

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)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2025

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

Рябов Вячеслав Валерьевич

Официальные оппоненты:

Константинова Екатерина Владимировна

доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации; кафедра факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова Института клинической медицины, доцент; кафедра интервенционной кардиологии и кардиореабилитации Института непрерывного образования и профессионального развития, профессор

Проваторов Сергей Ильич

доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; лаборатория совершенствования оказания медицинской помощи пациентам с ишемической болезнью сердца, главный научный сотрудник

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Кемерово

Защита состоится « » _____ 2025 года в ____ часов на заседании диссертационного совета 24.1.215.04, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу: г. Томск, ул. Киевская 111а, Научно-исследовательский институт кардиологии.

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

Автореферат разослан «__» _____ 2025 года

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор медицинских наук



Гракова Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы и степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день непрерывное совершенствование подходов к лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКСбпST) позволило добиться улучшения исходов заболевания (Zhao Y.-J. et al., 2023), тем не менее, регистровые исследования по-прежнему демонстрируют высокую частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при основных нозологиях в рамках данного синдрома (Алекян Б.Г. и др., 2021), преимущественно в отдаленном периоде (Takeji Y., 2021). С учетом известной гетерогенности больных (Барбараш О.Л. и др., 2021), стратификация риска неблагоприятных ишемических событий при ОКСбпST – основополагающий инструмент для определения тактики ведения пациентов с данным синдромом, однако утвержденные современными руководствами критерии высокого и очень высокого рисков являются дискуссионными, что касается, в том числе, и калькулятора шкалы GRACE (Jobs A. et al., 2024). Ассоциированные с уровнем риска стратегии инвазивного лечения пациентов с ОКСбпST, нашедшие отражение в действующих клинических рекомендациях, в настоящее время не сведены к единому консенсусу и продолжают вызывать споры относительно их эффективности и применимости в реальной практике (Kite T.A. et al., 2024). Главным образом это обусловлено несовершенной доказательной базой в отношении оптимальных сроков реализации инвазивной коронароангиографии (иКАГ), что связано с противоречиями в результатах предыдущих исследований (Kite T.A. et al., 2022). Наиболее уязвимой в контексте принятия оптимальных клинических решений можно считать группу пациентов очень высокого риска, поскольку доказательная база в отношении рекомендуемой экстренной инвазивной стратегии остается ограниченной (уровень доказательности IC) (Byrne R.A. et al., 2023).

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 заболевания могут быть обусловлены наблюдаемым парадоксом «риск-лечение» (ПРЛ) – несоответствием степени риска неблагоприятных ишемических событий применяемым фармакоинвазивным подходам к лечению (Dakhil Z.A. et al., 2021). Однако 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 (Badings E.A. et al., 2019; Azzahhafi J. et al., 2021). Изучение ПРЛ в рамках наблюдательного исследования имеет принципиальное значение в контексте понимания выполнимости и эффективности рекомендуемых обновленными клиническими руководствами стратегий лечения с позиции реальной клинической практики, особенно в группах пациентов высокого и очень высокого рисков.

Не менее важной проблемой в лечении ОКСбпST остается выбор тактики реваскуляризации миокарда при многососудистом поражении (МП) коронарного русла, встречаемость которого может достигать 40–60% (Jia S. et al., 2020). В настоящее время по-прежнему нет рандомизированных клинических исследований (РКИ), сравнивающих эффективность чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и коронарного шунтирования (КШ) у пациентов с ОКСбпST (Desperak P. et al., 2019), в связи с чем оптимальная стратегия реваскуляризации миокарда не определена (Numasawa Y., 2020).

Перечисленные спорные вопросы в ведении больных ОКСбпST остаются камнями преткновения в достижении оптимальных результатов лечения, одновременно с этим неся в себе потенциальный ресурс для изменения сложившейся лечебно-диагностической ситуации. Настоящая работа направлена на выявление и анализ некоторых наиболее актуальных барьеров в лечении инфаркта миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) и нестабильной стенокардии (НС), исходя из данных реальной клинической практики регионального сосудистого центра (РСЦ), а также поиск путей их возможного устранения.

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 ОКСбпST экстренная инвазивная стратегия лечения наиболее эффективна в случае наличия признаков продолжающейся ишемии миокарда (ПИМ), определяемых на момент поступления в стационар.

3. У пациентов с ОКСбпST 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 ОКСбпST (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 ОКСбпST 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 ОКСбпST различных групп риска неблагоприятных ишемических событий.

3. Сформировать детальное представление о распространенности, типах и причинах парадокса «риск-лечение» в когорте пациентов с ОКСбпST 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 ОКСбпСТ и многососудистым поражением коронарного русла и определить алгоритм выбора оптимальной стратегии реваскуляризации в зависимости от наличия признаков продолжающейся ишемии миокарда.

Методология и методы исследования

Характер исследования: одноцентровое ретроспективное наблюдательное. Цель исследования была выдвинута с учетом сохраняющейся потребности в накоплении данных, отражающих реальную клиническую практику в отношении ОКСбпСТ. Гипотезы сформулированы на основании актуальных барьеров в лечении больных ИМбпСТ 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 невключения, а также анализируемые конечные точки.

