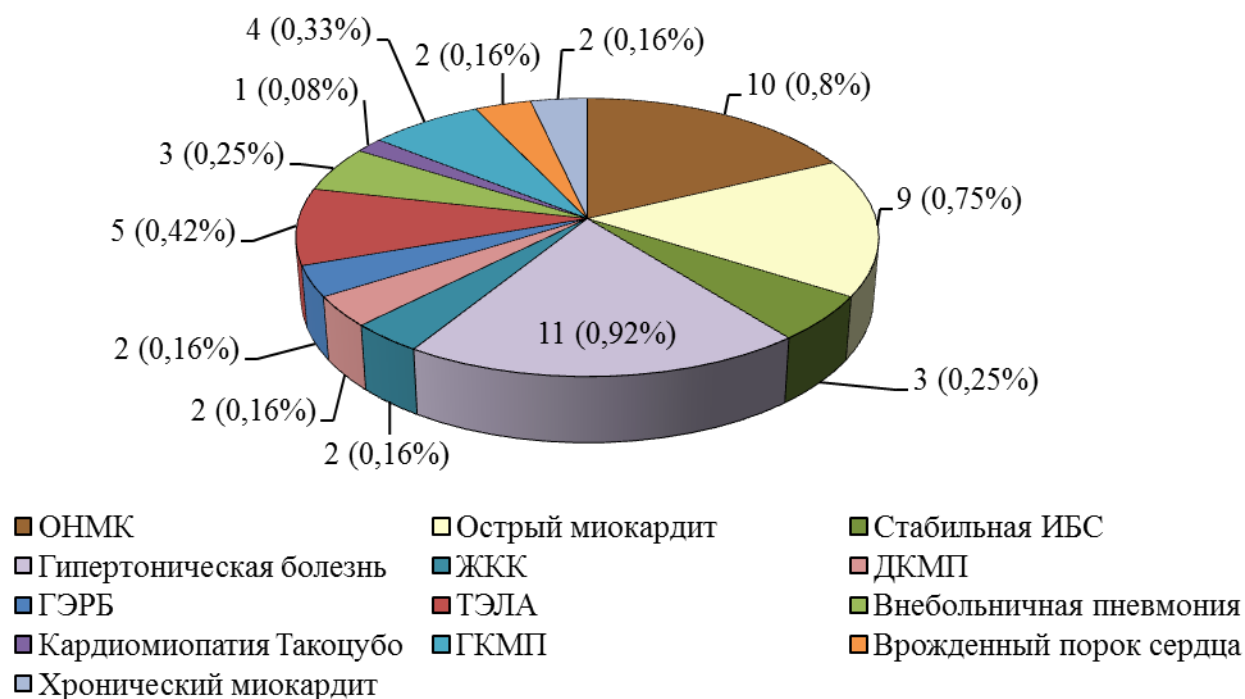


Рисунок 12 – Спектр нозологий, выступающих в роли основного заболевания при формулировании заключительного диагноза у пациентов с неподтвержденным ОКСбпСТ (n = 56)

Примечание – ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

Среди низкого риска: первичный ИМбпСТ – 76 (16,3%), повторный ИМбпСТ – 45 (9,7%), НС – 307 (66%), ОНМК – 7 (1,5%), острый миокардит – 8 (1,7%), стабильная ИБС – 2 (0,4%), ГБ – 8 (1,7%), ЖКК – 1 (0,2%), ДКМП – 1 (0,2%), ГЭРБ – 1 (0,2%), ТЭЛА – 1 (0,2%), внебольничная пневмония – 2 (0,4%), гипертрофическая кардиомиопатия – 4 (1,1%), врожденный порок сердца – 2 (0,4%).

Таким образом, преобладающей нозологией в группах очень высокого и высокого риска явился первичный ИМбпСТ, низкого – НС. Отмечено, что спектр окончательных нозологий был несколько более обширный среди

пациентов низкого риска в сравнении с больными высокого и очень высокого риска.

Среди пациентов низкого риска окончательный диагноз ИМбпST сформулирован у 121 (26%) больных за счет повышения категории риска неблагоприятных ишемических событий в результате изменений уровня кардиоспецифических ферментов в динамике в течение первых двух суток нахождения и обследования в стационаре.

У 196 (16,3%) пациентов окончательный диагноз являлся комбинированным. Чаще всего в качестве конкурирующих основному заболеванию выступали внебольничная пневмония (42; 3,5%) и злокачественные новообразования (21; 1,8%), в качестве сочетанного – тяжелый аортальный стеноз (27; 2,3%). Большинство конкурирующих и сочетанных патологий наблюдались в группе очень высокого риска – 90 (22,9%).

3.2 Характеристика применяемых стратегий лечения ОКСбпST в реальной клинической практике

3.2.1 Фармакологическое лечение

Пациентам назначалась медикаментозная терапия в рамках положений действующих клинических рекомендаций по лечению ОКСбпST. Так, начиная с этапа СМП и далее – в ходе индексной госпитализации – ДАТТ получали 1132 (94,3%) пациента: во всех случаях назначения ДАТТ больные получали ацетилсалициловую кислоту в дозе 75-100 мг/сутки; у 807 (71,3%) пациентов вторым дезагрегантом выступал клопидогрел, у 277 (24,5%) – тикагрелор, у 48 (4,2%) – прасугрел.

Из общего числа включенных в исследование пациентов 8 человек (0,6%) получали только ацетилсалициловую кислоту без назначения ингибитора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. При этом у 37 пациентов (3%) отмечена монотерапия ингибитором P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов без

сопутствующего лечения ацетилсалициловой кислотой. У 23 больных (1,9%) терапия дезагрегантами не назначалась в связи с имеющимися противопоказаниями.

Статин в высокой дозе получали 1133 (94,4%) больных; ингибитор ангиотензинпревращающего фермента – 1095 (91,3%); бета-блокатор – 999 (83,3%) пациентов. Более подробное распределение объема консервативной терапии в каждой из групп риска представлено на рисунке 13.

Выбор представителя класса ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов также различался в зависимости от группы риска неблагоприятных ишемических событий (рисунок 14).

Всем 56 (4,6%) пациентам с неподтвержденным диагнозом ОКСбпST изначально в стационаре проводилось лечение в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи при ОКС, включая назначение ДАТТ.

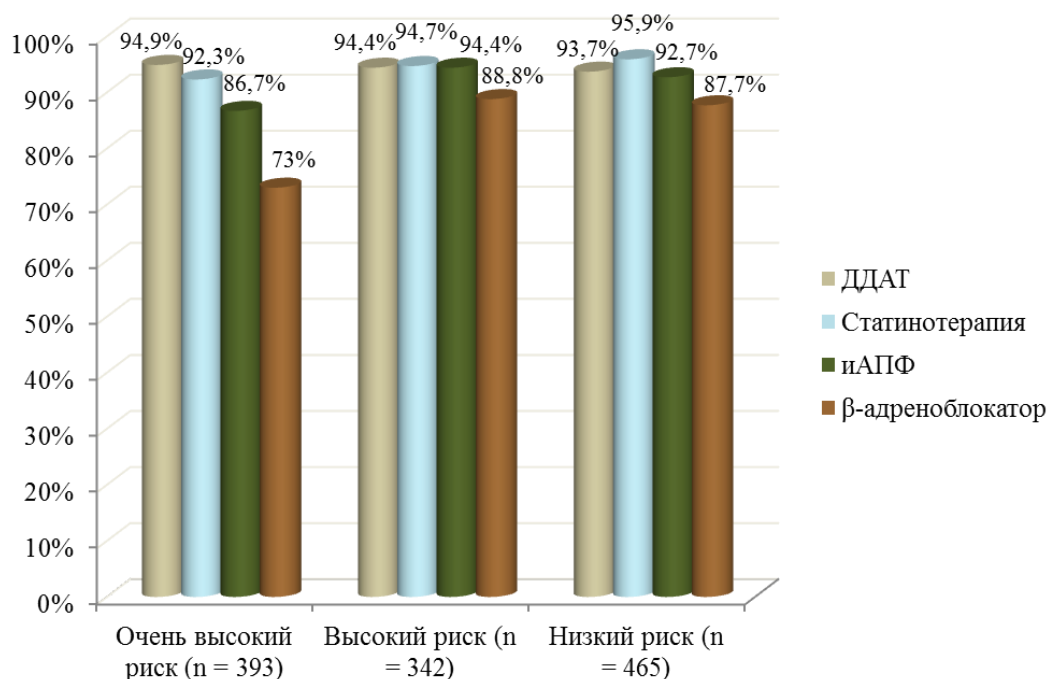


Рисунок 13 – Объемы фармакологического лечения в стационаре в зависимости от группы риска неблагоприятных ишемических событий
Примечание – ДДАТ – двойная дезагрегантная терапия; иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.



Рисунок 14 – Назначение ингибиторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов в зависимости от группы риска неблагоприятных ишемических событий

3.2.2 Инвазивное лечение

Далее проанализирована частота выполнения иКАГ и ЧКВ в ходе индексной госпитализации для общей когорты пациентов и отдельно в каждой из групп риска. Дополнительно выявлены ситуации, в рамках которых по отношению к пациентам применялось исключительно консервативное лечение без проведения иКАГ. Осуществленные подходы к лечению в стационаре представлены в таблице 4.

Среди пациентов высокого риска отмечена наибольшая частота проведения иКАГ (287; 83,9%) и одномоментного ЧКВ (141; 49,1%) в ходе индексной госпитализации. В данной группе ЧКВ осуществлялось достоверно чаще по сравнению с больными очень высокого (128; 40,8%, $p = 0,007$) и низкого (107; 32,7%, $p < 0,001$) риска. Исключительно консервативное лечение было наиболее характерно для группы низкого риска (138; 29,7%), при этом

статистически значимая разница по этому параметру с группой очень высокого риска (79; 20,1%) не достигнута ($p = 0,42$).

Таблица 4 – Ассоциации степени риска неблагоприятных ишемических событий с осуществленной тактикой лечения в период индексной госпитализации

Тактика лечения, n (%)		Риск на момент поступления				
		Все пациенты, n = 1200	Очень высокий, n=393 (1)	Высокий, n = 342 (2)	Низкий, n = 465 (3)	p
Инвазивная КАГ в текущую госпитализацию		928 (77,3)	314 (79,9)	287 (83,9)	327 (70,3)	$p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$
	Инвазивная КАГ как диагностическая процедура	552 (59,5)	186 (59,2)	146 (50,9)	220 (67,3)	$p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,03$
	Стентирование / баллонная ангиопластика в текущую госпитализацию	376 (40,5)	128 (40,8)	141 (49,1)	107 (32,7)	$p_{1-2} = 0,007$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,003$
Только консервативное лечение без проведения инвазивной КАГ		272 (22,7)	79 (20,1)	55 (16,1)	138 (29,7)	$p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,003$
Примечание – множественные межгрупповые попарные сравнения выполнены с использованием поправки Бонферрони; указаны статистически значимые уровни p; КАГ – коронароангиография.						

В целом при проведении анализа отмечено, что у 552 пациентов (59,5%) иКАГ завершалась исключительно диагностической процедурой. Наиболее часто такие ситуации наблюдались в группе низкого риска (220; 67,3%), что статистически достоверно чаще по сравнению с очень высоким (186 случаев (59,2%), $p < 0,001$) и высоким (146 (50,9%), $p = 0,002$) риском. Основные причины завершения иКАГ диагностической процедурой представлены на рисунке 15.

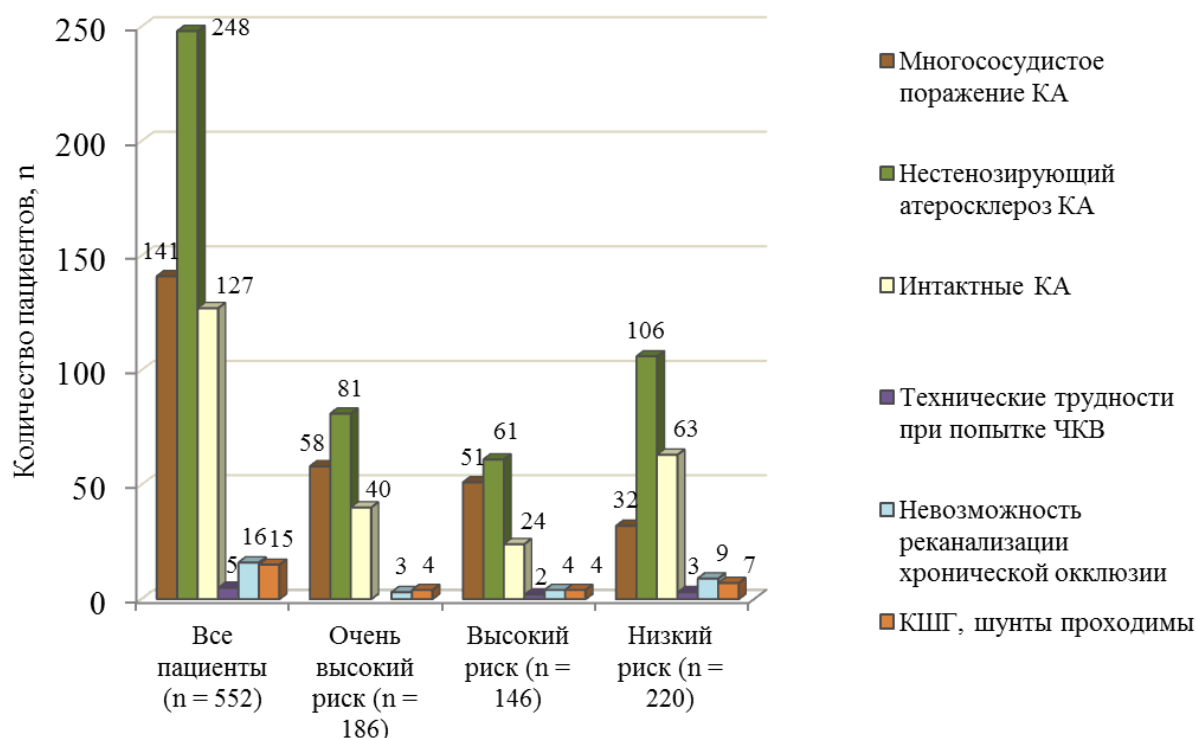


Рисунок 15 – Основные причины завершения инвазивной КАГ диагностической процедурой в зависимости от уровня риска неблагоприятных ишемических событий

Примечание – КА – коронарные артерии; КАГ – коронароангиография; КШГ – инвазивная коронарошунтография; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Таким образом, наиболее частой причиной диагностической и КАГ стало выявление нестенозирующего атеросклеротического поражения коронарного русла как в целом (248 случаев; 44,9%), так и в каждой из групп риска, в частности. Вторая по распространенности причина – случаи МП коронарного русла, при которых одномоментное ЧКВ не выполнялось (141; 25,5%), что в процентном соотношении наиболее часто отмечалось среди больных высокого риска (51; 35%). Стоит отметить высокую распространенность нестенозирующего атеросклероза КА в группе очень высокого риска (81; 43,5%); при этом частота выявления данного состояния коронарного русла была лишь незначительно ниже по сравнению с пациентами низкого риска

(106; 48%). Интактные КА наиболее часто встречались в группе низкого риска (63; 28,6%).

В группе больных с неподтвержденным ОКСбпСТ иКАГ за время госпитализации была выполнена у 28 пациентов (50%). По результатам иКАГ у 16 больных (57,1%) выявлены интактные КА, у 9 (32,1%) – нестенозирующий коронарный атеросклероз. У 3 пациентов (10,8%) были обнаружены показания к реваскуляризации, в связи с чем им было выполнено ЧКВ, однако клиническое течение заболевания расценено как проявления стабильной ИБС, в связи с чем предварительный диагноз ОКСбпСТ был снят.

3.2.3 Осложнения инвазивного лечения

У каждого пациента, прошедшего процедуру диагностической / лечебной иКАГ, проанализированы осложнения данного вмешательства. Большинство наблюдаемых осложнений были характерны для пациентов очень высокого и высокого риска. Подробные данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Осложнения процедуры инвазивной коронароангиографии и/или чрескожного коронарного вмешательства в зависимости от категории риска неблагоприятных ишемических событий

Осложнение, n (%)	Риск на момент поступления				
	Все пациенты, n = 1200	Очень высокий, n = 393 (1)	Высокий, n = 342 (2)	Низкий, n = 465 (3)	p
Общее число пациентов, прошедших иКАГ	928 (77,3)	314 (79,9)	287 (83,9)	327 (70,3)	$p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$
КИН	82 (8,9)	39 (12,5)	29 (10,1)	14 (4,3)	$p_{2-3} = 0,021$ $p_{1-3} = 0,017$
КИН, потребовавшая проведение ЗПТ	3 (0,3)	3 (1)	–	–	–
Острый тромбоз стента	4 (0,4)	1 (0,3)	3 (1)	–	–
Диссекция коронарной артерии	5 (0,5)	1 (0,3)	2 (0,7)	2 (0,6)	–

Продолжение таблицы 5

Осложнение, n (%)	Риск на момент поступления				
	Все пациенты, n = 1200	Очень высокий, n = 393 (1)	Высокий, n = 342 (2)	Низкий, n = 465 (3)	p
Кровотечение из места пункции и/или потребность в гемотрансфузии	9 (1)	2 (0,6)	4 (1,4)	3 (0,9)	–
Гематома в области пункции артерии	13 (1,4)	1 (0,3)	7 (2,4)	5 (1,5)	–
Осложнения в виде НРС	10 (1,1)	6 (1,9)	3 (1)	1 (0,3)	–
ЧКВ-ассоциированный ИМ	4 (0,4)	–	3 (1)	1 (0,3)	–
Эмболизация дистального русла	5 (0,5)	2 (0,6)	2 (0,7)	1 (0,3)	–
Воздушная эмболия	1 (0,1)	1 (0,3)	–	–	–
ОНМК	1 (0,1)	–	1 (0,3)	–	–
Отек легких	9 (1)	3 (1)	3 (1)	3 (0,9)	–
Примечание – множественные межгрупповые попарные сравнения выполнены с использованием поправки Бонферрони; указаны статистически значимые уровни p; ЗПТ – заместительная почечная терапия; иКАГ – инвазивная коронароангиография; ИМ – инфаркт миокарда; КИН – контраст-индуцированная нефропатия; НРС – нарушения ритма сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.					

Наиболее частым осложнением явилась КИН (82; 8,9%), которая в большинстве случаев была характерна для групп очень высокого (39; 12,5%) и высокого (29; 10,1%) риска в сравнении с низким – 14 (4,3%). В том числе, в группе очень высокого риска у троих пациентов (1%) в результате развития КИН и тяжелой почечной дисфункции потребовалось проведение процедуры заместительной почечной терапии. Другие возможные осложнения встречались значительно реже и были зарегистрированы у небольшой доли пациентов. Наиболее редкими видами осложнений явились воздушная эмболия (1; 0,1%) и ОНМК (1; 0,1%). Осложнения иКАГ / ЧКВ в группе больных с неподтвержденным ОКСбпСТ не зарегистрированы.

3.3 Результаты лечения

3.3.1 Исходы индексной госпитализации

По результатам индексной госпитализации 1115 пациентов (92,9%) были выписаны с улучшением на дальнейший амбулаторный этап. Под улучшением состояния понимались его стабилизация и отсутствие клинических признаков ПИМ, а также жалоб на ангинозные боли или одышку, что было статистически значимо более характерно для пациентов низкого риска (459; 98,7%) по сравнению с очень высоким (334; 85%, $p < 0,001$) и высоким (322; 94,2%, $p < 0,001$) риском. Ухудшение подразумевало дестабилизацию состояния, связанную с внекардиальной причиной, что требовало перевода больного в профильный стационар. Данный результат лечения выявлен у 8 пациентов (0,7%), и был с одинаковой частотой характерен для различных групп риска. Летальный исход зафиксирован у 77 больных (6,4%) и статистически значимо чаще встречался среди пациентов очень высокого риска (56; 14,2%) по сравнению с высоким (18; 5,3%, $p < 0,001$) и низким (3; 0,6%, $p < 0,001$). Обобщенные данные, характеризующие госпитальные исходы всех пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Госпитальные исходы в соответствии с уровнем риска неблагоприятных ишемических событий

Исход, n (%)	Риск на момент поступления				
	Все пациенты, n = 1200	Очень высокий, n = 393 (1)	Высокий, n = 342 (2)	Низкий, n = 465 (3)	p
Улучшение	1115 (92,9%)	334 (85%)	322 (94,2%)	459 (98,7%)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
Ухудшение	8 (0,7%)	3 (0,8%)	2 (0,6%)	3 (0,6%)	—

Продолжение таблицы 6

Исход, n (%)	Риск на момент поступления				
	Все пациенты, n = 1200	Очень высокий, n = 393 (1)	Высокий, n = 342 (2)	Низкий, n = 465 (3)	p
Летальный исход	77 (6,4%)	56 (14,2%)	18 (5,3%)	3 (0,6%)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
Примечание – множественные межгрупповые попарные сравнения выполнены с использованием поправки Бонферрони; указаны статистически значимые уровни p; улучшение – стабилизация состояния, отсутствие клинических признаков продолжающейся ишемии миокарда, а также жалоб на ангинозные боли или одышку; ухудшение – дестабилизация состояния по внекардиальной патологии с переводом в другой (профильный) стационар.					

3.3.2 Отдаленные исходы заболевания

На дальнейший этап после индексной госпитализации были выписаны 1123 человека (93,6%). У каждого пациента оценивались отдаленные крупные неблагоприятные сердечно-сосудистые события в трех временных промежутках, а также достижение ККТ (таблица 7).

Таблица 7 – Отдаленные исходы заболевания в соответствии с уровнем риска неблагоприятных ишемических событий среди всех пациентов

Конечные точки, n (%)	Риск на момент поступления				
	Все пациенты, n = 1123	Очень высокий риск, n = 337 (1)	Высокий риск, n = 324 (2)	Низкий риск, n = 462 (3)	p
Повторная реваскуляризация (ЧКВ)	121 (10,7)	40 (11,8)	39 (12)	42 (9)	–
Повторная реваскуляризация (КШ)	69 (6,1)	16 (4,7)	35 (10,8)	18 (3,9)	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Острое нарушение мозгового кровообращения					

Продолжение таблицы 7

Конечные точки, n (%)	Риск на момент поступления				
	Все пациенты, n = 1123	Очень высокий риск, n = 337 (1)	Высокий риск, n = 324 (2)	Низкий риск, n = 462 (3)	p
1 месяц	6 (0,5)	1 (0,3)	1 (0,3)	4 (0,8)	–
1 год	24 (2)	7 (2)	8 (2,5)	9 (1,9)	–
3 года	49 (4,3)	20 (5,9)	17 (5,2)	12 (2,6)	p ₁₋₃ = 0,017
Острый инфаркт миокарда					
1 месяц	14 (1,2)	9 (2,6)	4 (1,2)	1 (0,2)	p ₁₋₃ = 0,002
1 год	70 (6,2)	29 (8,6)	27 (8,3)	14 (3)	p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
3 года	125 (11)	47 (14)	50 (15,4)	28 (6)	p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
Летальный исход от всех причин					
1 месяц	26 (2,3)	12 (3,5)	8 (2,5)	6 (1,3)	p ₁₋₃ = 0,03
1 год	98 (8,7)	42 (12,4)	38 (11,7)	18 (3,9)	p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
3 года	214 (19)	97 (28,8)	77 (23,7)	40 (8,6)	p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
ККТ					
1 месяц	35 (3,1)	17 (5)	11 (3,4)	7 (1,5)	p ₁₋₃ = 0,003
1 год	158 (14)	66 (19,5)	59 (18)	33 (7,1)	p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
3 года	314 (28)	133 (39,4)	118 (36,4)	63 (13,6)	p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
Примечание – множественные межгрупповые попарные сравнения выполнены с использованием поправки Бонферрони; указаны статистически значимые уровни p; ККТ – комбинированная конечная точка, КШ – коронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.					

Наибольшее количество случаев повторной реваскуляризации миокарда было характерно для пациентов высокого риска. В данной группе КШ (35; 10,8%) было проведено достоверно чаще, чем в группе очень высокого (16; 4,7%, p = 0,001) и низкого (18; 3,9%, p < 0,001) риска. По частоте выполнения

ЧКВ достоверных различий между группами риска не выявлено. Тридцатидневная летальность от всех причин в общей группе больных составила 2,3%, однолетняя – 8,7%, трехлетняя – 19%. Наибольшее число случаев развития ОНМК и летального исхода от всех причин в отдаленном периоде было характерно для групп высокого и очень высокого риска, что статистически значимо чаще, чем у больных низкого риска. Частота достижения ККТ к третьему году наблюдения в группе очень высокого риска составила 39,4%, высокого – 36,4%, низкого – 13,6%. Достоверной разницы в отношении развития ОНМК, острого ИМ, летального исхода от всех причин и ККТ между группами очень высокого и высокого риска в каждом из временных отрезков не выявлено.

3.3.3 Исходы заболевания пациентов с подтвержденным диагнозом ИМбпST или НС

Как отмечено выше, у 56 пациентов (4,6%) диагноз ОКСбпST в ходе пребывания в стационаре и дообследования не подтвердился. Таким образом, группу больных с верифицированными ИМбпST или НС составили 1144 пациента, из них на момент поступления к группе очень высокого риска относились 382 человека (33,4%), высокого – 334 (29,2%), низкого – 428 (37,4%). У каждого пациента проанализировано развитие первичных и вторичных КТ, а также ККТ. Так, за время пребывания в стационаре у 113 (9,9%) пациентов отмечено повышение уровня риска неблагоприятных ишемических событий: уровень риска до очень высокого повысился у 62 (5,4%) больных, до высокого – у 51 (4,5%) пациента. Основной причиной изменения уровня риска до очень высокого стал рецидив ангинозных болей на фоне оптимальной медикаментозной терапии, до высокого – повышение уровня кардиоспецифических ферментов в динамике и/или динамические изменения комплекса ST-T ЭКГ. Большинство пациентов, для которых было характерно повышение категории риска, на момент поступления имели низкий риск (84; 19,6%). Основные госпитальные события и исходы

заболевания в зависимости от уровня риска неблагоприятных ишемических событий представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Достижение конечных точек в госпитальном периоде в зависимости от группы риска неблагоприятных ишемических событий

Конечные точки, n (%)	Риск на момент поступления				
	Все пациенты, n = 1144	Очень высокий, n = 382 (1)	Высокий, n = 334 (2)	Низкий, n = 428 (3)	p
Повышение категории риска	113 (9,9)	–	29 (8,7)	84 (19,6)	$p_{2-3} < 0,001$
Рецидив ишемии миокарда в первые 24 часа госпитализации	160 (13,9)	119 (31,1)	25 (7,5)	16 (3,7)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,06$ $p_{1-3} < 0,001$
Рецидив ишемии миокарда позже первых суток госпитализации	53 (4,6)	31 (8,1)	12 (3,6)	10 (2,3)	$p_{1-2} = 0,03$ $p_{2-3} = 0,2$ $p_{1-3} < 0,001$
Летальный исход в стационаре	74 (6,5)	55 (14,4)	16 (4,8)	3 (0,7)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
Примечание – множественные межгрупповые попарные сравнения выполнены с использованием поправки Бонферрони.					

Рецидив ишемии миокарда как в первые 24 часа госпитализации, так и позже первых суток статистически значимо чаще наблюдался у пациентов очень высокого риска по сравнению с группами высокого и низкого риска. Летальный исход в стационаре развился у 74 пациентов (6,5%), из них большинство относились к группе очень высокого риска (55; 14,4%), что было статистически значимо чаще по сравнению как с больными высокого (16; 4,8%, $p < 0,001$), так и низкого (3; 0,7%, $p < 0,001$) риска.

На дальнейший этап после индексной госпитализации были выписаны 1070 человек (93,5%). Отдаленные исходы заболевания были изучены у каждого из пациентов в трехлетнем периоде. Основные полученные данные представлены в таблице 9, а также на рисунках 16–19.

Таблица 9 – Достижение конечных точек в отдаленном периоде среди пациентов с подтвержденным диагнозом ИМбпST или НС в зависимости от группы риска неблагоприятных ишемических событий

Конечные точки, n (%)	Риск на момент поступления				
	Все пациенты, n = 1070	Очень высокий, n = 327 (1)	Высокий, n = 318 (2)	Низкий, n = 425 (3)	p
Повторная реваскуляризация миокарда (ЧКВ)	120 (11,2)	40 (12,2)	39 (12,2)	41 (9,6)	$p_{1-2}=0,99$ $p_{2-3}=0,25$ $p_{1-3}=0,25$
Повторная реваскуляризация миокарда (КШ)	64 (5,9)	20 (6,1)	42 (13,2)	22 (5,2)	$p_{1-2}=0,006$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,57$
Острое нарушение мозгового кровообращения					
1 месяц	2 (0,2)	1 (0,3)	1 (0,3)	0	$p_{1-2}=0,98$ $p_{2-3}=0,24$ $p_{1-3}=0,25$
1 год	19 (1,8)	7 (2,1)	8 (2,5)	4 (0,9)	$p_{1-2}=0,75$ $p_{2-3}=0,27$ $p_{1-3}=0,17$
3 года	44 (4,1)	20 (6,1)	17 (5,3)	7 (1,6)	$p_{1-2}=0,67$ $p_{2-3}=0,012$ $p_{1-3}=0,003$
Острый инфаркт миокарда					
1 месяц	14 (1,3)	9 (2,7)	4 (1,3)	1 (0,2)	$p_{1-2}=0,17$ $p_{2-3}=0,09$ $p_{1-3}=0,006$
1 год	69 (6,4)	28 (8,5)	27 (8,5)	14 (3,3)	$p_{1-2}=0,97$ $p_{2-3}=0,006$ $p_{1-3}=0,003$

Продолжение таблицы 9

Конечные точки, n (%)	Риск на момент поступления				
	Все пациенты, n = 1070	Очень высокий, n = 327 (1)	Высокий, n = 318 (2)	Низкий, n = 425 (3)	p
3 года	125 (11,7)	47 (14,4)	50 (15,7)	28 (6,6)	$p_{1-2} = 0,63$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
Летальный исход от всех причин					
1 месяц	20 (1,9)	11 (3,4)	8 (2,5)	1 (0,2)	$p_{1-2} = 0,52$ $p_{2-3} = 0,012$ $p_{1-3} < 0,001$
1 год	89 (8,3)	40 (12,2)	38 (11,9)	11 (2,6)	$p_{1-2} = 0,91$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
3 года	202 (18,9)	94 (28,7)	76 (23,9)	32 (7,5)	$p_{1-2} = 0,16$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
ККТ					
1 месяц	29 (2,7)	16 (4,9)	11 (3,5)	2 (0,5)	$p_{1-2} = 0,36$ $p_{2-3} = 0,006$ $p_{1-3} < 0,001$
1 год	147 (13,7)	63 (19,3)	59 (18,6)	25 (5,8)	$p_{1-2} = 0,81$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
3 года	301 (28,1)	130 (39,7)	117 (36,8)	54 (12,7)	$p_{1-2} = 0,43$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
Примечание – множественные межгрупповые попарные сравнения выполнены с использованием поправки Бонферрони; ККТ – комбинированная конечная точка, КШ – коронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.					

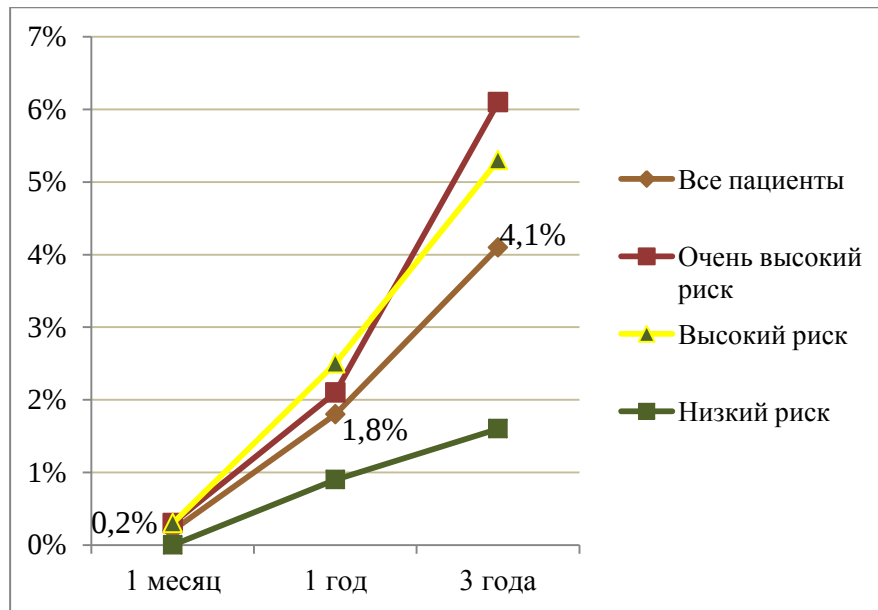


Рисунок 16 – Частота развития острого нарушения мозгового кровообращения в отдаленном периоде у пациентов различных групп риска неблагоприятных ишемических событий

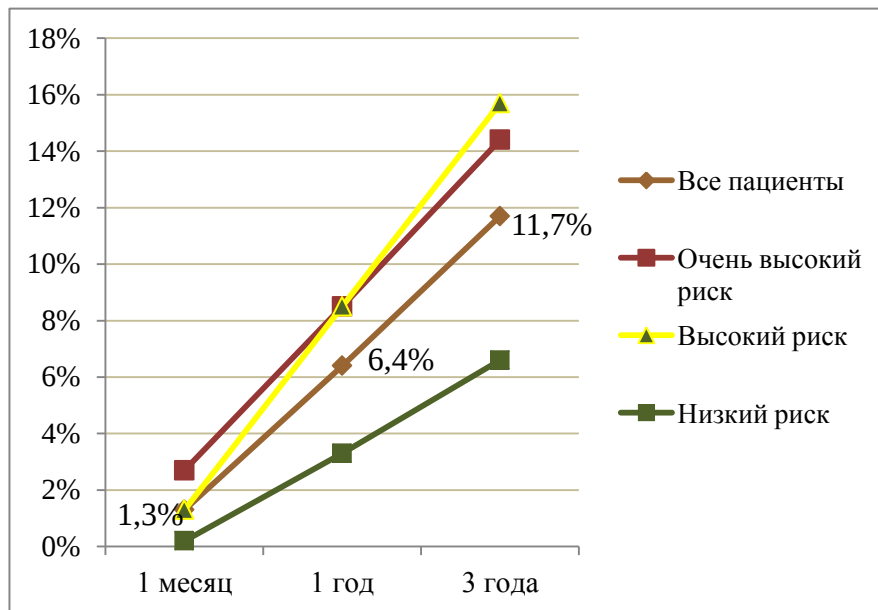


Рисунок 17 – Частота развития острого инфаркта миокарда в отдаленном периоде у пациентов различных групп риска неблагоприятных ишемических событий

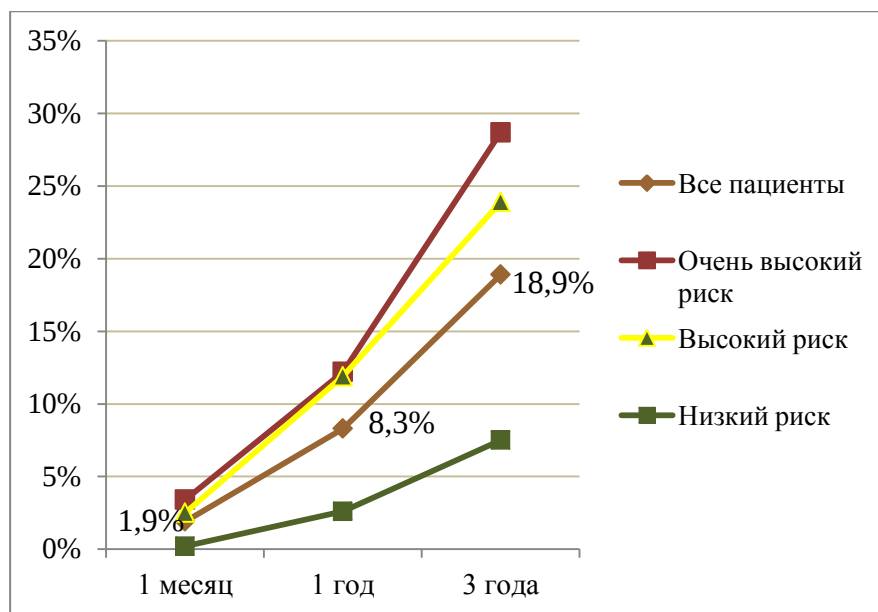


Рисунок 18 – Частота развития летального исхода от всех причин в отдаленном периоде у пациентов различных групп риска неблагоприятных ишемических событий

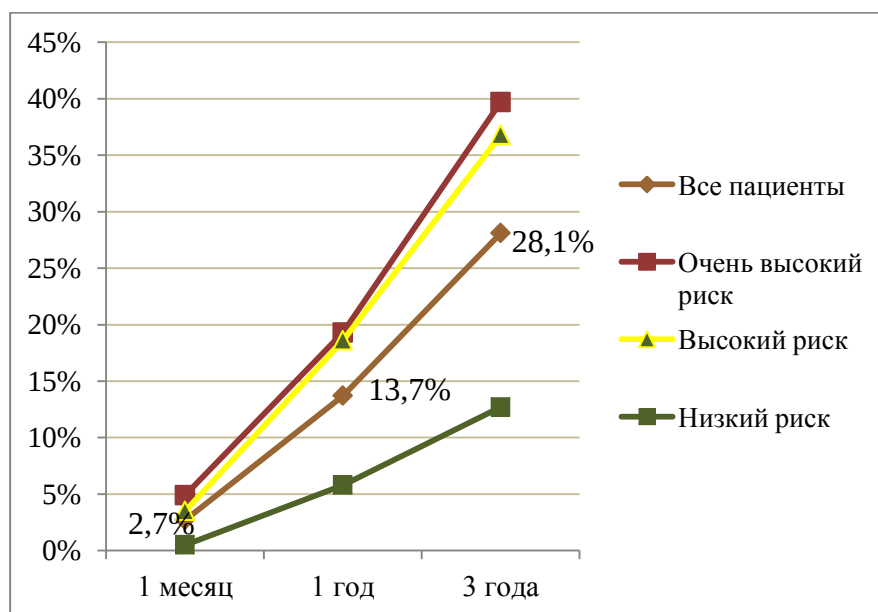


Рисунок 19 – Частота развития комбинированной конечной точки в отдаленном периоде у пациентов различных групп риска неблагоприятных ишемических событий

Различий в частоте проведения повторного ЧКВ между группами не выявлено. КШ в отдаленном периоде чаще проводилось среди пациентов высокого риска, что закономерно отражает наибольшую частоту выявленного МП коронарного русла, когда одномоментное ЧКВ не выполнялось, по сравнению с другими группами. Значимых различий в отношении развития ОНМК между группами риска в первый год не установлено, однако к третьему году данное сердечно-сосудистое событие чаще развивалось у пациентов очень высокого и высокого риска по сравнению с низким. Острый ИМ во всех временных отрезках статистически значимо чаще развивался у пациентов очень высокого риска по сравнению с низким. Аналогичная закономерность выявлена при сравнении частоты развития данного события в группе высокого риска по сравнению с низким через 1 год (8,5% против 3,3%, $p = 0,006$) и 3 года (15,7% против 6,6%, $p < 0,001$). Летальный исход от всех причин в течение 3 лет развился у 202 больных (18,9%), ККТ – у 301 пациента (28,1%), что было наиболее характерно для группы очень высокого риска, где частота достижения ККТ составила 39,7% в трехлетнем периоде. Стоит отметить, что значимых различий в частоте развития всех указанных событий, включая ККТ, между группами высокого и очень высокого риска через 1 месяц, 1 год и 3 года не наблюдалось.

