

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Томский национальный исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук»  
Научно-исследовательский институт кардиологии

На правах рукописи

**Абраменко Елена Евгеньевна**

**ЗНАЧЕНИЕ СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИИ С ФИЗИЧЕСКОЙ  
НАГРУЗКОЙ В АЛГОРИТМЕ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО  
КОРОНАРНОГО СИНДРОМА БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST**

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Рябов Вячеслав Валерьевич

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ .....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1 Острый коронарный синдром .....	15
1.2 Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST.....	17
1.3 Повышение уровня тропонина.....	18
1.4 Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST с нормальным уровнем тропонина.....	20
1.4.1 Нестабильная стенокардия.....	20
1.4.2 Альтернативные диагнозы .....	22
1.5 Стратификация риска при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST.....	23
1.6 Предикторы обструктивной коронарной болезни сердца.....	26
1.7 Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST низкого риска неблагоприятных ишемических событий.....	28
1.8 Проблема диагностической инвазивной коронарной ангиографии.	30
1.9 Другие проблемы острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST низкого риска неблагоприятных ишемических событий....	32
1.10 Повторные обращения за экстренной помощью.....	35
1.11 Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST низкого риска неблагоприятных ишемических событий у лиц с ранее неверифицированной ишемической болезнью сердца.....	36
1.12 Стресс-эхокардиография в алгоритме диагностики острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST низкого риска неблагоприятных ишемических событий .....	38
1.12.1 Исследования, посвященные стресс-эхокардиографии в алгоритме диагностики острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST низкого риска неблагоприятных ишемических	

событий.....	38
1.12.2 Характеристика участников исследований.....	38
1.12.3 Выполнимость и безопасность стресс-эхокардиографии.....	41
1.12.4 Частота положительных результатов стресс-эхокардиографии.....	42
1.12.5 Ложные результаты стресс-эхокардиографии.....	44
1.12.6 Диагностическая значимость стресс-эхокардиографии.....	46
1.12.7 Прогностическая значимость стресс-эхокардиографии.....	47
1.12.8 Оценка стресс-эхокардиографии по расширенному протоколу.....	47
1.13 Вопросы значимости стресс-эхокардиографии в алгоритме диагностики пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST низкого риска и ранее неverified ишемической болезнью сердца.....	49
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	51
2.1 Дизайн исследования.....	51
2.2 Объект исследования.....	51
2.2.1 Клиническая и инструментальная характеристика пациентов..	53
2.3 Методы исследования.....	61
2.3.1 Стресс-эхокардиография .....	61
2.3.2 Коронарная ангиография .....	65
2.3.2.1 Компьютерная томографическая коронарная ангиография...	66
2.3.2.2 Инвазивная коронарная ангиография.....	67
2.3.2.3 Оценка выраженности коронарного атеросклероза.....	68
2.3.3 Оценка выполнимости и безопасности стресс-эхокардиографии.....	68
2.3.4 Оценка внутрибольничных исходов.....	70
2.3.5 Оценка отдаленных исходов.....	70
2.3.6 Оценка сывороточных уровней липидов .....	71

2.3.7 Статистическая обработка результатов .....	72
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	73
3.1 Безопасность стресс-эхокардиографии на горизонтальном велоэргометре на ранних сроках острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST низкого риска неблагоприятных ишемических событий.....	73
3.2 Оценка выполнимости стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой на горизонтальном велоэргометре у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST низкого риска неблагоприятных ишемических событий.....	73
3.2.1 Выполнимость, связанная с наличием ограничений и противопоказаний для проведения стресс-эхокардиографии.....	74
3.2.2 Выполнимость, связанная с недостижением целевой частоты сердечных сокращений.....	75
3.3 Структура ответов на нагрузку.....	79
3.4 Клинико-демографическая характеристика пациентов в зависимости от варианта ответа на нагрузку.....	80
3.5 Ассоциация анатомических изменений коронарных артерий с вариантом ответа на нагрузку.....	85
3.6 Диагностическая значимость традиционных критериев ишемии ...	88
3.7 Расширенная оценка результатов стресс-теста.....	92
3.8 Результаты клинической апробации тактики ведения больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST низкого риска неблагоприятных ишемических событий с включением в диагностический алгоритм стресс-эхокардиографии.....	101
3.9 Оценка отдаленных исходов.....	106
3.10 Оптимизация алгоритма диагностики при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST низкого риска неблагоприятных ишемических событий у пациентов с ранее неverified	

ишемической болезнью сердца.....	108
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	115
ВЫВОДЫ.....	128
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	129
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	130
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	133

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает первое место в структуре смертности от болезней системы кровообращения, а острый коронарный синдром (ОКС) часто становится ее первым проявлением [1]. Нетравматическая боль в груди, ведущий симптом ОКС, является второй по частоте причиной обращения за неотложной помощью среди взрослого населения [2]. В российские стационары ежегодно госпитализируется около полумиллиона пациентов с различными формами ОКС и почти половина из них – пациенты с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST), не относящиеся к категории высокого риска [3]. Коронарная патология при ОКСбпST может варьировать от структурно нормальных сосудов до тяжелого атеросклеротического поражения, а категория риска используется для определения необходимости и сроков проведения инвазивной коронарной ангиографии (иКАГ). Для пациентов с ОКСбпST низкого риска рекомендована селективная инвазивная стратегия [4, 5]. Для первичного обследования пациентов с ОКСбпST низкого риска должны применяться нагрузочные тесты с визуализацией ишемии и компьютерная томографическая коронарная ангиография (КТ-КАГ).

Раннее применение неинвазивных тестов в диагностическом алгоритме при ОКСбпST низкого риска имеет логистические и экономические преимущества [6, 7]. Исключение ишемии или обструктивного поражения коронарных артерий позволяет не госпитализировать пациентов, или уменьшить время пребывания в стационаре [8]. КТ-КАГ имеет высокую отрицательную предсказательную ценность для выявления обструктивного коронарного атеросклероза и возможность выявить необструктивные поражения артерий [9]. У пациентов со стабильной ИБС показана связь их выявления с повышением приверженности к терапии для профилактики атеротромбоза и снижением частоты инфарктов миокарда (ИМ) в отдаленном периоде [10]. Однако применение КТ-КАГ в диагностическом алгоритме при ОКСбпST приводит к повышению лучевой

нагрузки на пациента и потребности в дополнительных диагностических тестах, не влияя на частоту ИМ [8, 11]. Стресс-тесты позволяют оценить функциональную значимость стенозов и выявить ответственную за ишемию артерию при многососудистом поражении [12]. При этом стресс-ЭхоКГ снижает число проводимых иКАГ без последующей реваскуляризации по сравнению с перфузионной сцинтиграфией миокарда [13].

Стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на горизонтальном велоэргометре имеет хорошие предпосылки для широкого применения при ОКСбпСТ низкого риска. Физическая нагрузка показана как самый безопасный стресс-агент у пациентов со стабильной ИБС [14]. Анализ данных в реальном времени при выполнении нагрузки на горизонтальном велоэргометре позволяет завершить тест при выявлении зон нарушенной локальной сократимости (НЛС), не дожидаясь появления изменений на ЭКГ и симптомов. В рамках одного исследования имеется возможность дополнительно оценить диастолическую функцию (и провести дифференциальную диагностику одышки), коронарный резерв и резерв ЧСС [15]. Уже показана значимость отдельных показателей расширенного протокола стресс-ЭхоКГ для пациентов с ОКСбпСТ низкого риска [16]. Все эти возможности могли бы положительно повлиять на безопасность, выполнимость (в виде отсутствия временных рамок для оператора) и информационную емкость метода.

Сейчас в российских национальных клинических рекомендациях и руководстве по ведению пациентов с ОКС рабочей группы Европейского общества кардиологов стресс-ЭхоКГ в ряду других нагрузочных тестов и КТ-КАГ находятся на одной позиции, несмотря на различие диагностических возможностей. Дифференцированный подход к выбору стартового диагностического теста при ОКС рекомендован в руководстве по диагностике боли в груди американских кардиологических обществ (AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR), в качестве точек принятия решения в пользу анатомической/функциональной визуализации в нем предлагаются возраст меньше/больше 65 лет и низкая/высокая клиническая вероятность

обструктивной коронарной облезни сердца (обКБС) [17]. Анализ клинико-демографических характеристик для выбора оптимального метода диагностики у стабильных пациентов с подозрением на ИБС показал, что традиционные факторы риска ИБС (высокий ИМТ, уровень холестерина, наличие гипертонической болезни, сахарного диабета, мужской пол и курение) были критериями в пользу КТ-КАГ, а возраст явных закономерностей по влиянию на предпочтительный тест не показал [18], что не согласуется с подходом, предложенным Gulati M et al. Для пациентов с ОКСбпST низкого риска и ранее неустановленной ИБС аналогичные исследования не проводились. Не изучалось и совместное применение КТ-КАГ и стресс-ЭхоКГ, сочетающее возможности и ограничения обоих методов. Таким образом, применение стресс-ЭхоКГ у пациентов с ОКСбпST низкого риска и ранее неverified ИБС в качестве самостоятельного метода или в дополнение к КТ-КАГ представляет интерес для научного исследования.

### **Гипотеза исследования**

Использование стресс-ЭхоКГ в качестве стартового метода позволит снизить частоту иКАГ без последующей реваскуляризации, уменьшить потребность в неинвазивных методах диагностики, связанных с ионизирующим облучением. Стресс-ЭхоКГ с использованием расширенного протокола при ОКСбпST позволит провести профилирование пациентов для оптимизации тактики ведения в раннем и отдаленном периоде.

### **Цель исследования**

Определение значения нагрузочной визуализации методом стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой в алгоритме диагностики и лечения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST низкого риска.

### **Задачи исследования**

1. Определить выполнимость, безопасность стресс-эхокардиографии на велоэргометре у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы на ранних сроках госпитализации.
2. Для разных вариантов ответа на стресс-тест оценить частоту встречаемости и демографические, клиничко-anamнестические, лабораторные характеристики пациентов.
3. Оценить значение всех доступных параметров стресс-эхокардиографии для диагностики острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST, стратификации риска, влияние их на выбор тактики ведения пациента и конечные точки.
4. Выявить ассоциацию анатомических изменений коронарных артерий по результатам коронарной ангиографии с профилем пациента по данным стресс-эхокардиографии.
5. Провести клиническую апробацию стресс-эхокардиографии в алгоритме ведения больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST низкого риска и оптимизировать диагностический алгоритм.

### **Научная новизна**

Впервые в селективной группе пациентов с ОКСбпST невысокого риска и ранее неverified ИБС индекс атерогенности  $\geq 4,0$  определен как точка принятия решения в пользу проведения стресс-ЭхоКГ в качестве стартового метода диагностики.

Впервые по результатам прямого сопоставления результатов стресс-ЭхоКГ и иКАГ/КТ-КАГ было показано, что у пациентов с депрессией сегмента ST, не сопровождающейся НЛС, выявляется низкая частота обструктивного атеросклероза эпикардальных артерий.

### **Теоретическая и практическая значимость**

По результатам исследования получена клинико-демографическая и лабораторно-инструментальная характеристика ограниченной когорты пациентов с ОКСбпСТ низкого риска и ранее неустановленной ИБС, включая частоту выявления у них обструктивного коронарного атеросклероза и прогноз выживаемости в течение 1 года наблюдения. Эти данные могут использоваться при планировании дальнейших продольных исследований в данной когорте пациентов для вычисления размера выборки и длительности наблюдения. Оценка индекса атерогенности, как точки принятия решения в пользу старта диагностики со стресс-ЭхоКГ, а также прогностической ценности неишемических ответов на нагрузку, у данной категории больных может рассматриваться как цель более масштабных исследований.

В исследовании подтверждена безопасность проведения стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на ранних сроках ОКСбпСТ у пациентов, относящихся к категории низкого риска. Показана высокая отрицательная предсказательная ценность индуцированных НЛС для выявления стенозов эпикардальных артерий  $\geq 70\%$  и хороший прогноз выживаемости пациентов без основных ССО в течение 1 года наблюдения, что позволяет при получении отрицательного результата стресс-ЭхоКГ у пациентов с ОКСбпСТ низкого риска и ранее неустановленной ИБС исключать потребность в проведении иКАГ без необходимости дальнейшего обследования. Отбор пациентов с высокой вероятностью выявления индуцированных НЛС и старт диагностики у них со стресс-ЭхоКГ может увеличить долю иКАГ с одномоментной реваскуляризацией, снизить потребность в проведении дополнительных методов диагностики и суммарную дозу облучения пациента. Использование данных преимуществ и возможностей метода позволит улучшить эффективность оказания помощи данной категории больных.

### **Методология и методы исследования**

В научно-квалификационной работе представлены результаты прикладного поискового исследования. Неинтервенционное, в параллельных группах,

неконтролируемое, продольное исследование было направлено на поиск оптимального алгоритма полного первичного обследования с включением в него стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на горизонтальном велоэргометре для пациентов с ОКСбпST низкого риска и ранее неверифицированной ИБС. Группы сравнения формировались путем последовательного проспективного набора пациентов в первую (n=55), затем во вторую группу (n=44) для проведения стресс-ЭхоКГ в качестве стартового метода диагностики или вторым после КТ-КАГ. Стресс-ЭхоКГ выполнялось по расширенному протоколу с оценкой НЛС, параметров внутрисердечной гемодинамики, сканированием легких для оценки наличия и количества В-линий. В протоколе заключения стресс-ЭхоКГ перечислялись все наблюдаемые патологические ответы на нагрузку. Ангиографические исследования КТ-КАГ и иКАГ выполнялись стандартным способом без вмешательства исследователя в методику проведения и содержание заключения. Стартовый метод диагностики, стресс-ЭхоКГ в первой группе и КТ-КАГ во второй группе, выполнялся в максимально короткий срок. Дальнейшая тактика ведения пациента определялась лечащим врачом с учетом результатов диагностических тестов в соответствии с действующими рекомендациями и локальной практикой отделения неотложной кардиологии НИИ Кардиологии Томского НИМЦ. В конце периода наблюдения длительностью 1 год оценивалась частота развития у пациентов основных ССО, которые были определены, как первичные конечные точки исследования. Для решения 1, 3, 4 и 5 задач исследования еще 9 пациентов были включены ретроспективно.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST низкого риска и ранее неверифицированной ИБС определяется низкая частота выявления стенозов эпикардиальных артерий  $\geq 70\%$  и еще более низкая частота стенозов функционально значимых по критерию индуцированного нарушения локальной сократимости. Стенозы, которые проявляются нарушениями локальной сократимости при выполнении физической нагрузки, располагаются в

проксимальных сегментах артерий и характеризуются более высокими значениями выраженности коронарного атеросклероза по индексу Gensini.

2. Высокая отрицательная предсказательная ценность индуцированных нарушений локальной сократимости для выявления стенозов эпикардиальных артерий  $\geq 70\%$  и хороший прогноз выживаемости пациентов без основных сердечно-сосудистых осложнений в течение 1 года наблюдения позволяет при получении отрицательного результата стресс-эхокардиографии у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST низкого риска и ранее неустановленной ИБС исключать потребность в проведении инвазивной коронарной ангиографии.

3. Неишемический вариант ответа на нагрузку, определяющийся снижением резерва частоты сердечных сокращений, не связан с повышенной вероятностью выявления стенозов эпикардиальных артерий  $\geq 70\%$ .

4. Значение индекса атерогенности  $\geq 4,0$  у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST низкого риска в случаях ранее неverified ИБС может рассматриваться как критерий отбора для проведения стресс-эхокардиографии в качестве стартового метода диагностики для снижения числа проводимых диагностических исследований, уменьшения длительности госпитализации и сопутствующей лучевой нагрузки.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ, а также используются при обучении ординаторов и врачей на кафедре кардиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Обоснованность и достоверность положений, выводов и рекомендаций подтверждается достоверностью информации об исследуемом предмете, применением апробированных научно-методических подходов, достаточным объемом выборки пациентов и апробацией результатов исследования.

Фактические материалы, приведенные в диссертации, соответствуют первичной документации. Выводы полностью основаны на фактических данных. Дизайн исследования и методы статистической обработки данных соответствуют поставленным задачам. Основные результаты диссертации были доложены 9 конференциях и конгрессах различных уровней: III Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», 28-29 апреля 2022, Россия, г. Томск; Форум молодых кардиологов Российского кардиологического общества «От профилактики к высокотехнологичной помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях», 13-14 мая 2022, Россия, г. Москва; Всероссийская научно-практическая конференция, посвященная 100-летию со дня рождения Макса Соломоновича Кушаковского "Инструментальная диагностика в руках клинициста-2023", 17-18 февраля 2023, Россия, г. Санкт-Петербург; VI Международный конгресс, посвященный А.Ф. Самойлову «Фундаментальная и клиническая электрофизиология. Актуальные вопросы современной медицины», 6-7 апреля 2023 г., Россия, г. Казань; IV Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», 26-28 апреля 2023 г., Россия, г. Томск; X Съезд кардиологов Сибирского федерального округа «Сибирская кардиология 2023: новые вызовы и пути развития», 7-9 сентября 2023, Россия, г. Иркутск; XVI Всероссийский форум «Вопросы неотложной кардиологии-2023», 15-16 ноября 2023, Россия, г. Москва; XIII Международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук», 14-16 декабря 2023 г., Россия, г. Тюмень; VII Международный конгресс, посвященном А.Ф. Самойлову «Фундаментальная и клиническая электрофизиология. Актуальные вопросы современной медицины», 5-6 апреля 2024 г., Россия, г. Казань; V Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», 24-26 апреля 2024 г., Россия, г. Томск.

### **Публикации**

По результатам исследования опубликовано 11 научных работ, из них 3 статьи в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации для представления результатов диссертационных работ, относящихся к категории К1, 7 тезисов по материалам всероссийских и международных конференций. Получено 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных.

### **Личный вклад**

Автор принимал участие в составлении плана исследования, формулировке цели и задач, разработке дизайна. Автором лично проведен поиск и анализ литературных данных по теме диссертации, отбор пациентов и анализ их историй болезни, интерпретация клинико-лабораторных и инструментальных показателей, формирование базы данных, статистическая обработка результатов, их научный анализ и обсуждение, формулирование выводов и положений, выносимых на защиту, написаны статьи и диссертация. Автор в качестве врача функциональной диагностики участвовал в проведении стресс-эхокардиографии участникам исследования, а также выступал с докладами для представления результатов исследования на всероссийских и международных конференциях.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 151 странице машинописного текста и состоит из введения, основной части (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа содержит 25 таблиц и 17 рисунков. Список литературы включает 127 источников, 27 российских и 100 зарубежных.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Острый коронарный синдром

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает первое место в структуре смертности от болезней системы кровообращения, а острый коронарный синдром (ОКС) часто является ее первым проявлением [1, 19]. В широком смысле ОКС обозначает спектр патофизиологических механизмов и клинических проявлений острой ишемии миокарда. В прикладном значении ОКС используется, как рабочий диагноз, который представляет группу клинических признаков, позволяющих заподозрить начало развития инфаркта миокарда (ИМ) или нестабильную стенокардию (НС) [4]. Поводом для внедрения этого термина в клиническую практику стало сходство тактики ведения ИМ и НС, основанное на их патогенетической связи с коронарным атеротромбозом (рисунок 1, составлен по [21, 22]). Широкое распространение он получил с 1988 года, что в динамике до 2001 года привело к практически полному исчезновению НС из числа предварительных диагнозов [20].

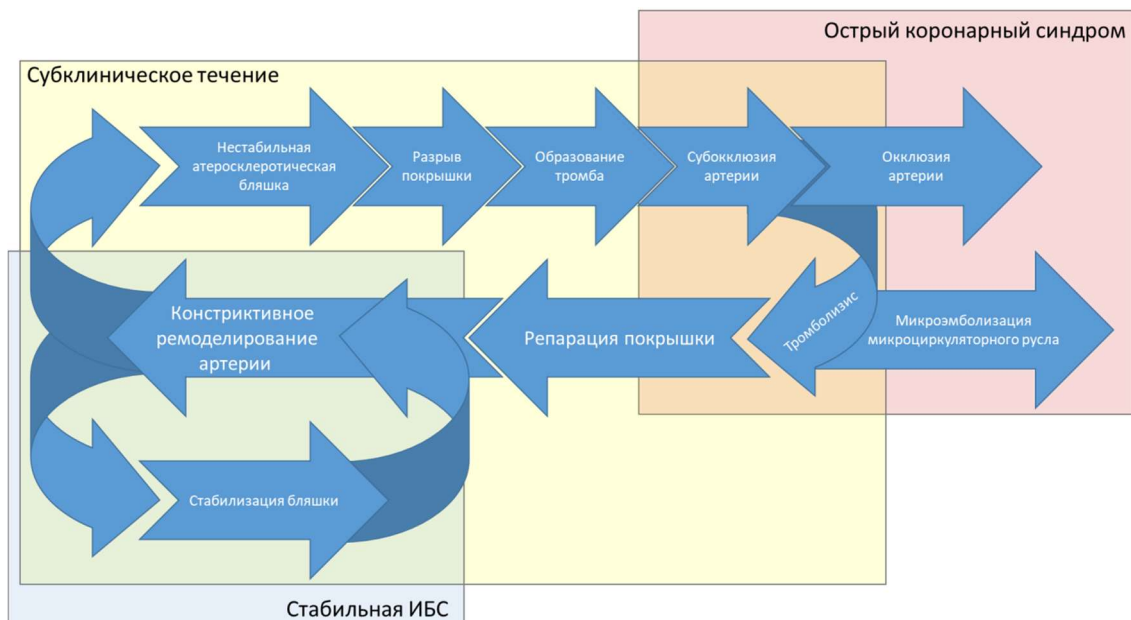


Рисунок 1 – Взаимосвязь клинических проявлений, атеросклероза и атеротромбоза

Примечание – ИБС – ишемическая болезнь сердца.

ОКС – социально и экономически значимый рабочий диагноз. Ведущий симптом ОКС, острая боль в груди – одна из самых частых причин обращения за неотложной медицинской помощью, подвод для каждого 10-16-го обращения. Госпитализации по поводу ОКС составляют до 27% от общего числа экстренных госпитализаций [23]. В 2016-2020 годах ежегодная численность пациентов с ОКС в российских стационарах находилась в интервале от 501 до 551 тысячи человек [3]. На таком же уровне этот показатель был и 10 лет раньше, в 2006-2009 годах, в среднем – 520 тысяч случаев в год [24]. В период с 2020 по 2022 год ИМ (все формы) регистрировался у 151-164 тысяч человек ежегодно, а летальность от инфаркта миокарда составляла 50-58 тысяч в год [1]. По данным регистра РЕКОРД-3 (2015 г.) каждый третий пациент, госпитализированный с диагнозом ОКС, ранее переносил ИМ [25].

Инфаркт миокарда и коронарный атеросклероз входят в число 5 самых затратных диагнозов по стоимости стационарного лечения [26]. Более половины пациентов с ОКС госпитализируются в блоки интенсивной терапии [27]. Экономический ущерб от ОКС в 2009 году достигал 74 млрд. рублей, из них 19,5 млрд. – прямые расходы, связанные с пребыванием больного в стационаре и проводимым хирургическим и медикаментозным лечением [24]. Для одного больного с ОКС в 2010 году стоимость госпитализации составляла от 41 до 267 тысяч рублей в зависимости от применяемых технологий (медикаментозная терапия или проведение коронарной ангиографии, стентирования, тромболитической терапии) [28]. Такой разброс объясняется тем, что клиническая картина при ОКС может различаться весьма значительно, от крайне тяжелых состояний при развитии кардиогенного шока или жизнеугрожающих аритмий до стабильных, когда симптомы полностью купированы на фоне раннего консервативного лечения [29, 30]. Необходимые лечебно-диагностические подходы при этом варьируют от экстренной реканализации крупной коронарной артерии до наблюдательной тактики и первоначального подтверждения ишемии миокарда [5]. Степень тяжести состояния и выбор тактики лечения определяется фенотипом ОКС: ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), ИМ без подъема

сегмента ST (ИМбпST) и ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) с нормальным уровнем тропонина.

## **1.2 Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST**

Первой точкой принятия решений при ОКС является наличие на электрокардиограмме (ЭКГ) подъема сегмента ST. Он отражает трансмуральное ишемическое повреждение миокарда, которое возникает, в подавляющем большинстве случаев, в результате тромботической окклюзии эпикардиальной артерии. В этой ситуации критическое значение для сохранения жизнеспособного миокарда и выживаемости имеет своевременность реперфузии [31]. В экспериментальных условиях показано, что восстановление кровотока в течение первых 30 минут от начала симптомов позволяет избежать некроза кардиомиоцитов, а сохранение окклюзии в течение 90 минут приводит к гибели 40-50%, в течение 6 часов – 100% объема ишемизированного миокарда [32].

На практике при ИМпST отмечается худший среди фенотипов ОКС краткосрочный прогноз. В общей английской и бельгийской когорте регистра GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), в которую вошел 3721 пациент, 38% из них с ИМпST, 68% внутригоспитальных летальных исходов регистрировались у больных с ИМпST [33]. Анализ крупного регистра ACTION Registry–GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry–Get With the Guidelines), включившего более 322 тысяч пациентов с ИМ, 45% – с ИМпST, показал, что подъем сегмента ST является предиктором внутригоспитальной летальности с отношением шансов (ОШ) от 2,3 (2,2–2,5) до 6,0 (3,9–9,2) относительно ИМбпST. Примечательно, что более высокие значения ОШ были получены для пациентов с ИМ без обструкции коронарных артерий [34]. Летальность в течение 5 лет после выписки из стационара при ИМпST по данным Fox КА и соавт. наоборот, была ниже по сравнению ИМбпST и ОКСбпST с нормальным уровнем тропонина, 13% против 19% и 17% соответственно [33], что подчеркивает важность неотложного лечения для этой категории больных.

### 1.3 Повышение уровня тропонина

Определение уровня Тн в периферической крови – ключевой момент быстрого алгоритма подтверждения/исключения ИМ при ОКСбпСТ [5]. Повышение концентрации Тн более 99го перцентиля для здоровых людей и его закономерное динамическое снижение позволяет подтвердить диагноз ИМ в соответствии с 4-ым универсальным определением инфаркта миокарда [35].

Совместный анализ канадских регистров GRACE/GRACE<sup>2</sup> и CANRACE (Canadian Registry of Acute Coronary Events) с периодом включения пациентов с 1999 по 2008 год показал, что у 46-47% пациентов с рабочим диагнозом ОКС повышение уровня Тн отмечается при первом измерении и у 68-71% – при последующих измерениях в течение 24 часов [36]. Доля пациентов с ИМбпСТ в структуре ОКС, как правило, существенная. К примеру, в масштабном регистре ANZACS-QI (All New Zealand Acute Coronary Syndrome Quality Improvement), включившем более 188 тысяч пациентов, госпитализированных с рабочим диагнозом ОКС в течение 11 лет, ИМбпСТ составлял 55% всех случаев [37].

Стоит заметить, что внедрение в широкую практику высокочувствительных тест-систем для определения уровня тропонина (вч-Тн) в 2010 году изменило структуру заключительных диагнозов при ОКСбпСТ. По данным анализа когорты пациентов с острой болью в груди международного исследования APACE (Advantageous Predictors of Acute Coronary Syndromes Evaluation) с применением вч-Тн на 20% возросла частота выявления ИМбпСТ (с участками некроза миокарда небольших размеров) и соразмерно уменьшилось число пациентов с диагнозом нестабильной стенокардии [38]. В исследовании ROMICAT II (Rule Out Myocardial Infarction Using Computer Assisted Tomography) 29% случаев ИС были реклассифицированы в ИМ при помощи вч-Тн [39]. У 17% участников исследования High-STEACS (High-Sensitivity Troponin in the Evaluation of patients with suspected Acute Coronary Syndrome), которые имели повышенный уровень Тн, он определялся только с помощью вч-Тн [4039].

Клиническая значимость «новых» пороговых значений Тн состоит в том, что по итогам 30 месяцев наблюдения у больных с ИМбпST, выявленных с использованием вч-Тн уровень летальности составил 16-24% против 5% для пациентов без инфаркта миокарда (в объединенной подгруппе больных с нестабильной стенокардией или другими диагнозами при острой боли в груди) [38]. Для сравнения, по данным анализа более раннего регистра GRACE со сроком включения пациентов с 1999 по 2009 год летальность в отдаленном периоде для ИМбпST и нестабильной стенокардии значимо не различалась – 22% и 18% соответственно в течение 5 лет [33]. В исследовании HiSTORIC (High-Sensitivity Cardiac Troponin on Presentation to Rule Out Myocardial Infarction), включившем более 31 000 пациентов с рабочим диагнозом ОКС в отсутствие повышения уровня вч-Тн при измерении по 3-часовому протоколу однолетняя летальность составила 2-3% [39]. Стабильно повышенный уровень вч-Тн, выявляемый у больных с нестабильной стенокардией также увеличивает риск общей летальности в 3,3 (1,8-5,9) раза [41, 42].

Как следствие, повышение уровня вч-Тн является одним из критериев высокого риска при ОКСбпST и показанием к проведению инвазивной коронарной ангиографии (иКАГ) в индексную госпитализацию (класс I, уровень доказательности A) без предварительной неинвазивной диагностики [5]. Обоснованность этой рекомендации показывает исследование RAPID-СТСА (The Rapid Assessment of Potential Ischaemic Heart Disease with CTCA), по результатам которого неинвазивная визуализация коронарной анатомии методом КТ-КАГ у больных с повышенным уровнем вч-Тн при первом измерении не показала значимых различий по сравнению со стандартной клинической оценкой в частоте иКАГ, 69% против 74%, чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), 48% против 46% и конечных точек (летальность и нефатальный инфаркт миокарда) в течение 1 года, 8% в обеих группах [43]. Отсутствие повышения уровня вч-Тн определяет пациентов низкого риска, для которых допускается выполнение диагностических мероприятий на амбулаторном этапе (не требуется

госпитализация) и неоднозначна необходимость эмпирического лечения, ранней консервативной стратегии [44].

## **1.4 Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST с нормальным уровнем тропонина**

### **1.4.1 Нестабильная стенокардия**

В отличие от ИМбпST, для НС отсутствует конкретная точка принятия решений. Этот диагноз, как в реальной клинической практике, так и в научных исследованиях, чаще основан на совокупности клинических характеристик болевого синдрома, анамнеза, изменений на ЭКГ и наличия новых зон НЛС по данным УЗИ сердца в покое. Надо заметить, что по данным мета-анализа Demandt J.P.A. и соавт. перечисленные критерии (за исключением НЛС, который не анализировался) имеют ограниченное предсказательное значение как положительного, так и отрицательного результата для подтверждения ОКС по итогам госпитализации [45]. Практическое подтверждение этому дает ретроспективный анализ заключительных диагнозов пациентов, госпитализированных в кардиореанимацию с рабочим диагнозом ОКС, согласно которому частота НС составила 14% по отношению к числу пациентов с нормальным уровнем Тн [46]. Встречаются указания и на то, что в части (29%) случаев этот диагноз устанавливается клинически у пациентов без изменений ЭКГ и в отсутствие коронарного атеросклероза [47].

Как итог, встречаемость НС в структуре диагнозов при ОКС варьирует в широких пределах от 5% до 79% [48, 49]. Можно предположить, что кроме диагностических критериев на это влияют особенности локальной практики медицинских центров, на базе которых проводились исследования, алгоритмы маршрутизации пациентов с острой болью в груди и доступность методов диагностики ишемии.

Отмечается, что с началом применения вч-Тн снизилось количество исследований, посвященных НС [50]. Тренд на снижение количества публикаций в мировых научных изданиях, выдаваемых по запросу «unstable angina» можно

увидеть в поисковой системе Pubmed NCBI по адресу <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (рисунок 2).

В регистрах ОКС, как российских, так и зарубежных, НС, как правило, представлена частью от общего числа случаев ОКС, но при этом данные, характеризующие конечные точки исследований, приводятся для всей когорты пациентов, часто без дифференцировки по заключительному диагнозу [3, 51]. Но отчетливое различие прогнозов при ИМбпST и нестабильной стенокардии продемонстрировано, к примеру, в выборке пациентов, госпитализированных с диагнозом ОКСбпST в течение 2019 года в отделение неотложной кардиологии НИИ Кардиологии Томского НИМЦ, распределение ИМбпST/НС в которой было 56/44%. Госпитальная летальность при ОКСбпST составила 6%, но только 2 из 22 не выживших пациентов имели диагноз НС [52].

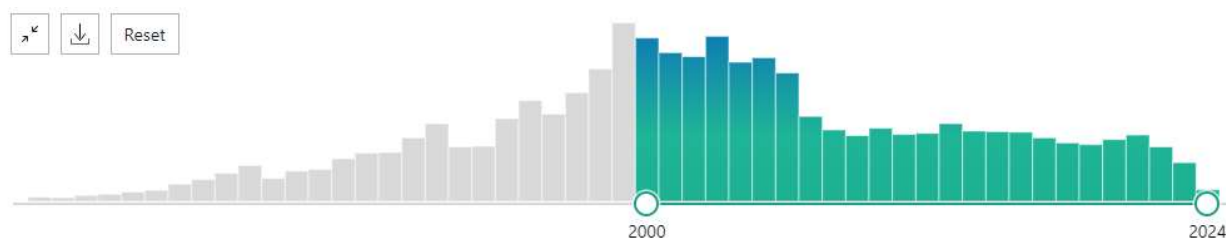


Рисунок 2 – Тренд публикационной активности в 2000-2024 годы по результатам поискового запроса «unstable angina» в поисковой системе Pubmed NCBI

Целенаправленные исследования отдаленных исходов НС в эру вч-Тн показали, что в течение первого года летальность пациентов с НС составляла 4%, значимо не отличалась от уровня этого показателя в общей популяции и была ниже, чем при ИМбпST (8%). При дальнейшем наблюдении в течение 2,8 (1,3; 4,4) лет летальность при НС превысила уровень общей популяции, но сохранялась более низкой по сравнению с ИМбпST [53]. В другом исследовании была показан большой размах значений 1-летней летальности, менее 1% при НС против 16% при ИМбпST, что авторы исследования связали с меньшей распространенностью коронарного атеросклероза у больных с НС [50].

### 1.4.2 Альтернативные диагнозы

Среди пациентов с рабочим диагнозом ОКС самая многочисленная группа, как правило, те, у которых в ходе обследования выявляются другие сердечные или несердечные причины боли в груди. Анализ работы ЧКВ-центра VieCuri (Venray, Нидерланды) показал, что в сплошной выборке пациентов только в 26% случаев суммарно диагностировались ИМ и НС, другие сердечные/несердечные заболевания – в 14%/28% случаев, у 32% пациентов причину симптомов установить не удалось. Большая часть этих пациентов (81%) была направлена в приёмное отделение врачами общей практики, остальные обратились самостоятельно или были доставлены СМП, дополнительные критерии отбора, влияющие на предтестовую вероятность ИБС, не применялись [48]. Похожая картина наблюдалась в исследовании APACE, где другие сердечные/несердечные заболевания выявлялись у 14/49% участников, боль в груди неустановленной этиологии – у 9% [42]. По данным регистра, включившего более 42 миллионов обращений за экстренной помощью по поводу острой боли в груди нетравматического происхождения за период с 2005 по 2011 год, диагноз «боль в груди неустановленной этиологии», который является диагнозом исключения при ОКС, был самым частым и регистрировался более чем у половины (52%) пациентов, в то время, как ИМ и НС – только у 6% [2]. Даже в структуре заключительных диагнозов у больных, госпитализированных с симптомами ОКС, повышенным уровнем сывороточных маркеров повреждения миокарда, изменениями на ЭКГ и/или наличием обКБС в анамнезе другие сердечные/несердечные заболевания встречались в соотношении 10%/4% [36]. В российских медицинских центрах с возможностью выполнения ЧКВ частота альтернативных диагнозов при ОКС находится в интервале от 2% до 69% [46, 49].

Важное различие между общим пулом пациентов с альтернативными диагнозами при ОКС и больными с нестабильной стенокардией заключается в том, что частота нефатальных ИМ в течение 1 года после индексного обращения у первых значительно ниже, менее 1% против 11% по данным Puelacher C и соавт.

При этом общая летальность в этих двух группах значимо не различается (3% в когорте APACE и 5% – в High-STEACS для больных с НС) [54].

### **1.5 Стратификация риска при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST**

Особенностью выборки исследования Puelacher C и соавт., по данным которого у каждого десятого пациента с НС в течение 1 года наблюдения развился ИМ, является высокая (73-76%) частота обКБС в анамнезе у этих пациентов [54]. Коронарный атеросклероз считается ведущим фактором развития основных сердечно-сосудистых осложнений. Так, в регионах России в 2019 г. хронические заболевания, преимущественно связанные с атеросклерозом и острые формы ИБС, занимали 61% и 17% в структуре смертности от кардиологических причин [55].

По алгоритму стратификации риска при ОКСбпST, который определяет необходимость и сроки проведения иКАГ, пациенты делятся на группы очень высокого, высокого и низкого риска развития неблагоприятных ишемических событий [5]. Пациенты, относящиеся к этим группам, различаются по частоте обКБС. Это показано в исследовании de Kneegt MC и соавт., где сравнивались результаты КТ-КАГ пациентов с ОКС высокого риска, низкого риска и асимптомных представителей общей популяции, которые принимали участие в исследованиях VERDICT (Very Early versus Deferred Invasive Evaluation using Computerized Tomography in Patients with Acute Coronary Syndromes), CATCH (Cardiac CT in the Treatment of Acute Chest Pain) и CGPS (The Copenhagen General Population Study). ОбКБС со стенозированием любой крупной ( $\geq 1,5$  мм) коронарной артерии  $\geq 50\%$  выявлялась в группах в 67%, 20% и 6%, многососудистое ( $\geq 2$ ) поражение – в 34%, 8% и 0% соответственно [56].