Объект исследования: пациенты, госпитализированные в клинику Научно-исследовательского института кардиологии Томского НИМЦ с первичным диагнозом ОКСбпСТ (2019–2021 гг.). Все включенные в исследование пациенты были заново рестратифицированы по группам риска развития 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 решения второй гипотезы у всех пациентов очень высокого риска на момент поступления в стационар оценивалось наличие признаков ПИМ, определяемых с помощью комбинации критериев в виде рефрактерной/рецидивирующей боли в грудной клетке и/или одышки в сочетании как минимум с одним из прочих установленных критериев очень высокого риска: повторяющиеся динамические изменения комплекса ST-T электрокардиограммы (ЭКГ) (преходящая элевация или депрессия сегмента ST как минимум в двух смежных отведениях либо динамические изменения зубца T); кардиогенный шок / гемодинамическая нестабильность; жизнеугрожающие аритмии; острая сердечная недостаточность (СН) (Killip II–III). 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. Далее были изучены исходы заболевания в зависимости от времени проведения иКАГ / ЧКВ 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, были изучены полнота и этапы эндоваскулярных / хирургических вмешательств, а также госпитальные и трехлетние исходы заболевания.

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.

Научная новизна

Впервые на основании данных реальной клинической практики регионального сосудистого центра изучены клинический профиль, стратегии лечения, госпитальные и отдаленные исходы заболевания пациентов с ОКСбпСТ 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 ОКСбпСТ 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 ОКСбпСТ 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 ОКСбпСТ 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 ОКСбпСТ 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 ОКСбпСТ 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 работы

Оптимальное ведение пациентов с ОКСбпST в настоящее время по-прежнему сопряжено со множеством неразрешенных задач, при этом ИМбпST в структуре острых коронарных синдромов 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 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 ПРЛ, 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 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 внедрить их в повседневную кардиологическую практику и при широком применении добиться улучшения результатов лечения данной категории пациентов.

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.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В общей группе пациентов с ОКСбпСТ 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 ОКСбпСТ высокого риска в случаях отказа от проведения срочной (<24 часов) иКАГ, а также больных ОКСбпСТ низкого риска при выборе исключительно консервативной тактики ведения и недостаточном применении селективной инвазивной стратегии.

3. У пациентов с ОКСбпСТ 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 ОКСбпСТ 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 Научно-исследовательского института кардиологии Томского НИМЦ (г. Томск), а также 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 (3 – Scopus, 1 – WoS), 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 K1, 4 тезиса по материалам всероссийских конференций с международным участием. Получено одно свидетельство о государственной регистрации базы данных.

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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении отражена актуальность темы диссертации, сформулированы цели и задачи исследования, научная новизна, теоретическое и практическое значение работы. В первой главе проведен анализ отечественной и зарубежной литературы. Вторая глава диссертации посвящена описанию материалов и методов исследования. Третья глава посвящена описанию собственных результатов исследования. В четвертой главе обсуждаются полученные результаты.

Материалы и методы исследования

Группу исследования составили 1200 пациентов с первичным диагнозом ОКСбпST, поступивших в отделение неотложной кардиологии 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 Научно-исследовательского института кардиологии Томского НИМЦ (протокол заседания № 235 от 23.11.2022 г.).

Критериями включения являлись: 1) Диагноз на момент поступления: ОКСбпST, т. е. остро возникшие клинические признаки или симптомы ишемии миокарда, когда на ЭКГ отсутствует стойкий подъем сегмента ST как минимум в двух смежных отведениях и нет остро возникшей блокады левой ножки пучка Гиса; 2) Пациенты любого пола в возрасте ≥ 18 лет; 3) Подписанное при поступлении пациентом или его законным представителем согласие на обработку персональных данных.

Критериями не включения являлись: 1) Больные, госпитализированные с диагнозом, отличным от ОКСбпST; 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.

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.). База данных включает подробные сведения о клинико-анамнестическом и лабораторно-инструментальном профиле пациентов с уточнением информации относительно применяемых в стационаре стратегий инвазивного лечения, а также госпитальных и отдаленных исходах заболевания. Общее количество анализируемых параметров для каждого пациента: 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 высокочувствительного тропонина-I. Для определения группы риска учитывалось наличие хотя бы одного из установленных критериев (ESC, 2023; РКО, 2024):

Очень высокий риск: 1) нестабильность гемодинамики/кардиогенный шок; 2) продолжающаяся/повторяющаяся боль в грудной клетке, рефрактерная к медикаментозному лечению; 3) угрожающие жизни аритмии/остановка кровообращения; 4) механические осложнения; 5) острая СН (Killip II-III); 6) повторяющиеся динамические смещения сегмента ST или изменения зубца Т по данным ЭКГ. *Высокий риск:* 1) подтвержденный ИМбпST (подъем или снижение концентрации сердечного тропонина I, определенного высокочувствительным методом (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 баллов ($>3\%$). *Низкий риск:* отсутствие всех вышеуказанных критериев.

Блок-схема включения пациентов в исследование представлена на рисунке 1.



Рисунок 1 – Блок-схема включения пациентов в исследование

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 явились такие события, как острый инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (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. 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). Приверженность больных к консервативной терапии в отдаленном периоде не была оценена, исходя из наблюдательного характера исследования. При выписке из стационара назначение лекарственной терапии осуществлялось в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. 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.

