

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**НЕДБАЕВА
ДАРЬЯ НИКОЛАЕВНА**

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО
СИНДРОМА БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ**

3.1.20. Кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Кухарчик Галина Александровна
доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург – 2026

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Клиническое течение и прогноз острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST	12
1.2 Стратификация риска повторных коронарных событий при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST	13
1.2.1 Прогностическая значимость традиционных факторов сердечно-сосудистого риска..	13
1.2.2 Остаточный риск сердечно-сосудистых осложнений.....	13
1.3 Ангиографические детерминанты отдаленного прогноза у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST	16
1.3.1 Прогностическая значимость ангиографических факторов в стратификации риска....	16
1.3.2 Оптимизация тактики реваскуляризации у пациентов с многососудистым поражением: определение объема и сроков вмешательства	17
1.4 Психосоциальные факторы как независимые предикторы неблагоприятного прогноза острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST	19
1.4.1 Депрессия при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST	19
1.4.2 Тревожные расстройства при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST	20
1.4.3 Механизмы влияния психологических факторов на течение острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST	20
1.5 Современные направления прогнозирования течения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST	22
1.5.1 Роль шкалы GRACE в стратификации риска осложнений острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST	22
1.5.2 Сравнительный анализ прогностических моделей в оценке риска неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST	23
1.5.3 Персонализированный подход к стратификации риска: фенотипирование пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	29
2.1 Дизайн ретроспективного одноцентрового когортного исследования	29
2.2 Дизайн проспективного одноцентрового когортного исследования.....	30
2.3 Методы обследования пациентов	31
2.3.1 Инструментальные методы обследования.....	32
2.3.2 Лабораторные методы обследования	33
2.3.3 Оценка психологического статуса пациентов	33
2.4 Статистический анализ.....	35
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36

3.1 Ретроспективное одноцентровое когортное исследование.....	36
3.1.1 Формирование базы данных для статистического анализа	36
3.1.2 Характеристика пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, включенных в ретроспективный этап исследования.....	37
3.1.3 Анализ предикторов госпитальной летальности у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST	38
3.1.4 Прогностические модели госпитальной летальности пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST на основе методов машинного обучения.....	41
3.2 Проспективное одноцентровое когортное исследование.....	45
3.2.1 Клиническая характеристика пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST.....	45
3.2.2 Роль ангиографических факторов в стратификации риска и определении сроков реваскуляризации при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST	53
3.2.3 Структура психологического статуса и его влияние на клиническое течение острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST	58
3.2.4 Фенотипы пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST	66
3.2.5 Клинические примеры.....	71
Клинический случай 1	71
Клинический случай 2	72
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	74
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	88
ВЫВОДЫ	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	90
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	91
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	93

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (ОКСбпST) составляет 60-70% от всех случаев ОКС, являясь одной из ведущих причин госпитализации и смертности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Несмотря на современные подходы к лечению, частота повторных событий в течение года достигает 15% [30, 56].

Стратегия ведения пациентов с ОКСбпST, основанная на унифицированных рекомендациях и шкалах стратификации риска (GRACE, TIMI, HEART), демонстрирует ограниченную эффективность в условиях значительной гетерогенности данной популяции. Ключевым недостатком является ориентация на усреднённый портрет пациента без учета индивидуальных особенностей патофизиологии, возрастных, гендерных различий и коморбидного фона, что приводит к субоптимальной прогностической точности и объясняет недостаточную эффективность терапии у сложных подгрупп [30, 57].

В соответствии с клиническими рекомендациями, коронарная ангиография показана всем пациентам с ОКСбпST, однако в Российской Федерации она выполняется лишь у 44% пациентов, что свидетельствует о существенном разрыве между современными алгоритмами и их практической реализацией. Сложившаяся практика находит отражение в дизайне большинства клинических исследований и данных регистров: отсутствуют работы, в которых инвазивная коронароангиография (КАГ) выполнялась бы всем включенным пациентам с ОКСбпST [30, 58]. Это ограничивает возможность всестороннего анализа, поскольку существующий подход может приводить к систематической ошибке отбора и не позволяет в полной мере установить реальную распространенность и независимую прогностическую значимость ангиографических факторов риска в данной популяции.

Перспективным направлением для улучшения стратификации риска и отдаленного прогноза у пациентов с ОКСбпST является идентификация предикторов, ассоциированных с характером поражения коронарных артерий. Несмотря на известную прогностическую ценность шкалы GRACE, она не учитывает ангиографические данные, значимо влияющие на риск рецидивов ишемии. Особую сложность представляет многососудистое поражение (распространённость до 50%), при котором сохраняется неопределённость в выборе оптимального объёма и сроков реваскуляризации. Продemonстрировано, что одномоментная полная реваскуляризация миокарда в данной когорте не уступает этапной стратегии по частоте основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Однако в реальной клинической практике этапная реваскуляризация остается распространенной. При этом оптимальные сроки ее

выполнения не определены, что обосновывает дальнейшие исследования. Персонализированный подход к ведению пациентов с многососудистым поражением остается предметом дискуссий [16, 25, 37].

ОКСбпST представляет спектр состояний: от нестабильной стенокардии до инфаркта миокарда (ИМ) без подъема ST, где наряду с доминирующим механизмом (прогрессирование атеросклероза) значительную роль играют альтернативные патогенетические пути. Необходим учет особенностей у пациентов пожилого и старческого возраста, которые часто не включаются в крупные клинические исследования, а также коморбидности, когда в основе патогенеза лежит активный иммуновоспалительный процесс, приводящий к более агрессивному течению ишемической болезни сердца (ИБС) [124, 127, 138, 145].

Существенный вклад в остаточный риск вносят неклассические факторы, включая психосоциальный стресс, депрессию и социально-экономические детерминанты. В частности, депрессия является модифицируемым фактором риска, обладающим собственным патогенетическим вкладом в прогрессирование кардиологической патологии. Как депрессия, так и тревожность представляют собой комплексные, многофакторные состояния, и актуальным остается вопрос их структуры, а также сочетания с клиническими проявлениями ОКС. Отдельные сложности представляет соматизация тревожности и депрессии: физические симптомы не всегда связывают с психологическими проблемами, что затрудняет правильную интерпретацию состояния. Одновременно с этим, физические проявления ОКС могут маскировать психологические расстройства, что вызывает сложности в их разделении. Нерешенным остается вопрос, является ли депрессия независимым фактором риска неблагоприятного течения ОКС или маркером тяжести состояния пациента [39, 84, 87].

Остается неопределенной и роль тревожности у пациентов с ОКСбпST. В различных исследованиях выявлены противоречия относительно влияния тревожности на течение ОКС – продемонстрировано как неблагоприятное влияние, так и улучшение прогноза. Вопрос необходимости тестирования для выявления тревожности с учетом этих данных остается открытым [67, 89, 95, 142].

Анализ структуры психологических факторов риска с выделением неблагоприятных параметров, ассоциированных с ухудшением прогноза при ОКСбпST, может помочь выделить группы пациентов, для которых оценка психологического статуса наиболее важна. Однако в текущих клинических рекомендациях оценка психологического статуса не регламентирована в качестве обязательного компонента диагностики. Отсутствие стандартизированных протоколов и временных рамок для скрининга депрессии при ОКС ограничивает возможности комплексного управления остаточным риском у данной категории больных [5, 30, 86].

В исследованиях, посвященных прогнозу ОКСбпST, подчеркивается значимость отдельных факторов риска, преимущественно возраста, артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД) и дислипидемии. Традиционные методы прогнозирования заключаются в учете лишь небольшого числа параметров, преимущественно известных факторов риска и стандартных клинических проявлений. В то же время, сердечно-сосудистые события имеют различные детерминанты, в связи с чем учёт факторов риска изолированно друг от друга может привести к недооценке риска. Таким образом, перспективными для дальнейших исследований являются комплексные подходы, поскольку суммарный эффект факторов риска может быть экспоненциальным, а не аддитивным [37, 49, 90]. Новым подходом к работе с гетерогенными популяциями пациентов является применение методов машинного обучения, в том числе позволяющих решать задачи кластеризации и фенотипирования. Это позволяет рассматривать полный спектр клинических, биохимических и ангиографических и психосоциальных особенностей, выявляя скрытые закономерности и подгруппы, которые недоступны при использовании стандартных методов [49, 76, 113, 124, 150, 152].

Стратификация риска традиционно составляет основу для выбора оптимальной тактики ведения и персонализации лечения пациентов с ОКСбпST. Несмотря на наличие общепринятых принципов и алгоритмов, когорта таких пациентов, особенно не отвечающих критериям очень высокого риска, остается клинически гетерогенной. При этом спектр подходов, позволяющих индивидуализировать лечение, и в отношении реваскуляризации, и в отношении медикаментозной терапии, расширяется. Вместе с тем, повышение доступности, безопасность и информативность инвазивной диагностики в повседневной практике смещают акцент с выбора первоначальной стратегии к выбору оптимального сценария полной реваскуляризации на основе комплекса клинических характеристик, включая известную анатомию коронарного русла. Соответственно, необходимы инструменты стратификации рисков у пациентов с известными данными коронарографии. Для оптимизации ведения пациентов с ОКСбпST актуальна разработка патогенетически-ориентированного подхода. Данная стратегия должна интегрировать как стратификацию риска по стандартным шкалам и инвазивную диагностику, так и углубленное фенотипирование с учетом возрастных особенностей, структуры коморбидности, сложности коронарной анатомии и вклада неклассических факторов, таких как психосоциальный статус. Это позволит перейти от унифицированных алгоритмов к персонализированной терапии, направленной на ключевые механизмы прогрессирования заболевания у конкретного пациента.

Цель исследования

Определить клинико-патогенетические варианты течения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST и их ассоциацию с прогнозом.

Задачи исследования

1. В ретроспективном исследовании пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST определить факторы, ассоциированные с госпитальной летальностью.
2. В проспективном исследовании у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST оценить ангиографические параметры, объем и сроки реваскуляризации миокарда и их влияние на отдаленный прогноз.
3. Определить частоту и прогностическую значимость тревожности и депрессии у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST.
4. Методом кластерного анализа выделить фенотипы пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, характеризующиеся сочетаниями клинических, лабораторных и инструментальных признаков.

Научная новизна

Выявлено, что дополнение шкалы GRACE ангиографическими параметрами, показателями фракции выброса левого желудочка и данными о коморбидной патологии повышает ее прогностическую значимость в оценке риска госпитальной летальности у пациентов с ОКСбпST.

Установлено, что многососудистое поражение коронарных артерий ассоциировано с повторными коронарными событиями и сердечно-сосудистой смертью в течение года – ОР 2,1 (95% ДИ 1,1; 4,2). Показано, что невыполнение полной реваскуляризации у пациентов с ОКСбпST и многососудистым поражением коронарных артерий в первые 4 месяца после ОКСбпST ассоциировано с риском повторных коронарных событий и сердечно-сосудистой смерти в течение года.

Продemonстрировано, что тяжёлая степень депрессии при выписке из стационара (20 и более баллов по шкале депрессии Бека) ассоциирована с неблагоприятным исходом в течение

года и со снижением психологического и физического компонента качества жизни. Выявлено, что наибольший вклад в развитие повторных коронарных событий и сердечно-сосудистой смерти в течение года после выписки вносят высокие значения соматического компонента депрессии. Высокий уровень тревожности (как ситуационной, так и личностной) ассоциирован со снижением психологического компонента качества жизни.

Определены фенотипы пациентов с наиболее высоким риском повторных коронарных событий и сердечно-сосудистой смерти в течение года: фенотип пожилых пациентов с коморбидной патологией и неклассическими факторами риска и фенотип сложного поражения коронарных артерий.

Теоретическая и практическая значимость

На основании ретроспективного анализа анамнестических, клинических, лабораторно-инструментальных и ангиографических данных пациентов с ОКСбпST определены предикторы госпитальной летальности.

Выявлено, что у пациентов с ОКСбпST и многососудистым поражением коронарных артерий невыполнение полной реваскуляризации в течение 4 месяцев ассоциировано с риском повторных коронарных событий и сердечно-сосудистой смерти в течение года. Полученные данные служат основанием для дальнейших исследований по планированию завершающего этапа реваскуляризации.

Установлено, что тяжелая степень депрессии неблагоприятно влияет на отдаленный прогноз пациентов с ОКСбпST. Высокие уровни тревожности и депрессии ассоциированы со снижением качества жизни. Результаты исследования создают теоретические предпосылки для совершенствования динамического наблюдения за пациентами с ОКСбпST и обосновывают целесообразность раннего скрининга аффективных расстройств у пациентов с ОКСбпST.

Выделение прогностических фенотипов ОКСбпST вносит вклад в понимание патогенетического разнообразия заболевания и механизмов формирования неблагоприятного прогноза. Результаты работы позволяют реализовать персонализированный подход к вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и оптимизировать интенсивность и направленность наблюдения для пациентов высокого сердечно-сосудистого риска.

Методология и методы исследования

В ретроспективном одноцентровом когортном исследовании проведен анализ медицинской документации – электронных медицинских карт пациентов, госпитализированных с диагнозом ОКСбпST. Выявлены основные факторы риска неблагоприятного течения ОКСбпST на основе показателей рутинных клинических исследований и проведено сравнение их прогностической значимости. В проспективное исследование включали пациентов с диагнозом ОКСбпST при поступлении в стационар, наблюдение проводили в течение 12 месяцев. Статистический анализ выполнен с помощью методов описательной статистики, корреляционного и регрессионного анализов, а также методов машинного обучения. Примененные методы отвечают поставленной цели и задачам исследования.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. У пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST основными факторами риска, ассоциированными с госпитальной летальностью, являются возраст, острая сердечная недостаточность (класс Killip III-IV), стеноз ствола левой коронарной артерии, уровни гемоглобина, тропонина I, креатинина сыворотки крови, фракция выброса левого желудочка, фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда в анамнезе.
2. Многососудистое поражение коронарных артерий и тяжелая депрессия (20 и более баллов по шкале депрессии Бека) являются независимыми предикторами повторных коронарных событий и сердечно-сосудистой смерти в течение года у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Отсутствие полной реваскуляризации у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий в течение первых 4 месяцев после острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST увеличивает риск неблагоприятного исхода.
3. Фенотип пожилых пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, коморбидной патологией, неклассическими факторами риска и фенотип сложного поражения коронарных артерий ассоциированы с высоким риском повторных коронарных событий и сердечно-сосудистой смерти в течение года.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Материалы выполненного исследования представлены в виде устных и постерных докладов в рамках международных и национальных конференций и конгрессов: Российский национальный конгресс кардиологов (Москва, 2023; Санкт-Петербург, 2024; Казань, 2025), Форум молодых кардиологов «Движение вверх» (Кемерово, 2023), VI Инновационный Петербургский медицинский форум (Санкт-Петербург, 2023), Алмазовский молодежный медицинский форум (Санкт-Петербург, 2022, 2023, 2024, 2025), Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2023), Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2023), Great Wall International Cardiology Conference (Пекин, 2023, 2024), Всероссийская «Научно-практическая конференция «Сердце Кавказа» (Владикавказ, 2024), Международный форум «Эффективные стратегии в клинике болезней системы кровообращения» (Саратов, 2025), Международная конференция «Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине» (Санкт-Петербург, 2025), Межрегиональная конференция «Актуальные вопросы сердечно-сосудистых заболеваний и реабилитации» (Великий Новгород, 2025). Получено Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2025620721 «Лабораторные показатели у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST» № 2025620302: заявл. 10.02.2025: опубл. 12.02.2025. Зарегистрирована программа для ЭВМ «Программа для определения клинико-патогенетических фенотипов пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025696536 от 18.12.2025).

Внедрение в практику

Практические рекомендации внедрены в учебный процесс кафедры кардиологии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования и в лечебный процесс кардиологического отделения №6 Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор лично осуществлял все этапы планирования и организации исследовательской работы: разработку дизайна исследования, набор и курацию пациентов, включенных в проспективное исследование, проведение психологического тестирования, динамическое наблюдение в отдаленном периоде. Автором самостоятельно выполнены сбор и обработка медицинской информации в проспективном одноцентровом когортном исследовании, формирование базы данных ретроспективного и проспективного этапов исследований. Автор самостоятельно выполнил статистическую обработку и интерпретацию полученных результатов, представил основные результаты исследования на национальных и международных конгрессах. Автору принадлежит ведущая роль в написании и публикации полноразмерных статей по теме диссертации.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликована 21 научная работа, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, включая 1 статью в издании, индексируемом в международной базе цитирования Scopus. Опубликовано 1 статья в журнале, индексируемом в международной базе цитирования Web of Science, и 16 тезисов в российских и зарубежных сборниках материалов научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационное исследование представлено на 107 страницах печатного текста и включает введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, изложение собственных результатов с клиническими примерами, их обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа иллюстрирована 30 таблицами и 17 рисунками. Библиографический список включает 153 литературных источника: 60 отечественных, 93 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Клиническое течение и прогноз острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST

Многочисленные исследования показали, что одновременно с совершенствованием стратегий вторичной профилактики произошел сдвиг от преобладания ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) к увеличению числа случаев ОКСбпST. Причины роста относительной заболеваемости ОКСбпST многофакторны. К ним относится, в том числе, уточнение диагностических критериев и появление высокочувствительных тестов на тропонин [30, 33, 29, 93]. На сегодняшний день ОКСбпST является одной из ведущих причиной госпитализации пациентов в кардиологические стационары. При этом, несмотря на большую частоту развития ранних осложнений в группе ОКСпST, в отдаленном периоде показатели летальности и повторных сердечно-сосудистых событий уравниваются, а по некоторым данным наблюдается их преобладание в группе ОКСбпST даже после неосложненного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Известно, что, несмотря на относительно благоприятное течение ОКСбпST в сравнении с ОКСпST в ранние сроки, среднесрочные и долгосрочные прогнозы менее благоприятны у пациентов группы ОКСбпST, причем подавляющее большинство смертельных случаев (до 95%) фиксируется после завершения стационарного этапа лечения [30, 36, 44, 93].

По данным регистра РЕКОРД-3 (2015 г., 1502 пациента с ОКСбпST) неблагоприятные исходы в стационаре (смерть или новый инфаркт миокарда) регистрировались в 3,7% случаев, при этом в более ранних регистрах (РЕКОРД (2007–2008 г. и РЕКОРД-2 2009–2011 г., суммарно 1485 пациентов с ОКСбпST) – в 5,2% случаев [56, 58]. В регистре РЕГИОН ИМ (2020 - 2023 г., 3253 пациента с ИМбпST, средний балл по шкале GRACE $112,5 \pm 0,6$) госпитальная летальность составила 3% [29]. Частота летальных событий, в течение 12 месяцев после выписки, по данным регистра РЕКОРД-3, в 2 раза выше при ОКСбпST – 10,5% против 4,8% при ОКСпST ($p=0,0012$). Аналогично, летальный исход, ИМ и инсульт в течение года регистрируются чаще при ОКСбпST – 15,4% против 8,4% при ОКСпST ($p=0,0012$) [56].

Таким образом, у пациентов с ОКСбпST, несмотря на современные подходы к лечению, сохраняется в риск повторных событий, часть из которых регистрируется в короткие сроки, включая события на стационарном этапе лечения. В отдаленном периоде частота повторных событий у пациентов с ОКСбпST растет и превышает аналогичные значения для пациентов с ОКСпST, что требует более детального анализа факторов риска и поиска новых предикторов неблагоприятных событий, в том числе у пациентов, характеризующихся низким риском при поступлении в стационар.

1.2 Стратификация риска повторных коронарных событий при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST

1.2.1 Прогностическая значимость традиционных факторов сердечно-сосудистого риска

В прогнозировании течения ОКС используются различные предикторы – как традиционные факторы риска, так и более новые, роль которых предстоит определить. Значимость традиционных предикторов, включающих пожилой возраст, АГ, риск Killip, повышение маркеров некроза миокарда, изменения сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ), дислипидемию и сопутствующую патологию, усугубляющую течение ОКС, описана во многих исследованиях. В том числе – СД 2 типа и хроническая болезнь почек (ХБП) являются неотъемлемой частью большинства прогностических моделей [44, 72, 124, 135].

Группа пациентов с атеротромбозом крайне неоднородна и, как следствие, эти больные имеют сильно различающийся риск повторных событий. Он варьирует от 7% у пациентов, имеющих только факторы риска, за исключением СД, до 25% у лиц с ишемическими событиями в анамнезе и/или мультифокальным атеросклерозом. Примечательно, что пациенты с предшествующими острыми событиями имеют более высокий риск по сравнению с пациентами с хроническими формами ИБС. В то же время, больные с хроническими формами ИБС характеризуются большим риском осложнений по сравнению с теми, у кого присутствуют лишь факторы риска ССЗ [118]. Пациенты с ОКСбпST также представляют собой очень разнородную группу. Они могут иметь различные клинические проявления и результаты диагностических исследований, что затрудняет формирование единого оптимального подхода к их ведению [24, 33, 66].

1.2.2 Остаточный риск сердечно-сосудистых осложнений

Несмотря на заметный прогресс в лечении ОКС, включая распространение и доступность ангиопластики со стентированием коронарных артерий, улучшение фармакологической терапии, у ряда больных спустя месяцы или годы после перенесенного эпизода ОКС возникают повторные сердечно-сосудистые события. В связи с этим рядом исследователей предложено понятие «остаточного риска». Это риск, который сохраняется на фоне назначения оптимальной медикаментозной терапии и применения научно обоснованных стратегий вторичной профилактики [71, 97, 99, 118, 137, 138].

Остаточный сердечно-сосудистый риск ассоциирован с некоторыми клиническими особенностями (СД, предшествующий ОКС, инсульт, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), мультифокальный атеросклероз, тяжесть поражения коронарных артерий, полнота реваскуляризации) и биомаркерами, такими как тропонины, NT-proBNP и С-реактивный белок (СРБ) [2, 89, 118, 137, 146].

Выделяют ряд категорий высокого остаточного риска, основными из которых являются липидный, тромботический и воспалительный. Большинство из них имеют свои биомаркеры и терапевтические мишени. Они представляют собой основные патофизиологические пути, которые не устранены или не остановлены у конкретного пациента [146].

За последние несколько лет была предложена новая модель атеротромбоза, которая предполагает, что ключевую роль в прогрессировании атеросклероза, разрыве атеромы и последующем тромбозе играют иммуновоспалительные процессы [18, 98]. Это подтверждается тем, что около половины пациентов с ИМ имеют нормальный уровень липидов, и примерно 20% пациентов с ИБС не демонстрируют традиционных факторов риска, однако у них регистрируется повышенный уровень маркеров воспаления, что определяется как остаточный воспалительный риск [53, 69, 97, 137].

Остаточный воспалительный риск может влиять на исход заболевания различными путями: долгосрочные исходы у пациентов, перенесших ИМ, зависят как от локальных воспалительных процессов, вызывающих повреждение ткани миокарда, так и от воспалительной активности, влияющей на прогрессирование атеросклеротических бляшек. ОКСбпST представляют собой подгруппу, в которой остаточный воспалительный риск играет особенно важную роль. При ОКСбпST, в отличие от ОКСпST, воспаление нарастает медленнее и, как правило, в меньшей степени. Это может быть связано с тем, что размер инфаркта при ОКСбпST обычно меньше. Помимо присущего инфаркту воспалительного ответа, выполнение ЧКВ может добавить воспалительную нагрузку за счет локального повреждения артерий в результате расширения баллонов и стентов, а также в ответ на дистальные микроэмболы и реперфузию миокарда [103, 107, 151].

Было показано, что у пациентов с нестабильной стенокардией с более высоким исходным уровнем СРБ после ЧКВ наблюдается значительно больший подъем данного биомаркера, чем у пациентов с низкими исходными значениями. Это позволяет предположить, что у некоторых пациентов может быть предшествующее низкоинтенсивное воспаление, которое, в свою очередь, может способствовать более выраженной реакции на последующие стимулы, такие как ишемия миокарда, и развитию более выраженного воспалительного ответа [11, 146].

Таким образом, при ОКС определение уровня СРБ на момент поступления позволяет оценить потенциальные пусковые механизмы атеротромбоза – особенно при ОКСбпST, когда

системная воспалительная активация в меньшей степени влияет на ранние изменения СРБ. Это обеспечивает прогностическую оценку риска повторного атеротромбоза, ассоциированного с воспалительной активностью. В последние годы большое внимание уделяется и другим воспалительным маркерам, таким как интерлейкины (ИЛ) и фактор некроза опухоли- α . Не менее важными маркерами являются гематологические индексы, в том числе отношение моноцитов к лимфоцитам (MLR), отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR), иммуно-воспалительный индекс (SII), индекс системного воспалительного ответа (SIRI). Однако, их прогностическая ценность требует дальнейшего изучения [7, 15, 28, 146].

Тромботический риск определяется как метаболическими факторами риска (в том числе – наличием СД), так и состоянием коронарного русла, в том числе полнотой реваскуляризации. Тромбоциты играют важную роль в прогрессировании атеросклероза и образовании тромбов благодаря своим провоспалительным и протромботическим функциям. Средний объем тромбоцитов (MPV) является показателем размера тромбоцитов и считается определяющим фактором их активности. Крупные тромбоциты имеют больше гранул и более высокую способность к продукции протромботических факторов, таких как тромбоксан A_2 . Предполагается, что повышение MPV при ССЗ происходит вследствие ишемии тканей, потребления тромбоцитов в атеросклеротических бляшках, а также выделения цитокинов ИЛ-3 и ИЛ-6, влияющих на созревание мегакариоцитов [15, 130].

Становится более очевидным, что тромбоциты играют важную роль не только в тромбообразовании и гемостазе, но и в воспалении. Они могут взаимодействовать с иммунными клетками, опосредуя тромбовоспаление при слиянии тромботических и воспалительных путей, что приводит к повреждению тканей и внутрисосудистому тромбозу. При этом рецепторы, опосредующие тромбовоспаление, отличаются от рецепторов гемостаза, что делает их перспективными терапевтическими мишенями. В частности, рецепторы $P2Y_{12}$ на тромбоцитах играют ключевую роль в усилении тромбоцитарной активации, включая агрегацию, дегрануляцию и прокоагулянтные эффекты. Дегрануляция, в свою очередь, опосредует провоспалительные эффекты, включая образование агрегатов тромбоцитов и лейкоцитов через связывание Р-селектина тромбоцитов с PSGL-1 лейкоцитов [82, 128].

Остаточный липидный риск у пациентов с ОКС представляет собой сохраняющийся риск развития сердечно-сосудистых осложнений, несмотря на достижение целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП). Он определяется высоким уровнем триглицеридов, низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛВП), повышенным уровнем липопротеина (а). Было показано, что остаточный липидный риск коррелирует с более тяжелым течением заболевания и большим объемом повреждения миокарда

при ИМ, особенно у больных с сопутствующим СД или метаболическим синдромом. Интенсивная липидснижающая терапия (статины высокой интенсивности, эзетимиб, ингибиторы PCSK9) уменьшает частоту повторных сердечно-сосудистых событий, однако часть пациентов остается в группе высокого остаточного риска, что обуславливает необходимость контроля всех атерогенных фракций [10, 52, 99].

Прогрессирование атеросклероза, являясь ведущим механизмом ОКСбпST, не объясняет всей патофизиологической неоднородности данного состояния, что служит основой для персистенции остаточного риска. Кроме воспалительных и липидных компонентов, значительную роль играет коморбидная патология, генетические факторы и низкая приверженность к терапии. Остаточный тромботический риск чётко не дифференцируется от воспалительного в клинической практике и сложно выделяется инструментальными методами. Важную роль играет и сложность патогенеза ССЗ: конечный риск определяется не только липидными и воспалительными параметрами, но и факторами свертывания крови, степенью фиброза, функцией почек, состоянием микрососудистого русла, психосоциальными факторами. Неклассические факторы риска (психосоциальные и социально-экономические) модулируют индивидуальный профиль риска, оставаясь его значимым компонентом. Таким образом, сохраняется ряд дальнейших направлений в изучении остаточного риска [51, 108, 127].

1.3 Ангиографические детерминанты отдаленного прогноза у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

1.3.1 Прогностическая значимость ангиографических факторов в стратификации риска

Пациенты с ОКСбпST неоднородны по ангиографическим данным. В отличие от ОКСпST, субстратом ишемии является пристеночный тромб, не полностью окклюзирующий коронарную артерию, при этом кровоток частично сохранён. Нередко выявляется поражение нескольких артерий. В этом случае, правильное определение инфаркт-связанной артерии и своевременное выполнение ЧКВ играют ведущую роль в лечении ишемии миокарда. Тем не менее, не всегда удается выявить инфаркт-связанную артерию при ОКСбпST. Многососудистое вмешательство позволяет одновременно восстановить кровоснабжение всех поражённых сосудов, однако часто сопровождается осложнениями непосредственно во время процедуры [25, 119].

Помимо этого, важно учитывать и другие особенности поражения, которые позволяют точнее стратифицировать риск и выбрать оптимальный метод реваскуляризации. Особую актуальность в этом контексте приобретает оценка сложного поражения коронарных артерий –

комплекса ангиографических признаков, ассоциированных с повышенным риском осложнений, влияющих на техническую сложность вмешательства и долгосрочный прогноз. Наиболее информативные ангиографические параметры для оценки риска осложнений и определения сложности поражения включают следующие ключевые показатели: степень стенозирования, его протяженность (длинные и диффузные стенозы связаны с более тяжелым течением заболевания), локализацию (стенозы в проксимальных и крупных артериях имеют более высокую клиническую значимость), морфологию (наличие эрозий или сложных бляшек), сопутствующие аномалии сосудов (аневризмы, сосудистые мальформации, окклюзии). Интегральная оценка этих параметров, определяющая сложное поражение коронарных артерий, является критически важной для персонализированного выбора стратегии реваскуляризации [26, 37, 41, 47].

Вместе с тем, доля выполнения КАГ при ОКСбпСТ варьирует от 50% до 80%. Разброс показателя может отражать региональные или организационные различия в доступности или выборе тактики лечения. Более высокие показатели (70-80%) отмечаются в крупных регистрах и специализированных центрах. При этом у пациентов, которым проведена КАГ и последующая реваскуляризация миокарда, регистрируется значительно более низкая смертность по сравнению с пациентами, у которых был выбран неинвазивный подход. Таким образом, ангиографические факторы во многом определяют прогноз пациента, однако эти параметры не учтены у больных, которым КАГ не выполнена. На сегодняшний день в отечественной литературе отсутствуют работы, в которых инвазивная КАГ выполнялась бы всем включенным пациентам с ОКСбпСТ. Это ограничивает возможность всестороннего анализа, поскольку существующий подход может приводить к систематической ошибке отбора и не позволяет в полной мере установить реальную распространенность и независимую прогностическую значимость ангиографических факторов риска в данной популяции [16, 25, 44].