В основе алгоритма лежит комплекс клинических, лабораторных и ЭКГ-показателей, которые являются предикторами обКБС и/или ассоциированы с неблагоприятным внутригоспитальным/отдаленным прогнозом (рисунок 3, составлен по [58]). К критериям очень высокого риска относятся показатели,

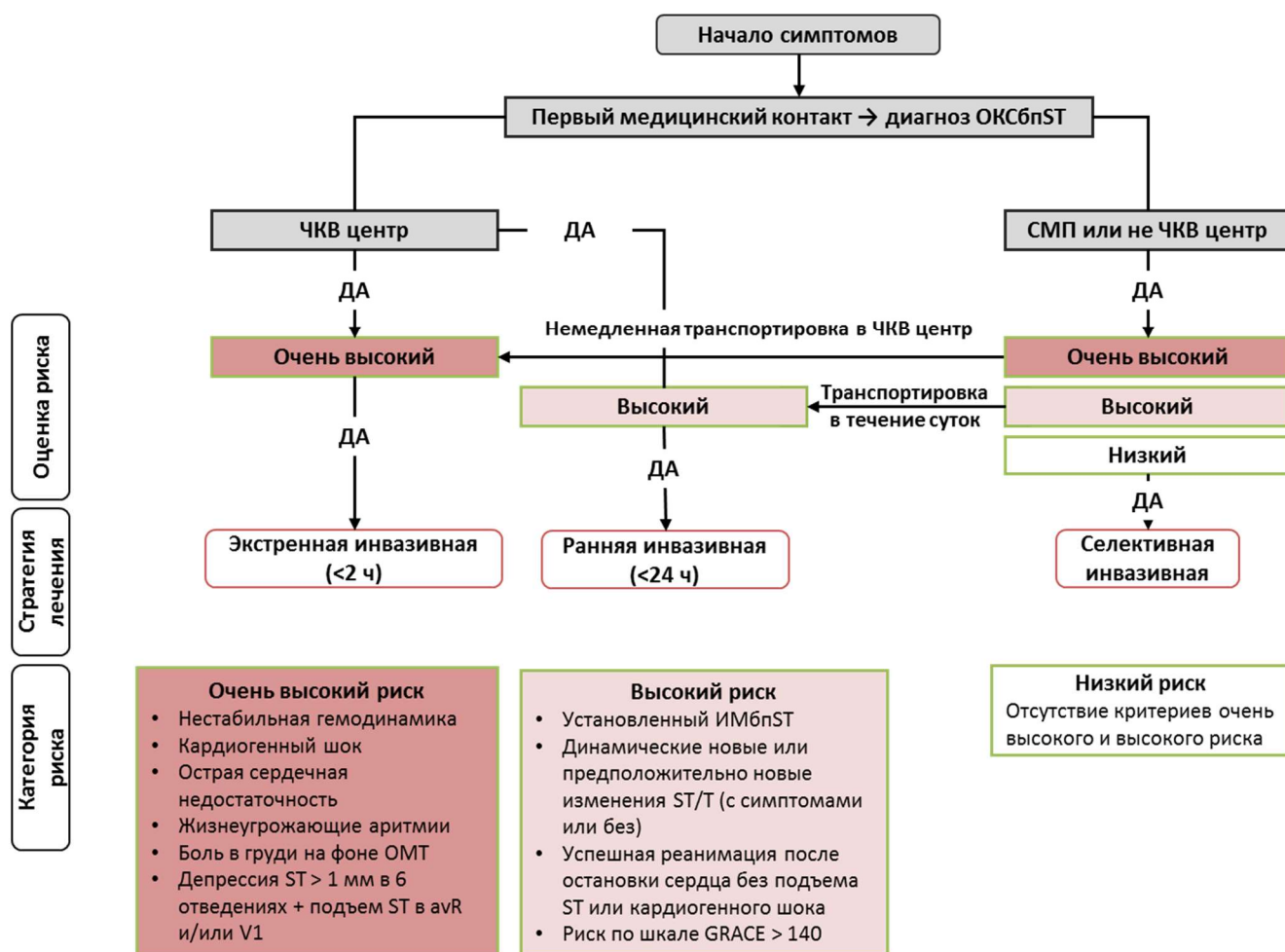


Рисунок 3 – Алгоритм стратификации риска при ОКСбпST

Примечание – ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия; СМП – скорая медицинская помощь; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

определяющие тяжесть состояния (нестабильная гемодинамика, кардиогенный шок, острая сердечная недостаточность, жизнеугрожающие аритмии), ЭКГ-паттерн стеноза ствола левой коронарной артерии (ЛКА), связанный с риском ишемического поражения большого объема миокарда ЛЖ и неэффективность проводимого оптимального медикаментозного лечения в виде сохранения болевого синдрома. При наличии этих признаков рекомендовано проведение иКАГ в течение первых 2 часов от начала симптомов (класс показаний I, уровень доказательности A). Критерии высокого риска – повышение уровня вч-Тн, рассмотренное выше, динамические изменения сегмента ST как доказательство

наличия ишемии миокарда [57] и высокий (>3%) риск внутригоспитальной летальности в случае выбора консервативной тактики ведения по шкале GRACE.

Место оценки риска по шкале GRACE при ОКСбпST определяется улучшением прогноза для пациентов с высоким риском в виде снижения частоты комбинированной конечной точки (общая летальность, госпитализация по поводу ИМ, сердечная недостаточность, ишемический инсульт) при проведении иКАГ в течение первых 72 часов по результатам анализа регистра SWEDHEART [51]. Пациентам группы высокого риска иКАГ рекомендовано выполнить в течение индексной госпитализации (класс показаний I, уровень доказательности A), должна быть рассмотрена возможность ранней иКАГ, в течение первых 24 часов от начала симптомов (класс показаний IIa). Пациенты, у которых перечисленные признаки отсутствуют, относятся к категории низкого риска. Им рекомендована селективная инвазивная стратегия (класс показаний I, уровень доказательности A) [5].

В обновленных клинических рекомендациях по ведению больных с ОКС рабочей группы ESC (European Society of Cardiology) от 2023 года, в отличие от предыдущей версии документа за 2020 год в данный алгоритм введена новая точка принятия решений «индекс ожидания НС», отражающая предтестовую вероятность обКБС с точки зрения лечащего врача. Для пациентов с высоким «индексом ожидания» рекомендована рутинная иКАГ в индексную госпитализацию (класс показаний I, уровень доказательности A). По результатам исследований, которые повлияли на появление этой рекомендации, стандартное клиническое наблюдение в рамках селективного подхода к определению необходимости иКАГ не уступало по эффективности методам неинвазивной диагностики, самым частым из которых была КТ-КАГ [59]. Однако существуют данные, показывающие ограниченную эффективность данного подхода, основанную на недостаточной предсказательной точности стандартных диагностических подходов. Goldberg A и соавт. зафиксировали расхождение результатов оценки НС, как «весьма вероятной», «возможной» или «маловероятной», между двумя квалифицированными штатными кардиологами в

каждом пятом случае (21%). При этом выборка в данном исследовании формировалась из пациентов, которым в текущую госпитализацию уже была проведена иКАГ по назначению лечащего врача и у 22% обКБС ( $\geq 50\%$ ) отсутствовала [60]. В ретроспективном исследовании Paiva L и соавт. было показано, что у пациентов, выписанных с диагнозом нестабильной стенокардии, частота выявления анатомически значимых ( $\geq 70\%$ ) стенозов по данным иКАГ составляла только 53%, частота выполнения процедур реканализации (ЧКВ или коронарное шунтирование, КШ) – 46%. «Индекс ожидания» в этом исследовании отражает высокая (93%) частота иКАГ в ходе госпитализации. [61]. Авторы обоих исследований обозначали необходимость пересмотра диагностического алгоритма для данной категории больных.

### **1.6 Предикторы обструктивного коронарного атеросклероза**

Характеристика болевого синдрома и стабильно измененная ЭКГ (за исключением ЭКГ-паттерна стволового поражения) не являются точками принятия решений в рамках алгоритма стратификации риска при ОКСбпСТ и не повышают категорию риска. Отчасти это поддерживается мета-анализом Demandt JPA и соавт., включившим результаты 15 проспективных исследований и более 26 000 пациентов, с конечной точкой – диагнозом ИМ или НС при выписке. Для отдельных симптомов положительный предиктивный потенциал, выраженный отношением правдоподобия (ОП), отсутствовал, а наиболее высокие значения ОП определены для комбинированной шкалы риска HEART (History, EKG, Age, Risk factors, Troponin) и «ишемической ЭКГ», в большей степени, для присутствия патологического зубца Q, ОП 24,6 (3,4–179,2) и депрессии сегмента, 3,9 (2,6–5,8) [45]. Напротив, по данным van der Meer MG и соавт., которые оценивали связь характеристик болевого синдрома с выявлением обКБС в когорте пациентов исследования HEART, для модели комплексной оценки боли по 12 признакам (включая признаки типичной стенокардии) параметр AUC составлял 0,71–0,74 в зависимости от пола. Авторы оценили диагностическую точность характеристик боли, как высокую [62].

Результаты анализа значимости изменений на исходной ЭКГ также неоднозначны. Циванюк М.М. и соавт. показали, что у пациентов с ОКСбпСТ с нормальным уровнем вч-Тн частота выявления депрессии сегмента ST  $\geq 1$  мм в 2 и более смежных отведениях, отрицательного или двухфазного зубца Т в грудных отведениях в группах сравнения с наличием или отсутствием обКБС ( $\geq 50\%$ ) значимо не различается [63]. Эти данные отражают невысокую специфичность изменений реполяризации для обКБС при выборе данных пороговых значений степени стенозирования и величины изменений ST-T. При этом стоит уточнить, что в данной выборке третий квартиль длительности комплекса QRS составлял 0,10 сек., а третий квартиль индекса Соколова-Лайона не превышал 24 мм в обеих группах, то есть у большей части пациентов отсутствовали полные блокады ножек пучка Гиса и ЭКГ-признаки гипертрофии ЛЖ, которые могут быть причинами вторичных изменений реполяризации. В литературе описаны случаи апикальной гипертрофической кардиомиопатии под маской ОКС, которые показывают, что даже выраженные ишемические изменения ЭКГ при поступлении в виде депрессии сегмента ST 2-3 мм и глубокого отрицательного зубца Т не гарантируют выявление обструктивного коронарного атеросклероза и могут стать причиной гипердиагностики при ОКС [64].

Более «релевантные» для ОКС изменения ЭКГ – признаки окклюзии или стеноза высокой градации ствола ЛКА или проксимального сегмента передней нисходящей артерии (ПНА) без подъема сегмента ST – знаки Wellens и de Winter ST-T. Такая локализация стеноза определяет риск потери жизнеспособности большого объема миокарда ЛЖ и, как следствие, плохой прогноз для пациента. Сообщается, что при выборе консервативной тактики ведения при ОКС у 75% больных со знаком Wellens в течение 8,5 дней развивался передний ИМ [65]. В публикации de Zwaan C в соавторстве с Wellens HJ от 1989 года, сообщается, что этот паттерн встречался у 14% больных с нестабильной стенокардией и у всех из них по результатам иКАГ выявлялись стенозы  $\geq 50\%$  проксимального сегмента ПНА [66]. Следовательно, эти ЭКГ-признаки стоит учитывать для выбора ранней инвазивной стратегии ведения больных, при этом некоторые авторы указывают на

возможность предварительного стресс-тестирования для определения оптимального подхода к реваскуляризации [65]. Однако имеются данные и о том, что в селективной выборке пациентов с ОКСбпСТ с нормальным уровнем вч-Тн и наличием/отсутствием обКБС отсутствовали различия частоты встречаемости двухфазного зубца Т с начальной положительной фазой в отведениях V1-V6 (соответствует критериям знака Wellens при выявлении в отведениях V2-V3), которая составляла 9%/7% [63]. Знак de Winter ST-T встречался у 2% пациентов с ИМ [67].

Наличие НЛС миокарда ЛЖ в покое по данным Paiva L и соавт. характеризуются значением 2,4 ОШ для обКБС ( $\geq 70\%$ ). При наличии/отсутствии обКБС они выявлялись в 40%/22% случаев, однако стоит учитывать, что выборка включала пациентов с ИМ в анамнезе – 24%/16%, поэтому на параметр ОШ могут влиять как новые НЛС, так и сохраняющиеся после перенесенного ИМ [61]. Частота новых НЛС варьирует в зависимости от характеристик исследуемой выборки. Так, у пациентов с ОКСбпСТ низкого риска после исключения больных НС, установленной на основании клинико-anamнестических и ЭКГ-данных, в исследовании Bholasingh R и соавт. частота выявления новых НЛС была заметно ниже, 1% [68].

### **1.7 Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST низкого риска неблагоприятных ишемических событий**

В 2013 году в статье Eugene Braunwald «Unstable angina: is it time for a requiem?» было высказано предположение, что пациенты с ИБС будут делиться не на 3 основные группы, ИМ, НС (угрожаемая перейти в ИМ) и стабильная ИБС, а на 2 – ИМ, определяющийся повышением уровня Тн, и стенокардия различной степени выраженности, характеризующаяся функциональным классом по системе Канадского сердечно-сосудистого общества [69]. Поводом для него стало внедрение в практику вч-Тн и переоценка риска неблагоприятных отдаленных исходов при ОКС. Можно сказать, что сегодня такому разделению отвечает стратификация риска при ОКСбпСТ.

Категория ОКСбпСТ низкого риска объединяет стабильных пациентов, с эпизодом острой боли в груди в недавнем анамнезе, нормальным уровнем Тн, нормальной или недиагностической ЭКГ и невысоким риском внутригоспитальной летальности по шкале GRACE [5].

Значимость для системы здравоохранения ОКСбпСТ низкого риска в эру вч-Тн обусловлена, в большей степени, не с плохим прогнозом выживаемости в отличие от ИМпСТ и ИМбпСТ, а их высокой относительной и абсолютной численностью и гетерогенностью. По данным мониторинга ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России ОКСбпСТ низкого риска – самая многочисленная категория пациентов, госпитализированных с диагнозом ОКС в России. В 2016-2019 годах их доля в структуре ОКС составляла 42-49%, а абсолютная численность – 170-270 тысяч человек в год. В динамике за период 2018-2022 годы, охвативший 2-летний период пандемии COVID-19, в Российских стационарах отмечалась тенденция к снижению числа пациентов с ОКСбпСТ более чем на 35%, в основном за счёт категории низкого риска [70]. Что привело к такому снижению оценить сложно, так как по времени совпали выход обновленного национального руководства по ведению ОКСбпСТ, изменение порядка маршрутизации больных на фоне пандемии и влияние самого вируса COVID-19.

Гетерогенность ОКСбпСТ низкого риска определяется (а) широким спектром заключительных диагнозов, где НС – только один из возможных, что основано на (б) наличии или отсутствии объективных признаков ишемии миокарда, (в) наличием или отсутствием коронарного атеросклероза, который для этой категории больных показан, как плохой прогностический признак, (г) большим перечнем возможных морфофункциональных причин ишемии и, как следствие, (д) разнообразием диагностических подходов для их верификации [71] (рисунок 4). Кроме того, могут играть роль (е) наличие или отсутствие атеросклеротических бляшек с признаками нестабильности или (ж) экспансивных атеросклеротических бляшек, (з) распространенность коронарного атеросклероза, (и) снижение коронарного резерва (КР), (к) снижение резерва ЧСС, а также (л) различие уровня вч-Тн в пределах референсных значений [16, 39, 44, 72].



Рисунок 4 – Факторы, определяющие гетерогенность ОКСбпST низкого риска

Примечание – КАГ – коронарная ангиография; ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; редкие (с частотой встречаемости от 1 до 2%) причины ишемии – фистулы, аневризмы, аномалии отхождения, спонтанная диссекция коронарных артерий на схеме не указаны.

Предположение Eugene Braunwald поддерживает рекомендация для пациентов с ОКСбпST низкого риска следовать селективной инвазивной стратегии, которая совпадает с принципами ведения больных со стабильной ИБС [73].

### 1.8 Проблема диагностической инвазивной коронарной ангиографии

Основная задача диагностики при ОКСбпST низкого риска – определение необходимости проведения иКАГ. С этой задачей тесно связан вопрос соблюдения баланса «риск/польза». Проведение иКАГ целесообразно в случае высокой вероятности выявления обКБС в связи с возможностью выполнения одномоментной реваскуляризации. Реваскуляризация, в свою очередь, целесообразна, когда ожидаемая польза в плане выживания или качества жизни

(симптомы, функциональная способность) превышает ожидаемые негативные последствия процедуры [74]. Вероятные негативные последствия иКАГ связаны с использованием йодсодержащих рентген-контрастных препаратов (контраст-индуцированное острое почечное повреждение, КИ ОПП), лучевой нагрузкой (повышение онкологического риска) и механическим воздействием на сосуды (ЧКВ-ассоциированный ИМ). На уровне организации здравоохранения к ним добавляются затраты на проведение «избыточных» диагностических иКАГ.

К примеру, по данным Харитонов А.А. и соавт. среди 113 пациентов с ОКСбпСТ, которым была проведена иКАГ, у 39% не были выявлены значимые атеросклеротические поражения коронарных артерий, потребовавшие проведения реваскуляризации [47]. Невысокий процент иКАГ с последующей реваскуляризацией (ЧКВ или КШ) у больных, выписанных с диагнозом нестабильной стенокардии, наблюдался в ретроспективном исследовании Paiva L и соавт. – 46% [61]. Как показал мета-анализ экономической эффективности различных диагностических подходов у этой категории больных, рутинное выполнение иКАГ приводит к многократному возрастанию стоимости затрат, не связанных с доказанной клинической пользой. Такие затраты для иКАГ в 56 раз превышали аналогичные значения для стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом (которая оказалась самой выгодной), в 14 раз – стандартное клиническое наблюдение. Расчет экономической эффективности в данном исследовании проводился на основе параметров диагностической значимости (а именно предсказательной ценности) метода, что отрицательно характеризует не только иКАГ, но и в целом анатомический подход в диагностике ОКСбпСТ низкого риска [75]. Рутинная КТ-КАГ, согласно актуальной версии клинических рекомендаций ESC по ведению ОКС 2023 года, этим пациентам также не рекомендована (класс показаний III, уровень доказательности B) [5].

В выборке из 502 больных с инфарктом миокарда КИ ОПП после проведения иКАГ развивалось в 11% случаев [76]. После плановых иКАГ частота КИ ОПП варьировала от 2 до 11% в зависимости от наличия хронической болезни почек (ХБП) [77]. КИ ОПП приводит к увеличению длительности пребывания в

палате интенсивной терапии, а у больных с наличием ХБП – к заметному снижению долгосрочной выживаемости [77, 78].

Ионизирующее облучение в медицинских целях является наиболее значимым искусственным источником с усредненным по популяции вкладом в индивидуальное облучение >10% и подразумевает наличие повышенного онкологического риска [79]. В исследовании Bedetti G доза облучения, которую получает пациент в ходе иКАГ (6 мЗв), определялась как эквивалентная дозе 300 обзорных рентгенограмм органов грудной клетки (0,2 мЗв). Высокий риск фатального рака в течение жизни отмечается у 1 на 2 000, фатального или нефатального рака – у 1 на 1000 облученных пациентов при дозе в 10 мЗв. В предписании ЕАЕС (European Atomic Energy Community) рекомендовано избегать ионизирующего исследования, когда существует неионизирующий метод, дающий сопоставимую информацию [75].

По данным Griva M и соавт. в смешанной выборке из 220 пациентов с ОКСбпST низкого риска и больных со стабильной ИБС, которым выполнялась иКАГ ± ЧКВ, бессимптомное повышение уровня вч-Тн выявлялось у 37% после иКАГ, хотя и в большей степени (76%) – после иКАГ + ЧКВ. При этом сами авторы указывают на противоречивые взгляды на значимость асимптомного повышения вч-Тн после иКАГ для повышения риска ССО [80].

### **1.9 Другие проблемы острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST низкого риска неблагоприятных ишемических событий**

С проблемой отбора больных с ОКСбпST низкого риска для проведения иКАГ связан вопрос о необходимости госпитализации. Для пациентов, которые по результатам быстрого диагностического алгоритма при ОКС не были госпитализированы остается ненулевой риск «пропустить» ОКС, что потенциально угрожает жизни пациента и повышает нагрузку на систему здравоохранения в дальнейшем [72]. Данную ситуацию в реальной клинической практике показывает ретроспективное исследование Харитонов А.А. и соавт. 2018 года, в котором из 396 пациентов, доставленных бригадой СМП в ЧКВ-

центр, 63% не были госпитализированы. В течение 2 месяцев неблагоприятные события в виде повторного обращения за экстренной помощью, госпитализации при ОКС или летального исхода зарегистрированы у 22 (9%) больных. Важно уточнить, что только у 6% из них оценивался уровень маркеров повреждения миокарда (преимущественно, МВ-изофермента креатинкиназы, МВ-КФК) и решения принимались, преимущественно, на основании клинических и ЭКГ-данных [47]. Ранее, в 2000 году Collinson PO и соавт. сообщали о 6% пациентов, у которых на плановом повторном визите в приемное отделение через 12-48 часов после первого обращения, в ходе которого ОКС был исключен, определялось повышение уровня Тн [81].

Чтобы свести к минимуму число пациентов, у которых ишемическая природа симптомов была ошибочно исключена и, одновременно, снизить частоту нецелесообразных госпитализаций, в составе приемных отделений в начале 2000 годов в Европе и США были открыты отделения боли в груди (chest pain unit, CPU). Это дало возможность продленного догоспитального наблюдения и охвата необходимых сроков серийного определения маркеров повреждения миокарда. Одна из первых оценок эффективности работы CPU в 2004 году показала снижение частоты госпитализации до 37% против 54% при сравнении со стандартной клинической практикой без значимых различий в частоте основных ССО в течение последующих 6 месяцев, 4% против 3% [82]. С той же целью в ходе диагностики в CPU или в приемном отделении стали выполняться неинвазивные нагрузочные тесты и/или КТ-КАГ (рисунок 5, составлено по [83]).

Первичная неинвазивная диагностика при ОКСбпСТ в мире распространена в разной степени. Например, анализ базы данных общенациональной медицинской информационной системы США за 2011 год показал, что неинвазивные методы диагностики после обращения за экстренной помощью по поводу эпизода острой боли в груди проводились каждому пятому (18%) пациенту. Самыми частыми из них были перфузионная сцинтиграфия миокарда (ПСМ) (65%) и стресс-ЭхоКГ (19%) [13]. Параллельно опубликованы данные о том, что общая стоимость стационарного лечения коронарного атеросклероза в

период с 1997 по 2011 год снизилась на 3% на фоне роста затрат на лечение каждого отдельного случая. Этого удалось добиться за счет снижения частоты госпитализаций [26]. В Норвегии в 2013-2018 годах основным неинвазивным тестом при ОКСбпСТ была КТ-КАГ [53]. В России, по данным регистра РЕКОРД-3 за 2015 год, стресс-тесты или суточное мониторирование ЭКГ в течение госпитального периода выполнялись только 9% пациентов с ОКСбпСТ (1 495 пациентов, 74% из них с нормальным уровнем Тн) [70].

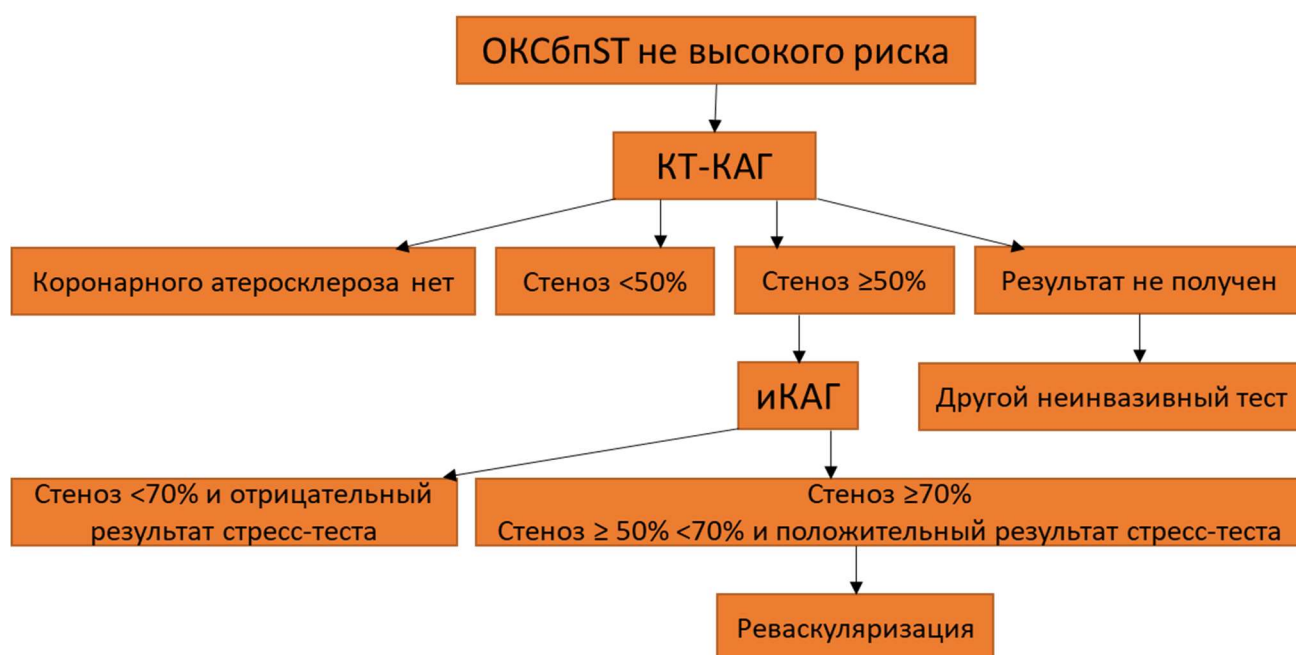


Рисунок 5 – Пример реализации селективной инвазивной стратегии при ОКСбпСТ  
 Примечание – иКАГ – инвазивная коронарная ангиография; КТ-КАГ – компьютерная томографическая коронарная ангиография; ОКСбпСТ – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST.

Связанные показатели эффективности ведения ОКСбпСТ низкого риска, которые часто учитываются в тематических исследованиях – длительность пребывания в стационаре или приемном отделении/СРУ, а также выполнимость и безопасность неинвазивных методов диагностики, частота назначения дополнительных диагностических тестов и суммарная лучевая нагрузка.

### 1.10 Повторные обращения за экстренной помощью

В отдаленном периоде, наряду с невысокой частотой основных ССО, у пациентов с ОКСбпСТ низкого риска регистрируется заметная частота повторных обращений за экстренной помощью. Крупное ретроспективное исследование, в котором анализировалось 54 138 экстренных обращений с болью в груди нетравматического происхождения в течение 5-летнего периода с 2009 по 2013 год, показало, что 23% пациентов обращались за помощью повторно, из них 8% – 3 и более раз [84]. По данным Sturts A и соавт. отмечалась еще более высокая частота повторных визитов – 29% за 3 года [11]. В исследовании Goodacre S и соавт. уже в течение 6 месяцев 12-17% больных обратились в приемный покой повторно, 8-11% были госпитализированы [82].

MoI КА и соавт. проводили оценку частоты повторных обращений в зависимости от заключительного диагноза при ОКС (ИМ, НС и другие кардиологические диагнозы) против некардиологических диагнозов и боли неустановленной этиологии. По ее результатам, в течение одного года после индексного визита за экстренной помощью, как минимум, один раз обращались 43% и 23% больных соответственно. Примечательно, что пациенты с неустановленной причиной симптомов возвращались в приемное отделение часто, в 27% случаев, а повторные госпитализации у них длились больше, чем у больных после ИМ или НС, 6-7 дней против 4-5 дней [48]. Разброс частоты повторных обращений у таких пациентов составлял от 3% до 40% по данным мета-анализа Ruddox V и соавт., включившего 12 исследований (24 829 пациентов) за период с 1996 по 2011 год [85].

Эти данные говорят о том, что за 28 прошедших лет проблема повторных обращений при ОКСбпСТ, в частности, ОКСбпСТ низкого риска, сохраняется, а тренд их частоты в динамике не снижается несмотря на распространение вч-Тн и первичной неинвазивной диагностики ишемии.

### **1.11 Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST низкого риска неблагоприятных ишемических событий у лиц с ранее неverified ишемической болезнью сердца**

ИБС в анамнезе можно выделить как фактор, влияющий на прогноз у пациентов с ОКСбпST низкого риска. Предиктором плохого прогноза показан как сам факт перенесенного ИМ, так и связанные с ним стабильные НЛС и патологические зубцы Q на ЭКГ [85, 86, 87]. Период наблюдения в исследованиях Innocenti F и соавт. и Leise MD и соавт. составлял 4,5 года и 10 лет соответственно. Эти данные поддерживают результаты динамического наблюдения за 258 и 89 сегментами коронарных артерий, стенозированными на 50-80% и 81-95%. Через 5 лет с частотой 10% и 24%, соответственно, эти сегменты были окклюзированы [22]. Более короткое, в течение 1 года, наблюдение за 1059 пациентами с известной или предполагаемой ИБС, у 35% из которых по результатам КТ-КАГ выявлен стеноз  $\geq 75\%$   $\geq 1$  крупной эпикардальной артерии, показало, что только у 1% стабильная ИБС прогрессировала до эпизода острой ишемии (ИМ или НС). Однако у большинства из тех, у кого произошло событие, имелись признаки уязвимости бляшки, 67% ранее перенесли ИМ [88].

Соответственно, для пациентов с ОКСбпST низкого риска и ранее неverified ИБС ожидается более благоприятный прогноз, который определяется более низкой частотой выявления обструктивного атеросклероза. Среди 123 пациентов исследования Hascoët S и соавт. частота выявления стенозов  $\geq 50\%$  составляла 24%, а частота обКБС, которую авторы определили, как наличие стеноза  $\geq 70\%$  или пограничный стеноз (50-69%) с положительным результатом стресс-ЭхоКГ – только 8%. В течение 1,3 года наблюдения основных ССО ни у кого из участников зарегистрировано не было [83]. По данным Jasaní G и соавт. индуцированные НЛС, маркер функционально значимых стенозов эпикардальных артерий, выявлялись только у 5% пациентов и в течение 6 месяцев ССО у них не регистрировались [89].

Категория пациентов с ОКСбпСТ низкого риска и ранее неverified ИБС – существенная часть пула пациентов, обращающихся за помощью по поводу острой боли в груди. Их доля достигала 84% от всех пациентов (N=1 953), обратившихся в приемное отделение в период набора участников (2011-2016 г.) в исследование Levsy JM и соавт. [8]. В российском региональном сосудистом центре на примере отделения неотложной кардиологии НИИ Кардиологии Томского НИМЦ их доля составляла 16% от числа больных, госпитализированных с диагнозом ОКСбпСТ и достигала 47% среди пациентов с ОКСбпСТ низкого риска в 2020-2022 годах [90].

Проблема повторных обращений за экстренной помощью для них в той же степени актуальна. По данным Levsy JM и соавт. в течение 1 года наблюдения в приемный покой по любому поводу обратились 45% пациентов, а 5% были госпитализированы для оказания кардиологической помощи [8]. При этом, всем пациентам проведена неинвазивная визуализация ишемии (стресс-ЭхоКГ) или КТ-КАГ, и инициирована/усилена медикаментозная терапия, направленная на предупреждение атеротромбоза: аспирин (11%), статины или другие липидснижающие препараты (10%) и бета-блокаторы (6%). Можно предполагать, что на этот показатель оказывают влияние другие, не связанные с коронарным атеросклерозом, факторы. Например, Mol KA и соавт. предполагали причиной частых повторных обращений психологическое напряжение, которое побуждает пациентов с неустановленной в ходе индексного обращения причиной боли в груди снова обращаться за медицинской помощью [48]. Могут играть роль и факторы, измеряемые напрямую. В исследовании Cortigiani L и соавт. у больных с наличием или отсутствием ИБС в анамнезе снижение КР и резерва ЧСС показаны независимыми предикторами снижения выживаемости при наблюдении в течение 7,3 лет. К концу периода наблюдения из числа пациентов с сочетанным снижением этих резервов выжили только 38% [16]. Исследования, показывающие эту проблему в мировой открытой печати единичны.

## **1.12 Стресс-эхокардиография в алгоритме диагностики острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST низкого риска неблагоприятных ишемических событий**

### **1.12.1 Исследования, посвященные стресс-эхокардиографии в алгоритме диагностики острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST низкого риска неблагоприятных ишемических событий**

Опыт применения стресс-ЭхоКГ в литературе представлен небольшим числом зарубежных исследований (таблица 1).

#### **1.12.2 Характеристика участников исследований**

Стресс-ЭхоКГ выполняется пациентам с ОКСбпST низкого риска, как правило, пациентам, обратившимся по поводу острой боли в груди. Основные клиничко-демографические показатели участников исследований при этом достаточно гетерогенны. Типичный характер боли, определяемый на основании характеристики, локализации и иррадиации, был только у 52% пациентов в исследовании Bedetti G и соавт. [91] и у всех пациентов в исследовании Heitner JF и соавт. [92]. Атипичная стенокардия была критерием невключения для увеличения вероятности получения положительного результата стресс-тестов. Большинство исследований включает пациентов с ранее установленной ИБС, по данным Flores-Blanco PJ и соавт. [93], их доля достигала 37%. Реже она служила критерием невключения, в работе Jasani G и соавт. [89] участниками исследования по оценке роли стресс-ЭхоКГ до госпитализации в группе низкого риска были пациенты с впервые возникшей острой болью в грудной клетке и суммарной оценкой по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) не более 1 балла. Клиничко-демографические данные, влияющие на предтестовую вероятность ИБС, среди участников исследований, значительно неоднородны. Средний возраст пациентов находится в диапазоне 46-67 лет, средний индекс массы тела (ИМТ) – 26,5-30,4 кг/м<sup>2</sup>. Доля мужчин – 45-67%.

Таблица 1 – Список исследований стресс-ЭхоКГ при ОКСбпСТ

Первый автор	Год	Центр(ы)	Перспективный дизайн	Сплошной охват	Пациенты с известной ИБС	N <sup>1</sup>	Стресс-агент	НЛС, %/ критерий позитивности <sup>2</sup>	Истинно+ / ложно+, %	Наблюдение, лет/ N, % от исходного	Частота событий (летальность+ ИМ), % НЛС+/НЛС-
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Pálinkás A [94]	2002	1	да	нет	–	68	Дипиридамо л Добутамин Вертикальный велоэргометр	35/1	96/4	0	–
Bholasingh R [68]	2003	4	да	да	да	377	Добутамин	7/1	–	0,5/100	12/<1
Bedetti G [91]	2005	6	да	да	да	552	Дипиридамо л Добутамин	9/2	95/5	1,1/100	2/<1
Jeetley P [95]	2006	1	да	да	да	148	Тредмил Добутамин	15/1	83/17	0,7/96	0/2
Jeetley P [96]	2007	1	да	да	да	210	Тредмил Добутамин	21/–	–	0,7/96	–
Langdorf MI [97]	2010	1	нет	да	–	1300	Тредмил Добутамин	3/–	–	0	–
Shah BN [6]	2013	1	да	да	да	802	Тредмил Добутамин	12/2	70/30	2,3/100	–

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Heitner JF [92]	2014	1	да	да	нет	60	Тредмил Добутамин	8/–	60/40	1,2/100	–
Innocenti F [86]	2014	1	нет	да	да	626	Тредмил Добутамин	25/2	78/22	4,5/100	8/<1
Davies R [13]	2016	1	нет	да	да	24 101	Тредмил Добутамин	–	–	0,5/100	–
Durand E. [98]	2017	1	да	да	да	205	Добутамин	16/1	50/50	0,5/96	0/0
Flores-Blanco PJ [93]	2018	1	да	да	да	452	Тредмил	–	–	0	–
Jasani G [89]	2018	1	да	да	нет	116	Тредмил	5/–	–	0,5/89	0/0
Levsky JM [8]	2018	1	да	да	нет	199	Тредмил Добутамин	–	–	2,0/97	–
Pineiro-Portela M [7]	2021	1	да	да	да	103	Тредмил	35/2	88/12	4,7/100	–
Cortigiani L [16]	2022	1	да	да	да	658	Дипиридамол	3/2	–	7,3/100	–
Sturts A [11]	2022	1	нет	да	да	16 713	Добутамин	–	–	3,0/100	–
Примечание – <sup>1</sup> – количество стресс-ЭхоКГ; <sup>2</sup> – количество сегментов миокарда с НЛС; «–» – нет данных; ИБС – ишемическая болезнь сердца; НЛС – нарушение локальной сократимости; ИМ – инфаркт миокарда.											

Общий ЭКГ-критерий включения – отсутствие ишемических изменений (нормальная ЭКГ или депрессия сегмента ST менее 1 мм, дополнительно в исследовании Bedetti G и соавт. [91] – отсутствие инверсии зубца T). Нормальный уровень Tn определяется однократно или не менее 2 раз в интервале до 12 часов.

### **1.12.3 Выполнимость и безопасность стресс-эхокардиографии**

Выполнимость стресс-ЭхоКГ при ОКС с учетом ограничений и противопоказаний положительно характеризует ретроспективное регистровое исследование Davies R и соавт. [13]. По данным Levsky J и соавт. [8], противопоказания к проведению стресс-ЭхоКГ были у 11% пациентов, однако в список также вошли неспособность выполнять физическую нагрузку на беговой дорожке и продолжающееся действие бета-адреноблокаторов. Ограничивать выполнимость стресс-ЭхоКГ вне зависимости от используемого стресс-агента может плохое акустическое окно. Эхо-контрастные препараты, которые делают исследование доступными в этих случаях, в разной степени применялись в тематических исследованиях, от полного отсутствия до 52% от общего числа выполненных тестов [6]. В первом случае плохое акустическое окно служило критерием невключения пациентов в исследование.