На протяжении госпитального периода всем пациентам выполнялся стандартный комплекс лабораторных анализов в клиничко-биохимической лаборатории Научно-исследовательского института кардиологии Томского НИМЦ. При анализе историй болезни фиксировались лабораторные данные, полученные на момент поступления в стационар и в первые 24 часа. 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). Эхокардиографическое исследование выполнялось с использованием ультразвуковой системы Philips CX50 с датчиком S5-1 на 1–2 день госпитального периода.

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

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 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. Анализ выживаемости 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 логистического регрессионного анализа. Дополнительно в группах был использован метод псевдорандомизации (Propensity Score Matching, PSM), 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.

Результаты исследования

Клинический профиль больных различных групп риска неблагоприятных ишемических событий

В результате осуществленной рестратификации уровня риска неблагоприятных ишемических событий к группе очень высокого риска отнесены 393 больных (32,75%), высокого – 342 (28,5%), низкого – 465 (38,75%). При сравнении клинического профиля групп 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 группах очень высокого и высокого рисков пациенты были старше, среди них наблюдались статистически значимо более высокие средние показатели индекса коморбидности (по Чарлсон) (6 баллов (5; 9) в группе очень высокого риска) в сравнении с больными низкого риска (4 балла (3; 6), $p < 0,001$). Средний уровень гемоглобина в группе низкого риска был 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. Среди пациентов с очень высоким риском статистически значимо чаще наблюдались внебольничные пневмонии (7,4%) и декомпенсация хронической СН (ХСН) (20,1%) (межгрупповые множественные сравнения с поправкой Бонферрони, $p < 0,05$ для всех случаев). Скорость клубочковой фильтрации (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 рисков (74 мл/мин/1,73 м² (59,5; 90), $p < 0,001$). 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), $p < 0,001$) рисков.

Окончательный клинический 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.

Фармакологическое и инвазивное лечение в стационаре

В ходе госпитализации двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТТ) получали 1132 (94,3%) пациента: во всех случаях назначалась ацетилсалициловая кислота 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. Статин в высокой дозе получали 1133 (94,4%) больных; ингибитор ангиотензинпревращающего фермента – 1095 (91,3%); бета-блокатор – 999 пациентов (83,3%). За время индексной госпитализации иКАГ выполнена у 928 пациентов (77,3%) с наибольшей частотой осуществления в группе высокого риска (287; 83,9%). Отмечено, что у 552 пациентов (59,5%) иКАГ завершалась исключительно диагностической процедурой. Наиболее часто такие ситуации наблюдались в группе низкого риска (220; 67,3%). Основной причиной стало выявление нестенозирующего атеросклеротического поражения коронарного русла (248 случаев; 44,9%). Таким образом, ЧКВ в рамках индексной госпитализации выполнено у 376 больных (40,5%) с максимальным числом вмешательств в группе высокого риска (141; 49,1%) и минимальным – среди больных низкого риска (107; 32,7%). Всем 56 пациентам (4,6%) с неподтвержденным диагнозом ОКСбпST изначально в стационаре проводилось лечение в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи при ОКСбпST, включая назначение ДАТТ; иКАГ за время госпитализации была выполнена у 28 пациентов данной подгруппы (50%).

Результаты лечения

По результатам индексной госпитализации 1115 пациентов (92,9%) были выписаны в стабилизированном состоянии на дальнейший амбулаторный этап. Ухудшение (8 пациентов; 0,7%) подразумевало дестабилизацию состояния, связанную с внекардиальной причиной, что требовало перевода больного в профильный стационар. 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%, $p < 0,001$).

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%). Частота развития первичных и вторичных КТ в стационаре в зависимости от уровня риска неблагоприятных ишемических событий представлены в таблице 1. На дальнейший этап после индексной госпитализации были выписаны 1070 человек (93,5%). 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.

Таблица 1 – Достижение конечных точек в госпитальном периоде в зависимости от группы риска неблагоприятных ишемических событий

Конечные точки, n (%)	Уровень риска			
	Все пациенты, n = 1144	Очень высокий, n = 382 (1)	Высокий, n = 334 (2)	Низкий, n = 428 (3)
Повышение категории риска	113 (9,9)	–	29 (8,7)	84 (19,6) [#]
Рецидив ишемии миокарда в первые 24 часа	160 (13,9)	119 (31,1)	25 (7,5) [§]	16 (3,7) [¶]
Рецидив ишемии миокарда позже первых суток	53 (4,6)	31 (8,1)	12 (3,6) [§]	10 (2,3) [¶]
Летальный исход в стационаре	74 (6,5)	55 (14,4)	16 (4,8) [§]	3 (0,7) [¶]
Примечание – [§] p<0,05 – различия между первой и второй группами; [¶] p<0,05 – различия между первой и третьей группами; [#] p<0,05 – различия между второй и третьей группами. Множественные межгрупповые попарные сравнения выполнены с использованием поправки Бонферрони.				

Парадокс «риск-лечение»

В рамках настоящего исследования ПРЛ был изучен у больных с подтвержденным диагнозом ИМбпST / НС (n = 1144) и конкретизирован как любые ситуации, когда уровень риска развития неблагоприятных ишемических событий не соответствовал рекомендуемому типу инвазивной стратегии лечения (рисунок 2).