3.3.4 Исходы заболевания группы пациентов с неподтвержденным ОКСбпST

Среди пациентов с неподтвержденным ОКСбпST за время госпитализации и КАГ выполнена у 28 человек (50%), при этом ЧКВ осуществлено у 3 пациентов (10,7%). Однако во всех трех случаях в ходе госпитализации была диагностирована стабильная стенокардия, в связи с чем первичный диагноз ОКСбпST был снят.

Летальный исход в стационаре в данной группе пациентов развился у 3 человек (5,3%). Основным заболеванием в двух случаях явилась ТЭЛА, в одном случае – внебольничная пневмония тяжелой степени. 48 пациентов

(85,7%) данной подгруппы выписаны на амбулаторный этап с улучшением, 5 (9%) – переведены в профильный стационар в связи с декомпенсацией внесердечной патологии. В отдаленном периоде через 1 месяц, 1 год и 3 года частота развития ККТ составила 6 (11,3%), 10 (18,9%) и 13 (24,5%) случаев соответственно.

3.4 Парадокс «риск-лечение»

Для дальнейшего описания результатов исследования пациенты с неподтвержденным диагнозом ИМбпST или НС (56; 4,6%) были исключены с целью формирования объективной оценки влияния различных стратегий лечения на исходы больных ОКСбпST. Таким образом, в анализ включены 1144 больных, из которых на момент поступления в стационар 382 пациента (33,4%) относились к очень высокому риску, 334 (29,2%) – к высокому и 428 (37,4%) – к низкому.

Рекомендуемая клиническими руководствами объективная стратификация риска в виде факта фиксации и обоснования категории риска в истории болезни достоверно осуществлялась у 582 пациентов (50,8%) (таблица 10).

Реже всего стратификация проводилась у больных низкого риска (187 случаев; 43,7%). В группе высокого риска стратификация осуществлена у 206 человек (61,7%), что статистически значимо чаще по сравнению с группой очень высокого (189 больных; 49,5%, $p = 0,001$) и низкого ($p < 0,001$) риска.

В трехлетнем периоде (2019–2021 гг.) отмечено повышение частоты проведения стратификации к 2020 г. (год внедрения обновленных клинических рекомендаций ESC, РКО по ведению больных ОКСбпST) с последующим некоторым снижением в 2021 году в каждой из групп риска (рисунок 20).

Таблица 10 – Объективная стратификация риска, парадокс «риск-лечение», а также характеристика основных стратегий осуществленного лечения в стационаре в зависимости от уровня риска неблагоприятных событий

Параметры, n (%)		Риск на момент поступления				
		Все пациенты, n = 1144	Очень высокий, n = 382 (1)	Высокий, n = 334 (2)	Низкий, n = 428 (3)	p
Осуществление объективной стратификации риска		582 (50,8)	189 (49,5)	206 (61,7)	187 (43,6)	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,9$
Соответствие степени риска должной* инвазивной стратегии лечения		493 (43)	138 (36,1)	236 (70,7)	119 (27,8)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,011$
Парадокс «риск-лечение» всего		651 (57)	244 (63,9)	98 (29,3)	309 (72,2)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,011$
иКАГ в текущую госпитализацию		900 (78,7)	308 (80,6)	282 (84,4)	310 (72,4)	$p_{1-2} = 0,18$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,006$
	Экстренная (<2 часов)	219 (24,3)	138 (44,8)	41 (14,6)	40 (12,9)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,38$ $p_{1-3} < 0,001$
	Срочная (2–24 часа)	501 (55,7)	140 (45,5)	195 (69,1)	166 (53,5)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,27$

Продолжение таблицы 10

Параметры, n (%)		Риск на момент поступления				
		Все пациенты, n = 1144	Очень высокий, n = 382 (1)	Высокий, n = 334 (2)	Низкий, n = 428 (3)	p
	Отложенная (24–72 часа)	90 (10)	17 (5,5)	32 (11,3)	41 (13,2)	$p_{1-2} = 0,006$ $p_{2-3} = 0,99$ $p_{1-3} = 0,004$
	Рутинная иКАГ после 72 часов	42 (4,7)	10 (3,2)	14 (5)	18 (5,8)	$p_{1-2} = 0,24$ $p_{2-3} = 0,74$ $p_{1-3} = 0,12$
	иКАГ в результате селективной стратегии	48 (5,3)	3 (1)	0	45 (14,6)	$p_{1-3} < 0,001$
ЧКВ всего		373 (41,4)	127 (41,2)	140 (49,6)	106 (34,2)	$p_{1-2} = 0,016$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,007$
Селективная инвазивная стратегия (предварительное неинвазивное обследование)		119 (10,4)	13 (3,4)	0	106 (24,7)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
Только консервативное лечение без проведения иКАГ		244 (21,3)	74 (19,4)	52 (15,6)	118 (27,5)	$p_{1-2} = 0,18$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,007$
	Консервативное ведение в результате селективной инвазивной стратегии	84 (34,4)	10 (13,5)	0	74 (62,7)	$p_{1-3} < 0,001$

Продолжение таблицы 10

Параметры, n (%)		Риск на момент поступления				
		Все пациенты, n = 1144	Очень высокий, n = 382 (1)	Высокий, n = 334 (2)	Низкий, n = 428 (3)	p
	Консервативное лечение без проведения дополнительных методов диагностики	160 (65,6)	64 (86,5)	52 (100)	44 (37,3)	$p_{1-2}=0,66$ $p_{2-3}=0,04$ $p_{1-3}=0,012$
Примечание – * – в соответствии с действующими клиническими рекомендациями; иКАГ – инвазивная коронароангиография; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.						

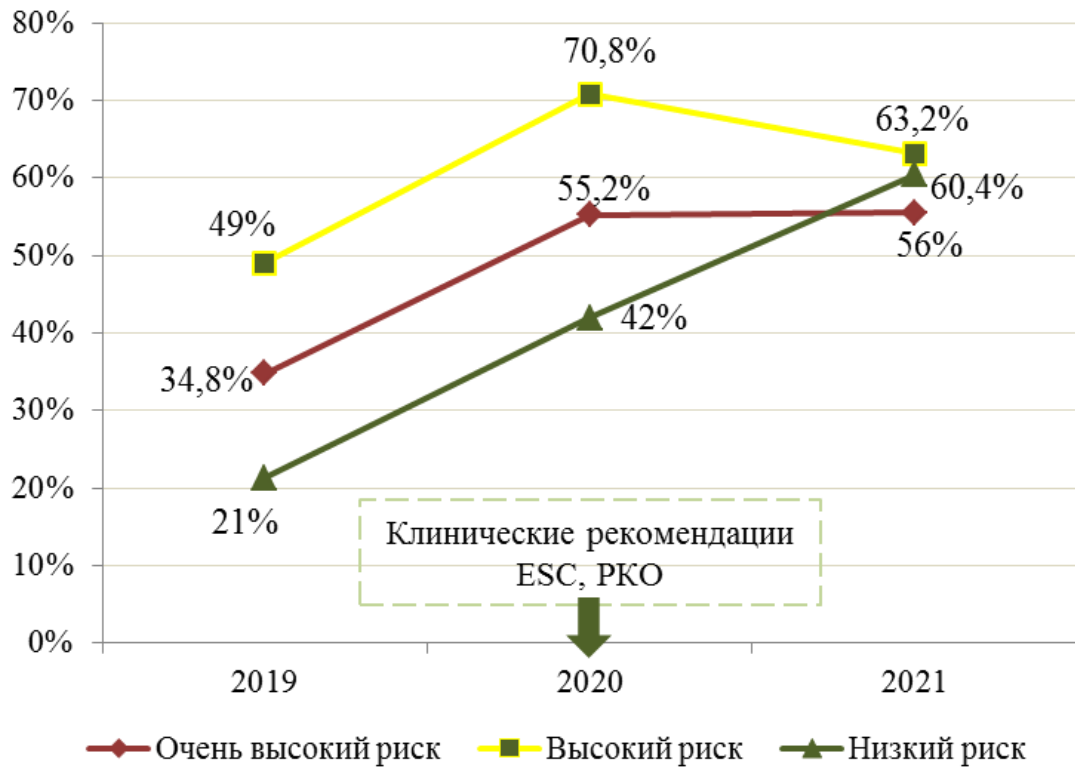


Рисунок 20 – Динамика (2019–2021 гг.) осуществления объективной стратификации (%) в зависимости от уровня риска неблагоприятных ишемических событий

Примечание – ESC – Европейское общество кардиологов; РКО – Российское кардиологическое общество.

За время индексной госпитализации иКАГ была выполнена у 900 (78,7%) пациентов, одномоментное ЧКВ – у 373 (41,4%) больных. Наиболее часто ЧКВ выполнялось в группе высокого риска (140; 49,6%), наименее часто – среди пациентов низкого риска (106; 34,2%).

В рамках настоящего исследования ПРЛ был конкретизирован как любые ситуации, при которых уровень риска неблагоприятных ишемических событий не соответствовал рекомендуемому сроку осуществления инвазивной стратегии лечения и/или ее виду (рисунок 21).

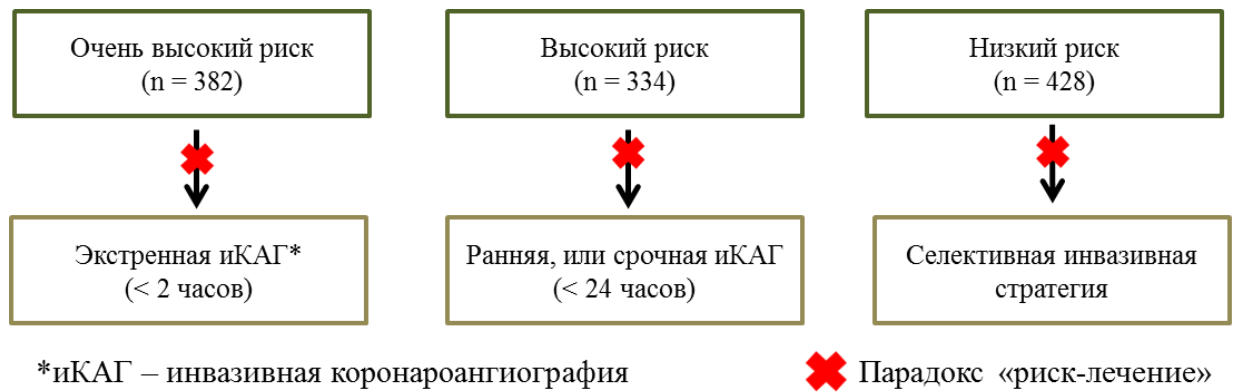


Рисунок 21 – Ситуации, расцененные как парадокс «риск-лечение»,
в реальной клинической практике

В указанных условиях ПРЛ был выявлен в 651 случае (57%) среди всех пациентов и оказался наиболее характерен для группы низкого риска (309; 72,2%) (см. таблицу 10). Стоит отметить, что в данной группе (низкий риск) селективная стратегия была изначально выбрана для 119 (27,8%) больных, из них у 13 (10,9%) на основании клинической оценки состояния в динамике была осуществлена иКАГ в первые 24–72 часа госпитализации. Таким образом, только 106 пациентам (24,7%) низкого риска были применены методы неинвазивной визуализации с целью верификации ишемии миокарда / стенозирующего атеросклероза КА. В группе очень высокого риска ПРЛ встречался несколько реже (244; 63,9%). Наименьшее число случаев ПРЛ выявлено среди больных высокого риска (98; 29,3%). В группе пациентов с достоверно осуществленной стратификацией риска ПРЛ составил 234 (40,2%) случая, при этом среди больных с неосуществленной стратификацией риска (562 случая) ПРЛ встречался статистически значимо чаще – у 417 (74,2%) пациентов (ОШ 4,3 (95% ДИ 3,3-5,5), $p < 0,001$).

На основании проанализированных данных нами выделены 4 основные типа ПРЛ:

1 – отказ от своевременного инвазивного вмешательства для пациентов высокого и очень высокого риска с применением любой иной стратегии лечения (342; 52,6%);

2 – осуществление раннего инвазивного лечения для низкого риска (206; 31,6%);

3 – рутинная иКАГ после 24–72 часов без предварительной верификации ишемии и в отсутствие ее рецидивов (59; 9%);

4 – исключительно консервативная тактика лечения на всем протяжении госпитального периода для низкого риска без проведения дополнительных методов диагностики (44; 6,8%).

Таким образом, для больных высокого и очень высокого риска был характерен ПРЛ только 1 типа; для низкого – ПРЛ 2-го, 3-го или 4-го типов.

Для выделенных типов ПРЛ были характерны индивидуальные причины, имеющие отношение к состоянию и/или клиническим характеристикам пациента. Так, выявлены 22 основные причины ПРЛ 1-го типа, которые препятствовали проведению своевременного инвазивного лечения. Основными из них явились медикаментозно купированные явления ишемии миокарда при наличии иных признаков высокого / очень высокого риска (85; 24,8%), ХБП (73; 21,3%), известная коронарная анатомия (46; 13,5%) и анемия (29; 8,5%). У 58 пациентов (16,9%) причина была комбинированной. В 55 случаях (16%) причину ПРЛ 1-го типа установить не удалось. Более подробно данные представлены на рисунке 22.

Установлены 8 предикторов ПРЛ 2-го типа, из которых наиболее частыми были характерное клиническое течение заболевания на догоспитальном этапе (51; 24,7%) и ранее известный анамнез ИБС (46; 22,3%). В данных ситуациях указанные особенности, напротив, служили поводом для осуществления раннего инвазивного лечения и недостаточного применения селективной стратегии для пациентов низкого риска (рисунок 23).

В 17 случаях (8,3%) причина ПРЛ 2-го типа была комбинированной; у 30 (14,5%) пациентов причину установить не удалось.

Выявлено 8 предикторов ПРЛ 4-го типа, основными являлись отказ пациента от неинвазивного обследования (15; 34,1%), а также известная коронарная анатомия (11; 25%) (рисунок 24).

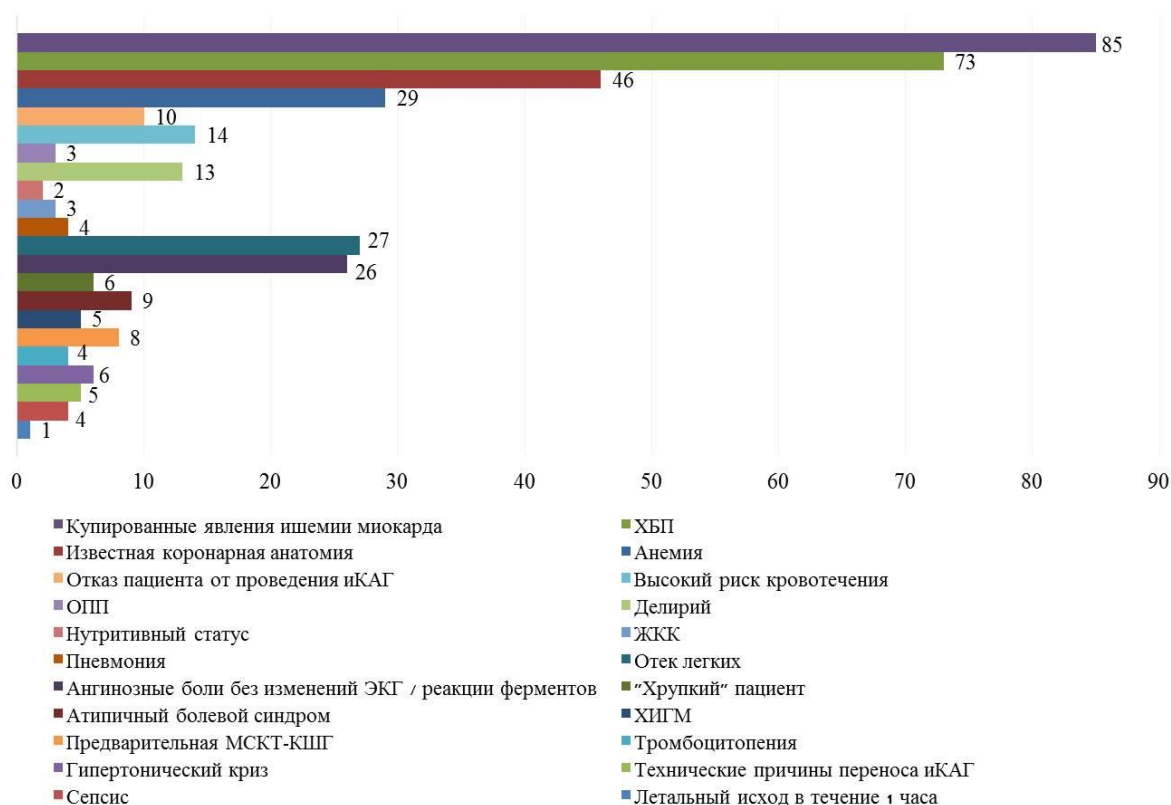


Рисунок 22 – Основные причины парадокса «риск-лечение» 1-го типа

Примечание – ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение; иКАГ – инвазивная коронароангиография; МСКТ-КШГ – мультиспиральная компьютерная томография-коронарошунтография; ОПП – острое почечное повреждение; ХБП – хроническая болезнь почек; ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга; ЭКГ – электрокардиограмма.

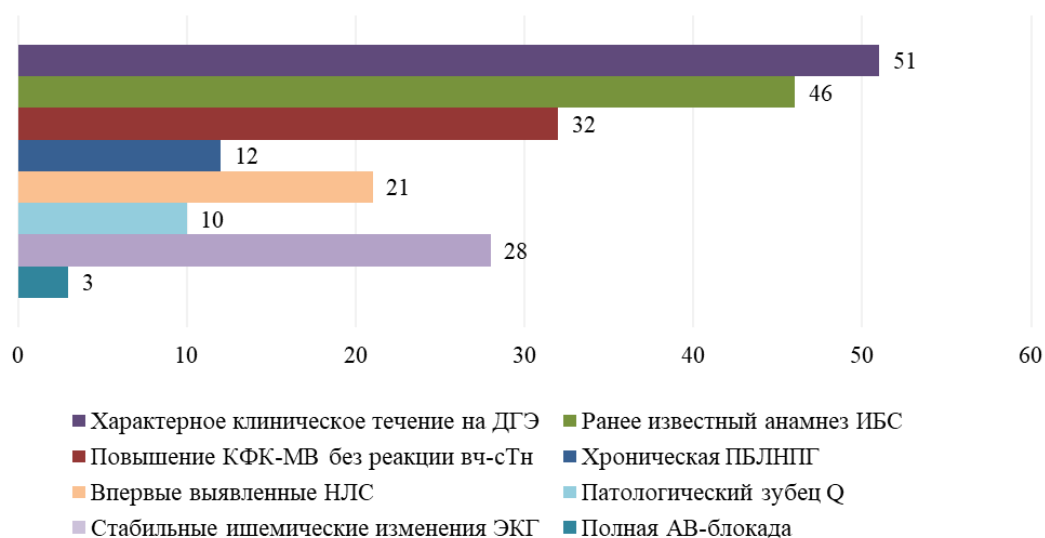


Рисунок 23 – Основные причины парадокса «риск-лечение» 2-го типа

Примечание – АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада; вч-сТн – сердечный тропонин I, определенный высокочувствительным методом; ДГЭ – догоспитальный этап; ИБС – ишемическая болезнь сердца; КФК-МВ – креатинфосфокиназа МВ; НЛС – нарушения локальной сократимости; ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса; ЭКГ – электрокардиограмма.



Рисунок 24 – Основные причины парадокса «риск-лечение» 4-го типа

Примечание – ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; ХБП – хроническая болезнь почек.

У 4 (9,1%) больных причина ПРЛ 4-го типа была комбинированной, у 1 (2,3%) пациентки причину верифицировать не удалось.

ПРЛ 3-го типа заключался в рутинном проведении иКАГ позже 24–72 часов госпитализации при отсутствии рецидивов ишемии миокарда и без ее предварительной верификации, в связи с чем причины данного типа ПРЛ дополнительно конкретизировать не удалось.

Частота выявления ПРЛ проанализирована в трехлетнем периоде (2019–2021 гг.) в каждой из групп риска (рисунок 25).

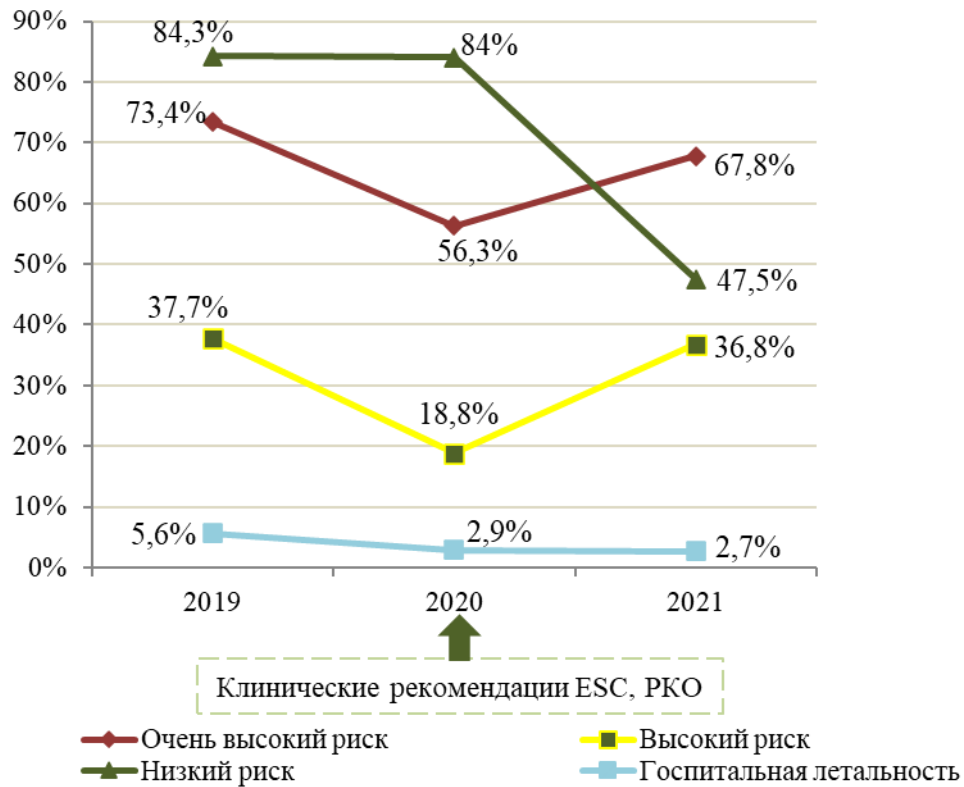


Рисунок 25 – Динамика (2019–2021 гг.) выявления парадокса «риск-лечение» (%) в зависимости от уровня риска неблагоприятных ишемических событий

Примечание – ESC – Европейское общество кардиологов; РКО – Российское кардиологическое общество.

Отмечено, что в 2020 году в группах высокого и очень высокого риска распространённость ПРЛ снизилась по сравнению с 2019 годом, однако в 2021 году вновь выявлено повышение частоты ПРЛ в обеих данных группах практически до уровня 2019 года. Динамика снижения распространённости ПРЛ в 2020 году в целом аналогична повышению частоты проведения объективной стратификации риска (см. рисунок 20). В группе больных низкого риска в 2019 и 2020 годах частота случаев ПРЛ была одинаковой и составила 84,3% и 84% случаев соответственно, при этом в 2021 году встречаемость ПРЛ резко снизилась до 47,5%, что, вероятно, обусловлено внедрением обновленных клинических рекомендаций (2020 г.) [99]. Полученные данные сопоставлены с уровнем госпитальной летальности в

рамках ОКСбпСТ (см. рисунок 25). Уменьшение распространенности ПРЛ в 2020 году соответствовало снижению госпитальной летальности (с 5,6% до 2,9%). В то же время в 2021 году уровень госпитальной летальности практически не изменился (2,7%), несмотря на увеличение случаев ПРЛ в группах высокого и очень высокого риска.

3.5 Влияние парадокса «риск-лечение» на госпитальные события и отдаленные исходы заболевания пациентов различных групп риска неблагоприятных ишемических событий

Одной из главных задач настоящего исследования, помимо выявления ПРЛ в реальной клинической практике, изучения его распространенности и причин, явилась оценка влияния ПРЛ на исходы больных ОКСбпСТ. Нами были изучены госпитальные и отдаленные исходы заболевания пациентов в каждой из групп риска неблагоприятных ишемических событий в зависимости от наличия ПРЛ. В ходе проведения данного анализа оценивались следующие КТ: повышение категории риска в стационаре (для групп высокого и низкого риска); рецидив ишемии миокарда в первые 24 часа госпитализации и/или позже первых суток; летальный исход в стационаре вследствие любых причин; летальный исход от всех причин через 1 месяц, 1 год и 3 года после индексной госпитализации; развитие ККТ через 1 месяц, 1 год и 3 года после индексной госпитализации.

3.5.1 Влияние парадокса «риск-лечение» 1 типа на госпитальные и отдаленные исходы пациентов очень высокого риска

В группе больных очень высокого риска выявлено 244 (63,9%) случая ПРЛ (1-й тип), когда по отношению к пациенту применялась любая тактика лечения, отличная от экстренной иКАГ. В таблице 11 представлены основные сравнительные характеристики данных подгрупп больных очень высокого риска. В группе ПРЛ пациенты были старше, характеризовались более высоким индексом коморбидности и риском кровотечения, а также чаще

имели в анамнезе ИБС, эндоваскулярную реваскуляризацию миокарда и ОНМК. Больные с признаками острой СН (Killip III) чаще попадали в группу ПРЛ.

Таблица 11 – Сравнительные характеристики пациентов очень высокого риска, для которых парадокс «риск-лечение» был характерен (n =244) и не был характерен (n =138)

Характеристики, n (%) / Me (Q25; Q75)	Группы пациентов		
	Группа без ПРЛ, n = 138 (36,1%)	Группа ПРЛ, n = 244 (63,9%)	p
Мужской пол, %	83 (60,1%)	121 (49,6%)	0,05
Возраст, лет	67 (60; 79)	72 (64; 81)	0,002
Индекс коморбидности (по Чарлсон), баллы	6 (4; 7)	7 (5; 9)	<0,001
GRACE, %	3 (1; 9)	3,85 (1,1; 10)	0,12
CRUSADE, %	8,6 (5,5; 18,5)	10,7 (8,6; 19,5)	0,004
ИБС в анамнезе, %	72 (52,2%)	176 (72,1%)	<0,001
ЧКВ в анамнезе, %	27 (19,6%)	76 (31,1%)	0,014
КШ в анамнезе, %	9 (6,5%)	22 (9%)	0,39
СД 2-го типа, %	41 (29,7%)	69 (28,3%)	0,76
ОНМК в анамнезе, %	6 (4,3%)	31 (12,7%)	0,007
ЧСС, уд/мин	78,5 (65; 94)	82 (70; 102)	0,06
САД, мм рт. ст.	131,5 (110; 147)	134 (113; 152,5)	0,18
Killip III, %	11 (7,9%)	40 (16,4%)	0,021
Killip IV, %	29 (21%)	43 (17,6%)	0,42
Гемоглобин, г/л	132 (119; 146)	132 (112; 144)	0,22
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	59,5 (40; 80)	52 (39; 73,8)	0,012
ФВ ЛЖ, %	58 (44; 63)	56 (42; 63)	0,52
Примечание – ИБС – ишемическая болезнь сердца; КШ – коронарное шунтирование; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПРЛ – парадокс «риск-лечение»; САД – систолическое артериальное давление; СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЧСС – частота сердечных сокращений.			

При изучении частоты развития неблагоприятных событий установлено, что ПРЛ достоверно не повлиял на ухудшение госпитальных исходов заболевания (таблица 12).

Таблица 12 – Влияние парадокса «риск-лечение» 1-го типа на достижение конечных точек пациентов очень высокого риска

Конечные точки, n (%)	Группы пациентов					
	Все пациенты, n = 382	Группа без ПРЛ, n = 138 (36,1%)	Группа ПРЛ, n = 244 (63,9%)	ОШ	ДИ (95%)	p
Госпитальный период						
Рецидив ишемии миокарда в первые 24 часа госпитализации	119 (31,1)	49 (35,5)	70 (28,7)	0,731	0,468–1,141	0,16
Рецидив ишемии миокарда позже первых суток госпитализации	31 (8,1)	10 (7,2)	21 (8,6)	1,205	0,55–2,64	0,64
Летальный исход вследствие любых причин	55 (14,4)	19 (13,7)	36 (14,7)	1,084	0,595–1,975	0,79
Отдаленный период						
Конечные точки, n (%)	Все пациенты, n = 327	Группа без ПРЛ, n = 119 (36,4%)	Группа ПРЛ, n = 208 (63,6%)	ОШ	ДИ (95%)	p
Летальный исход через 1 месяц	11 (3,4)	3 (2,5)	8 (3,8)	1,547	0,402–5,945	0,52
Летальный исход через 1 год	40 (12,2)	16 (13,4)	24 (11,5)	0,840	0,427–1,652	0,61
Летальный исход через 3 года	94 (28,7)	27 (22,7)	67 (32,2)	1,619	0,964–2,719	0,07
ККТ через 1 месяц	16 (4,9)	5 (4,2)	11 (5,3)	1,273	0,431–3,756	0,66
ККТ через 1 год	63 (19,3)	23 (19,3)	40 (19,2)	0,994	0,561–1,759	0,98
ККТ через 3 года	130 (39,7)	41 (34,4)	89 (42,7)	1,423	0,892–2,270	0,13
Примечание – ДИ – доверительный интервал; ККТ – комбинированная конечная точка; ОШ – отношение шансов; ПРЛ – парадокс «риск-лечение».						

При изучении отдаленных исходов заболевания установлено, что частота развития летального исхода через 3 года была выше в группе ПРЛ

(22,7% против 32,2%), однако без достижения статистической значимости ($p = 0,07$). Частота достижения ККТ в обеих группах была примерно одинаковой через 1 месяц (4,2% против 5,3% в группе ПРЛ, $p = 0,66$) и 1 год (19,3% против 19,2% в группе ПРЛ, $p = 0,98$). При этом в группе ПРЛ ККТ в трехлетнем периоде была достигнута у 89 (42,7%) пациентов, что превышало данный показатель по сравнению с группой, где ПРЛ отсутствовал (41; 34,4%), но статистически значимая разница по данному параметру так же не была достигнута (ОШ 1,4; ДИ 0,89-2,27, $p = 0,13$).

С учетом того, что ПРЛ 1-го типа у больных очень высокого риска включал в себя различные варианты лечения, в том числе случаи исключительно консервативного ведения пациентов, далее проведено детальное сравнение исходов заболевания в зависимости от применяемых стратегий (таблица 13).

Не было выявлено значимых различий в достижении КТ в ходе сравнения группы пациентов без ПРЛ с группой больных, подвергшихся срочной иКАГ. Стоит отметить, что в группе срочного вмешательства при этом частота летального исхода в стационаре была ниже (8,5% против 13,7% в группе экстренной иКАГ, $p = 0,16$), а также реже наблюдалось развитие ККТ через 1 год (14,8% против 19,3% в группе экстренной иКАГ, $p = 0,34$), однако статистически значимые различия по данным параметрам достигнуты не были. Различий в достижении ККТ через 3 года между группами экстренного и срочного вмешательства не выявлено.

При дальнейшем анализе данных отмечено, что среди больных, для которых применялась стратегия отложенной иКАГ, наблюдалась наибольшая частота рецидива ишемии миокарда позже первых суток госпитализации (20% против 7,2% в группе экстренной иКАГ, $p = 0,03$), при этом число случаев летального исхода в стационаре в данной группе было наименьшим (2; 6,6%). Однако в отдаленном периоде частота развития ККТ в группе отложенной иКАГ была выше через 1 месяц, 1 год и 3 года по сравнению с группами экстренного и срочного вмешательства.

Таблица 13 – Достижение конечных точек среди пациентов очень высокого риска в зависимости от применяемой стратегии лечения

Конечные точки, n (%)	Стратегия лечения				
	Группа без ПРЛ	Группа ПРЛ			
	Экстренная иКАГ, n = 138 (1)	Срочная иКАГ, n = 140 (2)	Отложенная иКАГ, n = 30 (3)	Только консервативное ведение, n = 74 (4)	p
Госпитальный период					
Рецидив ишемии миокарда в первые 24 часа госпитализации	49 (35,5)	42 (30)	6 (20)	22 (29,7)	$p_{1-2}=0,32$ $p_{1-3}=0,11$ $p_{1-4}=0,39$ $p_{2-3}=0,26$ $p_{2-4}=0,96$ $p_{3-4}=0,31$
Рецидив ишемии миокарда позже первых суток госпитализации	10 (7,2)	13 (9,2)	6 (20)	2 (2,7)	$p_{1-2}=0,53$ $p_{1-3}=0,03$ $p_{1-4}=0,17$ $p_{2-3}=0,09$ $p_{2-4}=0,07$ $p_{3-4}=0,002$
Летальный исход вследствие любых причин	19 (13,7)	12 (8,5)	2 (6,6)	22 (29,7)	$p_{1-2}=0,16$ $p_{1-3}=0,28$ $p_{1-4}=0,005$ $p_{2-3}=0,73$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,01$

Продолжение таблицы 13

Отдаленный период					
Конечные точки, n (%)	Стратегия лечения				
	Группа без ПРЛ	Группа ПРЛ			
	Экстренная иКАГ, n = 119 (1)	Срочная иКАГ, n = 128 (2)	Отложенная иКАГ, n = 28 (3)	Только консервативное ведение, n = 52 (4)	p
Летальный исход через 1 месяц	3 (2,5)	4 (3,1)	0	4 (7,7)	$p_{1-2}=0,77$ $p_{1-3}=0,39$ $p_{1-4}=0,11$ $p_{2-3}=0,34$ $p_{2-4}=0,17$ $p_{3-4}=0,13$
Летальный исход через 1 год	16 (13,4)	12 (9,4)	2 (7,1)	10 (19,2)	$p_{1-2}=0,31$ $p_{1-3}=0,36$ $p_{1-4}=0,33$ $p_{2-3}=0,7$ $p_{2-4}=0,06$ $p_{3-4}=0,14$
Летальный исход через 3 года	27 (22,7)	36 (28,1)	7 (25)	24 (46,1)	$p_{1-2}=0,25$ $p_{1-3}=0,71$ $p_{1-4}=0,003$ $p_{2-3}=0,73$ $p_{2-4}=0,02$ $p_{3-4}=0,06$

Продолжение таблицы 13

Конечные точки, n (%)	Стратегия лечения				
	Группа без ПРЛ	Группа ПРЛ			
	Экстренная иКАГ, n = 119 (1)	Срочная иКАГ, n = 128 (2)	Отложенная иКАГ, n = 28 (3)	Только консервативное ведение, n = 52 (4)	p
ККТ через 1 месяц	5 (4,2)	5 (3,9)	2 (7,1)	4 (7,7)	$p_{1-2}=0,9$ $p_{1-3}=0,51$ $p_{1-4}=0,34$ $p_{2-3}=0,45$ $p_{2-4}=0,29$ $p_{3-4}=0,92$
ККТ через 1 год	23 (19,3)	19 (14,8)	8 (28,5)	13 (25)	$p_{1-2}=0,34$ $p_{1-3}=0,28$ $p_{1-4}=0,4$ $p_{2-3}=0,08$ $p_{2-4}=0,1$ $p_{3-4}=0,73$
ККТ через 3 года	41 (34,4)	50 (39)	13 (46,4)	26 (50)	$p_{1-2}=0,96$ $p_{1-3}=0,35$ $p_{1-4}=0,11$ $p_{2-3}=0,47$ $p_{2-4}=0,17$ $p_{3-4}=0,76$
Примечание – иКАГ – инвазивная коронароангиография; ККТ – комбинированная конечная точка; ПРЛ – парадокс «риск-лечение».					

74 пациента (19,4%) очень высокого риска в ходе индексной госпитализации не подверглись инвазивной диагностике и возможной реваскуляризации миокарда. Из них у 10 пациентов (13,5%) необходимость проведения иКАГ была исключена в результате предварительного осуществления неинвазивной диагностики в рамках выбранной селективной стратегии. По отношению к остальным 64 пациентам (86,5%) применялось исключительно консервативное лечение. Основным предиктором полного отказа от проведения иКАГ в группе очень высокого риска явилась ХБП (36 больных; 9,4%). При анализе КТ выявлено, что частота развития летального исхода в стационаре в группе консервативного ведения была наибольшей (29,7%), что статистически значимо превышало данный показатель в группах любой из инвазивных стратегий лечения. В отдаленном периоде летальный исход развивался статистически значимо чаще через 3 года в группе консервативного лечения по сравнению с группами экстренного (22,7% против 46,1%, $p = 0,003$) и срочного (28,1% против 46,1%, $p = 0,02$) вмешательства. Частота развития ККТ через 1 месяц, 1 год и 3 года в группе консервативного лечения была выше по сравнению с пациентами, подвергшимися экстренной / срочной иКАГ, однако она была практически идентичной группе отложенного вмешательства. Стоит отметить, что статистически значимая разница в отношении достижения ККТ в каждом из временных интервалов между различными группами не была достигнута.

