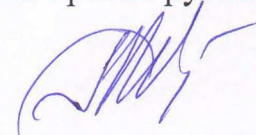


**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО»**

УДК 616.132.2 – 002.

На правах рукописи



СОХИБОВ РАХМАТУЛО ГУЛОМОВИЧ

**КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ И НЕЙРОПСИХИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА В
РАЗНЫЕ ВРЕМЕННЫЕ ПЕРИОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: в 2009–2012 гг. и
2019-2022 гг.**

**Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских
наук по специальности 3.1.4. Внутренние болезни**

**Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор Шарипова Х.Ё.**

Душанбе – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
Перечень сокращений, условных обозначений	5
Введение.....	6
Общая характеристика работы.....	12
ГЛАВА 1. Ишемическая болезнь сердца и острый коронарный синдром	22
1.1. Острый коронарный синдром – нестабильное течение ишемической болезни сердца с высокой летальностью.....	22
1.2. Этиопатогенетические аспекты острого коронарного синдрома	25
1.3.Ассоциированные с ОКС заболевания и синдромы	31
1.4.Стратификация риска летальности и развития инфаркта миокарда при ОКС	39
1.5.Острый коронарный синдром и новая коронавирусная инфекция - SARS-CoV-2.....	39
1.6.. Особенности диагностики и тактика ведения пациентов с ОКС	46
	51
ГЛАВА 2 . Характеристика обследованных лиц и методы исследования	70
2.1. Дизайн исследования. Периоды и этапы; характеристика обследованных лиц	70
2.2. Методы исследования	78
2.3. Методы статистического анализа результатов исследования.	
ГЛАВА 3. Первый период исследования. Частота и особенности острого коронарного синдрома по данным приёмного отделения, стационарного и постгоспитального этапов ..	91
3.1.Частота и особенности острого коронарного синдрома по данным наблюдения в блоке интенсивной терапии (первый период)	91
3.2. Течение ОКС по данным стационарного и постгоспитального этапов первого периода исследования; отдалённые последствия ОКС	96
3.3.Тревожно-депрессивные и ментальные расстройства у пациентов молодого и среднего возраста с острым коронарным синдромом	108
3.4.Риск летальности и развития инфаркта миокарда. Особенности	

осложненного течения острого коронарного синдрома на стационарном и постгоспитальном этапах наблюдения	114
ГЛАВА 4. Второй период исследования. Частота и особенности ОКС по данным допандемического и пандемического этапов наблюдения	125
4.1. Допандемический этап второго периода исследования, особенности течения ОКС	126
4.2. Пандемический этап. Особенности ОКС на пандемическом этапе второго периода исследования	153
4.2.2. Течение ОКС по данным стационарного этапа второго периода исследования на фоне пандемии COVID-19	157
4.2.3 . Риск летальности и повторного инфаркта миокарда, осложнённое течение и отдалённые НССС у пациентов с ОКС, госпитализированных на пандемическом этапе второго периода	165
ГЛАВА 5. Сопоставление результатов двух периодов исследования: изучение влияния временного фактора (через 10 лет) и фактора пандемии COVID-19 на особенности течения ОКС .	173
5.1. Сравнительный анализ «временных» допандемических особенностей ОКС по данным первого и второго периодов исследования	173
5.2. Оценка влияния «фактора пандемии COVID-19» на частоту и особенности течения ОКС по данным сопоставления результатов допандемического и пандемического этапов второго периода исследования	194
5.2.1. Оценка влияния «фактора пандемии» COVID-19 на особенности течения ОКС по данным БИТ приёмного отделения	195
5.2.2. Оценка влияния «фактора пандемии» COVID-19 на особенности течения ОКС по данным стационарного наблюдения	199
5.2.3. Оценка влияния пандемии COVID-19 на выраженность тревожно-депрессивных, когнитивной нарушений и частоту осложнений у пациентов с ОКС; отдалённые НССС на постгоспитальном этапе	205
ГЛАВА 6. Влияние перенесенного COVID-19 и профилактического приёма	

мелатонина на особенности течения ОКС	213
6.1. Клинико-лабораторные и инструментальные показатели у пациентов с ОКС по данным пролонгированного наблюдения с учётом перенесённой COVID-19	213
6.2. Тревожно-депрессивные расстройства и когнитивная недостаточность у пациентов с ОКС на фоне перенесенной COVID-19	221
6.3. Клинико-лабораторные, гемодинамические и нейропсихические синдромы у пациентов с ОКС по данным пролонгированного наблюдения с учётом профилактического приёма мелатонина	226
6.4. Сравнительный анализ частоты отдалённых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС; влияние перенесенного COVID-19 и приёма мелатонина	234
ГЛАВА 7. Обзор результатов исследования	239
ВЫВОДЫ	263
Рекомендации по практическому использованию результатов исследования	265
Список использованных источников	267
Публикации по теме диссертации	275
Приложение	312-322

Перечень сокращений, условных обозначений

АБ	атеросклеротическая бляшка
АГ	артериальная гипертензия
АГТ	антигипертензивная терапия
АД	артериальное давление
ГБ	гипертоническая болезнь
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДАТТ	двойная антитромбоцитарная терапия
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМ	инфаркт миокарда
ингибитор P2Y ₁₂	ингибитор АДФ-рецепторов тромбоцитов
ЛЖ	левый желудочек
НС	нестабильная стенокардия
ОКС	острый коронарный синдром
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
пЧКВ	первичное чрезкожное коронарное вмешательство
РАГ	резистентная артериальная гипертония
САД	систолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ССС	сердечно-сосудистая смерть
ФК	функциональный класс
ХБП	хроническая болезнь почек
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	чрезкожное коронарное вмешательство
ШОКС	шкала оценки клинического состояния

Введение

Актуальность темы исследования. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает занимать лидирующие позиции «в структуре заболеваемости и смертности в мире, включая Республику Таджикистан» [92, 160 с; 132, с.56–64]. Согласно данным *исследования* Global Burden of Disease 2023, охватившегося 204 стран и территорий, включая 660 субнациональных регионов, «несмотря на снижение с 1990 по 2023 г. возраст-стандартизованного показателя потерь здоровых лет жизни, абсолютное бремя ССЗ остаётся высоким. Наибольшее бремя болезней приходилось на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), среди которых ИБС сохраняет доминирующее положение в структуре причин смертности и глобальных потерь здоровых лет жизни; при этом значительная часть летальных исходов ИБС связана с острыми её формами, прежде всего с острым коронарным синдромом» [234, с.2167– 2243].

Современная концепция ОКС, направлена на раннее распознавание заболевания и поэтапную стратификацию риска - от догоспитального этапа до стационарного и постгоспитального ведения. В клинических рекомендациях подчёркивается «важное значение электрокардиографических сдвигов – наличия или отсутствия стойкого подъёма сегмента ST, депрессии ST и других ишемических изменений ЭКГ – для выбора тактики ведения пациентов с ОКС» [225, с. 1601-10]. В дальнейшем развитие концепции ОКС сопровождалось внедрением объективных шкал оценки риска, позволяющих «не только уточнять прогноз, но и обосновать выбор лечебной тактики. В этом отношении важное значение имеет шкала GRACE, предназначенная для стратификации риска у пациентов с ОКС и прогнозирования краткосрочной и долгосрочной смертности, а также риска смерти/инфаркта миокарда» [229, с. e004425]. Такой подход к ведению ОКС, получил дальнейшее развитие в рекомендациях ESC 2023 г., ориентированных на персонализацию терапии [226; с.3720-3826].

Наряду с совершенствованием диагностических и прогностических подходов к ведению ОКС, сохраняется высокая эпидемиологическая значимость

сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах мира, включая страны Центральной Азии, где в структуре сердечно-сосудистой смертности также сохраняется высокий вклад острых форм ИБС. Сходные тенденции описаны и в отдельных странах Центральной Азии, в частности в Узбекистане «также в последние два десятилетия отмечается рост заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии, при этом структура смертности не отличается от таковой в мире» [6; с. 60-64]. Как свидетельствуют данные литературы, «в Республике Таджикистан настораживающей тенденцией последних лет является увеличение сердечно-сосудистой смертности среди лиц молодого и трудоспособного возраста» [132, с. 56-64]. Эти данные согласуются с результатами исследования GBD (Global Burden of Disease), согласно которым «В странах Центральной Азии сохраняется высокий уровень смертности и инвалидизации от сердечно-сосудистых заболеваний, что отражает значительное бремя этой патологии в регионе. Прогнозируется неблагоприятная динамика с тенденцией к росту абсолютного числа случаев к 2050 году на фоне демографических изменений и распространённости факторов риска. Такая ситуация подчёркивает необходимость усиления профилактических и лечебных стратегий, направленных на снижение сосудистого риска и улучшение исходов» [48; ehdi044].

ОКС в молодом и среднем возрасте может характеризоваться рядом особенностей, обусловленных с клиническим профилем, структурой факторов риска, своевременностью обращения за медицинской помощью и последующей приверженностью к лечению. Оценка относительного вклада отдельных факторов, включая возраст, индекс массы тела, цереброваскулярную патологию и психоэмоциональные нарушения у пациентов МСВ – неоднозначна [7, с.14-20; 11, e004425].. Особого внимания заслуживает рост распространённости ожирения, так как его вклад в реализацию ОКС у пожилых и пациентов МСВ рассматривается по-разному [48, 2167-2243; 308, 448-453]. «Поскольку лица МСВ являются трудовым и интеллектуальным потенциалом общества, данная

проблема имеет высокую как медицинскую, так и социальную значимость. Большой вклад в эту тенденцию могут внести изменения образа жизни молодых людей, включающие гиподинамию, увеличение потребления легкоусвояемых углеводов..., у них высокий общий темп жизни, они подвержены хроническим стрессам» [109; с.14-20]. По данным литературы особую клиническую значимость в течении ОКС приобретают тревожно-депрессивные расстройства. Они «выступают как факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами, снижением качества жизни и приверженности к лечению. Нередко нейропсихические синдромы сопровождаются развитием когнитивного дефицита, рассматриваемого как самостоятельное патогенетическое звено и прогностический маркер неблагоприятного течения заболевания» [46, с. 9-63].

К началу настоящего исследования сохранялись существенные пробелы в понимании региональных особенностей течения ОКС в возрастной когорте моложе 60 лет, включая неустановленную роль ассоциированных сердечно-сосудистых и нейропсихических синдромов, а также отсутствие количественной оценки временных сдвигов в частоте предикторов и исходов. Эти обстоятельства послужили основанием для проведения двухэтапного сравнительного исследования (периоды 2009–2012 и 2019–2022 гг.), направленного на выявление хронологической динамики факторов риска развития осложнённого течения и отдалённых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Дополнительным обстоятельством стало то, что второй этап исследования частично совпал с пандемией SARS-CoV-2, сопровождавшейся изменением маршрутизации пациентов с ОКС, задержками обращения за медицинской помощью, ростом тромботических рисков и ухудшением прогноза [362, 1-20], у части больных, что предопределило необходимость дифференцированного анализа допандемического и пандемического периодов в рамках второго периода.

Согласно научному обзору, опубликованному ВОЗ, в первый год пандемии COVID-19 распространённость тревожных расстройств и депрессии выросла на 25%. В обзоре отмечается, что «Это тревожный сигнал для всех стран, призывающий уделять больше внимания психическому здоровью и лучше поддерживать психическое здоровье своего населения. Одно из главных объяснений такого роста заболеваемости - беспрецедентный стресс, вызванный социальной изоляцией в результате пандемии. С этим связаны ограничения в возможностях людей работать, получать поддержку от близких и участвовать в жизни своих сообществ» [361; 02-03-2022].

Значимость тревожно-депрессивных расстройств на фоне ОКС требует дополнительного изучения в контексте современных эпидемических вызовов, включая пандемию COVID-19, которая «стала значимым социальным и биомедицинским фактором, способным изменять течения ССЗ» Значимость тревожно-депрессивных расстройств на фоне ОКС требует дополнительного изучения в контексте современных эпидемических вызовов, включая пандемию COVID-19, которая «стала значимым социальным и биомедицинским фактором, способным изменять течения ССЗ» [362, с. 1-20]. В этой связи в период пандемии COVID-19 мелатонин следует рассматривать как «адъювантное средство, ввиду его «потенциального противовоспалительного, антиоксидантного и иммуномодулирующего действия. Одновременно наблюдаемая нормализация сна и циркадных ритмов могла опосредованно способствовать уменьшению тревожно-депрессивной симптоматики, снизить уровень ажитации и улучшить общее психическое самочувствие. Наряду с этим обсуждается его потенциальное благоприятное влияние на когнитивные функции, связываемое с уменьшением нейровоспалительных изменений и восстановлением нейрометаболического гомеостаза, при отсутствии убедительных данных о самостоятельном психотропном эффекте»» [364, 117583].

Кардиопротективный потенциал МТ интенсивно изучался и ранее в контексте ИБС [322, 100044; 364, 117583], тем не менее его реальная протективная эффективность в отношении течения COVID-19 и отдалённых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у лиц МСВ, перенёсших ОКС, оставалась мало изученной. Сложившийся естественный «эксперимент» обусловил конкретную научную задачу оценки количественной связи профилактического приёма МТ с риском отдалённых НССС в указанной уязвимой когорте.

Дополнительным фактором, требующим особого внимания выступает коморбидное поражение коронарного и церебрального сосудистых бассейнов. Это связано с тем, что «у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклеротическим процессом повторные цереброваскулярные эпизоды могут инициировать прогрессирование сосудистых когнитивных нарушений» [39, с.160]. После перенесенного COVID-19, когнитивный дефицит, особенно выраженный при исходной сердечно-сосудистой патологии, приобретает характер значимого неблагоприятного медико-социального фактора [252, р. 68-78]. При этом структурно-динамические характеристики КН у пациентов изучаемой возрастной группы с ОКС в различных временных периодах остаются фрагментарно охарактеризованными.

Следует отметить, что исследования, сопоставляющие изменение прогностической значимости клинико-демографических, гемодинамических и нейропсихических факторов в разные временные периоды, единичны. Принципиально важным ограничением предшествующих исследований является их преимущественно одномоментный дизайн, отражающий предикторную структуру в пределах одного периода наблюдения.

В литературе представлены результаты исследования факторов риска и госпитальной летальности в двухлетних когортах пациентов младше 50 лет с ОКС, проведенного без учёта клинико-гемодинамических и тревожно-

депрессивных нарушений. Авторами отмечено, что «в последовательных когортах пациентов младше 50 лет с ОКС со временем снизилась распространённость отдельных факторов риска и увеличилась частота инвазивных вмешательств, однако госпитальная летальность не уменьшилась и оставалась на уровне 1%» [356; 131294].

Отсутствие такой сравнительной оценки в длительный отрезок времени затрудняет адаптацию клинических рекомендаций к изменяющемуся профилю современного пациента с ОКС. Изучение вклада демографических, клинικο-гемодинамических, метаболических и нейропсихических факторов в развитии неблагоприятных исходов ОКС у лиц молодого и среднего возраста в разные временные периоды представляет собой актуальную научную задачу, решение которой направлено на снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. Степень научной разработанности проблемы ОКС определяется большим числом отечественных и зарубежных исследований, посвящённых его эпидемиологии, факторам риска, клиническому течению, тактике ведения и прогнозу. В то же время большинство работ рассматривают предикторы неблагоприятных исходов преимущественно в пределах одного периода наблюдения, без сопоставления различных временных периодов и без учёта изменения профиля пациентов МСВ. Недостаточно изученными остаются также региональные особенности сочетанного влияния клинικο-метаболических, цереброваскулярных и нейропсихических факторов на течение ОКС и развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Тревожно-депрессивные расстройства рассматриваются как значимые факторы неблагоприятного прогноза при инфаркте миокарда и ОКС [World Health Organization (3617)]; их прогностическая значимость в отношении повторных коронарных событий и декомпенсации сердечной недостаточности подтверждена в зарубежных исследованиях» [Ossola P. и др., (308)]. Кроме

того, показано, что «у пациентов с преддементными когнитивными нарушениями ОКС в анамнезе регистрируется достоверно чаще» [252, с. 68-78].

Считается, что «пандемия COVID-19 стала дополнительным внешним фактором способствующим тяжёлому течению ОКС, ограничивать своевременность оказания медицинской помощи и усиливать выраженность когнитивных и психоэмоциональных нарушений, что подчёркивает необходимость уточнения диагностических, лечебно-тактических и реабилитационных подходов у пациентов данной категории [Johnson L. A. (58)].

Вместе с тем, анализ доступной литературы свидетельствует о том, что сочетанное влияние временного фактора, коморбидной сердечно-сосудистой патологии, цереброваскулярной отягощённости и нейропсихических нарушений на эволюцию и прогноз ОКС у пациентов МСВ остаётся недостаточно изученным. Особенно ограничены данные сравнительных исследований, отражающих изменение профиля пациентов с ОКС в различные временные периоды, включая допандемический и пандемический этапы. Указанный научный пробел определил актуальность, цель и дизайн настоящей работы.

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой.

Диссертационная работа выполнена в рамках реализации национальной программы «Перспективы профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Республике Таджикистан на 2013-2023 годы» (утверждена Постановлением Правительства РТ от 03.12.2012 г., № 676) и соответствует 3 пункту Постановления Правительства РТ от 26.09.2020 г., № 503 «О приоритетных направлениях научных и научно-технических исследований в Республике Таджикистан на 2021-2025 годы».

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Цель исследования. Совершенствование стратегии ведения пациентов молодого и среднего возраста с ОКС на основе анализа влияния временного фактора и пандемии COVID-19 на клинико-гемодинамический, метаболический и нейропсихический профиль пациентов, клиническое течение заболевания и частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по результатам трёхэтапного исследования: БИТ приёмного отделения, стационарного лечения и 12-месячного постгоспитального наблюдения.

Задачи исследования:

1. Сравнить особенности клинического течения, тактики ведения и частоту ранних осложнений ОКС у пациентов молодого и среднего возраста на этапе БИТ в двух периодах исследования с 10-летним интервалом и выявить основные временные сдвиги раннего этапа ведения пациентов с ОКС.

2. Оценить влияние временного фактора на клинико-инструментальные, метаболические и нейропсихические характеристики пациентов с ОКС, а также частоту отдалённых НССС при сравнении госпитального и 12-месячного постгоспитального этапов I периода исследования с допандемическим этапом II периода; установить характер временных особенностей клинического течения и клинико-прогностического профиля ОКС.

3. Провести сравнительный анализ особенностей клинического течения ОКС, изменений клинико-инструментальных, нейропсихических показателей и частоты НССС в течение 12-месячного постгоспитального наблюдения у пациентов допандемического и пандемического этапов второго периода; выделить основные тенденции, характерные для периода пандемии COVID-19.

4. Изучить влияние перенесённого SARS-CoV-2 и профилактического приёма мелатонина на клиническое течение ОКС и риск развития НССС в течение 12-месячного постгоспитального наблюдения у пациентов МСВ.

5. На основе комплексной оценки трансформации клинико-гемодинамического, метаболического и нейропсихического профиля пациентов

МСВ с ОКС в различные временные периоды определить прогностическую значимость изученных показателей в отношении отдалённых НССС.

6. Выполнить сравнительный анализ стратегии ведения пациентов молодого и среднего возраста с ОКС в разные периоды исследования с учётом организационных и клинических особенностей и ограничений, характерных для каждого периода.

7. **Разработать** и обосновать направления оптимизации ведения пациентов молодого и среднего возраста с ОКС на основе полученных результатов.

Объект исследования - пациенты, поступившие в приёмное или специализированное кардиологическое отделение с ОКС, то есть, с высокой вероятностью развития инфаркта миокарда или установленной нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда.

Исследование охватывает 2 периода: первый период - в 2009-2012 гг и второй период - в 2019-2022 годы. В первый период объектом являлись 1352 пациента, поступившие в приёмное отделение с вероятностью ИМ, из них 855 пациентов МСВ составили основную группу, 497 пациентов ≥ 60 лет – группу сравнения. Учитывая, что на первом этапе исследования из общего потока больных, поступивших в БИТ приёмного отделения с ОКС, 63,3% составили пациенты МСВ, последующие этапы исследования были ориентированы на углублённое изучение данной возрастной категории. Кроме того, на стационарном этапе были обследованы 182 пациентов МСВ, госпитализированных в кардиологические отделения с НС и ИМ.

Во втором периоде исследования на этапе приёмного отделения с БИТ в окончательный анализ были включены 598 пациентов МСВ с ОКС: 410 – в допандемическом этапе и 188 - в период пандемии. На стационарном этапе второго периода был включен 221 пациент, госпитализированный в кардиологические отделения с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда: 161 - на допандемическом этапе и 60 - в период пандемии.

Предмет исследования. С учётом периода и этапов исследования были изучены клинико-анамнестические показатели, включая клинические проявления заболевания, частота и выраженность этиопатогенетически связанных и ассоциируемых с ОКС заболеваний; лабораторные показатели, в том числе кардиоспецифические маркёры, СРБ, АСТ и АЛТ, креатинин, сахар крови, показатели липидного обмена, инструментальные показатели, отражающие субклиническое поражение сердца и сосудов, включая диастолическую дисфункцию левого желудочка, толщину комплекса интима-медиа брахиоцефальных артерий и нестабильность атеросклеротических бляшек; нейропсихические нарушения (синдромы тревоги, депрессии и выраженность когнитивной недостаточности), а также медико-социальные показатели: возраст, пол, маршрутизацию и сроки госпитализации, тактику ведения пациентов с ОКС в разные периоды исследования, применение инвазивных лечебно-диагностических методов. Указанные показатели оценивались, во взаимосвязи с частотой ранних осложнений и отдалённых НССС, развившихся в течение 12 месяцев после выписки, включая: первичный и повторный нефатальный ИМ, инсульты, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, экстренно проведенная хирургическая реваскуляризация миокарда. Кроме того, во второй период исследования проведена оценка влияния пандемии COVID-19 и профилактического приёма мелатонина на течение ОКС.

Научная новизна. Впервые в Республике Таджикистан проведено комплексное исследование клинико-диагностических особенностей ОКС у лиц молодого и среднего возраста в двух временных периодах, с учётом пандемии, нейропсихических факторов и отдалённых НССС. На основе изучения влияния фактора «времени» (при сравнении результатов двух периодов исследования, проведённых с интервалом в 10 лет) и фактора «пандемии COVID-19» (при сравнении допандемического и пандемического этапов второго периода исследования) на течение ОКС у пациентов МСВ выделены группы риска

прогрессирующего течения заболевания и ухудшения прогноза; установлены предикторы отдалённых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе летальности.

Впервые на клиническом материале, охватывающем два временных периода с разницей в десятилетие, показано двойственное влияние «фактора времени» на течение ОКС у пациентов изучаемой когорты. На фоне достигнутых за последние годы значимых успехов в организации догоспитального и госпитального этапов оказания помощи, внедрения современных инвазивных методик и антитромбоцитарного лечения, выявлены новые неблагоприятные тенденции - более ранний дебют ОКС, увеличение частоты ОКС в более молодом возрасте, рост частоты избыточной массы тела и ожирения, дислипидемии и проявлений системного атеросклероза среди пациентов изучаемой возрастной группы с ОКС. Совокупность полученных данных позволяет по-новому оценить временные клинико-эпидемиологические сдвиги и уточнить направления оптимизации тактики ведения больных.

Отмечен рост прогностической значимости субклинического поражения сердца и артерий, включая ДДЛЖ, увеличение ТИМ и наличие нестабильных АБ брахиоцефальных артерий, выраженности нейропсихических синдромов в отношении неблагоприятного прогноза у пациентов данной возрастной категории с ОКС. Показано, что выраженные тревожно-депрессивные синдромы повышают риск когнитивной недостаточности, а в период пандемии COVID-19 степень их взаимосвязи зависит от тяжести перенесённой инфекции и профилактического приёма мелатонина.

Впервые установлено, что прогностическая значимость факторов отдалённых НССС у пациентов МСВ с ОКС имеет период- и этап-зависимый характер: от преимущественного значения метаболических факторов в I периоде исследования к нарастанию роли сосудистых показателей, особенностей госпитального течения ОКС, риска летальности, возраста, тяжести COVID-19 и нейропсихических нарушений на этапах II периода.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования.

Теоретическая значимость исследования состоит в углублении представлений о закономерностях изменения клинико-метаболических, кардиоваскулярных и нейропсихических параметров у пациентов МСВ с ОКС под воздействием временного фактора и внешних стрессоров. Полученные данные позволили детализировать особенности изменения клинико-прогностического профиля пациентов с ОКС и отдалённых исходов заболевания в современных условиях.

Интегрированная оценка структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы в сочетании с анализом нейропсихических нарушений повышает точность стратификации риска и прогнозирования отдаленных НССС у данной категории пациентов. Предложенный алгоритм диагностики и тактики ведения пациентов МСВ с ОКС учитывает влияние временного фактора, нейропсихических расстройств и специфику пандемического периода, базируясь на комплексном анализе клинических, лабораторных и инструментальных данных. Его применение позволяет поэтапно оценивать риск ухудшения прогноза и своевременно проводить профилактические и лечебные мероприятия в стационаре и при последующем диспансерном наблюдении.

Анализ течения ОКС до и во время пандемии даёт основание рассматривать COVID-19 как внешний фактор, усугубляющий неблагоприятные сосудистые, метаболические и нейропсихические тенденции у пациентов МСВ.

Более благоприятные нейропсихические и клинико-прогностические характеристики у пациентов с ОКС при профилактическом применении мелатонина в рамках комплексной терапии, дают основание рассматривать его как возможный компонент постгоспитальной поддержки, особенно в периоды эпидемий с учётом хорошей переносимости препарата, хронобиотического действия и потенциального противовоспалительного эффекта.

Положения, выносимые на защиту:

1. Установлены характерные особенности течения ОКС на допандемическом этапе II периода исследования, отражающие влияние «фактора времени»: рост частоты выраженных синдромов тревоги, депрессии и когнитивной недостаточности, а также сердечно-сосудистой и цереброваскулярной коморбидности, включая артериальную гипертензию, ИБС и перенесённый ОНМК.

2. Доказано, что ХСН и ОНМК в анамнезе, нарастание ТИМ сонных артерий, гиперхолестеринемия и проявления тревожно-депрессивных расстройств являются взаимосвязанными факторами прогрессирования сосудисто-метаболических и нейропсихических нарушений, сопровождающиеся учащением ранних осложнений ОКС и отдалённых НССС.

3. Обоснована необходимость учёта нейропсихических факторов при стратификации риска у пациентов МСВ с ОКС: повышение значимости тревожно-депрессивных факторов в формировании клинического течения ОКС и отдалённых НССС, сочеталось со структурно-функциональными изменениями сердца и сосудов, включая увеличение ТИМ и проявления ДДЛЖ.

4. Выделена группа высокого риска ранних осложнений и отдалённых НССС среди пациентов молодого и среднего возраста с ОКС, характеризующаяся преобладанием мужчин, избыточной массой тела и ожирением, признаками ДДЛЖ, увеличением ТИМ сонных артерий и атерогенной дислипидемией. Это обосновывает необходимость интенсивного наблюдения и активной коррекции факторов риска у данной категории пациентов.

5. Подтверждена значимость пандемического периода и перенесённого COVID-19 как важных модифицирующих факторов клинического течения и прогноза ОКС. Для данного этапа характерны более тяжёлое госпитальное течение заболевания, повышение риска летальности и отдалённых НССС, сочетающиеся с повышением прогностической значимости тяжести

перенесённого COVID-19, возраста, депрессии, увеличения ТИМ и нестабильности атеросклеротических бляшек.

6. Доказано, что выраженные тревожно-депрессивные расстройства и когнитивная недостаточность у пациентов молодого и среднего возраста с ОКС являются значимыми компонентами клинико-прогностического профиля заболевания. Их наличие сопровождается неблагоприятным клиническим течением ОКС и повышением частоты отдалённых НССС. Приём мелатонина может рассматриваться как дополнительный компонент постгоспитальной поддержки пациентов МСВ с ОКС при наличии нейропсихических нарушений и признаков расстройства циркадной регуляции. Ведение пациентов МСВ с ОКС в разные периоды исследования, неоднородность и изменчивость их клинико-прогностического профиля требуют дифференцированного подхода к выделению группы высокого риска отдалённых НССС, обеспечению преемственности наблюдения и индивидуализации лечебно-профилактической тактики.