Краткосрочная безопасность раннего проведения стресс-ЭхоКГ подтверждена в исследовании Shah BN и соавт. [6]. При выполнении стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на тредмиле (23%) или с добутамином (77%) в течение первых 24-48 часов после госпитализации не выявлено нежелательных явлений, при этом у 25% пациентов результат стресс-теста был положительным. В исследовании Bedetti G и соавт. [91] показано отсутствие нежелательных явлений при выполнении стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом (96%) или добутамином (4%) в приемном отделении, положительный результат теста отмечался у 9% пациентов. Эти данные сопоставимы с оценкой риска, связанного с проведением стресс-ЭхоКГ при стабильной ИБС, так как известно, что частота нежелательных явлений в тестах с физической нагрузкой составляет 1:7000, с добутамином – 1:700 [99]. Следует учитывать, что антиангинальные препараты снижают

вероятность нежелательных реакций, хотя при этом снижается чувствительность метода. В исследовании Bedetti G и соавт. [91] 9% стресс-тестов проведены на фоне продолжающейся терапии. Для обеспечения безопасности тестов с положительным результатом в исследовании Innocenti F и соавт. [86] пациентам парентерально вводился метопролол.

Для достижения целевых значений ЧСС, в том числе для устранения отрицательного хронотропного эффекта действующих препаратов, возможно применение атропина, он входит в стандартный протокол стресс-теста с добутамином. Так, по данным Bholasingh R и соавт. [68], введение атропина потребовалось в 52% тестов с добутамином, только в 30% из них исследование выполнялось на фоне действия бета-адреноблокатора. Сообщается о применении атропина и при проведении тестов с физической нагрузкой: в исследовании Pineiro-Portela M и соавт. [7] атропин вводился 16% пациентов, в исследовании Flores-Blanco PJ и соавт. [93] – 5% пациентов, выполняющих нагрузку на беговой дорожке.

Доля недиагностических тестов находилась в интервале от 3 до 29% (таблица 1). По данным Shah BN и соавт. [6] основными причинами были недостижение субмаксимальной ЧСС (39%), побочные эффекты на введение добутамина (21%), снижение качества визуализации (21%). Наибольшая частота незавершенных тестов (29%) наблюдалась в исследовании Flores-Blanco PJ и соавт., в котором нагрузка выполнялась на тредмиле. В 80% из них отмечалось недостижение целевых значений ЧСС, в остальных – падение качества визуализации или недостаточный уровень нагрузки по значению метаболического эквивалента. Факторами, определяющими частоту недиагностических тестов, были хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), фибрилляция предсердий, ЧСС в покое менее 70 уд/мин, ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup> [93].

#### **1.12.4 Частота положительных результатов стресс-эхокардиографии**

Индукцированные НЛС выявлялись с частотой от 3 до 35%. При этом в ряде исследований был выбран более низкий критерий позитивности теста – НЛС

одного и более сегментов миокарда. Минимальный процент положительных результатов отмечался в ретроспективном исследовании Langdorf MI и соавт. [97], в котором идентификация пациентов с положительным результатом проводилась с использованием медицинских баз данных. G. Jasani и соавт. [89] получили 5% положительных результатов стресс-ЭхоКГ с нагрузкой на тредмиле, при этом тесты проводились более молодым пациентам с отсутствием ИБС в анамнезе и низким (0-1 балл) риском по шкале TIMI (таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика пациентов в исследованиях с различной частотой положительных результатов стресс-ЭхоКГ

Показатель	Исследование		
	Jasani G	Pineiro-Portela M	Pálinkás A
НЛС, %	5,2	35,0	35,3
Возраст, годы	46±14	64±11	59±9
Мужчины, %	49	65	75
Курение, %	23	34	40
Дислипидемия, %	27	76	59
Известная ИБС, %	0	19	НД
Наследственность, %	38	4	НД
Сахарный диабет, %	7	29	9
Гипертоническая болезнь, %	36	70	34
Примечание – ИБС – ишемическая болезнь сердца; НД – нет данных; НЛС – нарушение локальной сократимости.			

В исследовании Pineiro-Portela M и соавт. [7], в котором наблюдалась высокая частота положительных результатов стресс-ЭхоКГ на тредмиле (35%), пациенты были старше и факторы риска развития ИБС встречались чаще. В работе Pálinkás A и соавт. [94] (35% положительных результатов) в число критериев включения входили положительный и не заверченный стресс-ЭКГ тест (что повышает предтестовую вероятность ИБС) или неспособность выполнять физическую нагрузку (часто служит индикатором большей тяжести состояния),

хотя распространенность некоторых традиционных факторов риска была ниже.

### 1.12.5 Ложные результаты стресс-эхокардиографии

Доля ложноположительных результатов, НЛС в отсутствие обКБС ( $\geq 50\%$ ) в приведенных исследованиях составила от 4 до 50%. Максимальный процент истинно положительных результатов получен в исследовании Pálincás A и соавт. [94], в котором применялись дополнительные критерии отбора больных (в их числе положительный результат стресс-ЭКГ), модифицирующие предтестовую вероятность. Высокий процент истинно положительных результатов в сплошной выборке отмечался в работе Bedetti G и соавт. [91] в тестах с применением преимущественно дипиридамола. Максимальное расхождение результатов анатомической и функциональной оценки (50% ложноположительных результатов) в тестах с добутамином зарегистрировано в исследовании Durand E и соавт. [98]. Важно отметить, что доступные для оценки исследования с различной частотой ложноположительных результатов различались по пороговому критерию позитивности стресс-теста, механизму действия стресс-агента, распространенности факторов риска, но наблюдательным методом ассоциации не прослеживаются.

Данные, характеризующие ложноположительные результаты стресс-тестов у пациентов с ОКС, в литературе не приводятся. Известно, что у больных со стабильной ИБС клинические последствия ложноположительных результатов стресс-теста остаются неясными. Тактика ведения этих пациентов отличается от тактики у пациентов с обКБС, они могут выходить из-под наблюдения кардиолога [100]. При этом частота неблагоприятных событий в отдаленном периоде у пациентов с ложно- или истинно положительными результатами стресс-тестов статистически значимо не различается, что показано в исследовании Rachwan R и соавт. [101].

При стабильной ИБС ложноположительные результаты чаще встречаются у женщин, пациентов без сахарного диабета (СД) и ранее установленной ИБС и характеризуются более низким индексом НЛС на пике нагрузки [102]. Keller K и

соавт. установили, что наличие у пациентов гипертонической болезни (ГБ) повышает вероятность ложноположительного результата стресс-ЭхоКГ на горизонтальном велоэргометре, ОШ 17,6 (1,9-162,2) [103]. В качестве их предполагаемой причины авторы называют нарушение коронарного кровотока на уровне микроциркуляции. В исследовании Alvarez C и Siu H [104] у 15 пациентов с положительным результатом стресс-теста: перфузионная сцинтиграфия миокарда – 11, стресс-ЭхоКГ – 2, стресс-ЭКГ – 2 и отсутствием стенозирующего коронарного атеросклероза определялся замедленный коронарный кровоток с частым (86%) совпадением по локализации. Схожие данные получены у пациентов с ОКС – по данным исследования Воробьевой Д.А. и соавт. у 79% пациентов с ИМ без обструкции КА (79% женщины) отмечалось замедление коронарного кровотока [105]. Случаи ИМ без обструкции коронарных артерий подчеркивают значение микроваскулярной ИБС, наличие которой можно предполагать в доле случаев ОКСбпСТ низкого риска.

Противоположный вариант расхождения данных анатомической и функциональной оценки – отсутствие индуцированных НЛС у пациентов с обКБС. В исследовании Durand E и соавт. [98] наблюдалась высокая частота ложноотрицательных результатов, снижающая чувствительность метода до 52%. По данным Pálinkás A и соавт. [94], чувствительность стресс-теста составила 59% без статистически значимых различий для тестов с физической и фармакологической нагрузкой. Важно, что оба этих исследования имеют ограничение для данной оценки в виде выборочного проведения иКАГ на основании результатов стресс-ЭхоКГ и КТ-КАГ в первом случае и стресс-ЭКГ – во втором. Innocenti JF и соавт. [86] по результатам сплошного исследования сообщают о чувствительности 38% при первичной интерпретации стресс-теста в реальной практике, 63% – по результатам повторного «слепого» анализа, что, вероятно, отражает зависимость оценки НЛС от врача-исследователя.

Субстратом для поддержания достаточного кровоснабжения миокарда в бассейне пораженной артерии может служить развитие коллатерального кровотока, на который независимо оказывают влияние особенности строения

коронарного русла, тип кровоснабжения, локализации стеноза, длительность существования окклюзии, некоторые биохимические факторы и факторы риска ИБС – СД и ГБ [106]. В исследованиях Durand E и соавт. и Pálinkás A и соавт. СД имели 10 и 9% включенных пациентов соответственно, ГБ – 44 и 34%, 35% участников исследования Durand E соавт. были с известной ИБС [94, 98].

### 1.12.6 Диагностическая значимость стресс-эхокардиографии

Сравнительная характеристика расчетных параметров диагностической значимости стресс-ЭхоКГ по критерию НЛС для обКБС ( $\geq 50\%$ ) показана в таблице 3. Важно отметить, что во всех приведенных исследованиях расчет показателей производился в небольших несбалансированных выборках. По данным Pálinkás A и соавт. и Durand E и соавт. результат стресс-теста расценивался как положительный при НЛС от одного сегмента миокарда, что не соответствует рекомендованному в настоящее время порогу [94, 98]. Однако, наряду с ограниченной чувствительностью и положительным предсказательным значением, связанными с частотой получения ложных результатов, во всех исследованиях показана высокая специфичность метода (92-97%) и, по данным Heitner JF et al, предсказательная точность отрицательного результата [92].

Таблица 3 – Диагностическая значимость НЛС для обКБС при ОКСбпСТ низкого риска

Исследование	Количество	Чувствительность, %	Специфичность, %	Прогностическая точность		Общая точность
				положительная	отрицательная	
Pálinkás A.	68	59	97	НД	НД	НД
Heitner J.F.*	60	38	96	60	91	88
Heitner J.F.†	60	63	92	56	94	88
Durand E.	61	52	47	50	52	НД

Примечание – \* – первичная интерпретация; † – повторный «слепой» анализ; НД – нет данных.

### **1.12.7 Прогностическая значимость стресс-эхокардиографии**

Отрицательный результат стресс-ЭхоКГ характеризуется высоким (95-99%) прогностическим значением для отдаленных нежелательных событий (сердечно-сосудистая летальность, нефатальный ИМ) и значительно более длительным периодом до наступления события [6, 86, 91, 95]. По данным Shah VN и соавт., частота неблагоприятных событий возрастает до 15 раз для общей летальности и до 13 раз для нефатальных ИМ у пациентов с положительным результатом стресс-ЭхоКГ [6]. При этом важно указать, что в данном исследовании реваскуляризация выполнена только 28 (49%) пациентам с индуцированными НЛС на фоне обструктивного коронарного атеросклероза. Тенденция к увеличению частоты отдаленных неблагоприятных событий у пациентов с положительным результатом стресс-теста повторяется и в других исследованиях [68, 86, 91].

Не выявлено статистически значимых различий по частоте конечных точек при сравнении рандомизированных групп пациентов, которым выполнялись КТ-КАГ, ПСМ и стресс-ЭКГ [8, 13, 96]. Специфичность и общая точность стресс-ЭхоКГ для основных ССО статистически значимо выше по сравнению со стресс-ЭКГ [95]. Сравнение эффективности стресс-ЭхоКГ и тактики ведения без применения методов визуализации ишемии при ОКСбпST низкого риска показало отсутствие статистически значимых различий по частоте реваскуляризации, но выявило уменьшение длительности пребывания в стационаре и безопасность ранней выписки на основании результатов стресс-ЭхоКГ [89].

### **1.12.8 Оценка стресс-эхокардиографии по расширенному протоколу**

Расширенный протокол стресс-ЭхоКГ включает помимо НЛС оценку В-линий коронарного, хронотропного и инотропного резервов [15]. Результаты исследования StressEcho 2020 показывают хороший пример фенотипирования больных со стабильной ИБС с использованием параметров, получаемых в ходе стресс-ЭхоКГ. Его авторы выделили фенотипы: ишемический, застойный, дефицита сократимости, микрососудистой и вегетативной дисфункции и

показали, что долгосрочная выживаемость снижается с ростом числа патологических ответов на нагрузку [107].

Сниженный КР по данным оценки кровотока в дистальном сегменте ПНА при трансторакальной ЭхоКГ выявляется при обструктивном поражении этой артерии [108]. Причем чувствительность сниженного КР для стеноза ПНА  $\geq 50\%$  превышает аналогичное значение для НЛС (79% против 53%), а чувствительность оценки КР, НЛС и ЭКГ в комплексе возрастает до 88%. Тенденция повторяется для обструкции правой коронарной артерии (ПКА) и КР, оцененного в задней межжелудочковой ветви (ЗМЖВ). При этом, положительная прогностическая ценность КР ниже (для стенозов ЗМЖВ) или не превышает (для стенозов ПНА) значение этого показателя для НЛС [109]. Доля «ложноположительных» результатов может определяться снижением КР на фоне нарушения микроциркуляции.

Согласно данным международной исследовательской группы COVADIS снижение КР является одним из критериев диагноза микрососудистой стенокардии. Индуцированная стенокардия и ишемические изменения ЭКГ в ходе стресс-ЭхоКГ при этом редко (10%) сопровождаются НЛС, более характерной для ограничения кровотока на уровне крупных эпикардальных артерий [57]. По данным Langdorf M и соавт. [97], у 30% из 57 пациентов с ОКСбпСТ низкого риска индуцированная депрессия сегмента ST регистрировалась в отсутствие НЛС. Pálincás A и соавт. выявили ассоциацию системной дисфункции эндотелия с индуцированной депрессией сегмента ST в отсутствие индуцированных НЛС и обструктивного поражения коронарных артерий [94]. Исследование Cortigiani L и соавт. на сегодняшний день единственное, посвященное значимости снижения КР у пациентов с ОКСбпСТ низкого риска, по результатам стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом в отсутствие индуцированных НЛС снижение КР выявлялось у 148 (23%) обследованных. Выживаемость в течение  $7,3 \pm 4,3$  года в этой группе пациентов снижалась до 76% против 93% у пациентов с нормальным значением показателя. Сложность оценки диагностической значимости снижения КР связано

с ограниченной доступностью референсных методов диагностики микрососудистой дисфункции и отсутствием соответствующих исследований.

Сниженный резерв ЧСС в исследовании Cortigiani L и соавт. [16] определялся у 196 (31%) пациентов. Показатель выживаемости при изолированном снижении резерва ЧСС составлял 73% и снижался до 38% при сочетанном снижении КР и резерва ЧСС.

Данные, характеризующие диагностическое или прогностическое значение В-линий и сократительного резерва у пациентов с ОКСбпST, в тематической литературе не найдены.

### **1.13 Вопросы значимости стресс-эхокардиографии в алгоритме диагностики пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST низкого риска и ранее неverified ишемической болезнью сердца**

Пациенты с ОКСбпST низкого риска и неverified ишемической болезнью сердца широко представлены не только в приемных отделениях, дежурных терапевтических стационарах и зарубежных СРУ, это каждый 6-7 пациент российских региональных сосудистых центров. По данным исследований, это категория больных с невысокой частотой обструктивного коронарного атеросклероза и, следовательно, меньшей потребностью проведения иКАГ и самой госпитализации в стационар кардиологического профиля. Они характеризуются самым благоприятным прогнозом в плане основных ССО, частота которых при недлительном наблюдении не превышает уровень ССО в общей популяции. Однако ощутимая доля этих пациентов после первого визита в приемное отделение остается фактором, повышающим нагрузку и на стационарное, и на амбулаторное звено системы здравоохранения в связи с сохраняющимися жалобами. А значит, существующих точек принятия решений, определенных алгоритмом диагностики при ОКСбпST для этих пациентов недостаточно и актуален поиск новых. Для этой категории больных выглядит перспективным применение расширенных возможностей стресс-ЭхоКГ.

На сегодняшний день аспектам применения стресс-ЭхоКГ при ОКСбпST низкого риска посвящены, преимущественно, небольшие одноцентровые исследования, заметно неоднородные по клинико-демографической характеристике включенных пациентов и методическим подходам к проведению и оценке результатов тестов, что затрудняет применение аналитических методов для оценки его эффективности. На основе имеющихся данных стресс-ЭхоКГ в алгоритме диагностики при ОКСбпST низкого риска представляется эффективным инструментом, в большей степени, для исключения ишемии с высоким предсказательным значением отрицательного результата для обКБС и прогнозирования отдаленных нежелательных событий.

Для научного исследования, посвященного применению стресс-ЭхоКГ у больных с ОКСбпST в качестве самостоятельного метода или в дополнение к КТ-КАГ, представляют интерес возможности расширенного протокола стресс-ЭхоКГ: частота выявляемых отклонений и перспектива фенотипирования пациентов на их основе для определения оптимальной тактики ведения и прогноза, а для оценки по критерию НЛС – природа ложноположительных и отдаленные последствия ложноотрицательных результатов и факторы, влияющие на их частоту.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено на базе отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Попов Сергей Валентинович, исполняющий обязанности заведующего отделением – доктор медицинских наук, профессор Рябов Вячеслав Валерьевич) в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИ Кардиологии Томского НИМЦ (протокол №222 от 21.12.2021). До включения в исследование все участники подписали добровольное информированное согласие.

### 2.1 Дизайн исследования

Исследование – неинтервенционное, в параллельных группах, неконтролируемое, продольное. Проспективный набор пациентов проходил в период с января 2022 по декабрь 2023 года. В рамках ретроспективного набора в исследование включались больные, госпитализированные с декабря 2020 до января 2022 года, которым в течение госпитального периода проводилась стресс-ЭхоКГ.

### 2.2 Объект исследования

Пациенты, госпитализированные в отделение регионального сосудистого центра – кардиологического отделения №1 НИИ Кардиологии Томского НИМЦ (заведующий отделением – кандидат медицинских наук Демьянов Сергей Витальевич) с рабочим диагнозом ОКСбпСТ низкого риска и ранее неverified ИБС.

Критерии включения:

1. возраст  $\geq 18$  лет;
2. соответствие критериям низкого риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при ОКСбпСТ:

- 2.1.отсутствие повторения эпизодов боли в груди на фоне оптимальной медикаментозной терапии;
- 2.2.отсутствие динамических смещений сегмента ST  $\geq 0,5$  мм в отведениях V2-V3 и  $\geq 1$  мм в остальных отведениях в период до проведения первого диагностического теста (стресс-ЭхоКГ или КТ-КАГ);
- 2.3.нормальный уровень вч-Тн I в крови;
- 2.4.сумма баллов по шкале GRACE  $< 140$  (риск госпитальной летальности  $\leq 3\%$ );
- 2.5.отсутствие признаков острой сердечной недостаточности (класс I по классификации T. Killip);
3. отсутствие ЭКГ признаков окклюзии или стеноза высокой градации ствола ЛКА или проксимального отдела ПНА (знаков Велленса, де Винтера или подъема сегмента ST в avR и/или в V1 в сочетании с депрессией сегмента ST  $\geq 1$  мм в 6 и более прекардиальных отведениях);
4. отсутствие противопоказаний, отказа для проведения иКАГ и КТ-КАГ.

Критерии невключения и исключения:

1. ранее верифицированная ИБС:
  - 1.1.ИМ или реваскуляризация в анамнезе;
  - 1.2.известный обструктивный атеросклероз коронарных артерий по данным иКАГ или КТ-КАГ;
  - 1.3.положительный результат ранее выполнявшегося стресс-теста на выявление скрытой коронарной недостаточности;
2. плохое акустическое окно (неудовлетворительная визуализация  $\geq 2$  смежных сегментов ЛЖ);
3. НЛС или снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ  $< 51\%$  у мужчин и  $< 53\%$  у женщин;
4. тяжелые клапанные пороки;
5. нарушение ритма сердца:
  - 5.1.постоянная форма фибрилляции предсердий;
  - 5.2.полная атриовентрикулярная блокада;

- 5.3.желудочковая тахикардия в недавнем анамнезе;
6. очевидная неспособность выполнять физическую нагрузку на велоэргометре;
  7. рост пациента менее 150 см или вес  $\geq 120$  кг;
  8. острые воспалительные заболевания;
  9. сопутствующие тяжелые заболевания с плохим прогнозом выживания в течение 1 года;
  - 10.ограничения для проведения КТ-КАГ или иКАГ.

Схема отбора пациентов и формирования групп показана на рисунке 6.

### **2.2.1 Клиническая и инструментальная характеристика пациентов**

В исследование были включены пациенты (N=108) возрастом 56 (46; 65) лет, 74 (69%) из них – мужчины. У 96 (89%) пациентов была установлена ГБ, у 88 (81%) выявлялась дислипидемия, 44 (41%) курили на момент включения в исследования или отказались от курения  $\leq 5$  лет назад, 44 (41%) достигли критериев фактора риска по возрасту, 10 (9%) имели СД 2 типа. У 88 (81%) пациентов определялись одновременно 3 и более фактора риска ИБС.

В ходе скрининга в период госпитализации у 35 (32%) пациентов в сонных или бедренных артериях выявлялись атеросклеротические бляшки с сужением просвета артерии на 25% и более (расчет по методу ECST, European Carotid Surgery Trial). Серьезные заболевания других основных органов и систем у них встречались редко, у 11 (10%) пациентов – ХБП со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 60$  мл/кг/мин, у 4 (4%) – установленные хронические заболевания легких, ХОБЛ или бронхиальная астма (БА), у 3 (3%) – острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака в анамнезе. Риск внутригоспитальной летальности по шкале GRACE на момент поступления у 94 (87%) пациентов составлял менее 1%, у оставшихся 14 (13%) пациентов – от 1% до 3%. Основные клиничко-анамнестические показатели представлены в таблице 4.

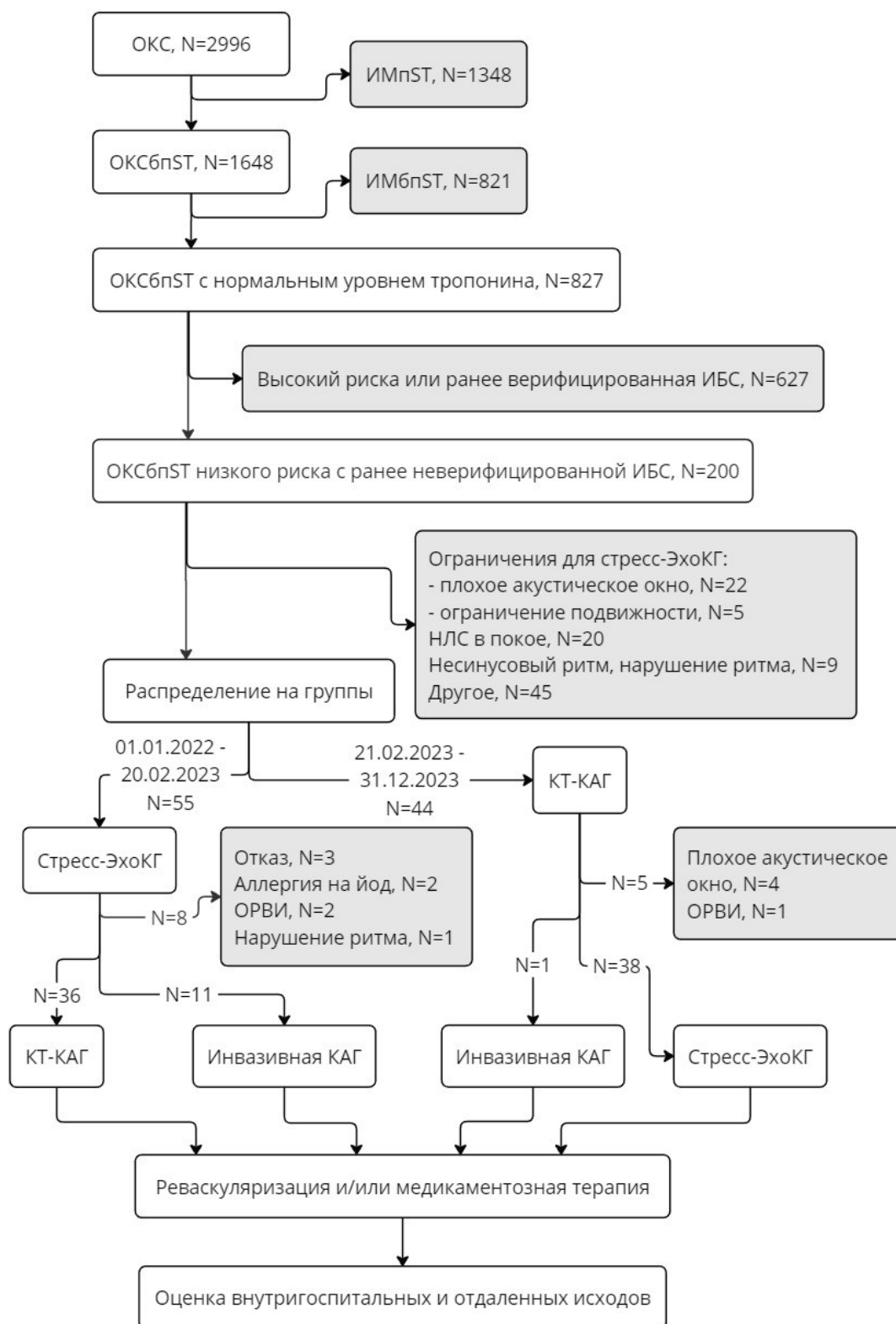


Рисунок 6 – Схема проспективного отбора пациентов

Примечание – ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОКС – острый коронарный синдром; ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; иКАГ – инвазивная коронарная ангиография; КТ-КАГ – компьютерная томографическая коронарная ангиография; Стресс-ЭхоКГ – стресс-эхокардиография.

Таблица 4 – Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с ОКСбпST низкого риска

Показатель	Все пациенты (N=108)
<i>Факторы риска ИБС</i>	
Возраст, лет	56 (46; 65)
Распределение по возрасту, n (%)	
мужчины <55 лет/≥55 лет	43 (58%)/31 (42%)
женщины <65 лет/≥65 лет	21 (62%)/13 (38%)
Мужской пол, n (%)	74 (69%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,6 ± 4,2
Распределение по ИМТ, n (%)	
<25,0/25,0-29,9/≥30,0 кг/м <sup>2</sup>	28 (26%)/51 (47%)/29 (27%)
Курение сейчас или ≤5 лет назад, n (%)	44 (41%)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	10 (9%)
Гипертоническая болезнь, n (%)	96 (89%)
Дислипидемия, n (%)	88 (81%)
3 и более фактора риска ИБС, n (%)	88 (81%)
<i>Сопутствующие заболевания</i>	
Периферический атеросклероз, n (%)	35 (32%)
в том числе со стенозированием ≥50%	2 (2%)
Ранее перенесенный миокардит, n (%)	2 (2%)
Нарушение ритма сердца*, n (%)	
Фибрилляция предсердий (кроме постоянной формы)	3 (3%)
Наджелудочковая тахикардия	9 (8%)
Желудочковая экстрасистолия (класс ≥2 по Lown-Wolf)	5 (5%)
Ранее перенесенные ОНМК или ТИА, n (%)	3 (3%)
Хронические заболевания легких (ХОБЛ, БА), n (%)	4 (4%)
ХБП, СКФ <60 мл/кг/мин, n (%)	11 (10%)
<i>Показатели клинического статуса на момент госпитализации</i>	
САД, мм рт. ст.	150 (133: 160)
ДАД, мм рт. ст.	84 (76; 94)
ЧСС, уд/мин	72 (66; 79)
Сатурация кислорода в периферической крови, %	97 (96; 98)

## Продолжение таблицы 4

Показатель	Все пациенты (N=108)
GRACE, баллов	84 (67; 101)
<i>Лечение на догоспитальном этапе †</i>	
Доставлен СМП/самообращение, n (%)	78 (72%)/30 (28%)
Нитраты, n (%)	56 (52%)
Антиагреганты, n (%) в том числе ДАТТ	75 (69%) 63 (58%)
Антикоагулянты, n (%)	56 (52%)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	26 (24%)
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	8 (7%)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, n (%)	16 (15%)
Блокаторы рецепторов ангиотензина, n (%)	20 (19%)
Диуретики, n (%)	14 (13%)
Примечание – * – в том числе после интервенционного лечения; † – медикаментозная терапия, назначенная СМП и/или препараты, принимаемые регулярно; БА – бронхиальная астма; ДАД – систолическое артериальное давление; ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; САД – систолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СМП – скорая медицинская помощь; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХБП – хроническая болезнь почек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЧСС – частота сердечных сокращений.	

Узкие (длительностью менее 120 мс) комплексы QRS регистрировались у преобладающего большинства пациентов, N=106 (98%). Изменения конечной части желудочкового комплекса в  $\geq 2$  смежных отведениях, отмечавшиеся на первой ЭКГ, записанной на догоспитальном этапе или в приемном отделении, представлены в таблице 5. У 2 (2%) пациентов была выявлена полная блокада правой ножки пучка Гиса, сохранявшаяся на всех повторных ЭКГ в течение периода госпитализации.

Таблица 5 – Изменения сегмента ST и зубца T на первой ЭКГ у пациентов с ОКСбпST низкого риска

Показатель	Все пациенты (N=108)
Инверсия зубца T $\geq 1$ мм, n (%)	6 (6%)
Депрессия сегмента ST, n (%)	
$\geq 0,5$ мм в отведениях V2-V3	0
$\geq 1$ мм в остальных отведениях	6 (6%)
Феномен ранней реполяризации желудочков, n (%)	5 (5%)

В соответствии с критериями отбора пациентов при УЗИ сердца в покое у них не выявлялись значимые нарушения функции клапанов и патология перикарда. Основные структурно-функциональные показатели сердца по данным ЭхоКГ в покое представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Ультразвуковые параметры сердца у пациентов с ОКСбпST низкого риска

Показатель	Все пациенты (N=108)
Площадь поверхности тела, м <sup>2</sup>	2,0 $\pm$ 0,2
Масса миокарда ЛЖ, г	170 $\pm$ 40
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	84 (74; 98)
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	15 (14%)
КДО ЛЖ, мл	97 $\pm$ 18
КДИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	50 $\pm$ 7
КСО ЛЖ, мл	35 $\pm$ 9
КСИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	18 $\pm$ 4
Ударный объем (В-режим), мл	62 $\pm$ 12
Ударный индекс (В-режим), мл/м <sup>2</sup>	32 $\pm$ 4
Фракция выброса ЛЖ, %	64 (62; 67)
Объем левого предсердия, мл	57 $\pm$ 12
ЛПИ, мл/м <sup>2</sup>	29 (25; 32)
Объем правого предсердия, мл	54 $\pm$ 13
ППИ, мл/м <sup>2</sup>	27 $\pm$ 6

## Продолжение таблицы 6

Показатель	Все пациенты (N=108)
E, см/с	70 (60; 82)
A, см/с	71 (59; 83)
e' lat, см/с	11,0 (8,9; 12,3)
E/e'	6,7 (5,6; 8,0)
Скорость потока трикуспидальной регургитации, м/с*	2,3 ± 0,2
Диастолическая дисфункция I/II/III степени, n (%)†	21 (19%)/0/0
СДПЖ, мм рт. ст. *	26 ± 4
<p>Примечание – * – отсутствуют данные для 38 пациентов; † – наличие и степень диастолической дисфункции определялись в соответствии с рекомендациями ASE/EACVI [110]; В-режим – двумерный режим; КДО – конечно-диастолический объем; КДИ – конечно-диастолический индекс; КСО – конечно-систолический объем; КСИ – конечно-систолический индекс; ЛЖ – левый желудочек; ЛПИ – индекс объема левого предсердия; ППИ – индекс объема правого предсердия; СДПЖ – систолическое давление правого желудочка; А – пиковая скорость трансмитрального кровотока в фазу позднего наполнения левого желудочка; Е – пиковая скорость трансмитрального кровотока в фазу раннего наполнения левого желудочка; e'lat – пиковая скорость раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана от боковой части.</p>	

Показатели общего и биохимического анализа крови показаны в таблице 7 (кровь забиралась утром натощак в течение первых суток госпитального периода).

Таблица 7 – Показатели общего и биохимического анализа крови у пациентов с ОКСбпСТ низкого риска

Показатель	Все пациенты (N=108)
<i>Общий анализ крови</i>	
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,8 ± 0,5
Гемоглобин, г/л	145 (135; 156)
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	7,0 ± 1,8
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	239 ± 51
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	5 (2; 10)

## Продолжение таблицы 7

Показатель	Все пациенты (N=108)
<i>Биохимический анализ крови</i>	
Общий белок, г/л	73 (70; 75)
Глюкоза, ммоль/л	5,6 (5,1; 6,1)
Аспартатаминотрансфераза, ед/л	22 (18; 25)
Аланинаминотрансфераза, ед/л	23 (15; 32)
Билирубин общий, мкмоль/л	9,6 (7,5; 13,0)
Мочевина, ммоль/л	5,3 (4,4; 6,8)
Креатинин, мкмоль/л	85 (70; 96)
СКФ (формула СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	88 ± 16
Калий, ммоль/л	4,2 (4,0; 4,5)
<i>Липидный профиль</i>	
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3 (1,1; 1,6)
ХС ЛНП*, ммоль/л	3,2 ± 1,2
Холестерол, ммоль/л	5,3 ± 1,3
Триглицериды, ммоль/л	1,5 (1,0; 2,2)
<i>Показатели свертывающей системы крови</i>	
Международное нормализованное отношение, отн. ед.	0,97 (0,93; 1,02)
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек.	29,6 (26,9; 33,8)
Фибриноген, г/л	2,7 (2,3; 3,1)
Примечание – * – отсутствуют данные для 6 пациентов с уровнем ТГ >4,5 ммоль/л; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХС ЛВП – холестерол липопротеинов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерол липопротеинов низкой плотности.	

Данные коронарной анатомии известны для 96 пациентов (таблица 8). Коронарная ангиография не проводилась 10 пациентам проспективного блока и 2 пациентам ретроспективного блока исследования. Причинами непроведения ангиографии пациентам проспективного блока были отказ лечащего врача (N=3), аллергия на йод (N=2), острая респираторно-вирусная инфекция (ОРВИ) (N=2), нарушение ритма, препятствующее проведению КТ-КАГ (n=1). Еще 2 пациента, у

которых при проведении КТ-КАГ были выявлены участки массивного кальциноза коронарных артерий (суммарный индекс Agatston 442 и 3486 ед.), отказались от проведения иКАГ.

Таблица 8 – Анатомическая характеристика коронарных артерий у пациентов с ОКСбпST низкого риска по данным иКАГ и/или КТ-КАГ

Показатель	Все пациенты (N=96)
КТ-КАГ/иКАГ, n (%)	71 (74%)/25 (26%)
<i>Максимальная степень стенозирования</i>	
Стеноз* $\geq 50\%$ , n (%)	27 (28%)
Распределение по степени стенозирования, n (%)	
50-69%	12 (13%)
70-89%	6 (6%)
90-99% с отсутствием/наличием коллатерального кровотока	7 (7%)/0
100% с отсутствием/наличием коллатерального кровотока	1 (1%)/1 (1%)
Стеноз 1-49%, n (%)	35 (36%)
Стеноз отсутствует, n (%)	34 (36%)
<i>Характеристика стенозирующего (<math>\geq 50\%</math>) атеросклероза</i>	
Количество пораженных сосудов, n (%)	
1 сосуд	11 (11%)
2 сосуда	7 (7%)
$\geq 3$ сосуда	9 (9%)
Количество бассейнов, снабжаемых пораженными сосудами, n (%)	12 (12%)
1 бассейн	12 (12%)
2 бассейна	3 (3%)
3 бассейна	
$\geq 1$ бляшка с признаками нестабильности, n (%) <sup>†</sup>	2 (2%)
Gensini score, баллов	24 (16; 31)
Кальциевый индекс (Agatston), ед. <sup>†</sup>	254 (54; 632)

## Продолжение таблицы 8

Показатель	Все пациенты (N=96)
Количество пораженных сосудов, n (%)	
1 сосуд	11 (11%)
2 сосуда	7 (7%)
≥3 сосуда	9 (9%)
Количество бассейнов, снабжаемых пораженными сосудами, n (%)	
1 бассейн	12 (12%)
2 бассейна	12 (12%)
3 бассейна	3 (3%)
≥1 бляшка с признаками нестабильности, n (%)†	2 (2%)
Gensini score, баллов	24 (16; 31)
Кальциевый индекс (Agatston), ед.†	254 (54; 632)
<i>Характеристика нестенозирующего атеросклероза</i>	
≥1 бляшка без стенозирования, n (%)	11 (11%)
≥1 бляшка с признаками нестабильности, n (%)‡	4 (4%)
Gensini score, баллов	5 (4; 8)
Кальциевый индекс (Agatston), ед.‡	19 (0; 56)
<i>Другие особенности коронарной анатомии</i>	
≥1 мышечный мостик, n (%)	18 (19%)
Примечание – * – стеноз любой эпикардиальной артерии или ее крупной (≥1,5 мм) ветви; † – отсутствуют данные для 7 пациентов; ‡ – отсутствуют данные для 3 пациентов; иКАГ – инвазивная коронарная ангиография; КТ-КАГ – компьютерная томографическая коронарная ангиография.	

## 2.3 Методы исследования

### 2.3.1 Стресс-эхокардиография

Стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой проводилась на горизонтальном велоэргометре CASE (США) и ультразвуковом аппарате Phillips Affinity 70 (США). Использовался ступенчатый режим дозирования нагрузки WHO (World Health Organization) со ступенями величиной 25 Вт длительностью 2 минуты, начиная с 25 Вт. Бета-адреноблокаторы и другие ритм урежающие препараты отменялись за 48 часов до проведения стресс-теста или предварительно не

назначались. Серию ультразвуковых показателей (с визуальной оценкой локальной сократимости) и значения системного артериального давления получали на каждой ступени нагрузки. Запись ЭКГ и оценка сатурации кислорода в крови проводилась непрерывно. Тесты завершались при выявлении зон НЛС в 2 и более смежных сегментах миокарда в 16-сегментной модели ЛЖ, депрессии сегмента ST  $\geq 2$  мм в отсутствие НЛС или элевации сегмента ST, повышении систолического артериального давления (САД) до 230 мм рт. ст., диастолического артериального давления (ДАД) до 120 мм рт. ст. или снижении САД на фоне нагрузки, появлении жизнеугрожающих аритмий (желудочковая экстрасистолия IV класса по Lown-Wolf, устойчивая желудочковая аллоритмия или гемодинамически нестабильная наджелудочковая тахикардия), лимитирующих симптомов (боль в груди, одышка), усталости и отказе продолжать нагрузку.