1.3.2 Оптимизация тактики реваскуляризации у пациентов с многососудистым поражением: определение объема и сроков вмешательства

Оптимальные сроки реваскуляризации при ОКСбпСТ не имеют единого строгого консенсуса, однако современные рекомендации и исследования свидетельствуют о преимуществах ранней реваскуляризации – преимущественно в течение первых 24–72 часов. Это позволяет купировать продолжающуюся ишемию, и снижает риски осложнений, особенно при ОКСбпСТ высокого риска [25, 27, 149].

Исследования показывают, что у большинства больных с ОКСбпСТ выявляется множественное двух- или трехсосудистое поражение коронарного русла, которое существенно

ухудшает прогноз без адекватного вмешательства. В ситуации многососудистого поражения реваскуляризация может быть одномоментной или поэтапной, однако на сегодняшний день метаанализы не выявляют явных преимуществ ни одной из стратегий, и сроки этапной реваскуляризации также не определены [25, 64, 119, 139]. Выбор оптимальной стратегии у пациентов с ОКСбпST и многососудистым поражением остается предметом активных дискуссий. Несмотря на то, что текущие рекомендации отдают предпочтение полной реваскуляризации, методологический подход – одномоментное или этапное стентирование – не унифицирован [30]. Современные исследования, в том числе OPTION-STEMI, BIOVASC не демонстрируют статистически значимого превосходства ни одной из стратегий по жесткой комбинированной конечной точке (сердечно-сосудистая смертность и повторный инфаркт миокарда). Однако появляются данные, указывающие на потенциальные дальнейшие направления исследований [100, 101]. Так, в исследовании OPTION-STEMI лишь у стабильных пациентов (Killip I) не было выявлено различий в эффективности между немедленной и поэтапной реваскуляризацией (ОР 0,84, 95% ДИ 0,50–1,41), в то время как у пациентов с острой сердечной недостаточностью немедленная полная реваскуляризация была ассоциирована с повышенным риском неблагоприятных исходов (ОР 1,79, 95% ДИ 1,05–3,05). В этой подгруппе в группе немедленного вмешательства было зарегистрировано 23% событий против 13% в группе поэтапного [100]. Таким образом, при ОКС одним из ключевых факторов для принятия решения может стать клиническая картина и тяжесть состояния пациента.

Если выбрана стратегия этапной реваскуляризации, ключевым становится вопрос сроков. Актуален поиск физиологического окна для выполнения второго этапа: рассматривается концепция выполнения второго этапа после стабилизации пациента и купирования острой воспалительной реакции, но до наступления неблагоприятного ремоделирования миокарда и развития осложнений. В то время как для ОКСпST эти сроки составляют 45 дней, при ОКСбпST с многососудистым поражением коронарных артерий данные неоднозначны, сроки реваскуляризации индивидуальны и зависят от технических возможностей, анатомической протяженности поражения коронарного русла и клинического состояния пациента [30, 31].

Таким образом, ангиографическое исследование при ОКСбпST дополняет клиническую и инструментальную диагностику, поскольку ЭКГ и биохимические маркеры не всегда позволяют детально оценить степень тяжести заболевания, особенно в случаях сложной клинической картины и дифференцированной диагностики. Современный взгляд на проблему смещается от дихотомии одномоментного и поэтапного стентирования к персонализированному алгоритму, учитывающему гемодинамическую стабильность пациента, объем жизнеспособного миокарда, сложность вмешательства и состояние микроваскулярного русла. Результаты крупных исследований могут отражать не отсутствие различий, а нивелирование разнонаправленных

эффектов у гетерогенных групп пациентов, требующих дифференцированного подхода [100, 101]. В связи с этим, актуален комплексный анализ как клинических, так и ангиографических факторов риска в данной когорте пациентов.

1.4 Психосоциальные факторы как независимые предикторы неблагоприятного прогноза острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST

В последние годы все чаще признается важность учета психологического состояния пациентов наряду с традиционными факторами риска [4, 96, 134]. Психосоциальные факторы – это ряд психических и поведенческих характеристик, а также социальных факторов, которые могут способствовать риску возникновения или более тяжелого течения сердечно-сосудистой патологии. Данные состояния также нередко затрудняют диагностику и лечение ССЗ. В ряде исследований описана двунаправленная связь между депрессией и кардиологической патологией. Отмечается также, что депрессия увеличивает вероятность негативных исходов как среди людей без сердечно-сосудистых патологий, так и среди пациентов с заболеваниями сердца (при учете влияния прочих факторов риска) [86, 87, 92].

Крупное международное исследование INTERHEART, проведённое в 52 странах по методологии «случай-контроль», выявило, что приступ гнева либо сильное эмоциональное переживание перед началом проявления признаков инфаркта увеличивают шансы возникновения острого инфаркта миокарда в 2,4 раза (99% ДИ 2,1-2,9), независимо от наличия в анамнезе ССЗ и факторов риска, лекарственной терапии, географического региона, времени суток или дня начала инфаркта [129]. Другие исследования показали, что стресс, вызванный подтверждением онкологического диагноза, может иметь серьезные последствия. В когортном исследовании, включавшем более 6 миллионов пациентов, относительный риск (ОР) сердечно-сосудистой смерти после диагностики онкологического заболевания составил 5,6 (95% ДИ 5,2-5,9) в течение первой недели и 3,3 (95% ДИ 3,1-3,4) в течение первых 4 недель [108].

1.4.1 Депрессия при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST

По данным различных исследований, частота депрессивных расстройств у пациентов с ИБС варьирует от 20% (в исследовании КОМЕТА) до 57% (в исследовании КОМПАС). При этом чаще она встречалась у пациентов, перенесших ИМ или операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ) [33, 35]. Депрессия ассоциирована с неблагоприятным течением ОКС:

уровень смертности среди пациентов, перенёсших ОКС и страдающих депрессией, превышает аналогичный показатель у больных без депрессивных расстройств в 3–6 раз [87, 92].

Мета-анализ (4555 пациентов с ИБС после ЧКВ) показал, что депрессия выступает самостоятельным фактором риска повторного развития сердечно-сосудистых осложнений (ОР: 2,10, 95% ДИ 1,59 - 2,77, $p < 0,001$) и смертности от всех причин (ОР: 1,76, 95% ДИ: 1,45 - 2,13, $p < 0,001$). Депрессия была связана с увеличением частоты повторных событий в 2,1 раза и с увеличением смертности от всех причин – в 1,8 раза [87].

Пациенты с депрессией, которая была диагностирована и пролечена во время госпитализации в связи с ИМ или при выписке, имели такую же выживаемость в течение 1 года, как и пациенты без депрессии. Эти данные подчеркивают необходимость своевременного определения и коррекции психологического статуса пациентов [19].

1.4.2 Тревожные расстройства при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST

Распространенность тревоги может достигать 70-80% у пациентов с ОКС (и 25-32% при хронической ИБС). Личностная тревожность широко распространена среди популяций людей во всем мире. Она включает в себя когнитивные, нейрофизиологические, эмоциональные и поведенческие аспекты. Тревога рассматривается как адаптивная реакция до тех пор, пока её уровень способствует приспособлению к ситуации и имеет мобилизующее действие. Однако при достижении слишком высокого уровня тревога дезорганизует поведение и не способствует адаптации. Любые формы тревожных проявлений связаны с повышением вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений [21, 83, 95, 142].

Результаты мета-анализа 17 исследований с участием 39 038 пациентов с ОКС показали, что у пациентов с ОКС и высокой тревожностью на 21% выше риск смертности и на 47% выше риск повторных сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами без тревожности [67].

1.4.3 Механизмы влияния психологических факторов на течение острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST

Потенциальные механизмы, лежащие в основе связи между депрессией, тревожностью и неблагоприятными исходами после ЧКВ до конца не изучены. Тем не менее, согласно данным ранее проведенных исследований, этому способствуют многие причины. Прежде всего, депрессия способствует недостаточному контролю над факторами риска, такими как табакокурение, повышенное артериальное давление (АД) и СД, каждый из которых негативно

влияет на прогноз заболевания. Кроме того, пациенты с депрессией, как правило, хуже соблюдают режим приема препаратов, в том числе антитромботических и статинов [87]. Эти препараты – краеугольный камень в профилактике неблагоприятных событий, включая ранний тромбоз стента и рестеноз, которые являются основными причинами неблагоприятных сосудистых событий после ЧКВ [30, 31].

Хроническая дисрегуляция вегетативной функции, характеризующаяся дисбалансом между симпатической и парасимпатической системами, считается ключевым механизмом, связывающим депрессию с риском ИБС и неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами. Такая дисрегуляция обусловлена рядом нейробиологических и эндокринных изменений (нарушение синтеза или активности норадреналина, дофамина или серотонина, повышение уровня циркулирующего кортизола). Некоторые из этих изменений могут влиять на иммунную систему, приводя к избыточной секреции цитокинов. Современные исследования предполагают, что депрессивные расстройства ассоциированы не только с маркерами воспаления, но и с гиперагрегацией тромбоцитов. Эти взаимосвязанные патофизиологические механизмы могут отягощать клиническое течение ОКСбпST, повышая риск повторных коронарных событий и сердечно-сосудистой смертности [88, 108].

Существует гипотеза, что уменьшение кровоснабжения, обусловленное ухудшением кровотока в мелких сосудах головного мозга, включая случаи гиперкоагуляции, способно приводить к морфологическим и функциональным изменениям, что впоследствии отражается на работе мозга и эмоциональном состоянии человека [147]. Все это подтверждает необходимость интеграции оценки психологического статуса в алгоритмы ведения кардиологических пациентов [19, 94].

Таким образом, депрессия является модифицируемым фактором риска, обладающим собственным патогенетическим вкладом в прогрессирование кардиологической патологии. Однако в текущих клинических рекомендациях оценка психологического статуса не регламентирована в качестве обязательного компонента диагностики. Существенным вопросом, требующим методологического решения, остается определение не только унифицированных протоколов скрининга, но и оптимальных временных рамок для его проведения – в остром периоде во время госпитализации или на последующих этапах амбулаторного наблюдения. Данная неопределенность ограничивает формирование целостной стратегии ведения пациентов, препятствуя максимальной реализации принципов управления остаточным риском и персонализации вторичной профилактики.

1.5 Современные направления прогнозирования течения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST

1.5.1 Роль шкалы GRACE в стратификации риска осложнений острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST

Оценка риска по шкале GRACE в значительной степени зависит от возраста пациента. Высокий риск (сумма баллов >140) имеют пожилые пациенты и больные с высоким уровнем креатинина в крови. Даже при отсутствии признаков острой ишемии миокарда, эта категория с большей вероятностью будет отнесена к группе высокого риска. Наличие острой сердечной недостаточности также является определяющим фактором для получения высокого суммарного балла по шкале GRACE [25, 117]. Эффективность шкалы GRACE, применяемой согласно актуальным рекомендациям, может варьировать в современных популяциях пациентов с ОКС в связи с изменением их демографических характеристик по сравнению с исходными когортами исследований. Два более ранних исследования, на которых преимущественно базируются рекомендации по использованию этой шкалы, имели значительно отличающийся от современной популяции демографический профиль пациентов [90, 148].

В когорту пациентов шкалы GRACE (1999-2001 гг.) включено 11398 больных ОКС, из них 35% – ОКСпST. Конечная точка – летальный исход в течение 6 месяцев. С-индекс составил 0,83 при внутренней валидации, 0,84 при валидации на данных исследования GRACE (после 2001 года), и 0,79 при внешней валидации в исследовании GUSTO IIb. Важно также подчеркнуть существенные отличия в тактике ведения пациентов: лишь 15% пациентов из когорты шкалы GRACE была выполнена реперфузия, тогда как в настоящее время своевременная реперфузия является основным методом лечения ОКС [132]. В более поздних исследованиях частота выполнения коронарографии у пациентов с ОКСбпST увеличивается: в регистрах РЕКОРД (2007-2008 гг.) и РЕКОРД 2 (2009-2011 гг.) она составила 30%, в регистре РЕКОРД 3 (2015 год) – 48% [56, 58]. В еще более позднем регистре РЕГИОН ИМ (2020 - 2023 г.) КАГ была выполнена 84% пациентов. Однако, стоит отметить и различия в критериях включения – РЕГИОН ИМ включает только пациентов с ИМбпST, а регистры РЕКОРД – с ИМбпST и нестабильной стенокардией [29, 58].

Тем не менее, шкала GRACE отличается относительной простотой использования и возможностью применения в ранние сроки ОКС, благодаря чему она остается основным инструментом оценки риска [93].

Вместе с тем, для выбора дальнейшей тактики ведения используются дополнительные данные, полученные при дообследовании пациента, и с учетом гетерогенности группы пациентов с ОКСбпST решение принимается индивидуально, на основе клинической оценки. Австралийское исследование AGRIS оценивало влияние планового внедрения GRACE на тактику ведения и исходы клинические результаты у госпитализированных пациентов с ОКС. Стационары были рандомизированы на группу применения шкалы GRACE и группу контроля. В стационарах со стратегией применения шкалы GRACE была внедрена обязательная оценка риска по данной шкале при поступлении, с принятием клинических решений на основании полученных категорий риска. Группа контроля продолжила лечение согласно локальным протоколам, дополнительное обучения и контроль применения шкалы GRACE не проводились. Исследование продемонстрировало, что в группе стационаров с рутинным применением шкалы GRACE не было различий в частоте повторного ИМ и летальных событий в течение 12 месяцев, а также в объеме назначенной лекарственной терапии. Использование шкалы GRACE для стратификации риска влияло только на решение о ранней инвазивной стратегии, но не на другие аспекты лечения [91].

1.5.2 Сравнительный анализ прогностических моделей в оценке риска неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST

Известные факторы риска могут иметь различный относительный вклад в развитие ССЗ, и их оценка может значительно улучшить стратификацию риска. Вместе с тем, данные, выходящие за рамки этих отдельных переменных, могут определять тяжесть заболевания и обуславливать повышение сердечно-сосудистого риска. Описанные выше предикторы в различных комбинациях включаются в прогностические модели. Большинство доступных в современной литературе моделей валидирована на когортах пациентов, включающих как ОКСпST, так и ОКСбпST.

Шкала ABC-ACS (2022 год) на основании регистра PLATO (10713 пациентов с ОКС, ОКСпST – 56%) включает группы предикторов: возраст (A), биомаркеры (B) – GDF-15 и NT-proBNP, и клинические переменные (C) – объем поражения коронарных артерий, предшествующие заболевания сосудов, класс Killip, тип ОКС и ингибитор P2Y12. Особенностью модели является ее меньшая точность в прогнозировании риска комбинированной конечной точки (ККТ), включающей сердечно-сосудистую смерть и ИМ (медиана наблюдения – 16,5 месяцев). С-индекс для прогноза ККТ составил 0,71 и 0,72 в когортах разработки и валидации, в

сравнении с риском сердечно-сосудистой смерти (С-индекс 0,80 и 0,84 в когортах разработки и валидации, соответственно) [73].

Прогностическая модель для пациентов с ИМ на основе современных биомаркеров представлена в исследовании Хамитовой А.Ф. и соавторов [23]. Особенностью данной работы, в сравнении с описанной ранее, является несколько меньшая выборка (180 пациентов), включение пациентов более высокого риска (все пациенты с ИМ, в том числе – ИМпСТ), применение различных стратегий реваскуляризации (тромболитическая терапия (ТЛТ) – 10%, ЧКВ – 73%, сочетание ТЛТ и ЧКВ – 17%). ККТ включает гетерогенную группу состояний: ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), госпитализации по поводу ССЗ и смерть от ССЗ в течение 12 месяцев. Предикторы неблагоприятного исхода в данной модели: низкое АД при поступлении, желудочковая тахикардия, возраст пациента старше 65 лет, СД 2 типа, ОКSpST, АСТ, биомаркеры: NT-proBNP, ST2, пентраксин-3). Предполагается, что за счет сочетания традиционных, известных факторов риска с современными биомаркерами удалось достигнуть относительно высоких показателей качества модели: чувствительность 79% и специфичность 87% (AUC 0,73). Однако, в исследование включены только пациенты высокого риска (ИМ – критерий включения) – группа больных, у которых прогностическая ценность данных факторов была неоднократно подтверждена.

Другая многофакторная модель прогноза госпитальной летальности при ИМ была получена в исследовании на основе регистра ОКС (г. Тюмень, 2019-2020 гг.). В данное исследование также были включены только пациенты с ИМ (n=1120, 43% – ИМпСТ, 55% – ИМбпСТ, 2% – неуточненный ИМ) [46]. Предикторами госпитальной летальности являлись: возраст старше 72 лет, модифицированный индекс шока, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), размер асинергии миокарда, КФК МВ, гемоглобин, лейкоциты, скорость клубочковой фильтрации (СКФ). В данной модели получены относительно высокие показатели качества: AUC 0,93, чувствительность 0,85, специфичность 0,85, однако включены лишь пациенты с ИМ, а прогноз учитывает только летальность в стационарном периоде.

Перспективным направлением является разработка прогностических моделей на основе технологий искусственного интеллекта (ИИ). Алгоритмы машинного обучения позволяют выявлять сложные взаимодействия параметров и могут использоваться для определения уникальных подгрупп пациентов в гетерогенной популяции [150]. В здравоохранении ИИ широко используется для клинической диагностики, фенотипирования заболеваний; применяется к высокоразмерным данным, включая визуализацию и геномное секвенирование, и начинает демонстрировать перспективы в стратегиях стратификации риска на основе больших данных, в том числе – данных электронных медицинских карт [61, 150].

Пример исследования с применением ИИ – модель DAMI стратификации риска смертности пациентов с ИМ на основе глубокого обучения. Были использованы данные 22 875 пациентов с ИМ из Корейской рабочей группы по ИМ (KoRMI). Авторы сравнили показатели модели DAMI с другими известными моделями: GRACE, ACTION и TIMI. Модель DAMI предсказывала внутрибольничную летальность и 12-месячную смертность пациентов с ИМ более точно, чем существующие шкалы риска. Кроме этого, модель позволила провести реклассификацию риска: из 3526 пациентов, находившихся в промежуточной группе по шкале GRACE, 1937 были переведены в группу низкого риска [80].

Другим примером применения ИИ является модель PRAISE, полученная на данных 19 826 пациентов с ОКС из регистров BleeMACS и RENAMI, включавших пациентов с нескольких континентов. Для построения модели использовались 25 клинических признаков, оцениваемых при выписке. Полученная модель для прогнозирования риска смерти от всех причин, повторного ИМ и большого кровотечения через 1 год после ОКС обладает высокой прогностической значимостью, в том числе во внешней валидационной когорте [114].

В исследовании Lee et al, включавшем 14183 пациентов с ИМ, были разработаны модели на основе методов ИИ (логистическая регрессия, случайный лес, метод опорных векторов и градиентный бустинг) и проведено сравнение их эффективности в прогнозировании краткосрочной и долгосрочной смертности пациентов с ИМ с результатами традиционных моделей. Подход на основе ИИ повысил эффективность прогнозирования смертности у пациентов с ОКСбпСТ по сравнению с традиционным методом оценки риска [112].

Однако, в представленные модели включена большая доля пациентов высокого риска. Так, модель DAMI и модель из исследования Lee et al включали лишь пациентов с ИМ, а в модели PRAISE пациенты с ОКСпСТ составляют более половины выборки (57%). Еще одной особенностью популяции, включенной в модель PRAISE, стало выполнение ЧКВ со стентированием лишь в 60% случаев [112, 114]. Таким образом, на сегодняшний день в литературе широко представлены модели прогнозирования неблагоприятных исходов, особенно госпитальной летальности, у пациентов с ОКС, однако такие модели включают преимущественно пациентов высокого риска, ограничиваясь группой пациентов с ИМ, или гетерогенные группы, включающие как пациентов с ОКСбпСТ, так и пациентов с ОКСпСТ. Актуальной задачей современной кардиологии остается разработка специализированных стратификационных инструментов для пациентов с ОКСбпСТ низкого риска. Существующие прогностические шкалы демонстрируют ограниченную эффективность в данной популяции, что диктует необходимость разработки новых подходов к оценке индивидуального прогноза.

Несмотря на широкую доступность различных шкал риска при ОКС, прогностические модели для группы пациентов с ОКСбпСТ представлены недостаточно, имеющиеся исследования

проведены на меньших выборках, а модели имеют значительно меньшую чувствительность и специфичность (таблица 1).

Модель для прогнозирования неблагоприятных исходов ОКСбпST с учетом генетической компоненты, полученная в исследовании Шмидт Е.А. и соавт., имеет следующие особенности: среди включенных пациентов с ОКСбпST диагноз ИМ – у 50% больных. ККТ включает широкий спектр состояний: смертность от всех причин, повторные ИМ, ОНМК, госпитализации по поводу прогрессирования стенокардии. Исследование характеризуется длительным периодом наблюдения – 6 лет. Важно отметить, что включенные пациенты имели преимущественно низкий риск по шкале GRACE – 94 балла (95% ДИ: 78; 115) в группе благоприятного исхода, 103 балла (95% ДИ: 87; 122) – при неблагоприятном исходе. КАГ при этом была выполнена в 79% случаев. Для данной модели, в сравнении с описанными ранее, были получены более низкие показатели качества: AUC=0,679; чувствительность – 65%, специфичность – 63%. Это может быть связано с исходными характеристиками включенной группы пациентов и преобладанием низкого риска, а также с гетерогенностью конечной точки – учетом как летальных случаев, так и различных повторных событий [12]. Шкала ACEF оценивает риск госпитальной летальности (не включает повторные события и долгосрочное наблюдение) у пациентов с ОКСбпST. Прогностическая модель имеет более высокий показатель AUC – 0,849 и чувствительность – 92%, специфичность же при этом сохраняется низкой – 59% [81].

Таким образом, на сегодняшний день основным методом стратификации риска у пациентов с ОКСбпST остается шкала GRACE. Однако, пациенты в исследованиях, на которых основана данная шкала [90, 148], значительно отличаются по демографическим характеристикам от таковых в современных исследованиях [25]. С учетом изменившейся популяции – текущие шкалы могут не в полной мере отражать степень риска, что обуславливает необходимость пересмотра подходов к оценке риска. Это подтверждает и снижение класса рекомендации с I до IIa применения шкалы GRACE в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов 2023 года [93].

Существующие системы стратификации риска демонстрируют ограниченную эффективность и в условиях значительной клинической гетерогенности ОКСбпST, поскольку не учитывают индивидуальные характеристики пациентов и не позволяют разрабатывать персонализированные терапевтические стратегии.

Таблица 1 – Прогностические модели острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST

Публикации	Количество пациентов, структура ОКС	Конечные точки, срок наблюдения	Предикторы	AUC, чувствительность и специфичность модели
Возможности прогнозирования развития неблагоприятных исходов в отдаленном периоде у больных после эпизода острого коронарного синдрома с учетом генетической компоненты, Шмидт Е.А. и соавт., 2020 [12].	415 больных с ОКСбпST, из них ИМбпST – 50%	Смертность от всех причин, повторные ИМ, ОНМК, госпитализации по поводу прогрессирования стенокардии в течение 6 лет	ФВ ЛЖ <50 %, мультифокальный атеросклероз, носительство генотипа A / A <i>rs1041981 LTA</i>	AUC – 0,679, чувствительность – 66%, специфичность – 63%
The new classification method in ACEF score is more useful in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation, Saadet Demirtas Inci, 2016-2020 [81].	658 пациентов с ОКСбпST: 74 (11%) нестабильная стенокардия, 584 (89%) ИМбпST	Госпитальная летальность от всех причин	Возраст, креатинин, ФВЛЖ	AUC – 0,849, чувствительность – 92%, специфичность – 59%

1.5.3 Персонализированный подход к стратификации риска: фенотипирование пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

Сердечно-сосудистые осложнения имеют полиэтиологическую природу, в связи с чем изолированный учёт отдельных факторов может привести к недооценке риска. Совместное влияние факторов риска способно оказывать значительно большее воздействие на течение ОКСбпST в связи с тем, что суммарный эффект факторов риска может быть экспоненциальным, а не аддитивным. Интегрированный подход повышает достоверность прогнозирования и позволяет разрабатывать более эффективные программы скрининга и профилактики. Выявление редких сочетаний факторов риска позволяет своевременно определять пациентов, выходящих за пределы традиционных классификаций, и формирование персонализированной тактики лечения [77, 150].

Традиционные методы прогнозирования заключаются в учете лишь небольшого числа параметров, преимущественно известных факторов риска и стандартных клинических проявлений. Классические модели плохо справляются с гетерогенностью пациентов, что ведет к ограниченной точности прогнозирования и затрудняет индивидуализацию подходов к лечению и профилактике. Новым подходом к работе с гетерогенными популяциями пациентов является фенотипирование, позволяющее рассматривать полный спектр клинических, биохимических и ангиографических и психосоциальных особенностей, выявляя скрытые закономерности и подгруппы, которые недоступны при использовании стандартных методов. Фенотипирование особенно важно у пациентов пожилого возраста и лиц с различными сопутствующими патологиями, где стандартные шкалы не позволяют адекватно учесть все факторы риска и морфологические особенности коронарных артерий. Такой подход потенциально способен выявлять нестандартные комбинации факторов риска. Представление о фенотипах позволяет улучшить стратификацию риска, на основе чего в дальнейшем возможно персонализировать тактику лечения [49, 50, 76, 124, 150, 152].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование состоит из двух этапов. Ретроспективное одноцентровое когортное исследование включало анализ данных пациентов с ОКСбпST, госпитализированных в стационар в 2017 – 2021 гг. На проспективном этапе выполняли набор пациентов в исследование при поступлении в стационар с диагнозом ОКСбпST, лабораторные исследования во время госпитализации и наблюдение в течение 12 месяцев. Работа по включению и наблюдению за пациентами в проспективном одноцентровом когортном исследовании проведена в период 2022 – 2024 гг.

2.1 Дизайн ретроспективного одноцентрового когортного исследования

В рамках проведенного ретроспективного одноцентрового исследования проанализированы данные 5834 электронных медицинских карт пациентов, госпитализированных в НМИЦ им. В.А. Алмазова с диагнозом ОКС за период с 1 января 2017 года по 31 декабря 2021 года. Критерии включения: диагнозы I20.0, I21 и I22 при отсутствии элевации сегмента ST; наличие в медицинской информационной системе результатов выполненных исследований, в том числе КАГ. Первичная конечная точка (ПКТ) представлена показателем госпитальной летальности пациентов с ОКСбпST. Таким образом, в итоговый набор данных для дальнейшего анализа включена информация из электронных медицинских карт 2348 пациентов, соответствующих вышеописанным критериям (рис. 1).

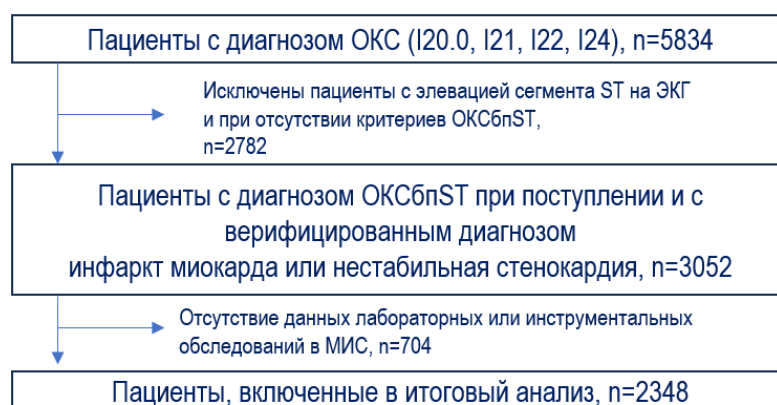


Рисунок 1 – Схема включения пациентов в ретроспективном одноцентровом когортном исследовании

Тактика ведения всех включенных в исследование пациентов определялась лечащим врачом, полученные при обследовании данные внесены в электронную медицинскую карту. Были проанализированы результаты обследования пациента при поступлении в стационар. Массив данных, сформированный для анализа, содержал 62 показателя и включал в себя клинические характеристики (анамнестические данные и особенности течения заболевания), данные стандартных лабораторных и инструментальных исследований (данные клинического и биохимического анализов крови, эхокардиографии и коронароангиографии).

2.2 Дизайн проспективного одноцентрового когортного исследования

В проспективное наблюдательное исследование было включено 302 пациента, госпитализированных в кардиологическое отделение НМИЦ им. В.А. Алмазова с диагнозом ОКСбпST в 2022-2023гг. Диагноз ОКСбпST устанавливали согласно рекомендациям по диагностике и лечению ОКС без стойкого подъема сегмента ST [30]. Критерии включения в исследование: пациенты в возрасте 18 лет и старше; диагноз ОКСбпST при поступлении; выполнение КАГ. Критерии исключения: в исследование не были включены женщины в период беременности и лактации, больные с терминальной стадией соматического заболевания, гемодинамически значимой клапанной патологией, требующей хирургической коррекции, пациенты с не подтвержденным острым коронарным синдромом за период госпитализации. Ближайшие результаты лечения оценивали в период госпитализации, отдаленные – на протяжении 12 месяцев после выписки больного из стационара путем структурированного телефонного опроса. Комбинированная конечная точка включала сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда (ИМ), нестабильную стенокардию. По результатам проведенного обследования 40 пациентов были исключены из исследования (рисунок 2).

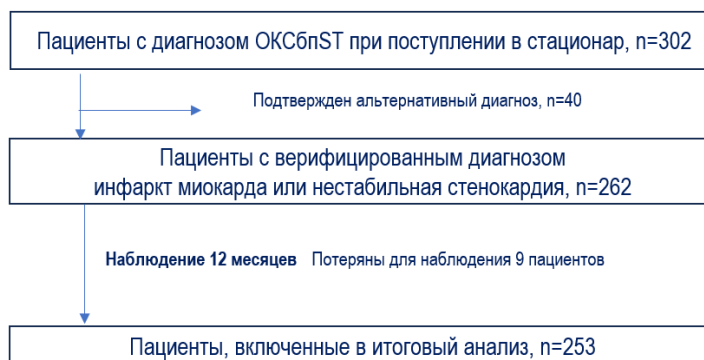


Рисунок 2 – Схема включения пациентов в проспективном одноцентровом когортном исследовании

Таким образом, в итоговый анализ было включено 253 пациента. Из них 74 (29%) с диагнозом инфаркт миокарда, 179 (71%) – нестабильная стенокардия. Средний возраст пациентов составил 64 ± 10 лет. Средний балл по шкале GRACE – 114 ± 24 . Структура сопутствующей патологии и факторов риска представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Структура сопутствующей патологии и факторов риска у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

Показатель	Количество пациентов, n (%)
ИБС в анамнезе	131 (52%)
ИМ в анамнезе	102 (40%)
ОНМК в анамнезе	23 (9%)
АКШ в анамнезе	27 (11%)
Стентирование коронарных артерий в анамнезе	88 (35%)
Артериальная гипертензия	238 (94%)
Избыточный вес (ИМТ 25,0 – 29,9 кг/м ²)	213 (84%)
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	99 (39%)
Сахарный диабет 2 типа	84 (33%)
Курение	132 (52%)
Фибрилляция предсердий	31 (12%)
- Пароксизмальная	21 (8%)
- Персистирующая	1 (1%)
- Постоянная	8 (3%)
Хроническая сердечная недостаточность	113 (45%)
- 1 функциональный класс	16 (6%)
- 2 функциональный класс	84 (33%)
- 3 функциональный класс	12 (5%)
- 4 функциональный класс	1 (1%)
Хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса	15 (6%)
Хроническая болезнь почек	24 (10%)
Хроническая обструктивная болезнь легких	29 (11%)
Бронхиальная астма	8 (3%)
Язвенная болезнь желудка	37 (15%)
Онкологические заболевания	24 (9%)
Хроническая анемия	29 (11%)
Мультифокальный атеросклероз	50 (20%)
Метаболический синдром	47 (19%)

2.3 Методы обследования пациентов

Всем пациентам проводили стандартное клиническое обследование (оценка гемодинамических параметров – артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС) при поступлении, определение риска по шкале GRACE, оценка жалоб и анамнестических данных). У всех пациентов регистрировали антропометрические показатели, включая массу тела,

рост, проводили расчет индекса массы тела (ИМТ). ИМТ рассчитывали по формуле Кетле как отношение веса (кг) к росту (м)². Нормальными значениями ИМТ считали показатели в диапазоне от 18,5 до 24,9 кг/м². Изменения классифицировались как избыточная масса тела при ИМТ от 25 до 29,9 кг/м², ожирение 1 степени при ИМТ от 30 до 34,9 кг/м², ожирение 2 степени при ИМТ от 35 до 39,9 кг/м² и ожирение 3 степени при ИМТ выше 40 кг/м² [126]. Регистрировали наличие сопутствующей патологии: АГ, ХСН, нарушения ритма, хроническая анемия, СД, периферический атеросклероз, хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), бронхиальная астма, ХБП, онкологические заболевания. Коморбидность оценивали с использованием индекса коморбидности Чарлсон [63, 75].