Рисунок 2 – Ситуации, расцененные как парадокс «риск-лечение» в реальной клинической практике

Экстренная / ранняя инвазивные стратегии определялись временем от момента постановки первичного диагноза ОКСбпST до проведения иКАГ (катетеризации периферической артерии) независимо от последующей стратегии реваскуляризации миокарда (при наличии показаний). Необходимо отметить, что такой подход к анализу избран не случайно, поскольку с учетом наблюдаемой гетерогенности больных, помимо лечебной функции, иКАГ, выполненная в экстренные / ранние сроки с момента развития симптомов заболевания, дает возможность подтвердить или исключить острую коронарную недостаточность, тем самым являясь важным инструментом дифференциальной диагностики. Кроме того, предыдущие РКИ и мета-анализы в ходе изучения эффективности различных стратегий инвазивного лечения при ОКСбпST преимущественно анализировали время до проведения иКАГ без поправки на верифицируемые различия в состоянии

коронарного русла. Таким образом, в настоящем исследовании ПРЛ был выявлен в 651 случае (57%) среди всех пациентов с ОКСбпST. Распространенность ПРЛ составила 63,9% в группе очень высокого риска, 29,3% – в группе высокого и 72,2% – среди больных низкого риска. Установлено, что рекомендуемая клиническими руководствами объективная стратификация риска в виде факта фиксации и обоснования категории риска в истории болезни достоверно осуществлялась лишь у 582 пациентов (50,8%). В группе пациентов с осуществленной стратификацией риска ПРЛ составил 234 случая (40,2%), при этом среди больных с неосуществленной стратификацией риска (562 случая) ПРЛ встречался статистически значимо чаще – у 417 пациентов (74,2%) (ОШ 4,3 (95% ДИ 3,3–5,5), $p < 0,001$).

На основании проанализированных данных нами были выделены 4 основных 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) в группе низкого риска 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%).

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

В группе больных очень высокого риска выявлено 244 случая (63,9%) ПРЛ (1-й тип), когда в стационаре применялась любая тактика лечения, отличная от экстренной иКАГ (<2 часов). Различий в частоте развития летального исхода в стационаре в группах пациентов с / без ПРЛ выявлено не было (13,7% vs 14,7%, $p = 0,79$). Кроме того, частота достижения ККТ в отдаленном периоде в обеих группах была примерно одинаковой как через 1 месяц (4,2% vs 5,3% в группе ПРЛ, $p = 0,66$), так и через 1 год (19,3% vs 19,2% в группе ПРЛ, $p = 0,98$). При этом в группе ПРЛ ККТ в трехлетнем периоде была достигнута у 89 пациентов (42,7%) по сравнению с группой, где ПРЛ отсутствовал (41; 34,4%, $p = 0,13$). Стоит отметить, что в отличие от пациентов, подвергшихся экстренной иКАГ, в группе срочного вмешательства (2–24 часа) частота летального исхода в стационаре была ниже (8,5% vs 13,7%, $p = 0,16$), а также реже наблюдалось развитие ККТ через 1 год (14,8% vs 19,3%, $p = 0,34$), однако статистически значимые различия по данным параметрам достигнуты не были.

Учитывая неоднородность исследуемой когорты пациентов, а также наблюдательный характер исследования, проведен многофакторный логистический регрессионный анализ для выявления независимых предикторов неблагоприятных исходов заболевания: проанализированы 32 фактора, потенциально связанных с развитием неблагоприятных госпитальных и отдаленных исходов заболевания в группе очень высокого риска (таблица 2).

Важно 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. Индекс коморбидности (по Чарлсон) продемонстрировал негативное влияние на развитие летального исхода в стационаре, а также ККТ в различные сроки отдаленного периода в рамках однофакторного логистического регрессионного анализа.

Таблица 2 – Независимые факторы, связанные с развитием неблагоприятных исходов среди пациентов очень высокого риска

Показатели	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Летальный исход в стационаре				
Возраст, лет	1,1 (1,06–1,14)	<0,001	1,35 (1,15–1,58)	<0,001
Признаки ПИМ при поступлении	2,06 (1,03–4,1)	0,038	2,3 (1,9–2,7)	0,001
Рецидив ишемии миокарда >24 часов	3,3 (1,3–8,5)	0,012	4,8 (2,2–10,4)	0,013
Систолическое АД, мм рт. ст.	0,94 (0,92–0,95)	<0,001	0,89 (0,83–0,95)	<0,001
Фракция выброса левого желудочка, %	0,94 (0,91–0,96)	<0,001	0,88 (0,81–0,97)	0,008
Комбинированная конечная точка через 1 год				
Признаки ПИМ при поступлении	7,1 (3,4–11,0)	0,001	4,2 (1,14–15,8)	0,03
Фракция выброса левого желудочка, %	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
Примечание – АД – артериальное давление; ДИ – доверительный интервал; иКАГ – инвазивная коронароангиография; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; ОШ – отношение шансов; ПИМ – продолжающаяся ишемия миокарда.				

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

В настоящем исследовании 236 пациентам (70,7%) высокого риска была осуществлена должная – срочная (<24 часов) – 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.