Ультразвуковое сканирование легких проводилось в покое и на пике нагрузки в 4 зонах по передней поверхности грудной клетки слева и справа в проекции верхушечных и передних базальных сегментов.

Проводилось измерение и оценка следующих показателей:

1. Показатели сократимости миокарда:

1.1. локальная сократимость миокарда ЛЖ (визуальная полуколичественная оценка со стандартной балльной градацией: 1 – нормокинез, 2 – гипокинез, 3 – акинез, 4 – дискинез), индекс нарушения локальной сократимости (иНЛС) как отношение суммы баллов для каждого сегмента к 16 (количество сегментов);

1.2. ФВ ЛЖ по формуле 1:

$$\text{ФВ ЛЖ (\%)} = \frac{\text{КДО} - \text{КСО}}{\text{КДО}} * 100\% \quad (1),$$

где КДО – конечно-диастолический объем ЛЖ (мл), КСО – конечно-систолический объем ЛЖ (мл), КДО и КСО оценивались в двумерном режиме методом Симпсона;

1.3. волюметрической сократительный резерв (С-резерв) по формуле 2:

$$C - \text{резерв} = \frac{\text{САД пиковое}}{\text{КСО пиковый}} \div \frac{\text{САД исходное}}{\text{КСО исходный}} \quad (2),$$

где САД – систолическое артериальное давление (мм рт. ст.), КСО – конечно-систолический объем ЛЖ (мл);

1.4. амплитуда и скорость движения плоскости фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE и  $S'_{\text{ТК}}$ ).

2. Показатели диастолической функции ЛЖ:

2.1. пиковая скорость трансмитрального кровотока в фазу раннего пассивного наполнения ЛЖ (E);

2.2. отношение пиковых скоростей раннего трансмитрального кровотока и раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана ( $E/e'$ );

2.3. давление потока трикуспидальной регургитации ( $\Delta P_{\text{ТР}}$ ) и скорость потока трикуспидальной регургитации ( $V_{\text{ТР}}$ ), систолическое давления правого желудочка (СДПЖ) по формулам 3 и 4:

$$\text{СДПЖ} = \Delta P_{\text{ТР}} + P_{\text{ПП}} \quad (3),$$

$$V_{\text{ТР}} = \sqrt{\frac{\Delta P_{\text{ТР}}}{4}} \quad (4),$$

где  $P_{\text{ПП}}$  – расчетное давление в правом предсердии (мм рт. ст.), которое определяется по диаметру нижней полой вены ( $\varnothing_{\text{НПВ}}$ ) и степени ее коллабирования на вдохе (при  $\varnothing_{\text{НПВ}} \leq 20$  мм и коллабировании  $\leq 50\%$   $P_{\text{ПП}}$  5 мм рт. ст., при  $\varnothing_{\text{НПВ}} \leq 20$  мм и коллабировании  $< 50\%$  – 10 мм рт. ст., при  $\varnothing_{\text{НПВ}} > 20$  мм – 15 мм рт. ст.).

3. Показатели насосной функции сердца:

3.1. сердечный выброс (СВ, л/мин) и сердечный индекс (СИ, л/мин/м<sup>2</sup>) в доплеровском режиме по формулам 5-8:

$$\text{СВ} = \text{УО} * \text{ЧСС} \quad (5),$$

$$УО = VT I_{\text{ВОЛЖ}} \times \pi \times \left(\frac{d_{\text{ВОЛЖ}}}{2}\right)^2 \quad (6),$$

$$СИ = \frac{СВ}{ППТ} \quad (7),$$

$$ППТ = \frac{\text{вес (кг)}^{0,425} \times \text{рост (см)}^{0,725}}{139,2} \quad (8),$$

где УО – ударный объем ЛЖ (л),  $VT I_{\text{ВОЛЖ}}$  – интеграл линейной скорости в выносящем отделе левого желудочка ( $\text{см}^2$ ),  $d_{\text{ВОЛЖ}}$  – диаметр выносящего отдела ЛЖ (см), ППТ – площадь поверхности тела ( $\text{м}^2$ ).

3.2. производительность сердца (P/m) и резерв P/m по формулам 9-12:

$$P/m = \frac{0,222 \times СВ \times АД_{\text{ср}}}{\text{ММ ЛЖ}} \quad (9),$$

$$АД_{\text{ср}} = \frac{САД}{3} + ДАД \quad (10),$$

$$\begin{aligned} \text{ММ ЛЖ} = & 0,8 \times 1,4 \\ & \times [(\text{ТМЖПд} + \text{КДР} + \text{ТЗСЛЖд})^3 - \text{КДР}^3] + 0,6 \end{aligned} \quad (11),$$

$$\text{Резерв } P/m = P/m \text{ пиковая} - P/m \text{ исходная} \quad (12),$$

где  $АД_{\text{ср}}$  – среднее артериальное давление (мм рт. ст.), ММ ЛЖ – масса миокарда ЛЖ (г), САД – систолическое артериальное давление (мм рт. ст.), ДАД – диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.), ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в конце диастолы (см), КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ (см), ТЗСЛЖд – толщина задней стенки ЛЖ в конце диастолы (см).

4. САД и ДАД.

5. Реакция ритма сердца на нагрузку:

5.1. достигнутая ЧСС в процентах от максимальной предсказанной по возрасту ЧСС ( $ЧСС_{\text{max}}$ ), определявшей, как разность константы 220 и возраста (лет);

5.2. резерв ЧСС по формуле 13:

$$\text{Резерв ЧСС} = \frac{\text{ЧСС пиковая}}{\text{ЧСС исходная}} \quad (13),$$

где ЧСС – частота сердечных сокращений (уд/мин);

5.3. аритмии.

6. Толерантность к физической нагрузке (ТФН):

6.1. величина выполненной нагрузки в Вт и метаболических эквивалентах (МЕТ);

6.2. двойное произведение (ДП) по формуле 14:

$$\text{ДП} = \frac{\text{ЧСС} \times \text{САД}}{100} \quad (14),$$

где ЧСС – частота сердечных сокращений (уд/мин), САД – систолическое артериальное давление (мм рт. ст.).

7. Количество В-линий.

8. Смещение сегмента ST (величина смещения измерялась на расстоянии 80 мс, на фоне тахикардии – 60 мс от точки перехода зубца S в сегмент ST).

Все ультразвуковые показатели фиксировались исходно, на второй ступени и на пике нагрузки, в восстановительном периоде.

Индукированную стенокардию определяли как появившиеся на фоне нагрузки боль или дискомфорт в груди типичной локализации (за грудиной, в левой половине грудной клетки).

Критерии патологических ответов на нагрузку: НЛС  $\geq 2$  смежных сегментов миокарда ЛЖ, депрессия сегмента ST  $\geq 1$  мм, пиковое значение САД  $\geq 220$  мм рт. ст., С-резерв  $< 2,0$ , резерв ЧСС  $< 1,8$ , выполненная нагрузка  $< 6$  МЕТ у пациентов моложе 75 лет,  $< 4$  МЕТ – старше 75 лет [111], суммарный прирост числа В-линий  $> 2$ , скорость потока трикуспидальной регургитации ( $V_{TR}$ )  $> 3,4$  м/с.

### 2.3.2 Коронарная ангиография

Пациентам выполнялась оценка коронарной анатомии. При проспективном формировании выборки и старте диагностики со стресс-ЭхоКГ метод визуализации выбирался лечащим врачом в соответствии с результатом стресс-

ЭхоКГ и данными динамического наблюдения. При выявлении НЛС – иКАГ, в отсутствие НЛС, по решению лечащего врача, иКАГ или КТ-КАГ.

Все ангиографические исследования проводились сотрудниками отделений рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ кардиологии Томского НИМЦ (заведующий отделением – Гергерт Егор Сергеевич) и рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ Кардиологии Томского НИМЦ (заведующий отделением – доктор медицинских наук Завадовский Константин Валерьевич) в штатном режиме, без вмешательства исследователя в методические аспекты и содержание заключения.

В рамках ретроспективного набора в исследование включены больные, которым в ходе госпитализации стресс-ЭхоКГ проводилась для решения вопроса о необходимости иКАГ.

### **2.3.2.1 Компьютерная томографическая коронарная ангиография**

Компьютерная томографическая коронарная ангиография выполнялась на 64-срезовом томографе Discovery NM/CT 570c (GE, США). Обработка изображений проводилась на рабочей станции AdvantageWorkstations 4.7 (GE, США) и использованием программ SmartScore 4.0 и Auto Coronary Analysis Package.

Исследование проводили в первую половину дня, не менее, чем через 3-4 часа после приема пищи. Для урежения ЧСС до необходимых значений ниже 65 уд/мин накануне вечером и за 2-3 часа до начала исследования внутрь назначался метопролол в дозировке 100 мг. При не достижении целевой ЧСС дополнительно перорально назначался ивабрадин (5-7,5 мг), либо перед началом исследования внутривенно вводился метопролол (1-10 мг) или эсмолол (5-10 мг).

На первом этапе исследования проводилось бесконтрастное сканирование области сердца от уровня бифуркации трахеи до диафрагмы при задержке дыхания на вдохе для оценки кальциевого индекса. Сканирование проходило в пошаговом режиме с толщиной срезов 2,5 мм и временем вращения трубки 400 мс, напряжением в трубке – 120 кВ, силой тока – 435 мА с проспективной ЭКГ-

синхронизацией. В случае выявления массивного кальциноза коронарных артерий, который является источником артефактов свечения, на этом этапе исследование завершалось. На втором этапе проводили коронарную ангиографию. Для контрастирования коронарного русла использовался Ультравист 370 (Bayer, Германия) или Йомерон 400 (PANTHEON ITALIA, S.P.A., Италия) в объеме 80-90 мл. Препарат вводился внутривенно со скоростью 5 мл/с для обеспечения однородного контрастного усиления всего коронарного русла. При ЧСС 55 уд/мин и реже выполнялась проспективная ЭКГ-синхронизация, более 55 уд/мин – ретроспективная. Изображения реконструировали в фазу 75% интервала RR, а если присутствовали артефакты от ритма, то дополнительно в других фазах сердечного цикла (10-90% RR) при ретроспективной ЭКГ-синхронизации.

Оценка кальциевого индекса (КИ) проводилась по методу Агатстона. Рассчитывался суммарный КИ и КИ отдельных сосудистых регионов: ствол ЛКА, ПНА, огибающая артерия (ОА), правая коронарная артерия (ПКА), задняя межжелудочковая ветвь (ЗМЖВ) ПКА. Для оценки коронарной анатомии использовали аксиальные и криволинейные срезы артерий диаметром более 2 мм. Минимальный диаметр артерий измерялся на поперечных срезах. Определялся тип коронарного кровоснабжения, оценивалась максимальная степень стенозирования эпикардальных артерий и их крупных ( $\geq 1,5$  мм) ветвей, проводился качественный анализ структурного состава атеросклеротических бляшек на наличие признаков нестабильности. Указывалось наличие туннелированных сегментов артерий («мышечных мостиков»). Суммарная лучевая нагрузка составляла 0,68 мЗв в случае завершения исследования после оценки КИ и 5,5 мЗв после проведения обоих этапов исследования.

### **2.3.2.2. Инвазивная коронарная ангиография**

Инвазивная коронарная ангиография проводилась на однопроекционном кардиологическом ангиографе Coroscor (Siemens, Германия) с использованием программы анализа NICOR (Siemens, Германия) по методике Judkins. Под

местной инфильтрационной анестезией 0,5% раствором новокаина пунктировали правую лучевую артерию и осуществляли селективную катетеризацию ЛКА и ПКА. Для контрастирования русла каждая артерия равномерно заполнялась 6-8 мл препарата Xenetix 350 (GUERBET, Франция) на протяжении не менее двух сердечных циклов. Ангиографические видеоизображения записывались в стандартных проекциях. Визуализация каждого участка артерии осуществлялась, как минимум, в двух взаимно перпендикулярных плоскостях.

Определялся тип кровоснабжения и степень стенозирования эпикардиальных артерий и их крупных ветвей. Суммарная лучевая нагрузка определялась длительностью проведения процедуры и указывалась в заключении.

Решение о необходимости и методе реваскуляризации по результатам иКАГ (баллонная ангиопластика, стентирование, коронарное шунтирование) принималось кардиокомандой, в которую входили лечащий врач и рентген-эндоваскулярный хирург, при необходимости – сердечно-сосудистый хирург.

### **2.3.2.3 Оценка выраженности коронарного атеросклероза**

Для количественной оценки выраженности коронарного атеросклероза рассчитывался показатель Gensini score (GS), учитывающий максимальную степень стеноза, место нахождения стеноза в коронарном русле и наличие коллатерального кровотока. Порядок расчёта GS показан в таблице 9 [112].

### **2.3.3 Оценка выполнимости и безопасности стресс-эхокардиографии**

Безопасность стресс-ЭхоКГ оценивалась по частоте событий, если они возникали во время или после (в течение 2 часов) и, предположительно, вследствие проведения теста: фибрилляция желудочков, устойчивая желудочковая тахикардия или идиовентрикулярный, асистолия, инфаркт миокарда, полная атриовентрикулярная блокада, тяжелая гипотония, требующая терапии, разрыв сердца, инсульт и летальный исход [14]. Данные получали по результатам анализа историй болезни пациентов.

Таблица 9 – Порядок расчета Gensini score

Шаг 1. Оценка степени стеноза в баллах		
Степень стенозирования, %	Коллатеральный кровоток	Балл
1-25	–	1
26-50	–	2
51-75	–	4
76-90	–	8
91-99	нет	16
91-99	есть	8
100	нет	32
100	есть*	16
Шаг 2. Учет умножающего коэффициента		
Расположение сегмента	Тип кровоснабжения	
	правый или сбалансированный	левый
ПКА проксимальный	1	1
ПКА средний	1	1
ПКА дистальный	1	1
ЗМЖВ	1	1
ЗБА	0,5	0,5
Ствол ЛКА	5	5
ПНА проксимальный	2,5	2,5
ПНА средний	1,5	1,5
ПНА дистальный	1	1
ДА первая	1	1
ДА вторая	0,5	0,5
ОА проксимальный	2,5	3,5
ОА средний	1	2
ОА дистальный	1	2
ВТК	1	1
Шаг 3. Сложение баллов, соответствующих каждому стенозу		

*Продолжение таблицы 9*

Примечание – \* – при стенозировании сосуда, по которому осуществляется коллатеральный кровоток окклюзированной артерии балл увеличивался до 20 для стеноза 25%, 24 – 50%, 28 – 75%, 30 – 90%, 31 – 99%; ПКА – правая коронарная артерия; ЗМЖВ – задняя межжелудочковая ветвь; ЗБА – заднебоковая артерия; ЛКА – левая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ДА – диагональная артерия; ОА – огибающая артерия; ВТК – ветвь тупого края.

Выполнимость определялась:

1. долей пациентов, у которых отсутствовали ограничения и противопоказания для проведения стресс-ЭхоКГ (плохое акустическое окно, полная атриовентрикулярная блокада, желудочковая тахикардия в недавнем анамнезе, очевидная неспособность выполнять физическую нагрузку на велоэргометре) от общего числа пациентов с ОКСбпСТ низкого риска, госпитализированных в течение периода проспективного набора, соответствующих остальным критериям включения и невключения;

2. долей тестов, завершенных досрочно до достижения целевой ЧСС.

### **2.3.4 Оценка внутрибольничных исходов**

Для подведения итогов клинической апробации тактики ведения больных с ОКСбпСТ низкого риска с включением в диагностический алгоритм стресс-ЭхоКГ оценивались следующие (вторичные) конечные точки исследования: длительность пребывания в стационаре, количество диагностических исследований, назначенных дополнительно (сверх определенных дизайном стресс-ЭхоКГ и КТ-КАГ или иКАГ), суммарная лучевая нагрузка. Данные получали по результатам анализа историй болезни пациентов.

### **2.3.5 Оценка отдаленных исходов**

В феврале-апреле 2024 года собирались данные об отдаленных конечных точках. Основные ССО (общая летальность, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) были первичными конечными точками исследования. Вторичные конечные точки: частота обращения за экстренной помощью по любому поводу и с подозрением на ОКС, частота последующих экстренных

госпитализаций. Данные были получены из медицинских карт пациентов электронной медицинской базы данных Томской области, журнала регистрации обращений в приемное отделение НИИ Кардиологии Томского НИМЦ и/или телефонного опроса, проводимого исследователем с использованием стандартизированной анкеты.

### 2.3.6 Оценка сывороточных уровней липидов

Забор венозной крови для оценки липидного профиля проводили натощак. Сывороточные уровни общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), глюкозы определяли с использованием полуавтоматического анализатора Clima MC-15 (RAL Tecnica para el Laboratorio, S.A., Испания). Значения холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерина липопротеидов невысокой плотности (ХС не ЛВП), индекс атерогенности (ИА), индекс атерогенности плазмы (ИАП), триглицерид-глюкозный индекс (ТГИ) рассчитывались по формулам 15-19:

ХС ЛНП, ммоль/л

$$= \text{ХС, ммоль/л} - \text{ХС ЛВП, ммоль/л} - \frac{\text{ТГ, ммоль/л}}{2,2} \quad (15),$$

$$\text{ХС не ЛВП, ммоль/л} = \text{ХС, ммоль/л} - \text{ХС ЛВП, ммоль/л} \quad (16),$$

$$\text{ИА} = \frac{\text{ХС, ммоль/л} - \text{ХС ЛВП, ммоль/л}}{\text{ХС ЛВП, ммоль/л}} \quad (17),$$

$$\text{ИАП} = \lg \frac{\text{ТГ, ммоль/л}}{\text{ХС ЛВП, ммоль/л}} \quad (18),$$

$$\text{ТГИ} = \ln \frac{\text{ТГ, мг/дл}}{\text{глюкоза, мг/дл}} \quad (19),$$

где ХС – уровень общего холестерина, ХС ЛВП – уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, ТГ – уровень триглицеридов.

Формула 15 является формулой Фридвальда [113].

### 2.3.7 Статистическая обработка результатов

Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 10 (StatSoft, США). Для проверки гипотезы о нормальности распределения проводился тест Шапиро-Уилка. Сравнение двух независимых групп нормально распределенных количественных переменных проводилось с использованием t-критерия Стьюдента с проверкой однородности дисперсий по критерию Левена, если распределение не подчинялось закону нормального распределения или дисперсии были неоднородны – с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение 3 и более независимых групп количественных переменных – с использованием дисперсионного анализа или критерия Краскала-Уоллиса. Сравнение двух независимых групп качественных переменных – с помощью точного критерия Фишера, трех и более независимых групп качественных переменных – с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Поправка на множественную проверку гипотез проводилась по методу Холма-Бонферрони. Точные биномиальные доверительные интервалы определялись по методу Уилсона. Корреляционный анализ количественных переменных проводился методом Спирмена. Для определения силы и направления связи качественных переменных применялся критерий  $\phi$  с интерпретацией согласно рекомендациям Rea & Parker. Кластерный анализ проводился иерархическим методом (мера близости – процент несогласия, объединение кластеров по методу Уорда) и методом К-средних. Для построения предсказательных моделей использовался метод логистической регрессии.

Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения,  $M \pm SD$ , для нормально распределенных количественных переменных, медианы и межквартильного интервала,  $Me$  (25-й перцентиль; 75-й перцентиль), если распределение количественных переменных отличалось от нормального, абсолютного числа и доли,  $N$  (%), для качественных переменных, ОШ (95% доверительный интервал) для ОШ. Пороговый уровень значимости для статистических выводов – 0,05.

## **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **3.1 Безопасность стресс-эхокардиографии на горизонтальном велоэргометре на ранних сроках острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST низкого риска неблагоприятных ишемических событий**

Событий безопасности ни у кого из пациентов выявлено не было. Безопасность стресс-ЭхоКГ с нагрузкой на горизонтальном велоэргометре составила 100%.

### **3.2. Оценка выполнимости стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой на горизонтальном велоэргометре у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST низкого риска неблагоприятных ишемических событий**

Выполнимость стресс-ЭхоКГ оценивалась в ходе проспективного набора у пациентов, соответствующих критериям включения и невключения, кроме отсутствия ограничений и противопоказаний для проведения стресс-ЭхоКГ, которые учитывались как факторы, ограничивающие выполнимость (рисунок 7). Группа включила 128 пациентов (64% от числа госпитализированных с диагнозом ОКСбпST низкого риска с ранее неverified ИБС). Пациенты, соответствующие критериям включения, но не соответствующие критериям невключения, N=72 (36%), не учитывались для оценки выполнимости. У 20 (10%) из них были выявлены НЛС в покое, у 7 (4%) – несинусовый ритм, в том числе у 3 (2%) – ритм постоянного электрокардиостимулятора, у 4 (2%) – постоянная форма фибрилляции предсердий, еще у 45 (23%) остальные критерии (тяжелые клапанные пороки, острые воспалительные заболевания, сопутствующие заболевания с плохим прогнозом выживания в течение 1 года, наличие ограничений для проведения КТ-КАГ или иКАГ, рост менее 150 см или вес  $\geq 120$  кг из-за привязки к конкретной модели стресс-системы).

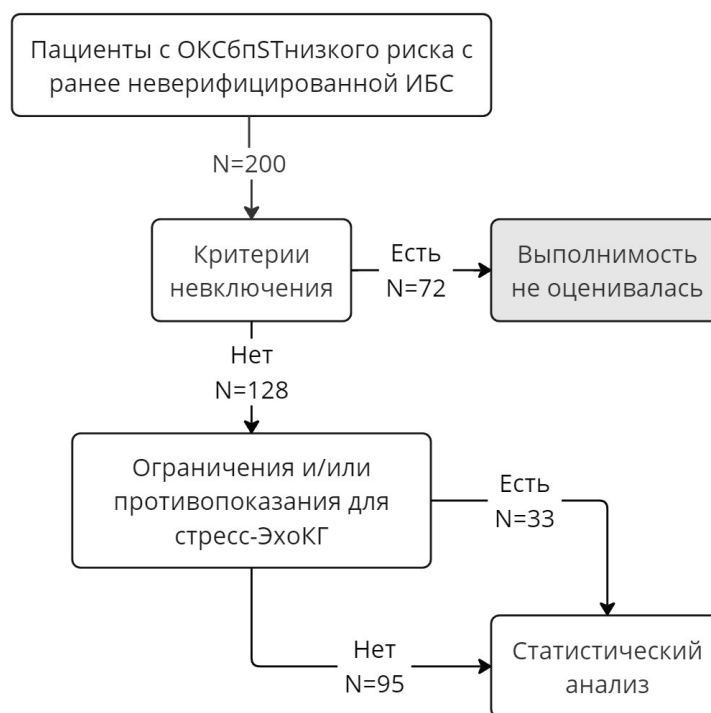


Рисунок 7 – Схема отбора пациентов для оценки выполнимости стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на горизонтальном велоэргометре

Примечание – ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОКСбпСТ – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST.

### 3.2.1. Выполнимость, связанная с наличием ограничений и противопоказаний для проведения стресс-эхокардиографии

Ограничения и противопоказания для проведения стресс-ЭхоКГ суммарно выявлялись у 33 (26%) пациентов (таблица 10).

Таблица 10 – Факторы, ограничивающие выполнимость стресс-ЭхоКГ на горизонтальном велоэргометре

Показатель	Все пациенты (N=128)
Плохое акустическое окно	26 (20%)
Полная атриовентрикулярная блокада	1 (1%)
Атриовентрикулярная диссоциация	1 (1%)
Очевидная неспособность выполнять нагрузку	5 (4%)

Самым частым ограничением, встречавшимся у 20% пациентов, была неудовлетворительная ультразвуковая визуализация сердца (плохое акустическое

окно), которая у большинства пациентов отмечалась при проведении рутинного трансторакального УЗИ сердца с оптимальным положением пациента на горизонтальной поверхности, реже – только в полугоризонтальном положении на велоэргометре. Существенно реже отмечалась очевидная неспособность к выполнению физической нагрузки (4%), наблюдавшаяся у пациентов пожилого и старческого возраста, от 68 до 90 лет. Нарушения ритма, препятствующие закономерному приросту ЧСС при выполнении нагрузки (атриовентрикулярная диссоциация при полной атриовентрикулярной блокаде или узловой эктопической тахикардии), выявлялись у 2% пациентов.

### **3.2.2. Выполнимость, связанная с недостижением целевой частоты сердечных сокращений**

Стресс-тест был проведен у 102 пациентов, у 52 (51%) из которых не была достигнута целевая (субмаксимальная) ЧСС. Причинами досрочного прекращения теста в отсутствие НЛС были отказ продолжать нагрузку на фоне усталости скелетных мышц (47%), превышение верхнего предела САД (27%), лимитирующая одышка (12%). Редкими причинами были лимитирующая боль в груди (6%), головная боль (4%), боль в суставах (2%), индуцированная аритмия – устойчивый эпизод желудочковой экстрасистолии по типу бигеминии (2%).

Для поиска предполагаемых предикторов недиагностического результата стресс-теста было проведено сравнение групп пациентов, достигших и не достигших при выполнении нагрузки субмаксимальную ЧСС, N=50 (49%) и 52 (51%) соответственно (таблица 11). Чтобы учесть возможный вклад ишемии миокарда и сохранить возможность сопоставления полученных результатов с результатами исследований со схожим дизайном, пациенты с индуцированными НЛС не исключались из анализа и вошли в состав групп, n=2 (4%) и 4 (8%) соответственно, p=0,680 (рисунок 8).



Рисунок 8 – Схема отбора пациентов для оценки предикторов недиагностического результата стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой

Примечание – НЛС+ – индуцированное нарушение локальной сократимости; стресс-ЭхоКГ – стресс-эхокардиография; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 11 – Характеристика пациентов, достигших и не достигших субмаксимальную ЧСС при проведении стресс-ЭхоКГ

Показатель	Завершен по ЧСС (N=50)	Не завершен по ЧСС (N=52)	p
Возраст, лет	57 ± 12	54 ± 11	0,227
Мужской пол, n (%)	36 (72%)	35 (67%)	0,670
Рост, см	170 (165; 176)	172 ± 10	0,395
Вес, кг	80 ± 16	86 ± 15	0,052
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,3 ± 3,9	28,1 ± 4,5	0,315
Площадь поверхности тела, м <sup>2</sup>	1,9 ± 0,2	2,0 ± 0,2	0,070
Курение, n (%)†	20 (40%)	23 (44%)	0,693
Дислипидемия, n (%)	39 (78%)	43 (83%)	0,623
Гипертоническая болезнь, n (%)	43 (86%)	47 (90%)	0,551
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	4 (8%)	5 (10%)	1,000

## Продолжение таблицы 11

Показатель	Завершен по ЧСС (N=50)	Не завершен по ЧСС (N=52)	p
Хронические заболевания легких (ХОБЛ, БА), n (%)	2 (4%)	2 (4%)	1,000
САД покой, мм рт. ст.	128 ± 16	122 ± 17	0,113
САД пик, мм рт. ст.	194 ± 21	190 ± 34	0,325
ЧСС покой*	72 ± 13	65 ± 9	0,004
КДО ЛЖ, мл*	93 ± 17	101 ± 20	0,044
КДИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	49 ± 6	51 ± 8	0,229
КСО ЛЖ, мл*	33 ± 7	37 ± 10	0,029
КСИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	17 ± 3	19 ± 4	0,115
Фракция выброса ЛЖ, %	65 ± 4	64 ± 5	0,287
Масса миокарда ЛЖ, г*	159 ± 36	180 ± 43	0,008
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup> *	83 ± 15	90 ± 19	0,032
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	4 (8%)	10 (19%)	0,150
Объем левого предсердия, мл*	54 ± 11	60 ± 13	0,018
Индекс объема левого предсердия, мл/м <sup>2</sup>	26 (25; 29)	30 ± 6	0,123
E/e'	6,5 (5,7; 7,8)	7,1 ± 2,5	0,615
Диастолическая дисфункция, n (%)	9 (18%)	12 (23%)	0,627
Гемоглобин, г/л	142 ± 16	146 ± 14	0,175
Креатинин, мкмоль/л	86 (71; 94)	83 ± 18	0,667

Примечание – \* – статистически значимое различие,  $p < 0,05$ ; † – сейчас или <5 лет назад; БА – бронхиальная астма; ИММ – индекс массы миокарда; ИМТ – индекс массы тела; КДИ – конечно-диастолический индекс; КДО – конечно-диастолический объем; КСИ – конечно-систолический индекс; КСО – конечно-систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; МЕТ – метаболический эквивалент; САД – систолическое артериальное давление; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЧСС – частота сердечных сокращений; E/e' – отношение пиковой скорости трансмитрального кровотока в фазу раннего наполнения ЛЖ к пиковой скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана от боковой части.

Пациенты, не достигшие субмаксимальную ЧСС при выполнении физической нагрузки, отличались более высокими объемными показателями

камер сердца: конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ ( $p=0,044$ ), конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ ( $p=0,029$ ), объем левого предсердия ( $p=0,018$ ), большей массой миокарда (ММ) ЛЖ ( $p=0,008$ ) и более низкой ЧСС в покое ( $p=0,004$ ). При этом для индексированных показателей, конечно-диастолического индекса (КДИ) ЛЖ, конечно-систолического индекса (КСИ) ЛЖ, индекса объема левого предсердия (ЛПИ) значимых различий между группами сравнения выявлено не было (таблица 11). Для индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ различия сохранялись ( $p=0,032$ ), однако процент пациентов с гипертрофией ЛЖ (ИММ ЛЖ  $>115$  г/м<sup>2</sup> у мужчин и  $>95$  г/м<sup>2</sup> у женщин) в группах значимо не различался и дальнейшая задача поиска порогового значения ИММ ЛЖ, предсказывающего выполнимость стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой, и включения его во множественный регрессионный анализ не ставилась.

Для оценки ЧСС в покое как предиктора выполнимости стресс-ЭхоКГ был проведен однофакторный регрессионный анализ и построена модель с  $\chi^2=10,4$ ,  $p=0,001$ , площадью под ROC-кривой (AUC) = 0,60(рисунок 9). Однако участок ROC-кривой модели в диапазоне специфичности [0,94-0,98] располагался ниже диагонали (AUC = 0,50), что не позволяет расценивать ее как модель надлежащего качества. Других предикторов из числа исходных клиничко-демографических и лабораторно-инструментальных данных пациентов выявлено не было.

Таким образом, основными факторами, ограничивающими выполнимость стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой, в нашем исследовании были неудовлетворительная ультразвуковая визуализация сердца и существенный процент недиагностических результатов, связанный преимущественно, с ограничением длительности нагрузки из-за усталости скелетных мышц и гипертензивной реакцией на нагрузку. Выполнимость стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на горизонтальном велоэргометре, связанная с наличием ограничений и противопоказаний для ее проведения, составила 74%. Выполнимость стресс-ЭхоКГ, связанная с недостижением субмаксимальной ЧСС при выполнении нагрузки, составила 49%. Предикторов недостижения целевой ЧСС из числа

клинико-демографических, лабораторных и инструментальных характеристик пациентов выявлено не было.

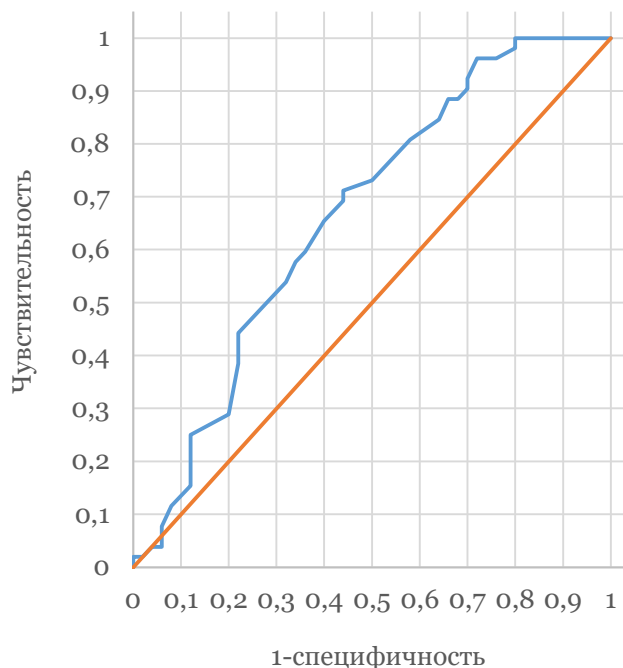


Рисунок 9 – ROC-кривая модели оценки выполнимости стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой по ЧСС в покое

### 3.3 Оценка результатов стресс-эхокардиографии

Согласно стандартному подходу к оценке результатов стресс-ЭхоКГ [12], положительный результат (индуцированные НЛС) зарегистрирован у 6 (6%), отрицательный (отсутствие НЛС и достижение субмаксимальной ЧСС) – у 48 (47%), недиагностический (отсутствие НЛС, но субмаксимальная ЧСС не достигнута) – у 48 (47%) пациентов (рисунок 10А). Однако для дальнейшего анализа 26 (26%) пациентов с положительным результатом только по ЭКГ-критерию (индуцированная депрессия сегмента  $ST \geq 1$  мм [114] при отсутствии НЛС) были объединены в отдельную группу (рисунок 10Б). Это привело к изменению процентного соотношения ответов: отрицательный результат (отсутствие НЛС и депрессии сегмента ST) регистрировался у 34 (33%), недиагностический – у 36 (35%) пациентов. Другие ЭКГ-критерии положительного стресс-теста не выявлялись.

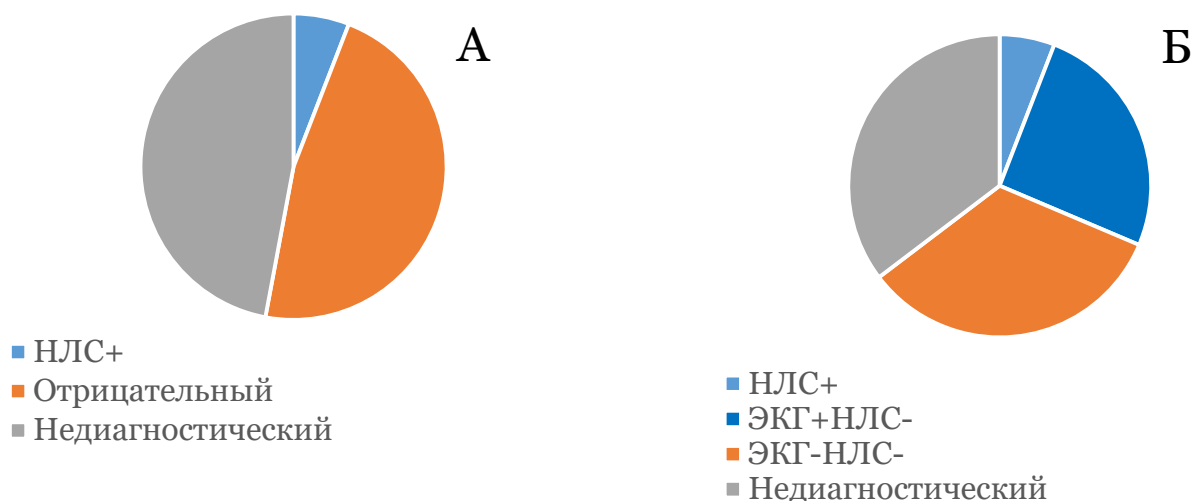


Рисунок 10 – Структура ответов на нагрузку у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST низкого риска и ранее неverified ИБС

Примечание – НЛС – нарушение локальной сократимости; ЭКГ – электрокардиограмма.

### 3.4 Характеристика пациентов в зависимости от варианта ответа на нагрузку

В таблице 12 показаны результаты сравнения пациентов с наличием объективных признаков стресс-индуцированной ишемии миокарда (группы НЛС+ и ЭКГ+НЛС-), отсутствием признаков ишемии при выполнении физической нагрузки (отрицательный результат стресс-теста) и пациентов с недиагностическим результатом стресс-теста. По основным клинико-демографическим показателям группы были однородны, у пациентов в равной степени были представлены традиционные факторы риска ИБС. В группе НЛС+ определялся более высокий уровень ХС ЛНП и связанный с ним ИА, однако значимых различий при сравнении групп выявлено не было,  $p=0,070$  и  $p=0,099$  соответственно, на что может влиять малый размер группы НЛС+.

Исходные структурно-функциональные показатели сердца между группами не различались. У пациентов с отрицательным результатом теста была выше пиковая ЧСС – все пациенты достигли ее субмаксимального значения.