Степень достоверности результатов. Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций обеспечены адекватным дизайном исследования, достаточным объёмом клинического материала, чёткими критериями включения и исключения пациентов, применением современных и информативных клинико-инструментальных, лабораторных и неропсихических методов обследования. Надежность полученных результатов подтверждается использованием корректных методов статистической обработки, включавших сравнительный, корреляционный и регрессионный анализ. Основные результаты исследования опубликованы в рецензируемых научных изданиях и представлены на научных конференциях международного и республиканского уровня.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа выполнена в соответствии с паспортом Высшей аттестационной комиссии (ВАК) при Президенте РТ по специальности 14.01.04

- Внутренние болезни, соответствует подпунктам 3.4 (Этиология, патогенез, факторы риска, генетика заболеваний внутренних органов), 3.7. (Расстройства функций внутренних органов, как у больного, так и у здорового взрослого человека), 3.8. (Клинические проявления заболевания внутренних органов).

Личный вклад соискателя ученой степени в исследование. Весь спектр работы, направленный на выполнение основной идеи диссертации, его планирование и практическая реализация, выбор методов исследования, сбор первичного материала, тщательный анализ и оценка полученных результатов были осуществлены автором данной работы. Соискателем самостоятельно выполнены планирование и практическая реализация исследования; подбор и обследование пациентов, выбор методов исследования в соответствии с задачами; сбор первичного клинического материала. Автором лично проведено систематизация материала, статистический анализ данных, оценка клинико-лабораторных, инструментальных параметров и данных нейропсихических шкал; интерпретация полученных результатов и формулирование выводов, практических рекомендаций и положений, выносимых на защиту. Оценка результатов инструментальных исследований осуществлялась совместно с врачами отделений функциональной диагностики ГМЦ №1 им К.Ахмедова и ГМЦ №2 им. акад. К.Т. Таджиева г. Душанбе. На основании полученных данных соискателем разработан прогностический алгоритм, направленный на оптимизацию профилактической и лечебной тактики пациентов молодого и среднего возраста с ОКС, в том числе в условиях пандемии.

Апробация и реализация результатов диссертации. Результаты исследований и основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены: на 58 - 73 годичных научно-практических конференциях ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием, Душанбе, 2011-2025 гг. в г. Душанбе; в конгрессе кардиологов, Бишкек, 2012; П Международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов, 2015; в IV Международном форуме кардиологов и терапевтов г. Москва, 2015; во втором

Съезде врачей Республики Таджикистан, Душанбе, 2019; в конгрессе кардиологов и терапевтов стран Азии и СНГ, Душанбе, 2019; Международном симпозиуме «Проблемы инфекционной патологии», Душанбе, 2022г.; V - VII Республиканских научно-практических конференциях (2024-2026 гг), X-XVII научно-практических конференциях молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (Душанбе, 2015-2024 гг.); на заседании межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (2025 г.).

Публикации по теме диссертация. По материалам диссертации опубликовано 64 печатных работ, в том числе 15 - в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Президенте РТ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 323 страницах компьютерного текста, состоит из введения, 7 глав (обзора литературы, характеристики материала и описания методов исследования, 5 глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов), выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Материалы диссертации иллюстрированы 30 рисунками и 99 таблицами. Библиографический указатель включает 365 источников, из них отечественных и стран СНГ – 180.

Глава 1. ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА И ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

1.1. Острый коронарный синдром – нестабильное течение ишемической болезни сердца с высокой летальностью

В структуре летальности населения промышленно развитых стран ведущее место занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [28.ст4-9; 43.300, с. 434-441; 302, с. 117-171]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «ССЗ являются первыми из 10 ведущих причин смерти в мире» [362]. Согласно исследованию Global Burden of Disease, «в 2015г >400 млн человек во всем мире страдали от ССЗ и в том же 2015г от ССЗ умерли 17,7 млн человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире. Причиной смерти 7,4 млн человек была ишемическая болезнь сердца (ИБС)» [194, с. 146 - 603].

Согласно имеющимся литературным данным «максимальный уровень смертности от ИБС в Российской Федерации (РФ) относился к периоду 1995-1998гг и составлял 330 и 154 на 100 тыс. мужчин и женщин, соответственно. Причем эти значения были аналогичны показателям за 1985-1989гг». [81. с. 62-71]. «По данным Федеральной службы государственной статистики (Росстата) смертность от ССЗ за 2019 г. составила 633 случая на 100 тыс. населения, годом ранее этот показатель был 622,1 случая на 100 тыс. населения» [170. , с. 119-127]. Среди ССЗ «ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляет собой наиболее актуальную медико-социальную проблему, т.к. является широко распространенным в мире заболеванием». Согласно данным комитета статистики Американской Ассоциации Сердца (АСС), «отмечается некоторое снижение летальности от ИБС, однако сохраняется крайне высокая заболеваемость» [241, с. 2185-2191].

«Более 1,5 млн. человек в США имеют острые формы ИБС, из них около 600 000 - с первичным ИМ», [6, с. 20.44]. а в « России в 2005 году отмечено около 10 млн. человек с ИБС (на 145 млн. населения): около 4 млн. пациентов

со стабильными формами ИБС, 1,5 млн. знают, что перенесли ИМ, около 4 млн. пациентов имеют изменения ЭКГ, позволяющие заподозрить ИБС» [93, с. 47-52].

По сведениям литературы, «в экономически развитых странах в структуре смертности примерно 20% составляют сердечно-сосудистые заболевания, тогда как в развивающихся странах их доля достигает 80%; при этом половина смертельных исходов приходится на ИБС, в том числе ОКС» [195. , с. 1809-1840]. «ИБС - хроническое заболевание, протекающее с периодами обострений и стабильного течения. Несмотря на совершенствующиеся методы профилактики и лечения, данная патология характеризуется высокой летальностью» [328. с. 256]. «Одним из многочисленных вариантов ИБС является острый коронарный синдром (ОКС), объединяющий нестабильную стенокардию и инфаркт миокарда без зубца Q на ЭКГ» [177, с. 4-10]. Согласно данным статистики именно острые формы ИБС являются главный причина высокой летальности от ИБС [201, с. 774-778; 232, с. 314-316; 281, с. 1967-1975].

Термин острый коронарный синдром определен как один из периодов ИБС, обозначает период нестабильного течения или обострения заболевания [56, с. 1232; 109, с. 9-73; 117, с. 3-8; 122, с. 131-138]. В клиническую практику, термин «острый коронарный синдром» был введен в связи с тем, что вопрос о применении некоторых активных методов лечения, в частности тромболитической терапии и коронарной ангиопластики (КА), должен решаться до установления окончательного диагноза, независимо от наличия или отсутствия инфаркта миокарда (ИМ) [49, с. 14-18; 118, с.317-327].

«ОКС объединяет следующие клинические состояния: инфаркт миокарда (включая инфаркт без подъёма интервала ST и с подъёмом ST) и нестабильная стенокардия (НС)». Согласно рекомендациям Европейского кардиологического обществ [194, с. 146-603;] американской коллегии кардиологов и Ассоциации сердца (АСС/АНА) [204, с. 323-338], а также рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов [118, с. 317-323], для определения степени

риска смерти и ИМ у больных с ОКСб ST используются данные анамнеза, клинические и ЭКГ-признаки, а также определение маркеров некроза кардиомиоцитов.

Как ОКС рассматривается любая группа клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый ИМ (ОИМ) или нестабильную стенокардию (НС). При этом, ОИМ может быть как с подъемом ST (ИМП ST), так и без подъема ST (ИМБП ST); диагностирован по изменениям ферментов, по биомаркерам, по поздним ЭКГ признакам [119, с. 9-15; 183, с. 62-70; 204, с. 323-338].

«Острый коронарный синдром с подъемом ST (т. н. STEMI) - наличие боли или дискомфорта в грудной клетке со стойкими подъемами сегмента ST или впервые возникшей блокадой левой ножки пучка Гиса на ЭКГ. Стойкие подъемы сегмента ST на ЭКГ отражают наличие полной окклюзии коронарной артерии и развитие острого инфаркта миокарда (ИМП ST)» [45, с. 3-66].

Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (т. н. NSTEMI) - наличие боли в грудной клетке в сочетании с изменениями ЭКГ, свидетельствующими об острой ишемии миокарда (депрессия сегмента ST, инверсия, сглаженность, или псевдонормализация зубца Т), но без подъема сегмента ST (ИМБП ST). ИМБП ST-острый процесс ишемии миокарда достаточной тяжести и продолжительности, чтобы вызвать некроз миокарда. На начальных ЭКГ отсутствуют подъемы ST [46, с. 158; 171, с. 4-12; 201, с. 774-788; 246, с. 547-560; 283, с. 2285-3293].

Депрессия сегмента ST на ЭКГ во время приступа стенокардии чаще регистрируется у лиц пожилого и старческого возраста, имеющих большое количество сопутствующих заболеваний и множественные поражения коронарных артерий. [279, 330, с. 434-441] По данным ряда зарубежных исследователей, «депрессия сегмента ST может быть единственным электрокардиографическим проявлением трансмурального инфаркта миокарда» [322, с. 176-181]. Отдельные варианты депрессии сегмента ST могут отражать

ишемии определенных регионов миокарда, количество пораженных коронарных артерий и уровень их поражения [182, с. 68; 269, с. 21-120; 279, 333,, с. 1117-1134; 335, с. 2403-2419].

Продemonстрировано, что «рецидивирующее течение нестабильной стенокардии с депрессией сегмента ST усугубляет течение ИБС, приводя к повторным госпитализациям и преждевременной смерти пациентов. У большинства больных, у которых болезнь начинается как ИМбпST, зубцы Q не появляются и в конце концов диагностируется инфаркт миокарда без формирования патологического зубца Q (HeQ-ИМ). ИМбпST отличается от нестабильной стенокардии (НС) наличием (повышением уровней) маркеров некроза миокарда, которые при НС отсутствуют. Однако, ОКСпST также может завершиться мелкоочаговым ИМ, а при быстром восстановлении коронарного кровотока ИМ может вообще не произойти» [46. ст 158].

Необходимо отметить, что «международное исследование ОКС в странах с переходной экономикой (ISACS-TC, 2010–2015) имеет важное значение как единый регистр, объединивший данные о пациентах с ОКС из стран Центральной и Восточной Европы, включая государства Европейского Союза, что позволило сопоставить особенности диагностики и лечения, выявить региональные различия и способствовать улучшению клинических исходов» [316 ст 1945-1946].

Таким образом, «термин ИМб ST используется для "маркировки" больного на протяжении непродолжительного времени, пока не выяснится окончательно, не развился ли у него крупноочаговый ИМ или процесс ограничился возникновением не-Q-ИМ». [22,ст7-12]; Термины «острый коронарный синдром без подъёма ST», «нестабильная стенокардия с повышенным уровнем маркеров некроза миокарда» и «инфаркт миокарда без подъемов сегмента ST» означают один и тот же процесс в коронарных артериях [119, с. 9-15; 183, с. 62-70]. Согласно литературным данным: «Возникновение ОКС связано с прогрессирующим течением ишемической болезни сердца и

диктует необходимость коронарных вмешательств в связи с повышением риска повторного инфаркта миокарда, фатального инфаркта и инсульта, внезапной смерти, повышением смертности от всех причин, особенно от сердечнососудистых заболеваний» [224, с. 554-572].

Учитывая высокую распространённость ОКС и связанную с ним смертность, одним из основных задач практической кардиологии считается предотвращение рецидива кардиальных событий [33, с. 51-54; 288, с. 1469; 297, с. 1451-1461].

1.2. Этиопатогенетические аспекты острого коронарного синдрома

Непрерывному развитию сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ИБС проявлениями ОКС, способствуют факторы риска с развитием атеросклероза коронарных артерий, активации нейрогормональных систем, эффектов нейровоспаления на фоне повышения провоспалительных цитокинов, дисфункции эндотелия, коронарного тромбоза, очагов некроза или процессов гибернации в миокарде, ГЛЖ и ремоделированием миокарда. Перечисленные механизмы приводят к развитию ХСН и фатальных аритмий, приводящие к смерти больного [11, с.14-18; 21, с. 7-12; 90, 162, с. 48-54; 186, с. 141-145; 226, с. 1-79; 270, 295, с. 455-461].

Значимость атеросклероза при ОКС. По сведениям литературы, «Атеросклеротическое поражение коронарных артерий - наиболее распространённая причина ишемической болезни сердца» [70, с. 71 -75]. «На фоне ИБС нозологические формы имеют разные клинические проявления единого патофизиологического процесса, - различной степени выраженности тромбоза над надрывом атеросклеротической бляшки или эрозией эндотелия коронарной артерии, и последующих дистальных тромбоэмболий» [136, с. 67-74]. Имеются убедительные свидетельства того, что «морфологическим субстратом ОКС является сравнительно быстрое формирование

“осложненной”, “нестабильной” атеросклеротической бляшки с нарушением целостности ее фиброзной оболочки (разрывы, эрозии) и образование на месте повреждений тромба - пристеночного или окклюзирующего просвет сосуда» [122, с. 131-138].

Установлено, что «молодые, богатые липидами бляшки, имеющие тонкую оболочку, более склонны к разрыву. Разрыв бляшки зависит от ряда причин, среди которых выделяют внутренние и внешние. К внутренним относятся строение бляшки, эксцентричное расположение, богатое липидами ядро, занимающее более половины объема бляшки, тонкая соединительно-тканная оболочка с малым содержанием гладкомышечных клеток и большим количеством активных макрофагов - клеток воспаления» [264, с. 635-656]. Ко вторым следует отнести «повышенное артериальное давление, спазм артерий, деформацию бляшки во время сокращения сердца» [353, с. 367 -375].

Тромбоз представляет собой динамичный процесс и может развиваться внезапно или постепенно в течение нескольких дней. Развитие той та или иной клинической картины ОКС зависит от скорости тромбообразования, размеров тромба, калибра закупоренного сосуда [306; 236, с. 285-288; 339, с. 525-531; 243, с. 493-501]. Описывая этиопатогенетические аспекты атеросклеротического процесса и ОКС следует иметь в виду и современные представления об ОКС, согласно которым не исключается участия некоторых инфекционных агентов в индукции воспаления в сосудистой стенке и повреждении эндотелия [50, с. 87-91; 205; 206, с. 733-738; 216, с. 2515-2517; 281, с. 1967-1975; 314, с. 507-513; 332, с. 82-86; 355, с. 537-544].

Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с ОКС: клиническое значение и прогностическая роль. На основании данных литературы, «нарушение диастолической функции ЛЖ (ДДЛЖ) является ранним признаком ишемии миокарда и представляет собой нарушение процессов активного расслабления и пассивного растяжения миокарда в фазу диастолы. При остром коронарном синдроме (ОКС), особенно в его ранней

фазе, она может формироваться как за счёт ишемических нарушений энергетического обмена, так и на фоне структурных изменений, таких как микрофиброз и гипертрофия» [225, с. 2129-2200]. Установлено, что «наиболее частыми механизмами ДДЛЖ при ишемии являются снижение образования АТФ, внутриклеточная кальциевая перегрузка, а также локальное повышение жёсткости миокарда» [324, с. 277-314].

Показано, «что даже при отсутствии систолической дисфункции, признаки диастолического наполнения, выявленные с помощью доплер-эхокардиографии, могут отражать тяжесть ишемического поражения и предсказывать развитие неблагоприятных событий, включая формирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохранённой фракцией выброса». [62, с. 32-75]. Особенно это актуально для пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом, а также для лиц с низкой мышечной массой и гипоальбуминемией, у которых компенсаторные возможности ограничены [272, с. 200-207; 297, с. 2581-2691].

«Диастолическая дисфункция формирует замедленное или рестриктивное наполнение ЛЖ, сопровождающееся повышением давления в левом предсердии и легочных венах, что клинически проявляется одышкой, снижением толерантности к физической нагрузке и устойчивым застоем в малом круге кровообращения. Эти явления зачастую недооцениваются в клинической практике, особенно при нормальных значениях фракции выброса, несмотря на их достоверную связь с ухудшением прогноза» [22, с. 60; 84, с. 11-23; 100, с. 43-49; 271, с. 1005].

На основании литературных данных, «дополнительную нагрузку на миокард создают участки нарушенной локальной сократимости, особенно при наличии дискинезии или акинезии у пациентов с ОКС. Эти зоны могут способствовать асинхронии сокращений, что ещё более ухудшает как систолическую, так и диастолическую функцию желудочка» [255, с. 856-863].

«... в случаях восстановления коронарного кровотока и стабилизации клинического состояния, персистирующая ДДЛЖ остаётся важным фактором, ограничивающим регресс симптомов и способствующим прогрессированию ХСН» [307, с. 85-93]. В этой связи, высокие показатели *сердечно-сосудистых осложнений*, частота госпитализаций по поводу ХСН и смертность у больных кардиологического профиля достоверно связаны с показателями ДДЛЖ [135, с. 20-27; 271, с. 1005].

Следует подчеркнуть, что «в основе большинства случаев ХСН с сохранённой фракцией выброса (ХСНсФВ) лежит нарушение диастолической функции ЛЖ, и залогом правильной диагностики этой формы сердечной недостаточности является её тщательная оценка. Оценка диастолической функции ЛЖ и высокого давления наполнения, должны являться неотъемлемой частью рутинного ультразвукового исследования сердца у пациентов с проявлениями СН с сохранённой фракцией выброса» [100. автореф].

Согласно общепризнанным представлениям, «при отсутствии структурных изменений сердца, преобладание раннего наполнения ЛЖ ($E > A$) рассматривается как нормальная диастолическая функция; при этом DT - время замедления раннего наполнения, «маркёр скорости расслабления ЛЖ»-составляет 160-200 м/сек; индекс объёма левого предсердия («барометр» левых камер сердца) - ИОЛП (LAVI) - ниже 34 мл/м². ДДЛЖ 1 степени выявляется при $E \leq A$, то есть имеет место нарушенное расслабление ЛЖ, хотя давление наполнения ЛЖ незначительно повышено или нормальное ($E/A \leq 1$, но DT - время замедления раннего наполнения составляет более 200 м/сек); ИОЛП (LAVI) - слегка повышен (34 - 41 мл/м²)» [224, с. 40 - 71].

При наличии структурных изменений сердца (гипертрофия, дилатация ЛЖ, увеличение объёма левого предсердия), когда $E > A$ (при этом, DT менее 200 мс), выявляется 2 степень ДДЛЖ (псевдонормальный тип); однако ИОЛП (LAVI) на этом фоне высокий (42 - 47 мл/м²). ДДЛЖ 3 степени (рестриктивный тип) определяется при наличии структурных изменений

сердца, когда отношение $E/A \geq 2$, значительно сниженный DT (быстрый процесс расслабления жёсткого ЛЖ) и сопровождается выраженным увеличением индекса объёма левого предсердия - ИОЛП (LAVI) ≥ 48 мл/м². [11,- 61, с. 53-55; 224, с. 40 71].

Таким образом, при описании сердечной механики «диастолической дисфункции», описываются изменения, характеризующие ремоделирование диастолического наполнения при различных патологических процессах (ГЛЖ при АГ, поражение миокарда при ИБС, то есть, по мнению ряда авторов, диастолическую дисфункцию можно определить как «ремоделирование сердечной механики, характеризующее повышенное давление наполнения ЛЖ» [134, с. 92-95.]. Согласно современным рекомендациям: «Эхокардиографическая оценка ДДЛЖ должна быть обязательной у всех больных с ОКС не только в остром периоде, но и на этапах постгоспитального наблюдения. Включение параметров ДДЛЖ в клинические алгоритмы позволяет улучшить стратификацию риска, персонализировать терапию и своевременно идентифицировать пациентов с риском формирования ХСН» [303, с. 1321-1360].

Значимость локализации ишемии миокарда в возникновении аритмий. Первым и последним проявлением ИБС может быть внезапная смерть на фоне ОКС, поэтому крайне важна не только первичная профилактика инфаркта миокарда (ИМ) у лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но и вторичная профилактика и жизнеугрожающих состояний, в частности аритмий. Имеются данные объясняющие частое развитие нарушений ритма и проводимости у больных нестабильной стенокардией с депрессией сегмента ST [17, с. 17; 45, с. 3-66; 156, с. 61-64; 169, с. 425-430; 223; с. 0962; 225, с. 2124-2200; 286, с. 1214; 349, с. 1598-1660].

Как важная морфологическая особенность нестабильной стенокардии с депрессией сегмента ST выделены возникающие дистрофические изменения кардиомиоцитов на фоне острой и

хронической ишемии миокарда преимущественно в заднее - перегородочной области, т.е. в зоне локализации структур проводящей системы сердца. Отмечается, что «наличие морфологического субстрата аритмогенеза и нарушений проводимости обуславливает неблагоприятный прогноз больных нестабильной стенокардией с депрессией ST, особенно с такой клинической манифестацией этого синдрома, как нарушение ритма и проводимости, которые, увеличивают как относительный риск летального исхода, так и относительный риск развития острого инфаркта миокарда. Кроме того, при клинкоморфологическом исследовании установлено, что при нестабильной стенокардии с депрессией сегмента ST на ЭКГ наблюдается ряд изменений кардиомиоцитов и стромы миокарда в задне-перегородочной области левого желудочка определяющие метаболическую, энергетическую и электрическую нестабильность миокарда, которые определяют исход заболевания» [167, с. 26-32].

Установлено, что «нарушения ритма и проводимости являются наиболее частыми осложнениями острого периода ИМп ST и имеют важное прогностическое значение. Частота встречаемости внезапной сердечной смерти (ВСС) при жизнеугрожающих аритмиях (желудочковых тахикардий и фибрилляции желудочков) на догоспитальном этапе, остается высокой. В связи с тем, что основным морфологическим субстратом аритмий является ишемия миокарда (и её последствия), необходимо в кратчайшие сроки обеспечить реперфузию - неотложного выполнения полной реваскуляризации миокарда. АВ-блокады при нижнем ИМ обычно локализованы супрагиссально и протекает легче, но АВ-блокады при переднем ИМ чаще приводит к развитию обширного некроза миокарда, так как имеют обычно локализацию в пучке Гиса и ассоциированы с более высокими показателями смертности. Обширный передний ИМ обычно ассоциирован с впервые возникшей полной или неполной блокадой ножки пучка Гиса» [349, с. 1598-1560].

1.3. Ассоциированные с ОКС заболевания и синдромы

Несмотря на значительные достижения в изучении патогенетических механизмов, принципов диагностики, медикаментозного и хирургического лечения ИБС за последние десятилетия, смертность на фоне ОКС остается крайне высокой и распространенность ИБС не только не снижается, но и продолжает увеличиваться повсеместно [3, с. 36-40; 39, с. 4-9; 121, с. 2999; 157, с. 148-150; 169, с. 425-430; 227, с. 1464-1476;].

ОКС и психосоматические заболевания. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) имеют многофакторную этиологию. Доказано, что «ведущими факторами риска ССЗ являются повышенное артериальное давление, сахарный диабет, курение табака, употребление алкоголя, повышенное содержание холестерина в крови, избыточная масса тела, низкий уровень потребления фруктов и овощей, малоподвижный уровень жизни, которые определяют около 2/3 всех причин ССЗ» [4, с. 4-7].

В рамках первичной и вторичной профилактики существуют возможности модификации ряда факторов риска, направленные на предотвращение развития и/или прогрессирования, возникновение рецидивов, предотвращения инвалидности и ранней смерти, тем не менее ИБС, в частности ОКС, остаются лидерами в списке основных причин смерти. Рядом исследований подтверждается, что наличие сопутствующей патологии ухудшает течение и исходы ИБС [26, с. 24; 60, с. 32-37; 327, с. 827-835; 215, с. 1369-1378;]. Зачастую пациенты, обращающиеся за медицинской помощью, имеют не одно заболевание внутренних органов, а несколько. Это обусловлено как с увеличением числа коморбидных заболеваний с возрастом, так и высокой распространенностью и общностью патогенетических механизмов многих сердечно-сосудистых заболеваний [193; 354, с. 364-368.].

Изучение связей с ассоциированными заболеваниями и клиники нестабильной стенокардии позволило выделить следующие особенности:

- «от 2 до 6 сопутствующих заболеваний выявлено у всех пациентов с нестабильной стенокардией; частота стенокардии была выше, а физическая активность ниже у пациентов на фоне артериальной гипертонии по сравнению с пациентами без повышенного артериального давления;
- отсутствовали различия *характеристик* стенокардии в группах больных с легкой и умеренной (3-4 , с.) стадией хронической болезни почек;
- отсутствовала значимая связь *характеристик* стенокардии и показателей ЭКГ, эхокардиографии и холтеровского мониторирования со скоростью клубочковой фильтрации;
- обнаружена корреляция скорости клубочковой фильтрации со степенью физического ограничения, а так же качеством жизни больных, обусловленной стенокардией;
- отмечено, что уровень глюкозы крови не коррелирует с показателями ЭКГ и эхокардиографии, однако выявлена прямая выраженная связь гликемии с суммарной продолжительностью ишемии в течение суток;
- с длительностью ишемии за сутки была тесно связана уровень гликемии; качество жизни, обусловленное стенокардией, значимо ниже при сопутствующем сахарном диабете 2 типа;
- при проведении регрессионного анализа выявлено, что «на частоту нестабильной стенокардии влияют СКФ, уровень креатинфосфокиназы (КФК), индекс коморбидности Чарлсона, конечный систолический размер (КСР) и фракция выброса (ФВ) левого желудочка» [158, с. 47-53].

Таким образом, нестабильное течение ИБС - ОКС (НС, ИМб ST или ИМп ST), во многом, связано с наличием известных факторов риска и ассоциированных заболеваний. [96, с. 10-15; 151, с. 6-8; 152, с. 18-22; 197, с. 180-189]. Нестабильное течение ИБС повышает риск повторного нефатального ИМ, фатального инфаркта и инсульта, внезапной смерти, смертности от всех причин, особенно, сердечно-сосудистой смерти.

ОКС и нарушение питания, сопровождающее ожирением, избыточной и недостаточной массой тела. Значительная часть больных, с ОКС имеет избыточный вес или ожирение. В общей популяции ожирение является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциировано с увеличением смертности, особенно это касается центрального ожирения [9, с. 22; 131, с. 352; 239, с. 875; 240, с. 3720-3832; 265, с. 127-136; 290, с. 87-97.].

В настоящее время избыточную массу тела и ожирение имеет каждый четвертый житель нашей планеты, из них 56% — женщины и 44% — мужчины. По данным экспертов ВОЗ повсеместно отмечается рост числа пациентов с избыточной массой тела/ ожирением и предполагается двукратное увеличение их количества к 2025 году по сравнению с 2000 г. Отмечено, что «в странах Западной Европы от 10 до 20% мужчин и от 20 до 25% женщин имеют избыточную массу тела или ожирение» [276, с. 1768-1775; 306; 340, с. 1330-1343].

В некоторых регионах Восточной Европы доля полных людей достигла 35%, в России - 30% лиц трудоспособного возраста имеют ожирение (и 25% - избыточную массу тела), а в США избыточная масса тела зарегистрирована у 60% населения, а у 27% - ожирение. Согласно последним данным, уже сейчас ожирение встречается у 48% взрослого населения Германии, 30-40% - в Австралии и Англии, более 20% - в Бразилии. Только в Японии частота ожирения составляет лишь 14% [184, с. 58-67; 212, с. 1289-1367; 340, с. 1330-1343].

«Избыточная масса тела является самым распространенным фактором риска среди трудоспособного населения г. Москвы: он встречался у 31,9% пришедших на диспансеризацию» [80]. «Каждый второй пациент с факторами риска ССЗ имел индекс массы тела более 25 кг/м² и распространенность различных вариантов множественного риска сердечно-сосудистых заболеваний среди популяции была высокой. При этом ряд сочетаний факторов риска не

сопровождались повышением АД, но всегда в своем составе имели высокий ИМТ» [80. ст 25-31.]. Со временем ожирение приводит к развитию ряда хронических заболеваний, требующих обязательного лечения. Ряд нарушений структурно-функционального состояния органов при ожирении обусловлены тем, что жировая ткань - активный эндокринный орган (лептин), способный синтезировать различные биологически активные соединения белковой и небелковой природы, способные нарушить равновесие различных систем [58, с. 133-135; 68, с. 115; 89, с. 119, с. 9-15; 192, с. 107-132].