2.3.1 Инструментальные методы обследования

Инструментальное обследование включало регистрацию электрокардиограммы, проведение трансторакальной эхокардиографии и коронароангиографии.

Электрокардиограмму регистрировали в 12 стандартных отведениях при поступлении в стационар. Расшифровку проводили по стандартному протоколу, в том числе оценивали признаки ишемии миокарда.

Всем пациентам при поступлении проведена трансторакальная эхокардиография (Vivid 7, General Electric, США и Sonos 7500, Philips, США). Определяли фракцию выброса левого желудочка по методу дисков (метод Simpson). Проводили оценку конечно-диастолического (КДО ЛЖ) и конечно-систолического объемов левого желудочка (КСО ЛЖ) в В-режиме. Для анализа использовали индексированные показатели: отношение КДО ЛЖ и КСО ЛЖ к площади поверхности тела – иКДО и иКСО. Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) определяли при значении индекса массы миокарда ЛЖ: у женщин более 95 г/м², у мужчин более 115 г/м². Проводили оценку сократительной функции правого и левого желудочка, состояния и функции клапанов сердца [42].

Коронароангиографию (КАГ) выполняли всем включенным в исследование пациентам с использованием ангиографической установки Allura FD20 (Philips, Нидерланды) на 1-3 сутки госпитализации. Сроки КАГ определялись лечащим врачом в соответствии с клиническими рекомендациями. Гемодинамически значимым стенозом считали стеноз не менее 50% для ствола левой коронарной артерии (ЛКА) и не менее 70% для других стенозов в системе крупных эпикардиальных артерий – передняя межжелудочковая артерия (ПМЖА), огибающая артерия (ОА), правая коронарная артерия (ПКА). При наличии показаний выполняли ангиопластику со стентированием коронарных артерий или аортокоронарное шунтирование.

2.3.2 Лабораторные методы обследования

Стандартные гематологические исследования выполняли при поступлении на анализаторе 5-diff (Mindrey BC-6200, Mindrey, КНР). Биохимические показатели (липидограмма, креатинин в сыворотке крови, высокочувствительный С-реактивный белок) определяли на анализаторе Abbott Architect 8000 (Abbott, США). СКФ рассчитывали по уровню креатинина с использованием формулы СКД-EPI. Стадию ХБП определяли согласно международной классификации KDIGO [140]. Уровень маркера острого некроза миокарда (высокочувствительный тропонин) определяли при поступлении и в динамике с помощью анализатора Architect i2000 (тест-система Abbott ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I) и Access2 (тест-система высокочувствительный тропонин I, реагент Access hsTnI).

Рассчитывали следующие гематологические индексы: PLR (отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному числу лимфоцитов), NLR (отношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов), MLR (отношение абсолютного количества моноцитов к абсолютному числу лимфоцитов), SII (иммуно-воспалительный индекс, Systemic immune inflammation Index, произведение концентрации тромбоцитов и соотношения нейтрофилов к лимфоцитам), SIRI (индекс системного воспалительного ответа, Systemic Inflammation Response Index, отношение произведения нейтрофилов и моноцитов к лимфоцитам).

Определение функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) проводили методом импедансной агрегатометрии (CHRONO-LOG 590, импедансный, четырехканальный, CHRONO-LOG Corporation, США) на 3 сутки госпитализации, оценивали следующие показатели: максимальная амплитуда кривой агрегации, Ом; скорость агрегации, Ом/мин; время задержки, сек; площадь под кривой агрегации. В качестве индукторов агрегации использовали АДФ в концентрации 5 и 10 мкмоль/мл и коллаген (2 мкг/мл). Экспрессию рецепторов Р-селектина (CD62P) на поверхности тромбоцитов оценивали на 3 сутки госпитализации на проточном цитометре BD FACSCalibur (BD Biosciences, США) как процент клеток, позитивно-меченых CD62P-PE до и после индукции 20 мкмоль/л АДФ.

2.3.3 Оценка психологического статуса пациентов

Психологический статус оценивали перед выпиской из стационара при помощи интегративного теста тревожности, шкалы депрессии Бека и опросника SF-36 для оценки качества жизни пациента [6, 110, 111].

Шкала депрессии Бека включала как общую оценку выраженности симптомов депрессии, так и 2 субшкалы: когнитивно-аффективные проявления (максимум 39 баллов) и соматические проявления (максимум 24 балла). Полученные результаты расценивали как отсутствие депрессии при общем количестве баллов 0-9, легкую депрессию при 10-15 баллов, умеренную депрессию – 16-19 баллов, тяжелую депрессию – 20 и более баллов.

Значения тревожности считали высокими при 7-9 баллах по интегративному тесту тревожности, средними – 4-6 баллов, низкими – 1-3 балла. В опросник также включены дополнительные шкалы:

1. Эмоциональный дискомфорт (ЭД) – сниженное настроение, напряженность, житация, неудовлетворенность.
2. Астенический компонент тревоги (АСТ) – усталость, вялость, пассивность, утомляемость.
3. Фобический компонент (ФОБ) – хронические страхи, неуверенность в себе.
4. Тревожная оценка перспективы (ОП) – общая озабоченность будущим.
5. Социальные реакции защиты (СЗ) – социальная тревожность, неуверенность в социальных контактах.

При оценке качества жизни в опроснике SF-36 использованы следующие шкалы:

1. Физическое функционирование (Physical Functioning – PF)
2. Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP)
3. Интенсивность боли (Bodily pain – BP)
4. Общее состояние здоровья (General Health – GH)
5. Жизненная активность (Vitality – VT)
6. Социальное функционирование (Social Functioning – SF)
7. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role Emotional – RE)
8. Психическое здоровье (Mental Health – MH)

В каждой из шкал возможный максимум – 100 баллов, что соответствует высокому качеству жизни. По результатам заполнения опросника были получены 2 обобщенные шкалы: SF-36 РН – физический компонент здоровья (PF+RP+BP+GH) и SF-36 МН – психологический компонент здоровья (VT + SF+RE+MH).

Приверженность к лечению оценивали через 12 месяцев с помощью опросника Мориски Грина [123].

2.4 Статистический анализ

При формировании и верификации массивов данных использовали язык структурированных запросов SQL и язык программирования Python (библиотеки Pandas, Re и Os). Статистический анализ проводили с применением пакетов SPSS 21.0 (IBM SPSS Statistics, США) и R Statistical Software (версия 4.3.1; R Foundation for Statistical Computing). Для количественных показателей проверку вида распределения выполняли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы и межквартильного размаха – Me (Q1; Q3). Категориальные показатели представлены частотами и процентами от общего числа наблюдений. При сравнении количественных переменных и нормальном распределении для независимых выборок использовали t-критерий Стьюдента, при сравнении более чем в 2 группах – однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA). Для сравнения непрерывных показателей при распределении, отличном от нормального использованы критерий Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Связь между непрерывными величинами оценена с помощью коэффициентов корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена. Для сравнения качественных показателей использовался метод χ^2 и точный критерий Фишера.

Для построения прогностических моделей использовали методы машинного обучения с учителем – случайный лес и градиентный бустинг с кросс-валидацией методом Stratified K-fold. Для визуализации вклада отдельных показателей использован метод аддитивного объяснения Шепли (Shapley Additive Explanation – SHAP). С целью фенотипирования использовали метод машинного обучения без учителя – кластерный анализ (K-средних, мера расстояния – Евклидово расстояние). Для снижения размерности при визуализации данных применяли метод главных компонент. Анализ выживаемости выполнен путем построения кривых Каплана-Майера. Для оценки влияния факторов на риск неблагоприятных исходов использовали метод регрессионного анализа Кокса. Статистическая значимость признаков и проверка гипотез подтверждалась значением $p\text{-value} < 0,05$. При сравнении более двух групп применяли поправку Бонферрони: $p = 0,05/n$, где n – количество групп.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Ретроспективное одноцентровое когортное исследование

3.1.1 Формирование базы данных для статистического анализа

Проанализированы данные 5834 электронных медицинских карт пациентов, госпитализированных с диагнозом ОКС за период с 1 января 2017 года по 31 декабря 2021 года, из них в соответствии с критериями включения в итоговый анализ вошли данные 2348 медицинских карт. Оценивали особенности течения заболевания, наличие факторов риска и коморбидной патологии, данные лабораторных и инструментальных исследований, в том числе коронароангиографии. Дизайн ретроспективного одноцентрового когортного исследования представлен на рисунке 3.

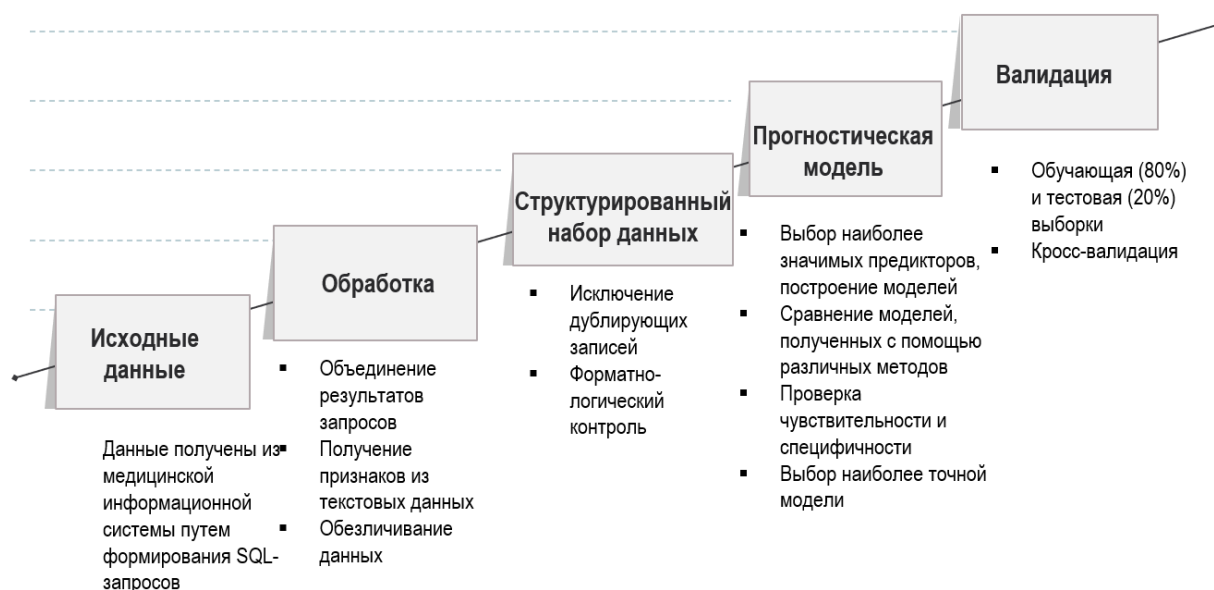


Рисунок 3 – Дизайн ретроспективного одноцентрового когортного исследования

Данные для ретроспективного этапа исследования были получены из базы данных медицинской информационной системы путем формирования SQL-запросов, содержащих информацию о пациенте, диагнозе, выполненных лабораторных и инструментальных исследованиях, результате лечения. Результаты отдельных запросов были объединены для каждого пациента, таким образом сформирована база данных для работы. Проведено обезличивание всех записей, выявление и исключение ошибок и дублирующих признаков, форматно-логический контроль каждого извлечённого признака.

В анализ были включены следующие данные: особенности течения заболевания, наличие факторов риска и коморбидной патологии, данные лабораторных и инструментальных исследований, результаты коронароангиографии и стентирования коронарных артерий. Информация о наличии у пациентов сопутствующих заболеваний представлена в виде категориального признака (наличие/отсутствие), аналогично внесена информация о наличии стенозов в коронарных артериях. Возраст, фракция выброса левого желудочка и данные лабораторных исследований представлены в виде непрерывных переменных. Особенностью медицинской информационной системы является запись данных диагноза, инструментальных обследований и протокола операции в виде неструктурированных текстовых полей. Их этих полей с помощью структурированных запросов были получены отдельные признаки (наличие/отсутствие сопутствующих заболеваний, особенностей поражения коронарного русла), впоследствии вошедшие в итоговый набор данных. На основании данных клинического анализа крови были рассчитаны гематологические индексы: PLR, NLR, MLR, SII, SIRI.

Всего в итоговый анализ было включено 62 показателя, в том числе демографические (пол, возраст), анамнестические (перенесенные ИМ, ОНМК, реваскуляризация миокарда, коморбидная патология), осложнения ОКС (отек легких, кардиогенный шок, нарушения ритма и проводимости, потребовавшие имплантации временного электрокардиостимулятора), результаты инструментального обследования (ЭКГ и эхокардиография), данные клинического и биохимического анализов крови (включая маркеры некроза миокарда), результаты КАГ.

3.1.2 Характеристика пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, включенных в ретроспективный этап исследования

Среди включенных в исследование пациентов 1516 (64%) мужчин, 832 (36%) женщины; 616 (26%) пациентов с диагнозом инфаркт миокарда, 1732 (74%) – нестабильная стенокардия. Конечная точка исследования на ретроспективном этапе представлена показателем госпитальной летальности пациентов с ОКСбпST от всех причин в форме бинарного признака. Всем пациентам в течение госпитализации была выполнена КАГ и назначена оптимальная медикаментозная терапия. Достижение конечной точки среди проанализированных электронных историй болезни зарегистрировано в 172 случаях. Клиническая характеристика пациентов, включенных в ретроспективный этап работы, представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Клиническая характеристика пациентов, включенных в ретроспективный этап исследования

Показатель	Все пациенты (n=2348)
Возраст, лет (M±SD)	64±10
Мужской пол (n, %)	1516 (65%)
Тип ОКС:	
- нестабильная стенокардия (n, %)	1732 (74%)
- ИМбпST (n, %)	616 (26%)
ИМ или ОНМК в анамнезе (n, %)	504 (21%)
Сахарный диабет (n, %)	628 (27%)
Фибрилляция предсердий (n, %)	256 (11%)
Хроническая сердечная недостаточность (n, %)	1156 (49%)
Хроническая болезнь почек (n, %)	282 (12%)
Мультифокальный атеросклероз (n, %)	647 (28%)
Баллы по шкале GRACE, Me (Q1; Q3)	127 (104; 147)

3.1.3 Анализ предикторов госпитальной летальности у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

Проведен анализ взаимосвязи каждого фактора с неблагоприятным исходом (первичная конечная точка – летальность в стационаре). Результаты представлены в таблицах 4-6.

Таблица 4 – Клиническая характеристика пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в зависимости от достижения первичной конечной точки

Показатель	Достигнута первичная конечная точка (n=172)	Не достигнута первичная конечная точка (n=2176)	p
Пол (мужской), n (%)	100 (58%)	1416 (65%)	0,067
Возраст, лет, Me (Q1; Q3)	73 (65; 80)	67 (60; 74)	0,0001
Инфаркт миокарда, n (%)	134 (78%)	482 (22%)	0,0001
Отек легких, n (%)	53 (31%)	45 (2%)	0,0001
Кардиогенный шок, n (%)	46 (27%)	10 (0,4%)	0,0001
Баллы по шкале GRACE, Me (Q1; Q3)	137 (118; 170)	112 (94; 134)	0,006
Сахарный диабет, n (%)	53 (31%)	575 (26%)	0,211
ОНМК, n (%)	34 (20%)	274 (13%)	0,007
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	48 (28%)	195 (8%)	0,0001
Фибрилляция предсердий, n (%)	38 (22%)	218 (9%)	0,0001
Хроническая болезнь почек, n (%)	33 (19%)	249 (10%)	0,003
ХОБЛ, n (%)	26 (15%)	204 (9%)	0,015
Атеросклероз брахиоцефальных артерий, n (%)	40 (23%)	540 (25%)	0,648
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)	10 (6%)	98 (4%)	0,430
ПЭКС, n (%)	7 (4%)	55 (2%)	0,225

Показатель	Достигнута первичная конечная точка (n=172)	Не достигнута первичная конечная точка (n=2176)	P
ВЭКС, n (%)	7 (4%)	11 (0,5%)	0,0001
Депрессия ST на ЭКГ, n (%)	3 (2%)	70 (3%)	0,284
Фракция выброса ЛЖ, %, Ме (Q1; Q3)	47 (35; 57)	58 (51; 63)	0,0001
Гемоглобин, г/л, Ме (Q1; Q3)	126 (108; 141)	138 (126; 148)	0,0001
Эритроциты, 10*12/л, Ме (Q1; Q3)	4,31 (3,82; 4,82)	4,61 (4,25; 4,94)	0,0001
MCV, фл, Ме (Q1; Q3)	88 (85; 92)	88 (85; 91)	0,858
Гематокрит, %	38 (33; 42)	40 (37; 43)	0,0001
МСН, пг, Ме (Q1; Q3)	29 (28; 31)	30 (29; 31)	0,004
МСНС, г/дл, Ме (Q1; Q3)	33,2 (32,3; 34,2)	33,9 (32,9; 34,8)	0,0001
Тромбоциты, 10*9/л, Ме (Q1; Q3)	215 (169; 271)	213 (179; 248)	0,683
PDW, %, Ме (Q1; Q3)	16,9 (15,9; 19,10)	17,3 (15,9; 19,5)	0,293
MPV, фл, Ме (Q1; Q3)	9,15 (8,20; 10,20)	8,70 (8,00; 9,50)	0,0001
PCT, %, Ме (Q1; Q3)	0,20 (0,15; 0,24)	0,18 (0,16; 0,22)	0,011
Лейкоциты, 10*9/л, Ме (Q1; Q3)	11,0 (8,4; 15,0)	7,9 (6,7; 9,5)	0,0001
Нейтрофилы, %, Ме (Q1; Q3)	74 (66; 83)	64 (57; 70)	0,0001
Нейтрофилы, 10*9/л, Ме (Q1; Q3)	8,17 (5, 81; 11,00)	5,04 (3,97; 6,44)	0,0001
Лимфоциты, %, Ме (Q1; Q3)	17 (8; 23)	25 (19; 31)	0,0001
Лимфоциты, 10*9/л, Ме (Q1; Q3)	1,79 (1,14; 2,38)	1,92 (1,53; 2,41)	0,006
Моноциты, %, Ме (Q1; Q3)	6,7 (4,7; 8,5)	7,7 (6,3; 9,0)	0,0001
Моноциты, 10*9/л, Ме (Q1; Q3)	0,70 (0,52; 0,96)	0,61 (0,49; 0,76)	0,0001
Эозинофилы, %, Ме (Q1; Q3)	0,80 (0,30; 1,52)	1,88 (1,10; 2,90)	0,0001
Эозинофилы, 10*9/л, Ме (Q1; Q3)	0,09 (0,03; 0,18)	0,14 (0,09; 0,22)	0,0001
Базофилы, %, Ме (Q1; Q3)	0,68 (0,30; 1,12)	0,60 (0,30; 1,10)	0,825
Базофилы, 10*9/л, Ме (Q1; Q3)	0,07 (0,03; 0,13)	0,05 (0,03; 0,09)	0,001
NLR, Ме (Q1; Q3)	4,28 (2,84; 7,00)	2,56 (1,88; 3,57)	0,0001
PLR, Ме (Q1; Q3)	119 (82; 173)	109 (86; 140)	0,010
LMR, Ме (Q1; Q3)	2,60 (1,50; 4,00)	3,19 (2,44; 4,00)	0,0001
MLR, Ме (Q1; Q3)	0,38 (0,25; 0,66)	0,31 (0,25; 0,41)	0,0001
SII, Ме (Q1; Q3)	1005 (603; 1500)	536 (381; 802)	0,0001
SIRI, Ме (Q1; Q3)	2,77 (1,65; 5,00)	1,56 (1,06; 2,32)	0,0001
Тропонин I, нг/мл, Ме (Q1; Q3)	2,05 (0,39; 2,20)	0,05 (0,01; 0,55)	0,0001
Креатинин, мкмоль/л, Ме (Q1; Q3)	118 (86; 145)	86 (75; 100)	0,0001
Примечание: Первичная конечная точка – госпитальная летальность. ВЭКС – временный электрокардиостимулятор, ЛЖ – левый желудочек, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПЭКС – постоянный электрокардиостимулятор, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ЭКГ – электрокардиограмма, PLR – отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному числу лимфоцитов, NLR – отношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов, MLR – отношение абсолютного количества моноцитов к абсолютному числу лимфоцитов, SII – иммуно-воспалительный индекс, произведение концентрации тромбоцитов и соотношения нейтрофилов к лимфоцитам, SIRI – индекс системного воспалительного ответа, отношение произведения нейтрофилов и моноцитов к лимфоцитам.			

Пациенты, достигшие ПКТ, были старше, в структуре ОКС преобладал инфаркт миокарда, чаще встречалась сопутствующая патология (фибрилляция предсердий (ФП), ХБП, ХОБЛ, а

также инфаркт миокарда в анамнезе). Предикторами неблагоприятного прогноза являлись отек легких или кардиогенный шок и низкая фракция выброса.

У пациентов, достигших ПКТ, отмечены более низкие значения гемоглобина: 126 (108; 141) против 138 (126; 148), $p=0,0001$. Анемия с уровнем гемоглобина менее 100 г/л зарегистрирована у 16% пациентов в данной группе, и у 4% в группе благоприятного течения ОКСбпST (без достижения ПКТ). В однофакторном анализе в группе достижения ПКТ выявлен более высокий уровень воспалительных маркеров, в том числе гематологических индексов (нейтрофильно-лимфоцитарный, тромбоцитарно-лимфоцитарный, моноцитарно-лимфоцитарный индексы, а также иммуно-воспалительный и индекс системного воспалительного ответа).

В таблице 5 отражена ангиографическая характеристика пациентов. В группе неблагоприятного исхода чаще регистрировались стенозы ствола ЛКА и хронические окклюзии коронарных артерий, а также многососудистое поражение коронарных артерий.

Таблица 5 – Сравнение ангиографических характеристик у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в зависимости от достижения первичной конечной точки

Ангиографическая характеристика	Достигнута первичная конечная точка (n=172)	Не достигнута первичная конечная точка (n=2176)	p	ОР (95% ДИ)
Стеноз ствола ЛКА, n (%)	61 (35%)	613 (28%)	0,042	1,4 (1,1; 1,8)
Хроническая окклюзия коронарной артерии, n (%)	114 (66%)	1011 (46%)	0,0001	1,7 (1,2; 2,3)
Наличие стеноза ствола ЛКА или окклюзии, n (%)	138 (80%)	1297 (60%)	0,0001	2,5 (1,8; 3,7)
Бифуркационный стеноз, n (%)	38 (22%)	428 (20%)	0,443	-
Многососудистое поражение, n (%)	72 (42%)	683 (31%)	0,006	1,5 (1,1; 2,0)
Примечание: Первичная конечная точка – госпитальная летальность. ЛКА – левая коронарная артерия, ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.				

Таким образом, по результатам однофакторного анализа был выявлен широкий спектр показателей, ассоциированных с госпитальной летальностью, однако зарегистрирована корреляция между отдельными факторами. Матрица корреляционных связей представлена на рисунке 4. Для дальнейшего включения в прогностическую модель использовали показатели с наибольшей клинической значимостью при отсутствии сильной корреляционной связи для исключения мультиколлинеарности.

По результатам однофакторного анализа между предикторами выявлены основные показатели, ассоциированные с госпитальной летальностью у пациентов с ОКСбпST: возраст >60 лет – ОР 2,4 (95% ДИ 1,6; 3,7), уровень гемоглобина <128 г/л – ОР 2,7 (95% ДИ 2,1; 3,6), креатинин >106 мкмоль/л – ОР 4,6 (95% ДИ 3,5; 6,2), фракция выброса левого желудочка <50% –

ОР 4,2 (95% ДИ 3,2; 5,6), ФП – ОР 2,5 (95% ДИ 1,7; 3,2), ХОБЛ – ОР 1,6 (95% ДИ 1,2; 2,4), ИМ в анамнезе – ОР 3,3 (95% ДИ 2,5; 4,5), ОНМК в анамнезе – ОР 1,6 (95% ДИ 1,1; 2,3), острая сердечная недостаточность (Killip III-IV) – ОР 19,3 (95% ДИ 14,9; 24,9), уровень тропонина >0,11 нг/мл – ОР 6,1 (95% ДИ 4,3; 8,5), MPV > 9,6 фл – ОР 1,9 (95% ДИ 1,4; 2,5), MLR >0,47 – ОР 3,3 (95% ДИ 2,5; 4,4), SII >799 – ОР 4,2 (95% ДИ 3,1; 5,6), стеноз ствола ЛКА – ОР 1,4 (95% ДИ 1,1; 1,8).

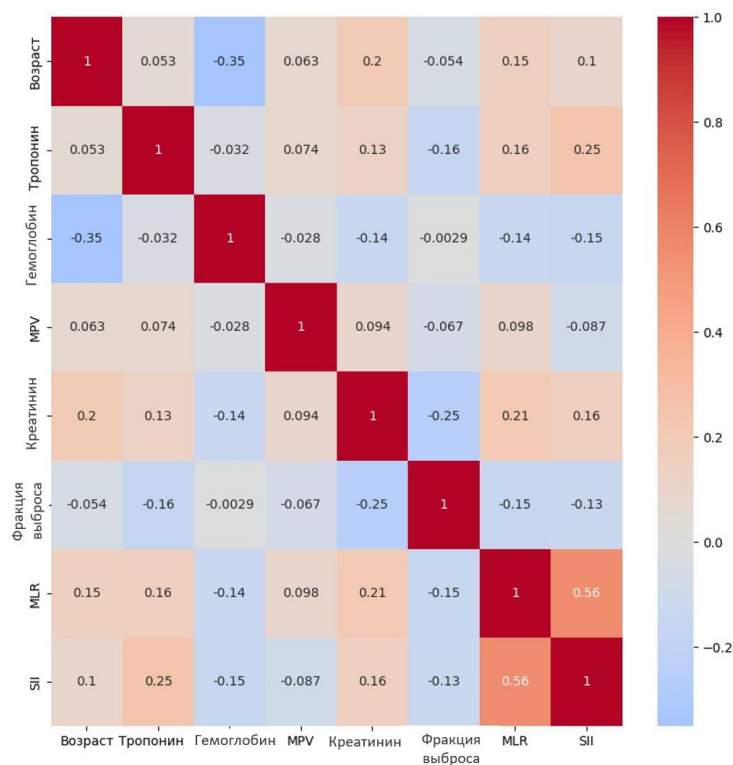


Рисунок 4 – Взаимосвязи между прогностическими факторами у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (корреляционная матрица)

3.1.4 Прогностические модели госпитальной летальности пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST на основе методов машинного обучения

Для построения прогностических моделей проведена обработка данных, включающая их нормализацию. Перед обучением моделей данные были разделены на обучающий и тестовый наборы. В представленном исследовании набор данных несбалансирован по классам (количество пациентов в классах достижения и недостижения ПКТ), в связи с чем применена стратификация (равномерное распределение) классов. Из набора данных удален целевой столбец «госпитальная летальность», по которому в дальнейшем проведено обучение моделей прогнозированию исходов у пациентов с ОКСбпST. После этого данные были разделены на обучающий и тестовый наборы в соотношении 80% обучающий набор и 20% тестовый, с использованием стратификации по

целевому столбцу. Таким образом, в обучающем и тестовом наборах данных одинаковая доля пациентов с неблагоприятным исходом. Для определения оптимальных гиперпараметров и обучения модели с помощью кросс-валидации использовали метод Stratified K-fold: разделение на подмножества с учетом распределения классов. Для кросс-валидации было выполнено разделение исходной выборки на 5 подмножеств. Для оценки качества бинарной классификации (прогнозирование неблагоприятных исходов) были использованы следующие метрики: точность (доля правильно классифицированных экземпляров), чувствительность, специфичность и площадь под ROC-кривой (AUC).

Для прогнозирования госпитальной летальности были последовательно применены два алгоритма машинного обучения. В качестве первой модели использовали метод случайного леса, устойчивый к переобучению, а в качестве второй – градиентный бустинг, известный высокой предсказательной мощностью. Матрицы неточностей, отражающие результаты классификации обеими моделями, представлены на рисунках 5 и 6.

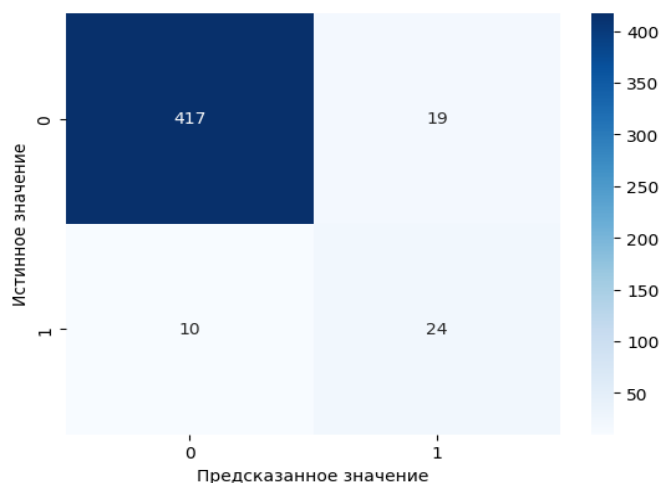


Рисунок 5 – Валидация модели случайного леса для прогнозирования госпитальной летальности

Модель на основе метода случайного леса имеет следующие характеристики: Точность: 0,94, Чувствительность: 0,71, Специфичность: 0,96.