Таблица 12 – Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от результата стресс-ЭхоКГ

Показатель	НЛС+ (1)	ЭКГ+НЛС- (2)	Отрицательный (3)	Недиагностический (4)	p
Количество, n (%)	6 (6%)	26 (26%)	34 (33%)	36 (35%)	–
Возраст, лет	60 ± 12	57 ± 11	56 ± 13	53 ± 11	0,454
Мужской пол, n (%)	3 (50%)	18 (69%)	25 (74%)	25 (69%)	0,720
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	26,2 ± 3,7	27,7 ± 3,9	27,0 ± 3,9	28,7 ± 4,8	0,301
Курение, n (%)†	2 (33%)	10 (38%)	14 (41%)	17 (47%)	0,866
Дислипидемия, n (%)	5 (83%)	21 (81%)	25 (74%)	31 (86%)	0,615
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	0	1 (4%)	3 (9%)	5 (14%)	0,470
Гипертоническая болезнь, n (%)	5 (83%)	24 (92%)	28 (82%)	33 (92%)	0,553
Риск GRACE, баллов	94 ± 21	88 ± 20	84 ± 21	78 ± 22	0,180
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1 (1,0; 1,1)	1,3 ± 0,3	1,5 ± 0,5	1,3 (1,1; 1,6)	0,321
ХС ЛНП, ммоль/л	4,4 ± 1,3	3,0 ± 1,0	3,0 ± 1,2	3,1 ± 1,3	0,070
Общий холестерол, ммоль/л	6,3 ± 1,8	5,1 ± 1,0	5,4 ± 1,3	5,3 ± 1,5	0,249
Триглицериды, ммоль/л	1,3 ± 0,5	1,4 (1,0; 2,1)	1,6 (1,0; 2,5)	1,5 (1,1; 2,1)	0,782
Индекс атерогенности	4,1 ± 1,0	3,1 ± 1,1	2,8 (1,9; 3,4)	2,9 ± 1,0	0,099
Выполненная нагрузка, MET	5,3 ± 1,6	5,5 ± 1,2	6,0 (5,0; 6,5)	5,4 ± 1,5	0,360
Двойное произведение, ед.*	225 ± 36	247 ± 53	274 ± 42 <sup>4</sup>	223 ± 62 <sup>3</sup>	0,002

Продолжение таблицы 12

Показатель	НЛС+ (1)	ЭКГ+НЛС- (2)	Отрицательный (3)	Недиагностический (4)	р
ЧСС в покое, уд/мин	65 ± 11	67 ± 8	73 ± 14	66 ± 10	0,129
ЧСС пик, уд/мин*	117 ± 15 <sup>3</sup>	128 ± 16 <sup>3,4</sup>	141 ± 11 <sup>1,2,4</sup>	115 ± 15 <sup>2,3</sup>	<0,001
САД в покое, мм рт. ст.	126 ± 17	124 (118; 133)	128 ± 17	121 ± 17	0,318
САД, пик, мм рт. ст.	192 ± 16	192 ± 29	194 ± 23	191 ± 35	0,883
Площадь поверхности тела, м <sup>2</sup> *	1,8 ± 0,1	2,1 (1,9; 2,1)	1,9 ± 0,2	2,0 ± 0,2	0,040
КДИ ЛЖ в покое, мл/м <sup>2</sup>	49 ± 4	44 (41; 56)	49 ± 7	51 ± 8	0,055
КСИ ЛЖ в покое, мл/м <sup>2</sup>	19 ± 3	19 ± 5	18 ± 4	20 ± 4	0,120
УИ (Д-режим) в покое, мл/м <sup>2</sup>	37 ± 8	32 ± 6	31 ± 6	32 ± 5	0,085
ФВ ЛЖ в покое, %	63 ± 5	61 ± 6	61 (58; 66)	61 ± 5	0,365
ТАРСЕ в покое, мм	21 ± 4	24 ± 3	23 ± 3	24 (21; 27)	0,212
S <sup>1</sup> <sub>ТК</sub> в покое, см/с	12,9 ± 1,7	14,4 ± 2,3	15,1 ± 2,2	13,9 ± 1,9	0,160
Прирост ФВ ЛЖ, %	3 ± 3	8 ± 7	10 ± 6	9 ± 6	0,073
Прирост УО (Д-режим), %	17 ± 10	16 ± 11	13 ± 10	17 ± 11	0,455
Сократительный резерв	1,5 (1,5; 1,6) <sup>3</sup>	2,1 ± 0,7	2,2 ± 0,6 <sup>1</sup>	2,1 ± 0,5	0,169
Р/т (Д-режим), Вт/100 г*	0,6 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,6 (0,5; 0,7)	0,118
Р/т (Д-режим) пик, Вт/100 г *	1,7 ± 0,5	2,2 ± 0,8	2,3 ± 0,6 <sup>4</sup>	1,7 ± 0,4 <sup>3</sup>	0,003

Продолжение таблицы 12

Показатель	НЛС+ (1)	ЭКГ+НЛС- (2)	Отрицательный (3)	Недиагностический (4)	р
Р/м (Д- режим) резерв, Вт/100 г *	1,2 ± 0,4	1,5 ± 0,7	1,5 ± 0,5 <sup>4</sup>	1,1 ± 0,4 <sup>3</sup>	0,015
ТФН <6/4 МЕТ, n (%)	4 (67%)	16 (62%)	14 (41%)	25 (69%)	0,102
САД ≥220 мм рт. ст., n (%)	0	5 (19%)	3 (9%)	8 (22%)	0,291
V <sub>ТР</sub> ≥3,4 м/с, n (%)‡	2 (33%)	4 (15%)	6 (18%)	3 (9%)	0,353
Сократительный резерв <2,0, n (%)	5 (83%)	11 (42%)	13 (38%)	14 (39%)	0,208
Резерв ЧСС <1,8, n (%)	3 (50%)	9 (35%)	12 (35%)	18 (50%)	0,513
Индуцированная стенокардия, n (%) <sup>*</sup>	5 (83%) <sup>3,4</sup>	7 (27%)	3 (9%) <sup>1</sup>	6 (17%) <sup>1</sup>	<0,001
<p>Примечание – * – статистически значимое различие, р &lt;0,05; надстрочным знаком обозначен номер группы, с которой имеется различие на уровне р&lt;0,05; † – сейчас или &lt;5 лет назад; ‡ отсутствуют данные для 3, 16, 16 и 20 пациентов группы 1, 2, 3 и 4 соответственно; Д- режим – доплеровский режим; КДИ – конечно-диастолический индекс; КСИ – конечно-систолический индекс; ЛЖ – левый желудочек; МЕТ – метаболический эквивалент; НЛС – нарушение локальной сократимости; САД – систолическое артериальное давление; ТФН – толерантность к физической нагрузке; УИ – ударный индекс; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; ХС ЛВП – холестерол липопротеинов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерол липопротеинов низкой плотности; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЭКГ – электрокардиограмма; Р/м – производительность сердца; S'ТК – скорость движения плоскости фиброзного кольца трикуспидального клапана; TAPSE – амплитуда движения плоскости фиброзного кольца трикуспидального клапана; V<sub>ТР</sub> – скорость потока трикуспидальной регургитации.</p>					

Более низкая пиковая ЧСС в других группах определялась ишемическим порогом (НЛС+), включением пациентов с незавершенными по ЧСС, но положительными по ЭКГ-критерию тестами (ЭКГ+НЛС-), что тоже может отражать ишемический порог, или недостижением субмаксимальной ЧСС как критерием объединения (группа пациентов с недиагностическими результатами). Это различие отражалось и в величине ДП. Однако уровень выполненной нагрузки в МЕТ, который определялся скоростью вращения педалей велоэргометра и величиной ступеней нагрузки между группами значимо не различался. Особенно примечательно отсутствие различий между пациентами с отрицательным и недиагностическим результатом теста – такое несоответствие указывает на замедленный темп прироста ЧСС. И снижение резерва ЧСС, и недиагностический результат стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой известны, как факторы, ухудшающие прогноз [16, 115]. В группе пациентов с недиагностическим результатом стресс-теста регистрировались более низкие величины пиковой  $P/m$  и резерва  $P/m$  – еще один прогностический признак с доказанным влиянием на снижение выживаемости и увеличение частоты постановки диагноза ХСН в сплошной выборке стабильных больных, выполнявших стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой [116].

Группа НЛС+ закономерно отличалась самым низким приростом ФВ ЛЖ на фоне нагрузки и сократительным резервом, тем не менее, межгрупповые различия не достигали статистической значимости,  $p=0,073$  и  $p=0,169$  соответственно. У них определялась значимо более высокая частота индуцированной стенокардии.

Другие патологические ответы на нагрузку встречались во всех группах со сравнимой частотой. Из них чаще выявлялось снижение ТФН (41-69%) и снижение резерва ЧСС (35-50%), реже – гипертензивная реакция на нагрузку (9-22%), которая не регистрировалась у пациентов с индуцированными НЛС, и значимый прирост СДПЖ (9-33%), являющийся одним из компонентов ишемического ответа, положительного диастолического стресс-теста и предиктором развития легочной гипертензии у стабильных больных [12, 117].

При этом у большого числа пациентов в каждой группе (54% суммарно)  $V_{TR}$  на пике нагрузки измерить не удалось.

Эти результаты показывают, что в структуре больных с рабочим диагнозом ОКСбпST низкого риска определяется низкая частота индуцированных НЛС. Опираясь на результаты стресс-ЭхоКГ и согласно селективной инвазивной стратегии, только 6% из них рекомендовано направить на проведение иКАГ. Общий процент подтвержденной стресс-индуцированной ишемии (в виде выявления НЛС или депрессии сегмента ST) составляет 32%. У всех пациентов независимо от результата стресс-теста на ишемию определяются другие патологические ответы, которые могут быть рассмотрены, как дополнительные точки принятия врачебных решений у больных как с подтвержденной ишемией при выборе лечения, так и без подтвержденной ишемии для улучшения прогноза.

### **3.5 Ассоциация анатомических изменений коронарных артерий с вариантом ответа на нагрузку**

Стеноз  $\geq 50\%$  любой эпикардальной артерии или ее крупной ветви был выявлен у 26 (28%) пациентов. У больных с индуцированными НЛС чаще определялись стенозы более высокой градации ( $\geq 70\%$ ), 60% против 12% у пациентов с изолированной депрессией ST ( $p=0,207$ ), 16% у пациентов с отрицательным результатом ( $p=0,248$ ) и 12% у пациентов с недиагностическим результатом теста ( $p=0,193$ ). У всех из них определялось многососудистое ( $\geq 2$  артерии) обструктивное поражение. В артериях, ответственных за НЛС (что определялось расположением зон НЛС в бассейне кровоснабжения артерии) стенозы высокой градации располагались проксимально (таблица 13).

Выраженность обструктивного коронарного атеросклероза по GS в группе НЛС+ была выше,  $43 \pm 4$  балла против  $23 \pm 12$  баллов в группе ЭКГ+НЛС- ( $p=0,139$ ),  $25 \pm 11$  баллов в группе с отрицательным результатом ( $p=0,137$ ) и 17 (11; 29) в группе с недиагностическим результатом теста ( $p=0,255$ ). Стоит отметить, что на достоверность статистических выводов может влиять малый размер группы НЛС+ (таблица 14).

Таблица 13 – Сопоставление результатов стресс-ЭхоКГ и иКАГ в группе НЛС+

Код пациента	иНЛС	Депрессия ST	Δ ФВ ЛЖ, %	Локализация НЛС, № сегмента(ов)	Тип кровоснабжения	Локализация стенозов ≥50%	Совпадение по локализации
1	1,19	2 мм	+4	11, 12, 16	Левый	ПКАп ПНАс, ДА ОАп, ОАд	– – +
2	1,25	1 мм	+5	8, 13, 14, 15	Левый	ПНАп, ДА ВТК	+ –
3	1,12	1 мм	+3	3*, 4*	Правый	ПКАп, ПКАс ВТК	+ –
4	1,12	–	+7	14, 15	Сбалансированный	–	–
5	1,12	1 мм	0	13, 14	Левый	–	–
6	1,12	<1 мм	-1	12, 16	–	–	–

Примечание – 3\* – базальный ниже-перегородочный; 4\* – базальный нижний; 8 – средний передне-перегородочный; 11 – средний передне-боковой; 12 – средний ниже-боковой; 13 – верхушечный передний; 14 – верхушечный перегородочный; 15 – верхушечный нижний; 16 – верхушечный боковой; ВТК – ветвь тупого края; ДА – диагональная артерия; НЛС – нарушение локальной сократимости; ПКАп – проксимальный сегмент правой коронарной артерии; ПКАс – средний сегмент правой коронарной артерии; ПНАп – проксимальный сегмент передней нисходящей артерии; ПНАс – средний сегмент передней нисходящей артерии; ОАд – дистальный сегмент огибающей артерии; ОАп – проксимальный сегмент огибающей артерии; Δ ФВ ЛЖ –изменение фракции выброса левого желудочка.

Таблица 14 – Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от результата стресс-ЭхоКГ

Показатель	НЛС+ (1)	ЭКГ+НЛС- (2)	Отрицательный (3)	Недиагностический (4)	р
Количество, n (%)	6 (6%)	26 (26%)	34 (33%)	36 (35%)	–
КАГ проведена, n (%)	5 (83%)	25 (96%)	26 (76%)	34 (94%)	0,170
КТ-КАГ, n (%)*	0 <sup>2,3,4</sup>	17 (68%) <sup>1</sup>	23 (89%) <sup>1</sup>	25 (74%) <sup>1</sup>	0,010
иКАГ, n (%)*	5 (83%) <sup>2,3,4</sup>	8 (32%) <sup>1</sup>	3 (11%) <sup>1</sup>	9 (26%) <sup>1</sup>	0,001
Стеноз ≥50%, n (%)	3 (60%)	7 (28%)	7 (27%)	9 (26%)	0,473
50-69%, n (%)	0	4 (16%)	3 (12%)	5 (15%)	0,789
70-89%, n (%)	1 (20%)	0	2 (8%)	2 (6%)	0,297
90-99%, n (%)	1 (20%)	3 (12%)	1 (4%)	2 (6%)	0,495
100%, n (%)*	1 (20%)	0	1 (4%)	0	0,030
Количество сосудов, n (%)					
1 сосуд	0	3 (12%)	4 (15%)	5 (15%)	0,811
≥2 сосуда*	3 (60%)	4 (16%)	3 (12%)	4 (12%)	0,042
Стентирование, n (%)	2 (40%)	2 (8%)	2 (8%)	3 (9%)	0,150
Стеноз 1-49%, n (%)	0	6 (24%)	12 (46%)	14 (42%)	0,114
Стеноз отсутствует, n (%)	2 (40%)	12 (48%)	7 (27%)	11 (32%)	0,435
Gensini score, баллов	40 (0; 41)	2 (0; 18)	5 (0; 15)	5 (0; 11)	0,550
только ≥50%†	43 ± 4	23 ± 12	25 ± 11	17 (11; 29)	0,130
≥1 мышечный мостик, n (%)	1 (20%)	5 (20%)	6 (22%)	3 (11%)	0,473
Примечание – * – статистически значимое различие, р < 0,05; † – рассчитан для пациентов, имеющих стеноз ≥50% ≥1 эпикардиальной артерии; иКАГ – инвазивная коронарная ангиография; КАГ – коронарная ангиография; НЛС – нарушение локальной сократимости; КТ-КАГ – компьютерная томографическая коронарная ангиография; ЭКГ – электрокардиограмма.					

Во всех группах без значимых различий по частоте выявлялись неизмененные коронарные артерии или необструктивный атеросклероз. В группе НЛС+ их присутствие определяет процент ложноположительных (ЛП) результатов, который снижает положительную предсказательную способность критерия. У пациентов с ЛП результатом (N=2) зона НЛС ограничивалась 2 верхушечными сегментами.

В каждой группе были пациенты с наличием мышечных мостиков. У пациентов с подтвержденной ишемией (группы НЛС+ и ЭКГ+НЛС-) и отрицательным результатом теста их частота не различалась, 6 (20%) против 6 (22%),  $p=1,000$ . В группе НЛС+ мостик был выявлен у 1 пациента с многососудистым обструктивным поражением.

У 9 (27%) пациентов недиагностическим результатом стресс-ЭхоКГ также выявлялся обструктивный атеросклероз, у 4 (12%) из них – стенозы  $\geq 70\%$ . Это подчеркивает актуальность дальнейшей диагностики ишемии у этой категории больных с помощью другого функционального теста, что связано с увеличением длительности госпитализации.

Индукцированные НЛС проявлялись при стенозах более высокой градации, расположенных, по данным малого числа соответствующих наблюдений (N=3), в проксимальных сегментах артерий. Функционально незначимыми по критерию НЛС чаще оказывались единственные (поражение 1 сосуда) и пограничные стенозы (50-69%). Большая часть пациентов с рабочим диагнозом ОКСбпST низкого риска – пациенты без обструктивного атеросклероза.

### **3.6 Диагностическая значимость традиционных критериев скрытой коронарной недостаточности**

Оценка коронарной анатомии, которая проводилась независимо от результата стресс-теста, предполагает возможность оценить аналитические параметры диагностической точности критериев ишемии для выявления обструктивного коронарного атеросклероза. Однако большое количество недиагностических результатов в данной выборке значительно снижает объем

доступных для анализа случаев до 45 у пациентов с известной коронарной анатомией и определенным (положительным или отрицательным) результатом стресс-теста по критерию НЛС (рисунок 11).

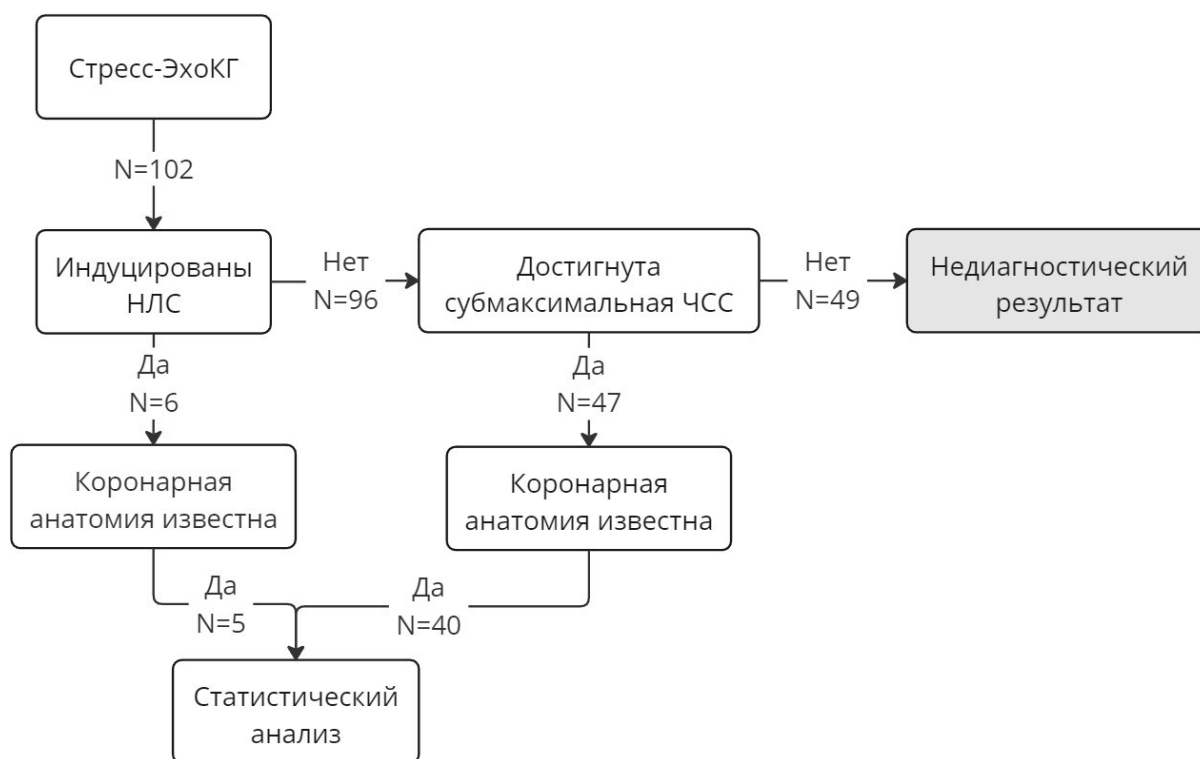


Рисунок 11 – Схема отбора пациентов для оценки диагностической точности индуцированных НЛС для выявления стенозирующего коронарного атеросклероза

Примечание – НЛС – нарушение локальной сократимости; стресс-ЭхоКГ – стресс-эхокардиография; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Следующее ограничение для анализа точности критерия НЛС – малое число положительных результатов теста. При таком соотношении положительных и отрицательных результатов (5 против 40) не рекомендовано делать статистические выводы. Поэтому анализ диагностической точности индуцированных НЛС в данном разделе представлен только в виде матрицы неточностей (таблица 15).

Среди 13 пациентов со стенозом  $\geq 1$  артерии  $\geq 50\%$  только у 3 (23%) стенозы приводили к ограничению кровотока достаточному для заметного снижения локальной сократимости. При повышении пороговой градации стеноза до  $\geq 70\%$

число ложноотрицательных (ЛО) результатов снижалось до 5, но доля истинноположительных (ИП) от числа ИП+ЛО результатов (соответствует чувствительности метода) увеличивалась только до 0,38 (0,11-0,58). Наиболее частым (67%) было отсутствие НЛС при отсутствии стеноза  $\geq 50\%$  – истинноотрицательные (ИО) результаты. Повышение порога (стенозы  $\geq 70\%$ ) увеличивало долю ИО результатов до 78%. Отрицательная предсказательная ценность стресс-индуцированных НЛС для выявления стенозов  $\geq 50\%$  составила 0,75 (0,70-0,79), для выявления стенозов  $\geq 70\%$  – 0,88 (0,82-0,92).

Таблица 15 – Матрица неточностей выявления стенозов  $\geq 50\%$  по критерию стресс-индуцированных НЛС

Стресс-ЭхоКГ	Коронарная ангиография		Всего
	стеноз $\geq 50\%$	0-49%	
НЛС есть	3 (7%)	2 (4%)	5 (11%)
НЛС нет	10 (22%)	30 (67%)	40 (89%)
Всего	13 (29%)	32 (71%)	45 (100%)

Примечание – НЛС – нарушение локальной сократимости.

Для оценки диагностической точности были доступны данные 57 пациентов (рисунок 12). Положительный результат стресс-ЭКГ теста, индуцированная депрессия сегмента ST встречалась у 29 (51%) пациентов (таблица 16). В заметной доле случаев, 19 (33%), она выявлялась у пациентов без обструктивного поражения коронарных артерий. Чувствительность депрессии ST  $\geq 1$  мм для выявления стенозов  $\geq 50\%$  составила 0,59 (0,37-0,79), специфичность – 0,53 (0,43-0,61), положительное предсказательное значение – 0,35 (0,21-0,46), отрицательное предсказательное значение – 0,75 (0,62-0,87), общая точность – 0,54 (0,41–0,66). Положительное предсказательное значение 0,35 означает то, что, если ориентироваться на результат стресс-ЭКГ для принятия решения о проведении иКАГ, большая вмешательств закончится на этапе диагностики.

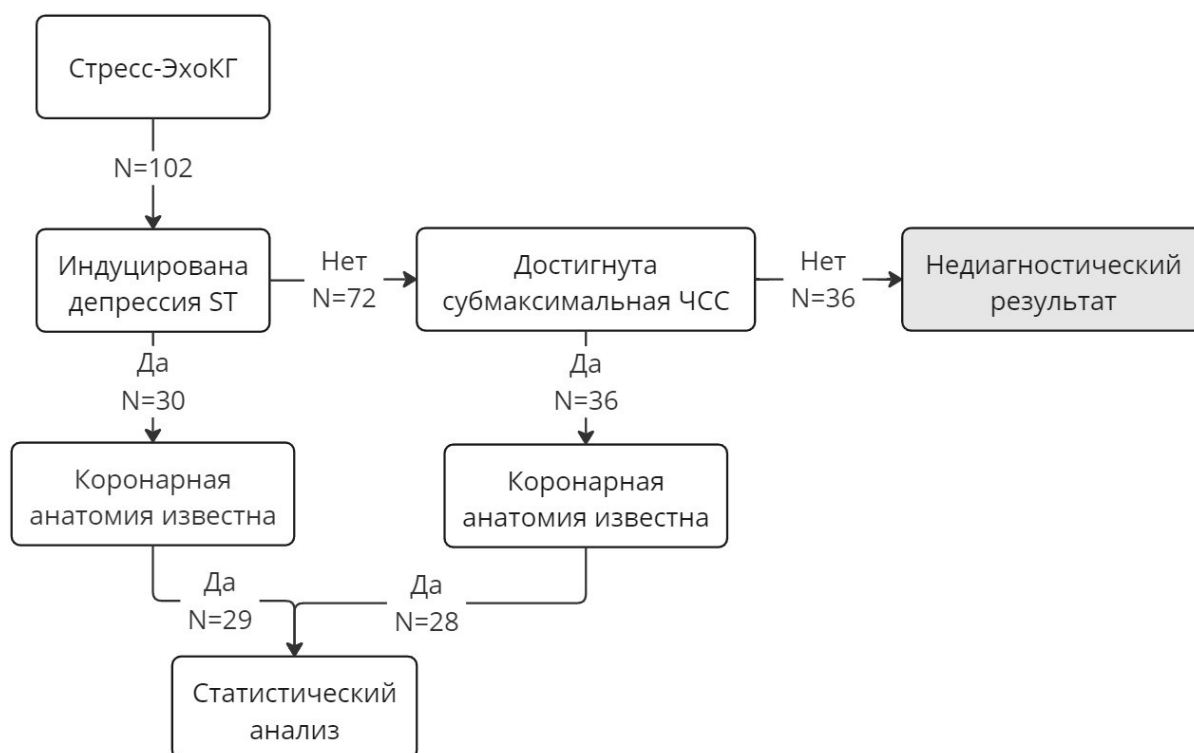


Рисунок 12 – Схема отбора пациентов для оценки диагностической точности индуцированной депрессии сегмента ST для выявления стенозирующего коронарного атеросклероза

Примечание – стресс-ЭхоКГ – стресс-эхокардиография; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 16 – Матрица неточностей выявления стенозов  $\geq 50\%$  по критерию стресс-индуцированной депрессии сегмента ST  $\geq 1$  мм

Стресс-ЭКГ	Коронарная ангиография		Всего
	стеноз $\geq 50\%$	0-49%	
Депрессия ST $\geq 1$ мм	10 (18%)	19 (33%)	29 (51%)
<1 мм или отсутствует	7 (12%)	21 (37%)	28 (49%)
Всего	17 (30%)	40 (70%)	57 (100%)

Таким образом, определяется тенденция к низкой чувствительности критерия индуцированных НЛС для выявления стенозов  $\geq 50\%$ , в большей степени за счет пограничных стенозов (50-69%). Существенная доля результатов стресс-ЭхоКГ по критерию НЛС – истинно отрицательные. Индуцированная депрессия сегмента ST имеет низкую точность для выявления стенозов  $\geq 50\%$ . При проведении

анализа использовалось допущение, что результаты оценки градации атеросклеротического поражения артерий методами КТ-КАГ и иКАГ эквивалентны.

### 3.7 Расширенная оценка результатов стресс-теста

У пациентов с ОКСбпСТ низкого риска чаще, чем НЛС, выявлялись другие патологические ответы на нагрузку, связанные или не связанные напрямую с ишемией миокарда. Частота встречаемости ответов, которые выявлялись чаще, чем в 1 случае, представлена на рисунке 13. На индивидуальном уровне у пациента регистрировалось до 6 патологических ответов из числа включенных в анализ. Редкими патологическими ответами были положительный диастолический стресс-тест (1%) и аритмия, подходящая под критерии прекращения нагрузки (1%). Только у 15 (15%) пациентов тест был отрицательный по всем параметрам. Сила связи между патологическими ответами на нагрузку в виде бинарных данных (наличие или отсутствие) показаны в таблице 17.

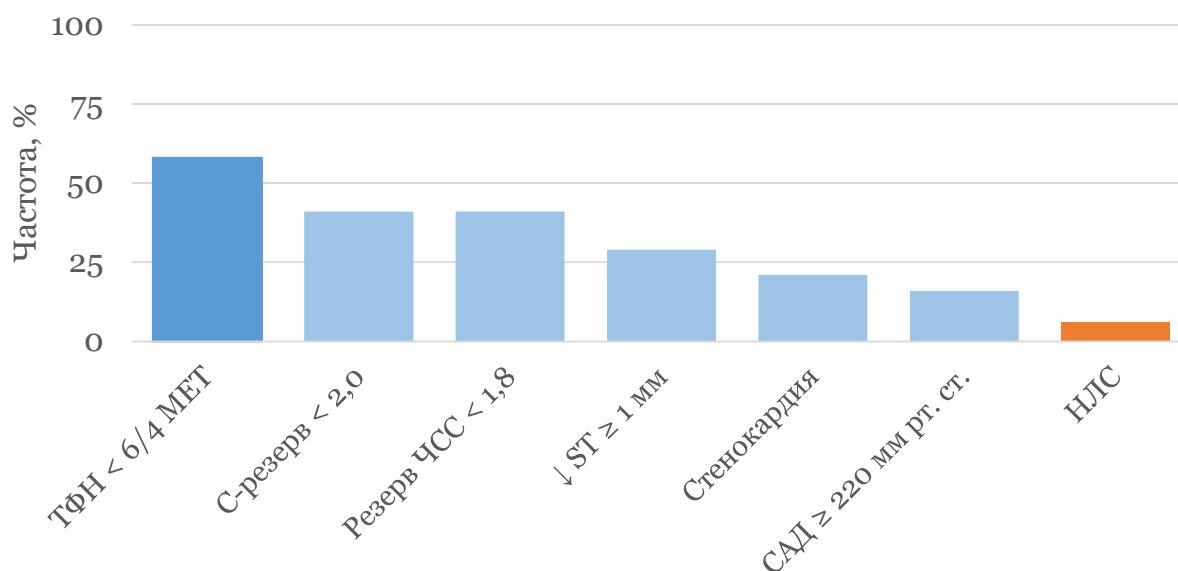


Рисунок 13 – Патологические ответы на нагрузку у пациентов с ОКСбпСТ низкого риска и ранее неverified ИБС

Примечание – НЛС – нарушение локальной сократимости; САД – систолическое артериальное давление; С-резерв – сократительный резерв; ТФН – толерантность к физической нагрузке; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 17 – Сила и направление связи между патологическими ответами на нагрузку

	Снижение ТФН	САД $\geq$ 220 мм рт. ст.	Депрессия ST $\geq$ 1 мм	Индуцированная стенокардия	НЛС $\geq$ 2 сегментов	Сократительный резерв $<$ 2,0	Резерв ЧСС $<$ 1,8	Увеличение числа В-линий $\geq$ 2	$V_{TR} >$ 3,4 см/с
ТФН $<$ 6/4 MET	1,000								
САД $\geq$ 220 мм рт. ст.	-0,014	1,000							
Депрессия ST $\geq$ 1 мм	0,028	0,017	1,000						
Индуцированная стенокардия	0,189	0,114	<b>0,203*</b>	1,000					
НЛС $\geq$ 2 сегментов	0,045	-0,108	<b>0,204*</b>	<b>0,388*</b>	1,000				
Сократительный резерв $<$ 2,0	<b>0,246*</b>	-0,150	0,059	<b>0,204*</b>	<b>0,208*</b>	1,000			
Резерв ЧСС $<$ 1,8	<b>0,472*</b>	-0,087	-0,059	<b>0,264*</b>	0,045	<b>0,294*</b>	1,000		
Увеличение числа В-линий $\geq$ 2	0,091	-0,050	$<$ 0,001	0,095	-0,068	-0,083	0,090	1,000	
$V_{TR} >$ 3,4 см/с	<b>0,305*</b>	-0,125	0,122	0,247	0,195	-0,006	-0,040	0,160	1,000
Примечание – * – наличие статистически значимых различий между группами, $p <$ 0,05; $V_{TR}$ – скорость потока трикуспидальной регургитации; MET – метаболический эквивалент; НЛС – нарушение локальной сократимости; САД – систолическое артериальное давление; ТФН – толерантность к физической нагрузке; ЧСС – частота сердечных сокращений.									

Прямая взаимосвязь средней силы определялась между НЛС, депрессией сегмента  $ST \geq 1$  мм и индуцированной стенокардией, относительно сильная – между снижением ТФН и резерва ЧСС. Снижение сократительного резерва было в равной (средней) степени связано и с ишемическими ответами, и со сниженной переносимостью физической нагрузки и хронотропной недостаточностью. Пиковое повышение  $V_{TP} > 3,4$  см/с, прямопропорциональное повышению систолического давления правого желудочка, ассоциировалось только со снижением ТФН. Гипертензивная реакция на нагрузку и увеличение числа В-линий не были связаны ни с одним из остальных ответов.

Патологические ответы, для которых не было пропущенных данных, ТФН  $< 6/4$  МЕТ (1), САД  $\geq 220$  мм рт. ст. (2), депрессия  $ST \geq 1$  мм (3), индуцированная стенокардия (4), НЛС (5), сократительный резерв  $\leq 2,0$  (6), резерв ЧСС  $\leq 1,8$  (7) использовались для иерархического кластерного анализа. Оптимальное число кластеров определялось по критерию существенного роста расстояния объединений и в соответствии с условием, что кластер должен объединять не менее 10 пациентов. По результатам анализа общая популяция исследования была разделена на 5 групп (таблица 18). Группы 3, 4 и 5 характеризовались наибольшей частотой стандартных критериев ишемии: депрессии сегмента  $ST \geq 1$  мм (46%, 100% и 44% соответственно), индуцированной стенокардии (100%, 8% и 17%), НЛС (31%, 0% и 11%), а также снижения сократительного резерва (77%, 0% и 100%). По этим признакам они были отнесены к ишемическим фенотипам, а оставшиеся (группы 1 и 2) – к неишемическим.

Группа 1 характеризовалась наименьшей встречаемостью патологических ответов (условно-нормальный тип). Она включила 31 (30%) пациента без отклонений по всем классифицирующим ответам и пациентов с изолированным снижением ТФН и изолированной гипертензивной реакцией на нагрузку. У 1 больного зафиксирована индуцированная стенокардия при отсутствии других критериев ишемии. Стеноз  $\geq 1$  эпикардальной артерии  $\geq 50\%$  выявлялся у 9 (33%) пациентов, стеноз  $\geq 70\%$  – у 3 (11%) пациентов в этой группе.

Таблица 18 – Характеристика групп пациентов по частоте патологических ответов на нагрузку

Код	Количество	Снижение ТФН, %	САД $\geq$ 220 мм рт. ст., %	Депрессия ST $\geq$ 1 мм, %	Индуцированная стенокардия, %	НЛС $\geq$ 2 сегментов, %	Сократительный резерв $<$ 2,0, %	Резерв ЧСС $<$ 1,8, %
<i>Неишемический тип</i>								
1	31 (30%)	29	19	0	3	0	0	0
2	27 (26%)	85	7	11	11	0	56	100
<i>Ишемический тип</i>								
3	13 (13%)	100	23	46	100	31	77	85
4	13 (13%)	46	15	100	8	0	0	23
5	18 (18%)	44	17	44	17	11	100	6
Примечание – НЛС – нарушение локальной сократимости; САД – систолическое артериальное давление; ТФН – толерантность к физической нагрузке; ЧСС – частота сердечных сокращений.								

У всех пациентов группы 2 отмечалось снижение резерва ЧСС (тип хронотропной недостаточности). Группа объединила пациентов, не достигших целевую ЧСС при выполнении нагрузки ( $n=15$ ), и тех, кто достиг целевую ЧСС, но имел более высокую ЧСС в покое ( $n=12$ ). ЧСС в покое у них составляла  $68 \pm 7$  уд/мин и  $89 \pm 8$  уд/мин соответственно ( $p<0,001$ ), пиковые значения ЧСС –  $109 \pm 15$  уд/мин и  $140 \pm 10$  уд/мин соответственно ( $p<0,001$ ). В 56% случаев снижение резерва ЧСС сопровождалось снижением сократительного резерва, в 85% случаев – снижением ТФН. Стеноз  $\geq 1$  эпикардиальной артерии  $\geq 50\%$  выявлялся у 5 (22%) пациентов, стеноз  $\geq 70\%$  - у 2 (9%) пациентов группы 2.

У пациентов группы 4 со 100% встречаемостью депрессии ST  $\geq 1$  мм при отсутствии НЛС и низкой (8%) частоте индуцированной стенокардии (тип изолированной депрессии сегмента ST) определялись самые высокие значения показателей сократительной и насосной функции сердца: сократительный резерв, 2,4 (2,2; 2,8), пиковый прирост ФВ ЛЖ,  $14 \pm 3\%$ , пиковое значение P/m,  $2,6 \pm 0,7$  и резерв P/m,  $1,8 \pm 0,6$ , сопоставимые с аналогичными значениями у пациентов с условно-нормальным типом ответа на нагрузку. У них также выявлялась невысокая частота обКБС, стеноз  $\geq 1$  эпикардиальной артерии  $\geq 50\%$  – у 2 (15%) пациентов, стеноз  $\geq 70\%$  – у 1 (8%) пациента.

Все группы пациентов не различались по клинико-демографической характеристике, структурно-функциональным показателям сердца в покое, за исключением значений ЧСС, и сывороточным уровням липидов (таблица 19).

Таким образом, у большинства пациентов с ОКСбпST низкого риска регистрируется один или несколько патологических ответов на нагрузку по результатам расширенной оценки стресс-теста. Была выделена группа пациентов с неишемическим типом ответа на нагрузку – типом хронотропной недостаточности, которая характеризуется низкой частотой обструктивного коронарного атеросклероза. У пациентов с изолированной депрессией сегмента ST, не связанной со снижением пиковых и резервных значений сократительной и насосной функции сердца, определяется низкая частота обструктивного коронарного атеросклероза.