3.5.2 Логистический регрессионный анализ факторов, независимо связанных с развитием неблагоприятных госпитального и отдаленного исходов пациентов очень высокого риска

Учитывая неоднородность исследуемой когорты пациентов, а также наблюдательный характер исследования, в каждой из групп риска неблагоприятных ишемических событий был проведен логистический регрессионный анализ независимых предикторов, связанных с развитием неблагоприятных исходов заболевания в одно- и многофакторной модели. В

рамках проведения логистического регрессионного анализа выявлялись факторы, независимо связанные с развитием следующих КТ: летальный исход в стационаре вследствие любых причин; летальный исход от всех причин через 1 месяц, 1 год и 3 года после индексной госпитализации; развитие ККТ через 1 месяц, 1 год и 3 года после индексной госпитализации.

Так, в группе очень высокого риска были оценены 32 клинических, анамнестических, лабораторных и инструментальных показателя, потенциально связанных с вероятностью развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в стационаре и в отдаленном периоде. Дополнительно были включены факторы, касающиеся осуществленной в ходе индексной госпитализации тактики инвазивного лечения, ПРЛ, а также учтены характеристики медикаментозного лечения в стационаре. В уновариантной модели выявлены 14 количественных и качественных факторов, ассоциированных с развитием госпитального летального исхода (таблица 14).

Таблица 14 – Независимые факторы, связанные с развитием летального исхода в стационаре в группе пациентов очень высокого риска

Показатели	Фактор			
	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст, лет	1,1 (1,06–1,14)	<0,001	1,35 (1,15–1,58)	<0,001
Индекс коморбидности, баллы	1,12 (1,0–1,26)	0,041	–	–
CRUSADE, %	1,12 (1,07–1,18)	<0,001	–	–
Признаки продолжающейся ишемии миокарда на момент поступления в стационар	2,06 (1,03–4,1)	0,038	2,3 (1,9–2,7)	0,001
Рецидив ишемии миокарда <24 часов	6,2 (3,07–12,5)	<0,001	–	–
Рецидив ишемии миокарда >24 часов	3,3 (1,3–8,5)	0,012	4,8 (2,2–10,4)	0,013
САД, мм рт. ст.	0,94 (0,92–0,95)	<0,001	0,89 (0,83–0,95)	<0,001

Продолжение таблицы 14

Показатели	Однофакторный анализ			
	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)	р
Гемоглобин, г/л	0,97 (0,95–0,98)	<0,001	–	–
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	0,94 (0,92–0,96)	<0,001	–	–
СРБ, мг/л	1,0 (1,0–1,01)	0,015	–	–
ФВ ЛЖ, %	0,94 (0,91–0,96)	<0,001	0,88 (0,81–0,97)	0,008
иКАГ в течение 2–24 часов	0,35 (0,15–0,82)	0,015	–	–
Консервативная тактика ведения	2,4 (1,16–4,9)	0,018	–	–
Многососудистое поражение КА	3,9 (1,73–9,06)	<0,001	–	–
Примечание – ДИ – доверительный интервал; иКАГ – инвазивная коронароангиография; КА – коронарные артерии; ОШ – отношение шансов; САД – систолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СРБ – С-реактивный белок; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.				

Протективным фактором по отношению к развитию госпитального летального исхода в унивариантной модели явилось проведение срочной иКАГ (в течение 2–24 часов от момента поступления пациента в стационар). В многофакторной модели предикторами летального исхода в стационаре явились возраст, признаки ПИМ на момент поступления, рецидив ишемии миокарда позже 24 часов, уровни систолического артериального давления (САД) и ФВ ЛЖ.

Результаты логистического регрессионного анализа предикторов развития летального исхода через 1 месяц и 1 год представлены в таблицах 15, 16.

Таким образом, в многофакторной модели влияние на развитие летального исхода в течение 1 месяца оказал уровень САД, 1 года – возраст пациента.

Таблица 15 – Независимые факторы, связанные с развитием летального исхода через 1 месяц после индексной госпитализации среди пациентов очень высокого риска

Показатели	Фактор			
	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)	р
Возраст, лет	1,07 (1,01–1,14)	0,037	–	–
Индекс коморбидности, баллы	1,36 (1,11–1,6)	0,003	–	–
CRUSADE, %	1,07 (1,01–1,14)	0,015	–	–
САД, мм рт ст	0,96 (0,93–0,99)	0,008	0,92 (0,85–0,99)	0,049
Гемоглобин, г/л	0,96 (0,94–0,98)	0,001	–	–
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	0,95 (0,92–0,98)	0,006	–	–
QTc, мс	1,01 (1,01–1,03)	0,012	–	–
Примечание – QTc – скорректированный интервал QT электрокардиограммы; ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; САД – систолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.				

Таблица 16 – Независимые факторы, связанные с развитием летального исхода через 1 год после индексной госпитализации среди пациентов очень высокого риска.

Показатели	Фактор			
	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)	р
Возраст, лет	1,05 (1,01–1,1)	0,021	1,06 (1,02–1,13)	0,034
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	3,8 (1,3–11)	0,011	–	–
ФВ ЛЖ, %	0,95 (0,92–0,99)	0,012	–	–
Примечание – ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.				

Были выявлены 13 предикторов развития летального исхода через 3 года после индексной госпитализации среди пациентов очень высокого риска (таблица 17).

Таблица 17 – Независимые факторы, связанные с развитием летального исхода через 3 года после индексной госпитализации среди пациентов очень высокого риска

Показатели	Фактор			
	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)	р
Возраст, лет	1,07 (1,04–1,1)	<0,001	1,06 (1,02–1,11)	0,001
Индекс коморбидности, баллы	1,18 (1,07–1,31)	<0,001	–	–
CRUSADE, %	1,07 (1,02–1,12)	0,002	–	–
КШ в анамнезе	3,9 (1,7–9,03)	0,001	3,3 (1,07–10,1)	0,03
ИМ в анамнезе	2,07 (1,16–3,7)	0,013	–	–
Рецидив ишемии миокарда <24 часов	1,89 (1,01–3,5)	0,04	–	–
Гемоглобин, г/л	0,97 (0,96–0,98)	<0,001	–	–
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	0,97 (0,96–0,99)	<0,001	–	–
СРБ, мг/л	1,01 (1,01–1,02)	0,003	–	–
QTс, мс	1,01 (1,01–1,02)	0,022	–	–
ФВ ЛЖ, %	0,95 (0,93–0,97)	<0,001	0,93 (0,9–0,96)	<0,001
КДО ЛЖ, мл	1,01 (1,01–1,02)	0,006	–	–
Консервативная тактика ведения	2,4 (1,2–4,7)	0,01	–	–
Примечание – QTс – скорректированный интервал QT электрокардиограммы; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КШ – коронарное шунтирование; ОШ – отношение шансов; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СРБ – С-реактивный белок; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.				

Наибольшее влияние на вероятность развития летального исхода через 3 года в однофакторном анализе оказали перенесенные ранее ИМ и КШ, а также консервативная тактика ведения в стационаре. В многофакторную модель вошли такие предикторы, как возраст, операция КШ в анамнезе и уровень ФВ ЛЖ.

Далее был проведен логистический регрессионный анализ в отношении выявления факторов, связанных с развитием ККТ в отдаленном периоде.

Установлены 8 предикторов развития ККТ через 1 месяц после индексной госпитализации (таблица 18).

Таблица 18 – Независимые факторы, связанные с развитием комбинированной конечной точки через 1 месяц после индексной госпитализации среди пациентов очень высокого риска

Показатели	Фактор			
	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)	р
Индекс коморбидности, баллы	1,22 (1,03–1,44)	0,02	–	–
Признаки продолжающейся ишемии миокарда на момент поступления в стационар	2,4 (1,7–7,0)	0,01	3,7 (1,2–15,6)	0,03
Рецидив ишемии миокарда >24 часов	4,5 (1,14–17,6)	0,031	–	–
САД, мм рт. ст.	0,97 (0,95–0,99)	0,022	–	–
Гемоглобин, г/л	0,97 (0,95–0,99)	0,007	–	–
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	0,96 (0,95–0,98)	0,043	–	–
QTс, мс	1,01 (1,01–1,02)	0,01	–	–
иКАГ позже 24 часов	5,7 (2,8–11,0)	0,001	4,4 (1,6–13,1)	0,017
Примечание – QTс – скорректированный интервал QT электрокардиограммы; ДИ – доверительный интервал; иКАГ – инвазивная коронароангиография; ОШ – отношение шансов; САД – систолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.				

В многофакторной модели предикторами развития ККТ через 1 месяц явились признаки ПИМ на момент поступления в стационар и проведение иКАГ позже 24 часов.

В таблице 19 представлены результаты уни- и мультивариантного регрессионного анализа факторов, связанных с развитием ККТ через 1 год.

Таким образом, установлено, что в мультивариантной модели проведение срочной иКАГ (в течение 2–24 часов) явилось протективным фактором по отношению к развитию ККТ через 1 год. Предикторами одногодичных неблагоприятных событий явились ПИМ на момент

поступления в стационар, проведение иКАГ позже 24 часов госпитализации, уровень ФВ ЛЖ, а также конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ).

Таблица 19 – Независимые факторы, связанные с развитием комбинированной конечной точки через 1 год после индексной госпитализации среди пациентов очень высокого риска

Показатели	Фактор			
	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст, лет	1,04 (1,02–1,07)	0,001	–	–
ИМ в анамнезе	2,03 (1,12–3,65)	0,018	–	–
Индекс коморбидности, баллы	1,2 (1,09–1,34)	0,001	–	–
CRUSADE, %	1,06 (1,01–1,1)	0,007	–	–
Признаки продолжающейся ишемии миокарда на момент поступления в стационар	7,1 (3,4–11,0)	0,001	4,2 (1,14–15,8)	0,03
Рецидив ишемии миокарда >24 часов	3,7 (1,4–9,8)	0,008	–	–
Гемоглобин, г/л	0,97 (0,96–0,99)	0,001	–	–
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	0,97 (0,96–0,99)	<0,001	–	–
СРБ, мг/л	1,01 (1,01–1,02)	0,029	–	–
QTc, мс	1,01 (1,01–1,02)	0,014	–	–
ФВ ЛЖ, %	0,96 (0,94–0,98)	0,002	0,9 (0,86–0,94)	<0,001
КДО ЛЖ, мл	1,0 (0,99–1,02)	0,04	0,98 (0,96–0,99)	0,007
иКАГ в течение 2–24 часов	0,35 (0,1–0,86)	0,021	0,4 (0,16–0,99)	0,048
иКАГ позже 24 часов	3,6 (1,8–7,1)	0,001	7,5 (1,45–38,3)	0,016
Неполная реваскуляризация миокарда	2,1 (1,14–4,1)	0,01	–	–
Примечание – QTc – скорректированный интервал QT электрокардиограммы; ДИ – доверительный интервал; иКАГ – инвазивная коронароангиография; ИМ – инфаркт миокарда; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; ОШ – отношение шансов; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СРБ – С-реактивный белок; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.				

В ходе проведения дальнейшего анализа в однофакторной модели выявлены 14 предикторов развития ККТ через 3 года (таблица 20).

Таблица 20 – Независимые факторы, связанные с развитием комбинированной конечной точки через 3 года после индексной госпитализации среди пациентов очень высокого риска

Показатели	Фактор			
	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст, лет	1,07 (1,04–1,1)	<0,001	–	–
CRUSADE, %	1,12 (1,07–1,17)	<0,001	–	–
Индекс коморбидности, баллы	1,3 (1,18–1,42)	<0,001	–	–
КШ в анамнезе	3,1 (1,38–7,25)	0,006	4,7 (1,19–19)	0,026
Рецидив ишемии миокарда <24 часов	1,9 (1,1–3,3)	0,02	–	–
Рецидив ишемии миокарда >24 часов	2,9 (1,1–7,9)	0,028	–	–
САД, мм рт. ст.	0,98 (0,97–0,99)	0,043	–	–
Гемоглобин, г/л	0,96 (0,92–0,98)	0,01	0,97 (0,94–0,99)	0,007
СРБ, мг/л	1,01 (1,01–1,02)	0,002	1,01 (1,01–1,02)	0,036
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	0,97 (0,96–0,98)	<0,001	–	–
Нарушения локальной сократимости ЛЖ	2,05 (1,24–3,4)	0,005	2,7 (1,0–7,5)	0,047
ФВ ЛЖ, %	0,96 (0,94–0,98)	<0,001	–	–
QTc, мс	1,01 (1,01–1,02)	0,002	–	–
Неполная реваскуляризация миокарда	2,1 (1,2–3,5)	0,007	–	–
Примечание – QTc – скорректированный интервал QT электрокардиограммы; ДИ – доверительный интервал; КШ – коронарное шунтирование; ЛЖ – левый желудочек; ОШ – отношение шансов; САД – систолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СРБ – С-реактивный белок; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.				

В многофакторную модель вошли такие предикторы, как операция КШ в анамнезе, уровни гемоглобина и СРБ, а также наличие НЛС.

Таким образом, стоит отметить, что ПРЛ в целом не продемонстрировал влияния на различные исходы заболевания пациентов очень высокого риска в одно- и/или многофакторной моделях. При этом в качестве протективного фактора выступало проведение срочной, но не экстренной иКАГ.

3.5.3 Влияние парадокса «риск-лечение» 1-го типа на госпитальные и отдаленные исходы пациентов высокого риска

Как уже было отмечено, среди пациентов высокого риска в целом число случаев ПРЛ было наименьшим в сравнении с группами очень высокого и низкого риска. Тем не менее, в мировом кардиологическом сообществе споры в отношении наиболее верной инвазивной стратегии затрагивают преимущественно данную группу больных, представляющих основную долю пациентов с верифицированным ИМбпST. Таким образом, изучение влияния срочной инвазивной и других стратегий лечения на исходы больных высокого риска по-прежнему актуально и представляет собой особый интерес.

В настоящем исследовании 236 пациентам (70,7%) высокого риска была осуществлена должная – срочная – иКАГ; по отношению к остальным 98 больным (29,3%) была выбрана иная стратегия лечения, в связи с чем они были отнесены в группу ПРЛ 1-го типа. Основные сравнительные характеристики данных групп представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Сравнительные характеристики пациентов высокого риска, для которых парадокс «риск-лечение» был характерен (n = 98) и не был характерен (n = 236)

Характеристики, n (%) / Me (Q25; Q75)	Группы пациентов		
	Группа без ПРЛ, n = 236 (70,7%)	Группа ПРЛ, n = 98 (29,3%)	p
Мужской пол, %	129 (54,7%)	43 (43,8%)	0,07
Возраст, лет	68 (60,5; 76,5)	75 (70; 82)	<0,001
Индекс коморбидности, баллы	6 (4; 8)	7 (6; 10)	<0,001
GRACE, %	2,8 (1; 4,5)	4 (2; 8)	<0,001
CRUSADE, %	8,6 (5,5; 11,9)	11,8 (8,6; 15,7)	<0,001

Продолжение таблицы 21

Подтвержденный ИМбпST, %	181 (76,7%)	62 (63,3%)	0,05
Динамические изменения комплекса ST-T на ЭКГ, %	53 (22,5%)	30 (30,6%)	0,04
ИБС в анамнезе, %	121 (51,3%)	70 (71,4%)	0,003
ЧКВ в анамнезе, %	44 (18,6%)	20 (20,4%)	0,8
КШ в анамнезе, %	22 (9,3%)	5 (5,1%)	0,54
Сахарный диабет 2-го типа, %	50 (21,2%)	26 (26,5%)	0,44
ОНМК в анамнезе, %	22 (9,3%)	15 (15,3%)	0,39
ЧСС, уд/мин	77,5 (67; 92)	77 (68; 93)	0,91
САД, мм рт ст	135 (120; 155)	136,5 (120; 150)	0,59
Гемоглобин, г/л	135 (122; 147)	124 (105; 139)	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	66,5 (48; 80,4)	54 (33; 71)	<0,001
ФВ ЛЖ, %	59 (51; 63)	57 (45; 62)	0,039
Примечание – ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; КШ – коронарное шунтирование; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПРЛ – парадокс «риск-лечение»; САД – систолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЭКГ – электрокардиограмма.			

Представленные данные демонстрируют, что в группе ПРЛ пациенты были старше, характеризовались более высокими рисками кровотечений и индексом коморбидности, имели сниженную СКФ. В данной группе чаще регистрировались динамические изменения комплекса ST-T.

В ходе дальнейшего анализа было установлено, что среди пациентов высокого риска в группе ПРЛ статически значимо чаще наблюдались рецидив ишемии миокарда позже первых суток госпитализации (9,2% против 1,3% в группе без ПРЛ, ОШ 7,9 (95% ДИ 2,1-29,7), $p < 0,001$), а также развитие летального исхода в стационаре (10,2% против 2,5% в группе без ПРЛ, ОШ 4,4 (95% ДИ 1,5-12,3), $p = 0,002$) (таблица 22).

Примечание – ДИ – доверительный интервал; ККТ – комбинированная конечная точка; ОШ – отношение шансов; ПРЛ – парадокс «риск-лечение».

Тенденция к более частому развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группе ПРЛ сохранилась и в отдаленном периоде. Так, летальный исход через 1 год и 3 года статистически значимо чаще развивался в группе ПРЛ. ККТ через 1 год была достигнута у 31,8% пациентов группы ПРЛ против 13,5% больных без ПРЛ (ОШ 3,0 (95% ДИ 1,7-5,4), $p < 0,001$); через 3 года – у 53% пациентов против 28,3% (ОШ 3,7 (95% ДИ 2,2-6,1), $p < 0,001$) при аналогичном сравнении. В ходе более детального изучения ПРЛ в данной группе было отмечено, что 46 пациентов (13,8%) из общего числа больных высокого риска были подвергнуты отложенной иКАГ (позднее 24 госпитализации), а по отношению к 52 больным (15,6%) применялась исключительно консервативная тактика ведения. Основными причинами отказа от инвазивных стратегий лечения явились ХБП и анемия. Случаев выбора селективной инвазивной стратегии в данной группе риска зафиксировано не было. Повышение категории риска до очень высокого наиболее часто наблюдалось в группе отложенной иКАГ (17,4%), что было статистически значимо чаще по сравнению с группой срочного вмешательства (7,6%, $p = 0,03$) (таблица 23). В группе больных без ПРЛ случаи рецидива ишемии миокарда позже первых суток госпитализации встречались реже как по сравнению с группой консервативного лечения (1,3% против 7,7%, $p < 0,001$), так и с группой отложенной иКАГ (1,3% против 10,8%, $p = 0,006$), где рецидив ишемии миокарда позже 24 часов развивался наиболее часто. Летальный исход, развившийся в стационаре, был также наиболее характерен для группы отложенного вмешательства (5; 10,8%). В отдалённом периоде частота развития летального исхода и ККТ была выше в группе консервативного лечения по сравнению с группами срочного и отложенного вмешательства во всех оцениваемых временных точках. Через 3 года развитие ККТ в группе консервативного ведения наблюдалось у 74,4% пациентов. Среди больных группы отложенного вмешательства достижение ККТ наблюдаюсь чаще по сравнению с группой без ПРЛ, однако статистически значимая разница по данному параметру не была достигнута.

Таблица 23 – Достижение конечных точек среди пациентов высокого риска в зависимости от применяемой в стационаре стратегии лечения

Конечные точки, n (%)	Стратегия лечения			
	Группа без ПРЛ	Группа ПРЛ		
	Срочная иКАГ (<24 часов), n=236 (1)	Отложенная иКАГ (>24 часов), n=46 (2)	Только консервативное ведение, n=52 (3)	p
Госпитальный период				
Повышение категории риска	18 (7,6%)	8 (17,4%)	4 (7,7%)	$p_{1-2} = 0,03$ $p_{1-3} = 0,98$ $p_{2-3} = 0,14$
Рецидив ишемии миокарда в первые 24 часа госпитализации	14 (5,9%)	4 (8,7%)	7 (13,4%)	$p_{1-2} = 0,48$ $p_{1-3} = 0,05$ $p_{2-3} = 0,45$
Рецидив ишемии миокарда позже первых суток госпитализации	3 (1,3%)	5 (10,8%)	4 (7,7%)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,006$ $p_{2-3} = 0,58$
Летальный исход вследствие любых причин	6 (2,5%)	5 (10,8%)	5 (9,6%)	$p_{1-2} = 0,007$ $p_{1-3} = 0,01$ $p_{2-3} = 0,83$
Отдаленный период				
Конечные точки, n (%)	Срочная иКАГ (<24 часов), n=230 (1)	Отложенная иКАГ (>24 часов), n=41 (2)	Только консервативное ведение, n=47 (3)	p
Летальный исход через 1 месяц	4 (1,7%)	0	4 (8,5%)	$p_{1-2} = 0,39$ $p_{1-3} = 0,01$ $p_{2-3} = 0,05$

Продолжение таблицы 23

Конечные точки, n (%)	Стратегия лечения			
	Группа без ПРЛ	Группа ПРЛ		
	Срочная иКАГ (<24 часов), n=230 (1)	Отложенная иКАГ (>24 часов), n=41 (2)	Только консервативное ведение, n=47 (3)	p
Летальный исход через 1 год	19 (8,3%)	4 (9,8%)	15 (31,9%)	$p_{1-2} = 0,75$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,01$
Летальный исход через 3 года	43 (18,7%)	10 (24,4%)	23 (48,9%)	$p_{1-2} = 0,39$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,02$
ККТ через 1 месяц	7 (3%)	0	4 (8,5%)	$p_{1-2} = 0,25$ $p_{1-3} = 0,08$ $p_{2-3} = 0,05$
ККТ через 1 год	31 (13,5%)	8 (19,5%)	20 (42,5%)	$p_{1-2} = 0,31$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,02$
ККТ через 3 года	65 (28,3%)	17 (41,4%)	35 (74,4%)	$p_{1-2} = 0,09$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$
Примечание – иКАГ – инвазивная коронароангиография; ККТ – комбинированная конечная точка; ПРЛ – парадокс «риск-лечение».				

3.5.4 Логистический регрессионный анализ факторов, независимо связанных с развитием неблагоприятных госпитального и отдаленного исходов пациентов высокого риска

На данном этапе исследования были оценены 33 клинических, анамнестических, лабораторных и инструментальных фактора, включая характеристики инвазивного и консервативного лечения в стационаре, потенциально связанных с вероятностью развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий среди пациентов высокого риска в госпитальном и отдаленном периодах.

Был выявлен ряд количественных и качественных факторов, ассоциированных с развитием того или иного неблагоприятного события как в госпитальном, так и в отдаленном периодах. В ходе проведения унивариантного анализа установлены 13 факторов, ассоциированных с развитием летального исхода в стационаре. В качестве протективного фактора выступала срочная иКАГ, при этом ПРЛ явился одним из предикторов наступления неблагоприятного исхода (таблица 24).

В многофакторной модели основными предикторами развития летального исхода в стационаре явились рецидив ишемии миокарда позже 24 часов, проведение отложенной иКАГ (> 24 часов), а также повышение категории риска до очень высокого. При этом ИМТ выступал в качестве протективного фактора по отношению к развитию данного неблагоприятного госпитального исхода.

В ходе оценки вероятности развития неблагоприятных отдаленных исходов в однофакторной модели выявлены 9 предикторов развития летального исхода через 1 месяц и 15 предикторов, негативно ассоциированных с развитием летального исхода через 1 год. Важно отметить, что протективным фактором по отношению к развитию летального исхода через 1 год явилась срочная иКАГ. При этом ПРЛ, а также исключительно консервативная тактика лечения явились предикторами развития данного

неблагоприятного события. Однако в многофакторной модели выявленные факторы не продемонстрировали своего влияния на указанные исходы (таблицы 25, 26).

Таблица 24 – Независимые факторы, связанные с развитием летального исхода в стационаре среди пациентов высокого риска

Показатели	Фактор			
	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)	р
Возраст, лет	1,06 (1,01–1,12)	0,009	–	–
ИМТ, кг/м ²	0,88 (0,79–0,97)	0,02	0,59 (0,4–0,88)	0,01
Индекс коморбидности, баллы	1,34 (1,12–1,6)	0,001	–	–
GRACE, %	1,08 (1,02–1,16)	0,007	–	–
КДО ЛЖ, мл	1,01 (1,0–1,02)	0,02	–	–
ФВ ЛЖ, %	0,93 (0,89–0,97)	0,001	0,87 (0,78–0,96)	0,008
Многососудистое поражение КА	4,9 (1,05–23,4)	0,04	–	–
Рецидив ишемии миокарда <24 часов	9,4 (3,1–28,7)	<0,001	–	–
Рецидив ишемии миокарда >24 часов	31,2 (8,5–113,9)	<0,001	5,1 (4,0–14,7)	0,007
Срочная иКАГ	0,23 (0,08–0,65)	0,005	–	–
иКАГ позже 24 часов	11,2 (6,5–17,5)	0,001	7,7 (1,7–28,6)	0,024
Повышение категории риска в стационаре	3,4 (1,9–10,9)	<0,001	3,5 (3,2–8,4)	0,002
Парадокс «риск-лечение»	4,35 (1,5–12,3)	0,005	–	–
Примечание – ДИ – доверительный интервал; иКАГ – инвазивная коронароангиография; ИМТ – индекс массы тела; КА – коронарные артерии; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; ОШ – отношение шансов; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.				

Таблица 25 – Независимые факторы, связанные с развитием летального исхода через 1 месяц после индексной госпитализации среди пациентов высокого риска

Показатели	Фактор			
	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)	р
Возраст, лет	1,07 (1,01–1,14)	0,002	–	–
Индекс коморбидности, баллы	1,6 (1,2–2,4)	<0,001	–	–
GRACE, %	1,09 (1,01–1,19)	0,025	–	–
Калий, ммоль/л	2,04 (1,1–3,7)	0,02	–	–
ФВ ЛЖ, %	0,9 (0,85–0,97)	0,004	–	–
Повышение категории риска в стационаре	5,7 (1,07–30,6)	0,04	–	–
Рецидив ишемии миокарда <24 часов	5,7 (1,01–30,1)	0,04	–	–
Рецидив ишемии миокарда >24 часов	2,5 (1,9–16,7)	<0,001	–	–
Консервативная тактика ведения	6,2 (1,5–25,7)	0,012	–	–
Примечание – ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.				

Таблица 26 – Независимые факторы, связанные с развитием летального исхода через 1 год после индексной госпитализации среди пациентов высокого риска

Показатели	Фактор			
	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)	р
Возраст, лет	1,08 (1,05–1,12)	<0,001	–	–
Курение	1,35 (1,07–1,69)	0,003	–	–
Индекс коморбидности, баллы	1,33 (1,17–1,52)	<0,001	–	–
GRACE, %	1,09 (1,04–1,15)	<0,001	–	–
ИМ в анамнезе	2,09 (1,05–4,14)	0,034	–	–

Продолжение таблицы 26

Показатели	Фактор			
	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)	р
ОНМК в анамнезе	2,2 (1,9–5,5)	<0,001	–	–
Гемоглобин, г/л	0,97 (0,96–0,99)	<0,001	–	–
Калий, ммоль/л	1,77 (1,18–2,65)	0,006	–	–
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	0,97 (0,96–0,99)	0,003	–	–
КДО ЛЖ, мл	1,01 (1,0–1,02)	<0,001	–	–
ФВ ЛЖ, %	0,95 (0,92–0,98)	<0,001	–	–
Неполная реваскуляризация миокарда	2,55 (1,06–6,13)	0,03	–	–
Рецидив ишемии миокарда <24 часов	2,87 (1,07–8,5)	<0,001	–	–
Срочная иКАГ	0,32 (0,16–0,65)	0,001	–	–
Парадокс «риск-лечение»	3,05 (1,53–6,1)	0,001	–	–
Консервативная тактика ведения	5,05 (2,39–10,7)	<0,001	–	–
Примечание – ДИ – доверительный интервал; иКАГ – инвазивная коронароангиография; ИМ – инфаркт миокарда; КА – коронарные артерии; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОШ – отношение шансов; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.				

Были установлены 18 факторов, связанных с вероятностью развития летального исхода через 3 года, из них в многофакторную модель вошли такие предикторы, как возраст, индекс коморбидности и КДО ЛЖ (таблица 27).

Далее были выявлены 7 критериев, продемонстрировавших своё влияние на развитие ККТ через 1 месяц после индексной госпитализации в однофакторной модели (таблица 28).

Таблица 27 – Независимые факторы, связанные с развитием летального исхода через 3 года после индексной госпитализации среди пациентов высокого риска

Показатели	Фактор			
	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)	р
Возраст, лет	1,07 (1,04–1,09)	<0,001	1,06 (1,01–1,1)	0,018
Отягощенная наследственность по ССЗ	1,54 (0,78–1,96)	0,03	–	–
Индекс коморбидности, баллы	1,28 (1,16–1,42)	<0,001	1,18 (1,01–1,39)	0,05
GRACE, %	1,07 (1,02–1,12)	0,007	–	–
Курение	1,61 (0,41–1,91)	0,015	–	–
Фибрилляция предсердий	2,05 (1,18–3,55)	0,01	–	–
ИМ в анамнезе	2,36 (1,4–3,99)	0,001	–	–
Гемоглобин, г/л	0,98 (0,97–0,99)	<0,001	–	–
Калий, ммоль/л	1,86 (1,29–2,68)	0,001	–	–
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	0,98 (0,97–0,99)	0,001	–	–
ФВ ЛЖ, %	0,96 (0,93–0,99)	0,003	–	–
КДО ЛЖ, мл	1,1 (1,05–1,21)	0,001	1,01 (1,01–1,03)	0,016
Впервые выявленные нарушения локальной сократимости ЛЖ	1,97 (1,13–3,45)	0,016	–	–
Рецидив ишемии миокарда <24 часов	3,92 (1,53–10,1)	0,004	–	–
Рецидив ишемии миокарда >24 часов	6,67 (1,19–37,1)	0,03	–	–
Срочная иКАГ	0,38 (0,22–0,66)	<0,001	–	–
Парадокс «риск-лечение»	2,61 (1,51–4,49)	<0,001	–	–
Консервативная тактика ведения	3,94 (2,07–7,51)	<0,001	–	–
Примечание – ДИ – доверительный интервал; иКАГ – инвазивная коронароангиография; ИМ – инфаркт миокарда; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; ЛЖ – левый желудочек; ОШ – отношение шансов; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.				

Таблица 28 – Независимые факторы, связанные с развитием комбинированной конечной точки через 1 месяц после индексной госпитализации среди пациентов высокого риска

Показатели	Фактор			
	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)	р
Возраст, лет	1,08 (1,02–1,15)	0,01	1,16 (1,02–1,31)	0,028
Индекс коморбидности, баллы	1,41 (1,13–1,75)	0,002	–	–
ОНМК в анамнезе	3,43 (1,9–4,86)	0,001	11,7 (1,45–93,7)	0,021
Калий, ммоль/л	1,93 (1,11–3,36)	0,02	–	–
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	0,96 (0,94–0,99)	0,03	–	–
ФВ ЛЖ, %	0,91 (0,86–0,97)	0,001	–	–
Рецидив ишемии миокарда >24 часов	16,8 (2,72–20,4)	0,002	–	–
Примечание – ДИ – доверительный интервал; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОШ – отношение шансов; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.				

В ходе проведения многофакторного анализа в модель вошли такие предикторы, как возраст и перенесенное ранее ОНМК, что аналогичным образом отмечалось и при оценке вероятности развития ККТ через 1 год после госпитализации в многофакторной модели (таблица 29).

Таблица 29 – Независимые факторы, связанные с развитием комбинированной конечной точки через 1 год после индексной госпитализации среди пациентов высокого риска

Показатели	Фактор			
	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)	р
Возраст, лет	1,06 (1,03–1,09)	<0,001	1,05 (1,01–1,09)	0,008
Отягощенная наследственность по ССЗ	1,4 (1,2–1,9)	0,02	–	–

Продолжение таблицы 29

GRACE, %	1,08 (1,03–1,14)	0,01	–	–
Индекс коморбидности, баллы	1,23 (1,1–1,37)	<0,001	–	–
ОНМК в анамнезе	2,46 (1,12–5,4)	0,02	3,5 (1,3–9,5)	0,01
Гемоглобин, г/л	0,97 (0,96–0,99)	<0,001	0,97 (0,95–0,99)	0,007
Калий, ммоль/л	1,65 (1,14–2,4)	0,007	–	–
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	0,98 (0,96–0,99)	0,003	–	–
КДО ЛЖ, мл	1,01 (1,0–1,02)	0,03	1,01 (1,0–1,02)	0,02
Впервые выявленные нарушения локальной сократимости ЛЖ	2,9 (1,5–5,6)	0,001	–	–
ФВ ЛЖ, %	0,94 (0,92–0,97)	<0,001	–	–
Рецидив ишемии миокарда >24 часов	9,3 (1,6–52,3)	0,01	–	–
Срочная иКАГ	0,33 (0,19–0,6)	<0,001	–	–
Парадокс «риск-лечение»	2,9 (1,7–5,4)	<0,001	–	–
Консервативная тактика ведения	4,4 (2,2–8,6)	<0,001	–	–
Неполная реваскуляризация миокарда	2,1 (1,08–4,25)	0,03	–	–
Примечание – ДИ – доверительный интервал; иКАГ – инвазивная коронароангиография; ИМ – инфаркт миокарда; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; ЛЖ – левый желудочек; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОШ – отношение шансов; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.				

При дальнейшем проведении анализа в однофакторную модель вошли 17 критериев, ассоциированных с вероятностью развития ККТ через 3 года после госпитализации. Важно, что наибольшее влияние на вероятность развития данного неблагоприятного события оказали ПРЛ, консервативная тактика ведения и перенесенное ранее ОНМК. Проведение срочной иКАГ явилось критерием, снижающим вероятность развития ККТ через 3 года (таблица 30).

Таблица 30 – Независимые факторы, связанные с развитием комбинированной конечной точки через 3 года после индексной госпитализации среди пациентов высокого риска

Показатели	Фактор			
	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)	р
Возраст, лет	1,05 (1,03–1,08)	<0,001	–	–
Мужской пол	1,01 (1,0–1,02)	0,003	1,13 (1,04–1,42)	<0,001
GRACE, %	1,12 (1,05–1,18)	<0,001	–	–
Индекс коморбидности, баллы	1,23 (1,12–1,35)	<0,001	–	–
ОНМК в анамнезе	3,48 (2,7–9,2)	0,001	6,65 (1,39–31,8)	0,02
Фибрилляция предсердий	1,68 (1,02–2,79)	<0,001	–	–
Гемоглобин, г/л	0,98 (0,97–0,99)	0,001	0,97 (0,95–0,99)	0,02
Калий, ммоль/л	1,82 (1,29–2,57)	<0,001	3,62 (1,66–7,88)	0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	0,98 (0,97–0,99)	0,012	–	–
ХС-ЛПНП, ммоль/л	0,76 (0,59–0,97)	0,03	–	–
Впервые выявленные нарушения локальной сократимости ЛЖ	2,37 (1,46–3,87)	<0,001	–	–
ФВ ЛЖ, %	0,97 (0,95–0,99)	0,037	–	–
Срочная иКАГ	0,27 (0,16–0,46)	<0,001	–	–
Парадокс «риск-лечение»	3,67 (2,19–6,12)	<0,001	3,84 (1,56–5,64)	0,027
Консервативная тактика ведения	6,72 (3,32–13,6)	<0,001	–	–
Неполная реваскуляризация миокарда	1,69 (1,01–2,83)	0,04	–	–
Примечание – ДИ – доверительный интервал; иКАГ – инвазивная коронароангиография; ИМ – инфаркт миокарда; ЛЖ – левый желудочек; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОШ – отношение шансов; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.				

В многофакторной модели предикторами развития ККТ через 3 года явились мужской пол, ОНМК в анамнезе, уровни гемоглобина и калия, а также ПРЛ.

3.5.5 Влияние парадокса «риск-лечение» на госпитальные события и отдаленные исходы пациентов низкого риска

В группе низкого риска случаи ПРЛ отмечались наиболее часто (72,2%). Был проведен сравнительный анализ характеристик групп пациентов, у которых был зарегистрирован ПРЛ, с больными, по отношению к которым применялась селективная инвазивная стратегия (таблица 31).

Таблица 31 – Сравнительные характеристики пациентов низкого риска, для которых парадокс «риск-лечение» был характерен (n = 309) и не был характерен (n = 119)

Характеристики, n (%) / Ме (Q25; Q75)	Группы пациентов		
	Группа без ПРЛ, n = 119 (27,8%)	Группа ПРЛ, n = 309 (72,2%)	p
Мужской пол, %	79 (66,4%)	202 (65,4%)	0,84
Возраст, лет	61 (54; 67)	63 (56; 69)	0,12
Индекс коморбидности, баллы	4 (3; 6)	4 (3; 6)	0,87
GRACE, %	0,7 (0,4; 1,0)	1 (0,6; 1,0)	0,018
CRUSADE, %	6,0 (5,5; 8,6)	5,6 (4,4; 8,6)	0,43
ИБС в анамнезе, %	68 (57,1%)	179 (57,9%)	0,88
ЧКВ в анамнезе, %	35 (29,4%)	80 (25,8%)	0,46
КШ в анамнезе, %	11 (9,2%)	23 (7,4%)	0,53
Сахарный диабет 2-го типа, %	26 (21,8%)	58 (18,7%)	0,47
ОНМК в анамнезе, %	6 (5%)	22 (7,1%)	0,43
ЧСС, уд/мин	70 (64; 80)	72 (64; 84)	0,24
САД, мм рт ст	140 (129; 155)	140 (127; 157)	0,45
Гемоглобин, г/л	141 (132; 152)	140 (129; 151)	0,29
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	73 (61; 86)	74,8 (58; 90,4)	0,73
ФВ ЛЖ, %	63 (58; 65)	61 (56; 64)	0,012
Примечание – ИБС – ишемическая болезнь сердца; КШ – коронарное шунтирование; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПРЛ – парадокс «риск-лечение»; САД – систолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЧСС – частота сердечных сокращений.			

В отношении достижения КТ в стационаре значимых различий между группами установлено не было. Однако при оценке отдаленных исходов выявлено, что в группе ПРЛ чаще наблюдалось развитие летального исхода и ККТ как через 1 год, так и через 3 года.

В отличие от групп высокого и очень высокого риска среди пациентов низкого риска встречались 3 различных типа ПРЛ (2-й, 3-й и 4-й), интерпретация которых приведена выше. В таблице 33 продемонстрированы исходы больных низкого риска в зависимости от выявленного типа ПРЛ в сравнении с группой селективной инвазивной стратегии лечения.