Модель градиентного бустинга имеет следующие характеристики: точность – 0,96; чувствительность – 0,62; специфичность – 0,98. Анализ эффективности модели градиентного бустинга выявил её ограниченную способность к идентификации пациентов с неблагоприятным исходом.

При сравнении полученных прогностических моделей оптимальные показатели, в том числе более высокую чувствительность (0,71), продемонстрировала модель на основе метода случайного леса. Несмотря на то, что модель градиентного бустинга имела несколько более высокую точность, ее чувствительность была ниже, в связи с чем ее нецелесообразно применять

в системе прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов с ОКСбпST. По совокупности данных, для прогнозирования выбрана наиболее сбалансированная модель, построенная с применением метода случайного леса. Выполнен ROC-анализ для полученной модели и для шкалы GRACE, демонстрирующий прогностическую значимость данных моделей для оценки риска госпитальной летальности в исследуемой группе пациентов. Результаты представлены на рисунке 7.

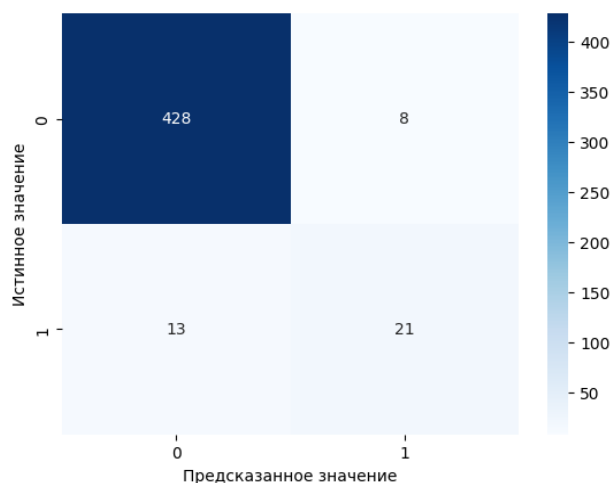


Рисунок 6 – Валидация модели градиентного бустинга для прогнозирования госпитальной летальности

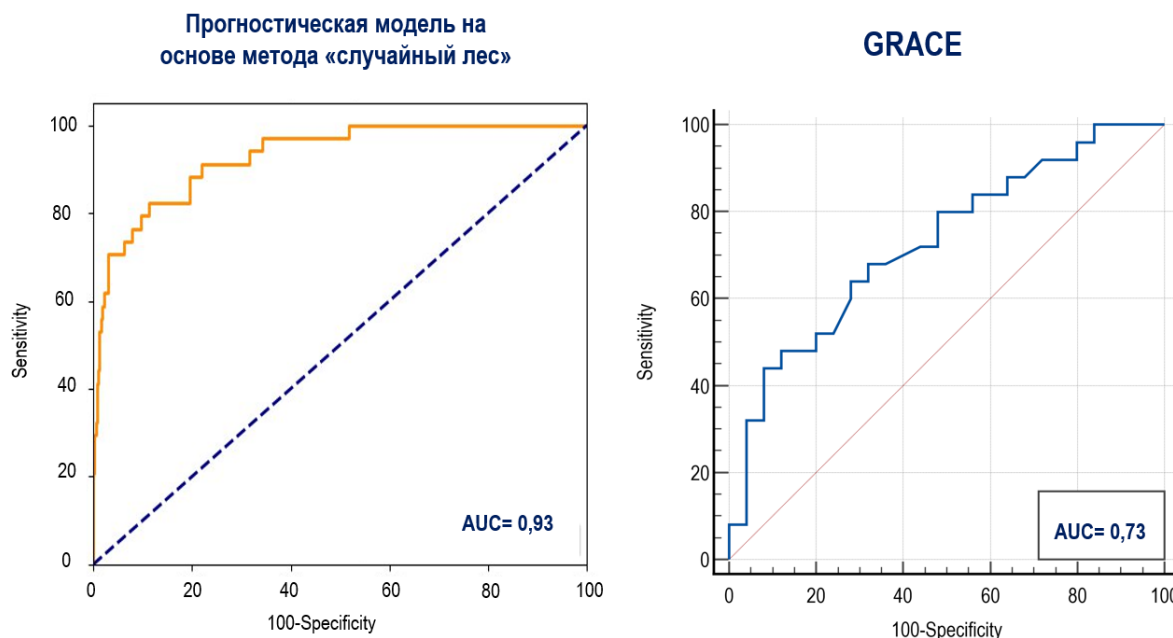


Рисунок 7 – Результаты ROC-анализа прогностической модели на основе метода «случайный лес» и шкалы GRACE для определения риска госпитальной летальности у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, включенных в исследование

По результатам сравнения отмечается более высокая прогностическая значимость у полученной нами модели на основе метода случайного леса: AUC – 0,93, чувствительность – 0,71,

специфичность – 0,96, точность – 0,94, в то время как аналогичные параметры для шкалы GRACE составили: AUC – 0,73 чувствительность – 0,64, специфичность – 0,68, точность – 0,66.

С помощью метода аддитивного объяснения Шепли (Shapley Additive Explanation – SHAP) визуализированы показатели, включенные в прогностическую модель, и их вклад в выходные данные модели (рисунок 8).

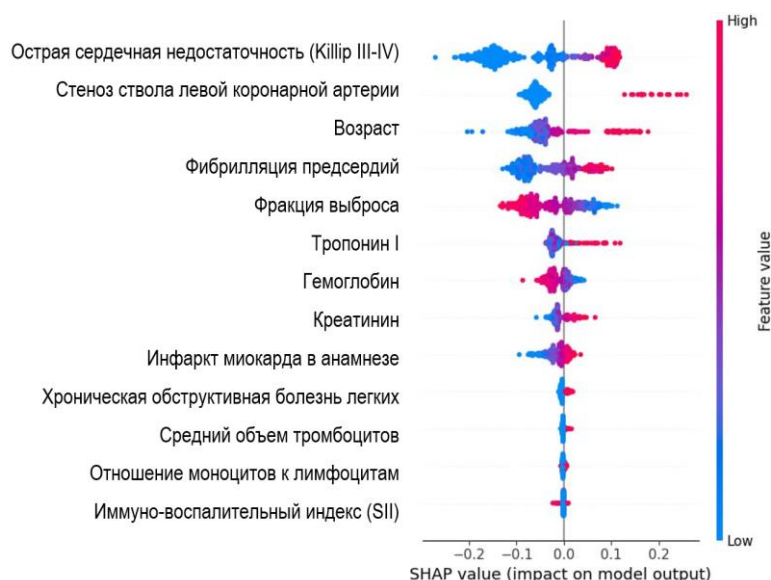


Рисунок 8 – Показатели, имеющие прогностическое значение для госпитальной летальности у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

Таким образом, выявлены основные предикторы госпитальной летальности: возраст, острая сердечная недостаточность (Killip III–IV), стеноз ствола ЛКА, уровень тропонина I и гемоглобина, креатинин сыворотки крови, ФВ ЛЖ, ФП, ИМ в анамнезе. Воспалительные индексы (NLR, MLR, PLR, SII, SIRI) не продемонстрировали дополнительной прогностической значимости в данной когорте в ранние сроки ОКСбпСТ. Выявлено, что дополнение шкалы GRACE ангиографическими данными, фракцией выброса левого желудочка и коморбидной патологией повышает ее прогностическую значимость для оценки риска госпитальной летальности у пациентов с ОКСбпСТ.

Данные реальной клинической практики перспективны для прогнозирования течения ОКСбпСТ благодаря своему широкому охвату различных групп пациентов с разнообразными индивидуальными особенностями и сопутствующими заболеваниями. Применение современных методов машинного обучения позволяет улучшить точность прогнозов. Выполнение анализа с использованием большого объема данных позволяет провести кросс-валидацию и подтвердить полученные результаты.

3.2 Проспективное одноцентровое когортное исследование

3.2.1 Клиническая характеристика пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

В исследование включено 253 пациента с ОКСбпST, из них 169 (67%) мужчин и 84 (33%) женщины; 179 (71%) пациентов с диагнозом нестабильная стенокардия, 74 (29%) – инфаркт миокарда. Средний возраст составил 64 ± 10 лет, средний балл по шкале GRACE – 114 ± 23 . Наиболее частыми факторами риска повторных ишемических событий были: ИБС в анамнезе (52%, $n=131$), АГ (94, $n=238$), избыточный вес (84%, $n=213$) и курение (52%, $n=132$). Среди коморбидной патологии была выявлена высокая частота ХСН (38%, $n=97$), метаболического синдрома (19%, $n=47$) и мультифокального атеросклероза (20, $n=50$).

Тактика ведения больных определялась лечащим врачом и соответствовала действующим клиническим рекомендациям. Все пациенты получали двойную антиагрегантную терапию: ацетилсалициловая кислота (АСК) и клопидогрел – 218 (93%) пациентов, АСК и тикагрелор – 35 (7%) пациентов. Статины также были назначены всем пациентам, в том числе в высокой дозе (40 мг и выше аторвастатина или эквивалентные дозы розувастатина) – 242 (96%) пациентов. Комбинированную гиполипидемическую терапию (статины в сочетании с эзетемибом) получали 10 (4%) пациентов. Основные группы препаратов представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Основные группы препаратов, назначенные пациентам с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

Препарат	Достигнута комбинированная конечная точка ($n=36$)	Не достигнута комбинированная конечная точка ($n=217$)	p
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	35 (97%)	213 (98%)	0,71
Клопидогрел, n (%)	27 (75%)	183 (84%)	0,17
Тикагрелор, n (%)	8 (22%)	27 (12%)	0,12
Статины, n (%)	36 (100%)	217 (100%)	-
Комбинированная гиполипидемическая терапия, n (%)	3 (8%)	7 (3%)	0,15
Блокаторы РААС, n (%)	35 (97%)	215 (99%)	-
Бета-адреноблокаторы, n (%)	36 (100%)	214 (99%)	-
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	16 (44%)	72 (33%)	0,19
Диуретики, n (%)	13 (36%)	55 (25%)	0,18
ПОАК, n (%)	6 (17%)	28 (13%)	0,54
Варфарин, n (%)	1 (3%)	4 (2%)	0,71
Примечание: Комбинированная конечная точка – сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия в течение 12 месяцев. РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ПОАК – пероральные антикоагулянты.			

Анализ приверженности к терапии через 12 месяцев после выписки из стационара проведен у 122 пациентов, из них высокая приверженность (3-4 балла по шкале Мориски Грина) определена у 109 пациентов (89%), низкая приверженность (2 и менее баллов по шкале Мориски-Грина) – 13 (11%). Приверженность к терапии пациентов с ОКСбпСТ в зависимости от исхода (повторные события или сердечно-сосудистая смерть в течение года) представлена в таблице 7.

Продemonстрирован преимущественно высокий уровень приверженности пациентов к назначенной терапии. Взаимосвязи низкой приверженности с неблагоприятным исходом выявлено не было ($p=0,96$).

Таблица 7 – Приверженность к терапии пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в зависимости от достижения комбинированной конечной точки

Категория приверженности	Достигнута комбинированная конечная точка (n=28)	Не достигнута комбинированная конечная точка (n=94)	p
Высокая приверженность, n (%)	25 (89%)	84 (89%)	0,96
Низкая приверженность, n (%)	3 (11%)	10 (11%)	
Примечание: Комбинированная конечная точка – сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия в течение 12 месяцев.			

В течение госпитализации осложнения зарегистрированы у 32 (13%) пациентов. Структура госпитальных осложнений представлена в таблице 8. Летальных исходов за время госпитализации зарегистрировано не было.

Таблица 8 – Структура госпитальных сердечно-сосудистых осложнений

Осложнение	Количество пациентов, n (%)
Пароксизм фибрилляции предсердий	16 (6,3%)
Неустойчивая желудочковая тахикардия	3 (1,1%)
Инфаркт миокарда 4А типа	10 (3,9%)
Диссекция коронарной артерии	2 (0,8%)
Острое нарушение мозгового кровообращения	1 (0,4%)

Достижение комбинированной конечной точки было зарегистрировано у 36 (14%) пациентов (рисунок 9), из них у 13 (5%) развился инфаркт миокарда, у 21 (8%) – нестабильная стенокардия, у 2 (1%) – сердечно-сосудистая смерть. Было зарегистрировано также 3 случая некардиальной смерти.

Проведено сравнение по группам в зависимости от исхода (достижение комбинированной конечной точки (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, сердечно-сосудистая смерть в течение 12 месяцев после выписки из стационара). Группы были сопоставимы по полу, возрасту

и типу ОКСбпST (таблица 9). Среднее значение риска по шкале GRACE при поступлении не превышало 140 в обеих группах, и в то же время был выше при развитии неблагоприятного исхода ($126,06 \pm 27,56$ против $112,30 \pm 22,75$, $p=0,007$). Группы значимо не различались по частоте факторов риска и сопутствующих заболеваний. Медиана индекса коморбидности Чарлсон в группах не различалась – 5,00 (4,00; 7,00) и 5,00 (3,75; 7,00), $p=0,989$.

В соответствии со шкалой GRACE высокий риск летальности в стационаре (>140 баллов, риск $>3\%$) выявлен у 37 (15%) пациентов (рисунок 10). Умеренный (109 – 140 баллов, риск 1-3%) имели 99 (39%) пациентов, низкий (<109 баллов, риск $<1\%$) – 117 (46%).

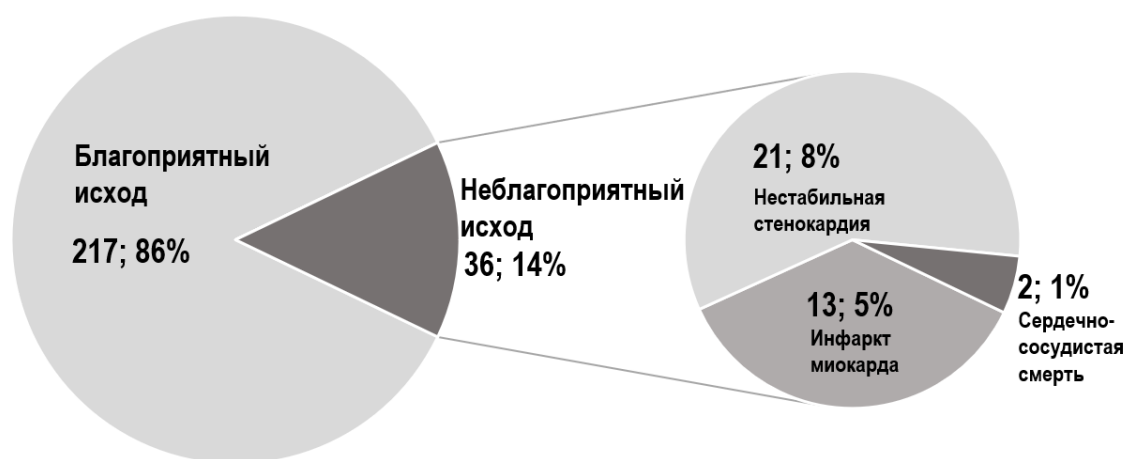


Рисунок 9 – Достижение комбинированной конечной точки (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, сердечно-сосудистая смерть)

Таблица 9 – Клиническая характеристика пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

Показатель	Все пациенты (n=253)	Достигнута комбинированная конечная точка (n=36)	Не достигнута комбинированная конечная точка (n=217)	p
Возраст, лет (M±SD)	64±10	67±10	64±10	0,172
Мужской пол (n, %)	169 (67%)	21 (58%)	148 (68%)	0,244
Женский пол (n, %)	84 (33%)	15 (42%)	69 (32%)	
Нестабильная стенокардия (n, %)	179 (71%)	25 (69%)	154 (71%)	0,845
ИМбпST (n, %)	74 (29%)	11 (31%)	63 (29%)	
САД, Ме (Q1; Q3) при поступлении	130 (120; 145)	130 (120; 144)	130 (120; 145)	0,700
ДАД, Ме (Q1; Q3) при поступлении	80 (72; 83)	80 (70; 82)	80 (73; 84)	0,350
ЧСС, Ме (Q1; Q3) при поступлении	69 (61; 77)	70 (60; 78)	69 (62; 77)	0,566
Риск по шкале GRACE при поступлении, (M±SD)	114,3±23,9	126,2±27,5	112,3±22,8	0,007

Показатель	Все пациенты (n=253)	Достигнута комбинированная конечная точка (n=36)	Не достигнута комбинированная конечная точка (n=217)	p
ИБС в анамнезе (n, %)	131 (52%)	23 (64%)	108 (50%)	0,116
ИМ в анамнезе (n, %)	102 (40%)	15 (42%)	87 (40%)	0,858
ОНМК в анамнезе (n, %)	23 (9%)	4 (11%)	19 (9%)	0,753
АКШ в анамнезе (n, %)	27 (11%)	5 (14%)	22 (10%)	0,857
Стентирование коронарных артерий в анамнезе (n, %)	88 (35%)	13 (36%)	75 (35%)	0,558
Артериальная гипертензия (n, %)	238 (94%)	35 (97%)	203 (94%)	0,703
Избыточный вес, ИМТ – 25-29,9 кг/м ² (n, %)	213 (84%)	28 (78%)	185 (85%)	0,255
Ожирение, ИМТ >30 кг/м ² (n, %)	99 (39%)	16 (44%)	83 (38%)	0,481
Сахарный диабет 2 типа (n, %)	84 (33%)	11 (31%)	73 (34%)	0,716
Курение (n, %)	132 (52%)	14 (39%)	118 (54%)	0,085
Фибрилляция предсердий (n, %)	31 (12%)	5 (14%)	26 (12%)	0,784
Хроническая сердечная недостаточность II-IV ФК (n, %)	97 (38%)	16 (44%)	81 (37%)	0,416
Хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса (n, %)	15 (6%)	4 (11%)	11 (5%)	0,241
Хроническая болезнь почек (n, %)	24 (10%)	4 (11%)	20 (9%)	0,758
ХОБЛ (n, %)	29 (11%)	2 (6%)	27 (12%)	0,394
Бронхиальная астма (n, %)	8 (3%)	1 (3%)	7 (3%)	0,887
Язвенная болезнь желудка (n, %)	37 (15%)	6 (17%)	31 (14%)	0,708
Онкологические заболевания (n, %)	24 (9%)	2 (6%)	22 (10%)	0,545
Хроническая анемия (n, %)	29 (11%)	7 (19%)	22 (10%)	0,152
Мультифокальный атеросклероз (n, %)	50 (20%)	5 (14%)	45 (21%)	0,339
Метаболический синдром (n, %)	47 (19%)	8 (22%)	39 (18%)	0,544
Индекс коморбидности Чарлсон, Me (Q1; Q3)	5 (4;7)	5 (4; 7)	5 (4; 7)	0,989

Примечание: Комбинированная конечная точка – сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия в течение 12 месяцев. АКШ – аортокоронарное шунтирование, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ОКС – острый коронарный синдром, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, САД – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Количество повторных событий в течение года у пациентов с ОКСбпST в различных группах в зависимости от баллов по шкале GRACE представлено в таблице 10. При попарном сравнении групп у пациентов высокого риска чаще регистрировались неблагоприятные повторные сердечно-сосудистые события (32% случаев), в сравнении с группами умеренного (11% пациентов, $p=0,008$) и низкого (11% пациентов, $p=0,005$) риска. Различий в частоте повторных событий между группами умеренного и низкого риска выявлено не было ($p=0,829$).

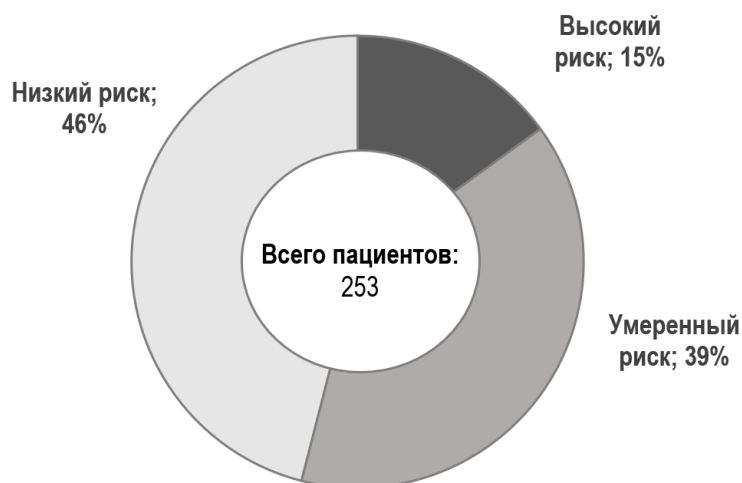


Рисунок 10 – Распределение пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в зависимости от риска госпитальной летальности по шкале GRACE

Таблица 10 – Количество повторных событий в течение года у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в зависимости от риска по шкале GRACE

Показатель	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск	p	p ¹	p ²	p ³
Количество неблагоприятных исходов, n (%)	13 (11%)	11 (11%)	12 (32%)	0,003	0,829	0,008	0,005
Примечание – p – при сравнении трех групп (критерий хи-квадрат для таблиц сопряженности 3x2); p ¹ – при попарном сравнении групп низкого и умеренного риска; p ² – при попарном сравнении групп умеренного и высокого риска; p ³ – при попарном сравнении групп низкого и высокого риска; поправка Бонферрони 0,05/3=0,017.							

Всем пациентам при поступлении выполняли ЭКГ и эхокардиографическое исследование. При анализе ЭКГ в группе неблагоприятного исхода в 2 раза чаще регистрировалась депрессия сегмента ST (42% против 23%, $p=0,015$). По основным эхокардиографическим параметрам (в том числе по фракции выброса, индексам КДО и КСО, наличию зон гипокинезии) группы были сопоставимы (таблица 11).

Таблица 11 – Результаты инструментальных методов исследования у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в зависимости от достижения комбинированной конечной точки

Показатель	Достигнута комбинированная конечная точка (n=36)	Не достигнута комбинированная конечная точка (n=217)	p
Депрессия сегмента ST (n, %)	15 (42%)	49 (23%)	0,015
Фракция выброса ЛЖ, %, Ме (Q1; Q3)	57 (46; 60)	56 (49; 60)	0,988
иКДО, мл/м ² , Ме (Q1; Q3)	54 (49; 69)	56 (47; 66)	0,725
иКСО, мл/м ² , Ме (Q1; Q3)	25 (18; 32)	23 (19; 31)	0,550
Зоны нарушения локальной сократимости миокарда (n, %)	21 (58%)	131 (60%)	0,817
Клапанная патология (n, %)	9 (25%)	36 (17%)	0,222
Аневризма (n, %)	0	4 (2%)	0,412
Тромб левого желудочка (n, %)	0	3 (1%)	0,478
Примечание: Комбинированная конечная точка – сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия в течение 12 месяцев, ЛЖ – левый желудочек, иКДО – индекс конечного диастолического объема, иКСО – индекс конечного систолического объема.			

Лабораторный профиль пациентов представлен в таблице 12. Средние значения гемоглобина в группах в пределах референсных значений, при этом у пациентов с неблагоприятным исходом уровень гемоглобина был ниже: 130,79±17,58 против 137,39±15,79 (p < 0,05). Аналогично, в группе неблагоприятного исхода отмечены более низкие значения гематокрита (p < 0,05). Количество тромбоцитов, лейкоцитов, уровень креатинина, показатели липидограммы не различались между представленными подгруппами (p > 0,05).

Таблица 12 – Лабораторный профиль пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в зависимости от достижения комбинированной конечной точки

Показатель	Достигнута комбинированная конечная точка (n=36)	Не достигнута комбинированная конечная точка (n=217)	p
Высокочувствительный тропонин I при поступлении, нг/мл, Ме (Q1; Q3)	0,009 (0,005; 0,055)	0,015 (0,006; 0,054)	0,216
Высокочувствительный тропонин I, максимальные значения, нг/мл, Ме (Q1; Q3)	0,014 (0,006; 0,223)	0,023 (0,008; 0,622)	0,161
Гемоглобин, г/л (M±SD)	137,39±15,79	130,79±17,58	0,023
Эритроциты, 10 ¹² /л (M±SD)	4,56±0,58	4,41±0,61	0,157
MCH, пг (M±SD)	30,31±2,50	29,84±2,59	0,301
MCHC, г/дл, Ме (Q1; Q3)	34,5 (33,2; 35,2)	34,2 (33,2; 35,5)	0,951
HCT, % (M±SD)	40,07±4,76	38,23±5,25	0,036

Показатель	Достигнута комбинированная конечная точка (n=36)	Не достигнута комбинированная конечная точка (n=217)	p
RDW, %, Me (Q1; Q3)	12,3 (11,4; 12,8)	12,2 (11,1; 12,8)	0,264
Тромбоциты, 10*9/л (M±SD)	221,70±58,30	221,17±62,59	0,960
MPV, фл (M±SD)	8,71±1,10	8,75±1,43	0,862
PDW, %, Me (Q1; Q3)	17,1 (15,2; 19,2)	16,7 (14,6; 19,3)	0,559
PCT, %, Me (Q1; Q3)	0,188 (0,158; 0,216)	0,172 (0,155; 0,223)	0,643
Лейкоциты, 10*9/л (M±SD)	7,95±2,19	7,53±2,27	0,297
Нейтрофилы, % (M±SD)	62,2±10,0	64,6±9,6	0,168
Нейтрофилы, 10*9/л, Me (Q1; Q3)	4,59 (3,74; 5,97)	4,75 (3,59; 5,79)	0,812
Лимфоциты, %, (M±SD)	26,92±8,72	24,94±7,78	0,203
Лимфоциты, 10*9/л, Me (Q1; Q3)	2,05 (1,54; 2,51)	1,70 (1,36; 2,02)	0,273
Моноциты, % (M±SD)	7,76±1,91	8,10±2,79	0,492
Моноциты, 10*9/л (M±SD)	0,61±0,19	0,59±0,23	0,557
Эозинофилы, %, Me (Q1; Q3)	2,30 (1,20; 3,30)	1,60 (1,10; 2,82)	0,216
Эозинофилы, 10*9/л, Me (Q1; Q3)	0,17 (0,10; 0,25)	0,11 (0,08; 0,22)	0,069
Базофилы, %, Me (Q1; Q3)	0,40 (0,30; 0,80)	0,40 (0,30; 0,65)	0,580
Базофилы, 10*9/л, Me (Q1; Q3)	0,03 (0,02; 0,06)	0,03 (0,02; 0,05)	0,227
Глюкоза, ммоль/л, Me (Q1; Q3)	5,88 (5,50; 6,67)	6,11 (5,64; 7,13)	0,161
Креатинин, мкмоль/л, Me (Q1; Q3)	84,0 (73,8; 100,0)	83,8 (70,2; 98,5)	0,782
Расчетная скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м ² (M±SD)	79,56±22,60	76,24±24,69	0,421
Общий холестерин, ммоль/л (M±SD)	4,71±1,52	4,29±1,06	0,110
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л, Me (Q1; Q3)	2,44 (1,77; 3,48)	2,39 (1,71; 2,96)	0,298
Холестерин липопротеинов очень низкой плотности, ммоль/л, Me (Q1; Q3)	0,72 (0,48; 1,07)	0,71 (0,50; 0,95)	0,562
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л, Me (Q1; Q3)	1,02 (0,88; 1,22)	1,06 (0,92; 1,27)	0,451
Примечание: Комбинированная конечная точка – сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия в течение 12 месяцев.			

Были проанализированы дополнительные факторы, имеющие потенциальное значение для прогноза, в том числе – показатели воспаления (С-реактивный белок, гематологические индексы) и тромботического статуса (функциональная активность тромбоцитов). При оценке показателей воспаления не было выявлено различий в значениях СРБ и воспалительных индексов в группах в зависимости от исхода (таблица 13). У 13 пациентов выявлены крайне высокие значения СРБ (выше 1,5 межквартильного расстояния от третьего квартиля – «выбросы»). Такое повышение было связано с текущим острым инфекционным процессом на момент поступления, онкологическими или ревматологическими заболеваниями, в связи с чем проведен дополнительный анализ, где результаты СРБ данных пациентов не учитывали.

Таблица 13 – Показатели воспаления у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в зависимости от достижения комбинированной конечной точки

Показатель	Достигнута комбинированная конечная точка (n=36)	Не достигнута комбинированная конечная точка (n=217)	p
СРБ, мг/л, Ме (Q1; Q3)	3,00 (1,11; 5,41)	2,51 (1,03; 4,89)	0,241
СРБ, мг/л, Ме (Q1; Q3), без «выбросов»	2,52 (0,91; 4,89)	1,98 (0,97; 3,70)	0,121
PLR, Ме (Q1; Q3)	132,5 (97,4; 167,6)	106,7 (80,5; 145,6)	0,059
NLR, Ме (Q1; Q3)	2,70 (1,87; 3,89)	2,26 (1,69; 3,24)	0,190
MLR, Ме (Q1; Q3)	0,30 (0,25; 0,41)	0,28 (0,23; 0,39)	0,146
SII, Ме (Q1; Q3)	521,9 (438,1; 785,1)	516,9 (356,4; 751,4)	0,345
SIRI, Ме (Q1; Q3)	19,9 (15,1; 26,9)	17,4 (12,9; 25,1)	0,125
Примечание: Комбинированная конечная точка – сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия в течение 12 месяцев. СРБ – С-реактивный белок, PLR – отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному числу лимфоцитов, NLR – отношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов, MLR – отношение абсолютного количества моноцитов к абсолютному числу лимфоцитов, SII – иммуно-воспалительный индекс, произведение концентрации тромбоцитов и соотношения нейтрофилов к лимфоцитам, SIRI – индекс системного воспалительного ответа, отношение произведения нейтрофилов и моноцитов к лимфоцитам.			

ФАТ, определенная различными методами, у всех пациентов была снижена на фоне приема антиагрегантной терапии. Различий в ФАТ между группами выявлено не было (таблица 14).