Таблица 19 – Клиническая, лабораторная и инструментальная характеристика групп пациентов

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	p
Количество	31 (30%)	27 (26%)	13 (13%)	13 (13%)	18 (13%)	–
Сократительный резерв*	2,4 (1,9; 2,3) <sup>2,3,5</sup>	2,0 ± 0,5 <sup>1,4</sup>	1,6 ± 0,4 <sup>1,4</sup>	2,4 (2,2; 2,8) 2,3,5	1,6 ± 0,3 <sup>1,4</sup>	<0,001
Прирост ФВ ЛЖ, n (%)*	12 ± 5 <sup>3,5</sup>	10 ± 7 <sup>3,5</sup>	3 ± 3 <sup>1,2,4</sup>	14 ± 3 <sup>3,5</sup>	3 ± 5 <sup>1,2,4</sup>	<0,001
Прирост УО ЛЖ (Д- режим), %	13 (9; 17)	18 ± 11	12 ± 10	19 ± 10	14 ± 11	0,229
Резерв ЧСС*	2,0 (1,9; 2,3) <sup>2,3</sup>	1,6 ± 0,1 <sup>1,4,5</sup>	1,6 ± 0,2 <sup>4,5</sup>	2,0 ± 0,3 <sup>2,3</sup>	2,1 ± 0,3 <sup>2,3</sup>	<0,001
САД пик*	202 ± 22 <sup>2</sup>	180 ± 33 <sup>1</sup>	196 ± 30	200 ± 22	186 ± 29	0,029
ТФН, МЕТ*	6,5 ± 1,3 <sup>2,3</sup>	5,1 ± 1,0 <sup>1</sup>	4,2 ± 1,1 <sup>1,4,5</sup>	6,0 ± 0,9 <sup>3</sup>	5,7 (4,9; 6,4) <sup>3</sup>	<0,001
V <sub>TP</sub> >3,4 см/с, n (%) †	2 (6%)	2 (7%)	2 (15%)	3 (23%)	3 (17%)	0,475
Прирост числа В-линий ≥2	3 (10%)	4 (15%)	0	2 (15%)	1 (6%)	0,611
Сумма ответов*	0 (0; 1) <sup>2,3,4,5</sup>	3 (2; 4) <sup>1,3</sup>	5 (4; 5) <sup>1,2,4,5</sup>	2 (1; 3) <sup>1,3</sup>	3 ± 1 <sup>1,3</sup>	<0,001
<i>Производительность сердца</i>						
P/m покой, Вт/100 г	0,6 ± 0,1	0,7 ± 0,2	0,6 (0,6; 0,8)	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,562
P/m пик, Вт/100 г*	2,1 ± 0,5	1,8 ± 0,7 <sup>4</sup>	1,7 ± 0,6	2,6 ± 0,7 <sup>2</sup>	2,1 (1,6; 2,2)	0,012
Резерв P/m, Вт/100 г*	1,5 ± 0,4	1,1 ± 0,5 <sup>4</sup>	1,0 ± 0,6 <sup>4</sup>	1,8 ± 0,6 <sup>2,3</sup>	1,4 ± 0,6	0,001
<i>Клинико-демографические показатели</i>						
Возраст, лет	53 ± 11	57 ± 12	56 ± 10	56 ± 11	58 ± 14	0,646
Мужской пол, n (%)	27 (87%)	17 (63%)	7 (54%)	10 (78%)	10 (56%)	0,072

Продолжение таблицы 19

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	p
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> *	27,7 ± 4,2	28,1 ± 4,2	28,0 ± 5,4	27,7 ± 2,5	26,8 ± 4,7	0,899
Площадь поверхности тела, м <sup>2</sup>	2,0 ± 0,2	2,0 ± 0,2	1,9 ± 0,2	2,0 ± 0,2	1,8 ± 0,3	0,145
Курение, n (%)	18 (58%)	6 (22%)	6 (46%)	5 (38%)	8 (44%)	0,053
Дислипидемия, n (%)	25 (81%)	24 (89%)	8 (62%)	12 (92%)	13 (72%)	0,192
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	0	4 (15%)	3 (23%)	0	2 (11%)	0,065
Гипертоническая болезнь, n (%)	26 (84%)	24 (89%)	12 (92%)	12 (93%)	16 (89%)	0,909
Периферический атеросклероз, n (%)	10 (32%)	9 (33%)	2 (15%)	7 (54%)	6 (33%)	0,359
Хронические заболевания легких (ХОБЛ, БА), n (%)	0	2 (7%)	1 (8%)	1 (8%)	0	0,426
ХБП, СКФ <60 мл/кг/мин, n (%)	1 (3%)	4 (15%)	1 (8%)	3 (23%)	2 (11%)	0,346
GRACE, балл	80 ± 21	86 ± 22	82 ± 21	84 ± 20	86 ± 25	0,884
<i>Структурно-функциональные показатели сердца в покое</i>						
ЧСС в покое, уд/мин*	63 ± 8 <sup>2,3</sup>	77 ± 13 <sup>1,4,5</sup>	73 ± 10 <sup>1,4,5</sup>	67 ± 10 <sup>2,3</sup>	64 ± 8 <sup>2,3</sup>	<0,001
САД в покое, мм рт. ст.	121 ± 13	127 ± 20	133 ± 18	124 ± 9	125 ± 19	0,393
ДАД в покое, мм рт. ст.	74 ± 10	77 ± 10	78 ± 9	76 ± 6	75 ± 12	0,671
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	87 ± 18	87 ± 17	96 ± 21	79 ± 13	84 ± 18	0,171
КДИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	50 ± 7	51 (39; 56)	51 ± 7	49 ± 6	49 ± 7	0,905

Продолжение таблицы 19

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	p
КСИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	16 (15; 22)	17 ± 4	20 ± 5	17 ± 3	18 ± 3	0,482
УИ (Д-режим), мл/м <sup>2</sup>	32 ± 4	32 ± 6	32 ± 4	32 ± 4	32 ± 5	0,135
ФВ ЛЖ в покое, %	63 ± 4	65 ± 4	62 ± 5	65 ± 3	64 ± 4	0,120
ЛПИ, мл/м <sup>2</sup>	29 ± 5	29 ± 5	32 (27; 34)	28 ± 5	29 ± 7	0,551
Е/е'	6,6 ± 1,8	6,5 ± 2,3	7,9 ± 2,2	7,2 (5,8; 9,9)	6,6 ± 1,9	0,184
<i>Сывороточные уровни липидов</i>						
ХС ЛВП, ммоль/л*	1,2 (1,1; 1,5)	1,5 ± 0,5	1,2 (1,0; 1,4)	1,2 ± 0,3	1,6 ± 0,4	0,031
ХС не ЛВП, ммоль/л	4,1 ± 1,3	4,2 ± 1,3	3,4 ± 1,5	3,9 ± 0,9	3,6 ± 1,0	0,262
Триглицериды, ммоль/л	1,6 (1,0; 1,9)	1,8 (1,0; 3,2)	1,5 (1,1; 1,6)	1,5 (1,3; 2,1)	1,3 (0,9; 1,8)	0,577
Индекс атерогенности	3,4 ± 1,4	3,1 ± 1,3	2,8 ± 1,2	3,4 ± 1,1	2,5 ± 1,1	0,134
<i>Коронарный атеросклероз</i>						
Проведена КАГ, n (%)	27 (87%)	23 (85%)	11 (85%)	13 (100%)	16 (89%)	0,702
Gensini score, баллов*	7 (4; 15) <sup>2</sup>	2 (0; 7) <sup>1</sup>	23 ± 22	5 (0; 13)	1 (0; 9)	0,032
Стеноз ≥50%, n (%)	9 (33%)	5 (22%)	7 (64%)	2 (15%)	3 (19%)	0,055
Стеноз ≥70%, n (%)	3 (11%)	2 (9%)	5 (45%)	1 (8%)	3 (19%)	0,051

*Продолжение таблицы 19*

Примечание – \* – наличие статистически значимых различий между группами,  $p < 0,05$ ; надстрочным знаком обозначен номер группы, с которой имеется статистически значимое различие; † – отсутствуют данные для 8, 3, 4 и 15 пациентов 1, 2, 3 и 4 типов соответственно; БА – бронхиальная астма; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИММ – индекс массы миокарда; ИМТ – индекс массы тела; КАГ – коронарная ангиография; КДИ – конечно-диастолический индекс; КСИ – конечно-систолический индекс; ЛЖ – левый желудочек; ЛПИ – индекс объема левого предсердия; МЕТ – метаболический эквивалент; САД – систолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТФН – толерантность к физической нагрузке; УИ – ударный индекс; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; ХБП – хроническая болезнь почек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХС ЛВП – холестерол липопротеинов высокой плотности; ЧСС – частота сердечных сокращений;  $E/e'$  – отношение пиковой скорости трансмитрального кровотока в фазу пассивного наполнения левого желудочка к скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана; P/m – производительность сердца; VTP – скорость потока трикуспидальной регургитации.

### 3.8 Результаты клинической апробации тактики ведения больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST низкого риска неблагоприятных ишемических событий с включением в диагностический алгоритм стресс-эхокардиографии

Данные этого раздела описывают практику ведения пациентов с ОКСбпST низкого риска, модифицированную включением в алгоритм диагностики стресс-ЭхоКГ и необходимостью проведения инвазивной или неинвазивной визуализации коронарных артерий у всех участников. Вмешательство исследователя затрагивало выбор в качестве стартового диагностического теста стресс-ЭхоКГ или КТ-КАГ. Объем дополнительных диагностических исследований и тактика лечения определялась лечащим врачом.

Для оценки влияния стресс-ЭхоКГ на вторичные конечные точки, характеризующие период пребывания в стационаре, пациенты были рандомизированы в 2 группы, в которых первым диагностическим тестом выполнялась стресс-ЭхоКГ (N=56) или КТ-КАГ (N=43). После проведения первого теста 13 пациентов были исключены. Причинами исключения были отказ от проведения второго теста (N=3), ОРВИ (N=3) и выявленные ограничения выполнимости второго теста, аллергия на йод (N=2) и нарушение ритма (N=1) для КТ-КАГ, плохое акустическое окно в полугоризонтальном положении (N=4) для стресс-ЭхоКГ. Итоговый размер групп составил 47 пациентов (группа стресс-ЭхоКГ) и 39 пациентов (группа КТ-КАГ). По основным характеристикам итоговые группы значимо не различались по сравнению с исходными и между собой (таблица 20).

Таблица 20 – Сравнительная характеристика групп стресс-ЭхоКГ и КТ-КАГ

Показатель	Стресс-ЭхоКГ (N=47)	КТ-КАГ (N=39)	p
Возраст, лет	56 ± 11	60 (45; 66)	0,397
Мужской пол, n (%)	31 (66%)	30 (77%)	0,342
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м <sup>2</sup>	28,7 ± 4,2	27,7 ± 4,1	0,300

Продолжение таблицы 20

Показатель	Стресс-ЭхоКГ (N=47)	КТ-КАГ (N=39)	p
Курение, n (%) *	21 (45%)	19 (49%)	0,829
Дислипидемия, n (%)	39 (83%)	33 (85%)	1,000
Гипертоническая болезнь, n (%)	44 (94%)	34 (87%)	0,459
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	6 (13%)	3 (8%)	0,502
Хронические заболевания легких (ХОБЛ, бронхиальная астма), n (%)	4 (9%)	0	0,123
Площадь поверхности тела, м <sup>2</sup>	2,0 ± 0,2	2,0 ± 0,2	0,973
Конечно-диастолический индекс ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	51 ± 7	49 ± 7	0,140
Конечно-систолический индекс ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	18 ± 4	18 ± 4	0,661
ФВ ЛЖ, %	65 ± 4	63 ± 5	0,188
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	8 (17%)	4 (10%)	0,534
Диастолическая дисфункция, n (%)	10 (21%)	7 (18%)	0,789
GRACE, баллов	82 (65; 100)	86 ± 21	0,367
<i>Результат стресс-ЭхоКГ</i>			
НЛС+, n (%)	3 (6%)	1 (3%)	0,623
ЭКГ+НЛС-, n (%)	12 (26%)	13 (33%)	0,480
Отрицательный, n (%)	12 (26%)	14 (36%)	0,350
Недиагностический, n (%)	20 (42%)	10 (26%)	0,117
<i>Коронарный атеросклероз</i>			
Только Ca-scoring, n (%)	2 (4%)	0	0,500
Стеноз ≥50%, n (%)	12 (26%)	12 (31%)	0,635
Стеноз 1-49%, n (%)	19 (40%)	13 (33%)	0,512
Стеноз отсутствует, n (%)	14 (30%)	14 (36%)	0,645
Примечание – * – сейчас или <5 лет назад; ЛЖ – левый желудочек; НЛС – нарушение локальной сократимости; ФВ – фракция выброса; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЭКГ – электрокардиограмма; Ca-scoring – оценка КИ.			

Выполнимость КТ-КАГ, связанная с наличием ограничений и противопоказаний для ее проведения, составила 99%. Среди всех пациентов с ОКСбпST низкого риска с ранее неverified ИБС, которые оценивались

на наличие критериев включения и невключения в исследование (N=200) у 2 (1%) выявлялась аллергия на йод, еще у 1 (<1%) – снижение СКФ до 47 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что ограничивало применение контрастных препаратов. Выполнимость КТ-КАГ, связанная с массивным кальцинозом коронарных артерий, препятствующим интерпретации изображений, составила 96%. Только у 3 (4%) пациентов из числа тех, кто направлялся на проведение КТ-КАГ (N=85), исследование завершилось на этапе оценки кальциевого индекса.

Старт диагностики со стресс-ЭхоКГ приводил к увеличению длительности госпитализации, 8 (7; 9) дней против 6 (5; 7) дней (p=0,008) и частоты проведения иКАГ, 32% против 13% (p=0,043) при сопоставимой частоте подтвержденных случаев ОКС (НС), 98% против 90% (p=0,172), верифицированных на основании клинической картины, ЭКГ, ЭхоКГ, отсутствия повышения кардиоспецифических ферментов. При этом отмечалось небольшое, но статистически значимое снижение суммарной лучевой нагрузки, 5,7 (5,0; 6,0) против 6,0 (5,7; 6,4), p=0,014 (таблица 21).

Таблица 21 – Сравнительный анализ показателей госпитального периода в зависимости от стартового метода диагностики

Показатель	Стресс-ЭхоКГ (N=47)	КТ-КАГ (N=39)	p
Длительность госпитализации, дней*	8 (7; 9)	6 (5; 7)	0,008
Дополнительные диагностические исследования не проводились, n (%)	42 (89%)	33 (85%)	1,000
одно, n (%)	5 (11%)	6 (15%)	1,000
Суммарная лучевая нагрузка, мЗв*	5,7 (5,0; 6,0)	6,0 (5,7; 6,4)	0,014
иКАГ, n (%)*	15 (32%)	5 (13%)	0,043
ЧКВ, n (%)	7 (15%)	2 (5%)	0,174
Основной диагноз нестабильная стенокардия, n (%)	46 (98%)	35 (90%)	0,172
другой кардиологический:			
гипертоническая болезнь, n (%)	1 (2%)	3 (8%)	0,325
вегетососудистая дистония, n (%)	0	1 (2%)	0,454

*Продолжение таблицы 21*

Примечание – \* – наличие статистически значимых различий между группами,  $p < 0,05$ ; ВСД – вегетососудистая дистония; иКАГ – инвазивная коронарная ангиография; НС – нестабильная стенокардия; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

В длительность госпитализации входили временные задержки для проведения диагностических тестов (рисунок 13). Задержка перед проведением стресс-ЭхоКГ в обеих группах составляла 2 (1; 3) дня и в большинстве случаев была связана с необходимостью прекращения приема бета-адреноблокаторов. Стресс-тест в течение первых суток госпитализации поведен суммарно у 26 (30%) пациентов, в день поступления – у 7 (8%) пациентов, когда бета-адреноблокаторы не назначались эмпирически и не применялись в качестве регулярной терапии на догоспитальном этапе. Задержка перед проведением стартового метода КТ-КАГ составляла 1 (1; 2) дня, отмена урежающих ЧСС препаратов в этом случае не требовалась.

Несмотря на существенную долю недиагностических тестов, 42% в группе стресс-ЭхоКГ и 26% в группе КТ-КАГ, дополнительный функциональный тест (во всех случаях – ПСМ) для подтверждения ишемии выполнялся только у 11% и 15% пациентов соответственно. Для большинства пациентов, суммарно – 61 (71%), объем диагностических исследований составляли стресс-ЭхоКГ и КТ-КАГ.

Суммарная лучевая нагрузка определялась, в основном, количеством методов визуализации ишемии или анатомии коронарных артерий помимо стресс-ЭхоКГ (единственный из применяемых методов, не связанный с ионизирующим облучением). Все пациенты при поступлении проходили обзорную рентгенографию органов грудной клетки с дозой облучения 0,2 (0,1; 0,5) мЗв. В группе со стартом диагностики с КТ-КАГ «обязательная» доза облучения составляла 5,5 мЗв, нагрузка сверх этого значения зависела от частоты выполнения иКАГ и ПСМ. Кроме этого, 3 пациентам в группе КТ-КАГ проводилась рентгеноскопия пищевода с нагрузкой 0,2-0,5 мЗв, по результатам которой у 2 из них выявлена грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Более

низкое значение суммарной лучевой нагрузки в группе стресс-ЭхоКГ связано с тем, в 11 (23%) случаях (чаще, чем выявлялись НЛС) следующей проводилась иКАГ с нагрузкой 1,6 (0,6; 4,7) мЗв. Большой разброс значений дозы облучения при проведении иКАГ (минимальное – 0,2 мЗв, максимальное – 15,7 мЗв) связан с длительностью процедуры, которая увеличивалась в случае постановки стента.

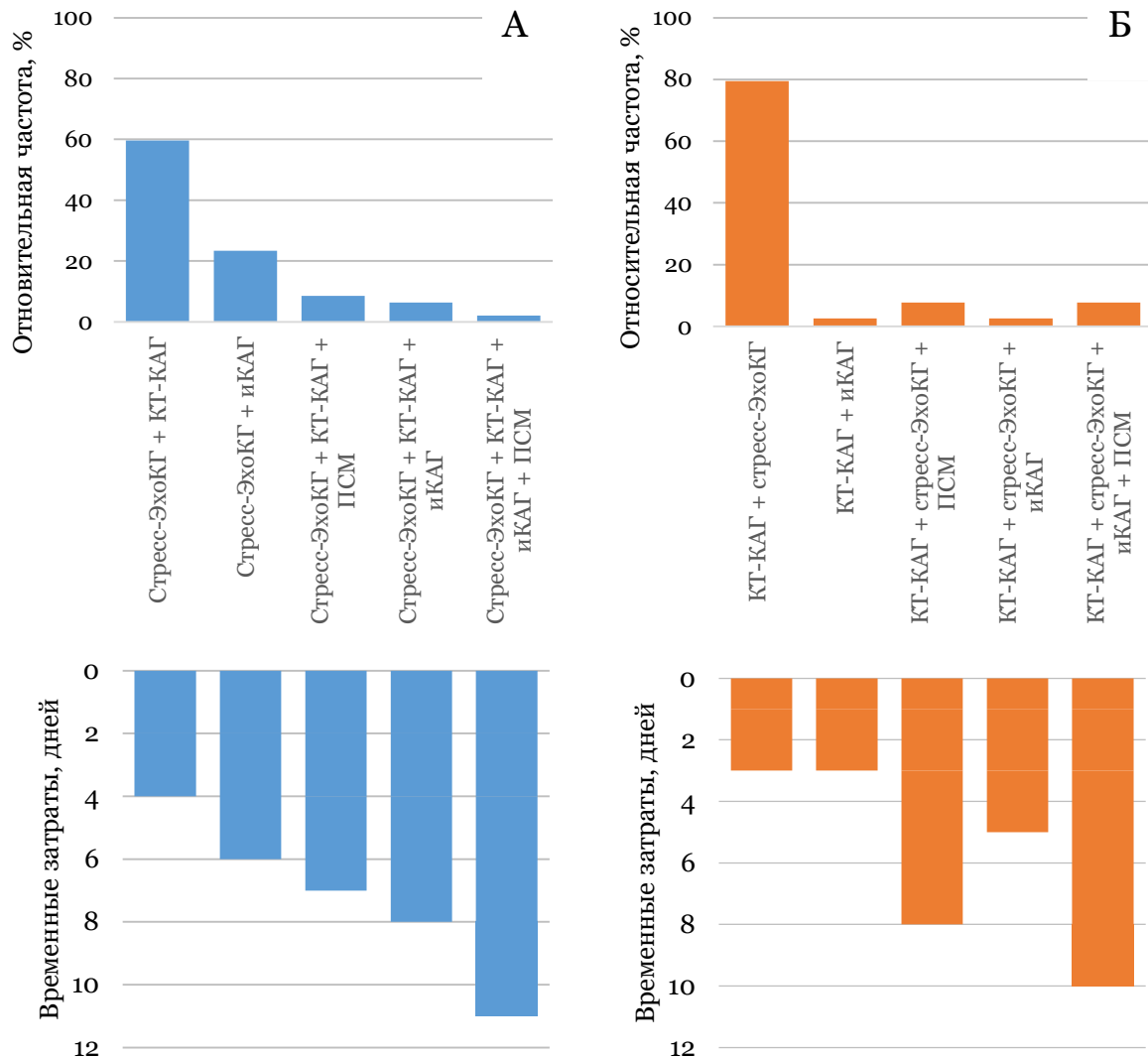


Рисунок 13 – Объем диагностических исследований в стационаре и временные затраты, связанные со сроками проведения отдельных исследований в группе стресс-ЭхоКГ (А) и КТ-КАГ (Б)

Примечание – иКАГ – инвазивная коронарная ангиография; КТ-КАГ – компьютерная томографическая коронарная ангиография; ПСМ – перфузионная сцинтиграфия миокарда.

Частота реваскуляризации (у всех пациентов методом стентирования) между группами значительно не различалась, 15% в группе стресс-ЭхоКГ против 5% в

группе КТ-КАГ ( $p=0,288$ ). У 8 (17%) пациентов в группе стресс-ЭхоКГ и у 3 (8%) в группе КТ-КАГ ( $p=0,333$ ) иКАГ завершилась на этапе диагностики. У 1 пациента с положительным результатом стресс-ЭхоКГ по критерию НЛС была выявлена хроническая окклюзия ПКА, у 3 – пограничные стенозы, не проявлявшиеся НЛС или выраженным ( $\geq 10\%$ ) переходящим дефектом перфузии миокарда, у остальных выявлялись необструктивные поражения или неизмененные коронарные артерии.

### 3.9 Оценка отдаленных исходов

В тех же группах, стресс-ЭхоКГ ( $N=47$ ) и КТ-КАГ ( $N=39$ ), проводилась оценка частоты неблагоприятных исходов в течение 12 (10; 18 месяцев). За период наблюдения ни у кого из пациентов не были зарегистрированы события из числа основных ССО (таблица 22).

Таблица 22 – Отдаленные исходы в зависимости от стартового метода диагностики

Показатель	Стресс-ЭхоКГ ( $N=47$ )	КТ-КАГ ( $N=39$ )	p
Общая летальность, n (%)	0	0	–
Нефатальный ИМ, n (%)	0	0	–
Нефатальный инсульт, n (%)	0	0	–
Повторные обращения за экстренной помощью по любому поводу, n (%)	17 (36%)	9 (23%)	0,241
с подозрением на ОКС, n (%)	5 (11%)	2 (5%)	0,448
Примечание – ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром.			

За экстренной помощью в отделения регионального сосудистого центра (НИИ Кардиологии Томского НИМЦ и ТОКБ) обратились 7 (8%) пациентов, 2 (2%) из них были повторно госпитализированы (таблица 23). Два (2%) пациента обращались за экстренной помощью более 1 раза (оба обращались дважды). Значимых различий по частоте повторных обращений в группах сравнений выявлено не было ( $p=0,448$ ).

Таблица 23 – Характеристика пациентов, повторно обратившихся за экстренной помощью с подозрением на ОКС

Код пациента	Результат стресс-ЭхоКГ			Стеноз $\geq 50\%$	Многососудистое поражение	ЧКВ в индексную госпитализацию	Госпитализирован
	Завершен по ЧСС	НЛС	Тип ответа по результатам расширенной оценки				
1	Да	Нет	Условно-нормальный	нет	–	–	нет
2	Да	Нет	Ишемический	нет	–	–	нет
3	Да	Нет	Условно-нормальный	да	нет	нет	нет
4	Нет	Нет	Условно-нормальный	нет	–	–	нет
5	Нет	Нет	Тип хронотропной недостаточности	нет	–	–	да
6	Нет	Нет	Тип хронотропной недостаточности	да	да	да	нет
7	Нет	Нет	Условно-нормальный	да	да	да	да

Примечание – НЛС – нарушение локальной сократимости; стресс-ЭхоКГ – стресс-эхокардиография; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

### 3.10 Оптимизация алгоритма диагностики при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST низкого риска неблагоприятных ишемических событий у пациентов с ранее неverified ишемической болезнью сердца

На основании того, что у пациентов группы НЛС+ определялся более высокий сывороточный уровень ХС ЛНП и ИА, эти показатели рассматривались как возможные предикторы положительного результата стресс-ЭхоКГ. Дальнейший анализ для выбора оптимального предиктора и оценки его порогового значения проводился с рядом корректировок. Для исключения влияния вновь назначенной липидснижающей терапии, были исключены 5 пациентов, забор крови для оценки липидного спектра у которых проводился позднее, чем на 2-е сутки госпитализации. Еще 1 пациент был исключен из-за отсутствия данных об уровне ХС ЛВП. В связи с тем, что группы сравнения включали пациентов с уровнем триглицеридов  $>4,5$  ммоль/л, для которых формула Фридвальда неприменима, вместо показателя ХС ЛНП учитывался показатель ХС не ЛВП. Спектр оцениваемых показателей был дополнен ИАП и ТГИ. Были сформированы группы сравнения, НЛС+ (N=5) и остальные – пациенты с отрицательным, недиагностическим результатом и ответом ЭКГ+НЛС- (N=90) (таблица 24).

Таблица 24 – Сравнительная характеристика сывороточных липидных показателей у пациентов группы НЛС+

Показатель	НЛС+ (N=5)	Остальные (N=90)	p
Триглицериды, ммоль/л	1,3 ± 0,5	1,5 (1,0; 2,3)	0,324
Холестерол, ммоль/л	6,3 (5,5; 6,4)	5,4 ± 1,2	0,078
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,7)	0,332
ХС не ЛВП, ммоль/л*	5,3 ± 0,9	4,0 ± 1,2	0,017
Индекс атерогенности*	4,3 ± 1,1	3,0 (2,2; 3,9)	0,020
Индекс атерогенности плазмы	0,1 (0,1; 0,2)	0,1 ± 0,3	0,929

## Продолжение таблицы 24

Показатель	НЛС+ (N=5)	Остальные (N=90)	p
Глюкоза, ммоль/л	5,5 ± 0,6	5,7 (5,2; 6,3)	0,470
Триглицерид-глюкозный индекс	-0,8 ± 0,5	-0,5 ± 0,6	0,343
Прием статинов, n (%)	0	7 (9%)	1,000
Примечание – * – наличие статистически значимых различий между группами, p < 0,05; НЛС – нарушение локальной сократимости; ХС ЛВП – холестерол липопротеинов высокой плотности.			

У пациентов группы НЛС+ был выше уровень ХС не ЛВП,  $5,3 \pm 0,9$  ммоль/л против  $4,0 \pm 1,2$  ммоль/л у остальных пациентов ( $p=0,017$ ) и сохранялась значимость различий для индекса атерогенности ( $p=0,020$ ).

Из-за низкой частоты положительных результатов и выраженного дисбаланса групп по числу пациентов (5 против 90), а также по причине того, что области значений ХС не ЛВП и ИА в группах сравнения полностью перекрывались (рисунок 14), применение логистического регрессионного анализа было невозможным. Поэтому далее все пациенты, независимо от результата стресс-теста, при помощи кластерного анализа методом К-средних были разделены на 4 группы по показателям липидного профиля. В качестве основания для кластеризации рассматривались все липидные показатели, перечисленные в таблице 24. Во избежание мультиколлинеарности для них определялись выборочные парные коэффициенты корреляции и один из сильно коррелированных показателей ( $r \geq 0,7$ ) исключался. В итоге для кластеризации были выбраны ХС, ХС ЛВП, и ИА.

По ее результатам в общей популяции исследования была выделена группа (группа 3), объединившая 25 (26%) пациентов с наиболее высоким ИА, 4,5 (4,2; 5,2) (при попарном сравнении групп все  $p < 0,001$ ). В этой группе отмечалось самое низкое значение показателей ХС ЛВП,  $1,0 \pm 0,2$  ммоль/л, связанное с ИА обратной пропорциональностью, и высокое среднее значение ХС не ЛВП,  $5,0 \pm 0,7$  ммоль/л. В группе 2 при сравнимых значениях ХС не ЛВП,  $5,0 \pm 0,8$  ммоль/л ( $p=0,844$ ), среднее значение ХС ЛВП было выше, 1,6 (1,5; 2,0) ммоль/л ( $p < 0,001$ ), а ИА –

ниже,  $2,9 \pm 0,7$ . В группе 4 не было отличий от группы 3 по уровню ХС ЛВН,  $1,2 \pm 0,4$  ммоль/л ( $p=0,216$ ), но определялось более низкое значение ХС не ЛВП,  $2,3 \pm 0,5$  ммоль/л ( $p<0,001$ ), в связи с чем ИА также был ниже,  $2,2 \pm 0,9$ . Группа 1 отличалась от группы 3 и по уровню ХС ЛВН,  $1,5$  (1,3; 1,8) ммоль/л ( $p<0,001$ ), и по уровню ХС не ЛВП,  $3,7$  (3,4; 3,9) ммоль/л ( $p<0,001$ ) (рисунок 15). Группа 3 была представлена на 96% мужчинами,  $p=0,060$  против группы 1,  $p=0,016$  против группы 2, и  $p=0,029$  против группы 4. В группе 2 определялся самый низкий средний ИМТ,  $24,7 \pm 3,8$  кг/м<sup>2</sup>, со значениями  $p$ , равными 0,014, 0,001, и 0,018 против групп 1, 3 и 4 соответственно. В группе 4 отмечалась самая высокая частота статинотерапии до индексного обращения (все  $p>0,050$ ) (таблица 25).

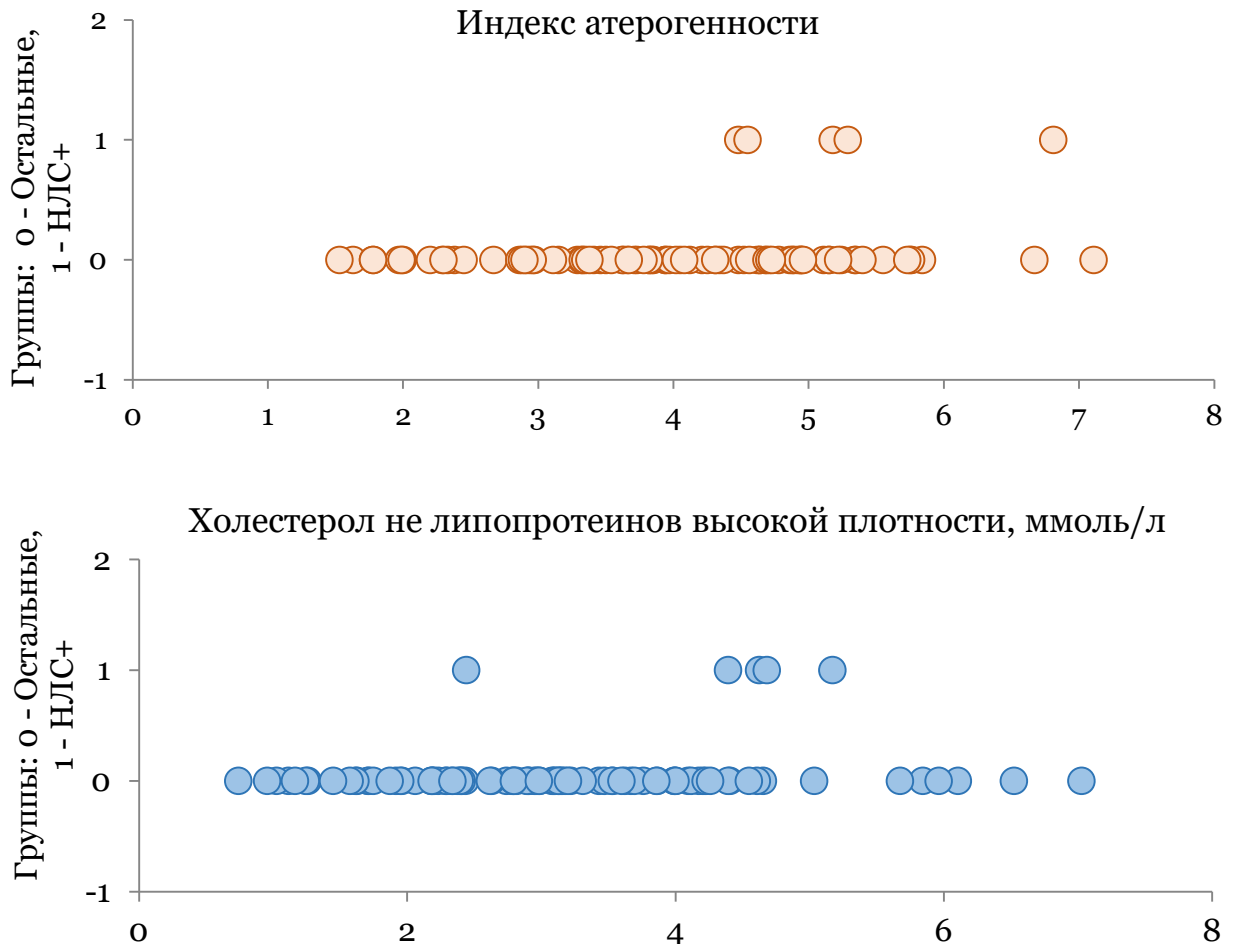


Рисунок 14 – Диаграмма рассеяния значений ХС не ЛВП и ИА у пациентов с индуцированными НЛС и у остальных пациентов

Примечание – НЛС – нарушение локальной сократимости.

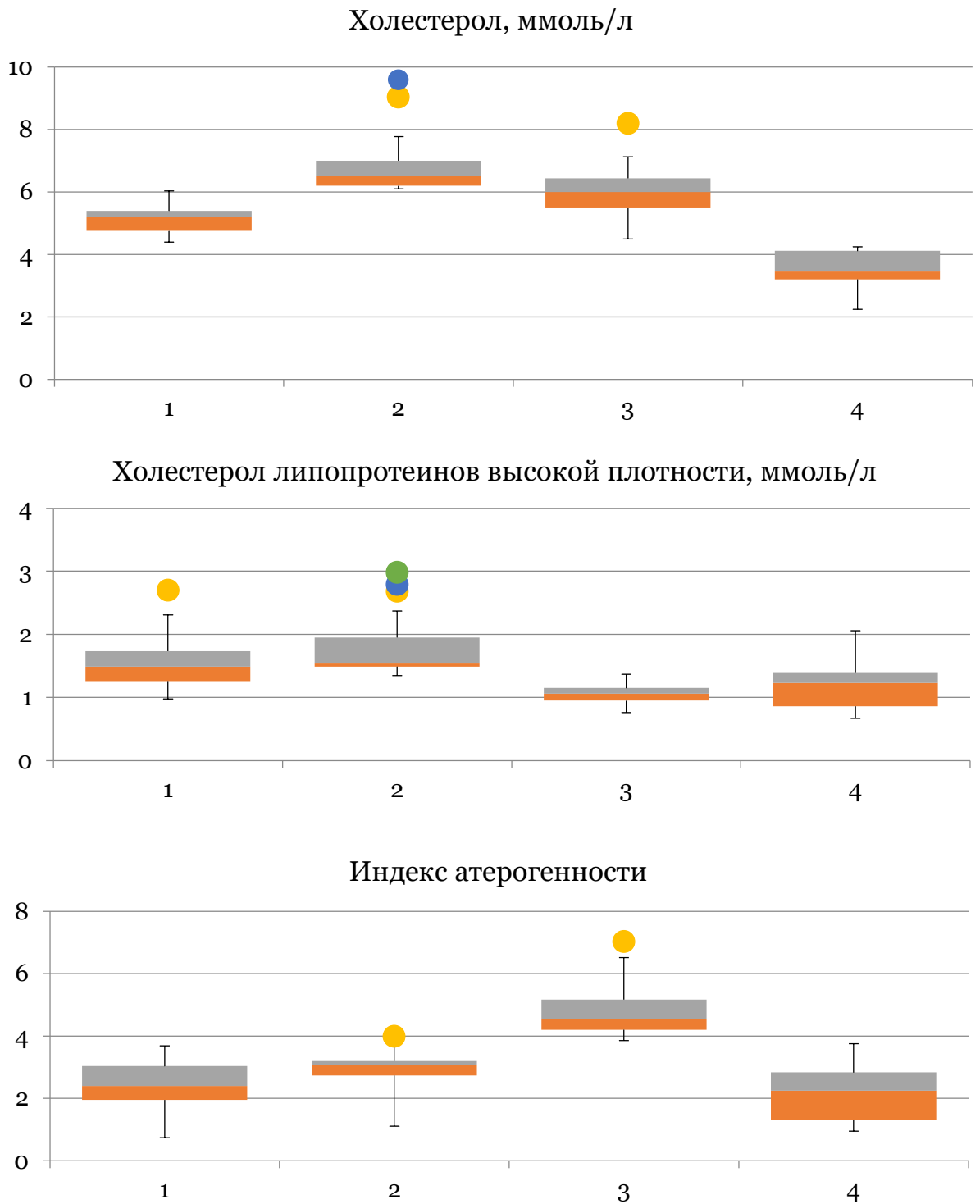


Рисунок 15 – Значения ХС, ХС ЛВП и ИА в группах, сформированных по результату кластерного анализа (пояснение в тексте)

Положительный результат стресс-ЭхоКГ у пациентов группы 3 выявлялся чаще, принадлежность к группе 3 была связана с частотой положительных результатов,  $df=1$ ,  $\chi^2=7,84$ ,  $p=0,005$ .