Следует отметить, что такие госпитальные события, как повышение категории риска в стационаре, а также рецидив ишемии миокарда у пациентов низкого риска в ряде случаев выступали причиной ПРЛ 2-го либо 3-го типов, в связи с чем при сравнении частоты развития первичных КТ в зависимости от типа ПРЛ они не оценивались. Установлено, что летальный исход в стационаре наиболее часто развивался в группе больных, для которых был характерен ПРЛ 4-го типа (консервативная тактика ведения). Однако стоит отметить в целом небольшое количество случаев летального исхода в госпитальном периоде среди пациентов низкого риска, в связи с чем какой-либо вывод относительно отрицательного влияния ПРЛ 4-го типа на стационарный исход может быть завышен. При этом в отдаленном периоде отмечено, что наибольшая частота случаев развития летального исхода и ККТ через 1 год и 3 года была характерна именно для группы ПРЛ 4-го типа, что было статистически значимо чаще по сравнению с группой селективной инвазивной стратегии.

Таблица 33 – Достижение конечных точек пациентами низкого риска в зависимости от выявленного типа парадокса «риск-лечение»

Конечные точки, n (%)	Группы пациентов				
	Группа без ПРЛ	Группа ПРЛ			
	Селективная стратегия, n = 119 (1)	ПРЛ 2 тип, n = 206 (2)	ПРЛ 3 тип, n = 59 (3)	ПРЛ 4 тип, n = 44 (4)	p
Госпитальный период					
Повышение категории риска	19 (16%)	52 (25,2%)	12 (20,3%)	1 (2,3%)	$p_{1-2}=0,05$ $p_{1-3}=0,46$ $p_{1-4}=0,01$ $p_{2-3}=0,43$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,006$
Рецидив ишемии миокарда в первые 24 часа госпитализации	2 (1,7%)	12 (5,8%)	2 (3,4%)	0	$p_{1-2}=0,07$ $p_{1-3}=0,46$ $p_{1-4}=0,38$ $p_{2-3}=0,46$ $p_{2-4}=0,1$ $p_{3-4}=0,21$
Рецидив ишемии миокарда позже первых суток госпитализации	2 (1,7%)	4 (1,9%)	2 (3,4%)	2 (4,5%)	$p_{1-2}=0,86$ $p_{1-3}=0,46$ $p_{1-4}=0,29$ $p_{2-3}=0,5$ $p_{2-4}=0,3$ $p_{3-4}=0,76$
Летальный исход вследствие любых причин	1 (0,8%)	0	0	2 (4,5%)	$p_{1-2}=0,18$ $p_{1-3}=0,48$ $p_{1-4}=0,11$ $p_{2-4}=0,002$ $p_{3-4}=0,09$

Продолжение таблицы 33

Отдаленный период					
Конечные точки, n (%)	Группы пациентов				
	Группа без ПРЛ	Группа ПРЛ			
	Селективная стратегия, n = 118 (1)	ПРЛ 2 тип, n = 206 (2)	ПРЛ 3 тип, n = 59 (3)	ПРЛ 4 тип, n = 42 (4)	p
Летальный исход через 1 месяц	1 (0,8%)	0	0	0	$p_{1-2} = 0,18$ $p_{1-3} = 0,47$ $p_{1-4} = 0,54$
Летальный исход через 1 год	1 (0,8%)	5 (2,4%)	2 (3,4%)	3 (7,1%)	$p_{1-2} = 0,31$ $p_{1-3} = 0,21$ $p_{1-4} = 0,02$ $p_{2-3} = 0,68$ $p_{2-4} = 0,11$ $p_{3-4} = 0,39$
Летальный исход через 3 года	4 (3,4%)	14 (6,8%)	6 (10,2%)	8 (19%)	$p_{1-2} = 0,19$ $p_{1-3} = 0,06$ $p_{1-4} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,38$ $p_{2-4} = 0,01$ $p_{3-4} = 0,2$
ККТ через 1 месяц	2 (1,7%)	0	0	0	$p_{1-2} = 0,06$ $p_{1-3} = 0,31$ $p_{1-4} = 0,39$
ККТ через 1 год	3 (2,5%)	11 (5,3%)	4 (6,8%)	7 (16,7%)	$p_{1-2} = 0,23$ $p_{1-3} = 0,17$ $p_{1-4} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,67$ $p_{2-4} = 0,009$ $p_{3-4} = 0,11$

Продолжение таблицы 33

Конечные точки, n (%)	Группы пациентов				
	Группа без ПРЛ	Группа ПРЛ			
	Селективная стратегия, n = 118 (1)	ПРЛ 2 тип, n = 206 (2)	ПРЛ 3 тип, n = 59 (3)	ПРЛ 4 тип, n = 42 (4)	p
ККТ через 3 года	9 (7,6%)	25 (12,1%)	8 (13,5%)	12 (28,6%)	$p_{1-2} = 0,2$ $p_{1-3} = 0,2$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,77$ $p_{2-4} = 0,006$ $p_{3-4} = 0,06$
Примечание – ДИ – доверительный интервал; ККТ – комбинированная конечная точка; ОШ – отношение шансов; ПРЛ – парадокс «риск-лечение».					

3.5.6 Логистический регрессионный анализ факторов, независимо связанных с развитием неблагоприятных госпитального и отдаленного исходов пациентов низкого риска

В ходе проведения логистического регрессионного анализа были оценены 30 клинических, анамнестических, лабораторных и инструментальных факторов, включая характеристики инвазивного и консервативного лечения в стационаре, потенциально связанных с вероятностью развития неблагоприятных исходов заболевания пациентов низкого риска. В однофакторном анализе предикторами летального исхода в стационаре стали возраст, уровни САД и гемоглобина, однако данные факторы не продемонстрировали своего влияния на исход в многовариантной модели (таблица 34).

Таблица 34 – Независимые факторы, связанные с развитием летального исхода в стационаре среди пациентов низкого риска

Показатели	Фактор			
	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)	р
Возраст, лет	1,43 (1,05–1,95)	0,023	–	–
САД, мм рт ст	1,04 (1,01–1,09)	0,047	–	–
Гемоглобин, г/л	0,95 (0,91–0,99)	0,025	–	–
Примечание – ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; САД – систолическое артериальное давление.				

Развитие летального исхода и ККТ в течение 1 месяца среди пациентов низкого риска отмечалось лишь в единичных случаях, в связи с чем логистический регрессионный анализ предикторов данных событий выполнить не удалось. Фактором, негативно ассоциированным с летальным исходом через 1 год в многовариантной модели, стал КДО ЛЖ; через 3 года такими критериями явились продолжительность скорректированного интервала QT и ФВ ЛЖ (таблицы 35, 36).

Таблица 35 – Независимые факторы, связанные с развитием летального исхода через 1 год после индексной госпитализации среди пациентов низкого риска

Показатели	Фактор			
	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)	р
ОНМК в анамнезе	5,83 (1,46–23,4)	0,012	–	–
Калий, ммоль/л	2,42 (1,11–5,25)	0,025	–	–
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	0,96 (0,93–0,99)	0,014	–	–
QTc, мс	1,02 (1,01–1,04)	0,027	–	–
ФВ ЛЖ, %	0,92 (0,88–0,97)	0,007	–	–
КДО ЛЖ, мл	1,02 (1,01–1,03)	0,001	1,02 (1,01–1,04)	0,005
Примечание – QTc – скорректированный интервал QT электрокардиограммы; ДИ – доверительный интервал; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОШ – отношение шансов; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.				

Таблица 36 – Независимые факторы, связанные с развитием летального исхода через 3 года после индексной госпитализации среди пациентов низкого риска

Показатели	Фактор			
	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)	р
Индекс коморбидности, баллы	1,2 (1,06–1,38)	0,003	–	–
Фибрилляция предсердий	2,9 (1,2–6,6)	0,012	–	–
КШ в анамнезе	4,7 (1,9–11,5)	<0,001	–	–
ОНМК в анамнезе	2,9 (1,04–8,45)	0,04	–	–
ИМ в анамнезе	3,9 (1,8–8,4)	<0,001	–	–
Гемоглобин, г/л	0,97 (0,95–0,99)	0,011	–	–
Калий, ммоль/л	1,74 (1,01–3,01)	0,045	–	–

Продолжение таблицы 36

Показатели	Фактор			
	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)	р
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	0,97 (0,95–0,98)	0,001	–	–
QTс, мс	1,02 (1,01–1,03)	<0,001	1,01 (1,01–1,03)	0,049
ФВ ЛЖ, %	0,92 (0,89–0,95)	<0,001	0,92 (0,88–0,97)	0,001
КДО ЛЖ, мл	1,02 (1,01–1,03)	<0,001	–	–
Селективная инвазивная стратегия	0,45 (0,2–0,99)	0,047	–	–
Парадокс «риск-лечение» 4-го типа	2,88 (1,17–7,05)	0,02	–	–
Неполная реваскуляризация миокарда	2,7 (1,15–6,53)	0,02	–	–
Примечание – QTс – скорректированный интервал QT электрокардиограммы; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КШ – коронарное шунтирование; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОШ – отношение шансов; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.				

Многофакторный анализ предикторов развития ККТ через 1 год продемонстрировал, что факторами, негативно ассоциированными с данным событием, стали перенесенное ранее ОНМК, КДО ЛЖ, рецидив ишемии миокарда в течение первых 24 часов госпитализации и ПРЛ 4-го типа (таблица 37).

Предикторами развития ККТ в трехлетнем периоде наблюдения явились ФВ ЛЖ и ПРЛ 4-го типа (таблица 38).

Таблица 37 – Независимые факторы, связанные с развитием комбинированной конечной точки через 1 год после индексной госпитализации среди пациентов низкого риска

Показатели	Фактор			
	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)	р
Возраст, лет	1,06 (1,02–1,1)	0,005	–	–
ОНМК в анамнезе	5,4 (1,9–14,9)	<0,001	14,5 (2,5–24,1)	0,003
КШ в анамнезе	3,2 (1,47–7,3)	0,003	–	–
Калий, ммоль/л	2,2 (1,27–4,02)	0,005	–	–
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	0,97 (0,95–0,99)	0,005	–	–
QTc, мс	1,01 (1,01–1,03)	0,01	–	–
ФВ ЛЖ, %	0,94 (0,91–0,98)	0,002	–	–
КДО ЛЖ, мл	1,01 (1,01–1,02)	0,007	1,03 (1,0–1,05)	0,015
Рецидив ишемии миокарда <24 часов	3,2 (1,78–5,4)	0,01	2,7 (1,65–3,13)	0,019
Парадокс «риск-лечение» 4-го типа	3,33 (1,27–8,74)	0,014	9,3 (2,4–16,9)	<0,001
Примечание – QTc – скорректированный интервал QT электрокардиограммы; ДИ – доверительный интервал; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КШ – коронарное шунтирование; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОШ – отношение шансов; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.				

Таблица 38 – Независимые факторы, связанные с развитием комбинированной конечной точки через 3 года после индексной госпитализации среди пациентов низкого риска

Показатели	Фактор			
	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)	р
Возраст, лет	1,05 (1,02–1,08)	0,002	–	–
Индекс коморбидности, баллы	1,14 (1,02–1,27)	0,014	–	–

Продолжение таблицы 38

ОНМК в анамнезе	3,05 (1,27–7,3)	0,012	–	–
КШ в анамнезе	3,3 (1,4–7,3)	0,003	–	–
ИМ в анамнезе	2,8 (1,6–5,1)	0,001	–	–
Гемоглобин, г/л	0,98 (0,97–0,99)	0,049	–	–
Калий, ммоль/л	1,7 (1,06–2,6)	0,001	–	–
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	0,97 (0,96–0,99)	0,002	–	–
КДО ЛЖ, мл	1,01 (1,01–1,02)	<0,001	–	–
QTс, мс	1,01 (1,01–1,02)	0,001	–	–
ФВ ЛЖ, %	0,93 (0,91–0,96)	<0,001	1,0 (0,94–1,07)	0,001
Парадокс «риск-лечение» 4-го типа	2,8 (1,3–6,02)	0,007	15,4 (2,7–29,4)	0,002
Примечание – QTс – скорректированный интервал QT электрокардиограммы; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КШ – коронарное шунтирование; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОШ – отношение шансов; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.				

Таким образом, наибольшее влияние на развитие неблагоприятных событий в группе больных низкого риска оказали такие факторы, как перенесенное ранее ОНМК и ПРЛ 4-го типа, заключающийся в отсутствии проведения предварительной диагностики, направленной на верификацию ишемии миокарда или выявления обструктивного атеросклероза КА по данным неинвазивного обследования, и применение лишь консервативного лечения. Стоит отметить, что в отличие от больных высокого и очень высокого риска, у которых случаи исключительно консервативного лечения были связаны с различными коморбидными факторами, среди низкого риска ПРЛ 4-го типа был обусловлен преимущественно отказом пациентов от дополнительного обследования / пребывания в стационаре.

3.6 Сравнение исходов заболевания в зависимости от сроков проведения реваскуляризации миокарда (ЧКВ) в группах очень высокого и высокого риска

Как уже было продемонстрировано выше, в каждой из групп риска при проведении иКАГ одномоментная реваскуляризация не достигала 50% по различным причинам. В связи с этим далее было проведено сравнение госпитальных и отдаленных исходов заболевания в зависимости от сроков эндоваскулярной реваскуляризации миокарда в группах высокого и очень высокого риска. При изучении влияния времени ЧКВ на исходы заболевания оценивались следующие КТ: повышение категории риска в стационаре (для группы высокого риска); рецидив ишемии миокарда в первые 24 часа госпитализации и/или позже первых суток; летальный исход в стационаре вследствие любых причин; летальный исход от всех причин через 1 месяц, 1 год и 3 года после индексной госпитализации; развитие ККТ через 1 месяц, 1 год и 3 года после индексной госпитализации.

Так, в группе очень высокого риска за время индексной госпитализации было проведено 308 иКАГ (80,6%), при этом выполнено 127 ЧКВ (41,2%), из которых 63 вмешательства (49,6%) были осуществлены в первые 2 часа госпитализации, остальные 64 (50,4%) – в течение 2–24 часов. Случаев более позднего проведения ЧКВ (позже 24 часов госпитализации) в данной группе зафиксировано не было. У 117 пациентов (38%) группы очень высокого риска, прошедших процедуру иКАГ, вне зависимости от времени ее реализации в стационаре не было выявлено показаний к реваскуляризации миокарда по причине отсутствия обструктивного атеросклероза артерий коронарного русла.

Проведен сравнительный анализ групп пациентов в зависимости от времени осуществления ЧКВ с включением характеристик, продемонстрировавших независимое влияние на исход по данным многофакторного регрессионного анализа, а также иных параметров,

потенциально способных увеличить вероятность развития неблагоприятных событий. Различий в основных клинических параметрах выявлено не было, однако в группе экстренного ЧКВ было представлено статистически значимо больше пациентов с признаками ПИМ (таблица 39).

Таблица 39 – Характеристики пациентов очень высокого риска в зависимости от времени осуществления ЧКВ в стационаре

Характеристики, n (%) / Me (Q25; Q75)	Группы пациентов		
	ЧКВ <2 часов, n = 63 (49,6%)	ЧКВ 2–24 часа, n = 64 (50,4%)	p
Возраст, лет	66 (58; 79)	71 (63; 80)	0,09
Индекс коморбидности, баллы	6 (5; 8)	7 (5; 8)	0,31
Продолжающаяся ишемия миокарда на момент поступления, %	48 (76,2%)	34 (53,1%)	0,006
GRACE, %	3 (1; 10)	4 (2; 7)	0,41
CRUSADE, %	8,6 (5,5; 15,3)	10 (8; 15,7)	0,14
КИШ в анамнезе, %	5 (7,9%)	9 (14,1%)	0,27
Сахарный диабет 2-го типа, %	22 (34,9%)	22 (34,4%)	0,94
Killip III, %	5 (7,9%)	12 (18,7%)	0,07
Killip IV, %	14 (22,2%)	8 (12,5%)	0,15
Гемоглобин, г/л	132 (119; 148)	133 (114; 143)	0,49
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	60 (40; 83)	52 (43; 68)	0,19
ФВ ЛЖ, %	57,5 (45; 62)	53 (41; 61)	0,54
КДО ЛЖ, мл	106 (88; 130)	97 (78; 129)	0,21
НЛС, %	40 (63,5%)	48 (75%)	0,16
QTc, мс	426 (410; 449)	434 (411; 446)	0,61
Примечание – QTc – скорректированный интервал QT электрокардиограммы; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КИШ – коронарное шунтирование; НЛС – нарушения локальной сократимости; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.			

Основные полученные данные относительно частоты развития неблагоприятных событий в зависимости от времени вмешательства представлены в таблице 40. Таким образом, достоверных различий в частоте развития неблагоприятных событий в стационаре в зависимости от сроков

проведения ЧКВ в общей группе очень высокого риска выявлено не было. В отдаленном периоде отмечено, что в группе ЧКВ, проведенного в течение 2–24 часов, чаще регистрировалось развитие ККТ через 3 года (37% против 23,1% в группе экстренного ЧКВ, $p = 0,12$), однако статистически значимая разница в отношении данной КТ не была достигнута.

Таблица 40 – Достижение конечных точек в группе больных очень высокого риска в зависимости от времени осуществления чрескожного коронарного вмешательства

Конечные точки, n (%)	Сроки реваскуляризации миокарда			
	Все пациенты, n = 127	ЧКВ <2 часов, n = 63 (49,6%)	ЧКВ 2–24 часа, n = 64 (50,4%)	p
Госпитальный период				
Рецидив ишемии миокарда в первые 24 часа госпитализации	50 (39,4%)	26 (41,3%)	24 (37,5%)	0,66
Рецидив ишемии миокарда позже первых суток госпитализации	8 (6,3%)	3 (4,8%)	5 (7,8%)	0,48
Летальный исход вследствие любых причин	21 (16,5%)	11 (17,5%)	10 (15,6%)	0,78
Отдаленный период				
Конечные точки, n (%)	Все пациенты, n = 106	ЧКВ <2 часов, n = 52	ЧКВ >2 часов, n = 54	p
Летальный исход через 1 месяц	1 (0,94%)	1 (1,9%)	0	0,3
Летальный исход через 1 год	6 (5,7%)	4 (7,7%)	2 (3,7%)	0,37
Летальный исход через 3 года	20 (18,9%)	7 (13,5%)	13 (24%)	0,16
ККТ через 1 месяц	4 (3,8%)	3 (5,7%)	1 (1,9%)	0,29
ККТ через 1 год	12 (11,3%)	7 (13,5%)	5 (9,3%)	0,49
ККТ через 3 года	32 (30,2%)	12 (23,1%)	20 (37%)	0,12
Примечание – ККТ – комбинированная конечная точка; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.				

Аналогичным образом были изучены исходы заболевания пациентов группы высокого риска в зависимости от времени проведения ЧКВ. В целом в данной группе иКАГ проведена у 282 (84,4%) больных, при этом ЧКВ в

стационаре осуществлено у 140 (49,6%) человек, из них в 123 случаях (87,8%) было выполнено срочное ЧКВ, в 17 (12,2%) – отложенное (после 24 часов). Сравнительные характеристики пациентов представлены в таблице 41.

Таблица 41 – Характеристики пациентов высокого риска в зависимости от времени осуществления ЧКВ в стационаре

Характеристики, n (%) / Me (Q25; Q75)	Группы пациентов		
	ЧКВ <24 часов, n = 123 (87,8%)	ЧКВ >24 часов, n = 17 (12,2%)	p
Возраст, лет	66 (60; 75)	73 (66; 81)	0,11
Индекс коморбидности, баллы	6 (4; 8)	7 (5; 8)	0,14
ИМТ, кг/м ²	28 (25; 32)	28 (24; 30,8)	0,99
GRACE, %	2 (1; 4)	2 (1,8; 4)	0,63
CRUSADE, %	7,2 (5,5; 10)	8,6 (6,3; 10,7)	0,13
КШ в анамнезе, %	11 (8,9%)	0	0,2
ОНМК в анамнезе, %	11 (8,9%)	4 (23,5%)	0,07
Сахарный диабет 2-го типа, %	24 (19,5%)	5 (29,4%)	0,34
Гемоглобин, г/л	138 (123; 149)	123 (109; 144)	0,08
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	71 (56; 81)	66 (51; 71)	0,15
ФВ ЛЖ, %	59 (52; 63)	60 (50; 64)	0,73
КДО ЛЖ, мл	102 (87; 118)	110 (76; 120)	0,91
QTс, мс	422 (405; 439)	441 (426; 456)	0,007
Примечание – QTс – скорректированный интервал QT электрокардиограммы; ИМТ – индекс массы тела; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КШ – коронарное шунтирование; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.			

Статистически значимые различия были выявлены только в отношении длительности интервала QTс, однако стоит отметить, что данный параметр не выступал в качестве независимого предиктора неблагоприятного исхода по данным многофакторного регрессионного анализа у больных высокого риска. При сравнении исходов заболевания установлено, что в ходе госпитального периода в подгруппе ЧКВ, выполненного позже 24 часов, статистически значимо чаще регистрировались такие события, как повышение категории

риска до очень высокого, рецидив ишемии миокарда позже первых суток и развитие летального исхода (таблица 42).

Таблица 42 – Достижение конечных точек в группе больных высокого риска в зависимости от времени осуществления чрескожного коронарного вмешательства

Конечные точки, n (%)	Сроки реваскуляризации миокарда			
	Все пациенты, n = 140	ЧКВ <24 часов, n = 123 (87,8%)	ЧКВ >24 часов, n = 17 (12,2%)	p
Госпитальный период				
Повышение категории риска в стационаре	16 (11,4%)	11 (8,9%)	5 (29,4%)	0,012
Рецидив ишемии миокарда в первые 24 часа госпитализации	9 (6,4%)	8 (6,5%)	1 (5,9%)	0,92
Рецидив ишемии миокарда позже первых суток госпитализации	7 (5%)	3 (2,4%)	4 (23,5%)	<0,001
Летальный исход вследствие любых причин	7 (5%)	4 (3,3%)	3 (17,6%)	0,01
Отдаленный период				
Конечные точки, n (%)	Все пациенты, n = 133	ЧКВ <24 часов, n = 119	ЧКВ >24 часов, n = 14	p
Летальный исход через 1 месяц	2 (1,5%)	2 (1,7%)	0	0,62
Летальный исход через 1 год	10 (0,8%)	9 (7,6%)	1 (7,1%)	0,95
Летальный исход через 3 года	20 (15%)	18 (15,1%)	2 (14,3%)	0,93
ККТ через 1 месяц	5 (3,8%)	5 (4,2%)	0	0,43
ККТ через 1 год	21 (15,8%)	18 (15,1%)	3 (21,4%)	0,54
ККТ через 3 года	37 (27,8%)	32 (26,9%)	5 (35,7%)	0,48
Примечание – ККТ – комбинированная конечная точка; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.				

В отдаленном периоде значимых различий между изучаемыми группами обнаружено не было, однако стоит отметить, что число наблюдений в группе отсроченного ЧКВ было небольшим (n = 14), с чем, вероятно, может быть связан полученный результат.

3.7 Влияние парадокса «риск-лечение» и времени проведения ЧКВ на исходы пациентов очень высокого риска в зависимости от признаков продолжающейся ишемии миокарда

Как уже было отмечено, каждый в отдельности взятый критерий очень высокого риска достаточно неспецифичен. В рамках настоящего исследования мы стремились изучить эффективность различного времени инвазивного вмешательства у пациентов с ПИМ, определяемой как рефрактерная / рецидивирующая боль в грудной клетке и/или одышка в сочетании как минимум с одним из следующих критериев: повторяющиеся динамические изменения комплекса ST-T ЭКГ; кардиогенный шок или гемодинамическая нестабильность; жизнеугрожающие аритмии; острая СН (Killip II–III). Так, признаки ПИМ на момент поступления в стационар наблюдались у 204 пациентов очень высокого риска (53,4%). Сравнительная характеристика пациентов с признаками ПИМ на момент поступления в стационар и без них представлена в таблице 43.

Таким образом, пациенты группы очень высокого риска с признаками ПИМ на момент поступления в среднем были несколько старше, имели более высокие показатели шкал GRACE и CRUSADE, а также сниженные СКФ и ФВ ЛЖ по сравнению с больными без признаков ПИМ. По данным проведенного и описанного выше многофакторного регрессионного анализа ПИМ явилась независимым предиктором развития госпитального летального исхода, а также ККТ в течение 1 месяца и 1 года среди пациентов очень высокого риска. В связи с этим исходы подгрупп пациентов с явлениями ПИМ на момент поступления в стационар и без них были изучены более подробно. В ходе выполнения данной части анализа при изучении влияния ПРЛ, а также сроков проведения ЧКВ на исходы заболевания оценивались следующие КТ: рецидив ишемии миокарда в первые 24 часа госпитализации и/или позже первых суток; летальный исход в стационаре вследствие любых причин; летальный исход от всех причин через 1 месяц, 1 год и 3 года после

индексной госпитализации; развитие ККТ через 1 месяц, 1 год и 3 года после индексной госпитализации.

Таблица 43 – Сравнительная характеристика пациентов очень высокого риска в зависимости от наличия признаков продолжающейся ишемии миокарда на момент поступления

Характеристики, n (%) / Me (Q25; Q75)	Группы пациентов		
	Группа ПИМ, n = 204 (53,4%)	Группа без ПИМ, n = 178 (46,6%)	p
Возраст, лет	72 (63; 81)	69 (61; 76)	0,002
Индекс коморбидности, баллы	7 (5; 9)	6 (4; 8)	0,006
GRACE, %	4,3 (2; 12,5)	2 (1; 7)	<0,001
CRUSADE, %	11,7 (8,1; 19,5)	8,6 (5,5; 15,7)	0,002
Сахарный диабет 2-го типа	59 (28,9%)	51 (28,7%)	0,95
ОНМК в анамнезе	21 (10,3%)	16 (8,9%)	0,66
ЧСС, уд/мин	82 (69; 101)	78,5 (67; 95)	0,13
САД, мм рт ст	126,5 (107,5; 149)	139,5 (120; 155)	<0,001
Гемоглобин, г/л	131,5 (112; 146)	133 (119; 145)	0,2
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	51,5 (36,5; 70)	60 (45; 78)	<0,001
ФВ ЛЖ, %	54,5 (41; 62)	58 (46; 64)	0,02
Парадокс «риск-лечение»	121 (59,3%)	123 (69,1%)	0,05
иКАГ всего	168 (82,3%)	140 (78,7%)	0,36
ЧКВ	82 (48,8%)	45 (32,1%)	0,002
Примечание – иКАГ – инвазивная коронароангиография; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПИМ – продолжающаяся ишемия миокарда; САД – систолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЧСС – частота сердечных сокращений.			

Среди больных с признаками ПИМ на момент поступления в стационар ПРЛ выявлен у 121 пациента (59,3%), что было реже по сравнению с группой без явлений ПИМ (69,1%, p = 0,05). В ходе сравнительного изучения основных характеристик подгруппы пациентов с признаками ПИМ были выявлены некоторые статистически значимые различия в характеристиках подгрупп в зависимости от наличия ПРЛ (возраст, значение индекса коморбидности, длительность интервала QTc). С целью нивелирования

влияния исходных межгрупповых клинических различий на результаты лечения был применен метод псевдорандомизации (Propensity Score Matching, PSM) 1:1, что позволило добиться однородности характеристик сравниваемых групп. Полученные данные представлены в таблице 44.

Далее были изучены исходы заболевания среди пациентов с признаками ПИМ в зависимости от наличия в группах ПРЛ. Установлено, что частота развития летального исхода в стационаре была выше в группе ПРЛ по сравнению с группой экстренного вмешательства (21,5% против 14,4%) при уровне $p = 0,2$. В результате проведения PSM была достигнута статистически значимая разница по данному показателю (33% в группе ПРЛ против 5,5%, $p = 0,03$) (таблица 45).

Влияния ПРЛ на частоту достижения ККТ или развитие летального исхода через 1 год не установлено. Однако при оценке отдаленных исходов через 3 года выявлены достоверные различия в виде повышения частоты развития как летального исхода от всех причин (21,1% против 40%, $p = 0,01$), так и ККТ (33,8% против 54,7%, $p = 0,007$) в группе ПРЛ. В результате применения метода PSM число событий в обеих группах было небольшим. При этом сохранилась тенденция к увеличению частоты неблагоприятных отдаленных исходов в группе ПРЛ, однако без достижения статистически значимой разницы.

Учитывая выявляемые различия в состоянии коронарного русла и высокую вероятность завершения иКАГ диагностической процедурой по указанным выше причинам, дополнительно был проведен анализ времени восстановления коронарного кровотока (ЧКВ) в группе пациентов с признаками ПИМ. Всего в данной группе иКАГ была выполнена у 168 пациентов (82,3%), одномоментное ЧКВ – у 82 больных (48,8%). Из них ЧКВ в сроки до 2 часов выполнено у 48 пациентов (58,5%), у остальных 34 больных (41,5%) – в сроки от 2 до 24 часов, что соответствовало ситуациям ПРЛ (рисунок 26). Случаев более позднего вмешательства в данной группе не зарегистрировано.

Примечание – PSM – метод propensity score matching; QTс – скорректированный интервал QT электрокардиограммы; ИМТ – индекс массы тела; КШ – коронарное шунтирование; ПРЛ – парадокс «риск-лечение»; САД – систолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЧСС – частота сердечных сокращений.

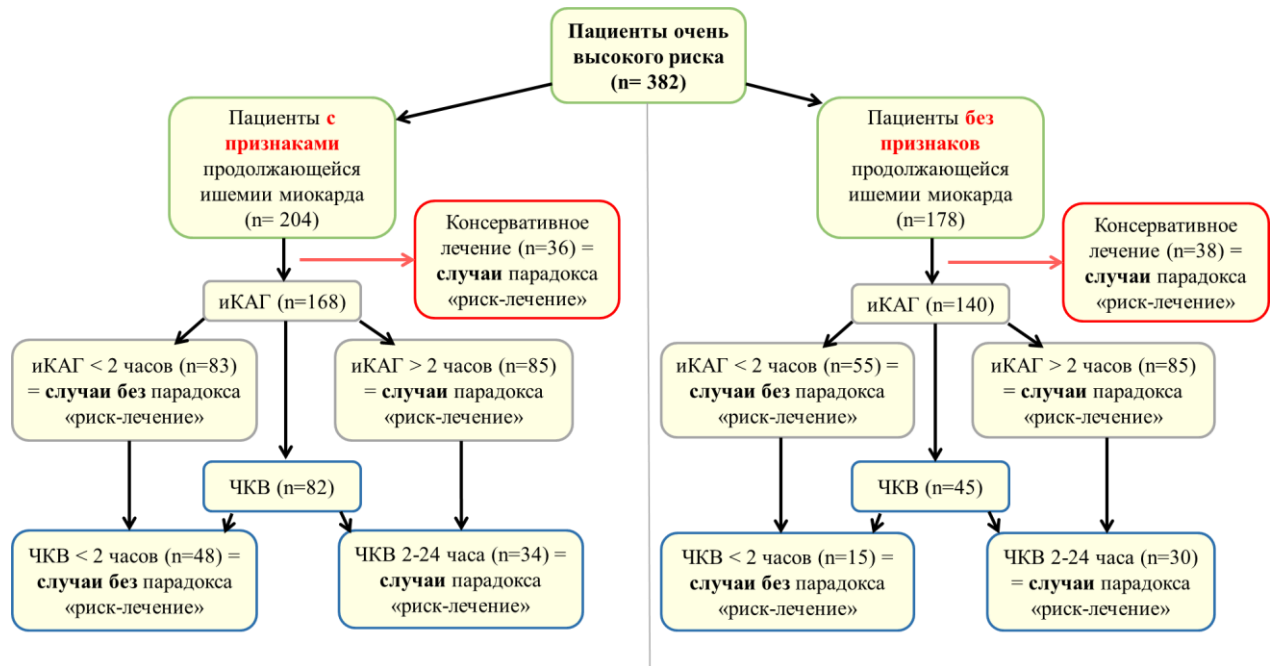


Рисунок 26 – Схематическое изображение распределения пациентов очень высокого риска по группам анализа

Примечание – иКАГ – инвазивная коронароангиография; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Проведение экстренного ЧКВ по сравнению со срочным (2–24 часа) в группе больных с признаками ПИМ снижало вероятность госпитального летального исхода (14,6% против 23,5%), однако без достижения статистически значимой разницы ($p = 0,31$). При этом частота развития ККТ через 3 года была статистически значимо ниже в группе экстренного вмешательства (21,9% против 46,2%, $p = 0,03$) (таблица 46).

Проведенный анализ Каплана-Мейера дополнительно продемонстрировал большую частоту развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в трехлетнем периоде среди пациентов с признаками ПИМ в случае выполнения ЧКВ в течение 2–24 часов по сравнению с экстренным вмешательством (Log-Rank Test = -2,01, $p = 0,04$) (рисунок 27).

Таблица 46 – Исходы заболевания больных очень высокого риска с признаками продолжающейся ишемии миокарда на момент поступления в стационар в зависимости от времени осуществления чрескожного коронарного вмешательства

Конечные точки, n (%)	Сроки реваскуляризации миокарда			
	Все пациенты, n = 82	ЧКВ <2 часов, n = 48 (58,5%)	ЧКВ 2–24 часа, n = 34 (41,5%)	p
Госпитальный период				
Рецидив ишемии миокарда в первые 24 часа госпитализации	39 (47,5%)	21 (43,8%)	18 (52,9%)	0,41
Рецидив ишемии миокарда позже первых суток госпитализации	7 (8,5%)	3 (6,3%)	4 (11,7%)	0,37
Летальный исход вследствие любых причин	15 (18,3%)	7 (14,6%)	8 (23,5%)	0,31
Отдаленный период				
Конечные точки, n (%)	Все пациенты, n = 67	ЧКВ <2 часов, n = 41	ЧКВ 2–24 часа, n = 26	p
Летальный исход через 1 месяц	1 (1,5%)	1 (2,4%)	0	0,42
Летальный исход через 1 год	4 (6%)	3 (7,3%)	1 (3,8%)	0,55
Летальный исход через 3 года	14 (20,9%)	6 (14,6%)	8 (30,8%)	0,11
ККТ через 1 месяц	3 (4,5%)	2 (4,9%)	1 (3,8%)	0,84
ККТ через 1 год	7 (10,4%)	5 (12,2%)	2 (7,7%)	0,55
ККТ через 3 года	21 (31,3%)	9 (21,9%)	12 (46,2%)	0,03
Примечание – ККТ – комбинированная конечная точка; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.				

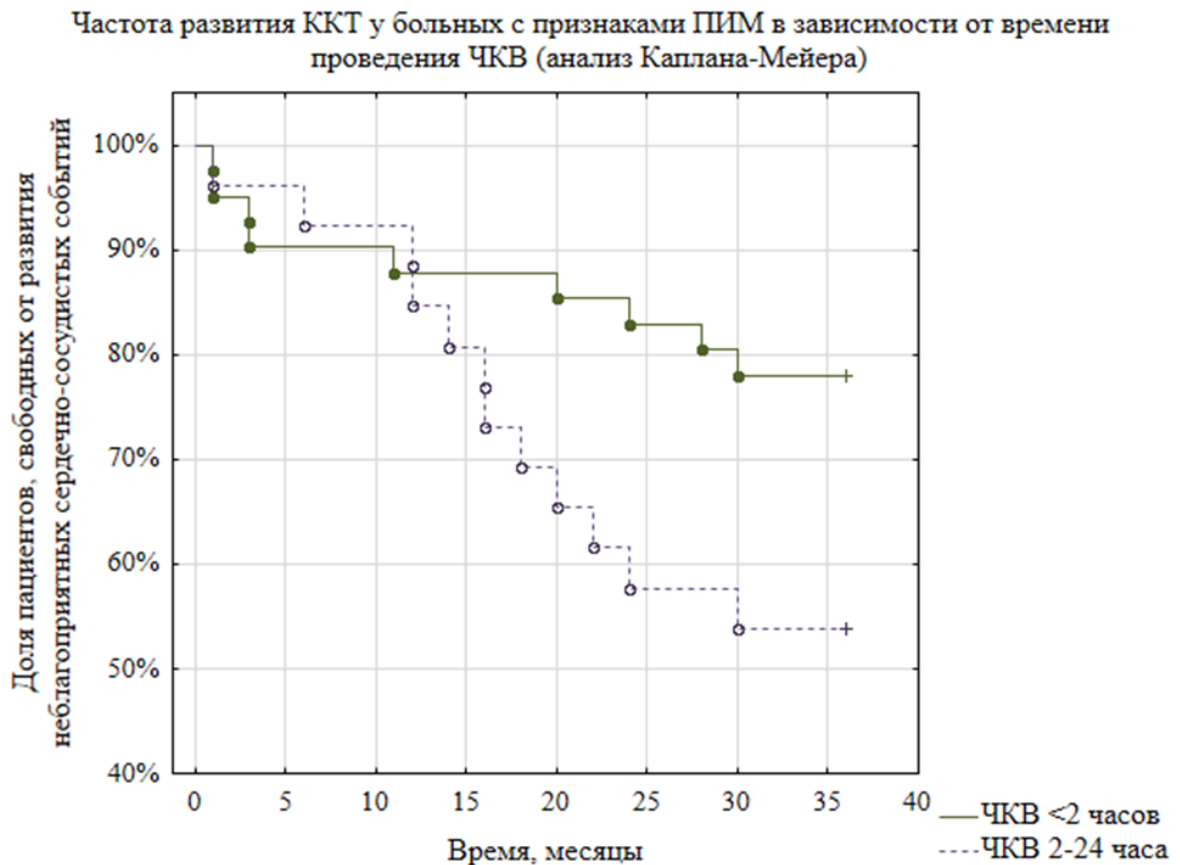


Рисунок 27 – Кривые Каплана-Мейера, отражающие вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение трех лет у пациентов с признаками продолжающейся ишемии миокарда на момент поступления в стационар в зависимости от времени проведения ЧКВ.

Примечание – ККТ – комбинированная конечная точка; ПИМ – продолжающаяся ишемия миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Среди пациентов очень высокого риска без признаков ПИМ на момент поступления в стационар (178; 46,6%) и КАГ всего выполнена у 140 больных (78,7%), одномоментное ЧКВ – только у 45 пациентов (32,1%). В данной группе ПРЛ был выявлен в 123 случаях (69,1%). В таблице 47 представлены данные, касающиеся сравнительных характеристик обеих подгрупп до и после применения метода PSM.