Установлено, что в группе ПРЛ статически значимо чаще наблюдались рецидив ишемии миокарда позже первых суток госпитализации (9,2% против 1,3%, $p < 0,001$), а также развитие летального исхода в стационаре (10,2% против 2,5%, $p = 0,002$). Тенденция к более частому развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группе ПРЛ сохранилась и в отдаленном периоде: так, ККТ через 1 год была достигнута у 31,8% пациентов группы ПРЛ против 13,5% больных без ПРЛ ($p < 0,001$); через 3 года – у 53% пациентов против 28,3% ($p < 0,001$) при аналогичном сравнении.

В рамках многофакторного логистического регрессионного анализа оценены 33 фактора, потенциально связанных с вероятностью развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий среди пациентов высокого риска (таблица 3). ПРЛ явился одним из независимых предикторов развития ККТ через 3 года (ОШ 3,84; ДИ 1,56–5,64, $p = 0,027$).

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

В группе пациентов низкого риска отмечено 309 случаев ПРЛ (72,2%). Летальный исход в стационаре наиболее часто развивался в группе ПРЛ 4-го типа (2; 4,5%), который характеризовался исключительно консервативным лечением, главным образом избираемым по причине отказа пациентов от дополнительного обследования и/или пребывания в стационаре. В отдаленном периоде установлено, что наибольшая частота случаев развития ККТ через 1 год (16,7%) и 3 года (28,6%) так же была характерна именно для группы ПРЛ 4-го типа, что было статистически значимо чаще по сравнению с группой селективной инвазивной стратегии (пациенты без ПРЛ) (2,5%, $p = 0,001$ и 7,6%, $p < 0,001$ соответственно).

Проведённый логистический регрессионный анализ 30 факторов, потенциально связанных с вероятностью развития неблагоприятных событий в группе низкого риска, подтвердил, что именно ПРЛ 4-го типа в многофакторной модели явился независимым предиктором развития ККТ как через 1 год (ОШ 9,3; ДИ 2,4–16,9, $p < 0,001$), так и через 3 года (ОШ 15,4; ДИ 2,7–29,4, $p = 0,002$).

Таблица 3 – Независимые факторы, связанные с развитием неблагоприятных исходов среди пациентов высокого риска

Показатели	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Летальный исход в стационаре				
Индекс массы тела, кг/м ²	0,88 (0,79–0,97)	0,02	0,59 (0,4–0,88)	0,01
Фракция выброса левого желудочка, %	0,93 (0,89–0,97)	0,001	0,87 (0,78–0,96)	0,008
Рецидив ишемии миокарда >24 часов	31,2 (8,5–113,9)	<0,001	5,1 (4,0–14,7)	0,007
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
Комбинированная конечная точка через 3 года				
Мужской пол	1,01 (1,0–1,02)	0,003	1,13 (1,04–1,42)	<0,001
ОНМК в анамнезе	3,48 (2,7–9,2)	0,001	6,65 (1,39–31,8)	0,02
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
Парадокс «риск-лечение»	3,67 (2,19–6,12)	<0,001	3,84 (1,56–5,64)	0,027
Примечание – ДИ – доверительный интервал; иКАГ – инвазивная коронароангиография; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОШ – отношение шансов.				

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

Ввиду отсутствия отрицательного влияния ПРЛ на исходы общей когорты больных очень высокого риска был продолжен поиск группы пациентов, потенциально получающих наибольшую пользу от проведения экстренной (<2 часов) иКАГ. Мы стремились изучить эффективность различного времени инвазивного вмешательства у пациентов с ПИМ, определяемой согласно представленной выше комбинации критериев. Так, признаки ПИМ на момент поступления в стационар наблюдались у 204 больных очень высокого риска (53,4%). В данной подгруппе ПРЛ выявлен у 121 пациента (59,3%). Пациенты с признаками ПИМ в группе ПРЛ по сравнению с группой экстренного вмешательства (без ПРЛ) были несколько старше (74 года (67; 82) vs 68 лет (60; 80), $p = 0,001$), характеризовались более высоким индексом коморбидности (8 баллов (6; 9) vs 6 баллов (4; 8), $p < 0,001$), а также меньшей продолжительностью скорректированного интервала QT (QTc) ЭКГ (426 мс (401; 445) vs 431 мс (414; 455), $p = 0,021$). С целью нивелирования влияния исходных межгрупповых клинических различий на результаты лечения был применен метод PSM (1:1), что позволило добиться однородности характеристик сравниваемых групп (выделено 18 копи-пар). Было установлено, что частота развития летального исхода в стационаре была выше в группе ПРЛ по сравнению с группой экстренного вмешательства (33% в группе ПРЛ против 5,5%, $p = 0,03$). До PSM при оценке отдаленных исходов через 3 года выявлены различия в виде повышения частоты развития ККТ в группе ПРЛ (33,8% vs 54,7%, $p = 0,007$). В результате применения метода PSM число событий в обеих группах было небольшим, однако

сохранилась тенденция к увеличению частоты неблагоприятных отдаленных исходов в группе ПРЛ, но без достижения статистически значимой разницы (23,5% vs 50% в группе ПРЛ, $p = 0,13$).