Таблица 25 – Характеристика групп пациентов, полученных в результате кластеризации по уровням ХС, ХС ЛВП и ИА

Показатель	Группа 1 (N=31)	Группа 2 (N=21)	Группа 3 (N=25)	Группа 4 (N=18)	p
<i>Липидный профиль</i>					
Триглицериды, ммоль/л	1,4 (1,1; 1,8)	1,4 (0,7; 1,8)	1,9 (1,5; 2,6)	1,4 (0,8; 3,1)	0,053
Холестерол, ммоль/л*	5,1 ± 0,4 <sup>2,3,4</sup>	6,5 (6,2; 7,0) <sup>1,3,4</sup>	6,0 ± 0,8 <sup>1,2,4</sup>	3,5 ± 0,6 <sup>1,2,3</sup>	<0,001
ХС ЛВП, ммоль/л*	1,5 (1,3; 1,8) <sup>3,4</sup>	1,6 (1,5; 2,0) <sup>3,4</sup>	1,0 ± 0,2 <sup>1,2</sup>	1,2 ± 0,4 <sup>1,2</sup>	<0,001
ХС не ЛВП, ммоль/л*	3,7 (3,4; 3,9) <sup>2,3,4</sup>	5,0 ± 0,8 <sup>1,4</sup>	5,0 ± 0,7 <sup>1,4</sup>	2,3 ± 0,5 <sup>1,2,3</sup>	<0,001
Индекс атерогенности*	2,5 ± 0,7 <sup>3</sup>	2,9 ± 0,7 <sup>3,4</sup>	4,5 (4,2; 5,2) <sup>1,2,4</sup>	2,2 ± 0,9 <sup>2,3</sup>	<0,001
Индекс атерогенности плазмы*	0,0 ± 0,2 <sup>3</sup>	-0,1 ± 0,3 <sup>3</sup>	0,2 (0,1; 0,4) <sup>1,2</sup>	0,1 ± 0,4	<0,001
Триглицерид-глюкозный индекс	-0,6 ± 0,4	-0,7 ± 0,7	-0,3 (-0,7; -0,1)	-0,8 ± 0,6	0,067
<i>Клинико-демографическая характеристика</i>					
Возраст, лет	57 ± 13	58 ± 10	53 ± 11	53 ± 12	0,287
Мужской пол, n (%)*	21 (68%)	12 (57%) <sup>3</sup>	24 (96%) <sup>2,4</sup>	11 (61%) <sup>3</sup>	0,014
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> *	28,3 ± 4,2 <sup>2</sup>	24,7 ± 3,8 <sup>1,3,4</sup>	28,9 ± 3,1 <sup>2</sup>	29,0 ± 5,1 <sup>2</sup>	0,004
Дислипидемия, n (%)*	22 (71%)	21 (100%) <sup>4</sup>	25 (100%) <sup>4</sup>	9 (50%) <sup>2,3</sup>	0,001
Прием статинов, n (%)*	1 (3%)	0	1 (4%)	5 (28%)	0,003
Курение, n (%)*	16 (52%)	5 (24%)	15 (60%)	12 (67%)	0,032
Сахарный диабет 2 типа, n (%)*	2 (6%)	0	2 (8%)	5 (28%)	0,022
Гипертоническая болезнь, n (%)	28 (90%)	18 (86%)	20 (80%)	17 (94%)	0,504

Продолжение таблицы 25

Показатель	Группа 1 (N=31)	Группа 2 (N=21)	Группа 3 (N=25)	Группа 4 (N=18)	p
Периферический атеросклероз, n (%)†	10 (32%)	8 (38%)	11 (44%)	4 (22%)	0,498
<i>Стресс-эхокардиография</i>					
НЛС+, n (%)*	0	1 (5%)	4 (16%)	0	0,037
<i>Коронарный атеросклероз</i>					
Коронарная ангиография, n (%)	26 (84%)	19 (90%)	23 (88%)	16 (89%)	0,794
Стеноз ≥50%, n (%)	7 (27%)	5 (26%)	7 (30%)	6 (38%)	0,853
Стеноз ≥70%, n (%)	3 (12%)	2 (11%)	6 (26%)	2 (13%)	0,379
Gensini score, баллов	4,5 (0; 7,5)	5,0 (0; 15,0)	7,8 (0; 20,0)	3,8 (0; 16,8)	0,747
Примечание – * – статистически значимое различие, p <0,05, надстрочным знаком обозначен номер группы, с которой имеется статистически значимое различие; † – со стенозированием ≥25%; ИМТ – индекс массы тела; НЛС – нарушение локальной сократимости; ХС ЛВП – холестерол липопротеинов высокой плотности.					

Уровень ХС не ЛВП и ИА использовались для построения моделей, предсказывающих принадлежность пациентов к группе 3, методом однофакторной логистической регрессии. Пороговые значения параметров для разделения групп определялись по критерию Юдена. Для значения ИА, равного 4,0 определялись лучшие метрики качества модели, чувствительность – 1,00, специфичность – 0,98, площадь под ROC-кривой – 0,99 (рисунок 16).

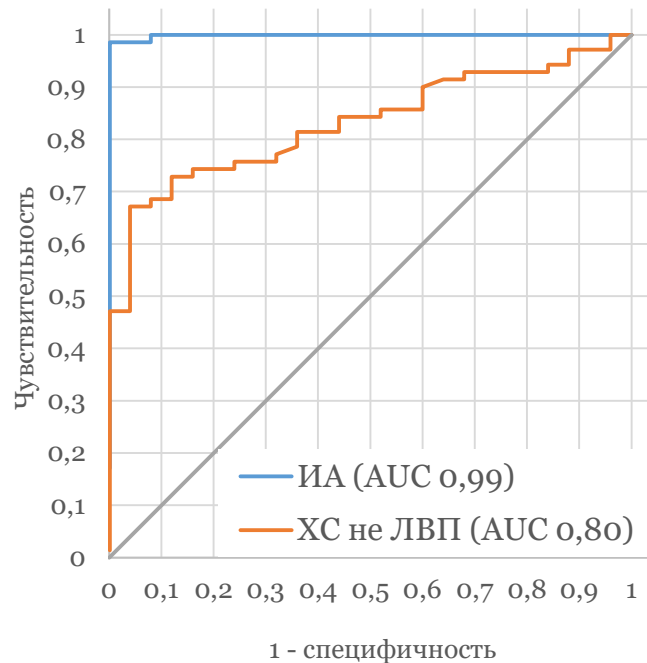


Рисунок 16 – ROC-кривые моделей, предсказывающих принадлежность к группе 3 по ИА и уровню ХС не ЛВП

Примечание – ИА – индекс атерогенности; ХС не ЛВП – холестерол не липопротеинов высокой плотности.

Таким образом, пациенты с положительными результатами стресс-теста отличаются более высокими сывороточными уровнями ХС не ЛВП и ИА. Пороговое значение ИА 4,0 ммоль/л и выше может рассматриваться у данной категории пациентов как критерий отбора для проведения стресс-ЭхоКГ в качестве стартового метода диагностики.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование было посвящено оценке возможностей стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой на горизонтальном велоэргометре и определения его места в диагностическом алгоритме при ОКСбпСТ низкого риска у пациентов с ранее неverified ИБС.

Отправной точкой исследования было то, что сейчас в руководстве по ведению пациентов с ОКС рабочей группы Европейского общества кардиологов и российских национальных клинических рекомендациях нагрузочные тесты и КТ-КАГ, несмотря на различие диагностических возможностей, находятся на одной позиции. В руководстве по диагностике боли в груди американских кардиологических обществ (AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR) рекомендован дифференцированный подход к выбору оптимального диагностического теста [17]. В нем прослеживается принцип оценки полезной информации – той, которая повлияет на дальнейшую тактику ведения. Так, у лиц с низкой вероятностью обКБС результат стресс-теста будет отрицательным (что не дает полезной информации), но могут выявиться необструктивные бляшки. Когда с высокой вероятностью ожидается выявление обструктивного атеросклероза (и у пациентов с установленной ИБС) неинвазивная анатомическая оценка уступает функциональным визуализирующим методам, которые позволяют выявить артерию, ответственную за ишемию. В качестве точек принятия решения в пользу анатомической/функциональной визуализации в руководстве предлагаются возраст меньше/больше 65 лет и низкая/высокая клиническая вероятность обКБС [17]. В нашем исследовании принимали участие пациенты с ранее неverified ИБС, 75% которых были младше 65 лет, поэтому такие точки для определения оптимального диагностического теста у большинства из них не применимы.

Стресс-ЭхоКГ имеет хорошие предпосылки для широкого применения. Существенным преимуществом является то, что метод не связан с ионизирующим облучением. Физическая нагрузка на горизонтальном велоэргометре позволяет

проводить сканирование непрерывно и получать серию измерений на каждой ступени нагрузки. Поэтому в рамках одного исследования становится возможным дополнительно оценить параметры внутрисердечной гемодинамики, характеризующие диастолическую функцию (что может использоваться для дифференциальной диагностики одышки – эквивалента стенокардии), включая быстроизменяющиеся показатели (СДПЖ). Кроме того, анализ данных в реальном времени позволяет завершить тест при выявлении зон НЛС, не дожидаясь достижения субмаксимальной ЧСС, индукции изменений на ЭКГ или появления лимитирующих симптомов. Эти возможности могли бы положительно повлиять на безопасность, выполнимость (в виде отсутствия временных рамок для оператора) и информационную емкость метода.

В нашем исследовании у 26% пациентов наблюдались общие ограничения для проведения стресс-ЭхоКГ, которые стали критериями невключения в исследование. Самым частым из них (20%) была неудовлетворительная ультразвуковая визуализация сердца, редко, в 2% случаев, выявлялось нарушение атриовентрикулярной проводимости, препятствующее ожидаемому контролируемому приросту ЧСС при выполнении нагрузки. У 4% пациентов определялась очевидная невозможность выполнять физическую нагрузку на фоне ограничения подвижности и старческой астении. В рамках метода эти проблемы выполнимости можно решить применением эхоконтрастных препаратов, выбором фармакологических стресс-агентов или электрокардиостимуляции. В исследовании Shah BN и соавт., где в 78% случаев проводился тест с добутамином и 52% пациентов для улучшения качества визуализации вводился контраст, выполнимость незначительно ограничивали только побочные эффекты добутамина (<1%), плохое качество полученных изображений (<1%) и другие технические причины (<1%) [6]. По данным исследований, в которых применялась и фармакологическая, и физическая нагрузка и была возможность выбора между ними, наблюдался широкий разброс частоты использования фармакологических стресс-агентов, от 12% до 78% [6, 92].

Главным ограничением выполнимости теста в нашем исследовании стала невозможность достижения субмаксимальной ЧСС, из-за чего тесты завершались с недиагностическим (ни с положительным, ни с отрицательным) результатом. Для достижения целевой ЧСС и продления тахикардии при проведении симптом-лимитированных тестов может применяться атропин [12]. При его использовании у пациентов, выполнявших нагрузку на тредмиле в исследовании Piñeiro-Portela M и соавт. доля незавершенных по ЧСС тестов составила только 5% [7]. Самый высокий процент незавершенных по ЧСС тестов с физической нагрузкой без использования атропина наблюдался в исследовании Flores-Blanco PJ и соавт., где он составил 29% [93]. Предикторами недостижения целевой ЧСС в этом исследовании были ХОБЛ с ОШ 4,1 (2,1-8,0), фибрилляция предсердий с ОШ 2,9 (1,2-6,8), ЧСС в покое <70 уд/мин с ОШ 2,3 (1,5-3,7) и ожирение с ОШ 1,5 (1,0-2,4). В наше исследование больные с постоянной формой фибрилляции предсердий не включались, хронические заболевания легких (ХОБЛ или БА) встречались только у 4% пациентов, а ожирение наблюдалось с похожей частотой 29% и 28% у пациентов, достигших и не достигших целевую ЧСС соответственно. По данным нашего исследования, значения ЧСС в покое у пациентов не достигших целевую ЧСС были ниже, что согласуется с данными Flores-Blanco PJ и соавт., но модель надлежащего качества по результатам однофакторной логистической регрессии получена не была.

В нашем исследовании подтверждена безопасность раннего выполнения стресс-ЭхоКГ с нагрузкой на горизонтальном ВЭМ. При проведении стресс-теста на 2 (1; 3) сутки госпитализации не было зарегистрировано нежелательных реакций, непосредственно угрожающих жизни пациентов (нарушение ритма, ИМ, тяжелая гипотония, требующая терапии, разрыв сердца, инсульт) или летальных исходов. Об отсутствии событий безопасности у пациентов с рабочим диагнозом ОКС при проведении стресс-ЭхоКГ с добутамином или физической нагрузкой на тредмиле сообщалось в исследовании Shah BN и соавт., стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом или добутамином – в исследовании Bedetti G и соавт., [6, 91]. Примечательно, что исследование Bedetti G и соавт., опубликовано в 2005 г., до

начала широкого применения вч-Тн и отсутствие повреждения миокарда у пациентов в нем подтверждалось с использованием стандартных тест-систем для определения уровня Тн и МВ КФК. Для стабильных больных по данным международного реестра осложнений стресс-эхокардиографии, который велся в период с 1998 по 2004 год и включил 26 295 пациентов, которым выполнялась стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой, частота нежелательных реакций составляла 1 на 6 547, летальные исходы не регистрировались [14].

Наше исследование – первое, в котором оценивалась роль стресс-ЭхоКГ у пациентов с рабочим диагнозом ОКСбпСТ низкого риска и ранее неverified ИБС, которые были госпитализированы в отделение Томского регионального сосудистого центра. По факту госпитализации на основании решения дежурного кардиолога, включенные в исследование пациенты имели умеренную и высокую клиническую вероятность НС. Клинико-демографическая характеристика пациентов нашего исследования отличалась от характеристик пациентов, которые включались в большинство других исследований, где стресс-тест выполнялся в приемном отделении или СРУ. В них, как правило, пациенты с низкой клинической вероятностью НС не исключались или были целевой группой [89].

Клинический портрет пациентов подтверждает, как минимум, умеренную клиническую вероятность НС. У них определялись высокие частоты традиционных факторов риска ИБС: мужской пол (69%), избыточный вес или ожирение (74%), гипертоническая болезнь (89%), дислипидемия (81%), реже встречались курение (41%) и сахарный диабет (9%). Три и более фактора риска одновременно выявлялись у 67% пациентов. У 3% больных в анамнезе имелось документированное атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание (ОНМК по ишемическому типу или ТИА). В ходе дальнейшего обследования у 77% выявлялись атеросклеротические бляшки в сонных или бедренных артериях. Частота ГБ, дислипидемии и курения у участников нашего исследования была выше, чем в похожих исследованиях авторов Heitner JF и соавт. (включались пациенты с умеренным риском обКБС, который определялся по количеству

факторов риска, не включались пациенты с атипичной болью в груди), Levsky JM и соавт. (сплошная выборка больных приемного отделения, которым показана неинвазивная диагностика при ОКС, дополнительные критерии отбора не применялись), Jasaní G и соавт. (пациенты с суммой баллов 0-1 по шкале TIMI) [8, 89, 92]. Пациенты с ОКСбпСТ низкого риска и ранее неverified ИБС в исследовании Кузнецовой К.В. и соавт., которые также относятся к когорте стационарных больных регионального сосудистого центра, отличались тем, что были старше, возрастом  $62,2 \pm 9,4$  года, среди них было больше женщин (52%), ниже частота курения (14%), но выше частота ГБ (98%) [118].

Наше исследование, в котором была запланирована оценка коронарной анатомии у всех пациентов, показало, что обструктивный коронарный атеросклероз, который учитывался как стеноз  $\geq 50\%$   $\geq 1$  любой эпикардиальной артерии, выявлялся у 28% пациентов. При этом только у 16% пациентов выявлялись стенозы  $\geq 70\%$ , которые обычно рассматриваются для проведения реваскуляризации [83] и чаще оказываются функционально значимыми по результатам инвазивной оценки фракционного резерва кровотока [119]. То есть, несмотря на высокую встречаемость факторов риска ИБС и клиническую вероятность НС у данной категории пациентов потребность в ЧКВ присутствует у небольшого их числа. Это подтверждает актуальность первичной неинвазивной диагностики при ОКСбпСТ низкого риска для отбора пациентов на проведение иКАГ. Сложность отбора пациентов для иКАГ без применения методов неинвазивной визуализации в реальных условиях показана в исследовании Кузнецовой К.В. и соавт., где у 86% пациентов, направленных в рентгеноперационную, коронарный атеросклероз отсутствовал или выявлялось необструктивное поражение артерий [118]. Барбараш О.Л. и соавт., анализируя подходы к диагностике пациентов с ОКСбпСТ в российских стационарах по данным регистра РЕКОРД-3 отмечают низкую частоту неинвазивной диагностики, что является отклонением от принятого в клинических рекомендациях тренда на объективизацию скрытой коронарной недостаточности у пациентов с ОКСбпСТ [70].

По результатам проведения стресс-ЭхоКГ были сформированы группы пациентов с индуцированными НЛС (включившая 6% больных), дискордантным ответом ЭКГ+/НЛС- (26%), отрицательным результатом (33%) и недиагностическим результатом стресс-теста (35%). Клинико-демографическая и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов в зависимости от результата стресс-теста не различалась за исключением того, что у больных с индуцированными НЛС определялись более высокий уровень ХС не ЛВП сыворотки крови  $5,3 \pm 0,9$  ммоль/л против  $4,0 \pm 1,2$  ммоль/л у остальных пациентов и индекс атерогенности,  $4,3 \pm 1,1$  против  $3,0$  (2,2; 3,9). Значимых различий по этим показателям между остальными группами выявлено не было. В материалах других исследований, в которых стресс-ЭхоКГ применялось у пациентов с рабочим диагнозом ОКСбпСТ низкого риска, из числа включенных в обзорную статью [120], характеристика пациентов в зависимости от результата стресс-теста не публиковалась. Уровень ХС ЛНП  $>3,5$  ммоль/л входил в модель, предсказывающую вероятность обКБС в похожей когорте пациентов, предложенную Циванюком М.М. и соавт. с наибольшим вкладом (30%) в реализацию конечной точки [63]. Похожие данные показали Pálinkás A и соавт., повышенный уровень ХС и индуцированные НЛС были предикторами выявления обКБС с ОШ 3,6 (1,3–9,9) и 40,2 (4,9–326,8) соответственно [94].

Мы провели прямое сопоставление методов функциональной и анатомической оценки коронарных артерий для определения показателей диагностической точности НЛС. Отсутствие индуцированных НЛС показало предсказательное значение 88% для отсутствия стенозов  $\geq 70\%$ , а наблюдение за пациентами в течение 12 (10; 18 месяцев) после выписки показало для них хороший прогноз выживаемости без основных ССО. Ряд других исследований, посвященных роли стресс-ЭхоКГ в диагностике ОКСбпСТ низкого риска были спланированы для оценки частоты отдаленных ССО. В них иКАГ выполнялась при выявлении новых НЛС, поэтому можно предположить, что у существенного числа участников коронарная анатомия оставалась неизвестной. В исследовании Innocenti F et al по результатам наблюдения в течение 4,5 лет выживаемость без

ССО для пациентов с отрицательным результатом стресс-ЭхоКГ составила 98% против 93% у больных с индуцированными НЛС,  $p < 0,028$  [86]. Такая тенденция повторялась и в других, менее длительных исследованиях [68, 91]. Высокое отрицательное предсказательное значение и низкая частота основных ССО в отдаленном периоде позволяет сделать вывод, что стресс-ЭхоКГ может рассматриваться в качестве единственного визуализирующего метода для определения необходимости иКАГ при ОКСбпСТ низкого риска у пациентов с ранее неverified ИБС для избегания применения методов диагностики, связанных с ионизирующим облучением.

Клиническая апробация метода в реальной клинической практике отделения неотложной кардиологии, которая была частью нашего исследования, показала, что старт диагностики со стресс-ЭхоКГ приводил к статистически значимому снижению суммарной лучевой нагрузки за период госпитализации до 5,7 (5,0; 6,0) мЗв против 6,0 (5,7; 6,4) мЗв по сравнению с КТ-КАГ при сопоставимой частоте выполнения процедур реваскуляризации. Это достигалось за счет направления пациентов на иКАГ по результатам стресс-ЭхоКГ без предварительной неинвазивной визуализации коронарных артерий.

По данным Levsky JM и соавт. в похожей когорте пациентов стресс-ЭхоКГ с физической/фармакологической нагрузкой в качестве единственного метода диагностики позволяла снизить эффективную дозу облучения по результатам полного первичного обследования до 0,0 (0,0; 0,0) мЗв по сравнению с 6,5 (5,2; 8,7) мЗв при использовании КТ-КАГ без различий по частоте основных ССО при наблюдении в течение 733 (442; 1060) дней [8]. Однако доля незавершенных по ЧСС стресс-тестов в этом исследовании составляла только 13%. Высокий процент незавершенных стресс-тестов, недиагностических по критерию НЛС (47%), в нашем исследовании не позволяет рассматривать метод, как основной для широкого применения. Еще одним минусом стресс-ЭхоКГ в качестве стартового метода по нашим данным было увеличение длительности госпитализации, связанное с необходимым 48-часовым ожиданием прекращения ритм урежающего действия бета-адреноблокаторов.

Для 87% пациентов, принимавших участие в клинической апробации, объем полного первичного обследования включал два неинвазивных метода, стресс-ЭхоКГ и КТ-КАГ. Выполнимость КТ-КАГ у пациентов с ОКСбпСТ низкого риска и ранее неverified ИБС с учетом ограничений, противопоказаний и числа недиагностических результатов можно считать высокой. Среди участников исследования редко отмечались противопоказания к ее проведению в виде аллергии на йодсодержащие контрастные препараты и массивный кальциноз коронарных артерий, мешающий их оценке. Необходимая для исследования ЧСС достигалась применением ритм урежающих препаратов, к тому же, 70% пациентов к моменту включения в исследование уже находились под действием бета-адреноблокаторов.

Сравнительное исследование эффективности КТ-КАГ и стресс-ЭхоКГ у пациентов с ОКСбпСТ невысокого риска и ранее неустановленной КБС показало отсутствие значимых различий по частоте основных сердечно-сосудистых осложнений, проведения иКАГ и реваскуляризации при наблюдении в течении 2 лет, но больным из группы КТ-КАГ чаще назначалась или усиливалась липидснижающая терапия [8]. При отрицательном результате стресс-теста сохраняется вероятность наличия у пациента обКБС, которая определяет остаточный ишемический риск у пациентов после ИМ или нестабильной стенокардии [121]. Этот факт и невысокая частота обКБС в данной когорте пациентов в целом определяют КТ-КАГ как более подходящий стартовый метод диагностики для данной категории больных.

Однако для части пациентов остается актуальной задача оценки функциональной значимости стенозов и выбора ответственной за ишемию артерии. Старт диагностики со стресс-теста у больных с высокой вероятностью обКБС и последующее направление на иКАГ при получении положительного результата позволит избежать избыточной лучевой нагрузки, с которой связано предварительное проведение КТ-КАГ, и снизит временные затраты на первичное обследование. В руководстве по диагностике боли в груди американских кардиологических обществ в качестве точек принятия решения в пользу

функциональной визуализации при острой боли в груди обозначены возраст >65 лет и высокая клиническая вероятность обКБС [17]. При этом пациенты с ранее неverified ИБС часто моложе: в нашем исследовании 65-летнего возраста достигли только 25% пациентов, возраст участников исследований Levsky JM и соавт. и Heitner JF и соавт. составлял  $55 \pm 10$  лет, Кузнецова К.В. и соавт. –  $62 \pm 9$  лет [8, 92, 118]. Клиническая вероятность обКБС для всех участников нашего исследования «уравнивается» решением врача приемного покоя о госпитализации их в ЧКВ-центр и отсутствием подтвержденной КБС в анамнезе.

Для поиска точек принятия решения в пользу стресс-ЭхоКГ в качестве стартового метода у этих пациентов мы использовали в качестве целевого показателя НЛС+ результат стресс-ЭхоКГ. При этом низкий процент НЛС+ не позволил применить стандартный инструмент прогнозирования – логистическую регрессию. Поэтому мы разделили гетерогенную группу пациентов с ОКСбпST невысокого риска на более однородные на основании различий их липидного профиля. По итогу кластеризации в общем пуле пациентов выделилась группа, объединившая 26% пациентов с самым высоким ИА. В этой же группе был выше ИАП, ассоциированный с более высокой частотой встречаемости многососудистого поражения и тяжестью поражения коронарного русла по шкале SYNTAX у пациентов с ОКС (43% ОКСбпST) и ранее неverified КБС [122]. Мы определили пороговое значение ИА 4,0 ммоль/л и выше, при котором стресс-ЭхоКГ может рассматриваться у данной категории пациентов в качестве стартового метода диагностики для снижения числа проводимых диагностических исследований, уменьшения длительности госпитализации и сопутствующей лучевой нагрузки. С учетом ассоциации повышенных уровней атерогенных фракций ХС с высокой вероятностью выявления обКБС, можно будет ожидать предсказания истинноположительных результатов стресс-теста. Подобные исследования ранее не проводились. Порядок включения нового критерия в существующий алгоритм ведения ОКСбпST для пациентов с ранее неverified ИБС показан на рисунке 17.

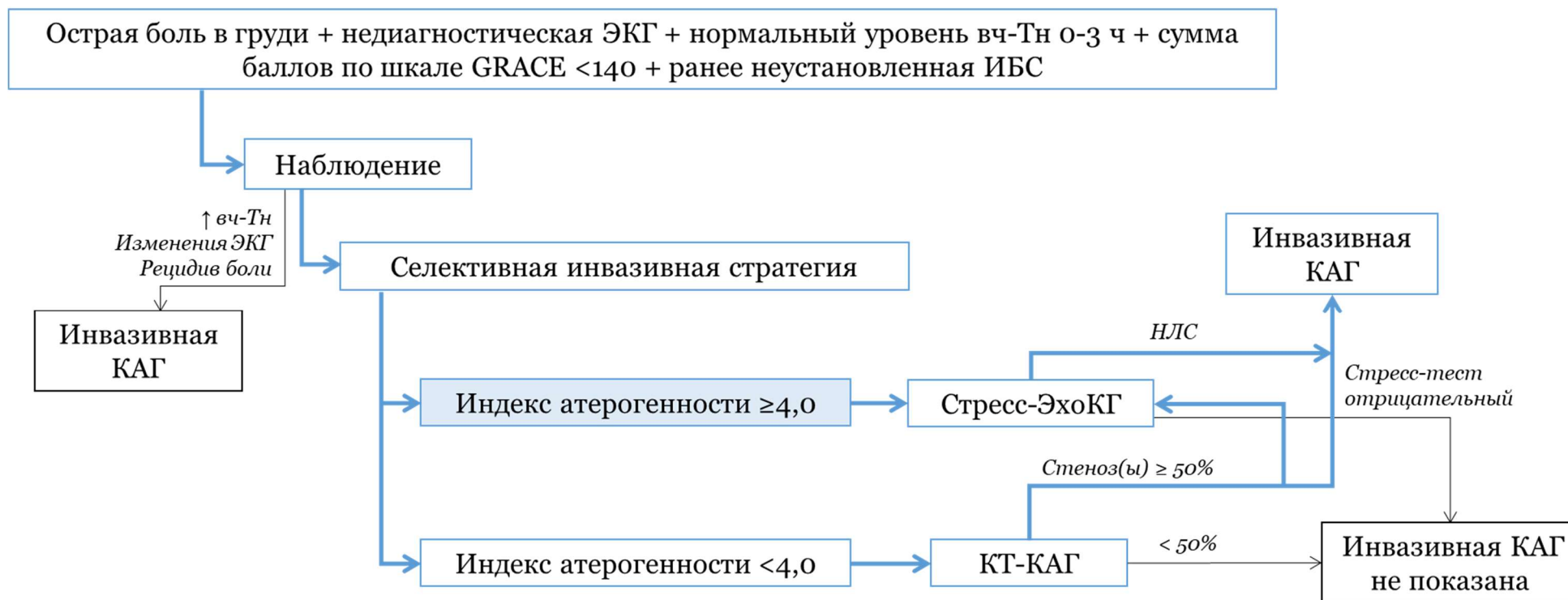


Рисунок 17 – Интеграция нового критерия в действующий алгоритм ведения ОКСбпСТ для пациентов с ранее неверифицированной ИБС

Примечание – вч-Тн – высоковувствительный тропонин; КАГ – коронарная ангиография; КБС – коронарная болезнь сердца; КАГ – коронарная ангиография; КТ-КАГ – компьютерная томографическая коронарная ангиография; НЛС – нарушение локальной сократимости; ЭКГ – электрокардиограмма.

Ишемическим ответом, который регистрировался в нашем исследовании чаще, чем индуцированные НЛС, был дискордантный ответ ЭКГ+/НЛС-. Он наблюдался у 26% пациентов. На практике результат ЭКГ часто считается ложноположительным, если наблюдается параллельно с отрицательным результатом визуализирующего метода, так как тот более чувствительный. Такой подход для пациентов с подозрением на ОКСбпСТ низкого риска показан по данным ретроспективного исследования Langdorf M и соавт. – стресс-ЭхоКГ проводилась в СРУ, и пациенты с дискордантным ответом ЭКГ+/НЛС- не госпитализировались [97]. С другой стороны, Pálincás A и соавт. определили, что ответ ЭКГ+/НЛС- связан с системной эндотелиальной дисфункцией, которая оценивалась по величине эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии [94]. Признаки системной эндотелиальной дисфункции в этом исследовании выявлялись у 78% пациентов с ОКСбпСТ низкого риска и отсутствием ИМ в анамнезе.

Снижение КР, как признак микрососудистой ишемии, выявлялось у 23% пациентов с ОКСбпСТ низкого риска по данным Cortigiani L и соавт. Оно существенно снижало выживаемость пациентов, до 76% против 93% у пациентов с сохранным КР и резервом ЧСС при наблюдении длительностью  $7,3 \pm 4,3$  лет [16]. Это исследование на сегодняшний день единственное, в котором показано влияние микроваскулярной дисфункции при ОКСбпСТ низкого риска на выживаемость при долгосрочном наблюдении.

По данным Sinha A и соавт. у стабильных больных со стенокардией без обструкции коронарных артерий (гемодинамическая значимость стенозов определялась с помощью инвазивного определения фракционного резерва кровотока) депрессия  $ST \geq 1$  мм при выполнении стресс-ЭКГ с нагрузкой на тредмиле определяла эндотелий зависимую и независимую дисфункцию микрососудов со 100% специфичностью (ЛП результаты не выявлялись) [123]. Mansour M и соавт. провели мета-анализ для оценки прогностической значимости положительного стресс-ЭКГ-теста при отсутствии индуцированных НЛС или преходящего дефекта перфузии у 23 715 стабильных больных с предполагаемой

ИБС. Он показал, что у пациентов с дискордантным ответом ЭКГ+/визуализация-основные ССО наблюдались чаще по сравнению с пациентами, у которых оба компонента стресс-теста были отрицательными. Авторы отметили, что ответ ЭКГ+/НЛС- может быть связан как с ишемией без обструкции коронарных артерий, так и с ЛО результатом визуализации [124]. В нашем исследовании оценка коронарной анатомии проводилась 25 (96%) пациентам в группе ЭКГ+/НЛС-. Стеноз  $\geq 1$  эпикардальной артерии  $\geq 50\%$  был выявлен у 7 (28%) пациентов, но у 3 (12%) обнаруживались субтотальные стенозы, которые редко бывают функционально незначимыми. И напротив, у 12 (48%) стенозы артерий отсутствовали. Учитывая общую структуру, можно сделать вывод, что этот ответ не связан с повышенной частотой выявления обКБС.

В нашем исследовании была впервые проведена расширенная оценка результата стресс-теста у пациентов с ОКСбпСТ низкого риска. Мы выявили три ишемических типа ответа на нагрузку, связанные с НЛС, индуцированной стенокардией, снижением сократительного резерва и изолированной депрессией сегмента ST и два неишемических типа – условно-нормальный и тип хронотропной недостаточности, который определялся снижением резерва ЧСС. К ишемическим фенотипам относились суммарно 44%, к неишемическим – 56% пациентов.

Снижение хронотропного резерва наряду со снижением сократительного резерва как отдельные, но не взаимоисключающие механизмы лежат в основе снижения резерва сердечного выброса при хронической сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ [125]. Показатель входит в протокол ABCDE исследования StressEcho 2020 [15]. Его вклад в снижение выживаемости у пациентов со стабильной ИБС при наблюдении в течение 21 (13; 36) месяцев был показан в исследовании Ciampi Q и соавт. [107]. Неишемический тип хронотропной недостаточности объединил две категории пациентов: тех, кто достиг субмаксимальную ЧСС, но имел более высокую ЧСС в покое и тех, кто завершил нагрузку до достижения целевой ЧСС, чаще из-за лимитирующей одышки или высокого темпа прироста АД. Оба варианта, повышение исходной

ЧСС и снижение прироста ЧСС на фоне нагрузки считаются проявлениями вегетативной дисфункции сердца [126]. По результатам 30-летнего наблюдения за пациентами, не имевшими сердечно-сосудистых заболеваний на момент включения в исследование, более высокая ЧСС в покое, результат повышения симпатического и/или снижения парасимпатического тонуса, была связана со снижением выживаемости, причем у женщин – независимо от имевшихся факторов сердечно-сосудистого риска [127]. У пациентов со стабильной ИБС снижение резерва ЧСС было показано независимым предиктором снижения выживаемости с отношением рисков 3,0 (1,8 – 4,7),  $p < 0,001$ . У пациентов с ОКСбпST низкого риска его роль показана только в одном исследовании, где было выявлено снижение выживаемости у пациентов со сниженным резервом ЧСС до 76% против 93%. Однако выборка пациентов в нем значительно отличалась от нашей по характеристикам, возраст больных со сниженным резервом ЧСС был выше ( $71 \pm 12$  лет), включались пациенты с фибрилляцией предсердий, в качестве стресс-агента использовался дипиридамо́л, а часть тестов проводилась на фоне действия бета-адреноблокаторов [16].

По результатам оценки коронарной анатомии у пациентов с неишемическими ответами на нагрузку отмечалась низкая частота выявления стенозов эпикардальных артерий  $\geq 70\%$  без значимых различий между отдельными типами ответов, поэтому принадлежность к любому из них не может модифицировать показания для иКАГ.

Типирование пациентов в рамках одного заболевания для дифференцированного подхода к их лечению основано на различии отдаленных прогнозов. В нашем исследовании выживаемость без ССО в течение 1 года наблюдения и частота повторных экстренных обращений у пациентов с разными типами ответов не различалась. Для оценки прогноза у этой категории больных необходимы исследования более масштабные по количеству включенных пациентов и длительности наблюдения.

## ВЫВОДЫ

1. Выполнение стресс-эхокардиографии с нагрузкой на горизонтальном велоэргометре на ранних сроках острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST низкого риска в случаях ранее неverified ИБС не сопровождалось развитием нежелательных явлений, что свидетельствует о безопасности процедуры.

2. Выполнимость стресс-эхокардиографии с нагрузкой на горизонтальном велоэргометре на ранних сроках острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST низкого риска, связанная с частотой недостижения целевой частоты сердечных сокращений, составила 49%.

3. Дискордантный ответ, индуцированная депрессия сегмента ST при отсутствии нарушения локальной сократимости, во время стресс-теста с нагрузкой на горизонтальном велоэргометре, который наблюдался у 26% пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST низкого риска и ранее неverified ИБС, не связан с повышенной частотой выявления стенозов коронарных артерий  $\geq 70\%$ .

4. У пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST низкого риска и ранее неустановленной ИБС регистрируется неишемический тип ответа на физическую нагрузку, связанный со снижением резерва частоты сердечных сокращений. Его выявление не увеличивает частоту наличия стенозов эпикардиальных артерий  $\geq 70\%$ .

5. Отрицательный результат стресс-эхокардиографии с нагрузкой на горизонтальном велоэргометре в виде отсутствия индуцированного нарушения локальной сократимости на ранних сроках ОКС без подъема сегмента ST низкого риска характеризуется высоким, 88% (82%-92%), предсказательным значением для отсутствия стенозов коронарных артерий  $\geq 70\%$ .

6. Старт диагностики рабочего диагноза острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST низкого риска при ранее неустановленной ИБС со стресс-эхокардиографии приводил к статистически значимому снижению суммарной

дозы облучения за период госпитализации до 5,7 (5,0; 6,0) мЗв против 6,0 (5,7; 6,4) мЗв по сравнению с началом диагностического алгоритма с компьютерной томографической коронарной ангиографии при сопоставимой частоте выполнения процедур реваскуляризации.

7. Значение индекса атерогенности  $\geq 4,0$  у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST низкого риска в случаях ранее неverified ИБС может рассматриваться как критерий отбора для проведения стресс-эхокардиографии в качестве стартового метода диагностики для снижения числа проводимых диагностических исследований, уменьшения длительности госпитализации и сопутствующей лучевой нагрузки.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. У пациентов с ОКСбпST низкого риска и ранее неverified ИБС с индексом атерогенности  $\geq 4,0$  стресс-ЭхоКГ должна рассматриваться в качестве стартового метода диагностики с целью снижения числа проводимых исследований и сопутствующей лучевой нагрузки.

2. Отрицательный результат стресс-ЭхоКГ в виде отсутствия индуцированного нарушения локальной сократимости у пациентов с ОКСбпST низкого риска и ранее неустановленной ИБС может исключать потребность в проведении иКАГ без необходимости дальнейшего обследования.