Таблица 47 – Сравнительная характеристика пациентов очень высокого риска без признаков продолжающейся ишемии миокарда на момент поступления в стационар в зависимости от парадокса «риск-лечение» до и после проведения псевдорандомизации

[illegible]

До проведения псевдорандомизации статистически значимых различий в частоте развития неблагоприятных событий в группах в зависимости от наличия ПРЛ выявлено не было. При этом после применения метода PSM установлено, что среди больных, подвергшихся экстренной иКАГ (группа без ПРЛ), частота развития летального исхода в стационаре была выше (16,7% против 2,7% в группе ПРЛ, $p = 0,04$) (таблица 48). Кроме того, выявлено, что на протяжении отдаленного периода частота неблагоприятных событий у пациентов без признаков ПИМ была так же выше в группе без ПРЛ.

Далее более подробно изучено влияние времени ЧКВ на исходы больных очень высокого риска без признаков ПИМ. В данной подгруппе проведение срочного ЧКВ не ухудшало госпитальные и отдаленные исходы заболевания по сравнению с экстренным вмешательством. Более того, экстренное ЧКВ отрицательно повлияло на госпитальные результаты лечения в виде выявленной тенденции к повышению вероятности развития летального исхода в стационаре (26,7% против 6,6% в группе срочного вмешательства, $p = 0,06$) (таблица 49). В отдаленном периоде различий в частоте развития неблагоприятных событий выявлено не было, однако данное наблюдение ограничено сравнительно небольшим количеством пациентов в группе экстренного ЧКВ.

Таблица 49 – Исходы заболевания больных очень высокого риска без признаков продолжающейся ишемии миокарда на момент поступления в стационар в зависимости от времени осуществления чрескожного коронарного вмешательства

Конечные точки, n (%)	Сроки реваскуляризации миокарда			
	Все пациенты, n = 45	ЧКВ <2 часов, n = 15 (33,3%)	ЧКВ 2–24 часа, n = 30 (66,7%)	p
Госпитальный период				
Рецидив ишемии миокарда в первые 24 часа госпитализации	11 (24,4%)	5 (33,3%)	6 (20%)	0,32
Рецидив ишемии миокарда позже первых суток госпитализации	1 (2,2%)	0	1 (3,3%)	0,47
Летальный исход вследствие любых причин	6 (13,3%)	4 (26,7%)	2 (6,6%)	0,06
Отдаленный период				
Конечные точки, n (%)	Все пациенты, n = 39	ЧКВ <2 часов, n = 11	ЧКВ 2–24 часа, n = 28	p
Летальный исход через 1 месяц	0	0	0	–
Летальный исход через 1 год	2 (5,1%)	1 (9%)	1 (3,6%)	0,48
Летальный исход через 3 года	6 (15,4%)	1 (9%)	5 (17,8%)	0,49
ККТ через 1 месяц	1 (2,6%)	1 (9%)	0	0,1
ККТ через 1 год	5 (12,8%)	2 (18,2%)	3 (10,7%)	0,53
ККТ через 3 года	11 (28,2%)	3 (27,2%)	8 (28,6%)	0,93
Примечание – ККТ – комбинированная конечная точка; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.				

3.8 Критерии высокого риска неблагоприятных ишемических событий в реальной клинической практике

Известно, что установленными клиническими рекомендациями критериями высокого риска неблагоприятных ишемических событий являются подтвержденный диагноз ИМбпST, динамические смещения

сегмента ST или изменения зубца Т по данным ЭКГ, а также сумма баллов по шкале GRACE >140 (или $>3\%$). Наличие любого из указанных признаков позволяет отнести больного к категории высокого риска, что требует дальнейшего выбора тактики срочного (< 24 часов) инвазивного вмешательства. У некоторых пациентов может присутствовать комбинация данных критериев, однако у части из них может быть выявлен только один из признаков. Калькулятор GRACE представляет собой единственный вариант шкальной оценки риска, который, в том числе, призван преодолеть субъективность в стратификации риска и принятии клинического решения. Однако, как уже было отмечено ранее, у существующей шкалы GRACE признан ряд недостатков. В том числе, в современных условиях при наличии возможности использовать в повседневной практике такой маркер повреждения миокарда, как вч-сТн с оценкой динамического изменения его уровня в крови, чувствительность шкалы GRACE в верификации истинного ишемического повреждения миокарда значительно снижается [23].

В рамках настоящего исследования 334 пациента на момент поступления в стационар имели как минимум один критерий высокого риска. Из них у 107 (32%) регистрировались только изменения концентрации вч-сТн в сочетании с признаками острой ишемии миокарда, соответствующие критериям ИМбпST, у 45 больных (13,5%) были выявлены только динамические изменения комплекса ST-T на ЭКГ, у 46 (13,8%) регистрировалась сумма баллов по шкале GRACE >140 (или более 3%). У остальных 136 пациентов (40,7%) наблюдались различные комбинации верифицированного ИМбпST как минимум с одним из двух других указанных признаков высокого риска. Комбинаций динамических изменений комплекса ST-T на ЭКГ с суммой баллов по шкале GRACE >140 в отсутствие ИМбпST зафиксировано не было.

В каждой из данных подгрупп дополнительно были изучены особенности изменений коронарного русла, выявляемых в ходе проведения иКАГ (таблица 50).

Таблица 50 – Характеристики изменений коронарного русла по данным инвазивной КАГ в зависимости от выявленных критериев высокого риска неблагоприятных ишемических событий

Показатель, n (%)	Критерии высокого риска				
	Комбинация критериев, n = 136 (1)	Изолированный критерий			p
		Подтвержденный ИМбпST, n = 107 (2)	Динамические изменения комплекса ST-T, n = 45 (3)	Сумма баллов по шкале GRACE >140, n = 46 (4)	
Инвазивная КАГ в текущую госпитализацию	109 (80,1%)	102 (95,3%)	41 (91,1%)	30 (65,2%)	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,09$ $p_{1-4} = 0,04$ $p_{2-3} = 0,23$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,002$
Выявление стенозирующего атеросклероза коронарных артерий	89 (81,7%)	81 (79,4%)	21 (51,2%)	7 (23,3%)	$p_{1-2} = 0,68$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,017$
Стентирование / баллонная ангиопластика в текущую госпитализацию	57 (52,3%)	66 (64,7%)	12 (29,3%)	5 (16,6%)	$p_{1-2} = 0,06$ $p_{1-3} = 0,01$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,22$

Продолжение таблицы 50

Показатель, n (%)			Критерии высокого риска				
			Комбинация критериев, n = 136 (1)	Изолированный критерий			p
				Подтвержденный ИМбпST, n = 107 (2)	Динамические изменения комплекса ST-T, n = 45 (3)	Сумма баллов по шкале GRACE >140, n = 46 (4)	
		Инвазивная КАГ как диагностическая процедура	52 (47,7%)	36 (35,3%)	29 (70,7%)	25 (83,4%)	p ₁₋₂ =0,06 p ₁₋₃ =0,01 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ =0,21
Причины завершения инвазивной КАГ диагностической процедурой							
		МП коронарного русла	31 (59,6%)	14 (38,9%)	7 (24,1%)	1 (4%)	p ₁₋₂ =0,01 p ₁₋₃ =0,008 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ =0,86 p ₂₋₄ =0,012 p ₃₋₄ =0,03
		Интактные КА	4 (7,7%)	7 (19,4%)	6 (20,7%)	5 (20%)	p ₁₋₂ =0,1 p ₁₋₃ =0,08 p ₁₋₄ =0,11 p ₂₋₃ =0,91 p ₂₋₄ =0,95 p ₃₋₄ =0,94

Продолжение таблицы 50

Показатель, n (%)			Критерии высокого риска				
			Комбинация критериев, n = 136 (1)	Изолированный критерий			p
				Подтвержденный ИМбпST, n = 107 (2)	Динамические изменения комплекса ST-T, n = 45 (3)	Сумма баллов по шкале GRACE >140, n = 46 (4)	
		Нестенозирующий атеросклероз КА	15 (28,8%)	12 (33,3%)	13 (44,8%)	18 (72%)	p ₁₋₂ =0,6 p ₁₋₃ =0,2 p ₁₋₄ =0,01 p ₂₋₃ =0,47 p ₂₋₄ =0,014 p ₃₋₄ =0,08
		Технические трудности при попытке ЧКВ	0	2 (5,6%)	0	0	p ₁₋₂ =0,08 p ₂₋₃ =0,19 p ₂₋₄ =0,23
		Невозможность реканализации хронической окклюзии КА	2 (3,8%)	0	2 (6,9%)	0	p ₁₋₂ =0,2 p ₁₋₃ =0,24 p ₁₋₄ =0,41 p ₂₋₃ =0,03 p ₃₋₄ =0,15
		КШ ранее, шунты проходимы	0	1 (2,8%)	1 (3,5%)	1 (4%)	p ₁₋₂ =0,22 p ₁₋₃ =0,17 p ₁₋₄ =0,14 p ₂₋₃ =0,87 p ₂₋₄ =0,79 p ₃₋₄ =0,91

Продолжение таблицы 50

Примечание – множественные межгрупповые попарные сравнения выполнены с использованием поправки Бонферрони; вч-сТн – сердечный тропонин I, определенный высокочувствительным методом; ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; КА – коронарные артерии; КАГ – коронароангиография; КШ – коронарное шунтирование; МП – многососудистое поражение; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Установлено, что наибольшая частота проведения иКАГ и одномоментного ЧКВ регистрировалась в подгруппе больных с подтвержденным ИМбпST. Выявление стенозирующего атеросклероза в целом независимо от предпринятых объемов последующей реваскуляризации миокарда чаще всего наблюдалось в подгруппах больных с комбинацией признаков высокого риска (81,7%) и подтвержденным ИМбпST (79,4%). Среди пациентов, имеющих в качестве критерия высокого риска только балл по шкале GRACE более 140, число выявленных случаев стенозирующего атеросклероза КА было наименьшим, иКАГ у 18 пациентов (72%) закончилась диагностической процедурой по причине необструктивного поражения коронарного русла. Реже всего нестенозирующий атеросклероз КА был характерен для пациентов с комбинацией критериев высокого риска. При этом интактные КА с одинаковой частотой диагностировались среди больных с любым единственным критерием (около 20% случаев в каждой из подгрупп). Выявление стенозирующего атеросклероза КА было чаще характерно для пациентов с динамическими изменениями комплекса ST-T на ЭКГ, чем для подгруппы больных с изолированно высоким показателем шкалы GRACE (51,2% против 23,3%, $p = 0,017$).

3.9 Пациенты с ОКСбпST и острой окклюзией коронарной артерии, выявляемой в ходе проведения иКАГ

По результатам иКАГ, полученным в ходе проведения настоящего исследования, было установлено, что из 900 пациентов, прошедших инвазивное обследование, у 64 (7,1%) выявлена острая окклюзия ИСКА. Одномоментное ЧКВ в объеме механической реканализации, баллонной дилатации и стентирования ИСКА было выполнено у 63 больных (98,4%). У одного пациента (1,6%) реканализацию окклюзии выполнить не удалось ввиду анатомических особенностей и извитости ИСКА.

Из 64 пациентов с диагностированной острой окклюзией ИСКА 32 (50%) относились к группе очень высокого риска, 24 (37,5%) – к группе высокого и 8 (12,5%) – к группе низкого риска. Из 32 больных очень высокого риска 23 (71,8%) имели признаки ПИМ на момент поступления в стационар. Важно отметить, что у 17 пациентов (26,5%) вне зависимости от уровня риска на ЭКГ отсутствовали признаки, специфичные для ишемического повреждения миокарда.

В подгруппе пациентов с выявленной острой окклюзией КА дополнительно было оценено время инвазивного вмешательства и его влияние на исходы заболевания. Так, 20 пациентов (31,7%) подверглись экстренному ЧКВ, 37 (58,7%) – срочному и 6 (9,6%) – отложенному (позднее 24 часов). При изучении влияния сроков эндоваскулярной реваскуляризации миокарда (ЧКВ) на исходы заболевания оценивались следующие КТ: повышение категории риска в стационаре (для групп высокого и низкого риска); рецидив ишемии миокарда в первые 24 часа госпитализации и/или позже первых суток; летальный исход в стационаре вследствие любых причин; летальный исход от всех причин через 1 месяц, 1 год и 3 года после индексной госпитализации; развитие ККТ через 1 месяц, 1 год и 3 года после индексной госпитализации. Основные полученные результаты представлены в таблице 51.

Установлено, что летальный исход в стационаре чаще развивался в случаях отложенного ЧКВ (16,7%) по сравнению с группами экстренного (5%) и срочного (8,1%) вмешательства, однако без достижения статистически значимых различий. При анализе отдаленных исходов заболевания отмечено, что в группе отложенного ЧКВ у 3 из 5 пациентов (60%) в трехлетнем периоде наблюдения развился летальный исход, что статистически значимо чаще по сравнению с больными группы экстренного (15,8%, $p = 0,04$) и срочного (14,7%, $p = 0,02$) ЧКВ. В то же время следует отметить ограничение данных выводов в связи с тем, что в настоящем исследовании встречаемость острой окклюзии ИСКА была невысокой, и число наблюдений отложенного ЧКВ составило лишь $n = 6$.

Таблица 51 – Развитие основных конечных точек в госпитальном и отдаленном периодах у пациентов с острой окклюзией коронарной артерии в зависимости от времени проведения ЧКВ

Конечные точки, n (%)	Сроки реваскуляризации миокарда			
	ЧКВ <2 часов, n = 20 (31,7%) (1)	ЧКВ 2–24 часа, n = 37 (58,7%) (2)	ЧКВ >24 часов, n = 6 (9,6%) (3)	p
Госпитальный период				
Повышение категории риска в стационаре	1 (5%)	4 (10,8%)	1 (16,7%)	$p_{1-2}=0,45$ $p_{1-3}=0,34$ $p_{2-3}=0,67$
Рецидив ишемии миокарда в первые 24 часа госпитализации	8 (40%)	7 (18,9%)	0	$p_{1-2}=0,08$ $p_{1-3}=0,06$ $p_{2-3}=0,24$
Рецидив ишемии миокарда позже первых суток госпитализации	1 (5%)	0	1 (16,7%)	$p_{1-2}=0,16$ $p_{1-3}=0,34$ $p_{2-3}=0,01$
Летальный исход вследствие любых причин	1 (5%)	3 (8,1%)	1 (16,7%)	$p_{1-2}=0,66$ $p_{1-3}=0,35$ $p_{2-3}=0,5$
Отдаленный период				
Конечные точки, n (%)	ЧКВ <2 часов, n = 19 (1)	ЧКВ 2–24 часа, n = 34 (2)	ЧКВ >24 часов, n = 5 (3)	p
Летальный исход через 1 месяц	0	1 (2,9%)	0	$p_{1-2}=0,45$ $p_{2-3}=0,69$

Продолжение таблицы 51

Конечные точки, n (%)	Группы пациентов			
	ЧКВ <2 часов, n = 19 (1)	ЧКВ 2–24 часа, n = 34 (2)	ЧКВ >24 часов, n = 5 (3)	p
Летальный исход через 1 год	3 (15,8%)	2 (5,9%)	0	$p_{1-2} = 0,23$ $p_{1-3} = 0,34$ $p_{2-3} = 0,57$
Летальный исход через 3 года	3 (15,8%)	5 (14,7%)	3 (60%)	$p_{1-2} = 0,91$ $p_{1-3} = 0,04$ $p_{2-3} = 0,02$
ККТ через 1 месяц	0	1 (2,9%)	0	$p_{1-2} = 0,45$ $p_{2-3} = 0,69$
ККТ через 1 год	3 (15,8%)	5 (14,7%)	0	$p_{1-2} = 0,91$ $p_{1-3} = 0,34$ $p_{2-3} = 0,35$
ККТ через 3 года	5 (26,3%)	9 (26,4%)	3 (60%)	$p_{1-2} = 0,99$ $p_{1-3} = 0,15$ $p_{2-3} = 0,13$
Примечание – ККТ – комбинированная конечная точка; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.				

3.10 Пациенты с выявленным многососудистым поражением коронарного русла, требующим проведения реваскуляризации миокарда

В ходе проведения иКАГ в стационаре МП коронарного русла, требующее проведения реваскуляризации миокарда, было выявлено у 310 пациентов (34,4%). Из них 122 больных (39,4%) относились к очень высокому риску, равнозначно 122 (39,4%) – к высокому и 66 (21,2%) – к низкому. Исходя из анализа данных госпитального периода, были выявлены несколько основных вариантов стратегий лечения при МП, подробная информация представлена на рисунке 28.

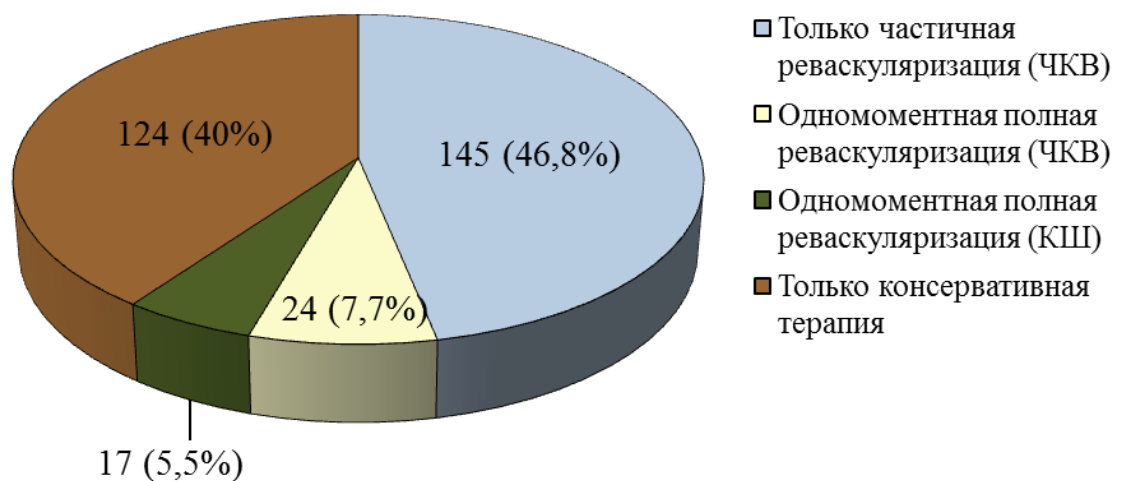


Рисунок 28 – Тактика лечения в стационаре при многососудистом поражении коронарного русла (n = 310)

Примечание – КШ – коронарное шунтирование; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Важно отметить, что хирургическая полная реваскуляризация миокарда в период индексной госпитализации была выполнена только у 17 (5,5%) пациентов, при этом все операции КШ были проведены позже 24 часов вне зависимости от уровня риска неблагоприятных ишемических событий. При изучении исходов заболевания в период госпитализации оценивались

следующие КТ: рецидив ишемии миокарда до и после проведения реваскуляризации, а также летальный исход вследствие любых причин. Госпитальные исходы основного заболевания в соответствии с выбранной стратегией реваскуляризации миокарда в стационаре представлены в таблице 52.

Таблица 52 – Частота развития рецидива ишемии миокарда и летального исхода в период госпитализации в зависимости от выбранной стратегии лечения в стационаре (n =310)

Конечные точки, n (%)	Группы пациентов				
	ЧР (ЧКВ), n = 145 (46,8%)	Полная (ЧКВ), n = 24 (7,7%)	КШ в стационаре, n = 17 (5,5%)	Только КТ, n = 124 (40%)	p
Рецидив ишемии миокарда до вмешательства	34 (24,4%)	8 (33,3%)	4 (23,5%)	33 (26,6%)	0,07
Рецидив ишемии миокарда после вмешательства	15 (10,3%)	3 (12,5%)	1 (5,8%)		0,005
Летальный исход вследствие любых причин	22 (15,2%)	3 (12,5%)	3 (17,6%)	9 (7,3%)	0,16
Примечание – КТ – консервативная терапия; КШ – коронарное шунтирование; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЧР – частичная реваскуляризация.					

Таким образом, рецидив ишемии миокарда до проведения вмешательства наиболее часто регистрировался в группе полного ЧКВ (33,3%). Летальный исход в стационаре с одинаковой частотой развивался в группах осуществленной реваскуляризации миокарда вне зависимости от ее объема, при этом неожиданно реже наблюдался в группе исключительно консервативного ведения (7,3%).

Далее возможные эндоваскулярные и хирургические этапы реваскуляризации миокарда были оценены у каждого выписанного пациента

(n = 273) в течение трехлетнего периода. Для пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда (ЧКВ и/или КШ) после индексной госпитализации, развитие КТ было отслежено в трехлетнем периоде с момента проведения повторного вмешательства. Оценивались следующие КТ: летальный исход от всех причин через 1 месяц, 1 год и 3 года после вмешательства; развитие ККТ через 1 месяц, 1 год и 3 года после вмешательства.

Так, в отдаленном периоде 94 (34,4%) пациента, перенесших частичную реваскуляризацию миокарда в стационаре, в течение трех лет более не подвергались вмешательствам. 64 (23,4%) пациентам выполнена операция КШ: из них 48 (75%) больным КШ проведено одномоментно, 16 (25%) – в ходе этапной реваскуляризации (ЧКВ – «мост» к КШ). В 28 случаях (10,3%) отмечено проведение этапной реваскуляризации в виде «ЧКВ-ЧКВ». 52 (19,1%) пациента в отдаленном периоде продолжили получать только консервативное лечение. Частота развития КТ в течение трех лет после вмешательства в соответствии с предпринятой стратегией лечения представлена в таблице 53.

Таким образом, наибольшая частота развития летального исхода и ККТ как через 1 год, так и через 3 года наблюдалась в группе исключительно консервативного лечения: ККТ в течение трех лет развивалась у 73% больных. Наименьшее количество случаев достижения ККТ было характерно для пациентов, перенесших одномоментную реваскуляризацию миокарда в объеме КШ (3,2% через 1 год и 14,5% через 3 года). Летальный исход в течение 3 лет несколько реже наблюдался в группе этапной реваскуляризации миокарда (ЧКВ-ЧКВ) (10,7%) по сравнению с группой КШ (12,9%), однако ККТ в данной группе развивалась чаще (28,6% против 14,5% в группе КШ). Стоит отметить, что исходы заболевания среди пациентов, перенесших этапную реваскуляризацию миокарда в виде ЧКВ – «мост» к КШ были значительно хуже по сравнению с группой одномоментного хирургического вмешательства.

Таблица 53 – Отдаленные исходы заболевания в зависимости от выполненного объема / стратегии реваскуляризации миокарда (n = 273)

Конечные точки, n (%)	Группы пациентов						
	ЧР (ЧКВ) – КТ, n = 94 (34,4%)	ПР (ЧКВ) – КТ, n = 21 (7,7%)	КШ (в т. ч., выполненное в стационаре), n = 62 (22,7%)	ЧКВ-ЧКВ, n = 28 (10,3%)	ЧКВ-КШ, n = 16 (5,8%)	Только КТ, n = 52 (19,1%)	p
Летальный исход через 1 месяц	2 (2,1%)	1 (4,7%)	2 (3,2%)	0	0	4 (7,7%)	0,38
Летальный исход через 1 год	10 (10,6%)	2 (9,5%)	2 (3,2%)	1 (3,6%)	1 (6,3%)	16 (30,8%)	<0,001
Летальный исход через 3 года	16 (17%)	3 (14,3%)	8 (12,9%)	3 (10,7%)	4 (25%)	32 (61,5%)	<0,001
ККТ через 1 месяц	2 (2,1%)	1 (4,7%)	2 (3,2%)	4 (14,3%)	0	5 (9,6%)	0,07
ККТ через 1 год	13 (13,8%)	5 (23,8%)	2 (3,2%)	5 (17,9%)	3 (18,8%)	23 (44,2%)	<0,001
ККТ через 3 года	30 (31,9%)	6 (28,6%)	9 (14,5%)	8 (28,6%)	7 (43,8%)	38 (73%)	<0,001

Примечание – ККТ – комбинированная конечная точка; КТ – консервативная терапия; КШ – коронарное шунтирование; ПР – полная реваскуляризация; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЧР – частичная реваскуляризация.

3.10.1 Пациенты с признаками продолжающейся ишемии миокарда и выявленным многососудистым поражением коронарного русла

Установлено, что из 310 пациентов с выявленным МП коронарного русла у 100 (32,3%) больных иКАГ была осуществлена в условиях ПИМ, у остальных 210 (67,7%) пациентов – в отсутствие признаков ПИМ. Стоит отметить, что группу больных с МП коронарного русла в сочетании с ПИМ составляли как пациенты очень высокого риска, так и высокого / низкого в случаях повышения в стационаре уровня риска до очень высокого с формированием критериев ПИМ. Полная реваскуляризация миокарда была достигнута у 60 (60%) больных группы ПИМ и у 73 (34,7%) пациентов без признаков ПИМ (включая анализ отдаленного периода) (рисунок 29).

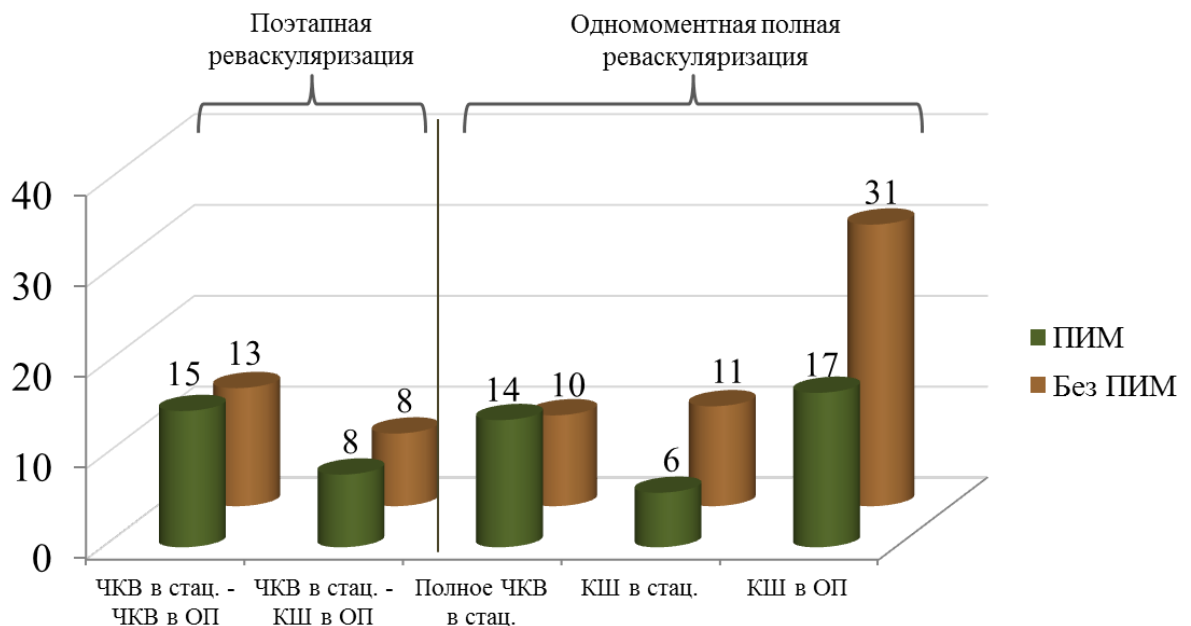


Рисунок 29 – Стратегии достижения полной реваскуляризации миокарда (госпитальный и отдаленный период) в группах пациентов в зависимости от признаков ПИМ, наблюдаемых на момент проведения иКАГ

Примечание – иКАГ – инвазивная коронароангиография; КШ – коронарное шунтирование; ОП – отдаленный период; ПИМ – продолжающаяся ишемия миокарда; стац. – стационарный период; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Было предположено, что в условиях ПИМ наиболее оптимальна стратегия поэтапной реваскуляризации миокарда (с выполнением одномоментного частичного ЧКВ ИСКА) с последующим достижением полной реваскуляризации миокарда в стабилизированном состоянии, при этом для больных без признаков ПИМ целесообразно проведение одномоментной полной реваскуляризации миокарда (ЧКВ или КШ).

Из 60 пациентов с признаками ПИМ поэтапная реваскуляризация была осуществлена у 23 больных (38,3%), одномоментная полная – у 37 (61,7%). Сравнение характеристик двух групп выявило статистически значимые различия в отношении индекса коморбидности. Дополнительно был применен метод PSM, что позволило выделить 20 копи-пар и добиться однородности клинических характеристик больных в обеих группах (таблица 54).

Далее проведено сравнение госпитальных и отдаленных исходов заболевания в обеих группах в зависимости от примененной стратегии реваскуляризации миокарда. Оценивалось развитие следующих КТ в стационаре: рецидив ишемии миокарда, летальный исход вследствие любых причин. В отдаленном периоде учитывались такие КТ, как летальный исход от всех причин через 1 месяц, 1 год и 3 года после достижения полной реваскуляризации миокарда; развитие ККТ через 1 месяц, 1 год и 3 года после достижения полной реваскуляризации миокарда.

Примечание – PSM – метод propensity score matching; QTс – скорректированный интервал QT электрокардиограммы; ИМТ – индекс массы тела; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

В целом на протяжении как госпитального, так и отдаленного периодов прослеживалась тенденция к большей частоте развития неблагоприятных событий в группе одномоментной полной реваскуляризации, за исключением закономерного уменьшения количества случаев рецидива ишемии миокарда после вмешательства. После сопоставления исходов обеих групп в результате проведения псевдорандомизации установлено статистически значимое преобладание случаев летального исхода в стационаре в группе одномоментной полной реваскуляризации миокарда (20%), тогда как среди пациентов с выполненным поэтапным вмешательством неблагоприятных госпитальных исходов не было зарегистрировано ($p = 0,036$) (таблица 55).

В группе больных без признаков ПИМ поэтапная реваскуляризация осуществлена у 21 пациента (28,8%), одномоментная полная – у 52 (71,2%). Сравнительная характеристика пациентов до и после применения метода PSM приведена в таблице 56.

При сравнении частоты развития неблагоприятных исходов заболевания между двумя группами оценивалось развитие КТ, аналогичных группе больных с признаками ПИМ. Установлено, что в группе пациентов без признаков ПИМ в случае выполнения одномоментной полной реваскуляризации миокарда статистически значимо реже наблюдалось развитие ККТ по сравнению с поэтапным вмешательством. В результате применения метода PSM подтвердились статистически значимые различия в отношении большего количества случаев развития ККТ через 1 год и 3 года в группе поэтапной реваскуляризации миокарда (таблица 57).

Таблица 56 – Сравнительная характеристика пациентов с многососудистым поражением коронарного русла без признаков продолжающейся ишемии миокарда в зависимости от выполненного способа реваскуляризации миокарда до и после проведения псевдорандомизации

Характеристики, n (%) / Ме (Q25; Q75)	Группы пациентов					
	До PSM			После PSM		
	Поэтапная реваскуляризация, n = 21	Полная реваскуляризация, n = 52	p	Поэтапная реваскуляризация, n = 21	Полная реваскуляризация, n = 21	p
Возраст, лет	67 (60; 72)	64 (61; 71)	0,58	67 (60; 72)	67 (58; 73)	0,88
Индекс коморбидности, баллы	5 (4; 8)	5 (4; 6)	0,6	5 (4; 8)	5 (3; 7)	0,62
ИМТ, кг/м ²	29 (27; 30,8)	29 (26; 32)	0,65	29 (27; 30,8)	29 (27; 36)	0,52
GRACE, %	1 (1; 3)	1 (1; 2,5)	0,26	1 (1; 3)	1 (0,6; 2)	0,35
CRUSADE, %	6,7 (4,7; 9,5)	6,5 (5,5; 9,2)	0,82	6,7 (4,7; 9,5)	7,2 (5,5; 8,6)	0,76
ОНМК в анамнезе, n (%)	2 (9,5%)	3 (5,7%)	0,56	2 (9,5%)	1 (4,7%)	0,55
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	4 (19%)	10 (19,2%)	0,98	4 (19%)	5 (23,8%)	0,71
Лейкоциты, 10*9/л	8,5 (6,7; 10,6)	8 (7; 9,4)	0,93	8,5 (6,7; 10,6)	7,6 (6,4; 8,7)	0,51
Гемоглобин, г/л	148 (134; 155)	140 (130; 154)	0,57	148 (134; 155)	146 (130; 155)	0,81
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	72 (51; 82)	68,5 (55; 93)	0,87	72 (51; 82)	62 (54; 94)	0,78
ФВ ЛЖ, %	62 (57; 64)	58,5 (55; 63,5)	0,32	62 (57; 64)	58 (57; 64)	0,59
QTс, мс	422 (406; 435)	400 (389; 420)	0,04	422 (406; 435)	413 (399; 432)	0,24

Примечание – PSM – метод propensity score matching; QTс – скорректированный интервал QT электрокардиограммы; ИМТ – индекс массы тела; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Примечание – PSM – метод propensity score matching; ККТ – комбинированная конечная точка.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Концепция настоящего исследования была основана на актуальной в современной кардиологии потребности проанализировать известные барьеры в лечении больных ОКСбпСТ с позиции реальной клинической практики. В последние годы становится очевидным, что результаты, полученные в рамках мировых исследований в области ОКСбпСТ, достигли определенного предела, что требует пересмотра сложившейся научной траектории в отношении поиска возможностей усовершенствования устоявшегося лечебно-диагностического подхода для пациентов с ОКСбпСТ. Одним из потенциальных путей преодоления «парадоксов» ОКСбпСТ, включая парадокс «риск-лечение», являются анализ и интерпретация данных реальной клинической практики, поскольку такой подход способен выявить уязвимые аспекты, скрытые при проведении спланированных проспективных исследований, и стать следующим шагом на пути к изменению сложившейся ситуации и улучшению исходов ИМбпСТ и НС.

Известно, что определение тактики лечения при ОКСбпСТ не зависит от основной диагностированной нозологии (ИМбпСТ или НС), а основывается на стратификации риска неблагоприятных ишемических событий с определением необходимости и сроков инвазивной стратегии лечения. Однако в ранее проведенных исследованиях, посвященных изучению ОКСбпСТ, для стратификации уровня риска использовался, главным образом, калькулятор GRACE как инструмент шкальной оценки степени риска [27]. При этом иные факторы, обозначенные современными руководствами [74, 75] и объективно отражающие риск, преимущественно не учитывались. Отличительная черта настоящего исследования заключается в том, что для решения поставленных задач с целью рестратификации и определения каждой из категорий риска нами впервые были использованы все критерии, рекомендуемые современными клиническими руководствами. Большинство пациентов,

включенных в исследование, на момент поступления в стационар относились к категории низкого риска (38,8%). Однако известно, что первично рассчитанный риск неблагоприятных событий при ОКСбпST не является перманентной характеристикой пациента, а может изменяться за короткий период времени по мере течения заболевания и получения новых данных в ходе обследования [81]. Так, за время наблюдения в стационаре повышение категории риска неблагоприятных ишемических событий наблюдалось у 113 (9,9%) пациентов с подтвержденным ОКСбпST. Основными механизмами изменения уровня риска явились повышение уровня вч-сТн в динамике, преходящие изменения комплекса ST-T на ЭКГ, а также рецидив ангинозных болей. Данный аспект диктует необходимость мониторингирования в стационаре категории риска и в случаях ее изменения – корректного соотношения с должной стратегией инвазивного лечения.

Как известно, ОКСбпST – крайне гетерогенное заболевание [53], что проявляется на практике различными аспектами, связанными с осуществлением лечебно-диагностического процесса. При этом исследований, направленных на уточнение клинических характеристик пациентов с ОКСбпST, в настоящее время недостаточно, в связи с чем выявление ключевых закономерностей, связанных с наблюдаемой гетерогенностью данной популяции больных, и их систематизация по-прежнему актуальны. В настоящем исследовании мы стремились конкретизировать клинический профиль пациентов в зависимости от категории риска развития неблагоприятных ишемических событий. Так, по мере повышения категории риска отмечено утяжеление ряда кардиологических и общесоматических характеристик пациентов. Группы больных высокого и очень высокого риска характеризовались значимым уровнем коморбидности (≥ 6 баллов), что эквивалентно 21% выживаемости в течение 10 лет; более высокими показателями шкалы CRUSADE, а также снижением ФВ ЛЖ и СКФ. Пациенты низкого риска, как правило, были более молодого возраста, реже имели в анамнезе ИБС, СД 2-го типа, ОНМК, а также ФП. У больных очень

высокого риска чаще других наблюдались такие ассоциированные клинические состояния, как инфекционные заболевания (наиболее часто – внебольничные пневмонии), декомпенсация ХСН, а также анемия и/или кровотечения. В 22,9% случаев пациенты данной группы характеризовались наличием конкурирующих или сочетанных патологий, многие из них потенциально могут обуславливать течение ИМ 2-го типа, успех в лечении которого не всегда сопряжен с эндоваскулярной реваскуляризацией, хотя выявление обструктивного атеросклероза у таких пациентов в отдельных исследованиях достигает 60% [163].

ОКСбпST – синдром, способный маскировать различные патологии (как сердечные, так и внекардиальные) [164], в связи с чем трудности дифференциальной диагностики возникают уже на этапе маршрутизации пациентов и первичного осмотра в стационаре. Как закономерный результат, не у всех больных с подозрением на ОКСбпST будут подтверждены ИМбпST либо НС, что является отражением гетерогенности нозологического профиля и ситуаций, когда ОКСбпST выступает в качестве «диагноза управления». При этом нельзя игнорировать тот факт, что такие пациенты, зачастую уже на этапе СМП, получают регламентированные объемы фармакологического и далее – инвазивного лечения в рамках предполагаемого ОКСбпST. В нашем исследовании из 1200 пациентов, поступивших с первичным диагнозом ОКСбпST, у 56 (4,6%) человек окончательный диагноз был иным, в том числе некардиологическим. Несмотря на это, данные пациенты так же получали стандартное фармакоинвазивное лечение: всем 56 больным была назначена ДАТТ, начиная с нагрузочной дозы; 28 (50%) пациентов до исключения диагноза ОКСбпST прошли иКАГ. Осложнений инвазивных диагностических процедур среди больных с неподтвержденным ОКСбпST зарегистрировано не было, однако становится очевидным, что рутинное назначение мощного антитромботического лечения и инвазивные методы обследования не всегда целесообразны [165]. Кроме того, в настоящем исследовании у 6 (10,7%) пациентов в ходе наблюдения в стационаре было диагностировано ОНМК по

геморрагическому типу, что потребовало перевода в специализированный стационар и могло иметь причинно-следственную связь с назначенным объемом предварительного антиагрегантного лечения и дополнительным применением гепарина в ходе проведения иКАГ. Известно, что ряд ургентных патологий центральной нервной системы, как, например, субарахноидальное кровоизлияние, могут способствовать развитию нейрогенно оглушенного миокарда с клиническими проявлениями в виде боли в груди, кардиогенного шока или асистолии и одновременным развитием изменений комплекса ST-T на ЭКГ, типичных для субэндокардиальной ишемии [166].