Необходимо отметить что, «расстройства пищевого поведения и повышенный ИМТ повышает риск ССЗ посредством как прямого влияния на сердце, так и непрямого влияния через АГ и дислипидемию» [34, с. 91-94]. Вне зависимости от одновременного наличия или отсутствия АГ ожирение может привести к структурно- функциональным изменениям миокарда [211, с. 100-111; 259, с. 579-588; 285].

У пациентов с ожирением нарушение метаболизма энергетических субстратов, высокое содержание неэстерифицированных жирных кислот и избыточный оксидативный стресс усугубляют патологический процесс . приводят к дисфункции эндотелия [81, с. 62-71; 219, с. 1-30]. Можно сделать заключение, что наличие сопутствующего ожирения у больных в период обострения ИБС, т.е. при ОКС, повышает риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности [259, с. 579-588; 290, с. 87-97; 324, с. 277-314; 344, с. 923-942].

Вызывают особый интерес данные, согласно которым «у пациентов с ССЗ на фоне высокого сердечно-сосудистого риска лучшая выживаемость при ожирении, чем при нормальном ИМТ и нутритивной недостаточности (потери массы тела), что послужило основанием говорить о "парадоксе ожирения"» [268, с. 2641-2644]. В связи с этим, «у больных с высоким коронарным риском пристального внимания и изучения требует нарушение нутритивного статуса, сопровождающего не только избыточной массой тела, но и снижением ИМТ»

[345, с. 137-144]. Можно предположить, что потеря массы тела больными ИБС, не означает стабилизацию атеросклеротического процесса и исчезновение периодов обострения в виде ОКС, хотя возможность изменения его частоты, проявлений и исходов – несомненна [185, с. 965-973; 296, с. 22-34; 358, с. 706-711].

Тревожно-депрессивные и когнитивные расстройства у пациентов с ОКС. Пациенты с тревожно-депрессивными расстройствами (ТДР) и при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) зачастую предъявляют жалобы на сердцебиение, повышение АД, одышку, головную боль, головокружение, которые могут указывать на их участие не только в возникновении, но и течении ССЗ. Литературные данные о влиянии тревоги и депрессии на течение острого коронарного синдрома неоднозначны. Считается установленным существенное влияние тревоги и депрессии на риск осложнений, качество жизни пациентов, трудоспособность, частоту обращений к врачам и приверженность к лечению у пациентов с ИБС [25, с. 204-213; 52, с. 1443-1446; 128, с. 784; 179, с. 1-12; 243, с. 493-501; 337]. При этом, «особенно важным можно считать оценку влияния эмоционального состояния на выраженность ангинозных болей». Показано, что «у пациентов с ИБС и высоким уровнем тревоги выше интенсивность боли при стенокардии» [326, с. 215-221]. Было установлено, что «среди пациентов с синдромом депрессии и тревоги ишемия миокарда во время нагрузки регистрировалась в 3,1 и 4,7 раза чаще» [191, с. 1713-1724].

Необходимо отметить, что «формирование неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов при тревоге обусловлено как биологическими, так и поведенческими механизмами. Биологическая составляющая обусловлена тяжестью тревожно-депрессивных расстройств, которые могут вызывать хронический стресс, провоцирующий дисфункцию вегетативной нервной системы и активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси» [272, с. 200-207]. Эти изменения сопровождаются ростом уровня катехоламинов и

кортизола, что ведёт к дисрегуляции сосудистого тонуса, нарушению функции эндотелия и повышению воспалительного ответа [272, с. 200-207; 284, с. 93-94; 314, с. 507-513].

Отмечено, что «выраженность нестабильной стенокардии (НС) существенно зависит от уровня тревоги и депрессии. Тесная взаимосвязь выраженности НС с тревогой особенно характерна для женщин» [23, с. 50]. Установлено, что «длительное воздействие стрессовых факторов может инициировать иммуновоспалительный каскад с активацией продукции провоспалительных цитокинов, метаболических нарушений (инсулинорезистентность, дислипидемия), а также способствовать ускоренному прогрессированию атеросклероза и хроническому воспалению» [210, с. 6-12].

Однако, «результаты различных исследований, посвящённых влиянию тревожных расстройств на сердечно-сосудистые исходы, остаются неоднозначными. Так, в исследовании МЕРИДИАН-РО не было выявлено статистически значимого влияния тревоги на общую смертность и частоту комбинированной конечной точки (включающей смерть от любых причин, нефатальный инсульт, ИМ и реваскуляризацию) при наблюдении в течение 36 месяцев» [146, с. 27-37].

Аналогичные данные получены в российском эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ (2011–2012 гг.), в котором «тревожные состояния не продемонстрировали связи ни с общей смертностью, ни с частотой указанных осложнений» [48, с. 252-261]. Тем не менее, крупный метаанализ, выполненный Н.Р. Karlsen и соавт. (2021), указывает на «...возможную ассоциацию тревоги не только с риском развития ИБС, но и с повышенной сердечно-сосудистой смертностью» [256]. В другом исследовании, «как причина незапланированных повторных госпитализаций в стационар пациентов после перенесенного инфаркта миокарда, были установлены депрессия и исходное качество жизни» [243, с. 493-501]. Тревожно-депрессивные расстройства (ТДР) усиливают выраженность соматической симптоматики и повышают риск повторных

сердечно-сосудистых осложнений и ухудшают прогноз [114, с. 2193-2200; 209, с. 229-236]. По данным авторов, «у пациентов с ИМ установлена ассоциация депрессии с повышением риска смертности на 60–70% в течение 18 месяцев» [276, с. 1768-1775].

Исследования последних лет показали, что тревожно-депрессивные расстройства являются независимыми предикторами неблагоприятного прогноза у больных с ИМ и ОКС [10, с. 28-34; 76, с. 240]. Установлено, что «депрессия связана с такими прогностическими факторами, как желудочковые нарушения ритма, явления сердечной недостаточности и др.» [309, с. 448-453]. Авторы утверждают, что «частота депрессии значительно выше среди пациентов с ИБС по сравнению с общей популяцией и депрессивные расстройства не только ухудшают общее самочувствие и функциональный статус, но и способствуют росту риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и летальных исходов, в связи с чем подчеркивается необходимость продолжения научных исследований, направленных на изучение механизмов взаимодействия депрессии и ИБС, а также на разработку персонализированных стратегий лечения» [276, с. 1761-1775].

При сохранении существующих демографических тенденций, по данным ВОЗ, «к 2020 г. лидирующее положение среди всех заболеваний по числу лет сокращения трудоспособной жизни, займут ИБС и депрессии» [35, с.]. Предполагается, что «развитию депрессии способствует наличие трёх основных причин: психопатологическая реакция на болезнь, прямое следствие ССЗ и побочные эффекты лечения основного заболевания (приём β -адреноблокаторов)» [64, с. 11 -16].

Установлено, что «АГ - независимый фактор риска возникновения когнитивных нарушений (КН) вне зависимости от возраста» [338, с. 373-392]. Отмечено, что «даже в подростковом возрасте высокие цифры АД способны нарушить ряд познавательных функций (математических, творческих)» [165, с.

128-134]. В целом, «депрессия и тревога при ОКС, на фоне АГ, могут усиливать развитие КН, так как установлено, что хронический стресс приводит к повышению уровня кортизола, что вызывает атрофию гиппокампа и ухудшению когнитивных функций» [266, с. 1232]. КН ассоциированы с худшими отдалёнными исходами ИБС и высокой инвалидизацией [155 с. 60-67; 185, с. 965-973].

Таким образом, своевременная диагностика и коррекция психоэмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с ОКС молодого и среднего возраста могут способствовать снижению риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и улучшить долгосрочный прогноз.

1.4. Стратификация риска летальности и развития инфаркта миокарда при ОКС

Как основная причина увеличения числа госпитализаций, «ОКС представляет собой важную проблему здравоохранения» [198, с. 1994-1009]. На основании выявления предикторов неблагоприятного прогноза осуществляется выбор стратегии лечения ОКС: консервативная или ранняя инвазивная. «Изучение характеристик исходного состояния и их значения для исхода терапии ОКС способствует выделению основных ФР такого ведения и позволяет определить пути совершенствования отбора пациентов для чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и хирургического лечения» [219, с. 1-30].

«Рисковой» профиль при остром коронарном синдроме. Проблема эффективной терапии ОКС не может считаться решенной без учета «рискового» профиля, стратификации факторов риска, определяющих индивидуальные особенности развития осложнений. «Высокая актуальность систем прогнозирования (СП) исходов ОКС объясняется тем, что они создают возможность определения эффективности консервативного лечения при сравнении с прогнозом хирургического риска и являются важнейшим инструментом выбора тактики ведения пациента» [299, с. 2949-3003].

Важность клинико-гемодинамической характеристики ОКС с момента его возникновения основывается тем, что характер течения болезни в первые часы и дни может определить отдалённый прогноз. В этой связи, «комплексную оценку прогностического значения клинико - гемодинамических и лабораторных показателей, их совместного влияния на течение ОКС и на возможности уточнения тактики ведения пациентов с ОКС можно считать актуальной научно-практической задачей» [79, с. 4-9]. Таким образом, целью прогнозирования риска развития негативных клинических исходов при ОКС является принятие правильного решения диагностических и лечебных задач.

Комплексной оценке факторов риска, влияющих на течение ОКС посвящён ряд работ [65, с. 39-41; 91, с. 25; 117, с. 3-8; 124, с. 4071]. Однако в связи с тем, что для различных категорий пациентов должны разрабатываться соответствующие, отличные друг от друга системы прогнозирования риска негативных исходов, эта проблема продолжает изучаться интенсивно [17, с. 17; 78, с. 85-95; 87, с. 177; 94, с. 143-153]. Например, при проведении стратификации лабораторных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений в постинфарктном периоде доказано, что «суточные колебания значений лабораторных показателей в острый период ИМ позволяют прогнозировать выживаемость пациентов в постинфарктном периоде, в связи с чем, для определения терапевтической тактики ведения больного рекомендуется определение концентрации показателей фильтрационной функции почек, липидного профиля и воспалительных маркёров при поступлении в стационар и через 24 часа наблюдения» [6, с. 50].

Как предикторы летальности на госпитальном и постгоспитальном этапах постинфарктного периода выделены показатели, характеризующие фильтрационную способность почек, прогностическая ценность положительного результата которой составляет более 70% при исходном клиренсе креатинина менее 50 мл/мин и концентрации креатинина более 104 мкмоль/л. К прогностическим показателям выживаемости отнесены маркёры воспаления, т.к. отмечено, что при значениях СОЭ менее 20 мм/ч через 24 наблюдения, концентрации ФНО менее 49,8 пг/мл через 24 наблюдения, исходной концентрации фибриногена менее 780 мг/дл выживает в постинфарктном периоде более 90% пациентов [20, с. 48-53; 54, с. 21-27; 82, с. 37-40].

Авторы подчёркивают что, «госпитальная выживаемость пациентов с ОИМ коррелирует с конечной суточной концентрацией общего холестерина выше 3,4 ммоль/л, что позволяет рекомендовать поддержание концентрации общего холестерина в постгоспитальном периоде не ниже указанного значения

во избежание высокого риска летального исхода в случае повторной госпитализации. Как значимые факторы риска прогрессирования сердечной недостаточности и аритмии на постгоспитальном этапе постинфарктного периода выделены наличие СД, анемии, снижение концентрации общего белка ниже 64 г/л через 24 часа наблюдения, повышение концентрации СРБ в пределах 11,2 (до 20,1) мг/л» [38, с. 287 - 289]. Установлено, что «оптимальным диапазоном концентрации глюкозы для снижения риска прогрессирования СН и летального исхода у пациентов с ОИМ и наличием СД является концентрация глюкозы в пределах от 7,5 до 8,5 ммоль/л, а у пациентов без СД 5,0-5,5 ммоль/л» [61, с. 53-55; 65, с. 39-41; 138, с. 32; 140, с. 86].

Системы стратификация риска при ОКС. С учётом независимых предикторов основных коронарных осложнений были предложены ряд систем прогнозирования исходов ОКС без стойких подъёмов сегмента ST: GRACE, TIMI, PURSUIT и др. [188, с. 231-232; 207, с. 1243-1274; 230; 292, с. 2165-2175; 351, с. 1456-1463].

По сведениям литературы «система TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction – Тромболизис при инфаркте миокарда) – оценка риска неблагоприятных событий у больных ОКСб/ST (смерти, ИМ, повторная тяжёлая ишемия) основана на следующих клинико-лабораторных и инструментальных характеристиках: возраст старше 65, наличие более 3 факторов коронарного риска, стеноз коронарной артерии на выполненной ранее КАГ, наличие смещений сегмента ST, более 2 приступов стенокардии в предшествующие 24 часа, применение аспирина в последние 7 дней, повышение уровня кардиоспецифических ферментов (сердечных маркёров). Каждый признак оценивается в 1 балл и по системе TIMI сумма баллов более 4 – оценивается как высокий риск и требует инвазивного вмешательства» [36].

Согласно данным литературы, «шкала риска PURSUIT основана на исследовании Platelet Glycoprotein IIb-IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy, 2000. Оценивает риск смерти/инфаркта

миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема ST в течение 30 дней. Эта шкала учитывает возраст (от 8 до 12 балла), мужчина (1 балл), стенокардия 3-4 ФК за 6 недель (2 балла), сердечная недостаточность (хрипы в более 1/3 части легочных полей; 2 балла) и депрессия ST на ЭКГ (1 балл). При этом: *низкий риск* – менее или равно 12 баллов (смертность <10% за 30 суток); *средний риск* – 13-14 баллов (смертность 10-19% за 30 суток); *высокий риск* – более 14 баллов (смертность более 19% за 30 суток). Данная шкала обладает ограниченной информативностью, но в конкретном случае позволяет оценить риск без дополнительных лабораторных исследований» [79, с. 4-9].

Наиболее распространённой и информативной считается шкала GRACE. «Шкала GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) позволяет оценить риск летальности и развития ИМ как на госпитальном этапе, так и в течение последующего полугодия, а также определить оптимальный способ (инвазивный или консервативный) лечения конкретного больного» [229, с. 1091. 238, с. 18].

Стратификация риска по шкале GRACE основана на: клинических характеристиках (возраст от 30 до 90 лет и более – соответственно от 0 до 100 баллов; ЧСС от 50 до более 200 уд/мин – соответственно от 0 до 46 баллов; САД от 200 и более до 80 и ниже - соответственно от 0 до 58 баллов; степень сердечной недостаточности по классификации Killip (от I до IV класса – соответственно от 0 до 59 баллов; таблица 1.1). Кроме того, шкала GRACE учитывает наличие: остановки сердца на момент поступления пациента (39 балла); девиации сегмента ST (28 балла); повышения уровня креатинина сыворотки крови (от 35,3 до более 354 ммоль/л – соответственно от 1 до 28 баллов); повышение кардиоспецифических ферментов (14 балла). Оценку риска летальности на госпитальном этапе и в течение последующего 6 месяцев при помощи шкалы GRACE, можно использовать как при ОКСб ST, так и при ОКСп ST

Таблица 1.1. - Тяжесть сердечной недостаточности и смертность в течение первых 30 дней по классификации Killip.

Класс	Клинические признаки (тяжесть сердечной недостаточности)	Смертность в течение первых 30 дней, %
I	Нет признаков сердечной недостаточности	6
II	Влажные хрипы в нижней половине легочных полей и/или выслушивающийся III тон сердца	17
III	Отёк лёгких: влажные хрипы, более чем до середины лопаток	38
IV	Кардиогенный шок: САД ≤ 90 мм рт.с. в сочетании с признаками гипоперфузии	67

Например, для высокого риска по шкале GRACE «отрезными точками» считаются: 1) в отношении смерти через 6 месяцев установлено значение 128 баллов (как при ОКСб ST, так и при ОКСп ST); 2) в отношении смерти в стационаре установлено значение: а) 140 баллов для ОКСбпST; б) 155 баллов для ОКСпST.

Согласно рекомендаций по ОКС, «ЕОК риск летальности, определяемый по шкале GRACE, используется и на госпитальном этапе и определяет летальность в течение 6 месяцев. При этом, для очень высокого риска характерны: ангинозные боли рефрактерные к лечению нитратам, острая левожелудочковая недостаточность, кардиогенный шок, угрожающие жизни аритмии» [229, с. 1091]. При очень высоком риске рекомендована экстренная инвазивная стратегия (ЧКВ) в течение первых 2 часов (таблица 1.2). Высокий риск определяется при более 140 баллов по шкале GRACE: по анамнезу – сахарный диабет, ЧВК, КШ; по клинике - рецидивирующие ангинозные боли; ЭКГ - динамика ST или зубца Т. При высоком риске рекомендована ранняя инвазивная стратегия в течение первых 24 часов.

Таблица 1.2. - Госпитальная и 6 месячная летальность в соответствии со шкалой GRACE

Категория риска	Шкала GRACE (баллы)	Внутри госпитальная летальность (%)
Низкий	<109	<1
Средний	109-140	1-3
Высокий	>140	>3
Категория риска	GRACE (баллы)	6-месячная летальность (%)
Низкий	<89	<3
Средний	89-118	3-8
Высокий	>118	>8
На основе рекомендации по ОКС ЕОК (2011 и 2017); РКО (2018).		

Средний риск оценивается при 109-140 баллов и по анамнезу - сахарный диабет, ЧВК, КИШ. При среднем риске рекомендуется отсроченная инвазивная стратегия в течение первых 72 часов. Низкий риск - менее 109 баллов по шкале GRACE, в анамнезе отсутствуют сопутствующие сахарный диабет и инвазивные коронарные вмешательства. При низком риске рекомендована плановая инвазивная стратегия в течение более 72-х часов.

Определение тактики ведения и прогноза ОКС при наличии причинно-следственных поражений других органов и систем по-прежнему остается одной из наиболее актуальных проблем кардиологии. «Целью прогнозирования риска развития негативных клинических исходов при ОКС является принятие правильного решения диагностических и лечебных задач. Хотя летальность у больных с ОКСП ST выше, чем с ОКСБП ST, однако отмечено, что через 6 месяцев выживаемость становится примерно одинаковой, а в течение последующих 4 лет частота смерти в 2 раза выше у больных перенесших ОКСБП ST» [229, с. 1091; 238, с. 2345-2385].

На основании выявления предикторов неблагоприятного прогноза осуществляется выбор стратегии лечения ОКС: консервативная или ранняя

инвазивная. «Изучение характеристик исходного состояния и их значения для эффективности консервативной терапии ОКС способствует выделению основных факторов риска такого ведения и позволяет определить пути совершенствования отбора пациентов для выбора длительности ДАТТ, ЧКВ и хирургического лечения» [230, с. 317-319].

Таким образом, проблема эффективной терапии ОКС не может считаться решенной без учета «рискового» профиля, стратификации факторов риска, определяющих индивидуальные особенности развития осложнений. Высокая актуальность систем прогнозирования (СП) исходов ОКС объясняется тем, что они создают возможность определения эффективности консервативного лечения при сравнении с прогнозом хирургического риска и являются важнейшим инструментом выбора тактики ведения пациента.

Согласованное определение и оценка конечных точек течения ИБС.

Для обеспечения согласованности определений конечных точек при наблюдении за пациентами с ишемической болезнью сердца (ИБС), острым коронарным синдромом (ОКС), после ангиопластики или аортокоронарного шунтирования, были предложены согласованные рекомендации по их обозначению и оценке [30, 214, 342]. Основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (НССС) или MACE (Major Adverse Cardiac Events) - это обобщённый термин, обозначающий совокупность серьёзных осложнений, связанных с сердечно-сосудистой системой, которые обычно используются как интегральная конечная точка (комбинированный клинический исход) в кардиологических исследованиях.

Основные компоненты (варианты включения в состав НССС или MACE):

а) *минимальный и наиболее часто используемый состав* включает смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда (повторный), инсульт (ишемический или геморрагический);

б) *расширенные составы могут включать* также: реваскуляризация (повторная ЧКВ или АКШ), госпитализация по поводу нестабильной

стенокардии, тромбоз стента, прогрессирование сердечной недостаточности, внезапная сердечная смерть.

Следует подчеркнуть что, «показатель НССС или MACE можно использовать при клинических испытаниях: используется как итоговая, интегральная конечная точка для оценки эффективности и безопасности терапии (например, антиагрегантов, статинов, реваскуляризационной тактики); при прогностической оценке: помогает стратифицировать риск пациентов (в частности, после ОКС, инфаркта миокарда); при сравнении тактики лечения: при мониторинге пациентов высокого кардиоваскулярного риска» [214, с. 2344-2351].

1.5. Острый коронарный синдром и новая коронавирусная инфекция - SARS-CoV-2; профилактический приём мелатонина

Коронавирус SARS-CoV-2 - новая коронавирусная инфекция (НКВИ), вызвавший глобальную пандемию, значительно увеличил риск кардиоваскулярных заболеваний, особенно ОКС с развитием инфаркта миокарда, представлял высокую опасность для жизни населения и в Таджикистане в 2020 – 2022 гг. [1, с. 85-92; 7, с. 560; 91, с. 25; 222, с.]. Это связано с тем, что «главную роль в прогрессировании НКВИ SARS-CoV-2 играет оксидативный стресс на фоне значительного повышения провоспалительных цитокинов, снижение антиоксидантной защиты и нарушение функции эндотелиальных клеток сосудов, приводящие к возникновению системного поражения органов, и в первую очередь дыхательной и кардиоваскулярной систем» [260, с. 305-313.].

Тревожно-депрессивные расстройства при ОКС и на фоне НКВИ.

Согласно имеющимся сведениям, «пандемия COVID-19 вызвала не только глобальный кризис физического здоровья, но и значительный рост психических расстройств. Основными проявлениями были: генерализованная тревога; симптомы депрессии; расстройства сна; когнитивное снижение;

посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР). Установлено, что у 33.6% переболевших COVID-19 выявлены психические расстройства, включая тревогу (17%) и депрессию (14%)» [346, с. 416-427].

Отмечены стойкие проявления тревожности, депрессии и когнитивных нарушений у пациентов после COVID-19, даже при лёгком течении болезни [74, с. 176-180; 303, с. 1321-1360;]. Согласно официальному отчёту ВОЗ, «распространённость тревоги и депрессии в мире увеличилась на 25% в 2020 году и особую уязвимость продемонстрировали молодёжь и женщины» [278,, с. 361-383].

Рост угроз, как физическому благополучию, так и психическому здоровью населения при пандемии НКВИ, в первую очередь связан наплывом переживаний разных вариантов эмоции «страха» (ВОЗ) [361, с. 128-132; 362, с. 17-19]. Авторы подчёркиваю, что «такая ситуация, наряду с высоким инфекционным потенциалом и уровнем смертности, особенно в условиях постоянно меняющейся тактики ведения больных COVID-19, привело к эпидемии тревоги и страха среди населения» [245, с. 733 -742]. Кроме того установлено что, «чувства социальной изоляции и одиночества, которые тесно связаны с тревожно-депрессивными расстройствами (ТДР), считаются наиболее неблагоприятными, но ожидаемыми последствиями пандемии COVID-19; их появление связано, в большей степени, влиянием карантинных мер на психологическое состояние людей. Как факторы, поддерживающие ТДР в период пандемии, отмечены потеря социальных контактов, потеря близких людей, работы, возможностей свободного передвижения и поддержки» [1, с. 85 -92].

ИБС является главной причиной инвалидизации и смертности населения развитых стран, в связи с чем, поиск новых способов профилактики заболевания и прогнозирования её прогрессирующего течения, особенно у пациентов молодого и среднего возраста, продолжается непрерывно. Последние десятилетие характеризуется тем, что у пациентов ИБС степень

тревожно-депрессивных расстройств, нейропсихических нарушений и частота применения средств, протективно влияющих на сердечно-сосудистую систему, во многом определяют траекторию предупреждения прогрессирующего течения КВЗ и развитие осложнений [19, с. 4-10; 47, с. 9-63; 63, с. 29-39; 67, с. 35-37; 85, с. 55-58; 120, с. 37-57; 140, с. 86; 174, с. 8-11;]. Эта проблема особенно актуальна на фоне пандемии COVID-19.

В период пандемии НКВИ актуальнейшей проблемой в системе здравоохранения не только Таджикистана, но и в мире, явилось отсутствие четких прогностических критериев наиболее распространенного коронарного события, часто с непредсказуемым исходом - острого коронарного синдрома (ОКС). Актуальность изучения прогностической значимости как наиболее распространенных, во многом изученных факторов, так и ТДР и нейропсихических нарушений на фоне пандемии COVID-19, - представляет особый интерес [97, с. 656-662; 188, с. 835-842; 227, с. 1464-1476; 300, с. 434-441; 345, с. 137-144;].

Когнитивная недостаточность и ОКС. Наблюдаемый повсеместно рост нарушений когнитивной функции среди населения создаёт серьёзную медико-социальную проблему. «Поиск факторов, способствующих развитию когнитивных нарушений (КН) и своевременная его диагностика с профилактикой прогрессирующего течения у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые часто выступают как причина цереброваскулярной, нередко и нейродегенеративной патологии, имеет важное научное и практическое значение» [164, с. 54-57; 166, с. 113-118;]. Имеется сообщение о более частом выявлении ОКС у пациентов с додементными КН [315, с. 569-578; 350, с. 1-8]. С риском развития КН ассоциировано, не только систолическая, но и диастолическая дисфункция миокарда [252, с. 166-177; 272, с. 200-207;]. Отмечено, что «как важный прогностический фактор неблагоприятного течения цереброваскулярной патологии рассматривается сочетание КН и тревожно-депрессивных расстройств» [252, с. 166-177].

Согласно литературным данным, «у пациентов с КВЗ на протяжении длительного периода времени персистируют последствия COVID-19 в виде стойкой когнитивной недостаточности и они в данной популяции больных более выражены» [310, с. 88-100]. Авторы подчёркивают, что «как в остром, так и в отдалённом периоде НКВИ, развитие КН сосудистого генеза у пациентов с COVID-19 представляет важную медико-социальную проблему на современном этапе» [52, с. 1443-1446].

Причиной снижения когнитивных функций вплоть до развития деменции, нередко, становятся ССЗ [150, с. 321-327; 252, с. 166-177;]. В анамнезе пациентов с додементной КН чаще выявляется ОКС. У пациентов АГ, протекающей резистентностью к лечению и неустойчивостью периодов снижения АД, к развитию КН предрасполагает как повышенный уровень АД, так и излишне низкий его уровень, связанный с избыточностью антигипертензивной терапии [10, с. 28-34; 103, с. 128; 308, с. 1131-1143; 309, с. 448-453;]. У пациентов молодого и среднего возраста значимость ассоциированных с ОКС ТДР в развитии и выраженности КН у недостаточно изучена. Поиск оптимальных подходов своевременного прогнозирования развития ОКС и выявление предикторов тяжёлого течения ИБС на фоне перенесенного COVID-19, тревожно-депрессивных расстройств и когнитивных нарушений, - выделяется как один из наиболее приоритетных направлений кардиологии и внутренней медицины.

Профилактический приём мелатонина. Поиск новых способов диагностики, лечения, профилактики ИБС и прогнозирования риска развития тяжёлых исходов, являющихся главной причиной инвалидизации и смертности населения развитых стран, до настоящего времени сохраняет свою актуальность [86; 98, с. 28]. Выявлено, что «на фоне пандемии, нередко отмечено развитие коронарного синдрома на фоне острых нарушений мозгового кровообращения» [274, с. 224-227]. Утверждено, что «одним из важнейших задач при ОКС являются определение прогноза, тактики лечения и

предупреждение возможных тяжелых осложнений, которые особо актуальны при пандемии SARS-CoV-2» [112, с. 57-63].

Влияние мелатонина на органы сердечно-сосудистой системы обусловлено его выраженной антиоксидантной активностью, способностью оказывать воздействие на сосудистый тонус, регулировать ЧСС, ингибировать агрегацию тромбоцитов [18, с. 4-9; 19, с. 4-10; 50, с. 87-91]. Являясь известным хронобиотиком, *мелатонин* играет положительную роль в сохранении здоровья и процессах старения. МТ обладает не прямой противовирусной активностью, но благодаря своим противовоспалительным, мощным антиоксидантным и иммуностимулирующим свойствам, согласно заключению китайских исследователей его можно использовать в качестве потенциального средства смягчения цитокинового шторма при НКВИ [203, с. 771; 253, с. 68-78; 322, с. 176-181].