Таблица 14 – Функциональная активность тромбоцитов у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в зависимости от достижения комбинированной конечной точки, Ме (Q1; Q3)

Показатель	Достигнута комбинированная конечная точка (n=36)	Не достигнута комбинированная конечная точка (n=217)	p
Импедансная агрегатометрия, индуктор АДФ, 10 мкмоль/мл			
Максимальная амплитуда, Ом	1,0 (0,0; 3,5)	1,0 (0,0; 3,0)	0,849
Скорость реакции, Ом/мин	3 (2; 4)	3 (2; 4)	0,219
Время задержки, сек	248 (82; 300)	263 (140; 329)	0,132
Площадь под кривой	1,0 (0,0; 6,5)	0,0 (0,0; 4,0)	0,223
Импедансная агрегатометрия, индуктор АДФ, 5 мкмоль/мл			
Максимальная амплитуда, Ом	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0,642
Скорость реакции, Ом/мин	2,0 (2,0; 3,5)	2,0 (2,0; 3,0)	0,094
Время задержки, сек	269 (124; 300)	279 (238; 350)	0,149
Площадь под кривой	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0,992
Импедансная агрегатометрия, индуктор коллаген, 2 мкг/мл			
Максимальная амплитуда, Ом	4 (3; 6)	5 (3; 6)	0,672

Показатель	Достигнута комбинированная конечная точка (n=36)	Не достигнута комбинированная конечная точка (n=217)	p
Скорость реакции, Ом/мин	3 (3; 4)	4 (3; 4)	0,389
Время задержки, сек	168 (75; 190)	164 (110; 240)	0,535
Площадь под кривой	4,0 (2,0; 15,5)	5,0 (2,0; 12,0)	0,858
Уровень экспрессии р-селектина на поверхности тромбоцитов			
Экспрессия Р-селектина без АДФ*, %	1,56 (0,99; 2,40)	2,63 (1,27; 4,54)	0,116
Экспрессия Р-селектина с АДФ*, %	4,08 (2,17; 8,88)	5,12 (2,25; 14,43)	0,602
Динамика прироста р-селектина после индукции АДФ*, %	49 (31; 79)	36 (21; 68)	0,245
Примечание: Комбинированная конечная точка (ККТ) – сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия в течение 12 месяцев. *Экспрессию р-селектина определяли у 140 пациентов (достигнута ККТ – 32 пациента, не достигнута ККТ – 108 пациентов)			

3.2.2 Роль ангиографических факторов в стратификации риска и определении сроков реваскуляризации при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST

По результатам КАГ у 242 пациентов (96%) выявлен стеноз крупной коронарной артерии; у 11 пациентов (4%) гемодинамически значимые стенозы отсутствовали. Чрескожное коронарное вмешательство выполняли с использованием радиального доступа, за исключением одного пациента, где был выбран бедренный доступ в связи с техническими особенностями процедуры. Пациенты в группе неблагоприятного исхода имели ряд ангиографических особенностей: более частое наличие многососудистого поражения коронарных артерий (72% против 52%) и коллатералей (44% против 27%). Вместе с тем, ряд факторов редко встречался у пациентов, что с учетом небольших групп не позволило провести достоверного сравнения между ними (таблица 15). Характеристики имплантированных стентов в подгруппах были сопоставимы (длина и диаметр стента), применялись только стенты с лекарственным покрытием.

Таблица 15 – Ангиографическая характеристика пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в зависимости от достижения комбинированной конечной точки

Показатель	Достигнута комбинированная конечная точка (n=36)	Не достигнута комбинированная конечная точка (n=217)	p	ОР (95% ДИ)
Поражение ствола ЛКА (n, %)	2 (6%)	35 (16%)	0,096	-
Хроническая окклюзия (n, %)	5 (14%)	40 (18%)	0,509	-
Коллатерали (n, %)	16 (44%)	62 (27%)	0,056	1,79 (0,98 - 3,27)

Показатель	Достигнута комбинированная конечная точка (n=36)	Не достигнута комбинированная конечная точка (n=217)	p	ОР (95% ДИ)
Многососудистое поражение (n, %)	26 (72%)	113 (52%)	0,024	2,13 (1,07 - 4,23)
Бифуркационное поражение (n, %)	2 (6%)	8 (4%)	0,038	1,43 (0,39 - 5,1)
Миокардиальный мостик (n, %)	0	7 (3%)	0,598	-
MINOCA (n, %)	0	5 (2%)	0,358	-
Длина стента, мм, Me (Q1; Q3)	33,0 (18,0; 45,2)	24,0 (16,0; 38,0)	0,180	-
Диаметр стента, мм, Me (Q1; Q3)	3,00 (2,75; 3,50)	3,00 (2,75; 3,50)	0,956	-
Радиальный доступ при проведении чрескожного коронарного вмешательства (n, %)	36 (100%)	216 (99%)	-	-
Примечание: Комбинированная конечная точка – сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия в течение 12 месяцев. ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, ЛКА – левая коронарная артерия, MINOCA – инфаркт миокарда без окклюзии коронарной артерии.				

По результатам проведенного анализа выявлено, что основным ангиографическим предиктором неблагоприятного течения ОКСбпST является многососудистое поражение коронарных артерий – ОР 2,13 (95% ДИ 1,07 – 4,23). Особенностью данного ангиографического типа является его частое сочетание с другими сложными вариантами поражения коронарных артерий (таблица 16). При многососудистом поражении чаще регистрируется инфаркт миокарда, чем у пациентов без многососудистого поражения.

Таблица 16 – Клинические и ангиографические особенности многососудистого поражения коронарных артерий, (n, %)

Показатель	Многососудистое поражение (n=139)	Отсутствие многососудистого поражения (n=114)	p
Инфаркт миокарда	48 (35%)	26 (23%)	0,02
Хроническая окклюзия коронарной артерии	42 (30%)	3 (3%)	0,0001
Коллатерали	63 (45%)	15 (13%)	0,0001
Поражение ствола левой коронарной артерии	35 (25%)	2 (2%)	0,0017

Проведенный анализ риска неблагоприятного исхода в течение года с помощью метода Каплана-Мейера (рисунок 11) продемонстрировал различия (log-rank критерий, p=0,026) в

вероятности наступления повторных коронарных событий или сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ОКСбпST при выявлении многососудистого поражения коронарных артерий.

Для оценки вклада отдельных факторов в прогноз в зависимости от времени, а также определения совместного влияния предикторов на исход проведен регрессионный анализ Кокса, с предварительным тестированием предположения о пропорциональности рисков. Гипотеза пропорциональности рисков подтверждена на основе остатков Шенфельда. По результатам однофакторного регрессионного анализа Кокса выявлено, что пациенты с многососудистым поражением имеют в 2,5 раза больший риск развития неблагоприятного исхода по сравнению с пациентами без многососудистого поражения ($p=0,014$). Для оценки прогностической значимости многососудистого поражения был выполнен многофакторный анализ Кокса с поправкой на другие факторы (табл. 17, 18). Статистическая значимость многососудистого поражения сохранялась в моделях с поправкой на пол, возраст, риск по шкале GRACE и традиционные факторы риска (курение, ожирение, анамнез ИБС, ФП, ХСН, СД, ХБП, ХОБЛ, бронхиальная астма, онкология, анемия, мультифокальный атеросклероз).

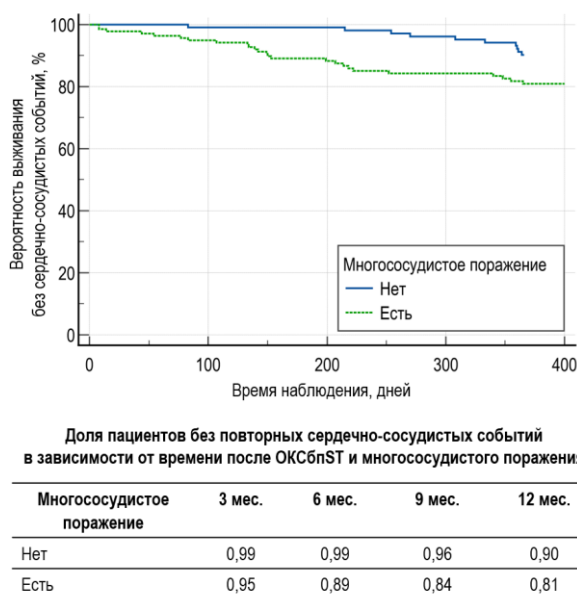


Рисунок 11 – Кривые выживаемости Каплана-Мейера для пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в зависимости от наличия многососудистого поражения

Таблица 17 – Прогнозирование неблагоприятного исхода острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST в зависимости от наличия многососудистого поражения коронарных артерий, возраста, пола и риска по шкале GRACE (многофакторная регрессия Кокса)

Показатель	Отношение рисков (95% ДИ)	p
Многососудистое поражение	2,35 (1,08; 5,12)	0,03
Возраст	0,95 (0,90; 0,99)	0,01
Пол	1,70 (0,81; 3,57)	0,16
GRACE	1,04 (1,02; 1,06)	<0,001

Таблица 18 – Прогнозирование неблагоприятного исхода острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST в зависимости от наличия многососудистого поражения коронарных артерий и традиционных факторов риска (многофакторная регрессия Кокса)

Показатель	Отношение рисков (95% ДИ)	p
Многососудистое поражение	2,59 (1,19; 5,61)	0,02
Ожирение	1,13 (0,45; 2,83)	0,79
Курение	0,78 (0,31; 1,95)	0,59
ИБС в анамнезе	0,81 (0,34; 1,96)	0,64
Фибрилляция предсердий	1,10 (0,40; 3,02)	0,85
Хроническая сердечная недостаточность	0,99 (0,43; 2,29)	0,98
Сахарный диабет	1,35 (0,46; 3,97)	0,58
Хроническая болезнь почек	0,88 (0,27; 2,81)	0,82
Хроническая обструктивная болезнь легких	0,85 (0,18; 4,07)	0,84
Бронхиальная астма	0,61 (0,07; 5,40)	0,66
Язвенная болезнь желудка	1,63 (0,64; 4,18)	0,31
Онкологическая патология	0,46 (0,10; 2,17)	0,32
Хроническая анемия	2,55 (0,96; 6,79)	0,06
Мультифокальный атеросклероз	0,60 (0,20; 1,82)	0,37
Метаболический синдром	0,86 (0,23; 3,24)	0,83

По результатам многофакторного анализа определена независимая от традиционных факторов риска прогностическая значимость многососудистого поражения коронарных артерий в прогнозировании повторных событий и сердечно-сосудистой смерти в отдаленном периоде ОКСбпST.

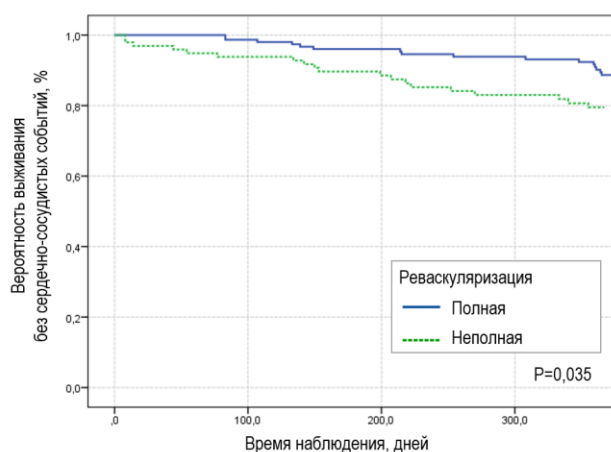
Среди пациентов со стенозами коронарных артерий реваскуляризация выполнена в 99% случаев, из них 94% – стентирование, 5% – шунтирование коронарных артерий (рисунок 12).

На стационарном этапе реваскуляризация не выполнена у 3 пациентов с многососудистым поражением в связи с отказом пациента от операции, из них в 2 случаях выполнено плановое АКШ в течение 12 месяцев после выписки. В случае стентирования коронарных артерий у 174 (77%) пациентов достигнута полная реваскуляризация, для 33% был рекомендован второй этап реваскуляризации через 2-3 месяца (выполнен в 49% случаев).

Пациентам с многососудистым поражением коронарных артерий было рекомендовано выполнение полной реваскуляризации миокарда после выписки из стационара. Сроки и объем повторных вмешательств были определены индивидуально по результатам консультации кардиохирурга. Установлено, что отсутствие полной реваскуляризации на стационарном этапе ассоциировано с увеличением частоты повторных коронарных событий и сердечно-сосудистой смерти ($p=0,035$) – рисунок 13.



Рисунок 12 – Этапы, методы и сроки реваскуляризации у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST



Доля пациентов без повторных сердечно-сосудистых событий в зависимости от времени после ОКСбпST и объема реваскуляризации

Группа пациентов	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Полная реваскуляризация в стационаре	0,99	0,96	0,94	0,89
Неполная реваскуляризация	0,94	0,90	0,83	0,80

Рисунок 13 – Кривые выживаемости Каплана-Мейера для пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в зависимости от объема реваскуляризации миокарда

Проведен анализ частоты указанных событий в зависимости от сроков реваскуляризации у пациентов, которым она не была выполнена на стационарном этапе (таблица 19). Установлено, что у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий невыполнение полной реваскуляризации миокарда в первые 4 месяца после выписки было ассоциировано с повторными коронарными событиями и сердечно-сосудистой смертью в течение года – ОР 2,1 (1,1; 4,1).

Таблица 19 – Анализ взаимосвязи срока полной реваскуляризации при многососудистом поражении коронарных артерий и развития неблагоприятных исходов в течение года у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

Отсутствие полной реваскуляризации	Достигнута комбинированная конечная точка, n	Не достигнута комбинированная конечная точка, n	p	ОР (95% ДИ)
Первый месяц	11	44	0,75	-
Первые 2 месяца	11	42	0,63	-
Первые 3 месяца	11	36	0,31	-
Первые 4 месяца	15	80	0,19	-
Первые 5 месяцев	11	25	0,03	2,1 (1,1; 4,1)
Первые 6 месяцев	10	23	0,04	2,0 (1,1; 4,0)
Первые 7 месяцев	10	22	0,04	2,1 (1,1; 4,1)
Первые 8 месяцев	10	18	0,01	2,5 (1,3; 4,9)
Примечание: Комбинированная конечная точка – сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия в течение 12 месяцев.				

Выявлено, что основным ангиографическим предиктором неблагоприятного течения ОКСбпST является многососудистое поражение коронарных артерий. Особенностью данного ангиографического типа является его частое сочетание с другими сложными вариантами поражения коронарных артерий (поражение ствола ЛКА, хронические окклюзии и коллатерали). Многососудистое поражение коронарных артерий у пациентов с ОКСбпST обнаружено в 55% случаев, ассоциировано с повышением риска повторных коронарных событий и сердечно-сосудистой смерти в течение года в 2,1 раза (95% ДИ 1,1; 4,2). Оптимальным является выполнение полной реваскуляризации на стационарном этапе, однако в реальной клинической практике этапная реваскуляризация остается распространенной. При этом невыполнение реваскуляризации в данной популяции в течение первых 4 месяцев увеличивает риск повторных коронарных событий и сердечно-сосудистой смерти (ОР 2,1; 95% ДИ 1,1; 4,1).

3.2.3 Структура психологического статуса и его влияние на клиническое течение острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST

Оценка психологического статуса проведена у 251 пациента (из 253 человек, включенных в исследование, двое отказались от заполнения психологических опросников). У половины пациентов (53%, n=132) выявлены признаки депрессии, из них у 66% (n=87) в легкой степени, у

18% (n=24) – умеренной, 16% (n=31) – тяжелой. В группе неблагоприятного исхода (таблица 20) баллы по шкале депрессии Бека у пациентов были выше ($12,9 \pm 7,8$ против $10,0 \pm 5,7$, $p=0,032$). При анализе структуры депрессии выявлено, что наибольший вклад в развитие повторных сердечно-сосудистых событий в течение года после выписки вносят высокие значения соматического компонента депрессии ($p=0,008$). У пациентов, включенных в исследование, соматический компонент депрессии проявлялся как головные боли, нарушения сна, расстройства аппетита и веса, жалобы на различные боли без выявленных соматических причин и нарушения вегетативной сферы (тахикардия, ощущение нехватки воздуха, головокружение, потливость, онемение конечностей).

Таблица 20 – Результаты оценки по шкале депрессии Бека в зависимости от исхода острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST

Показатель, баллы	Достигнута комбинированная конечная точка (n=36)	Не достигнута комбинированная конечная точка (n=215)	p
Шкала депрессии Бека, Me (Q1; Q3)	$12,9 \pm 7,8$	$10,0 \pm 5,7$	0,032
Когнитивно-аффективная субшкала, Me (Q1; Q3)	5,00 (2,75; 9,00)	4,00 (2,00; 7,00)	0,256
Субшкала соматических проявлений депрессии, Me (Q1; Q3)	6,50 (4,00; 10,25)	5,00 (3,00; 7,00)	0,008
Примечание: Комбинированная конечная точка – сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия в течение 12 месяцев.			

У женщин чаще регистрировались умеренная и тяжелая степень депрессии (15%, n=13, против 5%, n=8 у мужчин, $p=0,007$). Она также чаще встречалась у пациентов более старших возрастных групп (средний возраст $70,6 \pm 10,5$ против $64,4 \pm 10,3$ лет, $p=0,009$).

Проведена оценка уровня тревожности пациентов, в том числе ее структуры. Полученные медианные значения соответствуют среднему уровню тревожности, без статистически значимых различий у пациентов с различным течением ОКС (таблица 21). Высокий уровень личностной тревожности зарегистрирован у 53 (21%) пациентов, высокий уровень ситуационной тревожности – у 34 (14%) пациентов.

У женщин чаще регистрировались высокая ситуационная тревожность (21%, n=18, против 10%, n=16 у мужчин, $p=0,018$). Различий в зависимости от пола в частоте личностной тревожности не выявлено (27%, n=23 у женщин, против 18%, n=30 у мужчин, $p=0,101$). Возрастных различий в структуре тревожности не отмечалось: ситуационная тревожность: средний возраст $66,3 \pm 12,4$ против $64,7 \pm 10,2$ лет, $p=0,345$; личностная тревожность: средний возраст $64,1 \pm 10,7$ против $65,1 \pm 10,4$ лет, $p=0,456$.

Таблица 21 – Результаты интегративного теста тревожности в зависимости от исхода острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST, Ме (Q1; Q3)

Показатель, баллы	Достигнута комбинированная конечная точка (n=36)	Не достигнута комбинированная конечная точка (n=215)	P
Общий показатель тревожности			
Ситуационная тревожность	4,0 (1,0; 7,0)	5,0 (2,0; 6,0)	0,976
Личностная тревожность	5,0 (4,0; 7,0)	5,0 (4,0; 6,0)	0,382
Дополнительные шкалы, ситуационная тревожность, баллы			
Эмоциональный дискомфорт	4,0 (1,0; 6,0)	3,5 (1,0; 5,0)	0,994
Астенический компонент тревоги	6,0 (2,5; 8,0)	6,0 (5,0; 7,0)	0,982
Фобический компонент	4,5 (1,0; 6,0)	4,0 (1,0; 6,0)	0,587
Тревожная оценка перспективы	3,0 (1,0; 6,0)	5,0 (1,0; 6,0)	0,249
Социальные реакции защиты	2,5 (1,0; 6,0)	2,0 (1,0; 5,0)	0,614
Дополнительные шкалы, личностная тревожность, баллы			
Эмоциональный дискомфорт	5,5 (4,0; 8,0)	5,0 (4,0; 6,0)	0,132
Астенический компонент тревоги	6,5 (4,5; 7,5)	6,0 (5,0; 7,0)	0,939
Фобический компонент	6,0 (4,0; 6,5)	5,0 (1,0; 6,0)	0,081
Тревожная оценка перспективы	5,0 (3,0; 6,0)	5,0 (3,0; 6,0)	0,906
Социальные реакции защиты,	4,0 (1,0; 6,0)	4,0 (1,0; 6,0)	0,683
Примечание: Комбинированная конечная точка – сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия в течение 12 месяцев.			

В структуре как личностной, так и ситуационной тревожности преобладал астенический компонент. Такие пациенты отмечали быструю утомляемость, усталость, нарушения сна. Также получены более высокие значения для фобического компонента, тревожной оценки перспективы и эмоционального дискомфорта. При высоком фобическом компоненте тревожности пациенты испытывали чувство неопределенной угрозы и сомнения в своих силах. У больных с выраженным эмоциональным дискомфортом наблюдалось снижение общего эмоционального состояния и недовольства жизнью, а также эмоциональное напряжение, иногда с элементами ажитации. Если тревога была связана с будущими перспективами, то отмечалось общее беспокойство о будущем на фоне повышенной эмоциональной восприимчивости.

Проведена оценка взаимосвязи депрессии с традиционными факторами риска, а также с признаками воспаления и высокой функциональной активности тромбоцитов. В группу пациентов без депрессии и с легкой степенью депрессии включали пациентов с количеством баллов от 0 до 19 по опроснику Бека, в группу тяжелой депрессии – 20 и более баллов. Пациенты с депрессией были более старшего возраста ($70,6 \pm 10,5$ против $64,4 \pm 10,3$ лет). Между группами не было выявлено различий по полу, типу ОКСбпST, анамнестическим факторам и коморбидности (таблица 22). Полученный уровень значимости 0,005 для бронхиальной астмы

может быть обусловлен низкой частотой данной патологии в представленных группах пациентов (5 и 3 человека).

Таблица 22 – Взаимосвязь депрессии с полом, возрастом, типом острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST и традиционными факторами риска

Показатель	Пациенты с депрессией (n=21)	Пациенты без депрессии (n=230)	P
Возраст, лет (M±SD)	70,6±10,5	64,4 ±10,3	0,009
Мужской пол (n, %)	8 (38%)	159 (69%)	0,007
Женский пол (n, %)	13 (62%)	71 (31%)	
Нестабильная стенокардия (n, %)	15 (71%)	162 (70%)	0,744
ИМбпST (n, %)	6 (29%)	68 (30%)	
ИБС в анамнезе (n, %)	14 (66%)	116 (50%)	0,176
ИМ в анамнезе (n, %)	7 (33%)	93 (40%)	0,771
Артериальная гипертензия (n, %)	19 (90%)	217 (94%)	0,540
Ожирение, ИМТ >30 кг/м ² (n, %)	13 (62%)	86 (37%)	0,132
Сахарный диабет 2 типа (n, %)	9 (43%)	74 (32%)	0,338
Курение (n, %)	4 (19%)	70 (30%)	1
Фибрилляция предсердий (n, %)	1 (4,7%)	30 (13%)	1
Хроническая сердечная недостаточность, II-IV ФК (n, %)	9 (43%)	87 (38%)	0,65
Хроническая болезнь почек (n, %)	4 (19%)	19 (8%)	0,116
ХОБЛ (n, %)	1 (5%)	28 (13%)	1
Бронхиальная астма (n, %)	3 (14%)	5 (2%)	0,005
Язвенная болезнь желудка (n, %)	1 (5%)	36 (16%)	1
Онкологические заболевания (n, %)	5 (24%)	19 (8%)	0,078
Хроническая анемия (n, %)	4 (19%)	25 (11%)	0,627
Мультифокальный атеросклероз (n, %)	5 (24%)	44 (19%)	1
Метаболический синдром (n, %)	6 (29%)	41 (18%)	0,455
Индекс коморбидности Чарлсон, Me (Q1; Q3)	5 (4; 9)	4 (3; 6)	0,081
Примечание: критерием депрессии считали результат 20 и более баллов по шкале депрессии Бека, соответствующий тяжелой депрессии; отсутствием депрессии – 0-19 баллов. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ОКС – острый коронарный синдром, ФК – функциональный класс, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.			

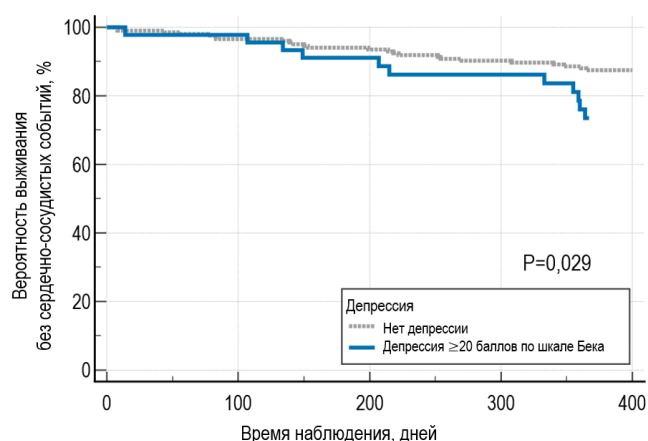
Было проанализировано (таблица 23) наличие взаимосвязи депрессии с факторами воспалительного риска. По результатам не выявлено ассоциации депрессии с биомаркерами воспаления, что свидетельствует о независимой прогностической роли депрессии в развитии повторных событий. По результатам комплексной оценки психологического статуса пациентов выявлена ассоциация депрессии с неблагоприятным течением ОКСбпST в отдаленном периоде. Тяжелая степень депрессии (20 баллов и более по шкале депрессии Бека) ассоциирована с риском повторных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде – ОР 2,64 (95% ДИ 1,32; 5,29). Для тревожности аналогичной взаимосвязи не выявлено.

Таблица 23 – Показатели воспаления у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в зависимости от наличия депрессии, Ме (Q1; Q3)

Показатель	Пациенты с депрессией (n=21)	Пациенты без депрессии (n=230)	p
СРБ, мг/л	1,60 (0,90; 2,72)	1,90 (0,74; 5,02)	0,541
PLR	104 (82; 132)	112 (84; 151)	0,532
NLR	2,76 (1,79; 3,02)	2,20 (1,66; 3,78)	0,727
MLR	0,28 (0,25; 0,30)	0,28 (0,22; 0,39)	0,944
SII	477 (409; 569)	493 (345; 780)	0,815
SIRI	19,3 (14,3; 22,3)	17,1 (12,2; 25,7)	0,804

Примечание: критерий депрессии – 20 и более баллов по шкале Бека; отсутствие депрессии – 0-19 баллов. СРБ – С-реактивный белок, PLR – отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному числу лимфоцитов, NLR – отношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов, MLR – отношение абсолютного количества моноцитов к абсолютному числу лимфоцитов, SII – иммуно-воспалительный индекс, SIRI – индекс системного воспалительного ответа.

Проведен анализ риска неблагоприятного исхода в течение года с помощью метода Каплана-Мейера (рисунок 14), продемонстрированы значимые различия (log-rank критерий, $p=0,029$) в вероятности наступления повторных коронарных событий или сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ОКСбпST при уровне депрессии по шкале Бека 20 и более баллов.



Доля пациентов без повторных сердечно-сосудистых событий в зависимости от времени после ОКСбпST и депрессии

Группа пациентов	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Отсутствие депрессии	0,97	0,94	0,90	0,88
Депрессия ≥ 20 баллов по шкале Бека	0,96	0,91	0,86	0,73

Рисунок 14 – Кривые выживаемости Каплана-Мейера для пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в зависимости от уровня депрессии

По результатам однофакторного регрессионного анализа Кокса выявлено увеличение риска повторных событий в течение года в 1,4 раза при увеличении уровня депрессии на 5 баллов по шкале депрессии Бека ($p=0,013$). Для оценки прогностической значимости депрессии был выполнен многофакторный анализ Кокса с поправкой на традиционные факторы риска (табл. 24, 25). Статистическая значимость депрессии сохранялась в моделях с поправкой на пол, возраст,

риск по шкале GRACE и традиционные факторы риска (курение, ожирение, анамнез ИБС, ФП, ХСН, СД, ХБП, ХОБЛ, бронхиальная астма, онкология, анемия, мультифокальный атеросклероз).

Таблица 24 – Прогнозирование неблагоприятного исхода острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST в зависимости от депрессии, возраста, пола и риска по шкале GRACE (многофакторная регрессия Кокса)

Показатель	Отношение рисков (95% ДИ)	p
Депрессия (баллы по шкале Бека)	1,05 (0,95; 1,11)	0,05
Возраст	0,94 (0,90; 0,99)	0,01
Пол	1,07 (0,50; 2,30)	0,86
GRACE	1,04 (1,02; 1,06)	<0,001

Таблица 25 – Прогнозирование неблагоприятного исхода острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST в зависимости от депрессии и традиционных факторов риска (многофакторная регрессия Кокса)

Показатель	Отношение рисков (95% ДИ)	p
Депрессия (баллы по шкале Бека)	1,07 (1,02; 1,13)	0,01
Ожирение	1,03 (0,98; 2,61)	0,95
Курение	0,82 (0,33; 2,04)	0,67
Фибрилляция предсердий	0,94 (0,34; 2,59)	0,89
Хроническая сердечная недостаточность	1,06 (0,46; 2,43)	0,89
Сахарный диабет	1,35 (0,43; 4,21)	0,61
Хроническая болезнь почек	1,15 (0,35; 3,79)	0,81
Хроническая обструктивная болезнь легких	0,99 (0,21; 4,62)	0,98
Бронхиальная астма	0,20 (0,02; 1,85)	0,15
Язвенная болезнь желудка	1,92 (0,74; 5,00)	0,18
Онкологическая патология	0,40 (0,09; 1,84)	0,24
Хроническая анемия	2,15 (0,81; 5,74)	0,13
Мультифокальный атеросклероз	0,51 (0,16; 1,63)	0,25
Метаболический синдром	1,00 (0,25; 3,96)	0,99

По результатам многофакторного анализа определена независимая от традиционных факторов риска прогностическая значимость депрессии в прогнозировании повторных событий и сердечно-сосудистой смерти в отдаленном периоде ОКСбпST. Проведен анализ влияния депрессии на качество жизни (опросник SF-36), результаты представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Ассоциация депрессии и качества жизни пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, Me (Q1; Q3)

Качество жизни	Пациенты с депрессией (n=21)	Пациенты без депрессии (n=230)	p
Физический компонент здоровья (PF+RP+BP+GH)	40 (35; 45)	31 (27; 35)	0,002
Психологический компонент здоровья (VT+SF+RE+MH)	45 (40; 51)	35 (33; 40)	0,001

Качество жизни	Пациенты с депрессией (n=21)	Пациенты без депрессии (n=230)	p
Физическое функционирование (PF)	80 (62; 90)	42 (24; 54)	0,001
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	50 (0; 75)	12 (0; 25)	0,060
Интенсивность боли (BP)	41 (32; 53)	31 (19; 41)	0,027
Общее состояние здоровья (GH)	50 (40; 60)	45 (39; 51)	0,008
Жизненная активность (VT)	55 (45; 65)	27 (22; 50)	0,001
Социальное функционирование (SF)	62 (50; 87)	43 (34; 65)	0,001
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	67 (1; 100)	33 (0; 66)	0,024
Психическое здоровье (MH)	64 (56; 76)	48 (45; 52)	0,001
Примечание: критерием депрессии считали результат 20 и более баллов по шкале депрессии Бека, отсутствием депрессии – 0-19 баллов.			

Выявлены более низкие значения показателей качества жизни у пациентов с депрессией как по физическому, так и по психологическому компоненту опросника SF-36. Более низкое качество жизни характерно и для пациентов с тревожностью – как ситуационной, так и личностной (таблица 27, 28). Однако для высокого уровня тревожности характерно снижение преимущественно психологического компонента качества жизни.