В реальной клинической практике при выборе представителя ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов предпочтение по-прежнему отдается клопидогрелу (71,3%) независимо от уровня риска неблагоприятных ишемических событий, потребности в сопутствующей терапии антикоагулянтами, а также результатов иКАГ. Данный аспект не согласуется с действующими клиническими руководствами, рекомендующими прибегать к назначению более мощных ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов (тикагрелор либо прасугрел) при отсутствии противопоказаний [74, 75]. Недавний метаанализ [167], посвященный сравнению эффективности и безопасности различных представителей ингибиторов P2Y₁₂ у пациентов с ОКСбпST, дополнительно продемонстрировал способность прасугрела и тикагрелора снижать вероятность развития повторных ишемических событий в сравнении с клопидогрелем. Однако в отличие от клопидогрела применение тикагрелора увеличивало риски крупных кровотечений в отдаленном периоде. Данные аспекты демонстрируют необходимость пересмотра устоявшихся подходов в отношении выбора представителя ингибитора P2Y₁₂ рецепторов в реальной клинической практике.

Объемы медикаментозного лечения и приверженность пациентов к консервативной терапии в отдаленном периоде после индексной госпитализации не были оценены в рамках настоящего исследования, исходя из его наблюдательного характера. При выписке из стационара назначение

лекарственной терапии осуществлялось лечащим врачом в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по ведению больных ОКСбпST, после чего пациенты динамически наблюдались профильными специалистами амбулаторного звена.

В настоящем исследовании среди больных с подтвержденным ОКСбпST частота проведения иКАГ в целом составила 78,7% с максимальным количеством инвазивного обследования в группе высокого риска (84,4%), что соответствует данным российского регистра РЕГИОН-ИМ [50]. При этом следует отметить достаточную низкую частоту проведения одномоментной реваскуляризации миокарда в целом (41,4%) и в каждой из групп риска в отдельности (до 49,6% в группе высокого риска), что значительно меньше в сравнении с большинством других РКИ [5, 71, 168], однако согласуется с данными исследования VERDICT [18], а также результатами недавно опубликованного общенационального регистра Соединенных Штатов Америки, включившего более 4 млн пациентов с ИМбпST высокого и очень высокого риска [60]. По данным португальского регистра ProACS [169] частота проведения ЧКВ среди пациентов с ОКСбпST высокого риска составила 64,5%. В то же время следует отметить, что в данном исследовании авторы также относили к высокому риску больных с признаками острой СН (Killip II–III), что, согласно современным рекомендациям, следует трактовать как очень высокий риск. Данный аспект привносит дополнительную гетерогенность в изученную когорту пациентов и сформулированные выводы относительно эффективности времени проведения иКАГ / ЧКВ. В российской популяции частота одномоментного эндоваскулярного вмешательства по данным регистра РЕГИОН-ИМ среди больных ИМбпST составила 62%, КШ – 0,6% [50].

Более низкая частота выполненного ЧКВ в нашем исследовании связана с несколькими причинами. Так, среди пациентов с выявленным МП коронарного русла для 65 больных (21%) была избрана и в последующем осуществлена тактика одномоментной полной хирургической

реваскуляризации миокарда в объеме операции КШ (без предварительного эндоваскулярного вмешательства). Кроме того, пациенты с НС, а также те, кто относился к группе очень высокого риска, зачастую не имели признаков обструктивного коронарного атеросклероза, что дополнительно отражало высокую частоту завершения иКАГ исключительно диагностической процедурой.

Данные настоящего и предыдущих исследований отражают известную гетерогенность характеристик коронарного русла в общей когорте больных ОКСбпST [55]. Этот аспект имеет существенное значение для реальной клинической практики. В первую очередь стоит понимать, что в спланированных исследованиях и мета-анализах существует важная особенность в оценке эффективности инвазивного лечения у пациентов с ОКСбпST: прежде всего анализируются сроки проведения иКАГ (то есть время от постановки первичного диагноза / поступления в стационар до момента катетеризации периферической артерии) без учета дальнейших характеристик коронарного русла и объема реваскуляризации миокарда в случаях выявления показаний [103]. Таким образом, широко распространены ситуации, при которых у пациентов, подвергнутых процедуре иКАГ в одинаковые временные промежутки, прогноз будет неодинаковым ввиду различий в состоянии коронарного русла и причин, по которым ЧКВ не было проведено. Например, сравнение госпитальных исходов заболевания и прогноза у двух больных, подвергнутых срочной иКАГ, но одному из которых проведена операция КШ позже 24 часов по причине тяжелого МП коронарного русла, а у другого диагностированы интактные КА, представляется неинформативным. Неодинаковый прогноз может иметь место в ситуациях частичной реваскуляризации миокарда, так как известно, что верификация ИСКА зачастую затруднена [104], а рекомендуемые методики внутрисосудистой визуализации [105] малодоступны. Таким образом, в ряде случаев необходимая реперфузия миокарда не достигается, несмотря на проведенное ЧКВ. КШ, как способ достижения полной реваскуляризации

миокарда, у пациентов наибольших степеней риска не всегда возможно осуществить в ранние сроки. Этому способствует, в том числе, распространённое использование нагрузочных доз ДАТТ на догоспитальном этапе в реальной практике, несмотря на то что в последние рекомендации ESC внесены ограничения по рутинному применению такого подхода [74]. Среди проанализированных нами пациентов хирургическую реваскуляризацию в индексную госпитализацию получили только 5,5% больных с МП коронарного русла, при этом во всех случаях – по истечению первых 24–72 часов госпитализации.

В рамках настоящего исследования дополнительно были оценены осложнения процедуры иКАГ (как диагностической, так и лечебной). Наиболее частым осложнением выступала КИН (82; 8,9%), определяемая согласно критериям KDIGO [170]. Согласно последним литературным данным, частота КИН может составлять от 2 до 30% среди пациентов с факторами риска развития заболеваний почек [171]. У трех больных (0,3%), включенных в исследование, развитие КИН потребовало проведения заместительной почечной терапии. Стоит отметить, что большинство наблюдаемых в результате иКАГ осложнений были характерны для групп высокого (57; 16,7%) и очень высокого риска (59; 15%).

Неблагоприятный исход госпитализации наблюдался у 85 (7,1%) пациентов, включенных в исследование: смерть – 77 (6,4%) случаев; ухудшение состояния по внекардиальной патологии с переводом в профильный стационар – 8 (0,7%) случаев, из них 59 (69,4%) больных на момент поступления в стационар относились к группе очень высокого риска. Среди пациентов с подтверждённым ОКСбпST летальный исход развился у 74 больных (6,5%). Стоит отметить, что данные цифры полномерно не отражают внутригоспитальную летальность учреждения в рамках ОКСбпST за счет потоковой обработки информации и невключения ряда пациентов по указанным выше причинам в настоящее исследование (см. рисунок 2). Характеристика работы РСЦ с задокументированной госпитальной

летальностью в рамках ОКСбпST представлена в таблице 58 (информация непрерывно фиксируется с 2009 г., ответственным за внесение данных является заведующий отделением). Показатели согласуются с данными других регионов РФ [172] и мировой клинической практикой [173, 174].

Таблица 58 – Краткая характеристика работы РСЦ (2019–2021 гг.)

Показатель	Годы		
	2019 г.	2020 г.	2021 г.
Поступило больных в порядке СМП, п	1387	1282	1533
Выписано всего с диагнозом ИМбпST, п	221	233	272
Выписано всего с диагнозом НС, п	174	291	471
Госпитальная летальность в рамках ОКСбпST, п (%)	22 (5,6%)	15 (2,9%)	20 (2,7%)
Примечание – ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; НС – нестабильная стенокардия; ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; РСЦ – региональный сосудистый центр; СМП – скорая медицинская помощь.			

Следует также отметить высокую частоту неблагоприятных событий в отдаленном периоде вне зависимости от применяемых фармакоинвазивных стратегий лечения в стационаре. Известно, что несмотря на лучшие госпитальные исходы больных ОКСбпST по сравнению с ОКСспST, средне- и долгосрочный прогноз хуже именно в группе ОКСбпST [4]. Повышение вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий было отмечено с увеличением категории риска. Так, частота развития летального исхода и ККТ через 3 года в целом составила 18,9% и 28,1% соответственно. При этом среди пациентов низкого риска данные события развивались значительно реже по сравнению с больными как очень высокого, так и высокого риска. Показатели отдаленной летальности пациентов с ОКСбпST в целом идентичны данным современных мировых регистров [45, 47].

Настоящее исследование – первое, в котором был подробно изучен такой феномен, как ПРЛ у больных ОКСбпST различного уровня риска неблагоприятных ишемических событий, определяемого в результате

проведения рестратификации с учетом всех установленных клиническими рекомендациями критериев. Данный аспект отличает наше исследование от предыдущих, в которых с целью стратификации преимущественно использовался калькулятор GRACE, но не учитывались иные характеристики, влияющие на уровень риска неблагоприятных ишемических событий [27, 93]. Мы целенаправленно рестратифицировали пациентов на группы риска в соответствии с критериями действующих клинических руководств с целью оценки распространения ПРЛ в реальной практике РСЦ в целом и в каждой из групп риска в отдельности и изучения связанных с ним исходов заболевания.

Как было показано ранее, рекомендованная руководствами стратификация риска с целью определения должной стратегии лечения в реальной клинической практике применяется недостаточно [22]. Интересно, что данная проблема была впервые сформулирована еще 20 лет назад [175], при этом наше исследование продемонстрировало, что она сохраняется на практике и в современных условиях: 49,2% госпитализированных пациентов с первичным диагнозом ОКСбпСТ не были стратифицированы на группы риска в стационаре, либо же стратификация осуществлялась с использованием нерегламентированных критериев.

Установлено, что ПРЛ характерен для 57% больных ОКСбпСТ в условиях реальной клинической практики РСЦ. Полученные результаты о распространении ПРЛ в когорте пациентов с ОКСбпСТ согласуются с данными регистра FORCE-ACS [27]. При этом большинство ранее опубликованных данных относительно ПРЛ в основном включали случаи, когда пациентам с очень высоким или высоким риском не выполнялась иКАГ в требуемое время [22, 94]. В настоящей работе ПРЛ был проанализирован как с точки зрения несоответствия рекомендованной и в действительности осуществляемой инвазивной стратегии у пациентов с очень высоким и высоким риском, так и с позиции недостаточного применения селективного инвазивного подхода по отношению к больным низкого риска. На основании проанализированных данных впервые были выделены и описаны 4 основные

типа ПРЛ, связанные с применяемыми тактиками лечения у пациентов различных групп риска. ПРЛ закономерно чаще встречался среди пациентов, которым не проводилась стратификация риска (74,2%) в сравнении с группой стратифицированных больных (40,2%). Таким образом, основная причина ПРЛ заключается в недостаточной предварительной стратификации или неточной оценке риска. С другой стороны, каждый тип ПРЛ характеризовался индивидуальными причинами, связанными с состоянием и/или клиническими особенностями пациента, которые препятствовали проведению должной инвазивной стратегии лечения. Данный аспект отражает одно из основных проявлений ПРЛ на практике, заключающихся в формировании опасений клиницистов в отношении осуществления инвазивного лечения, риски которого потенциально могут превзойти ожидаемую пользу [58].

Большинство предыдущих исследований в целом указывают на то, что отклонение от текущих клинических рекомендаций и обусловленный этим ПРЛ ассоциируются с худшими исходами у пациентов с ОКСбпСТ [22, 84]. Однако существуют также данные о том, что ПРЛ не оказывает негативного влияния на исходы заболевания [28, 100]. При этом ранее ПРЛ не был изучен детально среди больных ОКСбпСТ различных групп риска неблагоприятных событий, а также не анализировалось влияние конкретных стратегий лечения на исходы в аспекте уровня риска. Так, известны ограничения доказательной базы, преимущественно касающиеся рекомендованной экстренной инвазивной стратегии для больных очень высокого риска (уровень доказательности IC), недостаточно представленных в более ранних РКИ [9] из-за трудностей включения этой категории пациентов, в связи с чем влияние сроков инвазивного лечения на исходы данной группы больных в реальной клинической практике неизвестно. В ходе проведения настоящего исследования установлено, что ПРЛ в общей группе очень высокого риска достоверно не привел к ухудшению как госпитальных, так и отдаленных исходов заболевания, что согласуется с результатами исследования Lurh L. и соавторов [100]. В том числе, не было выявлено негативного влияния ПРЛ на

исходы в результате проведения многофакторного логистического регрессионного анализа. При этом при оценке ассоциаций различных стратегий лечения с исходами больных очень высокого риска было впервые установлено, что протективным фактором по отношению к развитию ККТ в течение 1 года являлась именно срочная иКАГ (2–24 часа).

Полученные результаты можно объяснить несколькими положениями. В первую очередь стоит отметить, что в современной кардиологической практике укоренились представления о том, что принятые критерии очень высокого риска способны селективно указывать на пациентов с признаками критической ишемии миокарда, вызванной острой коронарной недостаточностью. Однако следует признать, что данные критерии в условиях реальной практики не обладают высокой специфичностью в отношении выявления острого окклюзирующего атеротромбоза КА и обусловленного им некроза миокарда, что требовало бы немедленного устранения в ходе экстренного инвазивного вмешательства аналогично ситуациям ОКСспST. Так, известно, что в группе очень высокого риска присутствует значительная доля больных пожилого возраста, многие из которых характеризуются значимым уровнем коморбидности [50, 100]. Настоящее исследование подтвердило данные особенности, продемонстрировав, что четверть больных очень высокого риска характеризовались наличием как минимум одного ассоциированного клинического состояния, а в 22,9% случаев – сочетанными / конкурирующими патологиями, которые потенциально способны мимикрировать симптомы и признаки ОКСбпST очень высокого риска. Кроме того, указанные аспекты косвенно подтверждает высокая частота встречаемости необструктивного поражения КА, не требующего реваскуляризации, диагностируемая в данной группе.

Дополнительную сложность в отношении принятия и реализации верных клинических решений представляют пациенты с ОКСбпST и признаками шока. Известно, что ассоциация истинного кардиогенного шока и ИМбпST в реальной клинической практике в среднем составляет 3,6% [176]. В

настоящем исследовании шоковые состояния на момент поступления отмечались у 72 (18,8%) пациентов. Из них у 24 (33,3%) больных дополнительно диагностирована острая декомпенсация ХСН, у 16 (22%) – внебольничная пневмония, у 15 (20,8%) – анемия средней либо тяжелой степени. Соответственно, более половины наблюдаемых шоковых состояний при одновременном наличии данных, подтверждающих ИМбпST / НС, могут быть либо проявлением шока, отличного от кардиогенного, либо смешанного.

Таким образом, в реальной клинической практике группа ОКСбпST очень высокого риска образует определенную совокупность больных со значимым коморбидным статусом, когда ожидаемая польза от рекомендованного экстренного инвазивного вмешательства не достигается в полной мере. Принимая во внимание выявленные особенности, можно предположить, что улучшение исходов заболевания в этой группе должно быть связано не только с аспектами оптимального фармакоинвазивного лечения, но и со своевременным применением дополнительных методов дифференциальной диагностики и интенсивного лечения, включая оптимальную терапию шоковых и инфекционных состояний.

В рамках настоящего исследования впервые установлено, что отклонение от применения срочной иКАГ у больных высокого риска ухудшает госпитальный и отдаленные исходы заболевания, несмотря на то что количество случаев ПРЛ в данной группе пациентов было наименьшим. Данный вывод был также подтвержден в результате проведенного логистического регрессионного анализа, продемонстрировавшего протективное влияние срочной иКАГ на развитие неблагоприятных событий в однофакторной модели, а также негативный эффект ПРЛ в отношении достижения ККТ через 3 года в многофакторной модели.

Полученные данные не в полной мере согласуются с предыдущими исследованиями, в большинстве из которых не было выявлено однозначных преимуществ применения срочной иКАГ [9]. Наблюдаемым различиям в полученных результатах можно найти ряд объяснений. Во-первых,

эффективность ранней (<24 часов) инвазивной стратегии продемонстрирована нами селективно в группе высокого риска, для определения которого учитывалось наличие как минимум одного утвержденного клиническими рекомендациями критерия: подтвержденный диагноз ИМбпST, динамические смещения сегмента ST или изменения зубца T по данным ЭКГ и/или сумма баллов по шкале GRACE >140 (>3%). Необходимо отметить, что, с одной стороны, в современных условиях верификация диагноза ИМбпST на основании учета динамических изменений концентрации сТн (определенного преимущественно высокочувствительным методом) в сочетании с симптомами острой ишемии миокарда способствует достаточно специфичному выявлению истинных случаев ОКС в реальной клинической практике [77]. С другой стороны, в последние годы за счет внедрения в повседневную практику и широкой доступности определения уровня высокочувствительного тропонина в целом изменилась ситуация как в сторону расширения показаний для госпитализации в кардиологический стационар, так и необходимости проведения инвазивных методов диагностики и лечения [165]. При этом известно, что высокочувствительный тропонин является маркером повреждения кардиомиоцитов, однако его количественное определение не уточняет механизмов этого повреждения, которое может наблюдаться в рамках коронарных и ряда некоронарогенных причин [177]. У части пациентов могут быть выявлены стабильно низкие положительные значения сТн без характерного подъема или падения при серийном измерении, что свидетельствует лишь о факте хронического повреждения миокарда, однако не позволяет дифференцировать основную этиологию, явившуюся причиной наблюдаемых изменений [10]. Согласно четвертому универсальному определению острого ИМ [178], следует дифференцировать 3 основных варианта повреждения миокарда в ситуациях, когда диагностировано повышение уровня сТн выше 99 перцентиля. Так, хроническое повреждение миокарда может приводить к стойкому повышению уровня сТн без типичного паттерна подъема или снижения [77]. При этом

динамические изменения концентрации сТн в отсутствие признаков острой ишемии будут свидетельствовать лишь об остром повреждении миокарда. Для верификации диагноза ИМ необходимы характерные подъем и/или снижение уровня сТн в сочетании либо с клиническими симптомами, либо с данными визуализации, соответствующими острой ишемии миокарда [178]. Таким образом, потенциальные различия в определении группы пациентов с ОКСбпST высокого риска, связанные с аспектами верификации ИМбпST, могут обуславливать отсутствие единого консенсуса в получаемых выводах относительно целесообразности применения раннего инвазивного вмешательства в данной группе больных. Так, в исследованиях TIMACS и VERDICT фиксировался именно факт повышения сТн без учета степени и характера его повышения в динамике [18, 19]. В исследовании RAPID-NSTEMI [5] при определении пациентов ОКСбпST высокого риска учитывалась степень повышения уровня высокочувствительного тропонина (Т или I) (в три раза по сравнению с верхней границей нормы), однако диагностика основывалась на однократном анализе крови, что могло снизить частоту выявления пациентов с «истинным» ИМбпST [103]. В настоящем исследовании в результате проведенной рестратификации в группу высокого риска относились именно пациенты с подтвержденным ИМбпST, диагностированным на основании оценки динамических изменений концентраций вч-сТн в сочетании с признаками острой ишемии миокарда в отсутствие стойкого подъема сегмента ST ЭКГ. Этот факт может объяснить наблюдаемые различия в полученных нами результатах по сравнению с предыдущими исследованиями. Кроме того, в настоящей работе анализ отдельно взятых критериев высокого риска продемонстрировал неоднородность состояния коронарного русла в ходе проведения иКАГ. Так, было установлено, что именно среди пациентов с верифицированным диагнозом ИМбпST выявление стенозирующего атеросклероза КА, требующего проведения реваскуляризации миокарда, достигало 80%. Присутствие у пациента данного критерия означало повышение вероятности

выявления изменений коронарного русла, требующих инвазивного вмешательства, по сравнению с другими признаками высокого риска.

Во-вторых, как продолжение к предыдущему объяснению, стоит отметить, что польза срочного инвазивного вмешательства ранее была оценена в неоднородных группах пациентов с ОКСбпСТ. Как уже было описано, исследования TIMACS и VERDICT [18, 19] продемонстрировали эффективность срочной иКАГ только в заранее определенных подгруппах больных ОКСбпСТ высокого риска (с уровнем GRACE >140 баллов). При этом критерии высокого риска в данных исследованиях отличались от современных клинических рекомендаций, в первую очередь в аспекте верификации диагноза острого ИМбпСТ. Кроме того, ряд других предыдущих исследований обобщал пациентов с ОКСбпСТ различных категорий риска: так, в некоторые из них были включены все больные ИМбпСТ, в том числе и пациенты очень высокого риска [64, 66, 179, 180]. В то время как мета-анализы преимущественно оценивали общую когорту больных ОКСбпСТ без деления на группы риска неблагоприятных событий [181], что могло исказить реальное соотношение риска / пользы времени инвазивного вмешательства, учитывая известную гетерогенность пациентов. Важно отметить, что в отличие от хорошо спланированных проспективных РКИ, в рамках наблюдательных исследований, включающих больных ИМбпСТ с изолированными критериями высокого риска, были получены данные о преимуществах раннего инвазивного вмешательства в реальной клинической практике [182], что согласуется с полученными нами результатами. Недавний мета-анализ продемонстрировал преимущества раннего вмешательства у больных ОКСбпСТ женского пола с критериями высокого риска [93]. Дополнительные различия в получаемые данные может вносить варьирующая медиана времени, принимаемая за ранее инвазивное вмешательство (от <2 до 24 часов) в различных исследованиях [77].

В-третьих, крупные многоцентровые регистровые исследования с большим количеством включенных в анализ пациентов [60, 169] в ходе

формирования исследуемой когорты зачастую прибегают к данным медицинских информационных систем ввиду большого количества участников и невозможности индивидуально проанализировать течение заболевания, критерии постановки диагноза ИМ или категории риска неблагоприятных событий. Это, в свою очередь, может вносить дополнительную неоднородность за счет различий в верификации диагноза, использовании неидентичных лабораторных тест-систем [183] и прочих аспектов, связанных с устоявшимися лечебно-диагностическими подходами в различных учреждениях / регионах / странах. Учитывая известную гетерогенность популяции больных ОКСбпST, мы проследили течение заболевания и его исходы у каждого пациента индивидуально, а также целенаправленно рестратифицировали больных по группам риска неблагоприятных событий с целью избежать ложных выводов в процессе любого обобщения. Описанные различия в проведении предыдущих и настоящего исследований могут объяснять наблюдаемое нами ухудшение исходов заболевания в группе больных высокого риска в случаях, когда ранняя инвазивная стратегия не была реализована.

Дополнительным важным, но не вполне очевидным и не часто обсуждаемым аспектом являются различия в состоянии коронарного русла, выявляемые в ходе проведения иКАГ. Как уже было отмечено, в крупных мировых исследованиях и мета-анализах, оценивающих эффективность инвазивных стратегий при ОКСбпST, существует особенность: пациенты, которым иКАГ выполнялась в одно и то же время, обычно анализируются как единая группа, несмотря на то что не все больные при этом подвергаются одномоментному эндоваскулярному лечению [102, 180]. Данная оговорка применима и к нашему исследованию, поскольку под понятием ПРЛ мы понимали именно время между постановкой первичного диагноза ОКСбпST и катетеризацией периферической артерии с целью осуществления иКАГ. Стоит сказать, что такой подход в анализе данных оправдан с той позиции, что, учитывая гетерогенность больных, помимо лечебной функции, иКАГ также

является важным инструментом в процессах проведения дифференциальной диагностики. иКАГ, выполненная в экстренные / ранние сроки с момента развития симптомов заболевания, дает возможность исключить острую коронарную недостаточность в условиях, когда выявленные критерии очень высокого / высокого риска обусловлены иными состояниями в рамках известной коморбидности. Это, в свою очередь, способствует дальнейшему активному поиску причины развития состояния, наблюдаемого под маской ОКСбпСТ, а также отмены необоснованного объема фармакологического лечения. Напротив, при подтверждении диагноза ИМбпСТ / НС дополнительным благоприятным аспектом может выступать раннее усиление антитромбоцитарной терапии в случаях выявления тяжелого МП коронарного русла, назначаемой на долгосрочную перспективу либо в рамках планируемой полной хирургической / поэтапной реваскуляризации миокарда. В то же время, как известно, проведение иКАГ не исключает рисков развития периоперационных осложнений и усиливает задержки в диагностике других, отличных от ОКСбпСТ, патологий, так как дифференциально-диагностический поиск инициируется, как правило, уже после осуществления процедуры иКАГ, что особенно характерно для пациентов, находящихся в специализированных сосудистых монопрофильных стационарах. Принимая во внимание данные особенности, в контексте определения ПРЛ в первой части настоящей работы не учитывались верифицируемые различия в выявляемом состоянии коронарного русла. Тем не менее, аналогично анализу, проведенному в отношении ПРЛ, дополнительно было изучено влияние именно времени ЧКВ на исходы больных ОКСбпСТ высокого и очень высокого риска. В целом были получены результаты, схожие по влиянию ПРЛ на исходы заболевания в данных группах: установлено, что более позднее время проведения ЧКВ среди больных очень высокого риска (>2 часов) достоверно не приводило к ухудшению исходов заболевания. Повышение вероятности развития ККТ через 3 года в группе ЧКВ 2–24 часа по сравнению с экстренным вмешательством может объясняться долей пациентов с

признаками ПИМ на момент поступления, которым не было своевременно выполнено восстановление коронарного кровотока. Более подробное описание данного раздела представлено ниже. Тот факт, что экстренное ЧКВ в общей группе больных очень высокого риска не приводит к значительному улучшению результатов лечения, потенциально свидетельствует о негативном влиянии на исход сопутствующих состояний, когда, несмотря на выявление показаний к реваскуляризации миокарда, проведение ЧКВ с устранением коронарной недостаточности не способствует значимому улучшению состояния пациента и положительному влиянию на долгосрочный прогноз. Данное предположение подтверждается результатами логистического регрессионного анализа, проведенного в группе очень высокого риска.

Необходимо отметить, что, в отличие от группы очень высокого риска, среди больных высокого риска сроки осуществления ЧКВ играли важную роль во влиянии на исход, аналогично самому времени проведения иКАГ: несмотря на ограниченное количество больных в группе позднего ЧКВ (> 24 часов), был продемонстрирован статистически значимый негативный эффект отложенного вмешательства на госпитальные исходы заболевания в данной группе.

В рамках настоящего исследования было установлено, что группа больных ОКСбпСТ низкого риска значительно отличается от пациентов очень высокого и высокого риска как в отношении клинического профиля, так и расширения спектра возможных вариантов стратегий инвазивного лечения. Известно, что осуществление иКАГ у больных низкого риска не является строго времязависимым процессом. Рекомендованная селективная инвазивная стратегия призвана создать возможность более детального обследования и наблюдения таких пациентов в стационаре с принятием дальнейшего решения о необходимости проведения иКАГ, при этом стоит отметить недостаточное ее применение среди пациентов низкого риска в реальной клинической практике РСЦ (27,8%). Стремление к выполнению рутинной иКАГ зачастую обусловлено ограничениями в применении селективной инвазивной

стратегии, связанными как с увеличением продолжительности пребывания в стационаре и расходов на здравоохранение [184], так и в целом с недоступностью широкого использования неинвазивных методик визуализации ишемии миокарда во многих стационарах. В настоящее время обновленные руководства ESC рекомендуют рутинную иКАГ пациентам с рабочим диагнозом ОКСбпST и высокой степенью клинического подозрения на ИС [74], однако польза рутинной инвазивной стратегии для снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при ОКСбпST не доказана [21]. Главным ограничением беспрепятственного использования рутинной иКАГ являются риски развития различных перипроцедурных осложнений [185–187], которые невозможно исключить полностью [26], несмотря на постоянное усовершенствование данного метода диагностики и лечения [188].

Нами не было выявлено четкой взаимосвязи между ПРЛ и исходами заболевания пациентов низкого риска, при этом именно в группе селективной стратегии число неблагоприятных событий было наименьшим. Полученный результат можно объяснить тем, что предварительное неинвазивное обследование (стресс-тесты, направленные на верификацию ишемии), которое было выполнено у абсолютного большинства больных группы селективного подхода, способствует более точному определению зон ишемизированного миокарда, что особенно актуально в условиях МП коронарного русла для оптимизации тактики инвазивного лечения или определения его этапности. Кроме того, не лишено целесообразности проведение предварительной более длительной антитромботической нагрузки с целью стабилизации атеросклеротической бляшки для снижения рисков осложнений ЧКВ [186].

На основании данных логистического регрессионного анализа протективного влияния рутинной иКАГ на исходы больных низкого риска обнаружено не было. При этом фактором, негативно связанным с вероятностью развития ККТ через 1 и 3 года, являлся именно ПРЛ 4-го типа, в рамках которого в стационаре применялась исключительно консервативная

тактика ведения без применения неинвазивных или инвазивных методов обследования. Как уже было отмечено, основной причиной ПРЛ 4-го типа был именно отказ пациента от дополнительного обследования / пребывания в стационаре (рисунок 24), но не сопутствующие патологии, которые потенциально могли бы повлиять на вероятность развития неблагоприятного исхода. Таким образом, для больных ОКСбпСТ низкого риска наиболее оптимальной тактикой ведения является именно селективная стратегия с использованием методов неинвазивной визуализации для снижения рисков развития неблагоприятных отдаленных событий.

Спорные аспекты в ведении больных ОКСбпСТ служат основой для поиска новых значимых предикторов стенозирующего поражения коронарного русла и, соответственно, дополнительных возможностей отбора кандидатов на иКАГ среди пациентов различных категорий риска неблагоприятных ишемических событий. Одним из исследуемых факторов является удлинение скорректированного интервала QT, что рассматривается в качестве возможного клинического инструмента для ранней диагностики ишемии миокарда и выявления пациентов с высоким риском развития угрожающих жизни аритмий, вызывающих внезапную сердечную смерть. На сегодняшний день в ряде исследований показано, что удлинение интервала QTc при поступлении – независимый предиктор повышенного сердечно-сосудистого риска у пациентов с ОКСбпСТ [189–191]. Данные проведенного многофакторного регрессионного анализа в настоящем исследовании так же продемонстрировали неблагоприятную роль удлиненного интервала QTc (>445 мс) в развитии летального исхода в трехлетнем периоде у больных низкого риска.

Обобщая приведенные выше рассуждения, можно заключить, что ПРЛ у пациентов с ОКСбпСТ, подробно изученный в настоящем исследовании, продемонстрировал свое негативное влияние на исходы больных высокого риска, частично потенцировал развитие отдаленных неблагоприятных событий в группе низкого риска (только ПРЛ 4-го типа) и не оказал

достоверного отрицательного воздействия на результаты лечения пациентов очень высокого риска. В связи с полученными данными относительно недостаточной эффективности экстренной иКАГ в общей группе больных очень высокого риска был проведен дополнительный анализ, направленный на выявление группы пациентов с ОКСбпST, потенциально получающих наибольшую пользу от проведения экстренного инвазивного вмешательства. В ходе проведенного многофакторного регрессионного анализа в группе очень высокого риска были получены данные о том, что независимым предиктором развития летального исхода в стационаре, а также ККТ в отдаленном периоде являлись признаки ПИМ, определяемые на момент поступления в стационар согласно заранее обозначенным критериям. В настоящее время в условиях реальной практики сохраняется вопрос идентификации ПИМ у пациентов с ОКСбпST с установлением признаков, наиболее специфичных для данного состояния. Интересно, что одни из первых публикаций, предлагающих механизм стратификации риска для принятия решений относительно дальнейшей тактики ведения больных ОКСбпST, обозначали критерий боли в груди именно в сочетании с изменениями ЭКГ [175]. Тогда как согласно современным руководствам для того, чтобы стратифицировать пациента в группу очень высокого риска, достаточно как минимум одного установленного критерия, которые, в сущности, отражают только различную степень подозрения на ПИМ, однако комплекс факторов, на основании которого можно было бы наиболее обоснованно предполагать наличие у пациента сохраняющейся ишемии миокарда, в настоящее время не утвержден клиническими рекомендациями [74]. Различные сопутствующие заболевания или коморбидные состояния (злокачественные новообразования органов грудной клетки, остро декомпенсированные пороки сердца, жизнеугрожающие нарушения ритма как проявления воспалительных заболеваний миокарда и прочее) могут создать ложное впечатление о наличии признаков ПИМ в случаях, когда симптом представлен изолировано (например, стойкий болевой синдром в грудной клетке без ишемических изменений на ЭКГ; признаки острой СН или шока в

отсутствие иных клинических симптомов, характерных для ОКСбпST и т.д.). Ранее в рамках регистра CZECH-3 [115] была предпринята попытка уточнить критерии ПИМ у пациентов с ОКС и изучить, исходя из их присутствия, исходы заболевания. Под понятием ПИМ авторы подразумевали наличие у пациента признаков боли в груди / одышки в сочетании хотя бы с одним из следующих критериев: преходящая элевация или стойкая депрессия сегмента ST, кардиогенный шок или гемодинамическая нестабильность, жизнеугрожающие аритмии, острая СН (Killip II–III). Полученные данные продемонстрировали, что ПИМ может быть дополнительным предиктором необходимости проведения экстренной иКАГ в общей когорте больных ОКС.

В настоящем исследовании понятие ПИМ включало сочетание рецидивирующей / рефрактерной боли в груди / одышки хотя бы с одним из других установленных критериев очень высокого риска. Согласно полученным результатам, ПРЛ негативно влиял на госпитальные и трехлетние исходы именно у пациентов с признаками ПИМ. В этой подгруппе больные, перенесшие экстренное (<2 часов) ЧКВ, имели лучшие исходы по сравнению с группой раннего инвазивного лечения (2–24 часа). Полученные данные могут быть объяснены большей специфичностью признаков, объединенных нами в понятие ПИМ, в отношении верификации острой ишемии миокарда по сравнению с использованием изолированных критериев очень высокого риска. При этом в группе пациентов очень высокого риска, перенесших ЧКВ в положенные сроки (<2 часов), но не имевших признаков ПИМ, частота летального исхода в стационаре оказалась неожиданно выше. На эти результаты могли повлиять вышеупомянутые опасения по поводу выполнения ЧКВ в самые ранние сроки. Таким образом, пациенты с ПИМ, определяемой согласно установленным нами критериям, получили наибольшую пользу от экстренной иКАГ с намерением провести немедленную реваскуляризацию миокарда. Учитывая данные логистического регрессионного анализа и тот факт, что у пациентов без признаков ПИМ именно раннее инвазивное лечение (2–24 часа) улучшало исходы заболевания в сравнении с экстренным вмешательством, предполагается, что в этой подгруппе пациентов возможно

применять более позднюю инвазивную стратегию (иКАГ до 24 часов), используя временное окно для проведения дифференциальной диагностики и стабилизации состояния.

На сегодняшний день в мировом кардиологическом сообществе активно обсуждается потребность смены парадигмы ОКС и перехода от классификации «с подъемом / без подъема сегмента ST» к новой концепции «окклюзирующий / неокклюзирующий» ОКС. По данной теме за последнее время отмечается возрастающее количество научных публикаций [192, 193]. В рамках актуализации предлагаемых изменений в настоящем исследовании были проанализированы случаи выявления острой окклюзии КА у больных ОКСбпST. Стоит отметить, что частота встречаемости окклюзирующего ОКСбпST в нашем исследовании была ниже (7,1%) по сравнению с ранее опубликованными мета-анализами (25-34%) [194, 195]. На данные различия могли повлиять особенности кодирования и постановки диагноза, утвержденные локально, так как четкой классификации для данного состояния не разработано. Например, текущие рекомендации ESC относят эквиваленты подъема сегмента ST (потенциально свидетельствующие об острой окклюзии КА) к определению ИМспST [74], при этом руководства, утвержденные РКО, рассматривают подобные ситуации в рамках рекомендаций по ведению больных ОКСбпST [75, 99]. Это может отражать тот факт, что определенной доле пациентов с эквивалентом подъема сегмента ST на ЭКГ первичный диагноз формулировался как ОКСспST, в связи с чем они не попадали под критерии включения настоящего исследования.

В настоящее время стратегии лечения и исходы больных ОКСбпST с окклюзирующим поражением КА остаются предметом изучения. На основании проведенного нами анализа получены данные о том, что наибольшее число неблагоприятных событий были характерны для группы отложенного ЧКВ (выполненного позже 24 часов), при этом значимых различий в отношении частоты развития исходов в группах экстренного и срочного вмешательства выявлено не было. Однако любые выводы в отношении полученных результатов могут быть завышены с учетом

небольшого количества случаев выявления острой окклюзии КА и отдаленных событий среди данных больных.

В настоящем исследовании МП коронарного русла было диагностировано у 34,4% пациентов, прошедших процедуру иКАГ, что несколько реже по сравнению с мировыми данными, демонстрирующими распространенность МП от 40 до 80% в общей когорте ОКСбпСТ [196]. Существенных различий в отношении развития летального исхода в госпитальном периоде между выбранными стратегиями реваскуляризации миокарда (ЧКВ ИСКА (15,2%) / многососудистое ЧКВ (12,5%) / КШ (17,6%)) выявлено не было. При этом наименьшее число летальных исходов в стационаре зафиксировано в группе исключительно консервативного ведения больных (7,3%). Это может быть обусловлено интенсификацией назначаемого антитромботического лечения в период госпитализации и отсутствием развития потенциальных осложнений вмешательства, однако такой подход не оправдывает себя в отдаленном периоде, приводя к наибольшему числу неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 3 лет.

Эффективность возможных этапных стратегий реваскуляризации миокарда при ОКСбпСТ на сегодняшний день изучена недостаточно, а предыдущие исследования демонстрируют неоднозначные результаты. Нами не было установлено различий в частоте развития отдаленных неблагоприятных событий между группами одномоментного полного ЧКВ и поэтапного вмешательства (ЧКВ-ЧКВ), что согласуется с данными проспективного РКИ Elkady A. и соавторов [197], а также результатами регистра Pustjens T. и соавторов [198], анализирующих общую когорту больных ОКСбпСТ аналогично нашему исследованию. В то же время полученные данные отличаются от выводов исследования SMILE, продемонстрировавшего преимущества одномоментной полной реваскуляризации методом ЧКВ в сравнении с поэтапной стратегией вмешательства, однако только среди пациентов с ИМбпСТ (с неключением больных НС) [132]. Наименьшее число случаев развития ККТ через 3 года в настоящем исследовании в общей когорте больных наблюдалось в группе

одномоментного КШ, что в целом соответствует выводам крупных мета-анализов, демонстрирующих преимущества данного способа реваскуляризации миокарда в аспекте снижения крупных долгосрочных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [199, 200].