Имеется ряд исследований, результаты которых, свидетельствуют, что «мелатонин купирует болевой синдром, ингибирует агрегацию тромбоцитов, уменьшает частоту желудочковых нарушений ритма, сокращает размеры ИМ, снижает АД и летальность» [15, с.18-22.]. В связи с большой частотой развития жизнеугрожающих осложнений (повторных ИМ, нарушений ритма, сердечной недостаточности, внезапной смерти), ассоциируемых с ОКС, как в госпитальном периоде, так и в течение первого года, после перенесенного ИМ, важное значение имеют исследования по уточнению роли факторов, имеющих прогностическую ценность в отношении течения заболевания [16, с. 44-48; 52, с. 1443-1446; 148, с. 39-44].

Многообразная роль мелатонина (МТ), в том числе протективно влияющего на кардиоваскулярную систему, особенно при НКВИ, активно изучается последние десятилетия; при этом, интенсивно обсуждается возможности применения экзогенного мелатонина при ИБС [31, с. 293-297; 208, с. 382-397; 278, с. 361-383]. «Профилактическое применение МТ больными молодого и среднего возраста с ОКС можно считать перспективным, так как

ряд полезных плейотропных эффектов МТ могут влиять на разные патогенетические звенья ИБС, что требует доказательств и дальнейшего изучения» [360, с. 123-125].

1.6. Особенности диагностики и тактика ведения пациентов с ОКС

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) имеют многофакторную этиологию. Доказано, что ведущими факторами риска являются повышенное артериальное давление, сахарный диабет, курение табака, употребление алкоголя, повышенное содержание холестерина в крови, избыточная масса тела, низкий уровень потребления фруктов и овощей, малоподвижный уровень жизни, которые определяют около 2/3 всех причин ССЗ [4, с. 4-7; 95, с. 3-7; 151, с. 6-8; 273, с. 2940;].

В рамках первичной и вторичной профилактики ИБС существуют возможности модификации ряда факторов риска, направленные на предотвращение развития или прогрессирования, возникновение рецидивов, предотвращения инвалидности и ранней смерти. «Терапия больных ОКС является передовым краем современной кардиологии не только в связи с широкой распространенностью заболевания, но и его трагической значимостью».

На догоспитальном этапе при подозрении ИМ или НС возникает необходимость незамедлительного следования определённым диагностическим и лечебным алгоритмам ещё до установления окончательного диагноза. Основные задачи, при первоначальном осмотре больного с болью в области сердца, заключаются в оценке предположительной причины боли (ишемическая, неишемическая), оценке ближайшего риска развития жизнеугрожающих состояний, оказании неотложной помощи, определении показаний и места госпитализации. Догоспитальная оценка должна быть осуществлена быстро и основывается на данных клиники, анамнеза и ЭКГ.

Как следует из источников, «риск коронарных осложнений и внезапной смерти у больных ИБС, в частности трансформация острого коронарного синдрома (ОКС) в инфаркт миокарда, главным образом, зависит от ранней диагностики и от тактики ведения больных в дебюте болезни, о чём свидетельствует большая частота летальных исходов в первые часы заболевания, которая составляет более 25% смертности больных с установленным острым инфарктом миокарда» [153, с. 52-153].

Степень вероятности ОКС. «Степень вероятности ОКС может быть расценена (в сомнительных случаях): а) как *высокая* при выявлении хотя бы одного из нижеперечисляемых признаков: жалоб и анамнестических данных (боль/дискомфорт в грудной клетке у лиц с установленной ранее стенокардией или с перенесенным ИМ), объективных данных (признаки сердечной недостаточности, нестабильные гемодинамические параметры), ЭКГ сдвиги (новые или предположительно новые смещения ($\geq 0,05$ mV) ST от изолинии, инверсия ($\geq 0,02$ mV) зубца Т); б) степень вероятности ОКС при таких же болях в грудной клетке может быть расценена как *промежуточная* при возрасте пациента более 70 лет, у мужчин или сахарном диабете в анамнезе, признаках атеросклеротического процесса и данных ЭКГ: патологические Q, изменения положения ST и Т, при невозможности документации сроков развития; в) вероятность ОКС *низкая* при отсутствии критерий промежуточной вероятности, при наличии болей при пальпации грудной клетки и следующих ЭКГ изменений: инверсия или уплощение зубцов Т, в отведениях с доминирующим зубцом R, или нормальная ЭКГ. Очень важно, что больные с сомнительным ОКС должны получать медицинскую помощь в таком же объёме, как и больные с явным ОКС: адекватное обезболивание, начальная антитромботическая терапия, лечение осложнений, быстрая и бережная госпитализация в специализированное отделение» [153, с. 52-153].

Принципы патогенетической терапии ОКС. Согласно литературы, «принципы патогенетического лечения ОКС регламентированы рядом

документов, основанных на результатах многоцентровых, рандомизированных, плацебо-контролируемых, сравнительных исследований и включающих стандарты ведения больных, протоколы, клинические рекомендации по лечению больных с ОКС без стойкого подъема сегмента ST ЭКГ, по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ» [46, с.158]. Однако, несмотря на достигнутые значительные успехи диагностики и лечения в современной кардиологии, смертность при ОКС остается высокой. Госпитальная смертность при ОКС с подъемом сегмента ST по данным Европейского регистра ACS-II (2004), составила 5,3%, а при ОКС без подъема сегмента ST - 2,5% [44, 46, 71, 97, 282]. Согласно данным независимого российского регистра ОКС РЕКОРД, госпитальная смертность больных ИМ составила 13,2%, а при ОКС без подъема ST - 2,7% [170, с. 119-127; 173, с. 23-31].

Прогноз болезни определяется сроком госпитализации больных в стационар, объёмом оказываемой помощи на догоспитальном этапе и её соответствием новым рекомендациям [141, с. 153-158; 175, с. 76; 250, с. 669-685; 293, с. 1080-1082].

При ведении больных учитывается, что «спектр клинических проявлений ОКС обусловлены одним и тем же процессом в коронарных артериях, в ходе которого происходит формирование их обструкции различной степени выраженности, вплоть до полной окклюзии» [29, с. 78-81]. Такую обструкцию создает тромбоцитарно-фибриновый тромб, который образуется на месте разрыва или только надрыва атеросклеротической бляшки, которые были подтверждены в ходе ангиографических и ангиоскопических исследований коронарных артерий. В этой связи, очевидно, что уменьшение числа неблагоприятных исходов при ОКС возможно за счет строгого следования клиническим рекомендациям по ведению больных с ОКС, касающихся прежде всего проведения своевременной реперфузии миокарда: тромболитической терапии (ТЛТ) и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), а также

адекватной антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, что определено как патогенетическое лечение ОКС [12,, с. 127-140; 54,, с. 21-27; 69,, с. 49-51; 73,, с. 91-95; 76, , с. 140;105. , с. 64-68;].

Анализ обновлённых рекомендаций по ведению больных ОКС и по вторичной профилактике ИБС свидетельствует, что направление ведения пациентов с ОКС зависит от его проявлений.

При *остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST* (патофизиологически это выраженное сужение коронарной артерии или ее полная окклюзия) существует два направления лечения 1) антиишемическая дезагрегантная и антикоагулянтная терапия; 2) инвазивный метод ведения пациентов интервенционное вмешательство) [29,, с. 78-81; 155 , с. 60-67; 200, с. 211-217; 232, с. 310-316; 236, с. 215-238; 240, с. 3720-3832; 280, с. 701-707].

При *остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST* (патофизиологически это полная окклюзия коронарной артерии тромбом) - необходима реперфузионная терапия, которую можно проводить по трём направлениям: 1) тромболитическая реперфузия; 2) интервенционное лечение, хирургическая реваскуляризация миокарда (ЧКВ, коронарное шунтирование, стентирование) [128, с. 784; 198, с. 1004-1009; 248, с. 1743-1751; 262, с. 1116-1121; 333, с. 1117-1134]. Результат лечения ОКС зависит от срока его начала. Сокращение времени реперфузии на 1 час снижает 30-дневную летальность на 17%. В случае лечения, начавшегося в первые 3 часа, от развития симптоматики, эффективность выше у тромболитической перфузии, после трех часов от начала заболевания более эффективной оказывается применение ангиопластики [101, с. 41-47; 221, с. 467-476; 347; 349, с. 1598-1660].

Проводимая терапия ОКС направлена на восстановление кровотока по коронарной артерии с полной или частичной окклюзией, реваскуляризацию миокарда, устранение ишемии и гемодинамическую разгрузку миокарда, снижение воспалительного процесса и атерогенеза. Многокомпонентная

терапия ОКС (с учётом сопутствующих заболеваний) обусловлена назначением сочетанной терапии, включающей антитромботические препараты, нитраты, β -адреноблокаторы, иАПФ, статины, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3 ПНЖК) [13, с. 248; 14, с. 456-463; 56, с. 1232; 121, с. 299].

Согласно данным литературы, «определяющим этапы развития ОКС является тромбоз, который может быть предотвращен или эффективно купирован тремя классами антитромботических фармакологических средств: антиагрегантами (антитромбоцитарными препаратами), антикоагулянтами и фибринолитическими средствами. Препараты первых двух классов предотвращают формирование и рост тромба и применяются как при ОКСп ST, так и при ОКСб ST, тогда как последние лизируют уже образовавшиеся тромбы. При наличии соответствующих показаний (подъем сегмента ST выше изолинии и если сроки диагностики синдрома не превышают 6 часов, терапию больных с ОКС надо начинать с тромболитических средств. Однако, в связи с тем, что количество подобных больных невелико (25-40%) и нередко имеются прямые противопоказания для проведения тромболиза, то рациональным считается терапия антикоагулянтами и антитромбоцитарными препаратами, в том числе как двойная антитромбоцитарная терапия - ДАТТ (ацетилсалициловая кислота – АСК в сочетании с ингибитором P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов: тикагрелор, прасугрел, клопидогрель)» [69, с. 49-51; 212].

Антитромботическая терапия ОКС. Установлено, что «Антитромботическая терапия (тромболитики, антикоагулянты и антиагреганты) составляет основу патогенетической терапии ОКС. Они имеют высокую эффективность и синергизм фармакологического действия на свертывающую и противосвертывающую системы. Однако при сочетанном назначении этих препаратов необходимо соблюдать индивидуальный подход для конкретного больного и проводить оценку рисков тромбоза и рисков кровотечения» [212, с. 1289-1367].

Тромболитическая терапия (ТЛТ) показана при ОКС с подъемом ST или появившейся полной блокадой левой ножки пучка Гиса на ЭКГ. При медикаментозном разрушении тромба более безопасными являются специфичные фибринолитики, вызывающие активацию плазминогена в тромбе и слабее влияющие на активность циркулирующего плазминогена. Существует линейная зависимость между временем начала ТЛТ и смертностью, поэтому необходимо ее проводить в первые 30 - 60 минут от начала клинической симптоматики, с учётом противопоказаний к ее проведению [22, с. 60; 45, с. 3-66; 56, с.1232; 216, с. 2505-2517].

Фибринолитическая терапия (ФЛТ) традиционно используется для реперфузии миокарда у пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (STEMI), особенно в условиях ограниченного доступа к первичному ЧКВ. За последние 15 лет подходы к применению ФЛТ значительно эволюционировали: 1) в 2010–2015 гг. ЧКВ рассматривалось как "золотой стандарт", а ФЛТ — альтернатива; 2) в 2015–2020 гг. все чаще использовалась фармакоинвазивная стратегия (эффективная комбинация ФЛТ с последующим ЧКВ через 3–24 час; 3) в 2020–2025 гг. – «консенсус и стандартизация»: в рекомендациях ESC 2020 и 2023 гг рассматривались четкие временные рамки и алгоритмы, подтверждена эффективность ФЛТ - при невозможности ЧКВ в течение 120 минут от первого медицинского контакта и повсеместно внедрялась фармакоинвазивная стратегия как часть стандартизированной помощи в связи с повышением доступности фибринолитиков нового поколения (тенектеплаза, ретеплаза) [11, с. 46, с.158; 119, с. 9-15; 177, с. 4-10].

Важно отметить, что «при оценке эффективности ТЛТ следует учитывать, в первую очередь клинические признаки: исчезновение ангинозной боли, динамика ЭКГ (снижение сегмента ST на ЭКГ на 50% и более), реперфузионные нарушения ритма и проводимости, ранний пик концентрации маркеров повреждения миокарда в крови» [173, с. 23-31].

Антиагрегантная (антитромбоцитарная терапия). Больным с ОКС независимо от проведения реперфузионной терапии (за исключением срочного коронарного шунтирования) показана двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) препаратами с различным механизмом действия — ацетилсалициловой кислотой (АСК) в сочетании с ингибитором P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (тикагрелор, прасугрел, клопидогрель). В настоящее время двойная антитромботическая терапия (ДАТТ) — внедряется повсеместно и рекомендуется как стандартное лечение острого коронарного синдрома (ОКС). В последних рекомендациях уточнялись сроки терапии, выбор препаратов и индивидуальный подход. ДАТТ считается проверенный временем эффективный способ лечения острого коронарного синдрома [129, с. 357; 131, с. 352; 172, с. 16-24; 178, с. 46-54; 351, с. 1456-1463;].

ДАТТ назначается с целью предотвращения ишемических неблагоприятных событий, связанных с внутикоронарным тромбозом, развитие которых значительно учащается после уже развившегося тромбоза в коронарной артерии (например, острый ИМ или нестабильная стенокардия) и после коронарного стентирования. В таких случаях в лечении очень важно соблюдение баланса между пользой ДАТТ и осложнениями лечения. Вовремя начатое лечение, правильное сочетание препаратов и выбор оптимальной длительности ДАТТ обеспечивают её пользу. Следует учитывать и о важности минимизации геморрагических осложнений [174, с. 8-11; 178, с. 46-54; 351, с. 1456-1463].

Следует подчеркнуть, что «при проведении ДАТТ рекомендовано применение шкалы PRECISE-DAPT, которая приведена в Рекомендации Европейского кардиологического общества по ДАТТ (2017)» [351, с. 1456-1463]. Антиагреганты назначаются в соответствии с клиническими показаниями в дозах, эффективность и безопасность которых документирована в крупных контролируемых клинических испытаниях. Нагрузочная доза клопидогреля составляет 300 мг, а при планирующемся ЧКВ может быть

увеличена до 600 мг. Поддерживающая доза клопидогреля составляет 75 мг в сутки до 4 недель, а в случае ЧКВ со стентированием — до года. Однако, несмотря на высокую эффективность ДАТТ в целом, это не исключает возможность рецидива ИМ (в том числе за счет тромбоза стента) у некоторых больных.

Антикоагулянтная терапия. «При ОКС применяют в первую очередь антикоагулянты прямого действия: нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярные гепарины (НМГ). Гепарин блокирует все факторы свертывания крови, имеет выраженную антитромбиновую активность, препятствует образованию тромбина, обладает антиагрегантным эффектом, повышает фибринолитические свойства крови» [339, с. 525-531.]. НФГ применяют как сопровождение ТЛТ (если она показана) внутривенно в течение 48 часов при высоком риске артериальных и венозных тромбозов, тромбоэмболических осложнениях [45, с. 3-60; 46, с. 158; 217, с. 880-913]. Подбор дозы НФГ для больного осуществляется индивидуально, учитывая значения активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), которые должны превышать референтные значения, определяемые лабораторией конкретного лечебного учреждения, в 1,5-2 раза с частым его контролем: через 3, 6, 12 и 24 часа после начала терапии. НМГ назначают при длительности ИМ до 8 суток. Доза препарата зависит от массы тела больного и клиренса креатинина у пациента [46, с. 158; 216, с. 2505-2517; 226, с. 1-78]. Стоит отметить, что «при лечении фондапаринуксом не требуется проведения регулярного коагулологического контроля, так как он избирательно блокирует активированный X-фактор свертывания крови, предотвращая образование тромбина» [45, с.3 -66].

На этапе вторичной медикаментозной профилактики ИБС необходимо учитывать наличие факторов риска и подключить препараты с доказанной эффективностью в профилактике повторных ИМ: антитромботические препараты (снижают риск развития ИМ на 30%), бета-адреноблокаторы

(снижают смертность на 23%), ингибиторы АПФ, статины (снижают смертность от ИБС на 42%), омега- 3 полиненасыщенные жирные кислоты (снижает смертность от ССЗ – на 30%, риск внезапной смерти – на 45%) [171 , с. 4-12; 178, с.46-54; 292, с. 2165-2175].

Согласно имеющимся данным, «важным направлением улучшения прогноза при ОКС считается разработка индивидуализированного подхода к применению лекарственных средств (ЛС) с целью повышения эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии. Проблемы фармакотерапии ОКС обусловлены сочетанным назначением ряда лекарственных препаратов, множественностью их фармакологических эффектов, что требует обязательного контроля эффективности и безопасности проводимой терапии» [72, с. 32].

Антиишемическая и гемодинамическая терапия (разгрузка сердца). Боль при ОКС — признак ишемии миокарда, а также фактор, усиливающий гиперактивацию симпатической нервной системы, что повышает потребность миокарда в кислороде. В арсенале следующие антиангинальные, и снижающие нагрузку на миокард, препараты: нитраты, морфин, фентанил.

Как сообщается в источниках «нитраты применяемые при ОКС, уменьшают ишемию миокарда за счет своего превращения в оксид азота (NO), который по химической структуре аналогичен эндогенному эндотелиальному релаксирующему фактору. Под действием NO возникает дилатация крупных артериальных сосудов, вен, снижается синтез эндотелиоцитами молекул адгезии, индукторов агрегации тромбоцитов, селектина-3, моноцитарного хемотаксического белка, тромбксана A₂ и к дополнительным свойствам нитратов относятся антиагрегационный и незначительный фибринолитические эффекты» [76, с. 240].

Антиангинальное действие нитратов связано со снижением преднагрузки и постнагрузки на сердце, что сопровождается уменьшением диастолического наполнения ЛЖ, что приводит к уменьшению потребности миокарда в

кислороде. Кроме того, под действием этой группы препаратов снижается диастолическое напряжение миокарда и давление в системе коронарных вен, происходит увеличение коллатерального кровотока. Нитраты расширяют крупные субэпикардальные артерии, перераспределяют кровоток по мелким субэндокардиальным артериям и усиливают перфузию ишемизированных участков миокарда [55, с. 22; 77, с. 55-62; 144]. Возможно «назначение разных форм нитратов, однако при ОКС необходимо как можно скорее наладить в / в инфузию, учитывая возможность подбора индивидуальной адекватной дозировки препарата. Критерием адекватности установленной дозы является снижение систолического АД у нормотоников на 10 – 15 %, а у лиц с гипертензией — на 25 – 30 % (но не ниже 100 мм рт. , с.)» [44, с. 85-88.]. Однако польза от назначения нитратов всем больным *ИМ не доказана*. В крупных исследованиях ISSI-3 и ISIS-4 не показано положительное влияние на прогноз терапии нитратами как в виде внутривенной инфузии, так и перорально у больных с ИМ [234, с. 2758-2768; 249, с.1243-1253].

Авторы утверждают, что «противопоказанием к назначению нитратов является выраженная гипотония – систолическое АД<90 мм. рт. ст. При появлении головной боли назначают анальгетики и кофеинсодержащие препараты. Для профилактики толерантности к нитратам их назначают прерывисто: промежуток времени между последним приемом препарата и первым приемом на следующий день должен быть не менее 12 ч (оптимально 16 ч)» [45, с. 3-66].

Показано, что «при неэффективности нитратов – как анальгетик применяется морфин, эффектами, которого является анальгезия и вазодилатация, приводящие к снижению пред- и постнагрузки. Следует рассмотреть внутривенное введение морфина пациентам с выраженной болью и/или тревогой, не купируемые нитратами» [229, с. 1091]. Следует отметить, что «ограничением для назначения морфина можно считать следующие его эффекты: снижение всасывания пероральных антиагрегантов (особенно

тикагрелора и клопидогрела) с задержкой начала действия и возможность АГ и угнетение дыхания» [224, с. 554-572].

Бета-адреноблокаторы. Бета-адреноблокаторы уменьшают потребность миокарда в кислороде за счет снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД), отрицательного инотропного эффекта. Кроме того, они улучшают перфузию субэндокардиальных отделов миокарда, снижают кардиотоксическое действие катехоламинов и обладают антиаритмическим действием [5, с. 24; 8, с. 20; 138, с. 32]. В результате эффективной терапии ЧСС должна достигать 55 – 60 в минуту, однако систолическое АД при этом не должно снижаться ниже 100 мм рт. ст. [45, 46, 144].

Блокаторы медленных кальциевых каналов. Назначение короткодействующих нифедипинов при ИМ приводит к значительному ухудшению прогноза заболевания. Верапамил и дилтиазем могут быть рекомендованы при наличии противопоказаний к β -адреноблокаторам, при отсутствии проявлений сердечной недостаточности [36 119, с. 9-15].

Ингибиторы АПФ. ИАПФ назначают всем больным ИМ с первых суток заболевания при отсутствии гипотензии, учитывая раннее начало постинфарктного ремоделирования сердца, значительную роль в котором играет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Изучение влияния иАПФ на долгосрочный прогноз у больных, перенесших ИМ, показали снижение риска смерти на 26 %, реинфарктов — на 20 %, повторных госпитализаций в связи с развитием сердечной недостаточности — на 27 % [56, с. 1232; 111, с. 4-9]. «Уменьшая образование ангиотензина II в сердце, иАПФ препятствуют прогрессированию дилатации ЛЖ и вызывают обратное развитие гипертрофии миокарда. ИАПФ увеличивают объемную скорость кровотока в коронарных артериях и снижают напряжение стенок желудочков» [111, с. 4-9].

Антиатерогенная терапия. У больных, госпитализированных по поводу ОКС, липиды крови должны быть определены непосредственно при

поступлении. Уровень липидов, определенный в первые сутки болезни, с достаточной точностью отражает базальный липидный спектр пациента [43, с. 66-74; 87, с. 177]. Больным с нестабильностью атеросклеротических бляшек (АБ), НС, ИМ независимо от исходного уровня липидов показано назначение статинов.

Статины являются ингибиторами ключевого фермента синтеза холестерина (3-гидрокси3-метилглутарил-КоА редуктазы) и наряду с гиполипидемическим действием обладают плеiotропными эффектами: улучшают функцию эндотелия, уменьшают воспалительные реакции, подавляют агрегацию тромбоцитов и пролиферативную активность гладкомышечных клеток. Они стабилизируют покрышку АБ, предотвращая риск ее разрыва с последующим тромбозом. В 0,1 – 3 % случаев при приеме статинов может появиться миалгия и миопатия.

Современные руководства (ESC 2020, ACC/AHA 2021) при нестабильности АБ рекомендуют: немедленное назначение высокоинтенсивной терапии статинами при поступлении пациента с ОКС, вне зависимости от исходного уровня холестерина (предпочтительно использовать: аторвастатин 40–80 мг/сут, розувастатин 20–40 мг/сут). При их недостаточной эффективности — добавление эзетимиба, затем — ингибитора PCSK9 (эволокумаб/алирокумаб). Развитие миопатии у больных на фоне приема статинов требует прекращения терапии статином, учитывая опасность развития рабдомиолиза (распада поперечнополосатой мышечной ткани). Статины более эффективны, если назначаются в раннем периоде заболевания. Повышение уровня печеночных ферментов у больных, принимающих статины, наблюдается в 1 – 5 % случаев [133, с. 56-64; 224, с. 554-572; 239, с. 8-73].

Таким образом, лечение больных с ОКС предусматривает одновременное назначение нескольких групп ЛС, имеющих различный спектр фармакологического действия: антитромботическое (сильное — тромболитики, антикоагулянты, антитромбоцитарные (антиагреганты), слабое — иАПФ,

статины); антиишемическое и гемодинамическое (нитраты, β -адреноблокаторы, иАПФ, АРА), а также противовоспалительное и антиатерогенное (сильное — статины, омега-3 ПНЖК, слабое — иАПФ, антикоагулянты, антиагреганты, некоторые β -адреноблокаторы) [32, с. 135-137; 104, с. 187; 111, с. 4-9; 205; с. 240, с. 3720-3832; 312, с. 640-644; 355, с. 537-544].

Индивидуализированный подход к лечению ОКС дает возможность улучшить качество лечения пациентов и снизить риск нежелательных побочных реакций. При назначении лекарственных средств пациентам с ОКС в каждом конкретном случае необходимо учитывать: механизм действия и фармакокинетические свойства ЛС, характер их взаимодействия, фармакогенетические особенности, клинические данные, в том числе исходное состояние пациента, его ответ на начатое лечение, тяжесть состояния, наличие осложнений и сопутствующей патологии, а также результаты лабораторных и инструментальных исследований.

Эндоваскулярные вмешательства при ОКС и хирургическое лечение.

Следует отметить, что несмотря на достижения в области первичной и вторичной профилактики, фармакотерапии ИБС, в настоящее время все шире применяются эндоваскулярные вмешательства и хирургическое лечение. ЧКВ применяется чаще, что обусловлено высокой эффективностью, безопасностью, меньшей стоимостью по сравнению с коронарным шунтированием (КШ) [201, 774-788; 202, с. 2557-2567; 244, с. 1460-1467; 256, с. 330, с. 385-381]. При этом, несмотря на эффективно выполненную реваскуляризацию миокарда, возможны рецидивы или сохранение стенокардии и/или безболевого ишемии миокарда после вмешательства [203, с. 771; 304, с. 601-615].

Риск осложнений (летальность, повторный ИМ, инсульт) был намного ниже при выполнении ЧКВ, как в при краткосрочном, так и при многолетнем наблюдении. Преимущество первичного ЧКВ (пЧКВ) показано для всех категорий больных, включая пожилых, больных с сахарным диабетом и т.д. По данным мета-анализа 23 исследований пЧКВ превосходила ТЛТ по влиянию на

риск ишемических осложнений. При проведении пЧКВ намного ниже риск геморрагических осложнений, особенно, геморрагического инсульта [12, с. 127-140; 258, с. 13].

Установлено, что «при ОКСп ST проведение пЧКВ безусловно показано в первые 12 ч после начала приступа при подтверждении на ЭКГ признаков острой ишемии. В последнее время показания для экстренной ЧКВ расширились и даже при отсутствии элеваций сегмента ST на ЭКГ у больных с продолжающимися или рецидивирующими симптомами ишемии и другими тяжелыми проявлениями. Это: гемодинамическая нестабильность или кардиогенный шок, жизнеугрожающая аритмия или остановка сердца, механические осложнения ИМ, повторные динамические изменения сегмента ST или зубца Т, особенно рецидивирующая элевация сегмента ST» [202, с. 2557-2567].

В одном относительно небольшом исследовании показано, что «у асимптомных больных с ОКСп ST проведение пЧКВ в более поздние сроки (12 до 48 ч), приводит к улучшению выживаемости» [358]. Эти данные нашли отражения в рекомендациях. «В многоцентровом рандомизированном исследовании “The Occluded Artery Trial” сравнивали стентирование инфаркт-связанной артерии с 3 по 28 сутки ИМ и оптимальную медикаментозную терапию» [257, с. 920-925]. При неосложненном течении ИМ открытие окклюзированной инфаркт-связанной артерии после 48 ч от начала болезни не показано.

Таким образом, «тромболитическая терапия показана больным с болевым синдромом или дискомфортом в грудной клетке продолжительностью более 20 мин, не купируемым после приёма нитратов или в покое, при давности менее 12 ч и наличии на ЭКГ одного из ниже перечисленных признаков: вновь возникший стойкий подъемы ST в точке J в двух смежных отведениях $\geq 0,1$ мВ во всех отведениях, кроме V2-V3, где подъем ST должен быть $\geq 0,2$ мВ у мужчин ≥ 40 лет и $0,25$ мВ у мужчин < 40 лет, или $\geq 0,15$ мВ у женщин; остро

возникшая блокада ЛНПГ (или предположительно остро возникшая), затрудняющая анализ сегмента ST; депрессия сегмента ST в передних прекардиальных отведениях в сочетании в высоким зубцом R и подъемом сегмента ST в дополнительных прекардиальных отведениях V7–V9; короткая успешная реанимация не является противопоказанием к ТЛТ. При долгой или травматичной, но успешной реанимации риск геморрагических осложнений повышается и тромболизис относительно противопоказан» [257, с. 920-925].