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. Случаев более позднего вмешательства в данной группе не зарегистрировано. 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 ($p = 0,31$). Частота развития ККТ через 3 года была достоверно ниже в группе экстренного ЧКВ (21,9% против 46,2%, $p = 0,03$). Анализ Каплана-Мейера дополнительно продемонстрировал бóльшую 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 (<2 часов) вмешательством (Log-Rank Test = $-2,01$, $p = 0,04$) (рисунок 3).

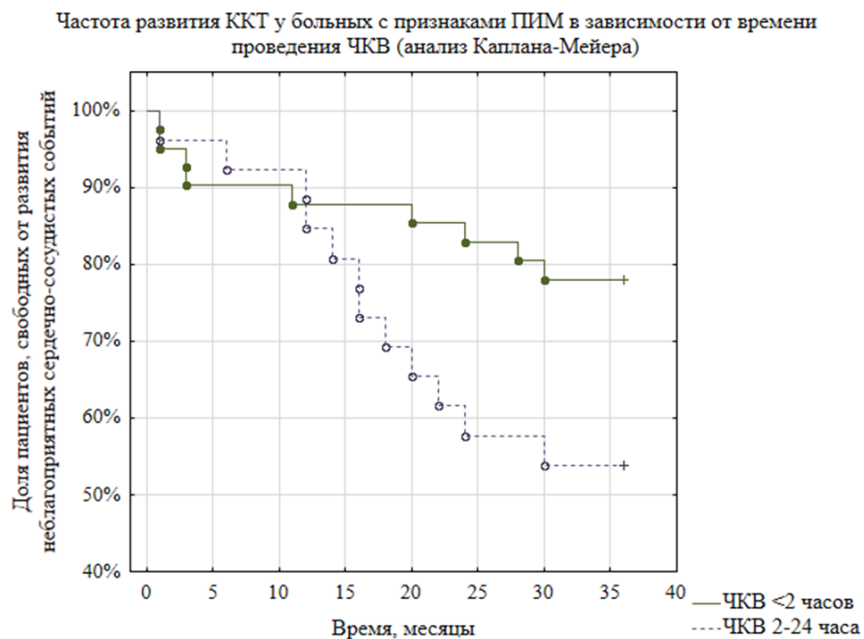


Рисунок 3 – Кривые Каплана-Мейера, отражающие вероятность развития ККТ в течение трех лет у пациентов очень высокого риска с признаками ПИМ на момент поступления в стационар в зависимости от времени проведения ЧКВ

Среди пациентов очень высокого риска без признаков ПИМ на момент поступления в стационар (178; 46,6%) иКАГ всего выполнена у 140 больных (78,7%), одномоментное ЧКВ – только у 45 пациентов (32,1%). В данной подгруппе ПРЛ был выявлен в 123 случаях (69,1%). Методом PSM группы (ПРЛ / без ПРЛ) были сопоставлены по таким параметрам, как показатель шкалы CRUSADE и СКФ, в результате выделено 36 копи-пар. Установлено, что среди больных очень высокого риска без признаков ПИМ, подвергшихся экстренной иКАГ (группа без ПРЛ), частота развития летального исхода в стационаре была выше (16,7% vs 2,7%, $p = 0,04$). Кроме того, развитие ККТ в отдаленном периоде так же чаще отмечалось в

группе экстренного вмешательства: 20% vs 2,8%, $p = 0,03$ через 1 год. Необходимо отметить, что в группе пациентов очень высокого риска без признаков ПИМ экстренное ЧКВ отрицательно повлияло на госпитальные результаты лечения в виде тенденции к повышению вероятности развития летального исхода в стационаре (26,7% против 6,6% в группе срочного вмешательства, $p = 0,06$).

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

Из 900 пациентов, прошедших инвазивное обследование в рамках индексной госпитализации, у 64 (7,1%) выявлена острая окклюзия ИСКА. Из них у 17 больных (26,5%) на ЭКГ отсутствовали любые признаки, специфичные для ишемического повреждения миокарда. Одномоментное ЧКВ было выполнено у 63 больных (98,4%); у одного пациента (1,6%) реканализацию окклюзии выполнить не удалось ввиду анатомических особенностей и извитости ИСКА. 20 больных (31,7%) подверглись экстренному ЧКВ, 37 (58,7%) – срочному и 6 (9,6%) – отложенному (позднее 24 часов). Установлено, что летальный исход в стационаре чаще развивался в случаях проведения отложенного ЧКВ (16,7%) по сравнению с группами экстренного (5%, $p = 0,35$) и срочного (8,1%, $p = 0,5$) вмешательства. Однако статистически значимая разница по данному параметру не была достигнута. 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.

Пациенты с выявленным многососудистым поражением коронарного русла

В ходе проведения иКАГ в стационаре МП коронарного русла 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: только частичная реваскуляризация миокарда (ЧКВ) – 145 пациентов (46,8%); одномоментная полная реваскуляризация (ЧКВ) – 24 (7,7%); одномоментная хирургическая реваскуляризация (КШ) – 17 (5,5%); только консервативная терапия в стационаре – 124 (40%). Все операции КШ, выполненные в индексную госпитализацию, были проведены позже 24 часов вне зависимости от уровня риска неблагоприятных ишемических событий. Летальный исход в стационаре с одинаковой частотой развивался в группах осуществленной реваскуляризации миокарда вне зависимости от ее объема (частичная эндоваскулярная реваскуляризация – 15,2%, одномоментная полная эндоваскулярная реваскуляризация – 12,5%, хирургическая реваскуляризация – 17,6%), при этом неожиданно реже наблюдался в группе исключительно консервативного ведения (7,3%).