В условиях реальной клинической практики также возможна стратегия поэтапной реваскуляризации миокарда в виде «ЧКВ ИСКА-КШ». При этом, исходя из данных литературы, исследования, направленные на изучение исходов такой стратегии, крайне малочисленны. Приведен клинический случай [201], где успешное применение баллонной ангиопластики у пациентки с ОКСбпST и субтотальным рестенозом ранее установленных стентов (в стволе левой коронарной, передней нисходящей и огибающей артерий) позволило снизить риск окклюзии рестенозированных стентов и подготовить пациентку к экстренной хирургической реваскуляризации миокарда методом КШ. Стоит отметить, что в настоящем исследовании отдаленные исходы заболевания пациентов в группе, где была применена стратегия этапного восстановления коронарного кровотока в виде «ЧКВ ИСКА-КШ», были хуже в сравнении с проведением любого иного вида реваскуляризации миокарда.

В настоящее время существуют лишь единичные исследования, направленные на поиск оптимальных алгоритмов реваскуляризации миокарда при МП КА не в общей когорте больных ОКСбпST / ИМбпST, а именно в отдельных группах риска неблагоприятных ишемических событий, либо на основании применения дополнительных механизмов стратификации [202]. Насколько нам известно, это первое исследование, в рамках которого была изучена эффективность способов реваскуляризации миокарда при ОКСбпST в зависимости от наличия или отсутствия признаков ПИМ (согласно установленной комбинации критериев). Гипотеза была построена на предположении о том, что у больных ОКСбпST и МП с признаками ПИМ необходимо и достаточно проведение реваскуляризации миокарда в первоначальном объеме ЧКВ ИСКА с последующим восстановлением кровотока в условиях планового этапного вмешательства на фоне

стабилизации состояния. При этом в отсутствие критериев ПИМ целесообразно проведение одномоментной полной реваскуляризации миокарда. В качестве ограничений данного блока исследования следует назвать то, что решения, связанные с определением тактики реваскуляризации в стационаре, принимались на усмотрение врача с учетом клинического состояния пациента, что привело к наблюдаемому смещению отбора. Метод PSM был применен нами с целью формирования однородных выборок, однако нельзя полностью исключить риски непреднамеренного искажения полученных результатов. Кроме того, количество прослеженных случаев этапного вмешательства было небольшим. В соответствии с полученными данными было продемонстрировано улучшение исходов заболевания (в первую очередь – госпитальных) среди пациентов с признаками ПИМ в случае применения поэтапной стратегии реваскуляризации (ЧКВ ИСКА – ЧКВ / КШ). В то время как у больных с отсутствием признаков ПИМ положительное влияние на отдаленные исходы заболевания оказало осуществление именно одномоментной полной реваскуляризации миокарда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящая работа представляет собой ретроспективный анализ данных реальной практики РСЦ, актуальность проведения которого обусловлена продиктованной в настоящее время необходимостью накопления клинического материала в отношении больных ОКСбпST с целью формирования объективной картины относительно существующих барьеров в улучшении исходов заболевания, а также выявления новых опорных точек для возможного пересмотра современной лечебно-диагностической траектории и планирования дальнейших проспективных исследований. Изучение парадокса «риск-лечение» в реальной клинической практике имеет принципиальное значение в аспекте понимания возможностей соблюдения положений действующих рекомендаций и оценке их эффективности в улучшении исходов заболевания.

Для достижения поставленных в настоящем исследовании задач была создана база данных, содержащая подробные сведения о клиническом профиле 1200 пациентов, госпитализированных в РСЦ с первичным диагнозом ОКСбпST. С целью описания известных «парадоксов» в лечении больных с данным синдромом, включая парадокс «риск-лечение», и их влияния на госпитальные и отдаленные исходы, проведена рестратификация каждого пациента в группу риска неблагоприятных ишемических событий с учетом всех утвержденных современными руководствами критериев.

В соответствии с полученными результатами конкретизирован профиль пациентов с уточнением гетерогенных характеристик на уровне риска неблагоприятных ишемических событий. Установлена высокая распространенность парадокса «риск-лечение» в когорте больных ОКСбпST (57%) с наибольшей встречаемостью в группе низкого риска (72,2%). Негативные ассоциации парадокса «риск-лечение» с развитием неблагоприятных исходов заболевания достоверно выявлены в группе

высокого риска, в случаях исключительно консервативной тактики ведения пациентов низкого риска, а также в подгруппе больных очень высокого риска, имеющих признаки продолжающейся ишемии миокарда на момент поступления в стационар. На основании полученных данных определен возможный алгоритм принятия решения в отношении осуществления стратегий инвазивного лечения в группе пациентов очень высокого риска, а также тактики реваскуляризации миокарда в случаях многососудистого поражения коронарного русла в зависимости от признаков продолжающейся ишемии миокарда.

Ключевые результаты настоящего исследования, связанные с применением инвазивных стратегий лечения в реальной клинической практике, а также алгоритм определения сроков проведения иКАГ в группе очень высокого риска отражены на рисунке 30.

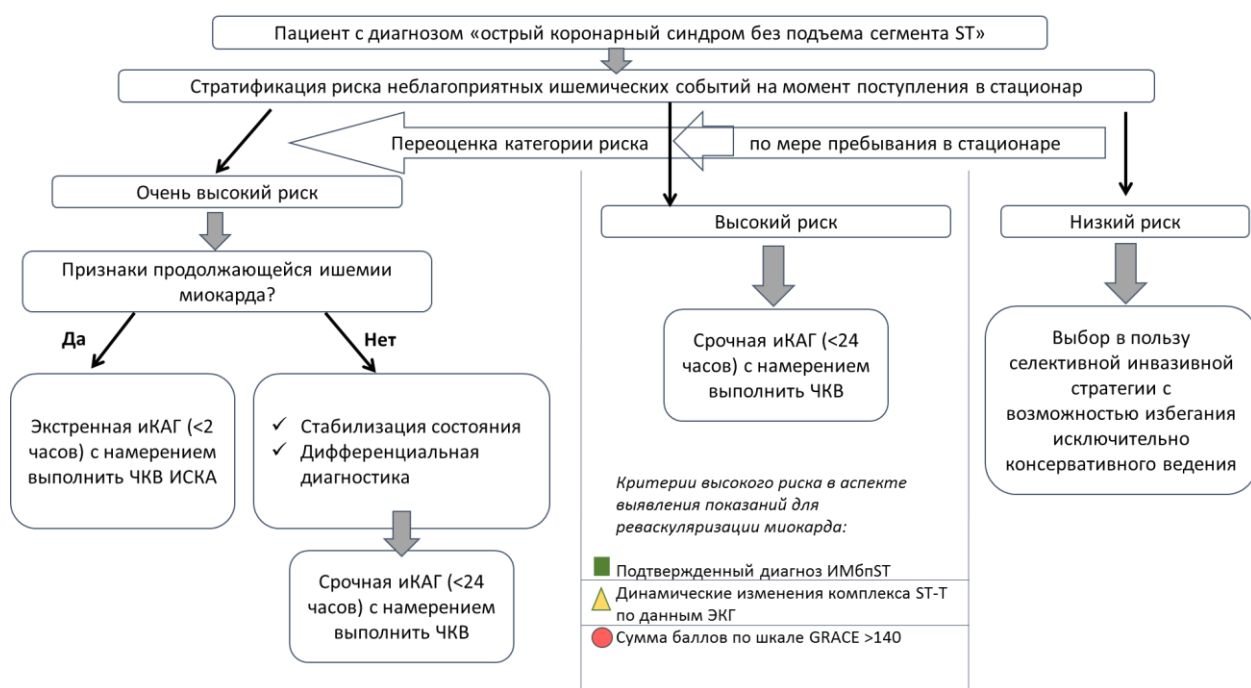


Рисунок 30 – Схематичное представление основных результатов, полученных в рамках настоящего исследования, определяющих тактику применения различных стратегий лечения больных ОКСбпST в стационаре

На рисунке 31 представлен возможный алгоритм определения тактики реваскуляризации миокарда пациентов с ОКСбпST и МП коронарного русла в зависимости от наличия признаков ПИМ, основанный на полученных результатах исследования.



Рисунок 31 – Алгоритм определения тактики реваскуляризации миокарда у пациентов с ОКСбпST и многососудистым поражением коронарного русла в зависимости от наличия признаков продолжающейся ишемии миокарда

ВЫВОДЫ

1. В реальной клинической практике гетерогенность пациентов с ОКСбпST реализуется на уровне риска неблагоприятных ишемических событий: по мере повышения категории риска увеличивается вероятность наличия таких клинических состояний, как значимый уровень коморбидности, высокий риск кровотечений, снижение ФВ ЛЖ и СКФ, а также инфекционные патологии (главным образом, внебольничная пневмония) и декомпенсация ХСН. Вероятность неблагоприятных исходов максимальна в группе больных ОКСбпST очень высокого риска: 14,4% случаев летального исхода в стационаре и 39,7% – развитие сердечно-сосудистых событий в отдаленном (трехлетнем) периоде.

2. До 5% пациентов, госпитализированных в профильный кардиологический стационар, имеют первичный диагноз ОКСбпST только в качестве «диагноза управления», на этапе дообследования и дифференциальной диагностики получая стандартные объемы лечения наравне с больными с подтвержденными ИМбпST / НС, включая ДДАТ в нагрузочной дозе и инвазивные стратегии.

3. В общей когорте больных очень высокого риска парадокс «риск-лечение» (63,9%), заключающийся в отказе от реализации экстренной (< 2 часов) иКАГ, достоверно не оказывает негативного влияния как на вероятность развития летального исхода в стационаре (13,7% vs 14,7%, $p = 0,79$), так и на отдаленные неблагоприятные сердечно-сосудистые события в течение трехлетнего периода (34,4% vs 42,7%, $p = 0,13$).

4. Среди пациентов с ОКСбпST высокого риска (верифицированный ИМбпST, динамические изменения комплекса ST-T на ЭКГ, показатель шкалы GRACE >140 баллов, или >3%) парадокс «риск-лечение» (29,3%), заключающийся в отказе от реализации срочной (< 24 часов) иКАГ, является независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в

течение трехлетнего периода (ОШ 3,84; ДИ 1,56-5,64, $p = 0,027$), а также увеличивает риски развития летального исхода в стационаре (10,2% vs 2,5%, $p = 0,002$).

5. В группе больных низкого риска при отсутствии клинической необходимости проведения иКАГ исключительно консервативная тактика лечения с отказом от выполнения неинвазивного тестирования в стационаре с целью верификации ишемии миокарда (ПРЛ 4-го типа) является независимым предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий через 1 год (ОШ 9,3; ДИ 2,4–16,9, $p < 0,001$) и 3 года (ОШ 15,4; ДИ 2,7–29,4, $p = 0,002$) после индексной госпитализации.

6. Наибольшую пользу от проведения экстренной иКАГ получают пациенты с ОКСбпST очень высокого риска с признаками продолжающейся ишемии миокарда на момент поступления в стационар, определяемыми согласно установленной комбинации критериев. В данной подгруппе парадокс «риск-лечение» в виде отказа от реализации иКАГ в течение первых 2 часов госпитализации связан с повышением вероятности развития летального исхода в стационаре (33% vs 5,5%, $p = 0,03$), при этом несвоевременно выполненное ЧКВ (позже 2 часов) ассоциировано с большей частотой развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение трехлетнего периода после индексной госпитализации (46,2% vs 21,9%, $p = 0,03$).

7. У больных очень высокого риска без признаков продолжающейся ишемии миокарда на момент поступления в стационар невыполнение экстренной (<2 часов) иКАГ (= парадокс «риск-лечение») ассоциируется с уменьшением частоты развития госпитального летального исхода (16,7% vs 2,7%, $p = 0,04$), а также неблагоприятных событий в течение 1 года наблюдения (20% vs 2,8%, $p = 0,03$) по сравнению с группой без парадокса «риск-лечение». Проведение срочного (2–24 часа) ЧКВ в сравнении с экстренным вмешательством (<2 часов) в данной подгруппе снизило

вероятность развития летального исхода в стационаре (26,7% vs 6,6%), однако без достижения статически значимой разницы ($p = 0,06$).

8. В реальной клинической практике регионального сосудистого центра у 7,1% пациентов с ОКСбпСТ независимо от уровня риска в результате проведения иКАГ выявляется острая окклюзия коронарной артерии, при этом четверть таких больных (26,5%) не имеют на ЭКГ признаков ишемического повреждения миокарда. Проведение ЧКВ позже 24 часов госпитализации у больных ОКСбпСТ в сочетании с острой окклюзией коронарной артерии увеличивает вероятность развития летального исхода в течение трех лет (60%) по сравнению с экстренным (15,8%, $p = 0,04$) или срочным (14,7%, $p = 0,02$) вмешательством.

9. У больных ОКСбпСТ и многососудистым поражением коронарного русла в условиях ПИМ, определяемой согласно предложенным критериям, поэтапная реваскуляризация миокарда (одномоментное восстановление кровотока ограничено в ИСКА) снижает риски развития госпитального летального исхода по сравнению с одномоментным достижением полной реваскуляризации (0% vs 20%, $p = 0,036$); тогда как в отсутствие признаков ПИМ одномоментная полная реваскуляризация миокарда обеспечивает снижение частоты неблагоприятных событий через 1 год (0% vs 25%, $p = 0,017$) и 3 года (9,5% vs 45%, $p = 0,014$) после вмешательства в сравнении с поэтапной стратегией восстановления коронарного кровотока.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В условиях реальной клинической практики для пациентов с ОКСбпСТ очень высокого риска на момент поступления в стационар рекомендовано оценить наличие признаков продолжающейся ишемии миокарда, используя комбинацию критериев в виде сочетания рецидивирующей / рефрактерной боли за грудиной и/или одышки как минимум с одним из следующих признаков:

- повторяющиеся динамические изменения комплекса ST-T на ЭКГ: преходящая элевация или депрессия сегмента ST как минимум в двух смежных отведениях ($\geq 0,2$ мВ для элевации сегмента ST в отведениях V2, V3, в противном случае – отклонение ST $\geq 0,1$ мВ) либо динамические изменения зубца T;

- кардиогенный шок или гемодинамическая нестабильность;
- жизнеугрожающие аритмии;
- клинические признаки острой сердечной недостаточности (Killip II–III).

При наличии одышки как единственного клинического симптома, сопровождающего острую СН и/или кардиогенный шок (в отсутствие болевого синдрома в грудной клетке), с целью верификации признаков ПИМ дополнительно рекомендовано учитывать наличие динамических ишемических изменений комплекса ST-T на ЭКГ.

В случае верификации у пациента критериев ПИМ рекомендуется применять стратегию экстренной иКАГ с намерением осуществить ЧКВ не позднее первых 2 часов госпитализации. При отсутствии четких критериев ПИМ в случаях необходимости предварительной стабилизации состояния либо проведения дополнительной дифференциальной диагностики рекомендовано осуществление более позднего инвазивного вмешательства (до 24 часов).

2. Для пациентов с ОКСбпST, относящихся к группе высокого риска (верифицированный ИМбпST, динамические изменения комплекса ST-T на ЭКГ, показатель шкалы GRACE >140 баллов, или >3%), рекомендуется применять срочную инвазивную стратегию с проведением вмешательства не позднее 24 часов госпитализации, тогда как для больных низкого риска следует использовать селективную инвазивную стратегию, основываясь на клинических данных или результатах предварительного неинвазивного тестирования, при этом предпочтительно избегать исключительно консервативного подхода в лечении.

3. С целью определения объема реваскуляризации миокарда в условиях МП коронарного русла рекомендовано ориентироваться на признаки ПИМ, определяемые в момент осуществления иКАГ. При наличии признаков ПИМ рекомендовано придерживаться стратегии поэтапной реваскуляризации миокарда, ограничившись одномоментным восстановлением кровотока в ИСКА, с последующим достижением полной реваскуляризации миокарда в плановом порядке в условиях стабилизированного состояния больного. В отсутствие признаков ПИМ на момент проведения иКАГ рекомендуется стремиться к осуществлению одномоментной полной реваскуляризации миокарда.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса
- вч-сТн – сердечный тропонин I, определенный высокочувствительным методом
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- ДАТТ – двойная антитромботическая терапия
- ДГЭ – догоспитальный этап
- ДИ – доверительный интервал
- ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
- ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- иКАГ – инвазивная коронароангиография
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИМБОКА – инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий
- ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
- ИМспST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
- ИМТ – индекс массы тела
- ИСКА – инфаркт-связанная коронарная артерия
- КА – коронарная артерия
- КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка
- КИН – контраст-индуцированная нефропатия
- ККТ – комбинированная конечная точка
- КТ – конечная точка
- КФК – креатинфосфокиназа
- КШ – коронарное шунтирование
- МП – многососудистое поражение
- НС – нестабильная стенокардия
- НЛС – нарушения локальной сократимости
- ОКС – острый коронарный синдром

ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
ОКСспST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОШ – отношение шансов
ПИМ – продолжающаяся ишемия миокарда
ПРЛ – парадокс «риск-лечение»
РКИ – рандомизированные клинические исследования
РКО – Российское кардиологическое общество
РСЦ – региональный сосудистый центр
РФ – Российская Федерация
сТн – сердечный тропонин
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СМП – скорая медицинская помощь
СН – сердечная недостаточность
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФК – функциональный класс
ФП – фибрилляция предсердий
ХБП – хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭхоКГ – эхокардиография
ESC – Европейское кардиологическое общество
GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events
MACE – major adverse cardiovascular events
PSM – propensity score matching
QTс – скорректированный интервал QT электрокардиограммы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Current Management of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome / P. Díez-Villanueva, C. Jiménez-Méndez, P. Cepas-Guillén [et al.] // *Biomedicines*. – 2024. – Vol. 12. – P. 1736. – doi:10.3390/biomedicines12081736.
2. Comprehensive Evaluation of Time-Variied Outcomes for Invasive and Conservative Strategies in Patients with NSTEMI-ACS: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front. Cardiovasc. Med.* – 2023. – Vol. 10. – P. 1197451. – doi:10.3389/fcvm.2023.1197451.
3. The Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART) / T. Jernberg, M.F. Attebring, K. Hambraeus [et al.] // *Heart Br. Card. Soc.* – 2010. – Vol. 96. – P. 1617–1621. – doi:10.1136/hrt.2010.198804.
4. Реваскуляризация миокарда в Российской Федерации при остром коронарном синдроме в 2016–2020 гг. / Б.Г. Алесян, С.А. Бойцов, Е.М. Маношкина, В.И. Ганюков // *Кардиология*. – 2021. – № 61. – С. 4–15. – doi:10.18087/cardio.2021.12.n1879.
5. Very Early Invasive Strategy in Higher Risk Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome: The RAPID NSTEMI Trial. / T.A. Kite, A. Ladwiniec, J.P. Greenwood [et al.] // *Heart Br. Card. Soc.* – 2024. – Vol. 110. – P. 500–507. – doi:10.1136/heartjnl-2023-323513.
6. Подходы к диагностике и лечению пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в российских стационарах. Результаты регистра РЕКОРД-3 / О.Л. Барбараш, В.В. Кашталап, И.С. Быкова, А.Д. Эрлих // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. – 2017. – № 32. – С. 88–94. – doi:10.29001/2073-8552-2017-32-3-88-94.

7. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКСбпST) / О.Л. Барбараш, А.Л. Комаров, Е.П. Панченко [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2021. – № 4. – С. 6–59. – doi:10.38109/2225-1685-2021-4-6-59.

8. Roffi, M. Treatment-Risk Paradox in Acute Coronary Syndromes / M. Roffi, D. Mukherjee // Eur. Heart J. – 2018. – Vol. 39. – P. 3807–3809. – doi:10.1093/eurheartj/ehy577.

9. Timing of Invasive Strategy in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / T.A. Kite, S.A. Kurmani, V. Bountziouka [et al.] // Eur. Heart J. – 2022. – Vol. 43. – P. 3148–3161. – doi:10.1093/eurheartj/ehac213.

10. Coronary CT Angiography for Improved Assessment of Patients with Acute Chest Pain and Low-Range Positive High-Sensitivity Troponins: Study Protocol for a Prospective, Observational, Multicentre Study (COURSE Trial) / M. Arslan, J. Schaap, B. Van Gorsel [et al.] // BMJ Open. – 2021. – Vol. 11. – P. e049349. – doi:10.1136/bmjopen-2021-049349.

11. Patients with Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Managed without Coronary Revascularization: A Population Needing Treatment Improvement / A. Menozzi, S. De Servi, R. Rossini [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2017. – Vol. 245. – P. 35–42. – doi:10.1016/j.ijcard.2017.05.066.

12. Trends in Coronary Angiography, Revascularization, and Outcomes of Cardiogenic Shock Complicating Non-ST-Elevation Myocardial Infarction / D. Kolte, S. Khera, K.C. Dabhadkar [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2016. – Vol. 117. – P. 1–9. – doi:10.1016/j.amjcard.2015.10.006.

13. Optimal Timing of Coronary Angiography and Potential Intervention in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes / D.G. Katritsis, G.C.M. Siontis, A. Kastrati [et al.] // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32. – P. 32–40. – doi:10.1093/eurheartj/ehq276.

14. Optimal Timing of an Invasive Strategy in Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis of Randomised Trials / A. Jobs, S.R. Mehta, G. Montalescot [et al.] // *Lancet Lond. Engl.* – 2017. – Vol. 390. – P. 737–746. – doi:10.1016/S0140-6736(17)31490-3.
15. Timing of Coronary Invasive Strategy in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes and Clinical Outcomes: An Updated Meta-Analysis / L. Bonello, M. Laine, E. Puymirat [et al.] // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2016. – Vol. 9. – P. 2267–2276. – doi:10.1016/j.jcin.2016.09.017.
16. Optimal Timing of Coronary Invasive Strategy in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis / E.P. Navarese, P.A. Gurbel, F. Andreotti [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 158. – P. 261–270. – doi:10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00006.
17. Early versus Delayed Percutaneous Coronary Intervention for Patients with Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials / N. Rajpurohit, N. Garg, R. Garg [et al.] // *Catheter. Cardiovasc. Interv. Off. J. Soc. Card. Angiogr. Interv.* – 2013. – Vol. 81. – P. 223–231. – doi:10.1002/ccd.24439.
18. Early Versus Standard Care Invasive Examination and Treatment of Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome / K.F. Kofoed, H. Kelbæk, P.R. Hansen [et al.] // *Circulation.* – 2018. – Vol. 138. – P. 2741–2750. – doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037152.
19. Early versus Delayed Invasive Intervention in Acute Coronary Syndromes / S.R. Mehta, C.B. Granger, W.E. Boden [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 2165–2175. – doi:10.1056/NEJMoa0807986.
20. Timing of Invasive Strategy in NSTEMI-ACS Patients and Effect on Clinical Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / D. Milasinovic, A. Milosevic, J. Marinkovic [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2015. – Vol. 241. – P. 48–54. – doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.808.

21. Routine Invasive Strategies versus Selective Invasive Strategies for Unstable Angina and Non-ST Elevation Myocardial Infarction in the Stent Era / J.P. Fanning, J. Nyong, I.A. Scott [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2016 May 26. – 2016. – N 5. – P. CD004815. – doi:10.1002/14651858.CD004815.pub4.

22. Use of Clinical Risk Stratification in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes: An Analysis from the CONCORDANCE Registry / R. Bing, S.G. Goodman, A.T. Yan [et al.] // *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes.* – 2018. – Vol. 4. – P. 309–317. – doi:10.1093/ehjqcco/qcy002.

23. GRACE Scores or High-Sensitivity Troponin for Timing of Coronary Angiography in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes / A. Jobs, J. Boeddinghaus, J.T. Neumann [et al.] // *Clin. Res. Cardiol. Off. J. Ger. Card. Soc.* – 2024. – Vol. 113. – P. 533–545. – doi:10.1007/s00392-023-02258-5.

24. Role and Relevance of Risk Stratification Models in the Modern-Day Management of Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes / R.N. Balasubramanian, G.B. Mills, C. Wilkinson [et al.] // *Heart Br. Card. Soc.* – 2023. – Vol. 109. – P. 504–510. – doi: 10.1136/heartjnl-2022-321470.

25. Dakhil, Z.A. Dropping Risk Stratification with Subsequent Treatment-Risk Paradox in Non ST Elevation Acute Coronary Syndromes: A Clinical Audit in Iraq / Z.A. Dakhil, H.A. Farhan // *BMC Health Serv. Res.* – 2021. – Vol. 21. – P. 1015. – doi:10.1186/s12913-021-07034-7.

26. Early Invasive versus Non-Invasive Assessment in Patients with Suspected Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome / T.A. Kite, A. Ladwiniec, J.R. Arnold [et al.] // *Heart Br. Card. Soc.* – 2022. – Vol. 108. – P. 500–506. – doi: 10.1136/heartjnl-2020-318778.

27. FORCE-ACS The Risk-Treatment Paradox in Acute Coronary Syndrome Patients: Insights from the FORCE-ACS Registry / J. Azzahhafi, N.M.R. Van Der Sangen, D.R.P.P. Chan Pin Yin [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2021. – Vol. 42. – P. ehab724.1406. – doi:10.1093/eurheartj/ehab724.1406.

28. Use, Timing and Outcome of Coronary Angiography in Patients with High-Risk Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome in Daily Clinical

Practice: Insights from a “real World” Prospective Registry / E.A. Badings, R.S. Hermanides, A. Van Der Sluis [et al.] // *Neth. Heart J. Mon. J. Neth. Soc. Cardiol. Neth. Heart Found.* – 2019. – Vol. 27. – P. 73–80. – doi:10.1007/s12471-018-1212-3.

29. Comparison of Percutaneous Coronary Intervention, Coronary Artery Bypass Grafting and Medical Therapy in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome Patients With 3-Vessel Disease / S. Jia, C. Zhang, L. Jiang [et al.] // *Circ. J. Off. J. Jpn. Circ. Soc.* – 2020. – Vol. 84. – P. 1718–1727. – doi:10.1253/circj.CJ-20-0300.

30. Comparison of Outcome of Coronary Artery Bypass Grafting Versus Drug-Eluting Stent Implantation for Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome / M. Chang, C.W. Lee, J.-M. Ahn [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 120. – P. 380–386. – doi:10.1016/j.amjcard.2017.04.038.

31. Long-Term Outcomes of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease Presenting Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes / P. Desperak, M. Hawranek, P. Gąsior [et al.] // *Cardiol J.* – 2019. – Vol. 26. – P. 157–168. – doi:10.5603/CJ.a2017.0110.

32. Numasawa, Y. What Is the Most Preferable Treatment Strategy for Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome With Multivessel Disease? A Long-Term Perspective / Y. Numasawa // *Circ. J. Off. J. Jpn. Circ. Soc.* – 2020. – Vol. 84. – P. 1686–1688. – doi:10.1253/circj.CJ-20-0873.

33. Meta-Analysis of Multivessel versus Culprit-Only Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome and Multivessel Coronary Disease / J.-S. Jang, H.-Y. Jin, J.-S. Seo [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 115. – P. 1027–1032. – doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.530.

34. Ten-Year Outcomes After Drug-Eluting Stents Versus Coronary Artery Bypass Grafting for Left Main Coronary Disease: Extended Follow-Up of the PRECOMBAT Trial / D.-W. Park, J.-M. Ahn, H. Park [et al.] // *Circulation.* – 2020. – Vol. 141. – P. 1437–1446. – doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046039.

35. Validation of SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery) Score for Prediction of Outcomes after Unprotected Left Main Coronary Revascularization / Y.-H. Kim, D.-W. Park, W.-J. Kim [et al.] // JACC Cardiovasc. Interv. – 2010. – Vol. 3. – P. 612–623. – doi:10.1016/j.jcin.2010.04.004.

36. Evidence Based Medicine: What It Is and What It Isn't / D.L. Sackett, W.M. Rosenberg, J.A. Gray [et al.] // BMJ. – 1996. – Vol. 312. – P. 71–72. – doi:10.1136/bmj.312.7023.71.

37. Benson, K. A Comparison of Observational Studies and Randomized, Controlled Trials / K. Benson, A.J. Hartz // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 1878–1886. – doi:10.1056/NEJM200006223422506.

38. Concato, J. Randomized, Controlled Trials, Observational Studies, and the Hierarchy of Research Designs / J. Concato, N. Shah, R.I. Horwitz // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 1887–1892. – doi:10.1056/NEJM200006223422507.

39. Hernán, M.A. Methods of Public Health Research - Strengthening Causal Inference from Observational Data / M.A. Hernán // N. Engl. J. Med. – 2021. – Vol. 385. – P. 1345–1348. – doi:10.1056/NEJMp2113319.

40. Rodriguez, F. Management of Patients With NSTEMI-ACS: A Comparison of the Recent AHA/ACC and ESC Guidelines / F. Rodriguez, K.W. Mahaffey // J. Am. Coll. Cardiol. – 2016. – Vol. 68. – P. 313–321. – doi:10.1016/j.jacc.2016.03.599.

41. Evaluation of the Impact of the GRACE Risk Score on the Management and Outcome of Patients Hospitalised with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome in the UK: Protocol of the UKGRIS Cluster-Randomised Registry-Based Trial / C.C. Everett, K.A. Fox, C. Reynolds [et al.] // BMJ Open. – 2019. – Vol. 9. – P. e032165. – doi:10.1136/bmjopen-2019-032165.

42. Cardiovascular Disease in Europe – Epidemiological Update 2015 / N. Townsend, M. Nichols, P. Scarborough, M. Rayner // Eur. Heart J. – 2015. – Vol. 36, N 40. – P. 2673–2674. – doi:10.1093/eurheartj/ehv428.

43. Patient Characteristics, Treatment Strategy, Outcomes, and Hospital Costs of Acute Coronary Syndrome: 3 Years of Data from a Large High-Volume

Centre in Central Europe / P. Toušek, D. Bauer, M. Neuberger [et al.] // Eur. Heart J. Suppl. J. Eur. Soc. Cardiol. – 2022. – Vol. 24. – P. B3–B9. – doi:10.1093/eurheartjsupp/suac001.

44. Demographics, Practice Patterns and Long-Term Outcomes of Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome in the Past Two Decades: The CREDO-Kyoto Cohort-2 and Cohort-3 / Y. Takeji, H. Shiomi, T. Morimoto [et al.] // BMJ Open. – 2021. – Vol. 11. – P. e044329. – doi:10.1136/bmjopen-2020-044329.

45. SWEDEHEART: The Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies [Электронный ресурс]. – 2024. – URL: <https://www.ucr.uu.se/swedeheart/dokument-sh/arsrapporter-sh/01-swedeheart-annual-report-2024-english/viewdocument/3703#page=5>. (дата обращения: 30.03.2025). Режим доступа: свободный.

46. CZECH-2 Investigators The Incidence and Outcomes of Acute Coronary Syndromes in a Central European Country: Results of the CZECH-2 Registry / P. Tousek, F. Tousek, D. Horak [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 173. – P. 204–208. – doi:10.1016/j.ijcard.2014.02.013.

47. Underestimated and Under-Recognized: The Late Consequences of Acute Coronary Syndrome (GRACE UK-Belgian Study) / K.A.A. Fox, K.F. Carruthers, D.R. Dunbar [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 2755–2764. – doi:10.1093/eurheartj/ehq326.

48. Эрлих, А.Д. Шестимесячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включённых в российский регистр «РЕКОРД-3» / А.Д. Эрлих // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 11. – С. 8–14. – doi:10.15829/1560-4071-2017-11-8-14.

49. Six-Month Outcomes in a Multinational Registry of Patients Hospitalized with an Acute Coronary Syndrome (the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]) / R.J. Goldberg, K. Currie, K. White [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 93. – P. 288–293. – doi:10.1016/j.amjcard.2003.10.006.

50. Особенности течения и лечения острого инфаркта миокарда без подъема сегмента ST по данным регистра РЕГИОН-ИМ / С.А. Бойцов, Р.М. Шахнович, С.Н. Терещенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – № 29. – С. 5843. – doi:10.15829/1560-4071-2024-5843.

51. Госпитальные и отдаленные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / Л.Б. Содномова, А.О. Занданов, И.А. Шпак [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 6. – С. 149.

52. Mortality in Patients with Acute Coronary Syndrome-A Prospective 5-Year Follow-Up Study / T.M. Nguyen, D. Melichova, E.W. Aabel [et al.] // J. Clin. Med. – 2023. – Vol. 12. – P. 6598. – doi:10.3390/jcm12206598.

53. Percutaneous Coronary Intervention in Treatment of Multivessel Coronary Artery Disease in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome / P. Gąsior, P. Desperak, K. Gierlaszyńska [et al.] // Postepy W Kardiologii Interwencyjnej Adv. Interv. Cardiol. – 2013. – Vol. 9. – P. 136–145. – doi:10.5114/pwki.2013.35448.

54. Нишионов, А.Б. Выбор метода реваскуляризации при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST / А.Б. Нишионов, Р.С. Тарасов // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – № 10. – С. 58–62. – doi:10.17802/2306-1278-2021-10-2S-58-62.

55. Development and Validation of a Nomogram for Predicting Significant Coronary Artery Stenosis in Suspected Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Artery Syndrome with Low-to-Intermediate Risk Stratification / M. Chen, P. Li, Y. Huang [et al.] // Front. Cardiovasc. Med. – 2022. – Vol. 9. – P. 1013563. – doi:10.3389/fcvm.2022.1013563.

56. Management of Acute Coronary Syndrome in the Older Adult Population: A Scientific Statement From the American Heart Association / A.A. Damluji, D.E. Forman, T.Y. Wang [et al.] // Circulation. – 2023. – Vol. 147. – P. e32–e62. – doi:10.1161/CIR.0000000000001112.

57. Ассоциации синдрома старческой астении с ишемическим и геморрагическим риском у пациентов старческого возраста и долгожителей с острым коронарным синдромом / Н.Н. Соселия, Н.Х. Багманова, С.В. Виллевальде, Ж.Д. Кобалава // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – № 2. – С. 27-32.

58. Invasive and Antiplatelet Treatment of Patients with Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Understanding and Addressing the Global Risk-Treatment Paradox / I. Ahrens, O. Averkov, E.C. Zúñiga [et al.] // Clin. Cardiol. – 2019. – Vol. 42. – P. 1028–1040. – doi:10.1002/clc.23232.

59. Acute Myocardial Infarction: Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015 / E. Puymirat, T. Simon, G. Cayla [et al.] // Circulation. – 2017. – Vol. 136. – P. 1908–1919. – doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030798.

60. Timing of Invasive Coronary Angiography, Management, and in-Hospital Outcomes among Patients with Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Comprehensive Nationwide Analysis / J.A. Borovac, K. Schwarz, A.I. Qureshi [et al.] // Cardiovasc. Revascularization Med. Mol. Interv. – 2025. – P. S1553-8389(25)00073-9. – doi:10.1016/j.carrev.2025.03.006.

61. A Comprehensive Guide on the Optimal Timing of PCI in the Setting of Acute Coronary Syndrome: An Updated Meta-Analysis / A. Abdelaziz, H. Elsayed, K. Atta [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2024. – Vol. 400. – P. 131774. – doi:10.1016/j.ijcard.2024.131774.

62. Time to Coronary Angiography and Outcomes among Patients with High-Risk Non ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes: Results from the SYNERGY Trial / P. Tricoci, Y. Lokhnygina, L.G. Berdan [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 2669–2677. – doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.690081.

63. Admissions Rate and Timing of Revascularization in the United States in Patients With Non-ST-Elevation Myocardial Infarction / B.C. Case, C. Yerasi, Y. Wang [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2020. – Vol. 134. – P. 24–31. – doi:10.1016/j.amjcard.2020.08.010.

64. Impact of Early (≤ 24 h) Versus Delayed (> 24 h) Intervention in Patients With Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction: An Observational Study of 20,882 Patients From the London Heart Attack Group / V. Panoulas, K.S. Rathod, A.K. Jain [et al.] // *Cardiovasc. Revascularization Med. Mol. Interv.* – 2021. – Vol. 22. – P. 3–7. – doi:10.1016/j.carrev.2020.06.001.

65. Influence of the Timing of Percutaneous Coronary Intervention on Clinical Outcomes in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction / K. Tekin, C.E. Cagliyan, I.H. Tanboga [et al.] // *Korean Circ. J.* – 2013. – Vol. 43. – P. 725–730. – doi:10.4070/kcj.2013.43.11.725.

66. Should Non-ST-Elevation Myocardial Infarction Be Treated like ST-Elevation Myocardial Infarction With Shorter Door-to-Balloon Time? / M. Iantorno, E. Shlofmitz, T. Rogers [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2020. – Vol. 125. – P. 165–168. – doi:10.1016/j.amjcard.2019.10.012.

67. Early Invasive versus Non-Invasive Treatment in Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome (FRISC-II): 15 Year Follow-up of a Prospective, Randomised, Multicentre Study / L. Wallentin, L. Lindhagen, E. Ärnström [et al.] // *Lancet Lond. Engl.* – 2016. – Vol. 388. – P. 1903–1911. – doi:10.1016/S0140-6736(16)31276-4.

68. Impact of Delay to Angioplasty in Patients with Acute Coronary Syndromes Undergoing Invasive Management: Analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) Trial / P. Sorajja, B.J. Gersh, D.A. Cox [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 1416–1424. – doi:10.1016/j.jacc.2009.11.063.

69. Zhang, J. Chinese Cooperative Group of the Timing of Intervention in Acute Coronary Syndrome (Outcome of patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome undergoing early or delayed intervention) / J. Zhang,

S. Qiao, J. Zhu // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* – 2010. – Vol. 38. – P. 865–869.

70. Timing Percutaneous Coronary Interventions and Cardiovascular Events in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction Patients / R. Hemmati, M. Fathi, M. Heidarian Moghadam [et al.] // *Am. J. Cardiovasc. Dis.* – 2024. – Vol. 14. – P. 40–46. – doi:10.62347/RATB9072.

71. Timing of Coronary Angiography in Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome: Long-Term Clinical Outcomes from the Nationwide SWEDEHEART Registry / K.M. Eggers, S.K. James, T. Jernberg, B. Lindahl // *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* – 2022. – Vol. 18. – P. 582–589. – doi:10.4244/EIJ-D-21-00982.

72. Vukcevic, V. Timing of Invasive Strategy in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome and Effect on Clinical Outcomes / V. Vukcevic, G. Stankovic // *J. Thorac. Dis.* – 2017. – Vol. 9. – P. 4236–4239. – doi: 10.21037/jtd.2017.10.21.