Противопоказания к тромболитической терапии. *Абсолютные:* геморрагический инсульт или инсульт неизвестного происхождения любой давности ; ишемический инсульт в предыдущие 6 мес. ; травма или опухоли головного мозга, артериовенозная мальформация; большая травма/операция/травма головы в течение предыдущего месяца; желудочно-кишечное кровотечение в течение предыдущего месяца; периодические кровотечения (исключая месячные) ; диссекция аорты; некомпенсируемые пункции в течение последних 24 ч (биопсия печени, люмбарная пункция) .

Относительные: транзиторная ишемическая атака (ТИА) в течение предыдущих 6 месяцев; оральная антикоагулянтная терапия; беременность или 1 неделя после родов; резистентная гипертония (САД ≥ 180 мм рт, с. и/или ДАД > 110 мм рт, с.); тяжелое заболевание печени; инфекционный эндокардит; обострение язвенной болезни; продолжительная, травматичная реанимация.

Рекомендации по ведению пациентов с ОКС: немедленный перевод в ЧКВ-центр показан всем больным после проведения ТЛТ; спасительное ЧКВ показано незамедлительно после неудачной ТЛТ (снижение сегмента ST $< 50\%$ в течение 60-90 мин) или в любой момент при появлении признаков гемодинамической или электрической нестабильности, или при усилении ишемии; ангиография и ЧКВ инфаркт-связанной артерии (если показано) рекомендуется между 2 и 24 ч после успешной ТЛТ; экстренная ангиография и ЧКВ (если необходимо) показаны в случае повторного появления симптомов ишемии или признаков повторной окклюзии артерии после первичной

успешной ТЛТ; фармако-инвазивную стратегию можно рассматривать в качестве альтернативы пЧКВ в первые 3ч от начала симптомов, при невозможности выполнения ЧКВ в течение 60 мин, при условии низкого риска кровотечений. Фармакоинвазивный подход, предполагающий догоспитальную ТЛТ с последующей быстрой госпитализацией в инвазивный центр для проведения ЧКВ представлялся оптимальным способом реперфузионной терапии, позволяющим в ранние сроки восстановить коронарный кровоток.

Наиболее крупное исследование по изучению эффективности рутинной ТЛТ перед ЧКВ – ASSENT-4 [314, с. 507-513]. Больных включали в исследование в первые 6 ч от начала ИМ, всем проводили пЧКВ и рандомизировали на введение тенектеплазы или плацебо перед процедурой ЧКВ. В группе тенектеплазы была значительно выше летальность, риск реинфаркта и, ожидаемо, выше частота геморрагического инсульта (1,8% и 0%). Результаты мета-анализа 6 исследований, включая ASSENT-4, подтвердили эти результаты [257, с. 920-925]. Эти данные стали основой современных рекомендаций, которые не поддерживают рутинную ТЛТ перед ЧКВ, если задержка ЧКВ не превышает 120 мин. Метаанализ 6 исследований показал, что «проведении экстренного ЧКВ при неэффективном тромболизисе, снижает частоту тяжелой сердечной недостаточности и реинфарктов» [358, с. 706-711; 233, с. 247-250]. Таким образом, при отсутствии признаков коронарной реперфузии к 60-90 мин от начала ТЛТ, показана экстренное ЧКВ [191, с. 1713-1724; 258, с. 13].

Таким образом, ОКС являются следствием острой обструкции коронарной артерии. Последствия можно ранжировать от нестабильной стенокардии до ИМ без элевации сегмента ST, ИМ с элевацией сегмента ST и внезапной коронарной смерти. Симптоматика данных состояний во многом схожа и включает дискомфорт в грудной клетке, сопровождающийся одышкой и без нее, тошноту и потливость. Диагноз ставится на основании ЭКГ и кардиоспецифических биомаркеров.

Лечение включает в себя антитромбоцитарные препараты, в том числе, в составе ДАТТ (аспирин и ингибиторы P2V12 тромбоцитов), антикоагулянты, нитраты, бета-блокаторы и в случае ИМпST реперфузионное лечение с помощью фибринолитических препаратов, ЧКВ или операции АКШ. При нестабильной стенокардии и ИМб ST проведение ангиографии в течение 24-48 часов после госпитализации, позволяет выявить поражения коронарных сосудов, требующие чрескожного коронарного вмешательства или аортокоронарного шунтирования; фибринолиз при НС не показан. При ИМ с подъемом сегмента ST рекомендуется выполнить экстренное ЧКВ, если отрезок времени от поступления в госпиталь до раздувания баллона в коронарной артерии <90 мин; если нет такой возможности, то необходимо выполнить фибринолиз. В большинстве случаев, если нет противопоказаний, после выздоровления начинают или продолжают ДАТТ (прием аспирина и других антитромбоцитарных средств), бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и статинов.

Основные принципы ведения пациентов с ОКС на фоне тревожно-депрессивных и когнитивных расстройств. Как один из эффективных препаратов в терапии тревожных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно после перенесенной ОКС, определён тофизолам эффективность и безопасность которого подтверждены в многочисленных исследованиях [107, с. 4-11; 108, с. 34-40; 166, с. 113-118].

Согласно литературы, «для лечения депрессии, согласно международным рекомендациям селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) считаются препаратами первой линии» [192, с. 107-132]. Исходя из литературных данных, «СИОЗС часто предпочтительнее у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе с ОКС. Несмотря на обширный арсенал антидепрессантов, в клинической практике представители других клинко - фармакологических групп применяются реже или почти не используются. СИОЗС имеют относительно безопасный профиль, низкий риск

кардиотоксичности, отсутствие выраженных антихолинэргических эффектов и редко вызывают ортостатическую гипотензию» [41, с. 66-74].

Кроме того, «наиболее значимыми для практики особенностями различных представителей СИОЗС являются длительность их действия и быстрота достижения терапевтической дозы. Вероятность нежелательного фармакокинетического взаимодействия СИОЗС с другими лекарственными средствами убывает в ряду: «циталопрам и сертралин – эсциталопрам – пароксетин – флуоксетин – флувоксамин», что определяется их различной способностью влиять на энзимы системы цитохрома P450. В клинической дозе СИОЗС действуют не только на транспорт серотонина, но и метаболизируются ферментами печени — системой цитохрома P450 (CYP450). Влияние СИОЗС на CYP450 определяет: скорость разрушения самого препарата (уровень препарата в плазме), лекарственные взаимодействия и его клинический эффект, так как сила ингибирования обратного захвата серотонина зависит от концентрации препарата в ЦНС» [295, с. 455-461]. Но в целом, эффективность антидепрессантов ограничена.

Возможность применения противовоспалительных препаратов в качестве вспомогательной терапии тревожно-депрессивных расстройств при ОКС, направленная на усиление эффекта стандартных антидепрессантов и улучшение клинических исходов ОКС, особенно при пандемии, связана с растущим объёмом данных, свидетельствующих о роли нейровоспаления в патогенезе тревожно-депрессивных расстройств при ОКС [81, с. 62-71; 295, с. 455-461].

Хронический стресс вызывая стойкую активацию церебро-эндокринных структур (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему) повышает уровни кортизола и катехоламинов, вследствие чего снижается их регуляторное влияние на иммунные клетки, то есть развивается резистентность иммунных клеток к их влиянию. Это приводит к повышенной продукции провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α , С-реактивного белка) и

хроническому системному воспалительному процессу низкой интенсивности, который ассоциируется с развитием эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности, атеросклероза и повышением СС осложнений.

В этой связи, «в качества ингибиторов провоспалительных цитокинов, рассматриваются малые дозы аспирина, а также препараты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот» [295, с. 455-461].

При этом важны патогенетические персонализированные подходы — контроль сосудистых факторов (артериальной гипертензии, ИБС, метаболических нарушений) с сочетанием немедикаментозной и медикаментозной кардиореабилитации и нейрореабилитации для замедления прогрессирования заболевания, особенно когнитивных нарушений [81, с. 62-71; 165, с. 128-134; 308, с. 1131-1147].

Глава 2. Характеристика обследованных лиц и методы исследования

2.1. Дизайн исследования. Периоды и этапы; характеристика обследованных лиц

Для обоснования дизайна исследования проведён анализ литературы с середины 1990-х годов, чтобы проследить эволюцию представлений о факторах и условиях, способствующих дестабилизации ИБС, развитию и неблагоприятному течению ОКС, сопоставить фундаментальные положения с современными данными, включая материалы периода пандемии COVID-19 и результаты исследований мелатонина.

Исследование проведено на клинических базах кафедр внутренних болезней № 2 и пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»: в приёмных отделениях с БИТ и кардиологических отделениях ГМЦ №1 им. К. Ахмедова и ГМЦ № 2 им. академика К.Т. Таджиева г. Душанбе. При наличии показаний пациентов направляли в специализированные центры для проведения инвазивных вмешательств с сохранением последующего наблюдения.

Дизайн исследования. Тип исследования многоцентровое, проспективное когортное, аналитическое клиническое исследование, с пролонгированным последующим наблюдением для оценки отдалённых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (HCCS или MACE — Major Adverse Cardiac Events). Формирование групп пациентов носило нерандомизированный характер и осуществлялось по факту наличия клинико-демографических признаков: возраст, пол, форма ОКС, перенесённого COVID-19, а также профилактического приёма мелатонина (в соответствии с действующими рекомендациями периода пандемии). Все пациенты получали комплексное лечение в соответствии с национальными и международными стандартами (клинические рекомендации Европейского общества кардиологов, Российского кардиологического общества, а также протоколы диагностики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы Республики Таджикистан). Таким

образом, исследование сочетало элементы наблюдательного и клинического подхода: пациенты находились под проспективным наблюдением и одновременно получали терапию в рамках стандартной клинической практики.

Периоды и этапы исследования. Характеристика обследованных лиц.

Исходно исследование было направлено на оценку влияния временного фактора с интервалом 10 лет. Не предусмотренная дизайном пандемия COVID-19 разделила II период на допандемический и пандемический этапы, создав условия естественного эксперимента для сравнения течения ОКС и оценки влияния мелатонина, который изучался на кафедре уже в течение четырёх лет и имел допандемическую базу наблюдений. С учётом этого во II периоде сравнивали клиническое течение ОКС у пациентов с COVID-19 в анамнезе и без него, а также при профилактическом приёме мелатонина и без него.

Для выявления временных изменений проведено сравнение двух периодов с интервалом 10 лет: I период с 2009 по 2012 гг., II — 2019–2022 гг. Однако во II периоде отдельно выделены допандемический этап (как II допандемический период) с января 2019 г. по апрель 2020 г. (16 мес.) и пандемический этап (как II пандемический период) с мая 2020 г. по июль 2021 г. (15 мес.), сравнение которых позволило оценить влияние пандемии COVID-19 как фактора, приближающего условия исследования к естественному эксперименту. Каждый период состоит из 3 этапов: 1) лечебно-диагностический этап на уровне приёмного отделения с БИТ – наблюдение, диагностика и ведение пациентов поступивших с ОКС (оценка соматического состояния, анамнеза, анализ ранее проведённых исследований, наблюдение и неотложная терапия); 2) стационарный этап (проспективный) – наблюдение, анализ данных специальных методов исследования и лечение пациентов с ОКС согласно утверждённых рекомендаций; 3) постгоспитальный этап - после выписки из стационара изучение отдалённых (12 месяцев) неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) и летальности. Объём обследованных пациентов по периодам и этапам исследования обобщены и представлены в таблице 1.

Таблица 1.- Общий дизайн исследования пациентов.

Период	Этап	Контингент	n	Основное направление анализа
I период, 2009–2012 гг.	БИТ приёмного отделения, лечебно-диагностический	Все возрасты, высокая вероятность ИМ/ОКС	1357 → 1352	Структура, течение ОКС, осложнения ранние, летальность, маршрутизация
I период, 2009–2012 гг.	Стационарный	Молодой и средний возраст (МСВ) с ИМ или НС	182	Клинико-анамнестическая, лабораторно-метаболическая, инструментальная, нейропсихическая оценка
I период, 2009–2012 гг.	Постгоспитальный	МСВ после выписки	178	12-месячные НССС/MACE
II период, ДПЭ	БИТ приёмного отделения, лечебно-диагностический	МСВ с ОКС	415 → 410	Сравнение с I периодом; оценка 10-летних временных сдвигов
II период, ДПЭ	Стационарный	МСВ с ИМ или НС	161	Углублённая оценка, анализ предикторов неблагоприятных исходов
II период, ДПЭ	Постгоспитальный	МСВ после выписки	158	12-месячные НССС/MACE
II период, ПЭ	БИТ приёмного отделения, лечебно-диагностический	МСВ с ОКС	196 → 188	Течение ОКС при пандемии COVID-19
II период, ПЭ	Стационарный	МСВ с ИМ или НС	60	Сравнение с ДПЭ; клинико-гемодинамическая, метаболическая и нейропсихическая оценка
II период, ПЭ	Постгоспитальный	МСВ после выписки	55	12-месячные НССС/MACE
Дополнительный анализ II периода*	Постгоспитальный	МСВ с ОКС	221*	Оценка влияния перенесённой COVID-19-инфекции и приёма мелатонина

Примечание: n - количество обследованных; БИТ - блок интенсивной терапии; МСВ - молодой и средний возраст; ДПЭ — допандемический этап II периода; ПЭ - пандемический этап II периода; ЛИ - летальные исходы; НССС/MACE - неблагоприятные сердечно-сосудистые события. Стрелка: первично обследованы → включены в разработку соответствующего этапа. *В дополнительном анализе II периода: COVID-19-инфекция перенесена - n=100, не перенесена - n=121; приём мелатонина: да - n=105, нет - n=116.

В каждом периоде исследования лечебно-диагностическая помощь пациентам с ОКС на уровне БИТ приёмного отделения, кардиологического стационара и на постгоспитальном этапе проводились последовательно.

На дополнительный этап исследования включены больные, которые: 1) были ознакомлены лечащими врачами о целесообразности профилактического приёма мелатонина и согласно рекомендациям принимали этот препарат; 2) пациенты с ОКС, которые за этот период наблюдения перенесли COVID-19.

Первый период исследования. *Лечебно-диагностический этап на уровне приёмного отделения с БИТ.* На этапе БИТ приёмного отделения проведена не только оценка клинического статуса, ЭКГ - признаков ОКС, выделение пациентов групп риска, ускоренная оценка категории риска ОКС и принятие решения о необходимости, возможности и способе реперфузии и маршрутизация пациента с соблюдением основных принципов своевременного начала патогенетической терапии и мониторинг ранних осложнений.

Объектом данного этапа первого периода исследования служили пациенты 1357 пациентав всех возрастов - от 27 до 82 лет (средний возраст $57,8 \pm 7,8$ лет), с вероятностью развития ИМ; из них 573 (42,2%) женщин и 784 (57,8%) мужчин. Случаи летального исхода (5 случаев; 0,368%) на этапе БИТ приёмного покоя описаны в главе «Результаты», и в дальнейшую разработку умершие не включены. Для дальнейшего исследования и в разработку включены 1352 пациента с ОКС, из них 855 (63,2%) - молодого и среднего возраста (основная группа) и 497 - пациенты 60 лет и старше (группа сравнения; контрольная группа).

Критерии включения для анализа пациентов с высокой вероятностью развития ИМ следующие: ангинозные боли или дискомфорт в грудной клетке продолжительностью более 20 минут; стойкое (не менее 20 минут) смещение сегмента ST не менее чем в двух последовательных отведениях ЭКГ (более 0,1 мВ) и/или новая блокада левой (реже правой) ножки пучка Гиса на ЭКГ; установленная нестабильная стенокардия; ИМ без зубца Q или впервые

возникшая стенокардия с приступами ангинозных болей в ближайшие 24 часа; ранние осложнения ОКСсП ST в виде: острой сердечной недостаточности, кардиогенного шока, нарушения ритма и проводимости и клинической смерти. Таким образом, во всех этапах соблюдался основной критерий включения: пациенты с высокой вероятностью развития ИМ или с установленным ОКС (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда) при отсутствии критериев исключения. *Критерии исключения:* деменция, острые инфекции, пороки сердца, хроническая обструктивная болезнь лёгких; кардиомиопатии, воспалительные и аутоиммунные заболевания; 4-5 стадия хронической болезни почек; злокачественные новообразования, сахарный диабет 1 типа; тяжёлая соматическая патология (кахексия, надпочечниковая и печёночная недостаточность).

Стационарный этап первого периода исследования. На госпитальном этапе обоснован клинический диагноз и форма ОКС, проведена диагностика органических поражений и факторов риска, оценка нейропсихического статуса (синдромы тревоги, депрессии и когнитивной недостаточности), расширенная лабораторная диагностика с установлением маркёров нестабильности атеросклеротических бляшек (коронароангиографические, ультразвуковые, клинические и лабораторные) и выбор стратегии реперфузии и антитромботической терапии (ДАТТ - двойная антитромботическая терапия применена только во второй период исследования) у пациентов с ОКС с применением шкал оценки ишемических осложнений и риска кровотечений.

Объектом стационарного этапа первого периода исследования служили 182 пациента молодого и среднего возраста, из них 116 (63,7%) мужчин и 66 (36,3%) женщин; возраст от 40 до 59 лет (средний возраст $52,7 \pm 5,1$ лет) госпитализированных в кардиологические отделения с диагнозом ИМ или НС.

Пациенты старшего возраста (60 лет и старше; $n=66$) с ОКС составили контрольную группу (группу сравнения), со средним возрастом $64,4 \pm 3,1$ лет; в том числе мужчин 40 (60,6%) и женщин - 26 (39,4%).

На стационарном этапе *критерии включения и исключения* те же, что и на догоспитальном этапе, однако пациенты ≥ 60 лет не были включены в разработку. На разработку госпитального этапа были включены те пациенты, у которых была возможность не только стационарного лечения, но и участия в мониторинге их состояния на постгоспитальном этапе.

4. *Постгоспитальный этап.* Объектом данного этапа исследования служили 178 пациентов молодого и среднего возраста, выписанные после лечения в кардиологическом отделении с диагнозом ИМ или НС с улучшением и стабилизацией состояния. На постгоспитальном этапе использованы принципы диспансерного наблюдения с выявлением пациентов с повышенным риском прогрессирования атеросклероза и отнесение их к группе высокого риска; по нестабильности атеросклеротических бляшек проведено прогнозирование риска повторных ишемических событий и определена интенсивность терапии и индивидуализация терапии с использованием принципов кардиометаболической и психоэмоциональной поддержки.

На данном этапе проведён анализ отдалённых основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) или Major Adverse Cardiac Events (MACE), возникших в течение 12 месяцев у пациентов с ОКС. Как основные компоненты MACE включены: смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ (повторный), внезапная смерть, инсульт (ишемический или геморрагический), экстренная реваскуляризация (ЧКВ или АКШ).

Второй период исследования. Особенности второго периода исследования являются следующие обстоятельства:

1) В этот период исследования на всех этапах включены пациенты в возрастном диапазоне до 59 лет, то есть, молодого и среднего возраста (МСВ). Это связано с тем что: во-первых, дебют ИБС, в преобладающем большинстве случаев, начинается в молодом и среднем возрасте; во-вторых, с учётом важности превентивных вмешательств, среди пациентов с начальными проявлениями ИБС; в-третьих, учитывая результаты первого этапа

исследования (более 63% пациентов, поступивших в блок интенсивной терапии приёмного отделения с ОКС, составили лица молодого и среднего возраста); то есть на второй период исследования были включены пациенты этого возрастного диапазона (до 60 лет).

2) Во второй период исследования, который проводился через 10 лет от начала первого периода было планировано (с 2019 года по 2022 гг) изучение «временных» сдвигов основных характеристик течения ОКС у пациентов до 60 лет (то есть, сдвиги под влиянием времени, продолжительностью в 10 лет).

Однако, в связи с развитием пандемии COVID-19 этот период был разделён на 2 отрезка: 1) первая половина второго периода исследование проводилось в обычных медико-социальных условиях (с января 2019 года до 30 апреля 2020 года, 16 месяцев); 2) к середине второго периода (с мая 2020 года до июля 2021 года – до завершения активной эпидемической фазы; 15 месяцев) наблюдалась пандемия COVID-19.

Таким образом, было продолжено исследование течения ОКС в период пандемии с соответствующим анализом данных первого периода (40 месяцев), второго допандемического (16 месяцев) и второго пандемического (15 месяцев) периодов исследования; при обобщении постгоспитальных этапов было учтено влияние пандемии (перенесённый COVID-19, частота осложнений, приём мелатонина и ряд возникающих особенностей).

При таком сборе данных появилась возможность решения дополнительных задач: а) установление «временных» сдвигов (с интервалом 10 лет) основных характеристик ОКС при сравнении результатов первого периода (40 месяцев) исследования с допандемическим отрезком (16 месяцев) второго периода; б) установление особенностей течения ОКС на фоне пандемии, то есть, оценка сдвигов под влиянием «фактора пандемии»: при сравнении допандемических результатов второго периода (16 месяцев), с таковыми на фоне пандемии (15 месяцев). Следует отметить, что при таком подходе влияние «фактора времени» исключается, так как, между ними отсутствует временной

интервал. Полученные результаты будут свидетельствовать о влиянии «фактора пандемии» на клинические особенности ОКС у пациентов до 60 лет.

Допандемический период. *Лечебно-диагностический этап на уровне БИТ* приёмного отделения. Объектом данного этапа второго периода исследования проведенного с января 2019 года по апрель 2020 года служили 415 пациентов, поступившие в БИТ приёмного отделения в возрасте от 23 до 59 лет (средний возраст $48,1 \pm 8,4$ лет; 120 женщин и 295 - мужчин).

Стационарный допандемический этап второго периода. Объектом стационарного этапа исследования во втором периоде служили 161 пациента от 26 до 58 лет (средний возраст $45,2 \pm 7,5$ лет), госпитализированных в кардиологические отделения с диагнозом ИМ или НС, в том числе 88 (54,7%) мужчин и 73 (45,3%) женщин.

Постгоспитальный допандемический этап. Пациенты, включённые на госпитальный этап исследования ($n=161$) и выписанные с улучшением после лечения в кардиологическом отделении с диагнозом ИМ или НС на допандемическом этапе (158 пациентов, так как 3 умерших на госпитальном этапе), в том числе 86 (54,4%) мужчин и 72 (45,6%) - женщин. У части пациентов 2-го периода (допандемический этап постгоспитальное наблюдение продолжалось и в первые 2-4 месяца пандемии.

Пандемический этап. *Лечебно-диагностический этап на уровне БИТ* приёмного отделения. На пандемическом этапе (с мая 2020 г. по июль 2021 г.) включены 196 пациентов с ОКС, поступившие в приёмного отделение в возрасте до 60 лет (средний возраст $52,5 \pm 6,8$ лет), 68 женщин и 128 - мужчин.

Критерии исключения пациентов на *лечебно-диагностический* этап исследования те же, что в первом периоде. Однако, учитывая особенности этого периода в разработку не включены пациенты с клиническими и/или лабораторными проявлениями COVID-19 и с постковидным синдромом, а лечебно-диагностическая помощь оказывалась в условиях изоляции согласно рекомендациям.

Пандемический стационарный этап второго периода. На данном этапе объектом исследования служили 60 пациентов с ОКС, от 28 до 58 лет (средний возраст $46,2 \pm 7,8$ лет), госпитализированных в кардиологические отделения с диагнозом ИМ или НС, в том числе 36 (60%) мужчин и 24 (40%) женщин. Критерии включения и исключения на стационарном этапе второго периода те же, что и на этапе приёмного отделения.

На разработку стационарного этапа были включены только те пациенты, у которых удалось проследить и стационарный и постгоспитальный этапы исследования, то есть: наблюдение и ведение на стационарном этапе и онлайн опрос или контакты (с пациентами или их родственниками) в течение 12 месяцев после выписки.

Постгоспитальный пандемический этап. Пациенты, включённые на госпитальный этап исследования и выписанные с улучшением после лечения в кардиологическом отделении с диагнозом ИМ или НС, в том числе 33 (60%) мужчин и 22 (40%) женщин, то есть, всего 55 пациентов (так как, было 5 умерших на госпитальном этапе), выписанных после лечения в кардиологическом отделении с диагнозом ИМ или НС.

Дополнительный этап второго периода. К завершению постгоспитального этапа второго периода, для дополнительного исследования в анализ были включены пациенты с ОКС, находившиеся под динамическим наблюдением ($n=221$). В рамках данного этапа сформированы подгруппы по двум факторам: а) *с учётом перенесённой COVID-19-инфекции.* Пациенты были разделены на две группы: без указаний на перенесённую инфекцию ($n=121$) и с анамнестическими и клинико-лабораторными признаками перенесённой COVID-19-инфекции ($n=100$); б) *с учётом профилактического приёма мелатонина.* Часть пациентов по рекомендации лечащих врачей принимала мелатонин в период пандемии. В зависимости от данного фактора пациенты распределены на регулярно принимающих мелатонин ($n=105$); не принимающих мелатонин ($n=116$). Следует отметить, что приём мелатонина

осуществлялся по клиническим рекомендациям лечащих врачей и не носил рандомизированного характера, что учитывалось при интерпретации полученных результатов.

Учитывая учащение тревожно-депрессивных синдромов (ТДС) и когнитивных нарушений (КН) в условиях пандемии, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, на дополнительном этапе второго периода проведена сравнительная оценка: основных характеристик течения ОКС; выраженности тревожно-депрессивных расстройств и когнитивной недостаточности; частоты отдалённых НССС, зарегистрированных в течение 12 месяцев наблюдения.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Диагностика ОКС и общие принципы ведения пациентов с ОКС

Ведение пациентов с высокой вероятностью ИМ, то есть с ОКС, в блоке интенсивной терапии приёмного отделения и кардиологических отделениях осуществлялось в соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов (2017) и Российского кардиологического общества (2018) стандарту неотложной кардиологической помощи и протоколу диагностики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы в РТ (Приложение 1).

Верификация форм ОКС проводилась на основании комплексного обследования, включающего жалобы, данные анамнеза, изменения характера и продолжительность болевых приступов, оценки ЭКГ (12 отв.) и мониторингирования ЭКГ (1 отв.), повышения кардиоспецифических ферментов. Пациентам с ОКС диагностические и лечебные вмешательства проводились одновременно. В диагностике ОКС и выборе способа реваскуляризации использованы клиничко-анамнестические данные, сдвиги ЭКГ и повышение кардиоспецифических маркёров (ЛДГ > 248 ЕД/л; МВ-фракции КФК-МВ > 24 ЕД/л ; Тр-Т > 0.1 нг/мл).

Общие принципы ведение пациентов с ОКС: лечебные подходы. При ведении пациентов с ОКС решался вопрос о выборе основных лечебных подходов: инвазивные (ЧКВ, хирургические – чрескожная транслюминарная баллонная ангиопластика с установкой стентов, коронарное шунтирование) и медикаментозные. При подготовке к инвазивному вмешательству обсуждалась необходимость использования антитромботических средств, соответствующих стандартам двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ - ингибиторы P2Y₁₂ и ацетилсалициловая кислота), с возможным применением антикоагулянтов в периоперационный период.

Ведение пациентов с ОКС без подъёма ST. При повышении кардиальных биомаркеров свидетельствующих о некрозе сердечной мышцы -тропонина (Т или I) и КФК-МВ, на фоне кардиального синдрома и при отсутствии острого подъёма сегмента ST на ЭКГ - выносился диагноз ИМ *без подъёма ST* (ИМб ST). Изменения ЭКГ с подъёмом сегмента ST, на фоне повышения кардиальных биомаркеров рассматривались как ИМ с подъёмом ST (ИМп ST). Учитывалось, что как ИМп ST, так и ИМб ST могли приводить или не приводить к появлению патологического зубца Q на ЭКГ: Q-инфаркт миокарда (Q –ИМ; чаще на фоне ОКСп ST), и не-Q-инфаркт миокарда (не-Q -ИМ; чаще на фоне ОКСб ST).

При ОКСб ST (ИМб ST) проводилась стратификация риска по шкале GRACE (IB) для оценки степени риска неблагоприятных событий и выбора стратегии реперфузии: а) при очень высоком риске -рекомендовалась экстренная инвазивная стратегия в течение первых 2 часов; б) при высоком риске - ранняя инвазивная стратегия в течение первых 24 часов; в) при среднем риске - отсроченная инвазивная стратегия в течение первых 72 часов; г) при низком риске – плановая инвазивная стратегия в течение более 72-х часов.