Таблица 27 – Ассоциация личностной тревожности и качества жизни пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, Me (Q1; Q3)

Качество жизни	Высокий уровень личностной тревожности	Низкий уровень личностной тревожности	p
Физический компонент здоровья (PF+RP+BP+GH)	37 (33; 45)	40 (33; 44)	0,072
Психологический компонент здоровья (VT+SF+RE+MH)	39 (34; 43)	46 (41; 52)	0,001
Физическое функционирование (PF)	75 (50; 90)	75 (58; 90)	0,168
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	25 (0; 75)	25 (0; 75)	0,058
Интенсивность боли (BP)	32 (22; 41)	41 (32; 62)	0,001
Общее состояние здоровья (GH)	45 (33; 57)	50 (42; 60)	0,006
Жизненная активность (VT)	45 (35; 51)	55 (50; 70)	0,001
Социальное функционирование (SF)	56 (37; 75)	62 (50; 87)	0,001
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	33 (0; 75)	67 (33; 100)	0,002
Психическое здоровье (MH)	56 (48; 60)	68 (56; 76)	0,001

Таблица 28 – Ассоциация ситуационной тревожности и качества жизни пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, Me (Q1; Q3)

Качество жизни	Высокий уровень ситуационной тревожности	Низкий уровень ситуационной тревожности	p
Физический компонент здоровья (PF+RP+BP+GH)	37 (30; 44)	40 (34; 45)	0,082
Психологический компонент здоровья (VT+SF+RE+MH)	36 (32; 42)	45 (40; 52)	0,001
Физическое функционирование (PF)	70 (45; 85)	77 (55; 90)	0,006
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	0 (0; 50)	50 (0; 75)	0,043
Интенсивность боли (BP)	41 (31; 52)	41 (32; 53)	0,096
Общее состояние здоровья (GH)	45 (40; 52)	50 (42; 60)	0,001
Жизненная активность (VT)	45 (35; 50)	55 (46; 65)	0,001
Социальное функционирование (SF)	50 (37; 62)	62 (50; 87)	0,001
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	33 (0; 67)	67 (33; 100)	0,011
Психическое здоровье (MH)	52 (44; 60)	64 (56; 76)	0,001

Проведен корреляционный анализ взаимосвязи депрессии и тревожности с качеством жизни (таблица 29). Все три исследуемые переменные – депрессия, личностная тревожность и ситуационная тревожность – имеют статистически значимые негативные ассоциации с качеством жизни. Однако степень влияния различается: наиболее сильный негативный вклад вносит депрессия (умеренная корреляция как с физическим, так и с психологическим компонентом качества жизни). Личностная и ситуационная тревожность продемонстрировали умеренную корреляцию лишь с психологическим компонентом. По результатам анализа качества жизни пациентов, высокий уровень как личностной, так и ситуационной тревожности связаны со снижением психологического компонента здоровья, а тяжелая степень депрессии – со снижением и психологического, и физического компонентов. Таким образом, у пациентов с ОКСбпST симптомы депрессии выявлены у 53% (16% – тяжелой степени), высокий уровень личностной и ситуационной тревожности – у 21% и 14%, соответственно. Тяжелая степень депрессии ассоциирована с более высоким риском повторных коронарных событий и сердечно-сосудистой смерти – ОР 2,64 (1,32; 5,29), снижением психологического ($r = -0,46$, $p < 0,0001$) и физического ($r = -0,42$, $p < 0,0001$) компонентов качества жизни. Высокий уровень как личностной, так и ситуационной тревожности ассоциированы со снижением психологического компонента качества жизни ($r = -0,44$, $p < 0,0001$ и $r = -0,42$, $p < 0,0001$, соответственно).

Таблица 29 – Корреляционный анализ взаимосвязи депрессии, тревожности и качества жизни

Качество жизни	Депрессия		Личностная тревожность		Ситуационная тревожность	
	r	p	r	p	r	p
Физический компонент	–0,42	<0,0001	–0,22	0,009	–0,20	0,02
Психологический компонент	–0,46	<0,0001	–0,44	<0,0001	–0,42	<0,0001

3.2.4 Фенотипы пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

С учетом гетерогенности ОКСбпST выполнен кластерный анализ (рисунок 15).

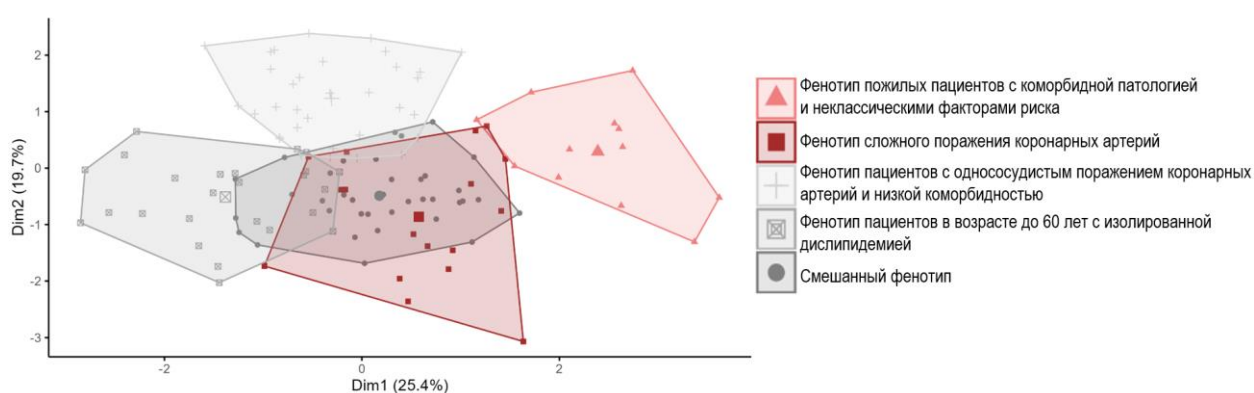


Рисунок 15 – Фенотипы пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST по результатам кластерного анализа

Всего проанализировано 94 показателя, в том числе демографические (пол, возраст), анамнестические (перенесенные ИМ, ОНМК, реваскуляризация миокарда, коморбидная патология), осложнения ОКС (отек легких, кардиогенный шок, нарушения ритма и проводимости), параметры инструментального и лабораторного обследования, данные коронароангиографии, психологический статус пациентов. В результате было выявлено 5 кластеров, каждый из которых содержал разное количество пациентов, и обладал клиническими особенностями (рис. 16).

Фенотип пожилых пациентов с коморбидной патологией и неклассическими факторами риска



Фенотип сложного поражения коронарных артерий



Фенотип пациентов с однососудистым поражением коронарных артерий и низкой коморбидностью



Фенотип пациентов в возрасте до 60 лет с изолированной дислипидемией



Смешанный фенотип



Рисунок 16 – Основные характеристики фенотипов острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST

Фенотип пожилых пациентов с коморбидной патологией характеризуется высокой частотой сопутствующей патологии, в том числе хроническая анемия (42%), ХБП (25%), СД (50%), ХСН (63%). В данной группе отмечена высокая частота неклассических факторов риска – воспаления и депрессии. Так, выявлены более высокие значения СРБ и индексов PLR, NLR, MLR, SII, SIRI. Это может, с одной стороны, отражать тяжесть течения ОКС, а также быть проявлением хронического низкоинтенсивного воспаления, ассоциированного с сопутствующей патологией. Характерная особенность данного фенотипа – более частое наличие тяжелых форм депрессии (25% пациентов). Медиана баллов шкале депрессии Бека составила 17 (95% ДИ 15; 18). Частота неблагоприятных исходов составляет 25%.

Фенотип сложного поражения коронарных артерий характеризуется наличием многососудистого поражения в сочетании с хроническими окклюзиями, коллатеральями и поражением ствола ЛКА, что свидетельствует о комплексном поражении и в ряде случаев требует имплантации более длинных стентов. Медиана длины имплантированных стентов в данном кластере составила 61 (95% ДИ 46; 68) мм (в остальных кластерах – от 18 (95% ДИ 14; 26) мм до 30 (95% ДИ 20; 40) мм). У них чаще развиваются осложнения чрескожного коронарного вмешательства (25%). Частота ККТ в течение года у данного фенотипа составляет 29%.

Фенотип пациентов с однососудистым поражением и низкой коморбидностью (индекс Чарлсон ≤ 4) объединяет пациентов с контролируемыми кардиометаболическими факторами риска. При КАГ выявляется локальное, ограниченное поражение одной коронарной артерии, без ангиографических признаков высокого риска, таких как стеноз ствола левой коронарной артерии, бифуркационные или протяженные (>60 мм) гемодинамически значимые стенозы. Низкая частота повторных сердечно-сосудистых событий (9% в течение первого года наблюдения), по-видимому, обусловлена двумя основными факторами: достижением полной реваскуляризации миокарда и высокой приверженностью к медикаментозной терапии.

Фенотип пациентов моложе 60 лет с изолированной дислипидемией характеризуется отсутствием в анамнезе предшествующих сердечно-сосудистых событий и гиполипидемической терапии до текущей госпитализации. На фоне инициированной высокоинтенсивной гиполипидемической терапии после перенесенного ОКС в данной группе отмечена низкая частота сердечно-сосудистых событий в течение года (4%).

Для смешанного фенотипа характерно сочетание критериев различных фенотипов. Риск неблагоприятного течения ОКСбпST в этой когорте варьирует в зависимости от количества и выраженности факторов риска у конкретного пациента. Отдаленный прогноз в течение года оценивали с помощью метода Каплана-Мейера (рисунок 17).

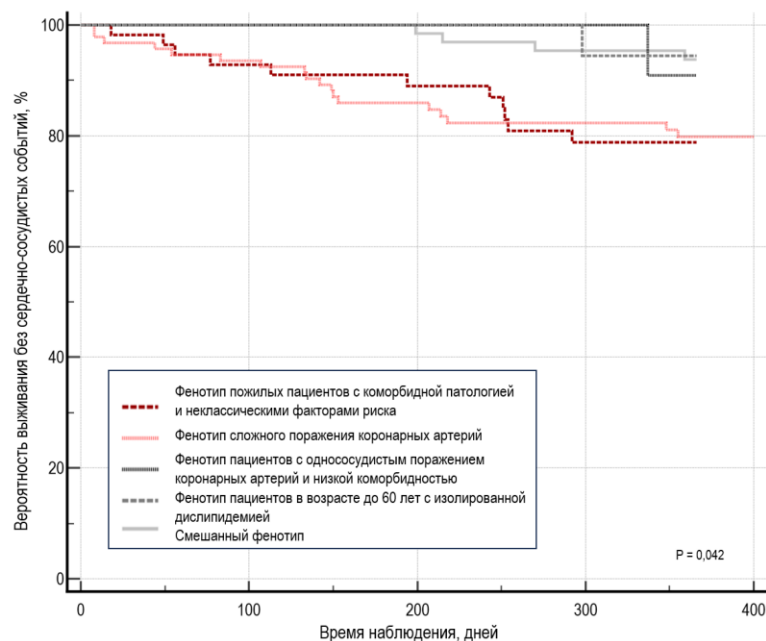


Рисунок 17 – Кривые выживаемости Каплана-Мейера для пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в зависимости от фенотипа

В соответствии с результатами анализа выживаемости, определены фенотипы высокого риска повторных коронарных событий или сердечно-сосудистой смерти: фенотип пожилых пациентов с коморбидной патологией и неклассическими факторами риска и фенотип сложного поражения коронарных артерий. Характеристика клинко-патогенетических фенотипов пациентов с ОКСбпST представлена в таблице 30.

Таким образом, в структуре пациентов с ОКСбпST определены фенотипы с различным риском повторных событий и сердечно-сосудистой смерти в течение года. К высокому риску относятся фенотип пожилых пациентов с коморбидной патологией и неклассическими факторами риска и фенотип сложного поражения коронарных артерий. Частота неблагоприятного исхода в данных группах составляет 25% и 29%, соответственно. Для оценки принадлежности нового пациента к определенному фенотипу нами была разработана программа для ЭВМ – «Определение фенотипа пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST».

Таблица 30 – Характеристика клинико-патогенетических фенотипов пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST по результатам кластерного анализа

Фенотип	Характеристика фенотипа	Частота ККТ в течение 12 месяцев	Риск
Фенотип пожилых пациентов с коморбидной патологией и неклассическими факторами риска	– Возраст ≥ 60 лет – Наличие ≥ 1 из заболеваний: хроническая анемия, ХБП, СД, ХСН – Неклассические факторы риска: воспаление (высокие значения СРБ или индексов PLR, NLR, MLR, SII, SIRI, наличие ≥ 1 критерия); депрессия (20 и более баллов по шкале депрессии Бека)	25%	Высокий
Фенотип сложного поражения коронарных артерий	– Многососудистое поражение – Наличие ≥ 1 критерия сложного поражения коронарных артерий: поражение ствола ЛКА, хронические окклюзии, протяженные стенты (длина 60 мм и более)	29%	
Фенотип пациентов с однососудистым поражением коронарных артерий и низкой коморбидностью	– Локальное, ограниченное поражение одной коронарной артерии, без ангиографических признаков высокого риска – Пациенты без тяжелой сопутствующей патологии (индекс Чарлсон ≤ 4)	9%	Низкий
Фенотип пациентов в возрасте до 60 лет с изолированной дислипидемией	– Возраст до 60 лет – Изолированная дислипидемия – Пациенты без анамнеза ИБС	4%	
Смешанный фенотип	Сочетание критериев различных фенотипов	14%	

Примечание: Критерии воспаления: СРБ >2 мг/л, высокие значения гематологических индексов (PLR >147 , NLR $>3,7$, MLR $>0,38$, SII >778 , SIRI >24 ; высокими для гематологических индексов считали значения, превышающие третий квартиль). Критерии дислипидемии: ОХС ≥ 5 ммоль/л, ХС ЛНП ≥ 3 ммоль/л, триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л

3.2.5 Клинические примеры

Для демонстрации выявленных фенотипов приводим описание клинических случаев.

Клинический случай 1

Пациентка 61 года, в анамнезе АГ, дислипидемия, ожирение I степени, ИБС, СД 2 типа (компенсированный на терапии), атеросклероз брахиоцефальных артерий без гемодинамически значимых стенозов. Дебют ИБС с нестабильной стенокардии, была выполнена реваскуляризация (коронаропластика со стентированием ПМЖА из ствола ЛКА. В дальнейшем в течение 3 лет ежегодно повторные госпитализации в связи с ухудшением течения ИБС на фоне оптимальной медикаментозной терапии, в том числе в 2024 году – не-Q инфаркт миокарда боковой стенки левого желудочка. Было выполнено МКШ ПМЖА, аутовенозное АКШ МВ-ОА, однако через 2 месяца – коронаропластика со стентированием ствола ЛКА (1 DES), АКШ-МА-ОА (1 DES) в связи с рестенозом. В дальнейшем состояние оставалось удовлетворительным в течение 7 месяцев.

Настоящая госпитализация в связи с жалобами одышку и дискомфорт за грудиной с иррадиацию в нижнюю челюсть при невысокой физической нагрузке (ходьба до 30 м), нарастающие в течение 3 дней. Госпитализирована с амбулаторного приема с диагнозом ОКСбпST, риск по шкале GRACE – 107 баллов (низкий). При обследовании: по данным клинического анализа крови – гемоглобин 106 г/л, эритроциты $3,53 \times 10^{12}/л$, тромбоциты $152 \times 10^9/л$, лейкоциты $13,3 \times 10^9/л$ (нейтрофилы 87,8%, лимфоциты 7,1 %). Тропонин в динамике без повышения. На ЭКГ при поступлении синусовый ритм с ЧСС 60 ударов в мин, без острых очаговых изменений. По данным эхокардиографии: ФВ ЛЖ 65%, ИММ ЛЖ: 107 г/м^2 (концентрическая гипертрофия ЛЖ), КДО ЛЖ: 97 мл, КДО ЛЖ индекс: 54 мл/м^2 , КСО ЛЖ: 34 мл, КСО ЛЖ индекс: 19 мл/м^2 . Глобальная и локальная систолическая функция ЛЖ не нарушена. С учетом анамнеза и клинических данных выполнена КАГ, по результатам которой АКШ МВ-ОА – состояние после стентирования проксимальной трети с устьевым стенозом до 90%, стент проходим, область дистального анастомоза с эксцентричным стенозом до 40-50%, периферия ОА удовлетворительная. Одномоментно имплантирован стент с лекарственным покрытием в шунт к МВ-ОА. Реваскуляризация полная.

Принимая во внимание неоднократные повторные сердечно-сосудистые события, выполнено дообследование. По результатам не было выявлено признаков высокого

тромботического риска. Выполнен тест функциональной активности тромбоцитов – выявлено снижение тромбоцитарной функции на фоне проводимой антитромботической терапии, что свидетельствует о ее эффективности. Данных в пользу антифосфолипидного синдрома и тромбофилии получено не было. Признаков высокого риска по дислипидемии также не выявлено: на фоне гиполипидемической терапии достигнуты целевые уровни липидов (холестерин общий 3,14 ммоль/л, ЛВП 1,09 ммоль/л, ЛНП 1,20 ммоль/л). Липопротеин (а) – 0,08 г/л (0,00 – 0,30) – без повышения. Вместе с тем, у пациентки отмечен высокий воспалительный риск: СРБ при поступлении 31,0 мг/л в отсутствие симптомов инфекционных заболеваний. Также отмечены высокие значения индексов воспаления: NLR – 12,4 (пороговое значение – 3,4), PLR – 162 (пороговое значение – 150).

Данные клинический случай демонстрирует фенотип пожилых пациентов с коморбидной патологией и неклассическими факторами риска. В патогенезе повторных рестенозов предполагается ведущая роль пролиферации эндотелия на фоне хронического воспалительного процесса у пожилой пациентки с выраженной коморбидностью. На основании данного заключения консилиумом врачей было принято решение о добавлении к оптимальной медикаментозной терапии колхицина в дозе 0,5 мг/сутки в качестве стратегии вторичной профилактики, учитывая наличие повторных сердечно-сосудистых событий. В течение последующего года наблюдения достигнуто устойчивое снижение воспалительных показателей (СРБ – 1,9 мг/л) и клиническая стабилизация состояния без новых коронарных событий.

Клинический случай 2

Пациент 64 лет, в анамнезе АГ, дислипидемия, ожирение II степени, ИБС, СД 2 типа с диабетической полинейропатией. Дебют ИБС с острого нижнего Q-инфаркта миокарда, была выполнена экстренная реваскуляризация (ангиопластика со стентированием ПКА). Через 3 месяца проведена эндоваскулярная реваскуляризация ПМЖА и ОА. Через 7 лет перенес повторный инфаркт миокарда передней локализации без формирования зубца Q, выполнено стентирование ПМЖА, ПКА и задней межжелудочковой ветви.

Настоящая госпитализация в связи с рецидивом инфаркта миокарда. При обследовании: тропонин при поступлении 3,4 нг/мл с нарастанием до 20,9 нг/мл. На ЭКГ синусовый ритм, ЧСС 79 уд/мин, рубцовые изменения передне-перегородочной, нижней стенки левого желудочка без острых очаговых изменений. При обследовании: гликозилированный гемоглобин 11,4%, креатинин 90 мкмоль/л, СКФ 78 мл/мин/1,73м². Липидный спектр: общий

холестерин 4,64 ммоль/л, триглицериды 1,89 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,09 ммоль/л, ХС ЛПНП 2,68 ммоль/л. Маркеры воспаления (СРБ, индексные показатели) без повышения.

С учетом анамнеза и клинических данных выполнена КАГ, по результатам которой ПМЖА диффузно изменена, стент в проксимальной трети без признаков тромбоза и рестеноза; ОА: стеноз огибающей ветви 75% в проксимальной трети; ПКА: состояние после стентирования проксимальной трети, протяженный стеноз 80% в средней трети. Одномоментно имплантирован стент с лекарственным покрытием в среднюю треть ПКА с минимальным перекрытием с ранее установленным стентом. Реваскуляризация неполная, рекомендован второй этап вмешательства на ОА. Однако, пациент для выполнения планового стентирования не обратился. Через 6 месяцев состояние осложнилось развитием обширного инфаркта миокарда с явлениями кардиогенного шока, на фоне которого констатирован летальный исход.

Клинический случай демонстрирует фенотип сложного поражения коронарных артерий, потребовавшего серии последовательных интервенционных вмешательств. Наблюдение подчеркивает важность достижения полной реваскуляризации у данной категории пациентов, так как наличие гемодинамически значимого стеноза может ассоциироваться с высоким риском повторных коронарных событий. Плановое своевременное завершение реваскуляризации является важным компонентом стратегии вторичной профилактики для улучшения долгосрочного прогноза.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Первый этап работы представлял собой ретроспективное одноцентровое когортное исследование, основанное на данных электронных медицинских карт пациентов с ОКСбпST. Такой дизайн обеспечил возможность анализа результатов лечения репрезентативной когорты пациентов, а также позволил идентифицировать предикторы летальных исходов. Изучение данной конечной точки на проспективном этапе было затруднительно ввиду ее относительно низкой частоты встречаемости. Для формирования базы данных ретроспективного этапа из медицинской информационной системы использовали структурированные SQL-запросы с использованием четко определенных критериев включения и исключения.

Разработка прогностических моделей с применением методов машинного обучения требует тщательной предварительной обработки данных. Этот процесс включает последовательность этапов, нацеленных на формирование аннотированной выборки, пригодной для обучения. Результатом корректной подготовки является структурированный датасет, дополненный метаданными, такими как категории и значения прогностических признаков [55, 59].

Ряд данных в используемой нами медицинской информационной системе (протоколы инструментальных исследований, коронароангиографии) был представлен в формате текстовых полей, которые были обработаны с помощью инструментов языка программирования Python с получением бинарных значений признаков. В ходе обработки было проведено обезличивание данных, исключение дублирующих записей и форматно-логический контроль, после чего была сформирована база данных, использованная для анализа. Дальнейшими возможностями, описанными в литературе, является применение методов машинного обучения на данном этапе, например методы обработки естественного языка. Технически задача состоит в анализе неструктурированных записей с целью выделения из них отдельных структурированных признаков. Для этого разрабатываются модели машинного обучения, способные обнаруживать заранее определенные признаки в тексте и формировать структурированные записи, готовые к дальнейшей обработке [68].

Данные, полученные в повседневной практике медицинских учреждений, отражают наиболее полную клиническую картину, включая широкий спектр симптомов и осложнений. Это позволяет учитывать индивидуальные особенности каждого случая, включая сопутствующие заболевания, которые нередко являются критериями исключения из рандомизированных контролируемых исследований. Современные технологии обработки больших объемов данных, машинного обучения позволяют более эффективно работать с

высокой размерностью признаков и многомерными данными, выявлять скрытые закономерности и нелинейные зависимости между факторами риска и исходом. Это особенно актуально для прогнозирования течения ОКСбпST, с учетом выраженной гетерогенности данной популяции. Это подтверждают и литературные данные: в исследовании Lee W et al было показано, что эффективность моделей на основе ИИ в прогнозировании летальности у пациентов с ОКСбпST превышала традиционные модели (для внутрибольничной, 3-месячной и 12-месячной смертности AUC составила 0,88, 0,85 и 0,86 соответственно, против 0,87, 0,76 и 0,81, соответственно). Вместе с тем, прогностическая значимость моделей на основе ИИ для пациентов с ОКСпST была сопоставима с результатами традиционных моделей. При этом, эффективность прогнозирования зависела лишь от метода построения модели, и не зависела от включения большего количества предикторов [112]. Таким образом, модель на основе ИИ улучшила прогностическую ценность модели только при ОКСбпST, что, вероятно, связано с ее возможностями к работе с гетерогенными данными и нелинейными зависимостями, характерными для данной группы.

В проведенной работе мы использовали ансамблевые методы (случайный лес, градиентный бустинг) которые менее подвержены переобучению в сравнении с базовыми методами, такими как деревья решений, и менее чувствительны к небольшим изменениям в обучающих данных. В то же время, их результаты интерпретируемы, в отличие от более сложных моделей [62]. При сравнении различных методов машинного обучения оптимальным методом стал случайный лес, показавший наиболее сбалансированные параметры, в том числе наибольшую чувствительность. Градиентный бустинг в данном исследовании, несмотря на несколько более высокую точность, был менее сбалансирован и имел высокую специфичность, но низкую чувствительность, что может отражать склонность к переобучению, характерную для данного метода. По результатам анализа факторов, имеющих наибольший вес в прогностической модели, определены основные предикторы госпитальной летальности (возраст >60 лет, уровень гемоглобина <128 г/л, уровень креатинина сыворотки крови >106 мкмоль/л, фракция выброса левого желудочка <50%, стеноз ствола левой коронарной артерии, фибрилляция предсердий и ИМ в анамнезе), что подтверждается и данными крупных исследований [11, 54, 141].

Современный подход к выбору стратегии реваскуляризации миокарда основан на комплексной оценке анатомии коронарного русла и объёма жизнеспособного миокарда. Эти ключевые параметры являются детерминантами в определении оптимального метода реваскуляризации, объёма и сроков выполнения вмешательства, что определяет необходимость учета данных параметров в прогнозировании [26, 144].

Наличие независимой прогностической значимости ряда рутинных гематологических параметров при ИБС подтверждается результатами предыдущих исследований. Ранее была продемонстрирована корреляция между повышением уровня лейкоцитов, ширины распределения эритроцитов и среднего объема тромбоцитов и риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В настоящее время обсуждаются прогностические возможности гематологических индексов, связанных с воспалительными процессами [15, 34, 131].

Тем не менее, проведенный многофакторный анализ, учитывающий основные факторы риска, ангиографические и лабораторные показатели, позволил установить, что наиболее значимыми предикторами госпитальной летальности при ОКСбпST являются наличие острой сердечной недостаточности (Killip III-IV) и уровень тропонина I. Независимый вклад в прогноз также продемонстрировали возраст, уровни гемоглобина и креатинина, а также фракция выброса левого желудочка и коморбидная патология. При этом воспалительные показатели в проведенном нами исследовании не имели дополнительного прогностического значения.

Установлено, что расширение шкалы GRACE за счет включения ангиографических параметров, фракции выброса левого желудочка и коморбидных факторов значимо улучшает ее прогностические характеристики при оценке риска внутригоспитальной летальности у больных ОКСбпST, которым выполнена коронароангиография. Прогностическая точность разработанной нами модели на основе метода случайного леса ($AUC = 0,93$) оказалась выше при сравнении со шкалой GRACE ($AUC = 0,73$). Модифицированная модель также продемонстрировала превосходство по другим метрикам прогностической эффективности: чувствительность составила 0,71 против 0,64, специфичность – 0,96 против 0,68, точность – 0,94 против 0,66 соответственно. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности комплексного подхода к стратификации риска в данной клинической группе.

Исследование имело следующие методологические особенности: оценка прогностической значимости факторов ограничивалась стационарным этапом, а в качестве конечной точки рассматривались летальные исходы. В данных условиях максимальная прогностическая ценность была установлена для параметров, характеризующих объем поражения миокарда и общую тяжесть состояния. В то же время, при оценке отдаленного прогноза и риска повторных сердечно-сосудистых событий значимость могут приобретать иные патогенетические механизмы, что подчеркивает важность продолжения поиска дополнительных предикторов. Основное ограничение исследования связано с его ретроспективным характером, что определило выбор предикторов исключительно из числа параметров, рутинно регистрируемых в медицинской информационной системе. Следует

отметить, что использование данных реальной клинической практики требует особого внимания к методологии сбора и анализа информации, чтобы минимизировать потенциальные искажения и обеспечить надежность полученных выводов. Интерпретация полученных данных требует учета таких методологических аспектов, как формирование выборки, валидность регистрируемых показателей и адекватность используемых машинных алгоритмов. Указанные ограничения определяют перспективность научного поиска в данной области. Наиболее актуальными представляются разработка моделей с привлечением более совершенных методов машинного обучения для повышения качества данных, а также изучение долгосрочной прогностической ценности выявленных маркеров и их роли в стратификации риска повторных сердечно-сосудистых событий.

Для оценки факторов, влияющих на развитие повторных сердечно-сосудистых событий в течение года после ОКСбпST проведено проспективное одноцентровое когортное исследование, где частота повторных событий в комбинации с сердечно-сосудистой смертью составила 14%. Примечательно, что в группах как с достижением, так и недостижением ККТ средние значения по шкале GRACE оставались в зоне низкого риска (<140 баллов). Данное наблюдение позволяет предположить существование значимых прогностических факторов, не учитываемых шкалой GRACE.

Многочисленные исследования подтверждают, что пациенты с ОКСбпST характеризуются повышенным риском осложнений в сравнении с ОКСпST, что подчеркивает актуальность поиска прогностических маркеров неблагоприятных исходов. Так, по данным регистра РЕКОРД 3, частота летальных исходов в течение 12 месяцев после выписки из стационара у пациентов с ОКС, составляет 8,4%, при этом выше показатели при ОКСбпST (4,8% при ОКСпST против 10,5%). Независимыми предикторами неблагоприятных исходов при ОКС в исследовании РЕКОРД 3 были возраст ≥ 75 лет, невыполнение коронароангиографии и элевация сегмента ST на ЭКГ [57].

В то время, как при ОКСпST риск в первую очередь определяется степенью и временем нарушения коронарного кровотока, и соответствующим объемом поражения миокарда, при ОКСбпST факторы, влияющие на течение заболевания, различны и обусловлены неоднородностью патофизиологических механизмов. В современной литературе отмечается наличие пробелов в доказательной базе, которые определяют неоднозначность выбора оптимальных диагностических подходов [25]. Значительная клиническая гетерогенность пациентов с ОКСбпST, охватывающая вариабельность симптоматики, базовых патогенетических процессов и прогноза, ограничивает эффективность унифицированных схем лечения. Это обуславливает актуальность перехода к персонализированным подходам в лечении данной группы больных [32, 105, 143].

Результаты современных исследований позволяют выделить комплекс ангиографических характеристик, обладающих прогностической значимостью. К ним относятся наличие многососудистого поражения артерий, гемодинамически значимое поражение ствола ЛКА, ранее проведенные вмешательства на стволе ЛКА, а также отсутствие или неполная реваскуляризация коронарного русла. Ранее было показано, что сочетание перенесенного вмешательства на стволе ЛКА и несоблюдение рекомендованной гиполипидемической терапии уменьшает свободную от повторных событий выживаемость до 77,4% по сравнению с 94,6% у остальных пациентов, что означает значительное увеличение риска повторных событий [1]. В представленном нами исследовании основным ангиографическим фактором риска было многососудистое поражение (ОР 2,13, 95% ДИ 1,07 - 4,23).

Инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий рассматривается как особая нозологическая единица. В нашем исследовании численность пациентов данной подгруппы была ограниченной, в связи с чем оценку прогноза у них не проводили. По данным исследований, известно, что прогноз при MINOCA (ИМ без обструктивного поражения коронарных артерий) в сравнении с ИМ с обструктивным поражением, имеет некоторые отличия, однако обе группы пациентов имеют значительный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Комбинированные конечные точки, такие как повторный ИМ и смертность, имеют схожие частоты в обеих группах (5,8-8,9% при MINOCA и 7,1-10,7% при обструктивном поражении). Несмотря на значительную вариабельность в результатах различных исследований и наличие данных об относительно более благоприятном прогнозе при MINOCA по сравнению с ИМ с обструктивным поражением коронарных артерий, смертность и частота сердечно-сосудистых событий у таких пациентов остаются выше, чем в популяции пациентов без ИБС [45, 51].

При оценке прогноза, помимо ангиографических характеристик, важны и особенности проведения реваскуляризации, в том числе, при ЧКВ – характеристики стентов. Применение голометаллических стентов (BMS) связано с худшими отдаленными результатами эндоваскулярного лечения ИБС, включая ОКС. Применение данного типа стентов ассоциируются с более высокой частотой повторных событий по сравнению со стентами с лекарственным покрытием (DES) [8, 30]. Так, по данным Бочарова и соавт., частота повторных сердечно-сосудистых событий в группе BMS составила 19,6% (против 1,7% в группе DES, $p=0,001$), преимущественно за счет повторной реваскуляризации (14,4% в группе BMS, против 0 в группе DES) [8]. В проведенном нами исследовании при проведении ЧКВ всем пациентам были имплантированы стенты с лекарственным покрытием.