3. Не рекомендуется рассматривать дискордантный ответ ЭКГ+НЛС- по результатам стресс-теста с нагрузкой на горизонтальном велоэргометре как показание для проведения инвазивной коронарной ангиографии.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

вч-Тн – высокочувствительный тропонин

ГБ – гипертоническая болезнь

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДП – двойное произведение

ЗМЖВ – задняя межжелудочковая ветвь (правой коронарной артерии)

ИА – индекс атерогенности

ИАП – индекс атерогенности плазмы

ИБС – ишемическая болезнь сердца

иКАГ – инвазивная коронарная ангиография

ИМ – инфаркт миокарда

ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST

ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

ИММ – индекс массы миокарда

ИМТ – индекс массы тела

иНЛС – индекс нарушений локальной сократимости

ИП – истинноположительный

ИО – истинноотрицательный

КБС – коронарная болезнь сердца

КДИ – конечно-диастолический индекс

КДО – конечно-диастолический объем

КИ – кальциевый индекс

КСИ – конечно-систолический индекс

КСО – конечно- систолический объем

КТ-КАГ – компьютерная томографическая коронарная ангиография

КШ – коронарное шунтирование

ЛЖ – левый желудочек

ЛКА – левая коронарная артерия

ЛП – ложноположительный

ЛПИ – индекс объема левого предсердия  
ЛО – ложноотрицательный  
МВ-КФК – МВ (сердечная) изоформа креатинфосфокиназы  
МЕТ – метаболический эквивалент  
ММ – масса миокарда  
НЛС – нарушение локальной сократимости  
НС – нестабильная стенокардия  
ОА – огибающая артерия  
обКБС – обструктивная коронарная болезнь сердца  
ОКС – острый коронарный синдром  
ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST  
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ОШ – отношение шансов  
ПКА – правая коронарная артерия  
ПНА – передняя нисходящая артерия  
ПСМ – перфузионная сцинтиграфия миокарда  
САД – систолическое артериальное давление  
СВ – сердечный выброс  
СД – сахарный диабет  
СДПЖ – систолическое давление правого желудочка  
СИ – сердечный индекс  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СМП – скорая медицинская помощь  
С-резерв – сократительный резерв  
ССО – сердечно-сосудистые осложнения  
Стресс-ЭхоКГ – стресс-эхокардиография  
ТГ – триглицериды  
ТГИ – триглицерид-глюкозный индекс  
ТИА – транзиторная ишемическая атака

Тн - тропонин

ТФН – толерантность к физической нагрузке

УЗИ – ультразвуковое исследование

УО – ударный объем

ФВ – фракция выброса

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХС – холестерол

ХС ЛВП – холестерол липопротеинов высокой плотности

ХС ЛНП – холестерол липопротеинов низкой плотности

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЧСС<sub>max</sub> – максимальная частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

CPU – chest pain unit

GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events

GS – Gensini score

E – пиковая скорость трансмитрального кровотока в фазу раннего наполнения левого желудочка

E/e' – отношение пиковых скоростей раннего трансмитрального кровотока и раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана

e'<sub>lat</sub> – пиковая скорость раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана от боковой части

P/m – производительность сердца

P<sub>ПП</sub> – давление в правом предсердии

V<sub>ТР</sub> – скорость потока трикуспидальной регургитации

ΔP<sub>ТР</sub> – давление потока трикуспидальной регургитации

Ø<sub>НПВ</sub> – диаметр нижней полой вены

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Здравоохранение в России. 2023. Статистический сборник. – М.: Росстат, 2023. – 179 с.
2. Hsia, R.Y. A National Study of the Prevalence of Life-Threatening Diagnoses in Patients With Chest Pain / R.Y. Hsia, Z. Hale, J.A. Tabas // JAMA Internal Medicine. – 2016. – Vol. 17, № 7. – P. 1029-1032. – doi: 10.1001/jamainternmed.2016.2498.
3. Алекян, Б.Г. Реваскуляризация миокарда в Российской Федерации при остром коронарном синдроме в 2016-2020 гг. / Б.Г. Алекян, С.А. Бойцов, Е.М. Маношкина [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 12. – С. 4-15. – doi: 10.18087/cardio.2021.12.n1879.
4. Барбараш, О.Л. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / О.Л. Барбараш, Д.В. Дупляков, Д.А. Затейщиков [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 4449. – doi: 10.15829/1560-4071-2021-4449.
5. Byrne, R.A. 2023 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. – doi: 10.1093/eurheartj/ehad191.
6. Shah, B.N. Incremental diagnostic and prognostic value of contemporary stress echocardiography in a chest pain unit: mortality and morbidity outcomes from a real-world setting / B.N. Shah, G. Balaji, A. Alhajiri [et al.] // Circulation: Cardiovascular Imaging. – 2013. – Vol. 6, № 2. – P. 202-209. – doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.980797.
7. Piñeiro-Portela, M. Comparison of two strategies in a chest pain unit: stress echocardiography and multidetector computed tomography / M. Piñeiro-Portela, J. Peteiro-Vázquez, A. Bouzas-Mosquera [et al.] // Revista Española de Cardiología (English Edition). – 2021. – Vol. 74, № 1. – P. 59-64. – doi: 10.1016/j.rec.2020.01.023.

8. Levsky, J.M. Coronary Computed Tomography Angiography Versus Stress Echocardiography in Acute Chest Pain: A Randomized Controlled Trial / J.M. Levsky, L.B. Haramati, D.M. Spevack [et al.] // *JACC: Cardiovascular Imaging*. – 2018. – Vol. 11, № 9. – P. 1288-1297. – doi: 10.1016/j.jcmg.2018.03.024.
9. Linde, J.J. Coronary CT Angiography in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome / J.J. Linde, H. Kelbæk, T.F. Hansen [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 75, № 5. – P. 453-463. – doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.012. PMID: 32029126.
10. Williams, M.C. Use of Coronary Computed Tomographic Angiography to Guide Management of Patients With Coronary Disease / M.C. Williams, A. Hunter, A.S.V. Shah [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – Vol. 67, № 15. – P. 1759-1768. – doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.026.
11. Sturts, A. Resource Utilization Following Coronary Computed Tomographic Angiography and Stress Echocardiography in Patients Presenting to the Emergency Department With Chest Pain / A. Sturts, M. Ruzieh, S.S. Dhruva [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2022. – № 163. – P. 8-12. – doi: 10.1016/j.amjcard.2021.09.043.
12. Pellikka, P.A. Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography / P.A. Pellikka, A. Arruda-Olson, F.A. Chaudhry [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2020. – Vol. 33, № 1. – P. 1-41. – doi: 10.1016/j.echo.2019.07.001.
13. Davies, R. Comparison of the Effectiveness of Stress Echocardiography Versus Myocardial Perfusion Imaging in Patients Presenting to the Emergency Department With Low-Risk Chest Pain / R. Davies, G. Liu, C. Sciamanna [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 118, № 12. – P. 1786-1791. – doi: 10.1016/j.amjcard.2016.08.066.
14. Varga, A. Safety of stress echocardiography (from the International Stress Echo Complication Registry) / A. Varga, M.A. Garcia, E. Picano [et al.] // *American*

- Journal of Cardiology. – 2006. – Vol. 98, № 4. – P. 541-543. – doi: 10.1016/j.amjcard.2006.02.064.
15. Picano, E. Stress echo 2020: the international stress echo study in ischemic and non-ischemic heart disease / E. Picano, Q. Ciampi, R. Citro [et al.] // Cardiovascular Ultrasound. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 3. – doi: 10.1186/s12947-016-0092-1.
  16. Cortigiani, L. Reduced coronary flow velocity reserve and blunted heart rate reserve identify a higher risk group in patients with chest pain and negative emergency department evaluation / L. Cortigiani, A. Vecchi, F. Bovenzi [et al.] // Internal and Emergency Medicine. – 2022. – Vol. 17, № 7. – P. 2103-2111. – doi: 10.1007/s11739-022-03018-5.
  17. Gulati, M. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / M. Gulati, P.D. Levy, D. Mukherjee [et al.] // Circulation. – 2021. – Vol. 144, № 22. – P. e368-e454. – doi: 10.1161/CIR.0000000000001030.
  18. Oikonomou, E.K. A phenomapping-derived tool to personalize the selection of anatomical vs. functional testing in evaluating chest pain (ASSIST) / E.K. Oikonomou, D. Van Dijk, H. Parise [et al.] // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42, № 26. – P. 2536-2548. – doi: 10.1093/eurheartj/ehab223.
  19. 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. 19-27. – doi: 10.15829/1560-4071-2021-4071.
  20. Bertoni, A.G. Acute coronary syndrome national statistics: challenges in definitions / A.G. Bertoni, D.E. Bonds, T. Thom [et al.] // American Heart Journal. – 2005. – Vol. 149, № 6. – P. 1055-1061. – doi: 10.1016/j.ahj.2004.10.040.
  21. Fuster, V. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts / V. Fuster, P.R. Moreno, Z.A. Fayad [et al.] // Journal of the American College of

- Cardiology. – 2005. – Vol. 46, № 6. – P. 937-54. – doi: 10.1016/j.jacc.2005.03.074.
22. Falk, E. Coronary plaque disruption / E. Falk, P.K. Shah, V. Fuster // Circulation. – 1995. – Vol. 92, №3. – P. 657-671. – doi: 10.1161/01.cir.92.3.657.
23. Goodacre, S. The health care burden of acute chest pain / S. Goodacre, E. Cross, J. Arnold [et al.] // Heart. – 2005. – Vol. 91, № 2. – P. 229-230. – doi: 10.1136/hrt.2003.027599.
24. Концевая, А.В. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в Российской Федерации [Электронный ресурс] / А.В. Концевая, А.М. Калинина, И.Е. Колтунов [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – №2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sotsialno-ekonomicheskii-uscherb-ot-ostrogo-koronarnogo-sindroma-v-rossiyskoy-federatsii> (дата обращения: 10.03.2024).
25. 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. – doi: 10.15829/1560-4071-2018-3-23-30.
26. Pfuntner, A. Costs for Hospital Stays in the United States, 2011 [Электронный ресурс] / A. Pfuntner, L.M. Wier, C. Steiner // URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179289> (дата обращения: 12.06.2024).
27. Барбараш, О. Л. Острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST. Итоги 2021-2022 гг. / О.Л. Барбараш, В.В. Кашталап // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2023. – Т. 8, № 1. – С. 132-142. – doi: 10.23946/2500-0764-2023-8-1-132-142.
28. Гридасов, Г. Н. О методологических подходах к формированию клинико-статистических групп при инфаркте миокарда / Г.Н. Гридасов, В.Н. Мокшин, С.М. Хохлунов [и др.] // Менеджер здравоохранения. – 2013. – № 5. – С. 38–43.

29. Вышлов, Е.В. Кардиогенный шок при инфаркте миокарда / Е.В. Вышлов, В.В. Рябов // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 8. – С. 64-71. – doi: 10.18087/cardio.2019.8.2631.
30. Скурихин, И.М. Современное состояние и проблемы хирургического лечения пациентов с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST (обзор) / И.М. Скурихин, Ю.Ю. Вечерский, Е.В. Вышлов [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2014. – Т. 29, № 3. – С. 12-18. – doi: 10.29001/2073-8552-2014-29-3-12-18.
31. Бойцов, С.А. Особенности реперфузионной стратегии лечения пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда – РЕГИОН-ИМ / С.А. Бойцов, Р.М. Шахнович, С.Н. Терещенко [и др.] // Кардиология. – 2024. – Т. 64, № 2. – С. 3-17. – doi: 10.18087/cardio.2024.2.n2601.
32. Boersma, E. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour / E. Boersma, A.C. Maas, J.W. Deckers [et al.] // Lancet. – 1996. – Vol. 348, № 9030. – P. 771-775. – doi: 10.1016/S0140-6736(96)02514-7.
33. Fox, K.A. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study) / K.A. Fox, K.F. Carruthers, D.R. Dunbar [et al.] // European Heart Journal. – 2010. – Vol. 31, № 22. – P. 2755-2764. – doi: 10.1093/eurheartj/ehq326.
34. Smilowitz, N.R. Mortality of Myocardial Infarction by Sex, Age, and Obstructive Coronary Artery Disease Status in the ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With the Guidelines) / N.R. Smilowitz, A.M. Mahajan, M.T. Roe [et al.] // Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. – 2017. – Vol. 10, № 12. – P. e003443. – doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003443.
35. Thygesen, K. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe [et al.] // Circulation. – 2018. – Vol. 138, № 20. – P. e618-e651. – doi: 10.1161/CIR.0000000000000617.

36. Bajaj, R.R. Treatment and outcomes of patients with suspected acute coronary syndromes in relation to initial diagnostic impressions (insights from the Canadian Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE] and Canadian Registry of Acute Coronary Events [CANRACE]) / R.R. Bajaj, S.G. Goodman, R.T. Yan [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 111, № 2. – P. 202-207. – doi: 10.1016/j.amjcard.2012.09.018.
37. Wang, T.K.M. Nationwide trends in acute coronary syndrome by subtype in New Zealand 2006-2016 / T.K.M. Wang, C. Grey, Y. Jiang [et al.] // *Heart*. – 2020. – Vol. 106, № 3. – P. 221-227. – doi: 10.1136/heartjnl-2019-315655.
38. Reichlin, T. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis / T. Reichlin, R. Twerenbold, M. Reiter [et al.] // *The American Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 125, № 12. – P. 1205-1213. – doi: 10.1016/j.amjmed.2012.07.015.
39. Januzzi, J.L. Sensitive troponin assays in patients with suspected acute coronary syndrome: Results from the multicenter rule out myocardial infarction using computer assisted tomography II trial / J.L. Januzzi, U. Sharma, P. Zakrotsky [et al.] // *American Heart Journal*. – 2015. – Vol. 169, № 4. – P. 572-578. – doi: 10.1016/j.ahj.2014.12.023.
40. Anand, A. A look back: diagnosing myocardial infarction in the era of high-sensitivity troponin after the High-STEACS trial / A. Anand, N.L. Mills // *Cardiovascular Research*. – 2019. – Vol. 115, № 14. – P. e158-e160. – doi: 10.1093/cvr/cvz274.
41. Giannitsis, E. Management and outcomes of patients with unstable angina with undetectable, normal, or intermediate hsTnT levels / E. Giannitsis, M. Biener, H. Hund [et al.] // *Clinical Research in Cardiology*. – 2020. – Vol. 109, № 4. – P. 476-487. – doi: 10.1007/s00392-019-01529-4.
42. Reichlin, T. Risk stratification in patients with unstable angina using absolute serial changes of 3 high-sensitive troponin assays / T. Reichlin, R. Twerenbold, C. Maushart [et al.] // *American Heart Journal*. – 2013. – Vol. 165, № 3. – P. 371-378. – doi: 10.1016/j.ahj.2012.11.010.

43. Wang, K.L. Presentation cardiac troponin and early computed tomography coronary angiography in patients with suspected acute coronary syndrome: a pre-specified secondary analysis of the RAPID-CTCA trial / K.L. Wang, C. Roobottom, J.E. Smith [et al.] // *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care.* – 2022. – Vol. 11, №7. – P. 570-579. – doi: 10.1093/ehjacc/zuac057.
44. Body, R. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay / R. Body, S. Carley, G. McDowell [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2011. – Vol. 58, № 13. – P. 1332-1339. – doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.026.
45. Demandt, J.P.A. Prehospital risk assessment in patients suspected of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis / J.P.A. Demandt, J.M. Zelis, A. Koks [et al.] // *BMJ Open.* – 2022. – Vol. 12, № 4. – P. e057305. – doi: 10.1136/bmjopen-2021-057305.
46. Прилуцкая, Ю.А. Клинический опыт реализации инвазивной стратегии лечения острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ / Ю.А. Прилуцкая, Л.И. Дворецкий // *Архивъ внутренней медицины.* – 2015. – № 2. – С. 31-44. – doi: 10.20514/2226-6704-2015-0-2-31-44.
47. Харитонов, А.А. Ближайшие исходы у пациентов, доставленных скорой медицинской помощью в сосудистый центр с подозрением на острый коронарный синдром без стойкого подъема ST / А.А. Харитонов, О.А. Штегман // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* – 2018. – Т. 33, № 4. – С. 143-147. – doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-4-143-147.
48. Mol, K.A. Non-cardiac chest pain: prognosis and secondary healthcare utilization / K.A. Mol, A. Smoczynska, B.M. Rahel [et al.] // *Open Heart.* – 2018. – Vol. 5, № 2. P. e000859. – doi: 10.1136/openhrt-2018-000859.
49. Кинаш, В.И. Особенности клинико-anamnestических характеристик и структуры госпитальных осложнений у пациентов с различными типами инфаркта миокарда / В.И. Кинаш, А.С. Воробьев, И.А. Урванцева [и др.] // *Русский медицинский журнал.* – 2022. – № 9. – С. 2-6.

50. Dakshi, A. Unstable angina in the context of high-sensitive troponins: Still a marker of high risk? A comparison of outcomes with adjudicated type 1 myocardial infarction / A. Dakshi, T. Salmon, P. Collinson [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2023. – № 391. – P. 131226. – doi: 10.1016/j.ijcard.2023.131226.
51. Eggers, K.M. Timing of coronary angiography in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: long-term clinical outcomes from the nationwide SWEDHEART registry / K.M. Eggers, S.K. James, T. Jernberg [et al.] // *EuroIntervention*. – 2022. – Vol. 18, № 7. – P. 582-589. – doi: 10.4244/EIJ-D-21-00982.
52. Диль, С.В. Показатели качества медицинской помощи и изменение клинических характеристик пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в региональном сосудистом центре в период пандемии COVID-19 / С.В. Диль, С.В. Демьянов, В.В. Рябов [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 2984. – doi: 10.15829/1728-8800-2022-2984.
53. Fladseth, K. Outcomes after coronary angiography for unstable angina compared to stable angina, myocardial infarction and an asymptomatic general population / K. Fladseth, T. Wilsgaard, H. Lindekleiv [et al.] // *International Journal of Cardiology. Heart & Vasculature*. – 2022. – № 42. – P. 101099. – doi: 10.1016/j.ijcha.2022.101099.
54. Puelacher, C. Incidence and outcomes of unstable angina compared with non-ST-elevation myocardial infarction / C. Puelacher, M. Gugala, P.D. Adamson [et al.] // *Heart*. – 2019. – Vol. 105, № 18. – P. 1423-1431. – doi: 10.1136/heartjnl-2018-314305.
55. Драпкина, О.М. Региональные различия показателей смертности от кардиологических причин в России: роль особенностей статистического учета / О.М. Драпкина, И.В. Самородская, И.С. Явелов [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2021. – Т. 20, № 7. – С. 163-171. – doi: 10.15829/1728-8800-2021-2928.

56. De Knecht, M.C. Relationship between patient presentation and morphology of coronary atherosclerosis by quantitative multidetector computed tomography / M.C. de Knecht, J.J. Linde, A. Fuchs [et al.] // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. – 2019. – Vol. 20, № 11. – P. 1221-1230. – doi: 10.1093/ehjci/jey146.
57. Ong, P. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina / P. Ong, P.G. Camici, J.F. Beltrame [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2018. – № 250. – P. 16-20. – doi: 10.1016/j.ijcard.2017.08.068.
58. Collet, J.P. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / J.P. Collet, H. Thiele, E. Barbato [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42, № 14. – P. 1289-1367. – doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
59. Hoffmann, U. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain / U. Hoffmann, Q.A. Truong, D.A. Schoenfeld [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 367, № 4. – P. 299-308. – doi: 10.1056/NEJMoa1201161.
60. Goldberg, A. Appropriateness of diagnosis of unstable angina pectoris in patients referred for coronary arteriography / A. Goldberg, S. Yalonetsky, M. Kopeliovich [et al.] // *Experimental & Clinical Cardiology*. – 2008. – Vol. 13, № 3. – P. 133-137.
61. Paiva, L. Unstable Angina: Risk Stratification for Significant Coronary Artery Disease in The Era of High-Sensitivity Cardiac Troponin / L. Paiva, M.J. Vieira, R. Baptista [et al.] // *Global Heart*. – 2024. – Vol. 19, №1. – P. 7. – doi: 10.5334/gh.1286.
62. Van der Meer, M.G. The diagnostic value of clinical symptoms in women and men presenting with chest pain at the emergency department, a prospective cohort study / M.G. van der Meer, B.E. Backus, Y. van der Graaf [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 1. – P. e0116431. – doi: 10.1371/journal.pone.0116431.
63. Циванюк, М.М. Электрокардиографические, эхокардиографические и липидные показатели в прогнозировании обструктивного поражения

- коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / М.М. Циванюк, Б.И. Гельцер, К.И. Шахгельдян [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 6. – С. 77-85. – doi: 10.15829/1560-4071-2022-5036.
64. Гончарова, Д.Ю. Апикальная гипертрофическая кардиомиопатия как маска острого коронарного синдрома. Клинические наблюдения / Д.Ю. Гончарова, Г.Р. Бикбаева, А.А. Тухбатова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 4S. – С. 35-41. – doi: 10.15829/1560-4071-2022-5262.
65. Singh, B. Wellens' syndrome: a classical electrocardiographic sign of impending myocardial infarction / B. Singh, Y. Singh, V. Singla [et al.] // BMJ Case Reports. – 2013. – № 2013. – P. 1-3. – doi: 10.1136/bcr-2012-008513.
66. De Zwaan, C. Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery / C. de Zwaan, F.W. Bär, J.H. Janssen [et al.] // American Heart Journal. – 1989. – Vol. 117, № 3. – P. 657-665. – doi: 10.1016/0002-8703(89)90742-4.
67. De Winter, R.J. A new ECG sign of proximal LAD occlusion / R.J. de Winter, N.J. Verouden, H.J. Wellens [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2008. – Vol. 359, № 19. – P. 2071-2073. – doi: 10.1056/NEJMc0804737.
68. Bholasingh, R. Prognostic value of predischage dobutamine stress echocardiography in chest pain patients with a negative cardiac troponin T / R. Bholasingh, J.H. Cornel, O. Kamp [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2003. – Vol. 41, № 4. – P. 596-602. – doi: 10.1016/s0735-1097(02)02897-8.
69. Braunwald, E. Unstable angina: is it time for a requiem? / E. Braunwald, D.A. Morrow / Circulation. – 2013. – Vol. 127, № 24. – P. 2452-2457. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001258.
70. Барбараш, О.Л. Подходы к диагностике и лечению пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в российских стационарах.

- Результаты регистра РЕКОРД-3 / О.Л. Барбараш, В.В. Кашталап, И.С. Быкова [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2017. – Т. 32, № 3. – С. 88-94. – doi: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-88-94.
71. Kaski, J.C. Reappraisal of Ischemic Heart Disease / J.C. Kaski, F. Crea, B.J. Gersh [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 138, № 14. – P. 1463-1480. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.
72. Ferencik, M. Highly sensitive troponin and coronary computed tomography angiography in the evaluation of suspected acute coronary syndrome in the emergency department / M. Ferencik, U. Hoffmann, F. Bamberg [et al.] // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37, № 30. – P. 2397-2405. – doi: 10.1093/eurheartj/ehw005.
73. Knuuti, J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes / J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41, № 3. – P. 407-477. – doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
74. Patel, M.R. 2012 Appropriate use criteria for coronary revascularization focused update: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography / M.R. Patel, G.J. Dehmer, J.W. Hirshfeld [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 59, № 9. P. 857-881. – doi: 10.1016/j.jacc.2011.12.001.
75. Bedetti, G. Economic analysis including long-term risks and costs of alternative diagnostic strategies to evaluate patients with chest pain / G. Bedetti, E.M. Pasanisi, C. Pizzi [et al.] // *Cardiovascular Ultrasound*. – 2008. – Vol. 6, № 21. – P. 1-9. – doi: 10.1186/1476-7120-6-21.
76. Урста, А.А. Вероятность развития контраст-индуцированного острого почечного повреждения у пациентов с острым инфарктом миокарда после коронароангиографии и чрескожного коронарного вмешательства / А.А.

- Урста, Е.И. Харьков, М.М. Петрова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 8. – С. 27-32. – doi: 10.15829/1560-4071-2021-4424.
77. Abe, M. Relation of contrast-induced nephropathy to long-term mortality after percutaneous coronary intervention / M. Abe, T. Morimoto, M. Akae [et al.] // American Journal of Cardiology. – 2014. – Vol. 114, № 3. – P. 362-368. – doi: 10.1016/j.amjcard.2014.05.009.
78. Демчук, О.В. Контрастиндуцированная нефропатия у пациентов с острым коронарным синдромом: клиническое значение, диагностика, методы профилактики / О.В. Демчук, И.А. Сукманова, И.В. Пономаренко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 82-88. – doi: 10.15829/1728-8800-2019-2255.
79. Correia, M.J. Lack of radiological awareness among physicians working in a tertiary-care cardiological centre / M.J. Correia, A. Hellies, M.G. Andreassi [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2005. – Vol. 103, № 3. – P. 307-311. – doi: 10.1016/j.ijcard.2004.08.070.
80. Griva, M. Selective coronary angiography, percutaneous coronary intervention and asymptomatic peri-procedural myocardial injury / M. Griva, J. Stastny, P. Kopriva [et al.] // Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czech Republic. – 2019. – Vol. 163, № 4. – P. 324-330. – doi: 10.5507/bp.2018.066.
81. Collinson, P.O. Prospective audit of incidence of prognostically important myocardial damage in patients discharged from emergency department / P.O. Collinson, S. Premachandram, K. Hashemi // BMJ. – 2000. – Vol. 320, № 7251. – P. 1702-1705. – doi: 10.1136/bmj.320.7251.1702.
82. Goodacre, S. Randomised controlled trial and economic evaluation of a chest pain observation unit compared with routine care / S. Goodacre, J. Nicholl, S. Dixon [et al.] // BMJ. – 2004. – Vol. 328, № 7434. – P. 254. – doi: 10.1136/bmj.37956.664236.EE.
83. Hascoët, S. Early triage of emergency department patients with acute coronary syndrome: contribution of 64-slice computed tomography angiography / S.

- Hascoët, V. Bongard, V. Chabbert [et al.] // Archives of Cardiovascular Diseases. – 2012. – Vol. 105, № 6-7. – P. 338-346. – doi: 10.1016/j.acvd.2012.04.001.
84. Mnatzaganian, G. Socioeconomic gradients in admission to coronary or intensive care units among Australians presenting with non-traumatic chest pain in emergency departments / G. Mnatzaganian, J.E. Hiller, J. Fletcher [et al.] // BMC Emergency Medicine. – 2018. – Vol. 18, №1. – P. 32. – doi: 10.1186/s12873-018-0185-2.
85. Ruddox, V. Prevalence and prognosis of non-specific chest pain among patients hospitalized for suspected acute coronary syndrome - a systematic literature search / V. Ruddox, M. Mathisen, J.E. Otterstad // BMC Medicine. – 2012. – № 10. – P. 58. – doi: 10.1186/1741-7015-10-58.
86. Innocenti, F. Long-term prognostic value of stress echocardiography in patients presenting to the ED with spontaneous chest pain / F. Innocenti, P. Cerabona, C. Donnini [et al.] // The American Journal of Emergency Medicine. – 2014. – Vol. 32, № 7. – P. 731-736. – doi: 10.1016/j.ajem.2014.03.026.
87. Leise, M.D. Patients dismissed from the hospital with a diagnosis of noncardiac chest pain: cardiac outcomes and health care utilization / M.D. Leise, G.R. Locke 3rd, R.A. Dierkhising [et al.] // Mayo Clinic Proceedings. – 2010. – Vol. 85, № 4. – P. 323-330. – doi: 10.4065/mcp.2009.0428.
88. Motoyama, S. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome / S. Motoyama, M. Sarai, H. Harigaya [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2009. – Vol. 54, № 1. – P. 49-57. – doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.068.
89. Jasani, G. Immediate Stress Echocardiography for Low-Risk Chest Pain Patients in the Emergency Department: A Prospective Observational Cohort Study / G. Jasani, M. Papas, A.J. Patel [et al.] // Journal of Emergency Medicine. – 2018. – Vol. 54, № 2. – P. 156-164. – doi: 10.1016/j.jemermed.2017.10.019.
90. Абраменко, Е.Е. Диагностическая значимость стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой на горизонтальном велоэргометре у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST низкого риска /

- Е.Е. Абраменко, Т.Р. Рябова, И.И. Ёлгин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 8. – С. 83-89. – doi: 10.15829/1560-4071-2023-5409.
91. Bedetti, G. Stress echo in chest pain unit: the SPEED trial / G. Bedetti, E.M. Pasanisi, G. Tintori [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2005. – Vol. 102, № 3. – P. 461-467. – doi: 10.1016/j.ijcard.2004.05.058.
92. Heitner, J.F. Stress cardiac MR imaging compared with stress echocardiography in the early evaluation of patients who present to the emergency department with intermediate-risk chest pain / J.F. Heitner, I. Klem, D. Rasheed [et al.] // Radiology. – 2014. – Vol. 271, № 1. – P. 56-64. – doi: 10.1148/radiol.13130557.
93. Flores-Blanco, P.J. Inconclusive Exercise Stress Echocardiography in Patients With Chest Pain: Prevalence and Clinical Determinants / P.J. Flores-Blanco, F. Cambronero, M. García-Navarro [et al.] // Revista Española de Cardiología (English Edition). – 2018. – Vol. 71, № 5. – P. 406-408. – doi: 10.1016/j.rec.2017.02.042.
94. Pálincás, A. The value of ECG and echocardiography during stress testing for identifying systemic endothelial dysfunction and epicardial artery stenosis / A. Pálincás, E. Tóth, R. Amyot [et al.] // European Heart Journal. – 2002. – Vol. 23, № 20. – P. 1587-1595. – doi: 10.1053/euhj.2002.3170.
95. Jeetley, P. Stress echocardiography is superior to exercise ECG in the risk stratification of patients presenting with acute chest pain with negative Troponin / P. Jeetley, L. Burden, R. Senior // European Journal of Echocardiography. – 2006. – Vol. 7, № 2. – P. 155-164. – doi: 10.1016/j.euje.2005.05.002.
96. Jeetley, P. Clinical and economic impact of stress echocardiography compared with exercise electrocardiography in patients with suspected acute coronary syndrome but negative troponin: a prospective randomized controlled study / P. Jeetley, L. Burden, B. Stoykova [et al.] // European Heart Journal. – 2007. – Vol. 28, № 2. – P. 204-211. – doi: 10.1093/eurheartj/ehl444.
97. Langdorf, M.I. Echocardiography to supplement stress electrocardiography in emergency department chest pain patients / M.I. Langdorf, E. Wei, A. Ghobadi [et

- al.] // *The Western Journal of Emergency Medicine*. – 2010. – Vol. 11, № 4. – P. 379-383.
98. Durand, E. Head-to-head comparison of the diagnostic performance of coronary computed tomography angiography and dobutamine-stress echocardiography in the evaluation of acute chest pain with normal ECG findings and negative troponin tests: A prospective multicenter study / E. Durand, F. Bauer, N. Mansencal [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2017. – № 241. – P. 463-469. – doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.129.
99. Cotrim, C.A. Exercise stress echocardiography: Where are we now? / C.A. Cotrim, H. Café, I. João [et al.] // *World Journal of Cardiology*. – 2022. – Vol. 14, № 2. – P. 64-82. – doi: 10.4330/wjc.v14.i2.64.
100. Cho, I.J. False-positive Stress Echocardiography: Not as Simple as It Looks / I.J. Cho // *Journal of Cardiovascular Imaging*. – 2020. – Vol. 28, № 2. – P. 134-136. – doi: 10.4250/jcvi.2020.0006.
101. Rachwan, R.J. False-positive stress echocardiograms: Predictors and prognostic relevance / R.J. Rachwan, F.S. Mshelbwala, Z. Dardari [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2019. – № 296. – P. 157-163. – doi: 10.1016/j.ijcard.2019.08.037.
102. Guerreiro, R.A. Clinical and Echocardiographic Characterization of False-Positive Results from Stress Echocardiography / R.A. Guerreiro, P. Fazendas, A.R. Pereira [et al.] // *Journal of Cardiovascular Imaging*. – 2020. – Vol. 28, № 2. – P. 123-133. – doi: 10.4250/jcvi.2019.0109.
103. Keller, K. Hypertension is strongly associated with false-positive bicycle exercise stress echocardiography testing results / K. Keller, K. Stelzer, T. Munzel [et al.] // *Blood Pressure*. – 2016. – Vol. 25, № 6. – P. 351-359. – doi: 10.1080/08037051.2016.1182419.
104. Alvarez, C. Coronary Slow-Flow Phenomenon as an Underrecognized and Treatable Source of Chest Pain: Case Series and Literature Review / C. Alvarez, H. Siu // *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*. – 2018. – № 6. – P. 1-5. – doi: 10.1177/2324709618789194.

105. Воробьева, Д.А. Острый коронарный синдром без обструктивного поражения коронарных артерий: тяжесть коронарного атеросклероза и нарушений миокардиальной перфузии (пилотное исследование) / Д.А. Воробьева, А.В. Мочула, А.Е. Баев [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2019. – Т. 34, № 2. – С. 71-78. – doi: 10.29001/2073-8552-2019-34-2-71-78.
106. Balakrishnan, S. Factors causing variability in formation of coronary collaterals during coronary artery disease / S. Balakrishnan, B. Senthil Kumar // Folia Morphologica (Warsz). – 2022. – Vol. 81, № 4. – P. 815-824. – doi: 10.5603/FM.a2021.0110.
107. Ciampi, Q. Prognostic value of stress echocardiography assessed by the ABCDE protocol Q. Ciampi, A. Zagatina, L. Cortigiani [et al.] // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42, № 37. – P. 3869-3878. – doi: 10.1093/eurheartj/ehab493.
108. Загати́на, А.В. Возможность неинвазивной оценки коронарного кровотока в передней межжелудочковой артерии во время стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой / А.В. Загати́на, Н.Т. Журавская // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2016. – № 1. – С. 70-77.
109. Бощенко, А.А. Коронарный резерв в передней нисходящей и задней межжелудочковой коронарных артериях как дополнение к стандартной стресс-эхокардиографии с дипиридамолом / А.А. Бощенко, А.В. Врублевский, Р.С. Карпов // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 4. – С. 54-63. – doi: 10.18565/cardio.2016.4.54-63.
110. Nagueh, S.F. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S.F. Nagueh, O.A. Smiseth, C.P. Appleton [et al] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2016. – Vol. 29, № 4. – P. 277-314. – doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
111. Stein, R.A. Safety and utility of exercise testing in emergency room chest pain centers: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and

- Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association / R.A. Stein, B.R. Chaitman, G.J. Balady [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102, № 12. – P. 1463-1467. – doi: 10.1161/01.cir.102.12.1463.
112. Rampidis, G.P. A guide for Gensini Score calculation / G.P. Rampidis, G. Benetos, D.C. Benz [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2019. – № 287. – P. 181-183. – doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.012.
113. Friedewald, W.T. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge / W.T. Friedewald, R.I. Levy, D.S. Fredrickson // *Clinical Chemistry*. – 1972. – № 6. – P. 499-502.
114. Smarż, K. Electrocardiographic exercise testing in adults: performance and interpretation. An expert opinion of the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology / K. Smarż, T. Jaxa-Chamiec, T. Bednarczyk [et al.] // *Kardiologia Polska*. – 2019. – Vol. 77, № 3. – P. 399-408. – doi: 10.5603/KP.a2018.0241.
115. Makani, H. Cardiac outcomes with submaximal normal stress echocardiography: a meta-analysis / H. Makani, S. Bangalore, D. Halpern [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 60, № 15. – P. 1393-401. – doi: 10.1016/j.jacc.2012.05.041.
116. Anand, V. Prognostic value of peak stress cardiac power in patients with normal ejection fraction undergoing exercise stress echocardiography / V. Anand, G.C. Kane, C.G. Scott [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42, № 7. – P. 776-785. – doi: 10.1093/eurheartj/ehaa941.
117. Wierzbowska-Drabik, K. The feasibility and clinical implication of tricuspid regurgitant velocity and pulmonary flow acceleration time evaluation for pulmonary pressure assessment during exercise stress echocardiography / K. Wierzbowska-Drabik, E. Picano, E. Bossone [et al.] // *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. – 2019. – Vol. 20, № 9. – P. 1027-1034. – doi: 10.1093/ehjci/jez029.

118. Кузнецова, К.В. Мультиспиральная компьютерная или инвазивная коронарография у пациентов с острым коронарным синдромом низкого и промежуточного риска – одноцентровое исследование / К.В. Кузнецова, Г.Р. Бикбаева, Е.М. Сухина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 1S. – С. 17-24. – doi: 10.15829/1560-4071-2024-5702.
119. Layland, J. Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial / J. Layland, K.G. Oldroyd, N. Curzen [et al.] // European Heart Journal. – 2015. – Vol. 36, № 2. – P. 100-111. – doi: 10.1093/eurheartj/ehu338.
120. Абраменко, Е.Е. Стресс-эхокардиография в алгоритме диагностики острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST низкого риска / Е.Е. Абраменко, Т.Р. Рябова, В.В. Рябов [и др.] // Кардиология. – 2024. – Т. 64, № 3. – С. 63-71. – doi: 10.18087/cardio.2024.3.n2430.
121. Stone, G.W. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis / G.W. Stone, A. Maehara, A.J. Lansky [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 364, № 3. – P. 226-35. – doi: 10.1056/NEJMoa1002358.
122. Özen, Y. Atherogenic index of plasma and triglyceride-glucose index to predict more advanced coronary artery diseases in patients with the first diagnosis of acute coronary syndrome / Y. Özen, M. Bilal Özbay, I. Yakut [et al.] // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2023. – № 9. – P. 3993-4005. – doi: 10.26355/eurrev\_202305\_32305.
123. Sinha, A. Rethinking False Positive Exercise Electrocardiographic Stress Tests by Assessing Coronary Microvascular Function / A. Sinha, U. Dutta, O.M. Demir [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2024. – Vol. 83, № 2. – P. 291-299. – doi: 10.1016/j.jacc.2023.10.034.
124. Mansour, M. Significance of abnormal stress electrocardiography with normal cardiac imaging during stress testing-a meta-analysis / M. Mansour, O. Alqaisi, N. Gautam [et al.] // Journal of Electrocardiology. – 2024. – № 83. – P. 64-70. – doi: 10.1016/j.jelectrocard.2024.01.009.

125. Picano, E. Stress Echo 2030: The Novel ABCDE-(FGLPR) Protocol to Define the Future of Imaging / E. Picano, Q. Ciampi, L. Cortigiani [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 10, № 16. – P. 3641. – doi: 10.3390/jcm10163641.
126. Brubaker, P.H. Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management / P.H. Brubaker, D.W. Kitzman // Circulation. – 2011. – Vol. 123, № 9. – P. 1010-1020. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.940577.
127. Kannel, W.B. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study / W.B. Kannel, C. Kannel, R.S. Paffenbarger Jr [et al.] // American Heart Journal. – 1987. – Vol. 113, № 6. – P. 1489-1494. – doi: 10.1016/0002-8703(87)90666-1.