Если временные рамки для ЧКВ не представлялись возможными, или пациенты не соглашались, то выполнялся медикаментозная терапия: применялись тромболитики, антиагреганты (антитромбоцитарные препараты) и прямые антикоагулянты. При этом, двойная антитромбоцитарная терапия

проводилась всем пациентам, при любой стратегии лечения. Учитывалось, что ингибитор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (клопидогрель, тикагрелор, прасугрел) рекомендован как добавление к аспирину в течение 12 месяцев, несмотря на то, что это повышает риск кровотечений; однако лечение прасугрелем до коронарографии (КАГ) не рекомендуется.

При диагностике нестабильной стенокардии (чаще всего, возникает на фоне ОКС без подъёма ST или транзиторными его сдвигами), учитывалось отсутствие повышения кардиоспецифических биомаркеров и разнообразие её вариантов: затяжной приступ ангинозной боли (более 20 мин) в покое, впервые возникшая стенокардия, прогрессирующая стенокардия, отсутствие эффекта от приёма нитратов (ранее помогавших), ранняя постинфарктная стенокардия, стенокардия после ЧВК (ангиопластика, стентирование или КШ).

НС рассматривалась как транзиторное состояние, часто предшествующее ИМ, аритмиям или внезапной смерти. В связи с этим, пациентам с НС при необходимости рекомендовалась КАГ с ЧКВ через 24 -72 часа с момента госпитализации. Стабильные и согласные пациенты направлялись для КАГ (в пределах от 24 до 48 часов после поступления) или немедленно – у нестабильных пациентов (гипотензия, аритмии, сдвиги ЭКГ).

Неотложная терапия зависела от особенностей состояния пациента, но, как правило, включало назначение антиангинальных, антитромбоцитарных препаратов, антикоагулянтов, бета-адреноблокаторов и нитратов - при необходимости (например, при боли в груди, гипертензии, отеке легких) и статинов для улучшения прогноза.

Ведение пациентов ОКС с подъёмом ST. Пациентам со стойким с подъёмом ST на ЭКГ в двух смежных отведениях, которая не исчезает после приёма нитроглицерина или с впервые возникшей БЛНПГ/БПНПГ на фоне повышения тропонинов и КФК-МВ выносился предварительный диагноз ИМ с подъёмом ST и по результатам стратификации степени риска (приводится далее) выбиралась стратегия реперфузии – применение фибринолитиков

(тромболизис) или направление на коронарную ангиографию с ЧКВ или АКШ [ESC ACS STEMI 2017]. При любой стратегии лечения, при отсутствии противопоказаний, во второй период исследования всем пациентам ИМп ST проводилась ДАТТ (аспирин и ингибиторы P2V12 тромбоцитов). Следует отметить, что во всех этапах исследования, при выборе лечебно-диагностической стратегии, применялся персонифицированный (индивидуализированный) подход, предполагающий адаптацию тактики ведения в зависимости от клинико-гемодинамических, лабораторных и психоэмоциональных особенностей пациента.

2.2.2. Принципы клинического исследования пациентов с ОКС

На *лечебно-диагностическом этапе, в БИТ приёмного отделения* (и в первом и во втором периодах) исследования изучались следующие данные: субъективные, объективные проявления ОКС и данные ЭКГ, течение и исходы ОКС, ассоциированные заболевания и клинические состояния, ИМТ; соответствие направительного и клинического диагноза, проведенная лечебно-профилактическая терапия и частота проведения инвазивных вмешательств (ЧКВ, АКШ). На данном этапе изучена частота ранних осложнений ОКС у пациентов с подтверждённой ОКС (жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, кардиогенный шок, отёк лёгких); учитывалась летальность.

Лечебно-диагностические вмешательства проводимые на уровне БИТ приёмного покоя во всех периодов исследования представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1. - Лечебно-диагностические манипуляции, осуществляемые на уровне блока интенсивной терапии во все периоды исследования.

• Стратификация риска по шкале GRACE или TIMI, выбор лечебного подхода
• Анализ ЭКГ в динамике и результатов ранее проведенных исследований
• Дифференциация форм ОКС (сортировка, выбор стратегии лечения)
• Оценка клинического состояния, анамнеза, сопутствующих заболеваний
• Ведение пациентов ОКС в соответствии с клиническими рекомендациями и протоколом (антитромбоцитарные, антикоагулянты, тромболитики и др)
• Диагностика и анализ ранних осложнений ОКС (в том числе смертность)

На стационарном этапе (и в первом и во втором периодах) исследования изучались *клинические показатели*: частота и выраженность подтверждённых заболеваний (с учетом заключений специалистов – функционалиста, невропатолога, окулиста, эндокринолога, нефролога), этиопатогенетически связанных с ОКС: АГ, ИБС, хронической сердечной недостаточности, проявлений дисциркуляторной энцефалопатии, перенесенные ишемический и геморрагический инсульты, ТИА), сахарного диабета и хронической болезни почек; *инструментальные признаки* субклинического поражения сердца и сосудов (диастолическая дисфункцию левого желудочка, утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий, нестабильность атеросклеротических бляшек).

Возникающие на этом этапе кардиоваскулярные осложнения установлены согласно протоколу диагностики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы в Республике Таджикистан, с учётом клинической картины, электрокардиографии (ЭКГ), эхо- (доплер) кардиографии (ЭхоКГ), повышения кардиоспецифических биомаркёров некроза миокарда и результатов инвазивных вмешательств. Изучались следующие *лабораторные показатели*, необходимые как для оценки риска летальности и выбора стратегии ведения, так и для оценки их взаимосвязи с выраженностью клинико - инструментальных сдвигов: уровни креатинина, кардиоспецифических биомаркеров, сахара крови, липидный спектр крови для выявления сдвигов атерогенной направленности, СРБ - как маркёр системного воспаления и нестабильности атеросклеротической бляшки, АСТ, АЛТ для контроля за безопасностью терапии и оценки сопутствующего печёночного повреждения, особенно на фоне приёма статинов (их повышение у больных, принимающих статины, наблюдается в 1 -5 % случаев).

Кроме того, во второй период, в связи с применением двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ), для оценки риска кровотечений (геморрагических осложнений), применена шкала PRECISE-DAPT, для расчёта которой учитывали содержание гемоглобина (г/дл), лейкоцитов, клиренс

креатинина (мл/мин). Шкала PRECISE-DAPT предназначена для принятия решения о длительности ДАТТ в течение 12 месяцев у пациентов, подвергшихся ЧКВ: при менее 2 баллов ДАТТ прекращается, а при 2 баллах возможно ее продление до 30 месяцев; при сумме баллов больше или равном 25 рекомендована короткая (в течение 3-6 месяцев) ДАТТ; если меньше 25 баллов, то проводится стандартная/длительная (до 30 месяцев) ДАТТ. При этом, как можно раньше назначалась ДАТТ, контролировались риски, продолжительность (короткая, длительная, стандартная) и правильное сочетание препаратов, то есть, например, вместо тикогрелора назначение клопидогрела (более мягко действующего).

Лечебно-диагностические вмешательства проводимые на стационарном этапе всех периодов исследования представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2. - Лечебно-диагностические подходы ОКС на стационарных этапах (кардиологическое отделение) всех периодов исследования.

• Оценка клинического состояния (болевого приступа), сбор анамнеза пациентов с ОКС
• Стратификация риска летальности и рецидива ИМ по шкале GRACE (пересчёт)
• Выявление тревожно-депрессивных и когнитивных расстройств
• Лабораторная диагностика форм ОКС (кардиоспецифических биомаркеры)
• Ведение пациентов ОКС в соответствии с клиническими рекомендациями ЕОК (решить вопрос о необходимости ЧКВ; возможности ДАТТ при ОКСб ST, а при ОКСп ST – всем)
• Анализ частоты и выраженности подтверждённых коморбидных заболеваний
• ЭхоКГ (дуплексное сканирование) диагностика субклинических признаков и типов ДДЛЖ; утолщения интима-медиа сонных артерий; оценка качественных признаков нестабильности атеросклеротической бляшки.
• Уровни общего холестерина, триглицеридов, ЛПВП и коэффициента атерогенности
• Оценка риска кровотечений по шкале PRECISE-DAPT (во 2 период, на фоне двойной антитромботической терапии –ДАТТ)
• Диагностика синдромов тревоги, депрессии (по шкале Гамильтона) и когнитивной недостаточности (по шкале MoCA), с организацией лекарственной и немедикаментозной (когнитивно-поведенческая терапия –КПТ) терапии при рекомендации специалистов.

Как факторы, влияющие на течение КВЗ, на госпитальном этапе исследования изучены показатели психической и когнитивной сферы, с последующей оценкой частоты и выраженности синдромов тревоги, депрессии и выраженности когнитивной недостаточности. Диагностика синдромов тревоги, депрессии (по шкале Гамильтона) и когнитивной недостаточности (по шкале MoCA), с организацией лекарственной и немедикаментозной их терапии (в том числе, когнитивно-поведенческая терапия - КПТ) согласно рекомендаций психиатра и невропатолога.

Дополнительно на госпитальном этапе *второго периода* исследования (2019 - 2022 гг; период пандемии COVID-19) у пациентов с ОКС изучена частота и тяжесть перенесенного COVID-19 и уточнён профилактический приём адаптогена - гормона мелатонина.

Для прогнозирования течения ОКС и с целью определения лечебной стратегии при ОКСб/ST (экстренная инвазивная, ранняя инвазивная, отсроченная инвазивная или консервативная стратегии), проведена стратификация риска летальности и рецидива ИМ у пациентов с ОКС в стационаре и в течение последующих 6 месяцев. *На постгоспитальном этапе* первого, второго допандемического и второго пандемического периодов изучена частота отдалённых (12 месяцев) основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС или MACE; таблица 2.3).

Таблица 2.3. - Лечебно-диагностические манипуляции, осуществляемые на постгоспитальном этапе во все периоды исследования.

Показатели
• Тактические решения при признаках нестабильности атеросклеротических бляшек; выбор стратегии ДАТТ и контроль по шкалам GRACE/TIMI и PRECISE-DAPT
• Анализ отдалённых (12 месяцев) неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС или MACE), в том числе и летальности (во все периоды исследования)
• Оценка течения ОКС на фоне перенесенной COVID-19 и приёма мелатонина (только в период пандемии)

Кроме того, на дополнительном этапе второго периода в связи с пандемией COVID-19 у пациентов с ОКС изучены факторы, влияющие на течение заболевания: факт перенесённой COVID-19 и превентивный приём мелатонина (согласно рекомендаций периода пандемии). При оценке течения ОКС с учётом указанных факторов, использовались подходы, что и на других этапах (клинические, инструментальные, нейропсихологические исследования).

2.2.3. Методы исследования используемые у всех пациентов госпитализированных с ОКС

Оценка особенностей течения ОКС проведена с учётом жалоб, анамнеза, ассоциированных заболеваний, динамики клинико-лабораторных и инструментальных (ЭКГ, дуплексное сканирование сердца и брахиоцефальных сосудов; при необходимости ХМ ЭКГ) данных, его вариантов, ранних осложнений, категорией риска летальности.

Лабораторные исследования. При оценке течения острого коронарного синдрома учитывались лабораторные показатели, отражающие различные патогенетические звенья заболевания. Оценивалось повышение кардиоспецифических маркёров - тропонинов и МВ-фракции креатинфосфокиназы - как маркёров повреждения и некроза миокарда. Активность системного воспалительного ответа характеризовалась повышением уровня С-реактивного белка более 10 мг/л и лейкоцитозом свыше $9,5 \times 10^9/\text{л}$, ассоциированными с нестабильностью атеросклеротического процесса. Дополнительно анализировались уровни аспартатаминотрансферазы (>35 Ед/л) и аланинаминотрансферазы (>45 Ед/л) как показатели тканевого повреждения, в том числе миокардиального и гепатоцеллюлярного.

Нарушения липидного обмена рассматривались с позиций как фоновых факторов сердечно-сосудистого риска, так и прогностически значимых предикторов НССС. В качестве маркёров фонового атерогенного риска анализировались повышение общего холестерина $>5,6$ ммоль/л, триглицеридов $>1,7$ ммоль/л, снижение концентрации липопротеидов высокой плотности $<1,0$

ммоль/л, а также повышение коэффициента атерогенности $>2,2$. В прогностическом анализе для стратификации пациентов с высоким риском развития НССС использовались более жёсткие пороговые значения, в частности коэффициент атерогенности $\geq 4,0$, отражающий выраженность атерогенной дислипидемии и её неблагоприятное влияние на отдалённые исходы ОКС.

При анализе клинико-anamнестического исследования, анкетирования и заключений специалистов установлены ассоциированные с ОКС заболевания.

При оценке индекса массы тела (ИМТ по Кетле), рассчитываемого как отношение массы тела (кг) к росту (м^2), использовались критерии ВОЗ: ИМТ $\leq 18,5 \text{ кг/м}^2$ - недостаточная масса тела; $18,5\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$ - нормальная масса тела; $25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ - избыточная масса тела; $\geq 30,0 \text{ кг/м}^2$ - ожирение.

Проведена оценка выраженности тревожно-депрессивных расстройств и когнитивной недостаточности, учтены также отдалённые основные НССС, в том числе, и летальность, в течение года после выписки из стационара.

Артериальную гипертонию (гипертоническую болезнь) констатировали, если систолическое АД составляло ≥ 140 мм рт. ст., а диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст. у лиц, не принимавших гипотензивные препараты и/или при возникшей необходимости в гипотензивной терапии; учитывали анамнез и кризовое течение гипертензии.

Функциональный класс ХСН по NYHA установлен при использовании шкалы оценки клинического состояния (ШОКС): I ФК ≤ 3 баллов, II ФК при 4-6, а III ФК - 7 и более баллах. Сердечная недостаточности по Killip установлен в связи с его необходимостью при оценке категории риска по шкале GRACE.

Для оценки диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) в доплеровском режиме изучались следующие показатели: E (скорость раннего диастолического наполнения), A (скорость позднего диастолического наполнения), E/A (соотношение скорости раннего диастолического наполнения

к скорости позднего диастолического наполнения), DT (время замедления раннего диастолического наполнения - ВЗРН) и индекс объёма левого предсердия (ИОЛП, мл/м²). С учётом E/A и DT типы и варианты ДДЛЖ характеризовались следующим образом: отсутствие ДДЛЖ определяется при E/A= 1,1-1,2; при этом объём и скорость раннего наполнения преобладает над таковыми во время систолы предсердия - норма (E>A), DT = 160-200 м/сек, ИОЛП≤34 мл/м². При E/A до 1 - определялось ДДЛЖ I типа с замедлением релаксации нерестриктивное нарушение диастолической функции; при этом DT>200мсек; ИОЛП=34 - 41мл/м². E/A ≥1,3 - рестриктивная ДДЛЖ (II типа), которое подразделялось на два варианта: а) *псевдонормальная ДДЛЖ*, когда E/A больше 1,2; но меньше 2 (то есть, E/A=1,3-1,9), при котором DT>150 мсек, а ИОЛП от 42 – 47 мл/м² рассматривается как 2 тип ДДЛЖ; б) *собственно рестриктивный* можно рассматривать как 3 тип ДДЛЖ (E/A ≥ 2, при котором DT < 150 мсек); ИОЛП ≥ 48 мл/м² [116, 164].

Утолщение стенки (толщина комплекса интима-медиа – ТИМ ≥ 0,9мм) брахиоцефальных артерий (БЦА), как ассоциированного с риском ИМ, инсульта, нестабильностью АБ и сердечно-сосудистой смертью показателя, - определялось при ультразвуковом дуплексном сканировании БЦА: менее 0,9 мм – отсутствие утолщения; 0,9 до 1,4 мм – утолщение; 1,5 мм и более – атеросклеротическая бляшка (АБ) [178].

Нестабильность атеросклеротической бляшки оценивалась на основе совокупности ультразвуковых, клинических, лабораторных и ангиографических признаков. При дуплексном сканировании брахиоцефальных артерий учитывались качественные характеристики бляшки: неровность и изъятие поверхности, кальциноз (локальный или выраженный), гетерогенная и слоистая структура, а также признаки мурального роста. Клинические маркёры нестабильности включали переменную стенокардию, ночные приступы и инфаркт миокарда без подъёма сегмента ST. Лабораторная оценка воспалительной активности основывалась на повышении уровня С-реактивного

белка ($\geq 2,0$ мг/л) и интерлейкина-6. При коронароангиографии анализировались косвенные признаки нестабильности бляшки, такие как неровность контуров, эксцентричность стеноза и наличие пристеночного тромба.

О частоте перенесенных ОНМК (ишемический и геморрагический инсульты, ТИА) судили по данным анамнеза, медицинской документации и заключения невропатолога, - согласно протоколу диагностики и лечения заболеваний нервной системы в РТ.

Для выявления и оценки выраженности ТДР на госпитальных этапах применена шкала депрессии и тревоги Гамильтона. Шкала Гамильтона по выявлению депрессии (НАМ-D) состоит из 17 пунктов), а тревоги (НАМ-A) - из 14 пунктов [2]. По шкале Гамильтона об отсутствии депрессивных расстройств (ДР) свидетельствовали результаты шкалы НАМ-D в пределах 0-7 баллов, о мягких ДР – при 8-16 баллах, умеренные – при 17-23 баллах и тяжёлые ДР – при 24 и более баллов. Об отсутствии тревожных расстройств (ТР) свидетельствовали результаты в пределах 0-7 баллов по шкале НАМ-A, 8-14 баллов – о мягких ТР, 15-23 балла – об умеренных, а при 24 и более баллов ТР считались тяжёлыми [2].

В качестве теста, более чувствительного для диагностики когнитивных нарушений сосудистого генеза, в том числе на фоне более выраженных нарушений, использована Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МоСА). Получаемые баллы суммируются, добавляется 1 балл, если у пациента полное среднее образование (12 лет) или менее. По данной шкале максимально можно набрать 30 баллов; общий балл 26 и более считается нормальным, ниже 26 баллов – имеются проявления когнитивной недостаточности.

Ограничением при диагностике когнитивной недостаточности часто становится сложность выявления дебюта нарушений когнитивной функции головного мозга. Несмотря на то, что пациенты с деменцией не включались в исследование, диапазон от отсутствия когнитивных нарушений до

преддементного состояния наблюдается довольно большой и иногда составляет 6-8 баллов. Кроме того, в молодом и среднем возрасте когнитивные функции чаще всего не нарушены и их минимальные сдвиги должны своевременно выявляться. В этой связи, для упрощения своевременного выявления возможных малозаметных, начальных когнитивных нарушений нами предложена следующая их градация, устанавливаемая при помощи «теста рисования часов» на фоне МоСА и «запоминания 10 слов по А. Р. Лурия»: 30 – 26 баллов – норма, 25 – 23 – начальная КН, 22 – 20 – умеренная КН и < 20 – преддеменция (Приложение 3).

Для оценки риска неблагоприятных событий и прогнозирования течения ОКС использованы шкала GRACE и система TIMI. По системе TIMI - высокому риску, требующему инвазивного вмешательства, соответствует сумма баллов более 4. Риск летальности, определяемый по шкале GRACE, используется и на госпитальном этапе и в течение 6 месяцев. При этом: в отношении смерти в стационаре «отрезными точками» считали: а) 140 баллов для ОКСб ST; б) 155 баллов для ОКСп ST; в) в отношении смерти через 6 месяцев установлено значение 128 баллов - и при ОКСб ST, и при ОКСп ST.

При клинико-anamnestическом исследовании и по заключениям специалистов установлены частота и тяжесть перенесенного COVID-19 и уточнён профилактический приём адаптогена - гормона мелатонина).

2.3. Методы статистического анализа результатов исследования.

Статистический анализ полученных результатов исследования проведен использованием прикладного пакета Statistica для Windows, версия 10.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели представлены в виде $M \pm SD$. При нормальном распределении признака, достоверность различий средних значений оценивали при помощи t - критерия Стьюдента; при отличном от нормального по U - критерию Манна-Уитни для двух независимых выборок и по критерию Крускала-Уоллиса для нескольких независимых выборок.

Сравнение непараметрических величин проводилось по критерию χ^2 , при частоте признака ≤ 5 использовали точный критерий Фишера, при частоте признака до 10 - критерий Йетса. Взаимосвязь между признаками определяли по Пирсону или ранговой корреляции по Спирмену. Степень взаимосвязи трактовалась как слабая при значениях r_{xy} от 0 до 0,29, средняя – от 0,3 до 0,69, сильная – от 0,7 до 1,0. Различия полученных результатов считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Множественный регрессионный анализ применялся для оценки вклада клинико-инструментальных и нейропсихологических факторов (непрерывные показатели) в нарастание тяжести неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, представленных в виде ранжированной шкалы. Кроме того, для оценки прогностической значимости факторов риска развития отдалённых НССС (MACE) проводилась логистическая регрессия. Непрерывные показатели анализировались в исходном виде, а для расчёта частоты неблагоприятных отклонений дополнительно применялась бинаризация по оптимальным порогам, определённым методом ROC-анализа (индекс Youden).

Глава 3. Первый период исследования. Частота и особенности острого коронарного синдрома по данным приёмного отделения, стационарного и постгоспитального этапов

При ведении пациентов поступивших с вероятностью ИМ в приёмное кардиологическое отделение с блоком интенсивной терапии (ПО с БИТ) первого (2009 по 2012 гг.) периода исследования изучена распространённость ОКС и его форм у пациентов доставленных бригадой скорой помощи (или обративших самостоятельно) в приёмное отделение с блоком интенсивной терапии (ПО с БИТ). На данном этапе всем пациентам проведены: осмотр, определение клинико-лабораторных показателей жизненных функций, регистрация ЭКГ, мониторинг в 12 отведениях и её интерпретация; оказана квалифицированная помощь согласно клиническим рекомендациям и стандарту неотложной кардиологической помощи, их сортировка, при необходимости – реанимационные вмешательства.

3.1. Частота и особенности острого коронарного синдрома по данным наблюдения в блоке интенсивной терапии (первый период)

У 922 (40,5) доставленных с вероятностью ОКС (в течение 3 лет) пациентов на фоне низкой вероятности ОКС (при анализе клинико-анамнестических данных и ЭКГ), ОКС был исключён: у 598 женщин (64,9%) и 324 (35,1%) мужчин; *ОКС подтверждён* у 1357 (59,5%) пациентов (возраст $57,8 \pm 7,7$ лет; из них 857 до 60 лет, 500 – в возрасте ≥ 60 лет).

ОКС с подъёмом ST установлен у 629 (46,3%) больных и ОКС без подъёма ST – у 728 (53,7%). У пациентов основной группы (молодой и средний возраст, < 60 лет) часто наблюдается ОКСб ST (57%), чем ОКСп ST (43%; $p < 0,0001$); это учащение значимое, чем у пациентов контрольной группы ($p < 0,01$). ОКС с подъёмом ST чаще отмечается (51,7%) у пациентов контрольной группы (≥ 60 лет).

Всем пациентам с ОКС на догоспитальном этапе при необходимости проведена медикаментозная терапия согласно клиническим рекомендациям и кардиореанимационные вмешательства в условиях блока интенсивной терапии.

Изучение характеристики пациентов, поступивших в блок интенсивной терапии приёмного отделения с ОКС показало, что более половины пациентов (52,8%) были доставлены машиной скорой помощи; 42,5% направлены или переведены с других ЛПУ (при малой вероятности ОКС, чаще всего, на фоне сопутствующих заболеваний, для обследования в условиях кардиологического стационара); самообращение в общей когорте больных с ОКС наблюдалось у 4,7% пациентов; 35 (4,1%) пациентов поступили спустя >12 часов от начала болевого синдрома, в том числе 23 (1,7%) из них – пациенты МСВ (≤ 60 лет).

Ранние осложнения ОКС. Возникающие в первые часы или в острейший период ОКС ранние осложнения определяют тяжесть течения заболевания и становятся причиной смертельного исхода. У пациентов с ОКС в период маршрутизации и доставки в БИТ или в течение первых часов наблюдения и оказания неотложной помощи, наблюдались следующие ранние осложнения ОКС: осложнения отмечены всего у 95 (7%) пациентов, в том числе - 46 (7,3%) на фоне ОКСп ST у 46 (7,3%) и 49 (6,7%) - на фоне ОКСб ST. Из них: фибрилляция предсердий у 12 (0,88%); желудочковая тахикардия – 10 (0,74%), кардиогенный шок – 54 (4%); отёк лёгких у 19 (1,4%). Умерло 5 (0,368%) пациентов; из них 3 - в возрасте 60 лет и старше, а 2 – до 60 лет. С подтверждённым ОКСп ST было 2 умерших и 3 – с ОКСб ST. Установлено, что у пациентов старших возрастов (≥ 60 лет) на раннем этапе ОКС осложнения (всего) наблюдались чаще ($p=0,07$) и были обусловлены, жизнеугрожающими аритмиями (2 раза чаще), случаями острой сердечной недостаточности (редко с отёком лёгких) и сердечно-сосудистой смертью, однако различия между группами – не значимые ($p>0,05$). Клиническая смерть зарегистрирована в 3 случаях при длительном анамнезе ИБС (на фоне сахарного диабета и ХСН), ОНМК – у одного, ГБ – у двух; в том числе в 3х случаях смерть наступила при

клинической картине отёка лёгких, в двух случаях - на фоне кардиогенного шока; в анамнезе у всех умерших имели место кардиальные или церебральные события. Так как необходимая информация у умерших была установлена не в полной мере, то в последующий анализ данные умерших не включены. Для дальнейшего анализа включены данные 1352 (59,5%) пациентов с ОКС, в т.ч. 855 из них пациенты МСВ (<60 лет; основная группа) и 497 – пожилого и старческого возраста (контрольная группа). Характеристика пациентов с ОКС представлена в таблице 3.2. Установлено, что:

Таблица 3.1.- Характеристика пациентов основной (n=855) и контрольной (n=497) групп, поступивших в приёмное отделение с ОКС (I период)

Показатель, абс (%)		Группы пациентов с ОКС		
		Основная	Контрольная	P
Пол пациентов:	• Мужчин	532 (62,2)	248(49,8)	<0,0001
	• женщин	323 (37,8)	249 (50,2)	<0,0001
Индекс массы тела (кг/м ²) :	• до 24,9	330 (38,6)	95 (19,1)	<0,0001
	• 25 и более	525 (61,4)	402 (80,9)	<0,0001
Доставлены:	• машиной скорой помощи	523 (61,2)	188 (37,8)	<0,0001
	• переведены с других ЛПУ	269 (31,5)	307 (61,8)	<0,0001
	• самообращение	63 (7,4)	1 (0,2)	<0,0001
Время поступления от начала болей (≥24 часа)		31 (3,6)	4 (0,8)	<0,05
Острый коронарный синдром - как дебют ИБС		150 (17,5)	39 (7,8)	<0,0001
Находились на диспансерном учёте по ИБС		312 (36,5)	177 (35,6)	>0,05

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей (по критерию χ^2).

- в основной группе (≤59 лет), при сравнении с контрольной, преобладают: пациенты повышенной массой тела, мужчины, пациенты доставленные машиной неотложной помощи, поздно обратившиеся пациенты и обратившиеся самостоятельно, с впервые возникшей ОКС (p<0,0001);

- в контрольной группе (≥60 лет) преобладали женщины, пациенты, переведенные из других лечебных учреждений (p<0,0001); пациенты с повышенной массой тела (80,9%; p<0,0001). Доля пациентов находящихся на диспансерном учёте по ИБС была сопоставимой в сравниваемых группах (~36%; p>0,05). Обобщая полученные результаты, следует отметить следующее:

чаще выявляется ОКСб ST; более 63% пациентов с ОКС, поступивших в приёмное отделение, составляют лица МСВ; ОКС наблюдается и при нормальной массе тела и при её снижении. Риск летальности выше в группе пациентов ≥ 60 лет, однако, частота высокой его категории в сравниваемых группах – сопоставимая ($p > 0,05$). У пациентов МСВ значимо высокий риск летальности отмечен у женщин среднего возраста ($1,792 \pm 0,691$; $p < 0,0001$) и у мужчин молодого возраста ($1,724 \pm 0,737$; $p < 0,0001$).