По данным литературы, при многососудистом поражении предпочтительно АКШ в связи с более благоприятным прогнозом – и это не противоречит полученным нами результатам, поскольку различия проявляются в более поздние сроки [47]. Общая выживаемость и долгосрочный прогноз у пациентов с ОКСбпST при АКШ, особенно у пациентов с тяжёлым многососудистым поражением, как правило, лучше, чем при ЧКВ. После ЧКВ наблюдается значительно более высокая частота повторных вмешательств, вплоть до 54-59% на 5 лет, тогда как после АКШ она существенно ниже – около 8-13%. По данным нескольких исследований и метаанализов, выполнение АКШ обеспечивает более полную реваскуляризацию миокарда, что ведёт к снижению смертности и частоты инфаркта в течение десятилетнего периода наблюдения. Метаанализы и систематические обзоры показывают, что в короткие сроки (до 1 года) различия в выживаемости между ЧКВ и АКШ у пациентов с ОКСбпST не являются статистически значимыми, но при более длительном сроке наблюдения (5-10 лет) отмечается тенденция в пользу АКШ с точки зрения снижения общей смертности и необходимости повторных вмешательств [41, 65, 78, 120].

Многососудистое поражение является одним из наиболее важных факторов риска и встречается у 40-60% пациентов с ОКСбпST. На сегодняшний день общепринятой является стратегия реваскуляризации инфаркт-связанной артерии при ОКС, в максимально короткие сроки для ОКСпST. При ОКСбпST сроки выполнения инвазивной коронарографии и возможной реваскуляризации зависят от степени риска и определяются клиническими рекомендациями. Тактика лечения многососудистого поражения также зависит от технических возможностей, анатомической протяженности поражения коронарного русла и клинического состояния пациента [30].

Полная реваскуляризация миокарда, выполненная во время текущей госпитализации, показывает достоверные преимущества в снижении частоты сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде по сравнению с неполной или отсроченной реваскуляризацией. По результатам современных исследований, отсроченная реваскуляризация или ее отсутствие ассоциируются с ухудшением прогноза, особенно при наличии у пациента таких факторов, как недостаточность кровообращения (класс по Killip III-IV), ИМ в анамнезе, протяженное поражение артерий, СД, высокий SYNTAX score и повышенный уровень холестерина. Тем не менее, в реальной клинической практике этапная реваскуляризация остается распространенной. Сложная анатомия коронарных артерий, хронические окклюзии, коморбидная патология и риск контраст-индуцированной нефропатии, могут определять выбор в пользу этапной реваскуляризации. В частности, в проведенном нами исследовании, данная тактика была выбрана в 33% случаев. При этом оптимальные сроки

выполнения этапной реваскуляризации у пациентов с ОКСбпST не определены, что обосновывает дальнейшие исследования [9, 22, 25].

В проведенном нами исследовании установлен оптимальный период для выполнения полной реваскуляризации миокарда у пациентов с ОКСбпST и многососудистым поражением, которым она не была проведена на стационарном этапе. Продемонстрировано, что в данной популяции невыполнение полной реваскуляризации миокарда в течение 4 месяцев ассоциировано с большей частотой повторных коронарных событий и сердечно-сосудистой смерти в течение года. Относительный риск повторных событий и сердечно-сосудистой смерти увеличивался со временем при невыполнении полной реваскуляризации коронарных артерий и достиг 2,1 (95% ДИ 1,1; 4,1, $p=0,03$) в первые 5 месяцев, с последующим ростом до 2,5 (95% ДИ 1,3; 4,9, $p=0,01$) в первые 8 месяцев.

Патогенез ССЗ состоит из множества компонентов, где риск повторных событий определяется не только состоянием сосудистого русла и объемом поражения миокарда, но и коморбидной патологией, лекарственной терапией и приверженностью. Наряду с общепризнанными факторами риска, значительный вклад в прогноз вносят неклассические детерминанты, среди которых особого внимания заслуживают психосоциальные. Актуальность оценки психологического статуса отражена в том числе в клинических рекомендациях по ведению ОКСбпST, а в 2025 году была подчеркнута публикацией Европейского консенсуса по ментальному здоровью и ССЗ, однако сроки скрининга определены не были [92].

Многие авторы показали связь между депрессией или депрессивными симптомами и ИБС, в том числе – ОКС. Отмечено, что наличие депрессии у пациентов, перенесших ОКС, увеличивает риск смерти от сердечно-сосудистых причин в 3-6 раз [13, 19, 30, 40]. Одновременно с этим, было продемонстрировано, что депрессия является таким же значимым фактором риска, как и традиционные, соматические факторы [38, 70].

Отдельные исследования, посвященные влиянию депрессии на течение ИБС, могут различаться по учету влияния других факторов, таких как курение, гиподинамия и тяжесть ИБС. Однако несмотря на некоторую неоднородность полученных данных, основная часть доказательств поддерживает гипотезу о том, что депрессия после ОКС является фактором риска смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смертности, а также комбинированных исходов, включающих смертность или повторные события. Наличие депрессии у пациентов с ОКС, независимо от времени ее возникновения (до или после события), служит предиктором осложнений. Вместе с тем, наибольшую прогностическую значимость имеет депрессия, развившаяся непосредственно после ОКС: она коррелирует с 2,5–3-кратным увеличением

риска повторной госпитализации или смерти по сравнению с депрессивными эпизодами, имевшими место до госпитализации [86].

В представленной нами работе мы анализировали наличие симптомов депрессии на момент госпитализации. Лишь у 5 пациентов было известно о депрессии в анамнезе, в том числе о медикаментозном лечении. Таким образом, у подавляющего большинства пациентов симптомы депрессии были выявлены впервые именно в остром периоде ОКС, что подчеркивает важность целенаправленного скрининга в данной когорте. Вместе с тем, вопрос стандартизированной оценки психологического статуса в остром периоде ОКС в настоящее время остается недостаточно изученным. Полученные в работе результаты направлены на углубление понимания этой проблемы в контексте возможной коррекции клинических подходов.

Помимо факта наличия симптомов депрессии, актуальна оценка и их структуры. В клинической практике выделяют соматический и когнитивный компоненты депрессии, и оба играют важную роль, но в разной степени. Соматический компонент депрессии включает физические симптомы, такие как нарушение сна, утомляемость, боли и другие физические проявления, которые сами по себе ухудшают здоровье и могут затруднять диагностику и лечение основного заболевания. Когнитивный компонент депрессии представляет собой нарушение мышления, памяти, концентрации внимания, трудности в принятии решений и другие когнитивные функции. Несмотря на распространенность и широкую распространенность оценки каждого из компонентов, их роль в прогнозе ОКСбпST остается неопределенной [19, 48, 84].

В проведенном нами исследовании в группе неблагоприятного течения ОКСбпST медиана выраженности соматического компонента депрессии составила 6,50 (95% ДИ 4,00; 10,25), что выше, чем при благоприятном течении – 5,00 (95% ДИ 3,00; 7,00), $p=0,008$. По когнитивно-аффективной шкале статистически значимых различий выявлено не было, результаты составили 5,00 (95% ДИ 2,75; 9,00) при неблагоприятном исходе, против 4,00 (95% ДИ 2,00; 7,00), $p=0,256$. Продемонстрировано, что наибольший вклад в прогноз ОКСбпST вносит соматический компонент депрессии, в сравнении с когнитивным. Таким образом, соматические симптомы при депрессии ухудшают непосредственный физический прогноз (боль, утомляемость, нарушение сна), что в том числе ассоциируется с долгосрочными исходами, в то время как когнитивные нарушения являются факторами неблагоприятного психического прогноза и могут ухудшать качество жизни пациентов.

Тревожность также повсеместно распространена среди различных групп пациентов. Симптомы тревожности имеют до 70-80% у пациентов с ОКС и 25% при хронической ИБС. В нашем исследовании 61% ($n=154$) пациентов имели симптомы ситуационной тревожности (в

том числе 14% – высокой степени) и 77% (n=193) – личностной тревожности (21% – высокой степени). Тревожность включает в себя когнитивные, нейрофизиологические, эмоциональные и поведенческие аспекты. Она считается адаптивной реакцией до тех пор, пока её интенсивность помогает справляться с ситуацией и стимулирует активность. Однако при чрезмерном уровне тревожность дезорганизует поведение и препятствует адаптации [21].

Согласно ряду исследований, тревожность широко распространена у пациентов с ОКС. Спустя 6 месяцев после госпитализации распространенность тревожности составляла от 12% до 42% у мужчин и от 22% до 64% у женщин, при этом тревожность от умеренной до тяжелой степени наблюдалась у 11% мужчин и 23% женщин, а высокий уровень тревожности был ассоциирован с риском ИМ и его осложнений [21, 40, 43, 92, 134]. Однако в нашей работе ассоциации как личностной, так и ситуационной тревожности с неблагоприятным исходом ОКСбпСТ в течение 12 месяцев после выписки из стационара получено не было. Медиана баллов по шкале ситуационной тревожности составила 5 (95% ДИ 2; 6) в группе достижения ККТ против 4 (95% ДИ 1; 7) в группе недостижения, $p=0,976$; медиана баллов личностной тревожности – 5 (95% ДИ 4; 6) против 5 (95% ДИ 4; 7), соответственно, $p=0,382$. В литературе было высказано предположение о том, что тревожность является триггером новых сердечно-сосудистых событий лишь в короткой временной перспективе. При этом в долгосрочной перспективе она не являлась фактором риска у пациентов с ИБС [83]. С учетом невысокой частоты повторных событий в короткие сроки, данный показатель нами не оценивался. В противоположность этому, в другом исследовании была продемонстрирована отдаленная прогностическая значимость генерализованного тревожного расстройства. При его выявлении через 3 месяца после ИМ риск наступления комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистые события и смертность от всех причин, на протяжении 10-летнего наблюдения, возрастал в два раза [142]. Отличием этой работы было включение иной когорты пациентов: с подтвержденным генерализованным тревожным расстройством, а не с положительным результатом скрининга.

Важным является сочетание тревожности и депрессии. В нашем исследовании 21 пациент имел сочетание данных состояний, из них неблагоприятные события в течение года развились у 5 человек. Прогностическое значение в нашей работе имело только наличие депрессии, однако с учетом небольшого количества пациентов, имеющих одновременно тревожную и депрессивную симптоматику, целесообразно дальнейшее изучение данной коморбидности в больших группах. В исследовании Jie Li et al отмечено, что при поправке на депрессию наблюдалось снижение связи между тревогой и повторными событиями, а также риском смертности, у пациентов с ОКС. В данном исследовании, учитывая высокую корреляцию между тревожностью и депрессией, авторы делают вывод, что депрессия может

быть более важным предиктором прогноза, чем тревожность, и тревожность теряет свою прогностическую значимость при поправке на сопутствующую депрессию [67].

Однако, несмотря на отсутствие значимого влияния на прогноз у пациентов с ОКСбпST, тревожность сохраняет свою высокую социальную значимость. Тревожные состояния связаны со снижением качества жизни, ограничением социальной активности и ухудшением психоэмоционального состояния. Так, в нашем исследовании тревожность была ассоциирована со снижением психологического компонента здоровья, как для ситуационной – медиана баллов по результатам опросника SF-36 в группе неблагоприятного исхода 36 (95% ДИ 32; 42), против 45 (95% ДИ 40; 52) в группе благоприятного ($p=0,001$), так и для личностной – медиана баллов 39 (95% ДИ 34; 43) против 46 (95% ДИ 41; 52), соответственно, $p=0,001$. Высокий уровень тревожности у больных ишемической болезнью сердца (в том числе ОКС) ассоциируется с худшим восприятием болезни, более высокой частотой повторных госпитализаций и снижением общего качества жизни по разным шкалам. Таким образом, необходимость оценки тревожности связана не с влиянием на прогноз, а с ее высокой социальной значимостью, что выражается в снижении качества жизни.

Ряд исследований описывает патогенетическую связь депрессии и тромбоцитарной функции. Предполагается, что влияние депрессии на последующие сердечные события может быть опосредовано эндотелиальной дисфункцией и чрезмерной активацией тромбоцитов. Имеющиеся публикации указывают на значимое увеличение среднего объема тромбоцитов (MPV) в группе пациентов с тяжелой депрессией по сравнению со здоровым контролем [83, 125, 153]. Имеются данные о связи депрессии с воспалением. Провоспалительные цитокины повышены у пациентов с депрессией и ОКС, что указывает на участие иммунно-воспалительных механизмов в патогенезе депрессии при сердечно-сосудистых заболеваниях. Эти цитокины могут способствовать дисфункции нейронных цепей, регулирующих настроение. Таким образом, депрессия у пациентов с острым коронарным синдромом связана с комплексом физиологических нарушений нейроэндокринной, вегетативной и иммунной систем, усиливающих сердечно-сосудистую патологию и ухудшающих психологическое состояние пациента [85, 153]. Тем не менее, в проведенном нами исследовании не было выявлено ассоциации маркеров воспаления с депрессией (СРБ, $p=0,541$; PLR, $p=0,532$; NLR, $p=0,727$; MLR, $p=0,944$; SII, $p=0,815$; SIRI, $p=0,804$). Это может быть связано с использованием иных показателей воспаления – СРБ и лейкоцитарных индексов, тогда как в приведенных литературных данных описаны преимущественно цитокины. Кроме этого, необходима оценка данных параметров в динамике, поскольку сроки определения маркеров воспаления варьируют в различных исследованиях.

Важным клиническим аспектом, по литературным данным, является тот факт, что воспаление ассоциировано с терапевтической резистентностью к антидепрессантам [115, 122]. В работах разных авторов подчеркивается ассоциация депрессии с неблагоприятным течением ОКС, а воспаление и изменение тромбоцитического статуса расцениваются как механизмы, играющие определенную роль в патогенезе повторных ишемических событий [83, 85, 153].

Однако, нерешенным остается вопрос, является ли депрессия независимым прогностическим фактором или маркером тяжести состояния пациента с ОКС. В ряде исследований показано, что депрессия сама по себе повышает риск повторных сердечно-сосудистых событий и ухудшает прогноз независимо от тяжести ИМ. Это объясняется влиянием на физиологические механизмы, включая повышение уровня воспалительных цитокинов, нарушение адаптивных реакций организма и изменение поведения пациента (например, несоблюдение лечения и образа жизни). Таким образом, депрессия является не просто маркером тяжести ОКС, но и активным самостоятельным фактором риска, способствующим ухудшению исходов заболевания. Ее выявление и лечение важны для улучшения прогноза у таких пациентов. У пациентов с депрессией повышен риск развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после инфаркта миокарда. При этом в ряде исследований продемонстрировано, что лечение депрессии, в том числе медикаментозная терапия, снижает этот риск [86, 102, 153].

Вместе с тем, высказывается мнение, что депрессия при ОКС является маркером тяжести состояния и сопутствующей патологии, в связи с тем, что она отражает комплексное влияние как психоэмоциональных, так и соматических факторов, усугубляющих течение сердечно-сосудистого заболевания. Депрессия может развиваться как реакция на тяжелое соматическое состояние, отражая тяжесть основного заболевания, а не выступать в роли самостоятельного фактора, предопределяющего исходы. В некоторых исследованиях депрессия рассматривается как один из факторов риска, который усиливает негативный прогноз при совместном влиянии с другими клиническими параметрами, но не всегда оказывает самостоятельное влияние при контроле этих факторов. Предполагается, что депрессия может выступать в качестве промежуточного звена в системе факторов риска, а не самостоятельного фактора [74, 116, 140, 145].

Действительно, депрессия нередко является следствием хронического стресса, в том числе ассоциированного с соматической патологией. Вместе с тем, причины депрессии не ограничиваются физическими факторами и представляют широкий ряд состояний, включающий тяжелые психические травмы или длительный стресс, особенно в комбинации с социально-психологическими факторами (неблагоприятная семейная обстановка, низкая самооценка, слабая сопротивляемость стрессу). Отдельно выделяют эндогенную депрессию,

ключевым звеном патогенеза которой являются биохимические нарушения: изменение баланса нейромедиаторов в мозге – серотонина, норадреналина и дофамина, которые регулируют настроение и поведение, при отсутствии внешних причин. Таким образом, депрессия – это многофакторное заболевание, вызванное сочетанием биологических, психологических, социальных и медицинских причин. Часто заболевания предшествуют тяжелые стрессовые события, в том числе соматическая патология, однако бывают случаи, когда депрессия возникает без явной причины в связи с биохимическими и генетическими особенностями организма [4, 14].

В связи с этим, лишь часть случаев депрессии может быть маркером тяжелого соматического состояния, с учетом многофакторной природы заболевания. Полученные нами данные, с учетом отсутствия влияния сопутствующих факторов, позволяют рассматривать депрессию как независимый предиктор повторных коронарных событий при ОКСбпST в течение 12 месяцев. Это соответствует данным ряда крупных исследований и свидетельствует о необходимости оценки и коррекции психологического статуса пациентов [83, 84, 153].

Помимо этого, была установлена ассоциация высоких уровней депрессии и тревожности со снижением качества жизни, что подчеркивает значительную социальную роль этих расстройств. Проведенное исследование продемонстрировало возможность оценки психологического статуса в ранние сроки (на этапе стационарного лечения) и выявило его связь с отдаленным прогнозом заболевания. Таким образом, учет психологического статуса вносит дополнительный вклад в оценку остаточного риска. Полученные результаты создают теоретическую основу для совершенствования системы динамического наблюдения за пациентами с ОКСбпST и служат обоснованием целесообразности внедрения раннего скрининга аффективных расстройств в данной когорте больных.

В проведенном исследовании у пациентов с ОКСбпST продемонстрировано влияние на прогноз ряда известных, традиционных клинических факторов риска. Сделаны предположения о вероятности более сложные патогенетические взаимосвязи, которые не могут быть выражены одним предиктором, а являются комплексом состояний, сочетанием традиционных и новых факторов риска, определяющих течение заболевания и клинический фенотип пациента, в связи с чем использованы методы машинного обучения. В популяции пациентов с ОКСбпST определены кластеры, среди которых на основании прогноза выделены фенотипы высокого и низкого риска.

К высокому риску относятся фенотип пожилых пациентов с коморбидной патологией и неклассическими факторами и фенотип сложного поражения коронарных артерий. Фенотип пожилых пациентов с коморбидной патологией и неклассическими факторами включает пациентов старших возрастных групп, медиана возраста – 82 (72; 85). У них чаще, чем в других

кластерах, регистрировались сопутствующие заболевания: хроническая анемия (42% vs 4%), ХБП (25% vs 7%), СД (50% vs 20%), ХСН (63% vs 35%). Одна из характерных особенностей фенотипа – более частое наличие тяжелых форм депрессии (25% vs 5% пациентов). Медиана баллов шкале депрессии Бека составила 17 (95% ДИ 15; 18). Это соответствует и данным литературы – депрессия нередко ассоциирована с сопутствующей патологией (до 34% среди пациентов с ХСН, у 38% пациентов с ФП, 24% пациентов с врожденными пороками сердца, против 15% в популяции). Известна и ее взаимосвязь с воспалением, что также может лежать в основе патогенеза неблагоприятных исходов [84, 92, 153].

Более выраженное воспаление, характерное для данного фенотипа как неклассический фактор риска, может быть связано как с тяжестью ОКС, так и с наличием сопутствующего хронического низкоинтенсивного воспаления, ассоциированного с коморбидной патологией. Данное обстоятельство подчеркивает важность динамической оценки маркеров воспаления. Важно проводить лечение сопутствующей патологии, что потенциально может способствовать снижению риска повторных событий. Актуален и ранний скрининг депрессии ввиду частой встречаемости в данной популяции. Вместе с тем, в исследованиях были получены данные о пользе противовоспалительной терапии. Терапия колхицином ассоциируется со снижением уровня СРБ и повторных событий у пациентов с ОКС и хронической ИБС. Такое подтверждение противовоспалительных свойств колхицина посредством снижения уровня СРБ, продемонстрированное в ряде исследований, объясняет его клиническую пользу [104, 121]. Так, во вторичном анализе исследования CANTOS было установлено, что у пациентов, которые достигли уровня СРБ <2 мг/дл после приема канакинумаба, на 25% снизилось число сердечно-сосудистых событий [136].

Ко второму фенотипу высокого риска относятся пациенты со сложным поражением коронарных артерий. Важно отметить, что многососудистое поражение часто сочетается с иными типами коронарной анатомии «высокого риска» – с поражением ствола ЛКА и хроническими окклюзиями. Данные особенности позволяют рассматривать этот фенотип как фенотип сложной анатомии. При проведении ЧКВ у таких пациентов отмечается имплантация более длинных стентов или большего количества стентов, что также является фактором риска. Так, медиана длины имплантированных стентов в данном кластере составила 61 (95% ДИ 46; 68) мм (в остальных кластерах – от 18 (95% ДИ 14; 26) мм до 30 (95% ДИ 20; 40) мм). Первоочередной целью лечения в данной когорте является своевременное выполнение полной реваскуляризации коронарных артерий: в первые 4 месяца от перенесенного ОКСбпST.

Фенотип пациентов с однососудистым поражением и низкой коморбидностью (индекс Чарлсон ≤ 4) объединяет пациентов с контролируемыми кардиометаболическими факторами риска. Для них характерно локальное поражение одной артерии при отсутствии стеноза ствола

ЛКА, бифуркационных и протяженных стенозов. Низкая частота неблагоприятных исходов в течение года (9%), по-видимому, обусловлена полной реваскуляризацией и высокой приверженностью к лечению.

Фенотип пациентов моложе 60 лет с изолированной дислипидемией характеризуется отсутствием в анамнезе предшествующих сердечно-сосудистых событий и гиполипидемической терапии до текущей госпитализации. На фоне иницированной высокоинтенсивной гиполипидемической терапии после перенесенного ОКС в данной группе отмечена низкая частота сердечно-сосудистых событий в течение года (4%).

Вместе с тем, существует и понятие остаточного липидного риска – это риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых осложнений, который сохраняется у пациентов, несмотря на достижение целевых уровней общего холестерина и ЛНП при адекватной гиполипидемической терапии. Остаточный липидный риск выявляется по совокупности липидных показателей, уровня липопротеина (а), биомаркеров воспаления. Это может быть целью дальнейших исследований и терапевтической мишенью для выявления группы пациентов, нуждающихся в усилении гиполипидемической терапии [97, 99, 137].

При интерпретации результатов настоящего исследования следует учитывать ряд методологических особенностей, обусловленных его дизайном. Данные получены в ходе одноцентрового наблюдательного исследования, что определяет их репрезентативность для чётко определённой клинической когорты – пациентов с ОКСбпST преимущественно низкого и умеренного риска с известной анатомией коронарного русла. В связи с этим экстраполяция выводов на пациентов высокого риска, с иными формами ОКС или без инвазивной визуализации коронарного русла требует дополнительной верификации. Методология проспективного наблюдения, основанная на структурированных телефонных интервью без плановых очных визитов и инструментально-лабораторного контроля, могла ограничить полноту оценки отдалённой динамики клинического состояния. Кроме этого, малочисленность подгруппы пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий ограничивает оценку особенностей течения заболевания в данной категории. Наблюдательный дизайн исследования не предусматривал анализ возможных интервенций для снижения высокого риска повторных событий и сердечно-сосудистой смерти. Вместе с тем, полученные данные представляют собой детальную характеристику прогностических взаимосвязей в конкретной клинической когорте и служат основой для формирования гипотез и целенаправленной разработки фенотип-ориентированных клинических алгоритмов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного исследования продемонстрирована клиническая характеристика пациентов с ОКСбпST с выполненной коронароангиографией, получены данные о частоте и структуре повторных сердечно-сосудистых событий в ходе 12-месячного проспективного периода наблюдения, детализированы и уточнены данные о прогностических факторах госпитальной летальности, проанализированы ангиографические факторы риска, определены оптимальные сроки выполнения полной реваскуляризации миокарда при у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий, представлена структура и прогностическая значимость психологических факторов риска. В когорте пациентов с ОКСбпST выявлены фенотипы, ассоциированные с высокой частотой повторных событий и сердечно-сосудистой смерти в течение года: фенотип пожилых пациентов с коморбидной патологией и неклассическими факторами риска и фенотип сложного поражения коронарных артерий. Выделение прогностических фенотипов ОКСбпST вносит вклад в понимание патогенетического разнообразия заболевания и механизмов формирования неблагоприятного прогноза. Результаты работы позволяют разработать персонализированный подход к вторичной профилактике, оптимизируя интенсивность и направленность наблюдения для пациентов высокого риска.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ОКСбпST дополнение шкалы GRACE ангиографическими параметрами, показателями фракции выброса левого желудочка и данными о коморбидной патологии повышает ее прогностическую значимость в оценке риска госпитальной летальности (чувствительность 0,71, специфичность 0,96).
2. Многососудистое поражение коронарных артерий у пациентов с ОКСбпST выявлено в 55% случаев, коллатерали – в 31%, хронические окклюзии – в 18%, поражение ствола левой коронарной артерии – в 15%. Многососудистое поражение повышает риск повторных коронарных событий и сердечно-сосудистой смерти в течение года (ОР 2,1; 95% ДИ 1,1; 4,2).
3. Отсутствие полной реваскуляризации у пациентов с ОКСбпST с многососудистым поражением на стационарном этапе ассоциировано с увеличением частоты повторных коронарных событий и сердечно-сосудистой смерти. Невыполнение реваскуляризации в течение первых 4 месяцев увеличивает риск неблагоприятного исхода в 2,1 раза.
4. У пациентов с ОКСбпST симптомы депрессии выявлены у 53% (16% – тяжелой степени), высокий уровень личностной и ситуационной тревожности – у 21% и 14% соответственно. Тяжелая степень депрессии ассоциирована с более высоким риском повторных коронарных событий и сердечно-сосудистой смерти (ОР 2,64, 95% ДИ 1,32; 5,29), снижением психологического ($r = -0,46$, $p < 0,0001$) и физического ($r = -0,42$, $p < 0,0001$) компонентов качества жизни. Высокий уровень личностной и ситуационной тревожности ассоциированы со снижением психологического компонента качества жизни ($r = -0,44$, $p < 0,0001$ и $r = -0,42$, $p < 0,0001$ соответственно).
5. Частота повторного инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и сердечно-сосудистой смерти в течение года у пожилых пациентов с коморбидной патологией и неклассическими факторами риска и пациентов со сложным поражением коронарных артерий составила 25% и 29% соответственно. Частота повторных событий среди пациентов с однососудистым поражением коронарных артерий и низкой коморбидностью, пациентов в возрасте до 60 лет с изолированной дислипидемией составила 9% и 4% соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ОКСбпST и многососудистым поражением коронарных артерий рекомендовано выполнять полную реваскуляризацию миокарда в стационаре. При невозможности завершить лечение в рамках индексной госпитализации оптимальным сроком для этапных вмешательств являются первые 4 месяца в связи с тем, что поздняя реваскуляризация ассоциируется с повышением риска повторных коронарных событий и сердечно-сосудистой смерти в течение года.
2. Пациентам с ОКСбпST рекомендуется проводить скрининг для выявления тревожности и депрессии перед выпиской из стационара с использованием шкалы депрессии Бека и интегративного теста тревожности. При выявлении высокой тревожности (7-9 баллов по интегративному тесту тревожности) и тяжелой депрессии (20 и более баллов по шкале депрессии Бека) рекомендована консультация психотерапевта.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты исследования создали основу для комплексной оценки предикторов повторных коронарных событий и определения оптимальных сроков реваскуляризации миокарда при ОКСбпST. Применение методов машинного обучения и фенотипирования открывает перспективы для выделения однородных подгрупп пациентов с последующей разработкой персонализированной терапии, направленной на ключевые патогенетические механизмы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АКШ	аортокоронарное шунтирование
АСК	ацетилсалициловая кислота
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ДИ	доверительный интервал
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИИ	искусственный интеллект
ИЛ	интерлейкины
ИМ	инфаркт миокарда
ИМТ	индекс массы тела
КАГ	коронароангиография
КДО ЛЖ	конечно-диастолический объем левого желудочка
КСО ЛЖ	конечно-систолический объем левого желудочка
ККТ	комбинированная конечная точка
ЛКА	левая коронарная артерия
ЛВП	липопротеины высокой плотности
ЛНП	липопротеины низкой плотности
ОА	огибающая артерия
ОКС	острый коронарный синдром
ОКС _{бп} ST	острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
ОКС _п ST	острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОР	относительный риск
ПКТ	первичная конечная точка
ПКА	правая коронарная артерия
ПМЖА	передняя межжелудочковая артерия
СД	сахарный диабет
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ТЛТ	тромболитическая терапия
ФАТ	функциональная активность тромбоцитов
ФВ ЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФП	фибрилляция предсердий
ХБП	хроническая болезнь почек
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь лёгких
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиограмма
MLR	отношение числа моноцитов к числу лимфоцитов
NLR	отношение числа нейтрофилов к числу лимфоцитов
PLR	отношение числа тромбоцитов к числу лимфоцитов
MPV	средний объем тромбоцитов
SHAP	Shapley Additive Explanation
SII	иммуно-воспалительный индекс
SIRI	индекс системного воспалительного ответа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ предикторов риска развития повторных острых сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом / Е.И. Усова, Л.М. Малишевский, А.С. Алиева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 6. – С. 5881.
2. Анализ реальной клинической практики ведения пациентов с ишемической болезнью сердца и мультифокальным атеросклерозом. Результаты международного клинического регистра по изучению популяции пациентов с выявленным мультифокальным атеросклерозом на территории Российской Федерации и стран Евразии (КАММА) / Г.П. Арутюнов, Е.И. Тарловская, А.Г. Арутюнов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 3. – С. 6152.
3. Ассоциация новых биомаркеров системного воспаления с развитием атеросклероза и его выраженностью / В.А. Шварц, С.М. Талибова, М.А. Сокольская [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 8. – С. 6025.
4. Атеросклероз и депрессия. Связи очевидные и неочевидные. Часть I / М.Д. Смирнова, О.Н. Свирида, З.Н. Бланкова, Ф.Т. Агеев // Кардиологический вестник. – 2021. – Т. 16, № 4. – С. 26.
5. Беялов, Ф.И. Депрессия, тревога и стресс у пациентов с ишемической болезнью сердца / Ф.И. Беялов // Терапевтический архив. – 2017. – № 8 (89). – С. 104–109.
6. Бизюк, А.П. Применение интегративного теста тревожности (ИТТ): методические рекомендации / А.П. Бизюк, Л.И. Вассерман, Б.В. Иовлев // СПб.: Изд-во НИПНИ имени В.М. Бехтерева. – 2005. – С. 1–23.
7. Боковиков, И.Ф. Прогнозирование госпитальной летальности у пациентов с инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа: роль клеточных индексов системного воспаления / И.Ф. Боковиков, К.В. Протасов // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 7. – С. 5823.
8. Бочаров, А.В. Влияние типа коронарного стента на отдаленные результаты аортокоронарного шунтирования после стентирования клинко-зависимой артерии по поводу острого коронарного синдрома у больных с многососудистым поражением / А.В. Бочаров, Л.В. Попов // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2019. – Т. 34, № 3. – С. 144–152.
9. Влияние неполной реваскуляризации на результаты коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца / А.Н. Семченко, И.В. Зайцев, А.М. Шевченко,

- А.В. Семченко // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2021. – Т. 25, № 1. – С. 74–84.
10. Влияние уровня липопротеида (а) на долгосрочные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом и однососудистым поражением коронарных артерий / А.М. Намитоков, С.В. Кручинова, М.Н. Гендугова [и др.] // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2024. – Т. 5, № 3. – С. 46–53.
 11. Внешняя валидация шкалы прогнозирования риска госпитальной летальности у пациентов с острым коронарным синдромом / Зайцев А.Д., Коротаева Е.С., Королева Л.Ю. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2026. – Т.1, № 31. – С. 6360.
 12. Возможности прогнозирования развития неблагоприятных исходов в отдаленном периоде у больных после эпизода острого коронарного синдрома с учетом генетической компоненты / Е.А. Шмидт, С.А. Бернс, А.В. Понасенко [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 4. – С. 77–85.
 13. Депрессивные расстройства в общеймедицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога / Р.Г. Оганов, Г.В. Погосова, С.А. Шальнова, А.Д. Деев // Кардиология. – 2005. – Т. 8, № 45. – С. 38–44.
 14. Депрессивные расстройства и качество жизни у пациентов с острым коронарным синдромом в реальной клинической практике / Е.В. Константинова, Е.А. Королева, А.Г. Попова [и др.] // Клиницист. – 2022. – Т. 16, № 1. – С. 29–39.
 15. Диагностическая ценность клинического анализа крови при сердечно-сосудистых заболеваниях / А.М. Чаулин, Ю.В. Григорьева, Т. В. Павлова, Д.В. Дупляков // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 12. – С. 3923.
 16. Егорова, И.С. Особенности ведения пациентов с острым коронарным синдромом в реальной клинической практике по данным 15-летнего регистра / И.С. Егорова, Н.Н. Везиков // CardioСоматика. – 2024. – Т. 15, № 4. – С. 320–328.
 17. Инфаркт миокарда у лиц 75 лет и старше: факторы, влияющие на госпитальную летальность / И.Е. Тишкина, Т.М. Кулешова, М.А. Фролова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 3. – С. 5629.
 18. Инфламмасома – новый взгляд на терапию сердечно-сосудистых заболеваний: обзор. Часть I. / А.А. Рубинштейн, А.А. Ходот, П.В. Тирикова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 11S. – С. 5986.
 19. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, М.Г. Бубнова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – №6. – С. 7–122.

20. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования / Е.И. Чазов, Р.Г. Оганов, Н.В. Погосова [и др.] // Кардиология. – 2007. – Т. 3, № 1. – С. 28–37.
21. Котелкина, О.С. Ассоциации некоторых психосоциальных факторов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и приверженностью к медикаментозному лечению у пациентов, перенесших инфаркт миокарда / О.С. Котелкина, К.Ю. Николаев, Г.И. Лифшиц // Атеросклероз. – 2023. – Т. 18, № 4. – С. 395–404.
22. Многососудистое поражение коронарного русла у больных со стабильной ишемической болезнью сердца: актуальное состояние проблемы и пробелы в доказательности / А.А. Обединский, Н.Р. Обединская, Н.А. Никитин [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Т. 37, № 2. – С. 28–34.
23. Многофакторная прогностическая модель у пациентов с инфарктом миокарда в отдаленном периоде на основе современных биомаркеров / А.Ф. Хамитова, И.А. Лакман, Р.Р. Ахметвалеев [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 3. – С. 14–20.
24. Многофакторное прогнозирование риска госпитальной летальности у пациентов с острым коронарным синдромом / Е.С. Коротаева, А.Д. Зайцев, Л.Ю. Королева [и др.] // Кардиология. – 2025. – Т. 65, № 2. – С. 17–25.
25. 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. – 2023. – Т. 29, № 3. – С. 5623.
26. Нишинов, А.Б. Выбор метода реваскуляризации при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST / А.Б. Нишинов, Р.С. Тарасов // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 58–62.
27. Нишинов, А.Б. Неотложная реваскуляризация миокарда при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (обзор литературы) / А.Б. Нишинов, Р.С. Тарасов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2023. – Т. 29, № 2. – С. 161–169.
28. Особенности простых маркеров воспаления в оценке уязвимости атеросклеротических бляшек у пациентов с острым коронарным синдромом / А.Н. Ковальская, Г. Р. Бикбаева, Д.В. Дупляков, Е.В. Савинова // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 30, № 1. – С. 5850.
29. 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. – Т. 29, № 4. – С. 5843.

30. 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. – Т. 30, № 5. – С. 6319.
31. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024 / О.В. Аверков, Г.К. Арутюнян, Д.В. Дупляков [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 3. – С. 6306.
32. Отдаленный прогноз жизни больных, перенесших первичный и повторный инфаркт миокарда, по данным двух российских регистров (ЛИС-3 и РИМИС) / С.Ю. Марцевич, А.В. Загребельный, Н.П. Золотарева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 11. – С. 6064.
33. Подходы к диагностике и лечению пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в Российский стационарах / О. Л. Барбараш, В. В. Кашталап, И С. Быкова, А. Д. Эрлих // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2017. – Т. 32, № 3. – С. 88–94.
34. Показатели клинического анализа крови и поражения коронарного русла в прогнозировании госпитальной летальности у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства / Б.И. Гельцер, К.И. Шахгельдян, И.Г. Домжалов, [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 29, № 2. – С. 5549.
35. Предрасположенность к психологическому дистрессу у больных ишемической болезнью сердца и трехлетний прогноз после стентирования коронарных артерий / А.Н. Сумин, А.В. Щеглова, М.И. Анькова, Д.Н. Федорова // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 5. – С. 6008.
36. Прилуцкая, Ю.А. Стратегия ведения больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / Ю.А. Прилуцкая, Л.И. Дворецкий // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 9. – С. 40–51.
37. Проспективный регистр острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST в региональном сосудистом центре (CONTRAST). Дизайн исследования и результаты госпитального этапа / С.Ю. Марцевич, Е.П. Калайджян, А.В. Загребельный [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24, № 4. – С. 4351.
38. Психические расстройства у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Консенсус рабочих групп Российского кардиологического общества и Российского общества психиатров / Ф. И. Белялов, Д.Ю. Вельтищев, Б.А. Волель [и др.] // Кардиология. – 2025. – Т. 65, № 6. – С. 54–73.

39. Психосоциальные факторы риска возникновения повторной острой коронарной катастрофы у больных ишемической болезнью сердца: взгляд через призму алекситимии / А.И. Кодочигова, В.Ф. Киричук, Д.З. Псанукова [и др.] // Терапия. – 2021. – Т. 3, № 1. – С. 43–52.
40. Психосоциальные факторы риска у пациентов с наиболее распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями – артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (по данным российского многоцентрового исследования КОМЕТА) / Н.В. Погосова, О.Ю. Соколова, Ю.М. Юферева [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 8. – С. 54–63.
41. Результаты коронарного шунтирования и чрескожного вмешательства при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST высокого риска / А.Б. Нишинов, Р.С. Тарасов, С.В. Иванов, Л.С. Барбараш // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2023. – Т. 12, № 1. – С. 151–159.
42. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux [et al.]; под ред. Ю.А. Васюка // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Vol. 4, № S4. – С. 1–27.
43. Роль психоэмоциональных факторов в оценке прогноза разных типов инфаркта миокарда / В.И. Кинаш, В.В. Кашталап, А.С. Воробьев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 29, № 2. – С. 5590.
44. 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. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 4071.
45. Сафонова, Е.А. Инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий (MINOCA) / Е.А. Сафонова, И.А. Сукманова // Клиническая медицина. – 2020. – Т. 98, № 2. – С. 89–97.
46. Сивков, О.Г. Факторы, ассоциированные с госпитальной летальностью при остром инфаркте миокарда / О.Г. Сивков // Кардиология. – 2023. – Т. 63, № 11. – С. 29–35.
47. Сравнение коронарного шунтирования и стентирования в зависимости от клинкоанатомического сценария по результатам ретроспективного одноцентрового когортного исследования / Е.З. Голухова, И.Ю. Сигаев, М.А. Керен [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 4. – С. 6092.
48. Трудности диагностики депрессии в соматической и неврологической практике: клиническое наблюдение / Н.А. Тювина, Т.Н. Максимова, С.В. Прохорова, Е.А. Камелина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т. 16, № 4. – С. 61–67.

49. Фенотипирование факторов риска и прогнозирование внутригоспитальной летальности у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования на основе методов объяснимого искусственного интеллекта / Б.И. Гельцер, К.И. Шахгельдян, В.Ю. Рублев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 4. – С. 5302.
50. Фенотипы хронической сердечной недостаточности у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / Плотникова М.Р., Мустафина И.А., Щекин В.С. [и др.] // Кардиология. – 2025. – Т.10, № 65. – С. 101–108.
51. Фомина, О.А. Пациенты после перенесенного инфаркта миокарда при необструктивном и обструктивном поражении коронарных артерий: приверженность лечению и отдаленный прогноз / О.А. Фомина, К.Г. Переверзева, С.С. Якушин // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 7. – С. 70.
52. Хазова, Е.В. Остаточный риск у пациентов с атеросклеротическими кардиоваскулярными заболеваниями / Е.В. Хазова, О.В. Булашова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 3382.
53. Шальнев, В.И. Острый коронарный синдром: как снизить остаточный воспалительный риск? / В.И. Шальнев // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 113–118.
54. Шкала оценки риска госпитальной летальности у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы / И.С. Бессонов, В.А. Кузнецов, С.С. Сапожников [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 9. – С. 11–19.
55. Электронные медицинские карты как источник данных реальной клинической практики / А.В. Гусев, Б.В. Зингерман, Д.С. Тюфилин, В.В. Зинченко // Реальная клиническая практика: данные и доказательства. – 2022. – Т. 2, № 2. – С. 8–20.
56. Эрлих, А.Д. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включённых в Российский регистр «РЕКОРД-3» / А.Д. Эрлих // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 3. – С. 23–30.
57. Эрлих, А.Д. Связь степени поражения коронарного русла и особенностей стентирования с краткосрочными и отдаленными исходами у пациентов с острым коронарным синдромом (данные регистра РЕКОРД-3) / А.Д. Эрлих // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 5. – С. 5–12.
58. Эрлих, А.Д. Изменения в лечении пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в клинической практике за последние несколько лет (данные серии российских регистров РЕКОРД). / А.Д. Эрлих // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 12. – С. 13–21.

59. Эталонные медицинские датасеты (MosMedData) для независимой внешней оценки алгоритмов на основе искусственного интеллекта в диагностике / Н.А. Павлов, А.Е. Андрейченко, А.В. Владимирский [и др.] // Digital Diagnostics. – 2021. – Т. 2, № 1. – С. 49–66.
60. Якушин, С.С. Госпитальная летальность и осложнения у пациентов в возрасте 75 лет и старше с инфарктом миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST электрокардиограммы / С.С. Якушин, К.Г. Переверзева // Вестник РАМН. – 2024. – Т. 79, № 4. – С. 301–308.
61. A clinician's guide to understanding and critically appraising machine learning studies: a checklist for Ruling Out Bias Using Standard Tools in Machine Learning (ROBUST-ML) / S.S. Al-Zaiti, A.A. Alghwiri, X. Hu [et al] // European Heart Journal – Digital Health. – 2022. – Vol. 3, № 2. – P. 125–140.
62. A Comprehensive Review on Machine Learning in Healthcare Industry: Classification, Restrictions, Opportunities and Challenges / Q. An, S. Rahman, J. Zhou, J.J. Kang // Sensors. – 2023. – Vol. 23, № 9. – P. 4178.
63. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation / M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales, C.R. MacKenzie // Journal of Chronic Diseases. – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373–383.
64. A riddle of culprit only vs multivessel or immediate vs staged revascularization in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: A meta-analysis / Y.H. Oktaviono, J.N. Arnindita, P.B.T. Saputra [et al] // PLoS One. – 2025. – Vol. 20, № 3. – P. e0310695.
65. 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] // Scientific Reports. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 5138.
66. 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, № 20. – P. 1908–1919.
67. Anxiety and clinical outcomes of patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis / J. Li, F. Ji, J. Song [et al] // BMJ Open. – 2020. – Vol. 10, № 7. – P. e034135.
68. Applying Natural Language Processing to Textual Data From Clinical Data Warehouses: Systematic Review / A. Bazoge, E. Morin, B. Daille, P. Gourraud // JMIR Medical Informatics. – 2023. – №11. – P. e42477.

69. Arnold, N. Inflammation in atherosclerotic cardiovascular disease: From diagnosis to treatment / N. Arnold, W. Koenig // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2025. – Vol. 55, № 7. – P. e70020
70. Association of Symptoms of Depression With Cardiovascular Disease and Mortality in Low-, Middle-, and High-Income Countries / S. Rajan, M. McKee, S. Rangarajan [et al] // *JAMA Psychiatry*. – 2020. – Vol. 77, № 10. – P. 1052.
71. Beyond Cholesterol: Emerging Risk Factors in Atherosclerosis / M. Bekbossynova, T. Saliev, T. Ivanova-Razumova [et al] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2025. – Vol. 14, № 7. – P. 2352.
72. Bhalerao, A.V. Risk stratification and in-hospital outcome in patients with acute coronary syndrome / A.V. Bhalerao, S.M. Tahir, R. Agarwal // *Journal of Family Medicine and Primary Care*. – 2022. – Vol. 11, № 6. – P. 2780–2788.
73. Biomarker-Based Prediction of Recurrent Ischemic Events in Patients With Acute Coronary Syndromes / G. Batra, J. Lindbäck, R.C. Becker [et al] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2022. – Vol. 80, № 18. – P. 1735–1747.
74. Carney, R.M. Treating Depression to Improve Survival in Coronary Heart Disease / R.M. Carney, K.E. Freedland, M.W. Rich // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2024. – Vol. 84, № 5. – P. 482–489.
75. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties / M.E. Charlson, D. Carrozzino, J. Guidi, C. Patierno // *Psychotherapy and psychosomatics*. – 2022. – Vol. 91, № 1. – P. 8–35.
76. Clinical phenogroups are more effective than left ventricular ejection fraction categories in stratifying heart failure outcomes / A.B. Gevaert, S. Tibebu, M.A. Mamas [et al] // *ESC Heart Failure*. – 2021. – Vol. 8, № 4. – P. 2741–2754.
77. 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. 3, № 7. – P. 222–228.
78. Comparison of invasive treatment strategies in patients with non–ST elevation acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis / R. Hamaya, Y.T. Chang, A. Chewcharat [et al] // *JTCVS Open*. – 2021. – Vol. 8. – P. 323–335.
79. Complete Revascularisation Following Acute MI: A Contemporary Review / A. Gonnah, N. Darke, L. Mullen [et al] // *Interventional Cardiology: Reviews, Research, Resources*. – 2025. – Vol. 20. – P. e10.

80. Deep-learning-based risk stratification for mortality of patients with acute myocardial infarction / K.J. Kwon, K. Jeon, H.M. Kim [et al] // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, № 10. – P. e0224502.
81. Demirtas, I.S. The new classification method in ACEF score is more useful in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation / I.S. Demirtas, M.A. Tekindal // Kardiologiya. – 2021. – Vol. 61, № 2. – P. 83–90.
82. Denorme, F. Procoagulant platelets: novel players in thromboinflammation / F. Denorme, R.A. Campbell // American Journal of Physiology-Cell Physiology. – 2022. – Vol. 323, № 4. – P. 951–958.
83. Depression and anxiety following acute myocardial infarction in women / K. Liblik, S.L. Mulvagh, C.C.T. Hindmarch [et al] // Trends in Cardiovascular Medicine. – 2022. – Vol. 32, № 6. – P. 341–347.
84. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation / V. Vaccarino, L. Badimon, J.D. Bremner [et al] // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 41, № 17. – P. 1687–1696.
85. Depression and coronary heart disease: mechanisms, interventions, and treatments / L. Xu, X. Zhai, D. Shi, Y. Zhang // Frontiers in Psychiatry. – 2024. – Vol. 15. – P. 1328048.
86. Depression and poor outcome after an acute coronary event: Clarification of risk periods and mechanisms / G.B. Parker, E. Cvejic, U. Vollmer-Conna [et al] // Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. – 2019. – Vol. 53, № 2. – P. 148–157.
87. Depression predicts the risk of adverse events after percutaneous coronary intervention: A meta-analysis / X. Song, J. Song, M. Shao [et al] // Journal of Affective Disorders. – 2020. – Vol. 266. – P. 158–164.
88. Depression prevalence in cardiovascular disease: global systematic review and meta-analysis / S. Rafiei, S. Raoofi, A. Baghaei [et al] // BMJ Supportive and Palliative Care. – 2023. – Vol. 13, № 3. – P. 281–289.
89. Does Anxiety Affect Survival in Patients with Coronary Heart Disease? / H. Deter, W. Albert, C. Weber [et al] // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – Vol. 12, № 6. – P. 2098.
90. 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, № 11. – P. e7947.
91. Effectiveness of the GRACE risk score according to troponin elevation in patients admitted with non-ST elevation acute coronary syndrome: a post hoc analysis of the UKGRIS parallel group cluster randomised controlled trial / C.P. Gale, D. Stocken, R. Nadarajah [et al] // Open Heart. – 2025. – Vol. 12, № 1. – P. e003213.

92. ESC Clinical Consensus Statement on mental health and cardiovascular disease: developed under the auspices of the ESC Clinical Practice Guidelines Committee / H. Bueno, C. Deaton, M. Farrero [et al] // *European Heart Journal*. – 2025. – Vol. 41, № 46. – P. 4156–4225.
93. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes / R.A. Byrne, X. Rossello, J.J. Coughlan [et al] // *European Heart Journal*. – 2023. – Vol. 44, № 38. – P. 3720–3826.
94. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / F.L.J. Visseren, F. Mach, Y.M. Smulders [et al] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42, № 34. – P. 3227–3337.
95. Global Prevalence of Anxiety in Adult Cardiology Outpatients: A Systematic Review and Meta-analysis / B. Storer, K.A. Kershaw, T.A. Braund [et al] // *Current Problems in Cardiology*. – 2023. – Vol. 48, № 11. – P. 101877.
96. Global prevalence of depression, anxiety, and stress in cardiac patients: A systematic review and meta-analysis / N. Karami, M. Kazeminia, A. Karami [et al] // *Journal of Affective Disorders*. – 2023. – Vol. 324. – P. 175–189.
97. High residual cardiovascular risk after lipid-lowering: prime time for Predictive, Preventive, Personalized, Participatory, and Psycho-cognitive medicine / E. Reijnders, A. van der Laarse, J.W. Jukema, C.M. Cobbaert // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1264319
98. High-sensitivity C-reactive Protein in Atherosclerotic Cardiovascular Disease: To Measure or Not to Measure? / A. Mehta, R.S. Blumenthal, T.J. Gluckman [et al] // *US Cardiology Review*. – 2025. – Vol. 19. – P. e06.
99. Hoogeveen, R. C. Residual Cardiovascular Risk at Low LDL: Remnants, Lipoprotein(a), and Inflammation / R.C. Hoogeveen, C.M. Ballantyne // *Clinical Chemistry*. – 2021. – Vol. 67, № 1. – P. 143–153.
100. Immediate versus staged complete revascularisation during index admission in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (OPTION-STEMI): a multicentre, non-inferiority, open-label, randomised trial / M.C. Kim, J.H. Ahn, D.Y. Hyun [et al] // *The Lancet*. – 2025. – Vol. 406, № 10507. – P. 1032–1043.
101. Immediate versus staged complete revascularisation in patients presenting with acute coronary syndrome and multivessel coronary disease (BIOVASC): a prospective, open-label, non-inferiority, randomised trial / R. Diletti, W.K den Dekker, J. Bennett [et al.] // *The Lancet*. – 2023. – V. 401, № 10383. – P. 1172–1182.
102. Impact of depression status and antidepressant use on mortality rates and clinical outcomes following acute myocardial infarction / R.M. Sabol, C.N. Sun, C.A. Gudenburr [et al] // *Journal of Psychiatric Research*. – 2025. – Vol. 186. – P. 57–63.

103. Inflammation in acute myocardial infarction: the good, the bad and the ugly / M.A. Matter, F. Paneni, P. Libby [et al] // *European Heart Journal*. – 2024. – Vol. 45, № 2. – P. 89–103.
104. Inflammation in Cardiovascular Disease: A Comprehensive Review of Biomarkers and Therapeutic Targets / L. Gupta, J. Thomas, R. Ravichandran [et al] // *Cureus*. – 2023. – Vol. 9, № 15. – P. e45483.
105. 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. Zuniga [et al] // *Clinical Cardiology*. – 2019. – Vol. 42, № 10. – P. 1028–1040.
106. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease / CKD Work Group // *Kidney International*. – 2024. – Vol. 105, № 4. – P. 117–314.
107. Key inflammatory players for infarcted mass and cardiac remodeling after acute myocardial infarction / F.A.H. Fonseca, C.N. França, H.A.R. Fonseca [et al] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2025. – Vol. 12. – P. 1609705
108. Kivimaki, M. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease / M. Kivimaki, A. Steptoe // *Nature Reviews Cardiology*. – 2018. – Vol. 15, № 4. – P. 215–229.
109. Latest evidence on assessment and invasive management of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) in the older population / K. Gill, G.B. Mills, W. Wang [et al] // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. – 2025. – Vol. 23, № 3. – P. 73–86.
110. Lee, A. Diagnostic Test Accuracy of the Beck Depression Inventory for Detecting Major Depression in Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Lee, J. Park // *Clinical Nursing Research*. – 2022. – Vol. 31, № 8. – P. 1481–1490.
111. Lins, L. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review / L. Lins, F.M. Carvalho // *SAGE Open Medicine*. – 2016. – Vol. 4. – P. 2050312116671725
112. Machine learning enhances the performance of short and long-term mortality prediction model in non-ST-segment elevation myocardial infarction / W. Lee, J. Lee, S. Woo [et al] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 12886.
113. Machine learning prediction in cardiovascular diseases: a meta-analysis / C. Krittanawong, H.U.H. Virk, S. Bangalore [et al] // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 16057.
114. Machine learning-based prediction of adverse events following an acute coronary syndrome (PRAISE): a modelling study of pooled datasets. / F. D'Ascenzo, O. De Filippo, G. Gallone [et al.] // *Lancet*. – 2021. – V. 10270, № 397. – P. 199-207.
115. Majd, M. Inflammation and the dimensions of depression: A review / M. Majd, E.F.H. Saunders, C.G. Engeland // *Frontiers in Neuroendocrinology*. – 2019. – №56. – P. 100800.

116. Major depression and the biological hallmarks of aging / E.C. Lorenzo, G.A. Kuchel, C. Kuo [et al] // *Ageing Research Reviews*. – 2023. – Vol. 83. – P. 101805.
117. 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, № 3. – P. e32-e62.
118. Management of Residual Risk in Chronic Coronary Syndromes. Clinical Pathways for a Quality-Based Secondary Prevention / S. Giubilato, F. Luca, M.G. Abrignani [et al] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12, № 18. – P. 5989.
119. 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] // *The American Journal of Cardiology*. – 2019. – Vol. 124, № 10. – P. 1501–1511.
120. 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] // *Current Problems in Cardiology*. – 2022. – Vol. 47, № 10. – P. 101306.
121. Meta-analysis of the effect of colchicine on C-reactive protein in patients with acute and chronic coronary syndromes / M. Alam, E. Kontopantelis, M.A. Mamas [et al] // *Coronary Artery Disease*. – 2023. – Vol. 34, № 3. – P. 210–215.
122. Miller, A.H. Beyond depression: the expanding role of inflammation in psychiatric disorders. / A.H. Miller // *World psychiatry*. – 2020. – Vol. 19, № 1. – P. 108–109.
123. Morisky, D.E. Concurrent and Predictive Validity of a Self-reported Measure of Medication Adherence / D.E. Morisky, L.W. Green, D.M. Levine // *Medical Care*. – 1986. – Vol. 24, № 1. – P. 67–74.
124. Multimorbidity phenotypes in patients presenting to the emergency department with possible acute coronary syndrome / K.M. Breen, L. Finnegan, K.M. Vuckovic [et al] // *Heart and Lung*. – 2021. – Vol. 50, № 5. – P. 648–653.
125. New Insights Into the Comorbidity of Coronary Heart Disease and Depression / Y. Wu, B. Zhu, Z. Chen [et al] // *Current Problems in Cardiology*. – 2021. – Vol. 3, № 46. – P.100413.
126. Obesity and cardiovascular disease: an ESC clinical consensus statement / K.C. Koskinas, E.M. Van Craenenbroeck, C. Antoniades [et al]. // *European Heart Journal*. – 2024. – Vol. 45, № 38. – P. 4063–4098.
127. Objective Risk Assessment vs Standard Care for Acute Coronary Syndromes / D.P. Chew, K. Hyun, E. Morton [et al] // *JAMA Cardiology*. – 2021. – Vol. 6, № 3. – P. 304–313.

128. Parker, W.A.E. The role of platelet P2Y₁₂ receptors in inflammation / W.A.E. Parker, R.F. Storey // *British Journal of Pharmacology*. – 2024. – Vol. 181, № 4. – P. 515–531.
129. Physical Activity and Anger or Emotional Upset as Triggers of Acute Myocardial Infarction: the INTERHEART study / A. Smyth, M. O'Donnell, P. Lamelas [et al] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134, № 15. – P. 1059–1067.
130. Platelets volume indexes and cardiovascular risk factors / T.R. Batista, R.C. de Figueiredo, D.R.A. Rios // *Revista da Associacao Medica Brasileira*. – 2018. – Vol. 64, № 6. – P. 554–559.
131. Platelet-to-lymphocyte ratio is a predictor of long-term mortality in patients with acute coronary syndrome / Mus. Oylumlu, Muh. Oylumlu, B. Arslan [et al]. // *Advances in Interventional Cardiology*. – 2020. – Vol. 16, № 2. – P. 170–176.
132. Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events / C.B. Granger, R.J. Goldberg, O. Dabbous [et al] // *Archives of Internal Medicine*. – 2003. – Vol. 163, № 19. – P. 2345.
133. Prognostic implications of non-infarct-related territory unrecognized myocardial infarction in patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome / K. Sayama, M. Hoshino, Y. Kanaji [et al] // *Journal of Cardiology*. – 2023. – Vol. 82, № 6. – P. 433–440.
134. Psychosocial risk factors in relation to other cardiovascular risk factors in coronary heart disease: Results from the EUROASPIRE IV survey. A registry from the European Society of Cardiology / N. Pogossova, K. Kotseva, D. De Bacquer [et al] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2017. – Vol. 24, № 13. – P. 1371–1380.
135. Relationship between the Severity of Coronary Artery Disease and Cardiovascular Risk Factors in Acute Coronary Syndrome: Based on Tehran Heart Center's Data Registry / N. Omid, S. Sadeghian, M. Salarifar [et al] // *The Journal of Tehran University Heart Center*. – 2021. – Vol. 4, № 15. – P. 165–170.
136. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial / P.M. Ridker, J.G. MacFadyen, B.M. Everett [et al] // *The Lancet*. – 2018. – Vol. 391, № 10118. – P. 319–328.
137. Residual inflammatory risk after contemporary lipid lowering therapy / H. Riaz, S.U. Khan, N. Lateef [et al] // *European Heart Journal – Quality of Care and Clinical Outcomes*. – 2020. – Vol. 6, № 2. – P. 105–111.
138. Residual Traditional Risk in Non-Traditional Atherosclerotic Diseases / F. Biscetti, G. Polito, M.M. Rando [et al] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2025. – Vol. 26, № 2. – P. 535.

139. Revascularization Strategy in Myocardial Infarction with Multivessel Disease / A. Jobs, S. Desch, A. Freund [et al] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2024. – Vol. 13, № 7. – P. 1918.
140. Risk factors and protective factors of depression in older people 65+. A systematic review / A. Maier, S.G. Riedel-Heller, A. Pabst, M. Luppä // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16, № 5. – P. e0251326.
141. Risk factors for type 1 and type 2 myocardial infarction / R. Wereski, D.M. Kimenai, A. Bularga [et al] // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43, № 2. – P. 127–135.
142. Roest, A.M. Myocardial infarction and generalised anxiety disorder: 10-year follow-up / A.M. Roest, M. Zuidersma, P. de Jonge // *British Journal of Psychiatry*. – 2012. – Vol. 200, № 4. – P. 324–329.
143. Roffi, M. Treatment–risk paradox in acute coronary syndromes / M. Roffi, D. Mukherjee // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39, № 42. – P. 3807–3809.
144. Sanz-Sanchez, J. Timing and completeness of revascularisation in acute coronary syndromes / J. Sanz-Sanchez, G.G. Stefanini // *Heart*. – 2022. – Vol. 8, № 108. – P. 648–656.
145. Selected Biomarkers of Depression: What Are the Effects of Cytokines and Inflammation? / S. Harsanyi, I. Kupcova, L. Danisovic, M. Klein // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 24, № 1. – P. 578.
146. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation / P.R. Lawler, D.L. Bhatt, L.C. Godoy [et al] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42, № 1. – P. 113–131.
147. Taylor, W.D. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression / W.D. Taylor, H.J. Aizenstein, G.S. Alexopoulos // *Molecular Psychiatry*. – 2013. – Vol. 18, № 9. – P. 963–974.
148. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS / P. de Araujo Goncalves, J. Ferreira, C. Aguiar, R. Seabra-Gomes // *European Heart Journal*. – 2005. – Vol. 26, № 9. – P. 865–872.
149. 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] // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43, № 33. – P. 3148–3161.
150. Unsupervised Learning for Automated Detection of Coronary Artery Disease Subgroups / A.M. Flores, A. Schuler, A.V. Eberhard [et al] // *Journal of the American Heart Association*. – 2021. – Vol. 10, № 23. – P. e021976
151. Williams, K.J. Inflammation in atherosclerosis: a Big Idea that has underperformed so far / K.J. Williams // *Current Opinion in Lipidology*. – 2025. – Vol. 36, № 2. – P. 78–87.

152. Zawadzka, M.M. Phenotyping in heart failure with preserved ejection fraction: A key to find effective treatment / M.M. Zawadzka, M. Grabowski, A. Kaplon-Cieslicka // *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. – 2022. – Vol. 31, № 10. – P. 1163–1172.
153. Zhao, S. Association between depression and macrovascular disease: a mini review / S. Zhao, L. Zhu, J. Yang // *Frontiers in Psychiatry*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1215173