73. Routine Invasive versus Selective Invasive Strategies for Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: An Updated Meta-Analysis of Randomized Trials / I.Y. Elgendy, D.J. Kumbhani, A.N. Mahmoud [et al.] // *Catheter. Cardiovasc. Interv. Off. J. Soc. Card. Angiogr. Interv.* – 2016. – Vol. 88. – P. 765–774. – doi:10.1002/ccd.26679.

74. 2023 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes / R.A. Byrne, X. Rossello, J.J. Coughlan [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2023. – Vol. 44. – P. 3720–3826. – doi:10.1093/eurheartj/ehad191.

75. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024 / О.В. Аверков, Г.К. Арутюнян, Д.В. Дупляков [и др.] // *Российский кардиологический журнал.* – 2025. – № 30. – С. 6319. – doi:10.15829/1560-4071-2025-6319.

76. Meta-Analysis of Optimal Timing of Coronary Intervention in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome / M. Barbarawi, B. Kheiri, Y. Zayed [et al.] //

Catheter. Cardiovasc. Interv. Off. J. Soc. Card. Angiogr. Interv. – 2020. – Vol. 95. – P. 185–193. – doi:10.1002/ccd.28280.

77. Timing of Percutaneous Coronary Intervention in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome – Meta-Analysis and Systematic Review of Literature / A. Awan, R. Ogunti, U. Fatima [et al.] // Cardiovasc. Revascularization Med. Mol. Interv. – 2020. – Vol. 21. – P. 1398–1404. – doi:10.1016/j.carrev.2019.10.004.

78. 2020 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation / J.-P. Collet, H. Thiele, E. Barbato [et al.] // Eur. Heart J. – 2021. – Vol. 42. – P. 1289–1367. – doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.

79. Rubini Gimenez, M. [Management of acute coronary syndrome without ST-segment elevation] / M. Rubini Gimenez, H. Thiele, J. Pöss // Herz. – 2022. – Vol. 47. – P. 381–392. – doi:10.1007/s00059-022-05120-y.

80. George, B. Revascularization Strategies for Non-ST-Elevation Myocardial Infarction / B. George, N. Misumida, K.M. Ziada // Curr. Cardiol. Rep. – 2019. – Vol. 21. – P. 39. – doi:10.1007/s11886-019-1125-9.

81. Hedayati, T. Non-ST-Segment Acute Coronary Syndromes / T. Hedayati, N. Yadav, J. Khanagavi // Cardiol. Clin. – 2018. – Vol. 36. – P. 37–52. – doi:10.1016/j.ccl.2017.08.003.

82. Kunadian, V. The Ongoing Conundrum of the Best Care for Patients Presenting with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome / V. Kunadian // EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol. – 2022. – Vol. 18. – P. 531–533. – doi:10.4244/EIJ-E-22-00029.

83. Objective Risk Assessment vs Standard Care for Acute Coronary Syndromes-The Australian GRACE Risk Tool Implementation Study (AGRIS): A Process Evaluation / J. Gullick, J. Wu, D. Chew [et al.] // BMC Health Serv. Res. – 2022. – Vol. 22. – P. 380. – doi:10.1186/s12913-022-07750-8.

84. Clinical Risk Prediction Models for the Prognosis and Management of Acute Coronary Syndromes / H. Haghbayan, C.P. Gale, D.P. Chew [et al.] // Eur.

Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes. – 2021. – Vol. 7. – P. 222–228. – doi:10.1093/ehjqcco/qcab018.

85. Contemporary Invasive Management and In-Hospital Outcomes of Patients with Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in China: Findings from China Acute Myocardial Infarction (CAMI) Registry / W. Leng, J. Yang, X. Fan [et al.] // Am. Heart J. – 2019. – Vol. 215. – P. 1–11. – doi:10.1016/j.ahj.2019.05.015.

86. Current Antiplatelet Options for NSTEMI-ACS Patients / G. Cayla, J. Silvain, S.A. O'Connor [et al.] // QJM Mon. J. Assoc. Physicians. – 2012. – Vol. 105. – P. 935–948. – doi:10.1093/qjmed/hcs077.

87. Рябов, В.В. Портрет пациента с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST в реальной клинической практике / В.В. Рябов, А.Э. Гомбожапова, С.В. Демьянов // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 26. – С. 4071. – doi:10.15829/1560-4071-2021-4071.

88. Contemporary NSTEMI Management: The Role of the Hospitalist / C.V. Pollack, A. Amin, T. Wang [et al.] // Hosp. Pract. 1995. – 2020. – Vol. 48. – P. 1–11. – doi:10.1080/21548331.2020.1701329.

89. Excess Mortality and Guideline-Indicated Care Following Non-ST-Elevation Myocardial Infarction / T.B. Dondo, M. Hall, A.D. Timmis [et al.] // Eur. Heart J. Acute Cardiovasc Care. – 2017. – Vol. 6. – P. 412–420. – doi:10.1177/2048872616647705.

90. Mitsis, A. Myocardial Infarction with and without ST-Segment Elevation: A Contemporary Reappraisal of Similarities and Differences / A. Mitsis, F. Gragnano // Curr. Cardiol. Rev. – 2021. – Vol. 17. – P. e230421189013. – doi:10.2174/1573403X16999201210195702.

91. Does Simplicity Compromise Accuracy in ACS Risk Prediction? A Retrospective Analysis of the TIMI and GRACE Risk Scores / K.G. Aragam, U.U. Tamhane, E. Kline-Rogers [et al.] // PloS One. – 2009. – Vol. 4. – P. e7947. – doi:10.1371/journal.pone.0007947.

92. TIMI, PURSUIT, and GRACE Risk Scores: Sustained Prognostic Value and Interaction with Revascularization in NSTEMI-ACS / P. de Araújo Gonçalves, J. Ferreira, C. Aguiar, R. Seabra-Gomes // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 865–872. – doi:10.1093/eurheartj/ehi187.

93. Early Versus Delayed Invasive Management of Female Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome: An Individual Patient Data Meta-Analysis / G.B. Mills, C.P. Kotanidis, S. Mehta [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2025. – Vol. 18. – P. e014763. – doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.124.014763.

94. Systematic Review and Meta-Analyses Investigating Whether Risk Stratification Explains Lower Rates of Coronary Angiography Among Women With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome / L. Worrall-Carter, S. McEvedy, L. Kuhn [et al.] // *J. Cardiovasc. Nurs.* – 2017. – Vol. 32. – P. 112–124. – doi:10.1097/JCN.0000000000000300.

95. Temporal Trends and Inequalities in Coronary Angiography Utilization in the Management of Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes in the U.S. / M. Rashid, D.L. Fischman, M. Gulati [et al.] // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9. – P. 240. – doi:10.1038/s41598-018-36504-y.

96. Invasive Treatment of NSTEMI Patients in German Chest Pain Units – Evidence for a Treatment Paradox / F.P. Schmidt, C. Schmitt, M. Hochadel [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2018. – Vol. 255. – P. 15–19. – doi:10.1016/j.ijcard.2017.11.018.

97. The Risk-Treatment Paradox in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction Patients According to Their Estimated GRACE Risk / A. Saar, T. Marandi, T. Ainla [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2018. – Vol. 272. – P. 26–32. – doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.015.

98. Canadian Acute Coronary Syndrome Registry 2 Investigators Understanding Physicians' Risk Stratification of Acute Coronary Syndromes: Insights from the Canadian ACS 2 Registry / A.T. Yan, R.T. Yan, T. Huynh [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 169. – P. 372–378. – doi: 10.1001/archinternmed.2008.563.

99. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / О.Л. Барбараш, Д.В. Дупляков, Д.А. Затейщиков [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 4449. – doi: 10.15829/1560-4071-2021-4449.

100. Immediate and Early Percutaneous Coronary Intervention in Very High-Risk and High-Risk Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction Patients / L. Lupu, L. Taha, A. Banai [et al.] // Clin. Cardiol. – 2022. – Vol. 45. – P. 359–369. – doi:10.1002/clc.23781.

101. Objective Risk Assessment vs Standard Care for Acute Coronary Syndromes: A Randomized Clinical Trial / D.P. Chew, K. Hyun, E. Morton [et al.] // JAMA Cardiol. – 2021. – Vol. 6. – P. 304–313. – doi:10.1001/jamacardio.2020.6314.

102. The Association of Timing of Coronary Artery Bypass Grafting for Non-ST-Elevation Myocardial Infarction and Clinical Outcomes in the Contemporary United States / D.Y. Park, S. Singireddy, S. Mangalesh [et al.] // Coron. Artery Dis. – 2024. – Vol. 35. – P. 261–269. – doi:10.1097/MCA.0000000000001314.

103. Very Early Invasive Strategy in Patients with Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: Should We Go for It? / G. Lemesle, G. Schurtz, B. Verdier, L. Bonello // Heart Br. Card. Soc. – 2024. – Vol. 110. – P. 461–462. – doi: 10.1136/heartjnl-2023-323688.

104. Culprit-Only Revascularization in Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes and Multivessel Coronary Disease / C. Correia, C. Galvão Braga, J. Martins [et al.] // Rev. Port. Cardiol. – 2018. – Vol. 37. – P. 143–154. – doi:10.1016/j.repc.2017.05.010.

105. Acute Coronary Syndromes and Multivessel Coronary Artery Disease / G. Zimbardo, P. Cialdella, P. Di Fusco [et al.] // Eur. Heart J. Suppl. J. Eur. Soc. Cardiol. – 2023. – Vol. 25. – P. C74–C78. – doi:10.1093/eurheartjsupp/suad010.

106. Roe, M.T. Overcoming the Risk-Treatment Paradox for Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes / M.T. Roe, G. Marquis-Gravel // J.

Am. Coll. Cardiol. – 2019. – Vol. 74. – P. 1462–1464. – doi:10.1016/j.jacc.2019.07.031.

107. Frailty and Other Geriatric Conditions for Risk Stratification of Older Patients with Acute Coronary Syndrome / J. Sanchis, C. Bonanad, V. Ruiz [et al.] // Am. Heart J. – 2014. – Vol. 168. – P. 784–791. – doi:10.1016/j.ahj.2014.07.022.

108. Bonello, L. Timing of Invasive Coronary Angiography in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome: Can We Wait? / L. Bonello, G. Lemesle // EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol. – 2024. – Vol. 20. – P. e735–e736. – doi:10.4244/EIJ-D-23-01090.

109. Coronary Angiography After Cardiac Arrest Without ST Segment Elevation: One-Year Outcomes of the COACT Randomized Clinical Trial / J.S. Lemkes, G.N. Janssens, N.W van der Hoeven [et al.] // JAMA Cardiol. – 2020. – Vol. 5. – P. 1358–1365. – doi:10.1001/jamacardio.2020.3670.

110. Angiography after Out-of-Hospital Cardiac Arrest without ST-Segment Elevation / S. Desch, A. Freund, I. Akin [et al.] // N. Engl. J. Med. – Vol. 2021. – Vol. 385. – P. 2544–2553. – doi:10.1056/NEJMoa2101909.

111. Impact of Emergent Coronary Angiography after Out-of-the-Hospital Cardiac Arrest without ST-Segment Elevation – A Systematic Review and Meta-Analysis / N. Alves, M. Mota, M. Cunha, J.M. Ribeiro // Int. J. Cardiol. – 2022. – Vol. 364. – P. 1–8. – doi:10.1016/j.ijcard.2022.06.006.

112. Coronary Angiography after Out-of-Hospital Cardiac Arrest without ST-Segment Elevation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials / G. Ferraz Costa, I. Santos, J. Sousa [et al.] // Coron. Artery Dis. – 2024. – Vol. 35. – P. 67–75. – doi:10.1097/MCA.0000000000001298.

113. Early Versus Delayed Coronary Angiography After Out-of-Hospital Cardiac Arrest Without ST-Segment Elevation-A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / K. Al Lawati, B. Forestell, Y. Binbraik [et al.] // Crit. Care Explor. – 2023. – Vol. 5. – P. e0874, doi:10.1097/CCE.0000000000000874.

114. Nikolaou, N.I. Coronary Angiography after Cardiac Arrest / N.I. Nikolaou // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2023. – Vol. 29. – P. 186–191. – doi:10.1097/MCC.0000000000001036.

115. Incidence, Treatment Strategies and Outcomes of Acute Coronary Syndrome with and without Ongoing Myocardial Ischaemia: Results from the CZECH-3 Registry / P. Tousek, K. Staskova, A. Mala [et al.] // *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* – 2019. – Vol. 8. – P. 687–694. – doi:10.1177/2048872617720929.

116. Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease / G.W. Stone, J.F. Sabik, P.W. Serruys [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375. – P. 2223–2235. – doi:10.1056/NEJMoa1610227.

117. Percutaneous Coronary Angioplasty versus Coronary Artery Bypass Grafting in Treatment of Unprotected Left Main Stenosis (NOBLE): A Prospective, Randomised, Open-Label, Non-Inferiority Trial / T. Mäkikallio, N.R. Holm, M. Lindsay [et al.] // *Lancet Lond. Engl.* – 2016. – Vol. 388. – P. 2743–2752. – doi:10.1016/S0140-6736(16)32052-9.

118. Strategies for Multivessel Revascularization in Patients with Diabetes / M.E. Farkouh, M. Domanski, L.A. Sleeper [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367. – P. 2375–2384. – doi:10.1056/NEJMoa1211585.

119. Trial of Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Coronary Disease / S.-J. Park, J.-M. Ahn, Y.-H. Kim [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372. – P. 1204–1212. – doi:10.1056/NEJMoa1415447.

120. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease / P.W. Serruys, M.-C. Morice, A.P. Kappetein [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 961–972. – doi:10.1056/NEJMoa0804626.

121. Percutaneous vs. Surgical Revascularization of Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction with Multivessel Disease: The SWEDEHEART Registry / E. Omerovic, T. Råmunddal, P. Petursson [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2024. – P. ehae700. – doi:10.1093/eurheartj/ehae700.

122. Соколова (Казакова), Н.Ю. Что лучше для больного стабильной ишемической болезнью сердца – аортокоронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство? / Н.Ю. Соколова (Казакова), Е.З. Голухова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. – № 75. – С. 46–53. – doi:10.15690/vramn1232.

123. Результаты коронарного шунтирования и чрескожного вмешательства при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST высокого риска / А.Б. Нишонов, Р.С. Тарасов, С.В. Иванов, Л.С. Барбараш // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2023. – № 12. – С. 151–159. – doi:10.17802/2306-1278-2023-12-1-151-159.

124. Comparison of Stenting and Surgical Revascularization Strategy in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes and Complex Coronary Artery Disease (from the Milestone Registry) / P.E. Buszman, P.P. Buszman, A. Bochenek [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 114. – P. 979–987. – doi: 10.1016/j.amjcard.2014.07.008.

125. Impact of the Presence and Extent of Incomplete Angiographic Revascularization after Percutaneous Coronary Intervention in Acute Coronary Syndromes: The Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) Trial / G.F. Rosner, A.J. Kirtane, P. Genereux [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol. 125. – P. 2613–2620. – doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.069237.

126. Lowering Risk Score Profile during PCI in Multiple Vessel Disease Is Associated with Low Adverse Events: The ERACI Risk Score / A.E. Rodriguez, C. Fernandez-Pereira, J. Mieres [et al.] // Cardiovasc. Revascularization Med. Mol. Interv. – 2018. – Vol. 19. – P. 792–794. – doi:10.1016/j.carrev.2018.01.012.

127. Revascularization Following Non-ST Elevation Myocardial Infarction in Multivessel Coronary Disease / L.V. Huckaby, I. Sultan, S. Mulukutla [et al.] // J. Card. Surg. – 2020. – Vol. 35. – P. 1195–1201. – doi:10.1111/jocs.14539.

128. A Comparison of Multivessel and Culprit Vessel Percutaneous Coronary Intervention in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome Patients with

Multivessel Disease: A Meta-Analysis / Y. Qiao, W. Li, S. Mohamed [et al.] // EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol. – 2015. – Vol. 11. – P. 525–532. – doi:10.4244/EIJV11I5A104.

129. Revascularization Strategy in Myocardial Infarction with Multivessel Disease / A. Jobs, S. Desch, A. Freund [et al.] / J. Clin. Med. – 2024. – Vol. 13. – P. 1918. – doi:10.3390/jcm13071918.

130. Long-Term Outcomes of Single-Vessel Percutaneous Coronary Intervention on Culprit Vessel vs. Multivessel Percutaneous Coronary Intervention in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome Patients With Multivessel Coronary Artery Disease / T. Li, S. Jia, Y. Liu [et al.] // Circ. J. Off. J. Jpn. Circ. Soc. – 2021. – Vol. 85. – P. 185–193. – doi:10.1253/circj.CJ-20-0369.

131. Meta-Analysis Comparing Multivessel Versus Culprit Coronary Arterial Revascularization for Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes / V.R. Siebert, S. Borgaonkar, X. Jia [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2019. – Vol. 124. – P. 1501–1511. – doi:10.1016/j.amjcard.2019.07.071.

132. Single-Staged Compared With Multi-Staged PCI in Multivessel NSTEMI Patients: The SMILE Trial / G. Sardella, L. Lucisano, R. Garbo [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2016. – Vol. 67. – P. 264–272. – doi:10.1016/j.jacc.2015.10.082.

133. Multivessel Revascularization in Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis of 182,798 Patients / E. Bianchini, M. Basile, F. Bianchini [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2024. – Vol. 413. – P. 132392. – doi:10.1016/j.ijcard.2024.132392.

134. Timing of Complete Multivessel Revascularization in Patients Presenting With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome / J.J. Elscot, H. Kakar, P. Scarparo [et al.] // JACC Cardiovasc. Interv. – 2024. – Vol. 17. – P. 771–782. – doi:10.1016/j.jcin.2024.01.278.

135. Sandner, S. Coronary Artery Bypass Grafting in Acute Coronary Syndromes: Modern Indications and Approaches / S. Sandner, A. Florian, M. Ruel

// Curr. Opin. Cardiol. – 2024. – Vol. 39. – P. 485–490. – doi: 10.1097/HCO.0000000000001172.

136. Fractional Flow Reserve for the Assessment of Nonculprit Coronary Artery Stenoses in Patients with Acute Myocardial Infarction / A. Ntalianis, J.-W. Sels, G. Davidavicius [et al.] // JACC Cardiovasc. Interv. – 2010. – Vol. 3. – P. 1274–1281. – doi:10.1016/j.jcin.2010.08.025.

137. Прилуцкая, Ю.А. Стратегия ведения больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / Ю.А. Прилуцкая, Л.И. Дворецкий // Кардиология. – 2019. – № 59. – С. 40–51. – doi:10.18087/cardio.2019.9.n366.

138. Далинин, В.В. Прогностическая значимость понятия «дряхласть» в кардиохирургии / В.В. Далинин, И.А. Борисов // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2018. – № 11. – С. 82–85. – doi: 10.17116/kardio20181105182.

139. Beyond STEMI-NSTEMI Paradigm: Dante Pazzanese's Proposal for Occlusion Myocardial Infarction Diagnosis / J.N.D. Alencar, F. Feres, M.F.N.D. Marchi [et al.] // Arq. Bras. Cardiol. – 2024. – Vol. 121. – P. e20230733. – doi:10.36660/abc.20230733.

140. No False Negative Paradox in STEMI-NSTEMI Diagnosis / J.N. de Alencar, H.P. Meyers, J.T.T. McLaren, S.W. Smith // Heart Br. Card. Soc. – 2024. – Vol. 110. – P. 1247–1249. – doi:10.1136/heartjnl-2024-324512.

141. OMI/NOMI: Time for a New Classification of Acute Myocardial Infarction / M. Kola, N. Shuka, H.P. Meyers [et al.] // J. Clin. Med. – 2024. – Vol. 13. – P. 5201. – doi:10.3390/jcm13175201.

142. Li, T. The Impact of Timing of Percutaneous Coronary Intervention on the Prognosis of Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction Patients / T. Li, N. Lu, Y. Dong // Ann. Ital. Chir. – 2025. – Vol. 96. – P. 339–344. – doi:10.62713/aic.3339.

143. Comparison of the ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI) vs. NSTEMI and Occlusion MI (OMI) vs. NOMI Paradigms of Acute MI / H.P.

Meyers, A. Bracey, D. Lee [et al.] // J. Emerg. Med. – 2021. – Vol. 60. – P. 273–284. – doi:10.1016/j.jemermed.2020.10.026.

144. TIMI Study Group Angiographic and Clinical Outcomes among Patients with Acute Coronary Syndromes Presenting with Isolated Anterior ST-Segment Depression: A TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) Substudy / Y.B. Pride, P. Tung, S. Mohanavelu [et al.] // JACC Cardiovasc. Interv. – 2010. – Vol. 3. – P. 806–811. – doi: 10.1016/j.jcin.2010.05.012.

145. Incidence, Distribution, and Prognostic Impact of Occluded Culprit Arteries among Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes Undergoing Diagnostic Angiography / T.Y. Wang, M. Zhang, Y. Fu [et al.] // Am. Heart J. – 2009. – Vol. 157. – P. 716–723. – doi:10.1016/j.ahj.2009.01.004.

146. New Insights Into the Use of the 12-Lead Electrocardiogram for Diagnosing Acute Myocardial Infarction in the Emergency Department / D.F. Miranda, A.S. Lobo, B. Walsh [et al.] // Can. J. Cardiol. – 2018. – Vol. 34. – P. 132–145. – doi:10.1016/j.cjca.2017.11.011.

147. A New 4-Variable Formula to Differentiate Normal Variant ST Segment Elevation in V2-V4 (Early Repolarization) from Subtle Left Anterior Descending Coronary Occlusion – Adding QRS Amplitude of V2 Improves the Model / B.E. Driver, A. Khalil, T. Henry [et al.] // J. Electrocardiol. – 2017. – Vol. 50. – P. 561–569. – doi:10.1016/j.jelectrocard.2017.04.005.

148. Early Ischemic ST-Segment and T-Wave Changes during Balloon Angioplasty / M.-A. Pessah, H. Huhtala, P. Kosonen [et al.] // J. Electrocardiol. – 2022. – Vol. 73. – P. 87–95. – doi:10.1016/j.jelectrocard.2022.06.003.

149. Interventional Cardiology Group of the Academic Medical Center A New ECG Sign of Proximal LAD Occlusion / R.J. de Winter, N.J.W. Verouden, H.J.J. Wellens, A.A.M. Wilde // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359. – P. 2071–2073. – doi:10.1056/NEJMc0804737.

150. A New Electrocardiographic Pattern Indicating Inferior Myocardial Infarction / E. Aslanger, Ö. Yıldırımtürk, B. Şimşek [et al.] // J. Electrocardiol. – 2020. – Vol. 61. – P. 41–46. – doi:10.1016/j.jelectrocard.2020.04.008.

151. Clinical Features of the Aslanger Pattern to Compensate for the Limitation of ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Criteria / E. Miyauchi, K. Kuwazuru, R. Arikawa [et al.] // Cureus. – 2023. – Vol. 15. – P. e33227. – doi:10.7759/cureus.33227.

152. de Zwaan, C. Characteristic Electrocardiographic Pattern Indicating a Critical Stenosis High in Left Anterior Descending Coronary Artery in Patients Admitted Because of Impending Myocardial Infarction / C. de Zwaan, F.W. Bär, H.J. Wellens // Am. Heart J. – 1982. – Vol. 103. – P. 730–736. – doi:10.1016/0002-8703(82)90480-x.

153. The Delayed Activation Wave in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction / T. Niu, P. Fu, C. Jia [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 162. – P. 107–111. – doi:10.1016/j.ijcard.2011.05.063.

154. Ischemic ST-Segment Depression Maximal in V1-V4 (Versus V5-V6) of Any Amplitude Is Specific for Occlusion Myocardial Infarction (Versus Nonocclusive Ischemia) / H.P. Meyers, A. Bracey, D. Lee [et al.] // J. Am. Heart Assoc. – 2021. – Vol. 10. – P. e022866. – doi:10.1161/JAHA.121.022866.

155. Lee, D.H.; Walsh, B.; Smith, S.W. Terminal QRS Distortion Is Present in Anterior Myocardial Infarction but Absent in Early Repolarization / D.H. Lee, B. Walsh, S.W. Smith // Am. J. Emerg. Med. – 2016. – Vol. 34. – P. 2182–2185. – doi: 10.1016/j.ajem.2016.08.053.

156. Littmann, L. South African Flag Sign: A Teaching Tool for Easier ECG Recognition of High Lateral Infarct / L. Littmann // Am. J. Emerg. Med. – 2016. – Vol. 34. – P. 107–109. – doi: 10.1016/j.ajem.2015.10.022.

157. ST Depression in Lead aVL Differentiates Inferior ST-Elevation Myocardial Infarction from Pericarditis / J.E. Bischof, C. Worrall, P. Thompson [et al.] // Am. J. Emerg. Med. – 2016. – Vol. 34. – P. 149–154. – doi: 10.1016/j.ajem.2015.09.035.

158. Diagnosis of ST-Elevation Myocardial Infarction in the Presence of Left Bundle Branch Block with the ST-Elevation to S-Wave Ratio in a Modified Sgarbossa Rule / S.W. Smith, K.W. Dodd, T.D. Henry [et al.] // *Ann. Emerg. Med.* – 2012. – Vol. 60. – P. 766–776. – doi:10.1016/j.annemergmed.2012.07.119.

159. Electrocardiographic Diagnosis of Acute Coronary Occlusion Myocardial Infarction in Ventricular Paced Rhythm Using the Modified Sgarbossa Criteria / K.W. Dodd, D.L. Zvosec, M.A. Hart [et al.] // *Ann. Emerg. Med.* – 2021. – Vol. 78. – P. 517–529. – doi:10.1016/j.annemergmed.2021.03.036.

160. Prediction of Acute Left Main Coronary Artery Obstruction by 12-Lead Electrocardiography. ST Segment Elevation in Lead aVR with Less ST Segment Elevation in Lead V(1) / H. Yamaji, K. Iwasaki, S. Kusachi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38. – P. 1348–1354. – doi:10.1016/s0735-1097(01)01563-7.

161. Electrocardiographic Features in Patients with Acute Myocardial Infarction Associated with Left Main Coronary Artery Occlusion / S. Kurisu, I. Inoue, T. Kawagoe [et al.] // *Heart Br. Card. Soc.* – 2004. – Vol. 90. – P. 1059–1060. – doi: 10.1136/hrt.2003.026799.

162. Переверзева, К.Г. Электрокардиографические критерии окклюзирующих и прогностически неблагоприятных поражений коронарных артерий / К.Г. Переверзева, С.С. Якушин, Н.В. Дубова // *Российский кардиологический журнал.* – 2024. – № 29. – С. 5699. – doi:10.15829/1560-4071-2024-5699.

163. Sandoval, Y. Type 2 Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week / Y. Sandoval, A.S. Jaffe // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2019. – Vol. 73. – P. 1846–1860. – doi:10.1016/j.jacc.2019.02.018.

164. Дифференциальный диагноз острого коронарного синдрома без элевации сегмента ST у пациента среднего возраста / А.О. Черников, В.А. Чернышова, Е.В. Константинова [и др.] // *Медицинский Совет.* – 2024. – № 16. – С. 92–100. – doi:10.21518/ms2024-368.

165. High-Sensitivity versus Conventional Troponin for Management and Prognosis Assessment of Patients with Acute Chest Pain / J. Sanchis, S. García-

Blas, L. Mainar [et al.] // Heart Br. Card. Soc. – 2014. – Vol. 100. – P. 1591–1596. – doi:10.1136/heartjnl-2013-305440.

166. The Great Mimicker: A Unique Case of Diffuse Subarachnoid Haemorrhage Simulating Acute Myocardial Infarction / M. Gerges, L. Bathobakae, A. Mahmoud [et al.] // Eur. J. Case Rep. Intern. Med. – 2024. – Vol. 11. – P. 004713. – doi:10.12890/2024_004713.

167. P2Y12 Inhibitors for Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis / T. Fujisaki, T. Kuno, A. Briasoulis [et al.] // Tex. Heart Inst. J. – 2023. – Vol. 50. – P. e227916. – doi:10.14503/THIJ-22-7916.

168. Optimal Timing of Intervention in NSTEMI-ACS Without Pre-Treatment: The EARLY Randomized Trial / G. Lemesle, M. Laine, M. Pankert [et al.] // JACC Cardiovasc. Interv. – 2020. – Vol. 13. – P. 907–917. – doi: 10.1016/j.jcin.2020.01.231.

169. Portuguese Registry of Acute Coronary Syndromes Timing of Coronary Angiography in High-Risk Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome: Results from the Portuguese Registry for Acute Coronary Syndromes (ProACS) / C. Ribeiro Carvalho, M.C. Bernardo, I. Martins Moreira [et al.] // Coron. Artery Dis. – 2025. – Vol. 36. – P. 166–172. – doi:10.1097/MCA.0000000000001457.

170. Khwaja, A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury / A. Khwaja // Nephron Clin. Pract. – 2012. – Vol. 120. – P. 179–184. – doi:10.1159/000339789.

171. Modi, K. Contrast-Induced Nephropathy / K. Modi, S.A. Padala, M. Gupta // In StatPearls; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL). – 2025.

172. Ассоциации показателей летальности и доступности скорой и специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи при остром коронарном синдроме в Российской Федерации / Б.А. Олейник, В.И. Стародубов, В.А. Евдаков, Л.Р. Абзалилова // Российский кардиологический журнал. – 2023. – № 28. – С. 5514. – doi:10.15829/1560-4071-2023-5514.

173. Prognostic Value of GRACE Score for In-Hospital and 6 Months Outcomes after Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome / D. Kumar, A. Ashok, T. Saghir [et al.] // Egypt. Heart J. EHJ Off. Bull. Egypt. Soc. Cardiol. – 2021. – Vol. 73. – P. 22. – doi:10.1186/s43044-021-00146-9.

174. Pre-Hospital Delay, Clinical Characteristics, Angiographic Findings, and in-Hospital Mortality in Young and Middle-Aged Adults with Acute Coronary Syndrome: A Single-Centre Registry Analysis / D. Bauer, M. Neuberg, M. Nováčková [et al.] // Eur. Heart J. Suppl. J. Eur. Soc. Cardiol. – 2023. – Vol. 25. – P. E33–E39. – doi:10.1093/eurheartjsupp/suad102.

175. Non ST Segment Elevation Acute Coronary Syndromes: A Simplified Risk-Orientated Algorithm / D.H. Fitchett, B. Borgundvaag, W. Cantor [et al.] // Can. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 22. – P. 663–677. – doi:10.1016/s0828-282x(06)70935-7.

176. Cardiogenic Shock Complicating Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: An 18-Year Study / S. Vallabhajosyula, H.M. Bhopalwala, P.R. Sundaragiri [et al.] // Am. Heart J. – 2022. – Vol. 244. – P. 54–65. – doi: 10.1016/j.ahj.2021.11.002.

177. Рябов, В.В. Инфаркт миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза – актуальная проблема неотложной кардиологии / В.В. Рябов, С.Б. Федорова, Е.В. Вышлов // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2019. – № 33. – С. 10–18. – doi:10.29001/2073-8552-2018-33-4-10-18.

178. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe [et al.] // Circulation. – 2018 Nov 13. – Vol. 138, N 20. – P. e618–e651. – doi: 10.1161/CIR.0000000000000617.

179. Comparison of Clinical Outcomes Between Early and Delayed Percutaneous Coronary Intervention for the Culprit Lesion in Patients with Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / Y. Ota, K. Sakakura, H. Jinnouchi [et al.] // Intern. Med. Tokyo Jpn. – 2025. – doi:10.2169/internalmedicine.4805-24.

180. ICTUS Investigators Early Invasive Versus Selective Strategy for Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: The ICTUS Trial / N.P.G. Hoedemaker, P. Damman, P. Woudstra [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2017. – Vol. 69. – P. 1883–1893. – doi:10.1016/j.jacc.2017.02.023.

181. Immediate/Early vs. Delayed Invasive Strategy for Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Li, Z. Zhang, X. Xiong, W.C. Cho Hu, [et al.] // Front. Physiol. – 2017. – Vol. 8. – P. 952. – doi:10.3389/fphys.2017.00952.

182. Early Coronary Angiography in NSTEMI: A Regional Victorian Perspective / A. Ganes, J. Henderson, R. Samuel [et al.] // Intern. Med. J. – 2024. – Vol. 54. – P. 1704–1712. – doi:10.1111/imj.16465.

183. Greene, D.N. Establishing Consensus-Based, Assay-Specific 99th Percentile Upper Reference Limits to Facilitate Proper Utilization of Cardiac Troponin Measurements / D.N. Greene, J.R. Tate // Clin. Chem. Lab. Med. – 2017. – Vol. 55. – P. 1675–1682. – doi:10.1515/cclm-2017-0067.

184. Early Computed Tomography Coronary Angiography in Adults Presenting with Suspected Acute Coronary Syndrome: The RAPID-CTCA RCT / A.J. Gray, C. Roobottom, J.E. Smith [et al.] // Health Technol. Assess. Winch. Engl. – 2022. – Vol. 26. – P. 1–114. – doi:10.3310/IRWI5180.

185. Trends in Arterial Access Site Selection and Bleeding Outcomes Following Coronary Procedures, 2011-2018 / J.A. Doll, K. Beaver, D. Naranjo [et al.] // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. – 2022. – Vol. 15. – P. e008359. – doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.121.008359.

186. Timing of Angiography and Outcomes in High-Risk Patients With Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Managed Invasively / P. Deharo, G. Ducrocq, C. Bode [et al.] // Circulation. – 2017. – Vol. 136. – P. 1895–1907. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029779.

187. Prognostic Relevance of Type 4a Myocardial Infarction and Periprocedural Myocardial Injury in Patients With Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction / M. Armillotta, L. Bergamaschi, P. Paolisso [et al.] //

Circulation. – 2025 Mar 18. – Vol. 151, N 11. – P. 760–772. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.070729.

188. Andò, G. Advances in Acute Coronary Syndromes: Bridging Gaps in Diagnosis and Treatment / G. Andò, A. Micari, F. Costa // J. Clin. Med. – 2024. – Vol. 13. – P. 6003. – doi:10.3390/jcm13196003.

189. A Combination of Heart Rate-Corrected QT Interval and GRACE Risk Score Better Predict Early Mortality in Patients with Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndrome / S. Demirtaş İnci, M.A. Tekindal, M. Altınsoy [et al.] // Turk Kardiyol. Dernegi Arsivi Turk Kardiyol. Derneginin Yayin Organidir. – 2022. – Vol. 50. – P. 340–347. – doi:10.5543/tkda.2022.21198.

190. [Corrected QT interval prolongation: a new predictor of cardiovascular risk in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome] / F.L. Gadaleta, S.C. Llois, V.A. Sinisi [et al.] // Rev. Esp. Cardiol. – 2008. – Vol. 61. – P. 572–578.

191. Short- and Long-Term Prognostic Value of the Corrected QT Interval in the Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome / JJ. Jiménez-Candil, I.C. González, J.M. González Matas [et al.] // J. Electrocardiol. – 2007. – Vol. 40. – P. 180–187. – doi:10.1016/j.jelectrocard.2006.10.006.

192. Total Coronary Occlusion in Non ST Elevation Myocardial Infarction: Time to Change Our Practice? / D. Tziakas, G. Chalikias, R. Al-Lamee, J.C. Kaski // Int. J. Cardiol. – 2021. – Vol. 329. – P. 1–8. – doi:10.1016/j.ijcard.2020.12.082.

193. From ST-Segment Elevation MI to Occlusion MI: The New Paradigm Shift in Acute Myocardial Infarction / J. McLaren, J.N. de Alencar, E.K. Aslanger [et al.] // JACC Adv. – 2024. – Vol. 3. – P. 101314. – doi:10.1016/j.jacadv.2024.101314.

194. Prevalence and Outcome of Patients with Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction with Occluded “Culprit” Artery – a Systemic Review and Meta-Analysis / C.-S. Hung, Y.-H. Chen, C.-C. Huang [et al.] // Crit. Care Lond. Engl. – 2018. – Vol. 22. – P. 34. – doi:10.1186/s13054-018-1944-x.

195. Impact of Total Occlusion of Culprit Artery in Acute Non-ST Elevation Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis / A.R. Khan,

H. Golwala, A. Tripathi [et al.] // Eur. Heart J. – 2017. – Vol. 38. – P. 3082–3089. – doi:10.1093/eurheartj/ehx418.

196. Culprit Lesion Detection in Patients Presenting With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome and Multivessel Disease / M.M. Balbi, P. Scarparo, M.N. Tovar [et al.] // Cardiovasc. Revascularization Med. Mol. Interv. – 2022. – Vol. 35. – P. 110–118. – doi:10.1016/j.carrev.2021.03.019.

197. Total versus Staged versus Functional Revascularization in NSTEMI Patients with Multivessel Disease / A.O. Elkady, M. Abdelghany, R. Diab // Egypt. Heart J. EHJ Off. Bull. Egypt. Soc. Cardiol. – 2021. – Vol. 73. – P. 56. – doi:10.1186/s43044-021-00179-0.

198. On Behalf Of The Pci Registration Committee, null; The Cardiothoracic Surgery Registration Committee Of The Netherlands Heart Registration, null Multivessel versus Culprit-Only Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome / T.F.S. Pustjens, M.J.C. Timmermans, S. Rasoul, A.W.J. van 't Hof // J. Clin. Med. – 2022. – Vol. 11. – P. 6144. – doi:10.3390/jcm11206144.

199. Meta-Analysis Comparing Percutaneous Coronary Intervention With Coronary Artery Bypass Grafting for Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome in Patients With Multivessel or Left Main Disease / K. Barssoum, A. Kumar, D. Rai [et al.] // Curr. Probl. Cardiol. – 2022. – Vol. 47. – P. 101306. – doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101306.

200. A Systematic Review and Meta-Analysis of Percutaneous Coronary Intervention Compared to Coronary Artery Bypass Grafting in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome / H. Kirov, T. Caldonazo, M. Rahouma [et al.] // Sci. Rep. – 2022. – Vol. 12. – P. 5138. – doi:10.1038/s41598-022-09158-0.

201. Нишинов, А.Б. Баллонная ангиопластика рестенозов коронарных стентов в качестве «моста» к экстренному коронарному шунтированию при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST высокого риска / А.Б. Нишинов, С.М. Гусев, Р.С. Тарасов // Сибирский журнал клинической и

экспериментальной медицины. – 2022. – № 37. – С. 118–123. – doi:10.29001/2073-8552-2022-37-2-118-123.

202. “One-Time” versus Staged Multivessel Intervention in Intermediate to Very High-Risk Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes / X. Yu, Y. Li, Q. Wang [et al.] // Korean Circ. J. – 2016. – Vol. 46. – P. 774–783. – doi:10.4070/kcj.2016.46.6.774.