Основные принципы ведения пациентов с ОКС. С момента поступления пациента с подозрением ОКС медицинская помощь организована по принципу параллельного проведения диагностических и лечебных мероприятий, это: первичная оценка состояния: сбор жалоб, анамнеза физикальное обследование; регистрация ЭКГ для определения характера изменений сегмента ST. Начальная (ранняя) стратификация риска летальности и ИМ проводились по шкалам GRACE и TIMI, согласно категории риска уточнялась дальнейшая тактика - уточнение реперфузионной стратегии и маршрутизация: ЧКВ — при возможности доставки пациента в специализированный центр в пределах временных рекомендаций или фибринолитическая терапия - при невозможности проведения своевременного ЧКВ; консервативное лечение — при отсутствии показаний к экстренной реперфузии: немедленное назначение антиангинальных и антитромботических препаратов; мониторинг состояния и регистрация ранних осложнений. Следует отметить, что принятие решения о ранней реваскуляризации часто осложнялось нежеланием пациента и/или отсутствием объективных инструментальных ориентиров, отражающих выраженность коронарного и системного атеросклеротического процесса.

При ведении пациентов с ОКС использованы рекомендации Европейского и Российского обществ кардиологов. На этапе БИТ установлено, что лечебно-диагностические инвазивных вмешательства и коронарная ангиопластика чаще проведены у больных МСВ ($p < 0,05$); тромболитическая терапия проведена у менее 10% больных (таблица 3.2).

Таблица 3.2.- Особенности ведения пациентов с ОКС на этапе приёмного отделения с БИТ первого периода исследования; абс (%).

Показатели	Группы пациентов		Р
	Основная (n=855)	Сравнения (n=497)	
Клинический диагноз вынесен в течение суток	401(46,9)	117 (23,5)	<0,0001
Инвазивные лечебно-диагностические вмешательства:	67 (7,8)	23 (4,6)	<0,05
• Коронароангиография (КАГ)	38 (4,4)	14 (2,8)	>0,05
• ЧКВ (балл.ангиопластика, стентирование)	27 (3,2)	6 (1,2)	<0,05
• Коронарное шунтирование (АКШ)	2 (0,23)	3 (0,6)	>0,05
Догоспитальная консервативная терапия:			
• Купирование болевого приступа	815 (95,3)	464 (93,4)	>0,05
• Антикоагулянтная терапия	531 (62,1)	413 (83,1)	<0,0001
• Антитромбоцитарная терапия	205 (24,0)	146 (35,4)	<0,05
• Тромболитическая терапия	65 (7,6)	52 (10,5)	>0,05

Примечание: ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство; р – значимость различия частоты показателей между группами (по критерию χ^2).

У пациентов контрольной группы (≥ 60 лет), чаще проводилась медикаментозная терапия: антикоагулянтная ($p < 0,0001$) и антитромбоцитарная терапия (аспирином и иногда дополнительно клопидогрелом). Дополнительно назначались (или пациенты с ОКС продолжали принимать) антиангинальные (нитраты), β -адреноблокаторы (метопролол, атенолол), блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем), статины (аторвастатин). Обобщая этот раздел, можно отметить, что около 2/3 пациентов с ОКС, поступивших в БИТ приёмного отделения составляют лица МСВ, у которых превалирующим исходом ОКС является НС и ИМб ST; инвазивные вмешательства были проведены редко, всего у 6,7% больных. Частота ранних осложнений и случаев сердечно-сосудистой смерти (до- и при наблюдении в БИТ) в группах сравнения - сопоставимы. Возраст более 60% больных с развитием ИМ не превышал 60 лет.

3.2. Течение ОКС по данным стационарного и постгоспитального этапов первого периода исследования; отдалённые последствия ОКС

С целью установления особенностей течения ОКС с оценкой значимости пола, возраста, ассоциированных заболеваний и синдромов (тревно-депрессивных и когнитивных расстройств), субклинических признаков диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) и структурно-морфологических поражений БЦА (ТИМ, нестабильность атеросклеротических бляшек), клинико-лабораторных сдвигов (кардиоспецифические маркёры, липидный спектр крови, показатели активности поражения миокарда: СРБ, АСТ, АЛТ, лейкоцитоз), - в том числе, влияющих как на исходы ОКС, так и на последующее течение ИБС, для проспективного исследования и наблюдения были включены 182 пациентов МСВ, госпитализированных в кардиологические отделения с диагнозом ИМ или НС.

3.2.1. Особенности острого коронарного синдрома по данным стационарного этапа исследования

Характеристика госпитализированных больных с ОКС. На данный этап исследования включены с ОКС в возрасте от 40 до 59 лет.

Среди 182 больных, пациентов молодого возраста (до 45 лет) было 27 (14,8%) и среднего - 155 (85,2%), то есть, пациенты среднего возраста поступали в стационар с диагнозом ОКС чаще, чем молодого возраста ($p < 0,0001$; таблица 3.3).

Таблица 3.3.- Стационарный этап: поло-возрастной состав больных госпитализированных с острым коронарным синдромом, абс (%).

Показатели	Всего	Возраст (лет)		p _{a-б}
		а) <45 лет	б) 45 до 59 лет	
Всего	182 (100,0)	27 (14,8)	155 (85,2)	<0,0001
1. Мужчин	116 (63,7)	19 (70,4)	97 (62,6)	<0,0001
2. Женщин	66 (36,3)	8 (29,6)	58 (37,4)	<0,0001
p₁₋₂	<0,0001	<0,0001	<0,0001	

Примечание: p_{1-2} – статистическая значимость полового (по вертикали) и p_{a-b} – возрастного (по горизонтали) различия показателей (по критерию χ^2).

Как в группе молодого, так и среднего возраста преобладали мужчины ($p < 0,0001$) и 2/3 госпитализированных составляли мужчины 116 (63,7%); женщины среднего возраста поступали чаще, чем молодые ($p < 0,0001$). Среди госпитализированных с ОКС, пациентов со сниженной, нормальной, избыточной массой тела и ожирением было соответственно 10 (5,5%) - 37 (20,3%) - 105 (57,7%) и 30 (16,5%). Данные об ИМТ у больных ОКС представлены в таблице 3.4.

Отмечено, что с ОКС чаще госпитализировались пациенты с избыточной массой тела (57,7%; $p < 0,0001$), главным образом, за счёт мужчин: 84 (72,4)% и 21 (31,8)% - соответственно мужчин и женщин.

Таким образом, среди госпитализированных с ОКС более 80% составляли пациенты среднего возраста и 2/3 – мужчины. По поводу ОКС в стационар чаще поступают мужчины с избыточной массой тела, а с ожирением – женщины.

Формы ОКС и их частота среди госпитализированных пациентов

Таблица 3.4.- Частота госпитализированных мужчин и женщин с ОКС на фоне разной массы тела (абс/%).

Показатели	Всего	ИМТ (кг/м ²)		
		ниже 25 кг/м ²	25 - 29,9 кг/м ²	30,0 и > кг/м ²
1. Мужчин	116 (63,7)	21 (18,1)	84 (72,4)	11 (9,5)
2. Женщин	66 (36,3)	26 (39,4)	21 (31,8)	19 (28,8)
p_{1-2}	<0,0001	<0,01	<0,0001	<0,001

Примечание: достоверность полового различия частоты ОКС в группах с разным индексом массы тела – ИМТ (по критерию χ^2).

молодого и среднего возраста. Результаты изучения частоты вариантов ОКС среди госпитализированных пациентов представлены в рисунке 3.1.

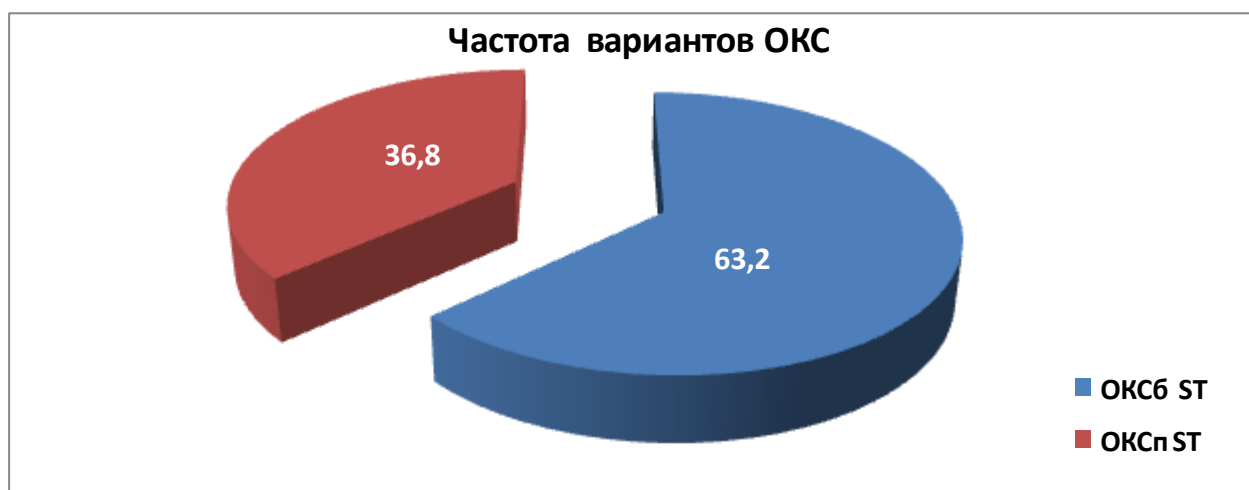


Рисунок 3.1.- Частота форм ОКС у госпитализированных пациентов (%).

Отмечено, что среди госпитализированных пациентов чаще наблюдается ОКС без подъёма ST (ОКСб ST; 63,2%) и его учащение значимое, чем ОКС с подъёмом ST (ОКСп ST; 36,8%; $p < 0,0001$).

При анализе полученных результатов установлено, что ОКСп ST наблюдается чаще среди госпитализированных мужчин - у (56%), а среди женщин, главным образом - ОКСб ST ($p < 0,0001$).

В кардиологический стационар чаще поступали пациенты с ОКСб ST, главным образом, за счёт пациентов среднего возраста, хотя частота форм ОКС в сравниваемых возрастных группах сопоставимы ($p > 0,05$; таблица 3.5).

Таблица 3.5. - Формы ОКС у госпитализированных пациентов разного возраста (абс/%).

Показатели	ОКСб ST	ОКСп ST	P
1. До 45 лет (n=27)	14 (51,9)	13 (48,1)	$>0,05$
2. 45-59 лет (n=155)	101 (65,2)	54 (34,8)	$<0,0001$
p_{1-2}	$>0,05$	$>0,05$	

Примечание: p – достоверность различия частоты форм ОКС; p_{1-2} , p_{1-3} и p_{2-3} – достоверность возрастного различия частоты форм ОКС (по критерию χ^2).

Однако в средней возрастной группе значимо преобладала частота ОКСб ST (65,2% и 34,8% - соответственно ОКСб ST и ОКСп ST; $p < 0,0001$).

Таким образом, ОКСб СТ наблюдается значимо чаще, чем ОКСп СТ ($p<0,0001$). ОКСб СТ значимо чаще наблюдается у женщин, а ОКСп СТ - чаще у мужчин ($p<0,0001$). Несмотря на некоторое преобладание ОКСб СТ у пациентов среднего возраста и ОКСп СТ - в молодом возрасте, частота форм ОКС в сравниваемых возрастных группах сопоставимы ($p>0,05$).

Частота вариантов ОКС в зависимости от индекса массы тела. Результаты изучения частоты вариантов ОКС в зависимости от ИМТ показывают на значимость ожирения (21,7%; $p<0,0001$) и нормальной массой тела (32,2%; $p<0,0001$) в развитии частой формы ОКС - ОКСб СТ (таблица 3.6) .

Таблица 3.6.-Частота вариантов острого коронарного синдрома у пациентов с разным индексом массы тела.

Показатели	n (абс/%)	ИМТ (кг/м ²)			
		<18,5	>18,5-24,9	25- 29,9	30,0 и >
ОКСб СТ	115/63,2	9/7,8	37/32,2	44/38,3	25/21,7
ОКСп СТ	67/36,7	1/1,5	0/0	61/91,1	5/7,5
p	<0,0001	>0,05	<0,0001	<0,0001	<0,05

Примечание: p – отмечена достоверность различия частоты форм ОКС при разных весовых категориях (по критерию χ^2).

Избыточная масса тела (38,3%) наиболее часто наблюдается у пациентов с ОКСп СТ (38,3 и 91,1 % - соответственно при ОКСб СТ и ОКСп СТ; $p<0,0001$), а сниженная масса тела сравнительно чаще наблюдается на фоне ОКСб СТ (7,8%; $p>0,05$).

Таким образом, ОКСб СТ является частой формой ОКС, как в группе больных со сниженным и с нормальным ИМТ, так и в группе больных с ожирением ($p<0,05$); у 90% пациентов со сниженной массой тела наблюдался ОКСб СТ. ОКСп СТ, главным образом, наблюдается на фоне избыточной массы тела ($p<0,0001$) и ожирения ($p>0,05$).

Частота инфаркта миокарда при разных ЭКГ формах ОКС. Разрешение ОКС по клиническим диагнозам на фоне наблюдения и проведения лечебно-диагностических вмешательств обобщены в таблицах 3.7 – 3.8.

В таблице 3.7 приведены показано, что ОКС без подъёма у более половины пациентов не завершился развитием ИМ и был выставлен диагноз «нестабильная стенокардия» (53,9%); развитие ИМб ST отмечен у 27%, а ИМп ST – у 19,1% больных. Общая частота ИМ на фоне ОКС без подъёма ST составила 53 (46,1%). На фоне ОКС с подъёмом ST диагноз «нестабильная стенокардия» выставлен у 23,9% случаев, ИМ без подъёма ST - у 41,8% и ИМ с подъёмом ST – имело место у 34,3% больных. Частота ИМ на фоне ОКС с подъёмом ST составила 51 (76,1%; $p<0,0001$).

Таблица 3.7 . – Частота инфаркта миокарда при разных ЭКГ формах острого коронарного синдрома у госпитализированных больных, n=182.

Показатели	НС	ИМб ST	ИМп ST
а) ОКС без подъёма ST (n=115)	62 (53,9)	31 (27,0)	22 (19,1)
б) ОКС с подъёмом ST (67)	16 (23,9)	28 (41,8)	23 (34,3)
p_{а-б}	<0,0001	<0,05	<0,05

Примечание: НС - отмечена нестабильная стенокардия; ИМб ST – ИМ без подъёма ST, ИМп ST – ИМ с подъёмом ST; p_{а-б} – статистический показатель различия групп (χ^2).

Анализ частоты форм ОКС с возрастом, полом и индексом массы тела пациентов с ОКС показывает сопоставимость частоты развития ИМ у пациентов молодого и среднего возраста, что может быть связана с малочисленностью этой группы (n=27).

Половые различия заключались в значимо большей частоте НС у женщин (59,1%; $p<0,001$) и частоты ИМ с подъёмом ST (30,2%; $p<0,05$) – у мужчин. Анализ исходов болевого синдрома зависимости от индекса массы тела не выявил значимых различий, хотя на фоне повышенной массы тела отмечено некоторое учащение ИМ без подъёма ST (таблица 3.8).

Таблица 3.8. – Частота инфаркта миокарда у пациентов с острым

коронарным синдромом в зависимости от возраста, пола и ИМТ (n=182).

Показатели		НС	ИМб ST	ИМп ST
Возраст:	• молодой (n=27)	11 (40,7)	12 (44,4)	4 (14,8)
	• средний (n=155)	67 (43,2)	47 (30,3)	41 (26,5)
P		>0,05	>0,05	>0,05
Пол:	• муж, абс (n=116)	39 (33,6)	42 (36,2)	35 (30,2)
	• жен, абс (n=66)	39 (59,1)	17 (25,8)	10 (15,2)
P		<0,001	>0,05	<0,05
Индекс массы тела:	• ≤ 24,9 кг/м ² (n=47)	20 (42,6)	14 (29,8)	13 (27,7)
	• ≥ 25 кг/м ² (n=135)	58 (43,0)	45 (33,3)	32 (23,7)
P		>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: НС - отмечена нестабильная стенокардия; ИМб ST – ИМ без подъёма ST, ИМп ST – ИМ с подъёмом ST; p - отмечена статистическая значимость различия между группами по вертикали (по критерию χ^2).

Такой результат требует оценки влияния сопутствующих с ОКС заболеваний и синдромов, так как заметное снижение массы тела нередко наблюдается на фоне сердечной недостаточности, сахарного диабета, тревожных синдромов, которые учащая коронарные события могут нивелировать эффекты избыточной массы тела и ожирения.

3.2.2. Ассоциированные заболевания, лабораторные сдвиги и субклинические проявления поражений сердца и сосудов при ОКС

Ассоциированные с ОКС заболевания. Клиническое обследование и наблюдение за больными позволило установить коморбидные заболевания в возрастном аспекте, несомненно, имеющие причинно-следственную связь с возникновением и течением ОКС. Установлено, что как у пациентов среднего возраста, так и молодых ОКС наиболее часто возникает на фоне АГ и его осложнений, но частота 3 степени АГ была выше у пациентов среднего возраста ($p < 0,05$; таблица 3.9).

Таблица 3.9. - Ассоциированные заболевания у больных с острым коронарным синдромом в зависимости от возраста (абс/%).

Показатель (абс/%)	Группы пациентов с ОКС		
	До 45 лет (n=27)	45-59 лет (n=155)	p
АГ (всего)	17/63,0	98/63,2	>0,05
• 3, с.	2 (7,4)	44/28,4	<0,05
ИБС в анамнезе	6 (22,2)	66 (42,6)	<0,05
Инсульты в анамнезе	2 (7,4)	19 (12,3)	>0,05
ХСН (всего):	12 (44,4)	61 (39,4)	>0,05
• 3 ФК	0	3 (1,9)	>0,05
Дисциркуляторная (гипертонич.) энцефалопатия	5 (18,5)	58 (37,4)	<0,05
Ожирение	5 (18,5)	25 (16,1)	>0,05
Сахарный диабет	4 (14,8)	23 (14,8)	>0,05
Курение	10 (37,0)	28 (18,1)	<0,05

Примечание: p- отмечено статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2).

В общей группе пациентов с ОКС частота АГ (63,2%) значительно превышает таковую контрольной группы (без ОКС; 42,5%). В связи с этим, анализирована их частота (хронической сердечной недостаточности, проявлений цереброваскулярной недостаточности и перенесенные ОНМК, субклинические признаки поражения сердца и сосудов: диастолическая дисфункция левого желудочка - ДДЛЖ, толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) брахиоцефальных артерий, с учётом заключений специалистов – невропатолога, окулиста, эндокринолога и других.

Частота ожирения и сахарного диабета у больных ОКС в сравниваемых возрастных группах были сопоставимы ($p>0,05$). Курящих сигареты пациентов было значимо больше среди молодых (37%; $p<0,05$). У пациентов с ОКС начальные проявления дисциркуляторной энцефалопатии отмечались чаще ($p<0,05$) у пациентов среднеговозраста (37,4%; $p<0,05$), но частота перенесенных инсультов была сопоставима между возрастными группами ($p>0,05$).

Взаимосвязь функционального класса ХСН и тяжести ОНМК у пациентов основной группы (общей; $n=182$) была значимая ($r=0,26$; $p<0,05$; по Спирмену; рисунок 3.2).

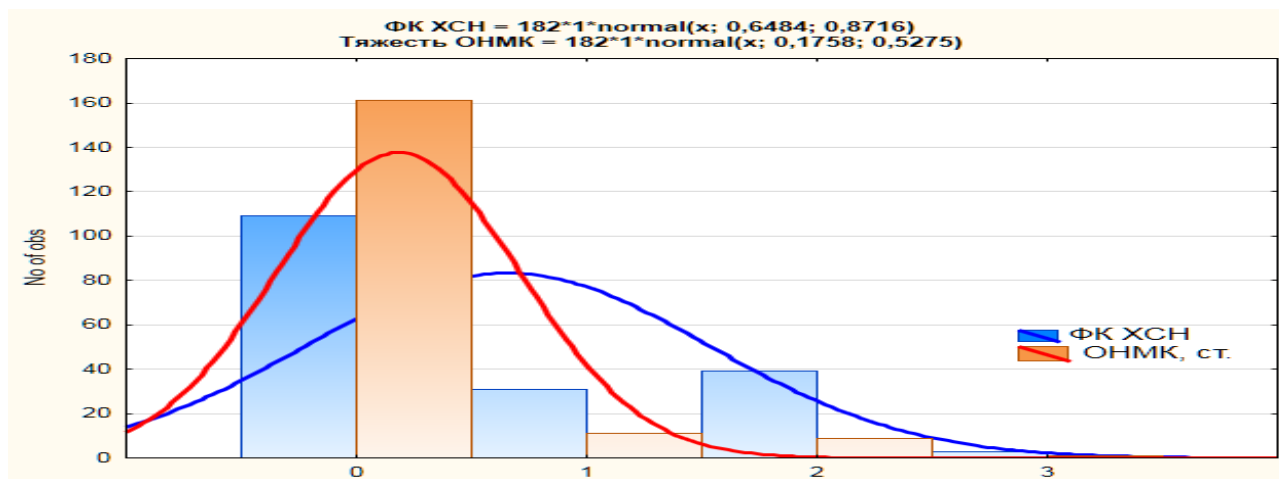


Рисунок 3.2.- Соотношение функционального класса ХСН и тяжести острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) у пациентов с острым коронарным синдромом (общая гр.; $r=0,26$; $p<0,05$; по Спирмену).

Таким образом, сопоставимость частоты АГ, ХСН и ОНМК между возрастными группами ($p>0,05$) требует пристального внимания, хотя более выраженные степени АГ, ИБС в анамнезе, проявлений дисциркуляторной энцефалопатии, чаще отмечались у пациентов среднего возраста. Полученные результаты указывают на системность поражения органов и не исключают возможность прогрессирующего течения атеросклеротического процесса со значимыми нарушениями липидного обмена атерогенной направленности.

Лабораторные сдвиги у пациентов с ОКС. На данном этапе исследования повышение кардиоспецифических маркёров (тропонины или МВ-фракция КФК) было отмечено всего у 22 (12,1%) пациентов с ОКС. Повышение СРБ более 10 мг/л (38 случая) и лейкоцитов более $9,5 \times 10^9/\text{л}$ (4 случая) - установлено всего у 42 (23,1%) пациентов; у 32 (19,8%) пациентов с ОКС установлено повышение АСТ >35 ед/л (у 29) и АЛТ >45 ед/л (у 3х).

Показатели липидного профиля. Результаты изучения основных показателей липидного обмена представлены в рисунке 3.3 и показывают высокие уровни (выше референсных значений) триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХС) и коэффициента атерогенности (КА) на фоне низких значений липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Повышение коэффициента атерогенности (КА) ≥ 4 наблюдалось у половины больных с ОКС (92 случая) и составила 50,5%.

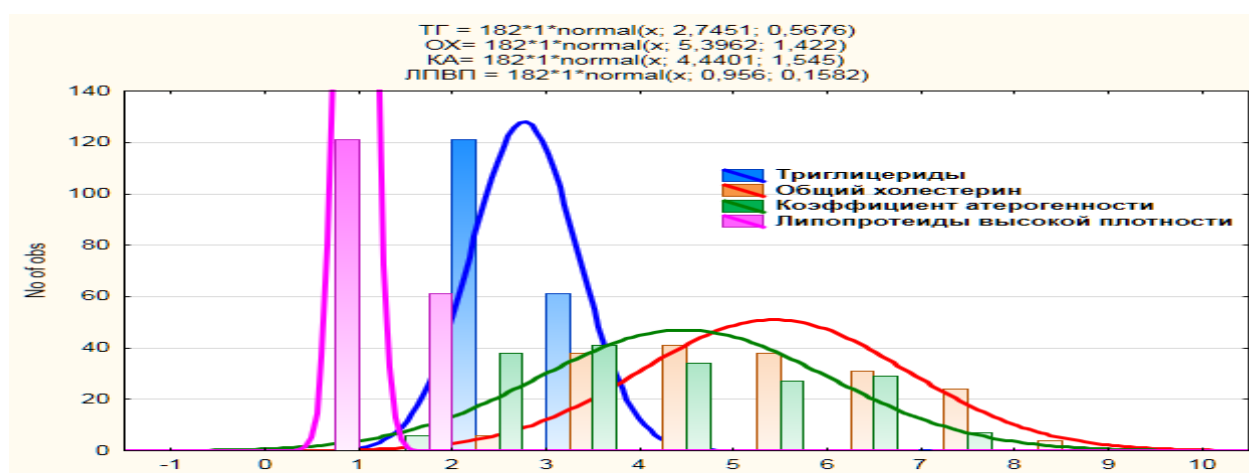


Рисунок 3.3. Соотношение средних значений липидного профиля у пациентов до 60 лет, госпитализированных с ОКС (1 период, $n=182$).

Таким образом, наблюдаемые у пациентов МСР на фоне ОКС, большая частота АГ и проявлений ХСН, ожирения и сахарного диабета (более 15%), сопровождаются нарушениями липидного спектра, характерными для атеросклеротического процесса и могут свидетельствовать о прогрессирующем течении поражений сердца и сосудов в данном возрастном диапазоне.

Субклинические проявления поражения сердца и сосудов. Особенности диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ). В связи с тем, что ДДЛЖ считается важнейшим механизмом ХСН после острого коронарного синдрома и фактором, влияющим на его исходы, проведена оценка показателей ДДЛЖ (по соотношению пика раннего к позднему диастолическому наполнению - E/A); времени замедления раннего диастолического наполнения – ВЗРН (или DT; снижение DT ниже 140-150 мс, независимо от степени систолической

дисфункции левого желудочка, указывает на плохой прогноз) и индекса объёма левого предсердия (ИОЛП или LAVI; его повышение >34 мл/м² свидетельствует о хроническом повышении давления наполнения). Сопоставление DT и ИОЛП со значениями Е/А позволяет уточнять типы (1, 2, и 3 типы) ДДЛЖ (таблица 3.10).

Таблица 3.10. - Диастолическая дисфункция левого желудочка у пациентов молодого и среднего возраста с ОКС (n=182).

Показатели	Контрольная группа (n=40)	Основная группа (n=182)	P
Е/А, усл. ед.	1,165±0,163	1,069±0,210	<0,01
DT-ВЗРН, мсек	196,5±14,6	192,5±24,3	>0,05
ИОЛП, мл/м ²	31,43±2,55	38,66±5,96	<0,0001
ДДЛЖ, в том числе, абс (%):	9 (22,5)	135 (74,2)	<0,0001
• 1 тип	8 (20,0)	81 (44,5)	<0,01
• 2 тип	1 (2,5)	52 (28,6)	<0,001
• 3 тип	-	2 (1,1)	>0,05

Примечание: p – отмечена статистическая значимость различия показателей между группами (по Манна Уитни); * - по критерию χ^2

При анализе этих показателей отмечено, что снижение отношения Е/А ($\leq 0,09$ усл. ед.) у пациентов контрольной группы (без ОКС), свидетельствующее о ДДЛЖ имело место у 9 (22,5%) пациентов (при среднем значении 1,165±0,163 усл.ед.), а в общей группе пациентов с ОКС (при среднем значении 1,069±0,210 у.е). у 135 (74,2%) и это различие значимое ($p < 0,0001$). Повышение ИОЛП указывает на значительное повышение наполнения левого предсердия. Таким образом, ДДЛЖ значимо чаще наблюдается у пациентов основной группы, главным образом, за счёт 1-го и 2-го типов.

Структурно-морфологические изменения брахиоцефальных сосудов у пациентов молодого и среднего возраста с ОКС. С учётом полученных результатов о высокой частоте АГ и его осложнений, о заметном учащении повышенной массы тела и нарушений липидного спектра крови атерогенной

направленности у пациентов МСВ с ОКС изучено: состояние БЦА по толщине комплекса интима-медиа (ТИМ) и оценка состояния атеросклеротических бляшек, сравнительно с контрольной группой (таблица 3.11).

Таблица 3.11. - Состояние брахиоцефальных артерий (БЦА) и нестабильность атеросклеротических бляшек (АБ) у пациентов молодого и среднего возраста с острым коронарным синдромом (n=182).

Показатели	Контрольная группа (n=40)	Основная группа (n=182)	P
ТИМ БЦА, мм	0,970±0,131	1,045 ±0,129	<0,01
Нестабильность АБ, абс (%)	4 (10,0)	41 (22,5)	<0,001

Примечание: p – отмечена статистическая значимость различия показателей между группами (по Манна Уитни); * - по критерию χ^2

Анализ ТИМ брахиоцефальных артерий свидетельствует об утолщении комплекса интима-медиа сонной артерии ($\geq 0,09$ мм) у пациентов молодого и среднего возраста с ОКС (общая группа; 1,045 ±0,129 мм), что значимо при сравнении с контрольной группой (0,970±0,131 мм; $p < 0,05$).