В отдаленном периоде 94 пациента (34,4%), перенесших частичную реваскуляризацию миокарда в стационаре, в течение трех лет более не подвергались вмешательствам. 64 пациентам (23,4%) выполнена операция КШ: из них 48 больным (75%) 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 пациента (19,1%) в отдаленном периоде продолжили получать только консервативное лечение. При изучении исходов заболевания в зависимости от осуществленной стратегии

реvascularизации миокарда отмечено, что наименьшая частота развития ККТ через 1 и 3 года наблюдалась в группе одномоментного КШ (таблица 4).

Таблица 4 – Отдаленные исходы заболевания в зависимости от выполненного объема / стратегии реvascularизации миокарда (n = 273)

Конечные точки, n (%)	Группы пациентов						p
	ЧР (ЧКВ) – КТ, n = 94 (34,4%)	ПР (ЧКВ) – КТ, n = 21 (7,7%)	КШ*, n = 62 (22,7%)	ЧКВ-ЧКВ, n = 28 (10,3%)	ЧКВ-КШ, n = 16 (5,8%)	Только КТ, n = 52 (19,1%)	
ККТ, 1 месяц	2 (2,1%)	1 (4,7%)	2 (3,2%)	4 (14,3%)	0	5 (9,6%)	0,07
ККТ, 1 год	13 (13,8%)	5 (23,8%)	2 (3,2%)	5 (17,9%)	3 (18,8%)	23 (44,2%)	<0,001
ККТ, 3 года	30 (31,9%)	6 (28,6%)	9 (14,5%)	8 (28,6%)	7 (43,8%)	38 (73%)	<0,001
Примечание – * – в т. ч., выполненное в стационаре; ККТ – комбинированная конечная точка; КТ – консервативная терапия; КШ – коронарное шунтирование; ПР – полная реvascularизация; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЧР – частичная реvascularизация.							

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

Установлено, что из 310 пациентов с выявленным МП коронарного русла у 100 больных (32,3%) иКАГ была осуществлена в условиях ПИМ, у остальных 210 пациентов (67,7%) – 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 реvascularизация миокарда была достигнута у 60 больных (60%) группы ПИМ и у 73 пациентов (34,7%) без признаков ПИМ (включая анализ отдаленного периода). Основные применяемые стратегии достижения полной реvascularизации миокарда представлены на рисунке 4.

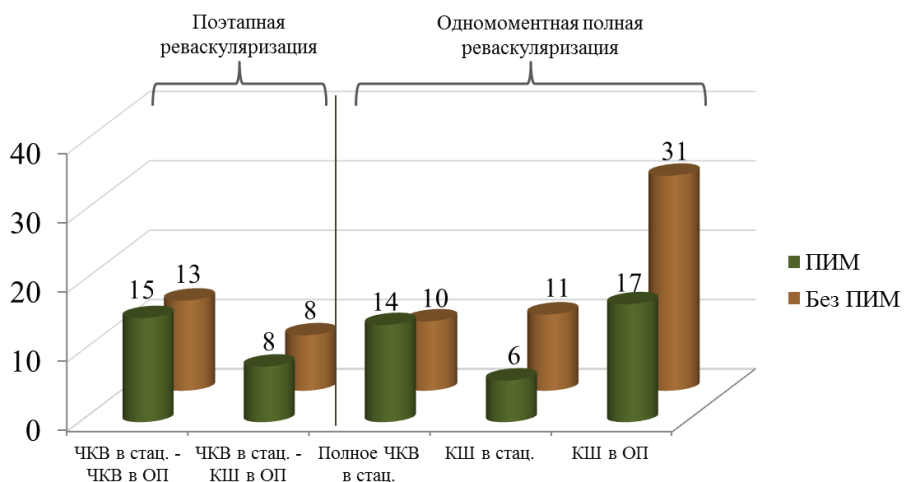


Рисунок 4 – Стратегии достижения полной реvascularизации миокарда (госпитальный и отдаленный период) в группах пациентов в зависимости от признаков ПИМ, наблюдаемых на момент проведения иКАГ

Примечание – ось ординат: количество пациентов (n) – иКАГ – инвазивная коронароангиография; КШ – коронарное шунтирование; ОП – отдаленный период; ПИМ – продолжающаяся ишемия миокарда; стац. – стационарный период; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

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 (7 баллов (5; 9) vs 6 баллов (4; 7), $p = 0,04$). Дополнительно применен метод PSM, что позволило выделить 20 копи-пар и добиться однородности клинических характеристик в обеих группах. В результате PSM 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 исходов в стационаре не было зарегистрировано ($p = 0,036$). В отдаленном периоде развитие ККТ через 3 года чаще наблюдалось в группе одномоментной полной реваскуляризации по сравнению с поэтапной (43,7% vs 25%), но без достижения статистически значимой разницы по данному исходу заболевания ($p = 0,24$).

В группе больных без признаков ПИМ поэтапная реваскуляризация осуществлена у 21 пациента (28,8%), одномоментная полная – у 52 (71,2%). В результате применения метода PSM пациенты были сопоставлены по длительности интервала QTc ЭКГ (21 копи-пара). При сравнительном изучении исходов заболевания выявлены статистически значимые различия в отношении большего количества случаев развития ККТ в группе поэтапной реваскуляризации как через 1 год (25% vs 0, $p = 0,017$), так и через 3 года (45% vs 9,5%, $p = 0,014$) по сравнению со стратегией одномоментной полной реваскуляризации 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 (менее 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 (менее 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 (менее 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 ОКСбпST 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 ОКСбпST 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 ОКСбпST 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 ОКСбпST 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: 1) 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; 2) кардиогенный шок/гемодинамическая нестабильность; 3) жизнеугрожающие аритмии; 4) клинические признаки острой СН (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 продолжающейся ишемии миокарда дополнительно рекомендовано учитывать наличие динамических ишемических изменений комплекса ST-T на ЭКГ. В случае верификации у пациента критериев продолжающейся ишемии миокарда рекомендуется применять стратегию экстренной иКАГ с намерением осуществить ЧКВ не позднее первых 2 часов госпитализации. При отсутствии четких критериев продолжающейся ишемии миокарда 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 многососудистого поражения коронарного русла рекомендовано ориентироваться на признаки продолжающейся ишемии миокарда, определяемые в момент осуществления иКАГ. При наличии признаков продолжающейся ишемии миокарда 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 продолжающейся ишемии миокарда на момент проведения иКАГ рекомендуется стремиться к осуществлению одномоментной полной реваскуляризации миокарда.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшего развития данной научной области связаны с организацией многоцентровых исследований, направленных на подтверждение полученных в диссертационном исследовании результатов за счет расширения объема выборки. Кроме того, существует необходимость проведения проспективных рандомизированных исследований с участием пациентов с ОКСбпST и признаками продолжающейся ишемии миокарда, а также многососудистым поражением коронарного русла с целью валидации предложенных алгоритмов выбора тактики инвазивного лечения. Исследования в данном направлении будут продолжены.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Nesova, A.K.** Types and hospital manifestation of the “risk-treatment” paradox in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the regional vascular centre experience / A.K. Nesova, D.A. Vorobeva, V.V. Ryabov // BMC Cardiovasc Disord. – 2025. – Vol. 25. – P 210. – DOI: 10.1186/s12872-025-04656-1.
2. **Несова А.К.** Клинический профиль больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST: опыт регионального сосудистого центра / А.К. Несова, Д.Б. Цыдыпова, В.В. Рябов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № 8. – С. 3994. – DOI: 10.15829/1728-8800-2024-3994.
3. **Несова А.К.** Парадоксы острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST в условиях реальной клинической практики / А.К. Несова, В.В. Рябов // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, №3. – С.5623. – DOI:10.15829/1560-4071-2024-5623.
4. **Несова А.К.** Типы и проявления парадокса "риск-лечение" острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST: опыт регионального сосудистого центра / А.К. Несова // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № S5. – С. 19-20. – DOI: 10.15829/1560-4071-2024-5S.
5. **Несова А.К.** Типы и проявления парадокса «риск-лечение» острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST: опыт одного регионального сосудистого центра / А.К. Несова // Материалы пятого всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал». – 2024. – С. 136.
6. **Несова А.К.** Влияние парадокса «риск-лечение» на госпитальные и отдаленные исходы больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST очень высокого риска / А.К. Несова, В.В. Рябов // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № S7. – С. 24-25. – DOI: 10.15829/1560-4071-2025-7S.
7. **Несова А.К.** Особенности реализации экстренной инвазивной стратегии лечения пациентов с ОКСбпST очень высокого риска неблагоприятных ишемических событий / А.К. Несова // Материалы XI съезда кардиологов Сибирского федерального округа «Сибирская кардиология – 2025: от профилактики сердечно-сосудистых заболеваний к активному долголетию». – 2025. – С. 131.
8. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023622190 Российская Федерация. Клинико-анамнестическая и инструментальная характеристика пациентов с ОКСбпST за период 2015–2022: № 2023621882: заявл. 23.06.2023: опубл. 03.07.2023 / Рябов В.В., **Несова А.К.**; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

вч-сТн – сердечный тропонин I, определенный высокочувствительным методом
ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия
ДИ – доверительный интервал
иКАГ – инвазивная коронароангиография
ИМ – инфаркт миокарда
ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
ИСКА – инфаркт-связанная коронарная артерия
ККТ – комбинированная конечная точка
КТ – конечная точка
КШ – коронарное шунтирование
МП – многососудистое поражение
НС – нестабильная стенокардия
ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОШ – отношение шансов
ПИМ – продолжающаяся ишемия миокарда
ПРЛ – парадокс «риск-лечение»
РКИ – рандомизированные клинические исследования
РСЦ – региональный сосудистый центр
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СН – сердечная недостаточность
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ – электрокардиограмма
PSM – propensity score matching
QTс – скорректированный интервал QT электрокардиограммы

Научное издание

Несова Анастасия Константиновна

Парадокс «риск-лечение» острого коронарного синдрома
без подъема сегмента ST на основе реальных данных

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 29.09.2025 г. Формат 60×90/16.

Усл. печ. л. 1,37. Уч.-изд. л. 1,0.

Тираж 100 экз.