Нестабильность атеросклеротических бляшек (НАБ) установлена у 41 (22,5%) больных с ОКС и у 4 (10,0%) – в контрольной группы. У пациентов с ОКС ТИМ сонной артерии взаимосвязан с возрастом, кардиальными и церебральными событиями в анамнезе, степенью АГ и выраженностью ХСН и особенно, с нарушениями липидного спектра крови атерогенной направленности.

Следует отметить, что утолщение комплекса интима-медиа (ТИМ) аорты и нестабильность атеросклеротических бляшек (НАБ) у пациентов с ОКС взаимосвязаны не только ИМТ, сахарным диабетом, АГ, ИБС, но и частотой перенесенных ОНМК; а степень тяжести ОНМК коррелировала ($p=182$; $r=0,33$; $p < 0,05$; по Spearman) с НАБ и коэффициентом атерогенности (рисунок 3.4).

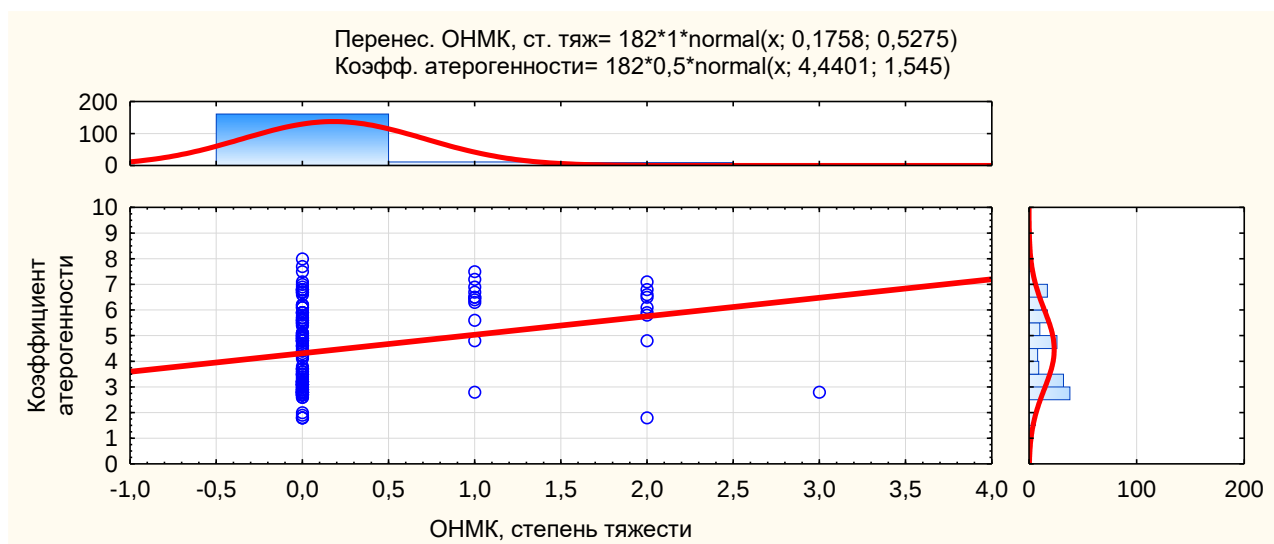


Рисунок 3.4. Взаимосвязь степени тяжести ОНМК с коэффициентом атерогенности у пациентов до 60 лет, госпитализированных с острым коронарным синдромом (n=182; r=0,33; p<0,05; по Spearman).

Значимая взаимосвязь перечисленных показателей (утолщение ТИМ, нестабильность АБ) с осложнённым течением кардиоваскулярных заболеваний, с одной стороны, и уровнем общего холестерина, триглицеридов и коэффициентом атерогенности с другой (p<0,05), - свидетельствует об атеросклеротическом генезе данных сдвигов. Несмотря на превышение патологических сдвигов в среднем возрасте, установлено статистическая незначимость различия показателей ДДЛЖ и состояния брахиоцефальных артерий в группах пациентов молодого и среднего возраста (p>0,05).

Частота нестабильности атеросклеротических бляшек взаимосвязана с частотой сахарного диабета и в общей группе пациентов с ОКС (n=182; r=0,48; p<0,05), и в группе больных среднего (n=155; r=0,49; p<0,05) и молодого (n=27; r=0,41; p<0,05) возраста.

Таким образом, при сравнении с контрольной группой, у пациентов с ОКС отмечено снижение Е/А и повышение ТИМ сонной артерии. Значения показателей ДДЛЖ, ТИМ и частоты нестабильности АБ у больных молодого возраста с ОКС сопоставимы с таковым у пациентов среднего возраста (хотя превышение патологических сдвигов в среднем возрасте заметное), что наряду

с их взаимосвязью с коэффициентом атерогенности и нестабильностью атеросклеротических бляшек, указывает на значимую роль атеросклероза в генезе наблюдаемых сдвигов у пациентов данного возрастного диапазона.

3.3. Тревожно-депрессивные и ментальные расстройства у пациентов молодого и среднего возраста с острым коронарным синдромом

Преобладание частоты ассоциированных с ОКС психосоматических заболеваний (2-3 степени АГ, ИБС, церебральных синдромов), у пациентов молодого и среднего возраста, не исключают возможное значимое влияние тревожно-депрессивных и нейропсихологических факторов на частоту и течение острого коронарного синдрома.

Тревожно-депрессивный синдром у пациентов с ОКС. Проведён анализ частоты синдромов тревоги и депрессии в общей группе больных молодого и среднего возраста с ОКС (таблица 3.12).

Таблица 3.12.– Частота тревожно-депрессивных синдромов (ТДС) у больных до 60 лет с острым коронарным синдромом (n=182).

Показатели	Тревога	Депрессия	P
Отсутствие тревоги и депрессии, абс (%)	23 (12,6)	37 (20,3)	<0,05
Изолированный психический синдром; абс (%)	13 (7,1)	13 (7,1)	>0,05
Сочетание тревоги и депрессии; абс (%)	146 (80,2)	132 (72,5)	>0,05
Всего ТДС:	159 (87,4)	145 (79,7)	<0,05

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2).

Отсутствие синдрома тревоги по баллам отмечено у 23 (12,6%) больных. Синдром депрессии отсутствовал у 37 из них (20,3%), то есть, синдром тревоги у больных ОКС наблюдался чаще, составляя всего 159 (87,4%), что значимо, при сравнении с частотой синдрома депрессии ($p<0,05$). Синдром депрессии разной выраженности отмечен всего у 145 (79,7%) пациентов с ОКС, однако у 132 (75,5%) из них отмечалось сочетание с синдромом тревоги.

Особенности тревожно-депрессивных синдромов в зависимости от формы ОКС заключались в значимом повышении уровня депрессии при ОКС с повышением ST ($14,2 \pm 5,8$ б.), чем при ОКС без повышения ST ($12,6 \pm 5,1$ балла; $p < 0,05$); различия значений тревоги были сопоставимы при разной форме ОКС.

Результаты изучения выраженности тревоги и депрессии у больных ОКС, в зависимости от возраста (до 45 лет и 45-59 лет), обобщены в таблице 3.13.

Установлено, что несмотря на сопоставимые средние значения синдромов тревоги и депрессии между возрастными группами ($p > 0,05$), частота степеней их выраженности имела некоторые отличия: мягкая тревога чаще отмечалась в группе молодых (55,6%; $p < 0,05$), а умеренная тревога – в группе больных среднего возраста (51,6%; $p < 0,05$).

Таблица 3.13.– Выраженность тревожно-депрессивных синдромов (ТДС) у больных молодого (n=27) и среднего (n=155) возраста с ОКС (n=182).

Показатели	до 45 лет (n=27)	45-59 лет (n=155)	P
Тревога (Т): M±SD (бал.)	13,7±5,6	14±4,9	>0,05*
• мягкая, абс/%	15 (55,6)	52 (33,5)	<0,05
• умеренная, абс/%	8 (29,6)	80 (51,6)	<0,05
• тяжёлая, абс/%	2 (7,4)	1 (0,7)	=0,06
Депрессия (Д): M±SD (бал.)	12,0±5,9	13,4±5,3	>0,05*
• мягкая, абс/%	8 (29,6)	80 (51,6)	<0,05
• умеренная, абс/%	11 (40,7)	45 (29,0)	>0,05
• тяжёлая, абс/%	1 (3,7)	1 (0,7)	>0,05

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 ; * - по Стьюденту).

Синдром мягкой депрессии значимо чаще (у более 50%) отмечалась у больных среднего возраста ($p < 0,05$); учащение умеренной депрессии у пациентов молодого возраста (40,7%), при сравнении со средним возрастом (29%), было незначимым ($p > 0,05$). Тяжёлая депрессия у пациентов среднего

возраста не отмечена, а частота тяжёлой формы тревоги была сопоставимой между возрастными группами.

По частоте степени выраженности синдромов тревоги и депрессии отмечены различия: преобладание частоты мягкой тревоги у мужчин (43,1%; $p < 0,05$) и учащение умеренной степени синдрома тревоги у женщин с ОКС (63,6%; $p < 0,01$); тяжёлая степень тревоги наблюдалась редко и значимое различие по полу отсутствовало. Частота разной степени синдрома депрессии у мужчин и женщин была сопоставима ($p > 0,05$); тяжёлая степень депрессии в группах отмечена по одному случаю ($p > 0,05$).

Следует отметить, что отсутствие синдромов тревоги и депрессии у женщин отмечалось реже, чем у мужчин. Средние уровни показателей тревоги и депрессии у пациентов общей группы с ОКС в зависимости от пола были сопоставимы (рисунок 3.5).

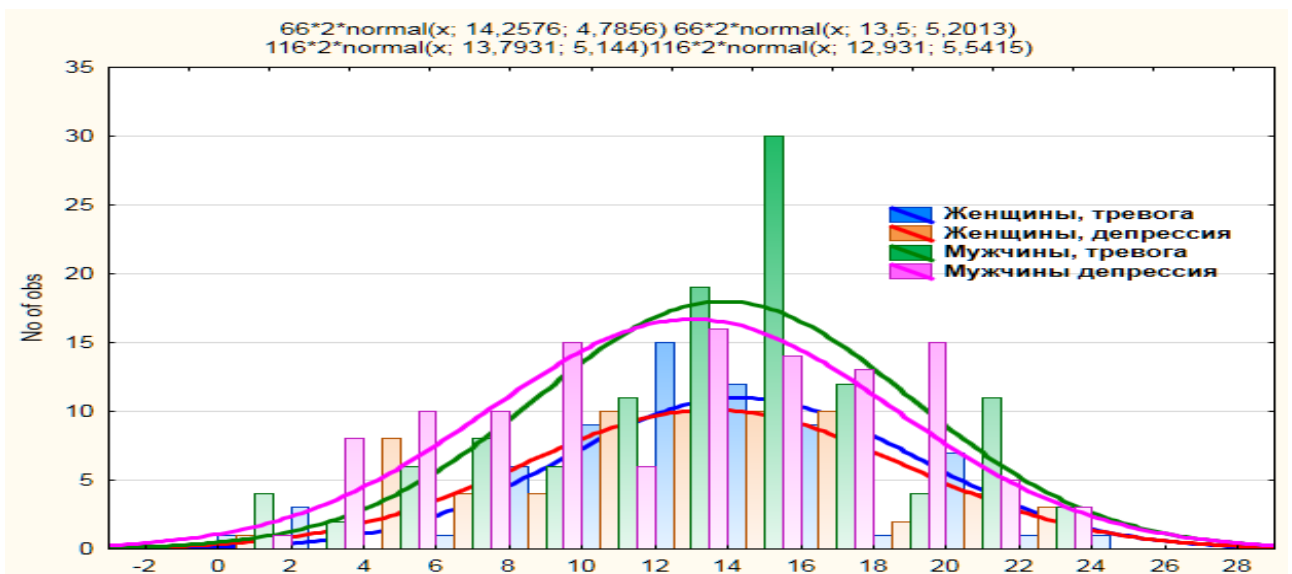


Рисунок 3.5.- Сопоставимость у женщин (n=66) и мужчин (n=116) средних уровней (по баллам) тревоги и депрессии у пациентов с ОКС (по Гамильтону).

При анализе тревожно-депрессивных синдромов, возникающих на фоне ОКС в зависимости от индекса массы тела отмечено, что как по средним значениям, так и по частоте разной выраженности синдромов тревоги и

депрессии, различия отсутствовали между группами пациентов с ИМТ до 24,9 кг/м² и 25 и более кг/м². Однако при ИМТ до 24,9 кг/м² имело место сравнительно незначимое повышение уровня тревоги и у одного пациента отмечалась тяжёлая тревога, а при ИМТ 25 и более кг/м² незначимое повышение среднего уровня депрессии, сопровождалось у одного пациента тяжёлой депрессией и у троих – тяжёлой тревогой ($p>0,05$).

Частота и выраженность когнитивной недостаточности у пациентов с ОКС. Необходимость оценки ментального статуса пациентов, госпитализированных с ОКС, продиктована заметной частотой жалоб на забывчивость, на возникающие трудности при решении повседневных задач, появлении некоторой сложности взаимодействия в обществе, - которые чаще объясняются пациентами, как влияние кардио- и психотропных лекарств.

Так как, у 2/3 части госпитализированных больных с ОКС (66,1%) наблюдалась АГ, способствующая сосудистых когнитивных расстройств проведено нейропсихологическое исследование (в таблица 3.14).

Таблица 3.14.- Частота степени когнитивной недостаточности (КН) у пациентов основной (n=182) и контрольной (n=40) групп (абс/%).

	1. Контрольная (n=40)	2. Основная (n=182)	p₁₋₂
Выраженность КН (баллы), M±SD	27,7±1,7	26,2±2,2	<0,01*
• нет когнитивного дефицита	35/67,5	126/69,2	<0,05
• лёгкая КН	4/10,0	43/23,6	<0,05
• умеренная КН	1/2,5	11/6,1	>0,05
• лёгкая деменция	0	2/0,81	>0,05
Общая частота КН (абс/%)	6/15,0	56/33,1	<0,05

Примечание: p₁₋₂ – значимость различия показателей в сравниваемых группах по критерию χ^2 ; * - отмечено различие показателей по критерию Манна Уитни.

Отмечено, что различие проявлений когнитивной недостаточности (значительное снижение когнитивной функции на фоне ОКС, при сравнении с

контрольной группой) - в сравниваемых группах значимы. Средний балл у пациентов общей группы с ОКС составляет $26,2 \pm 2,2$ балла и у пациентов контрольной группы $27,7 \pm 1,7$ балла ($p < 0,01$), что свидетельствует о значимой когнитивной недостаточности у пациентов с ОКС.

У пациентов общей группы с ОКС на госпитальном этапе 1 периода когнитивная недостаточность имела значимую взаимосвязь не только с возрастом, ИБС, дисциркуляторной (гипертонической) энцефалопатией, перенесенными острыми нарушениями мозгового кровообращения, но и коэффициентом атерогенности, толщиной интима-медиа брахиоцефальных артерий, нестабильностью атеросклеротических бляшек и выраженностью ХСН (рисунок 3.6).

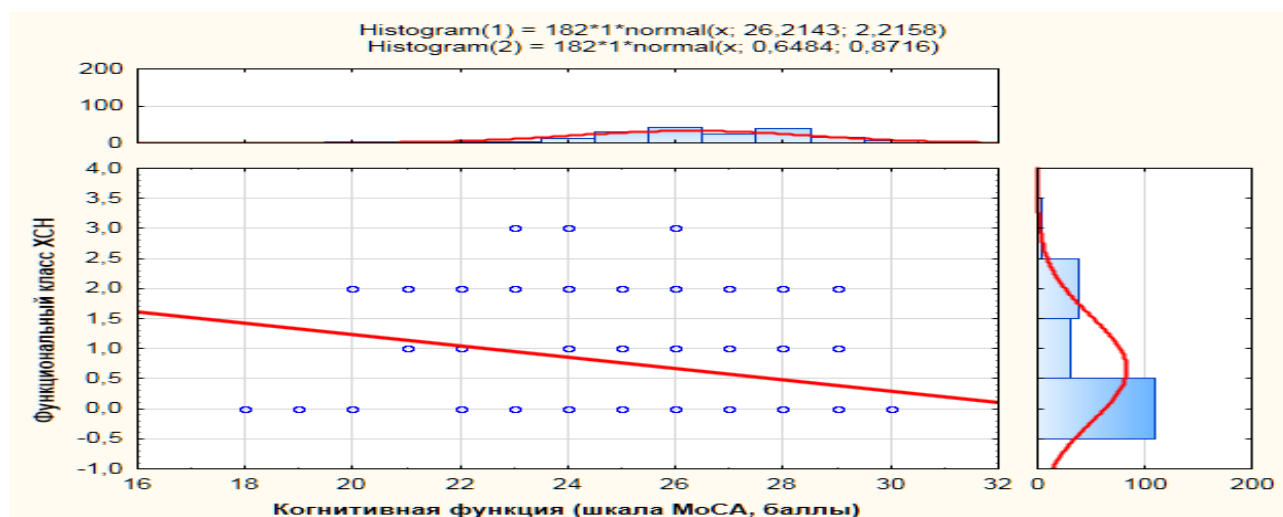


Рисунок 3.6. - Взаимосвязь когнитивного дефицита с функциональным классом ХСН у пациентов ОКС ($n=182$; $r = -0,19$; $p < 0,05$; по Spearman).

Значения когнитивной функции у пациентов с разной формой ОКС имели различия: низкие значения при ОКС с повышением ST ($25,7 \pm 2,0$ балла) и нормальные значения - при ОКС без повышения ST ($26,5 \pm 2,3$ балла; $p < 0,05$).

Обобщённые по группам данные анализа частоты сдвигов тревожно-депрессивных синдромов (выше) и когнитивной недостаточности (ниже) от референтных значений у пациентов с ОКС по результатам первого периода исследования представлены в таблице 3.15. и их анализ показывает, что частота

тревоги в группах пациентов молодого и среднего возраста, у мужчин и женщин, разным индексом массы тела (до 25 кг/м² и 25 и более кг/м²) и с разной формой ОКС – статистически сопоставимы ($p>0,05$).

Отмечено, что частота синдрома депрессии выше у пациентов среднего возраста (при сравнении с молодыми) и у пациентов с ОКС с подъёмом ST (при сравнении с группой ОКС без подъёма ST - значимая ($p<0,05$)).

У пациентов разным ИМТ и полом частота показателей депрессии выше референтных значений и сопоставимы ($p>0,05$), хотя наблюдалась тенденция к повышению депрессии на фоне ожирения ($p<0,05$); наблюдаемое снижение когнитивной функции у пациентов среднего возраста, у мужчин и ОКС с подъёмом ST - значимы ($p<0,05$).

Таблица 3.15.- Частота тревожно-депрессивных синдромов и когнитивной недостаточности (КН) в зависимости от возраста, пола, индекса массы тела и формы ОКС (n=182).

Показатели	Тревога	Депрессия	КН
Возраст:			
• молодой (n=27)	24 (88,9)	17 (62,9)	4 (14,8)
• средний (n=155)	135 (87,1)	128 (82,6)	52 (33,5)
P	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$
Пол:			
• мужчины (n=116)	98 (84,5)	91 (78,4)	42 (36,2)
• женщины (n=66)	61 (92,4)	54 (81,8)	14 (21,2)
P	$>0,05$	$>0,05$	$<0,05$
Индекс массы тела:			
• до 24,9 кг/м ² (n=47)	42 (89,4)	35 (74,5)	15 (31,9)
• ≥ 25 кг/м ² (n=135)	117 (86,7)	110 (81,5)	41 (30,4)
P	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
Форма ОКС:			
• ОКС6 ST (n=115)	103 (89,6)	86 (74,8)	28 (24,3)
• ОКСп ST (n=67)	56 (83,6)	59 (88,1)	28 (41,8)
P	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей по горизонтали;

p₁ - значимость различия показателей по вертикали (по критерию χ^2).

Частота снижения когнитивной функции с учащением когнитивного дефицита в группе мужчин и у пациентов ОКС с подъёмом ST значимое ($p<0,05$),

соответственно, при сравнении с группой женщин и пациентов ОКС без подъёма ST.

Согласно полученным результатам, факторами риска, повышающими уровни депрессии, можно считать средний возраст и ОКС с подъёмом ST, а снижающие когнитивные функции - мужской пол и ОКС с подъёмом ST. Ряд других факторов, например избыточная масса тела и ожирение имеют влияние на частоту тревожно-депрессивных синдромов, зачастую они взаимосвязаны, однако, такое влияние у пациентов с ОКС, госпитализированных в первый период исследования – незначимое.

Таким образом, тревожно-депрессивные синдромы у пациентов с ОКС, чаще всего, умеренно выражены и тяжёлые формы наблюдаются в единичных случаях; когнитивная недостаточность проявляется в лёгкой и умеренной форме. Эти синдромы, особенно когнитивный дефицит, имеют взаимосвязь с нарушениями липидного спектра атерогенной направленности, ТИМ, нестабильностью АБ и в целом проявлениями прогрессирующего системного атеросклероза, что несомненно могут влиять на риск летальности и развития ИМ.

3.4. Риск летальности и развития инфаркта миокарда. Особенности осложненного течения острого коронарного синдрома на стационарном и постгоспитальном этапах наблюдения

С целью установления *риска* летальности, оценки *осложнённого течения ОКС* и верификации диагноза и уточнения тактики ведения на стационарном этапе (при необходимости и возможности, экстренно на уровне приёмного отделения) изучены результаты кардиоспецифических маркёров (сердечный тропонин Т, МВ-фракция КФК) у 22 (12,1%) больных; учтены уровни АСТ>35 и АЛТ>45 ед/л, сахар крови, уровень креатинина крови, показатели свёртывающей системы крови, уровни СРБ, общие анализы крови, мочи.

Риск летальности и развития инфаркта миокарда и частота осложненного течения ОКС у пациентов молодого и среднего возраста на стационарном этапе первого периода исследования. Результаты изучения риска

летальности и развития повторного ИМ в зависимости от возраста, пола, индекса массы тела и формы ОКС у больных с ОКС к концу госпитального этапа, представлены в таблице 3.16.

Анализ результатов показывает, что риск летальности и развития повторного ИМ на фоне ОКС у пациентов молодого и среднего возраста сопоставим ($p>0,05$), хотя отмечается заметное его повышение у молодых.

Таблица 3.16.– Оценка риска летальности и развития рецидива инфаркта миокарда (ИМ) в зависимости от возраста, пола и ИМТ у больных с ОКС (госпитальный этап, первый период исследования; $n=182$).

Показатели	Риск летальности и развития нефатального ИМ		
Возраст	Молодой	средний	P
	1,963±0,706	1,723±0,708	=0,105
Пол	Муж.	Жен.	
	1,897±0,715	1,515±0,638	<0,001
Индекс массы тела	до 24,9 кг/м ²	25 и более кг/м ²	
	1,468±0,620	1,859±0,713	=0,001
Форма ОКС	ОКС без подъёма ST	ОКС с подъёмом ST	>0,05
	1,80±0,703	1,678±0,722	

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей по Манна Уитни.

Сравнительно высокие значения риска летальности и развития повторного инфаркта миокарда отмечены у мужчин, чем у женщин и половые различия значимы, то есть риск значимо выше у мужчин ($p<0,001$). Установлено нарастание риска летальности и развития повторного инфаркта миокарда у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, то есть с ИМТ 25 и более кг/м² ($p<0,001$). Значения риска на фоне ОКС без подъёма ST – сопоставимы с риском больных с ОКС с подъёмом ST ($p>0,05$).

При сравнительном изучении средних значений категории риска летальности и рецидива ОКС у пациентов молодого и среднего возраста с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъёма ST и с ИМ с

подъёмом ST, отмечен самый высокий риск на фоне нестабильной стенокардии ($1,846 \pm 0,704$), риск несколько был ниже у больных с ИМ с подъёмом ST ($1,756 \pm 0,743$) и сравнительно низкий – при ИМ без подъёма ST ($1,644 \pm 0,689$); однако эти различия были статистически незначимые ($p > 0,05$; рисунок 3.7).

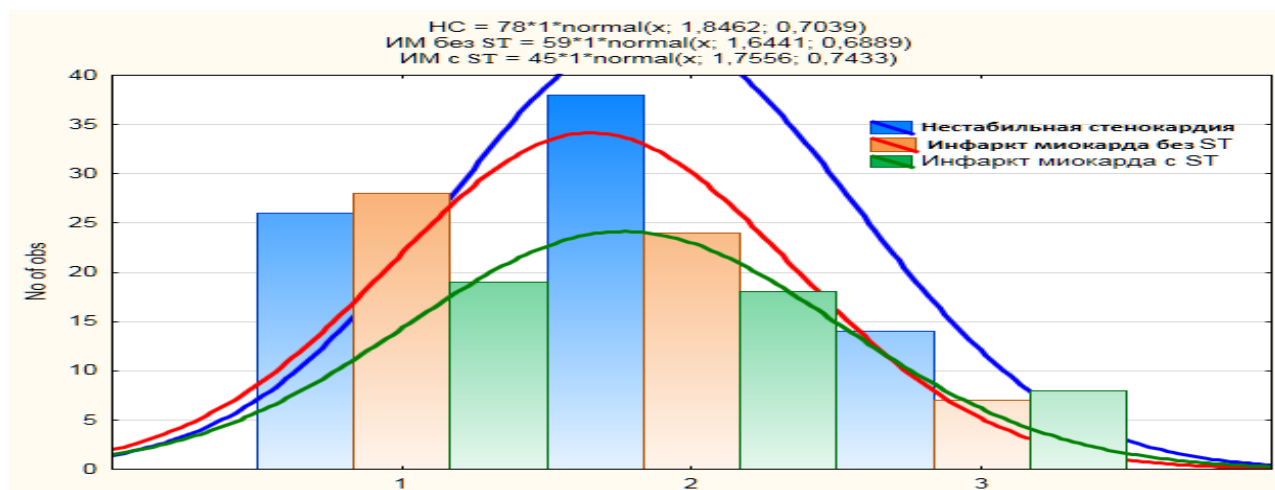


Рисунок 3.7.- Соотношение средних значений риска летальности у пациентов молодого и среднего возраста с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъёма ST и с ИМ с подъёмом ST (по Стьюденту).

Таким образом, повышение риска летальности и развития повторного инфаркта миокарда, главным образом, связано с мужским полом, избыточной массой тела и ожирением. Сопоставимость категории риска у пациентов молодого и среднего возраста с ОКС, в том числе при разных исходах коронарного синдрома - настораживает, так как это свидетельствует о нарастании влияния традиционных факторов риска, не только на пациентов старшего возраста, но и на молодых. Это, наряду с сопоставимостью частоты АГ, ХСН, ОНМК и некоторых нейропсихических синдромов, - требует более пристального изучения особенностей ОКС у молодых.

Осложненное течения ОКС у пациентов молодого и среднего возраста на стационарном этапе первого периода (таблица 3.17) исследования установлено у 45 (24,7%). Отмечено, что частыми осложнениями были жизнеугрожающие аритмии (8,8%) и сердечно-сосудистая недостаточность (9,9%). Острая

сердечная недостаточность с отёком лёгких отмечалась реже (7/3,9%); случаев сердечно-сосудистой смерти было 4, в том числе на фоне ишемического инсульта у одного из них. По данным прижизненного обследования (до госпитализации и в стационаре) установлено, что стойкий подъём ST у всех умерших отсутствовал, возраст колебался от 51-54 лет и у 3 был фиксировано позднее обращение (более 12 часов от начала болей).

Таблица 3.17. - Частота осложнённого течения ОКС у пациентов МСВ на стационарном этапе первого периода исследования (до пандемии).

Показатели	1 период (n=182)
Всего осложнённое течение ОКС, абс (%)	45 (24,7)
• Жизнеугрожающие аритмии, абс (%)	16 (8,8)
• Кардиогенный шок, абс (%)	18 (9,9)
• Острая сердечная недостаточность с отёком лёгких, абс (%)	7 (3,9)
• Сердечно-сосудистая смерть:	4 (2,2)
- в том числе на фоне ишемического инсульта	1 (0,55)

Примечание: р - статистическая значимость различия показателей (по критерию χ^2).

Таким образом, на постгоспитальном периоде у пациентов молодого и среднего возраста с ОКС у 1/4 части отмечалось осложненное течение ОКС и случаи сердечно-сосудистой смерти составило более 2 процентов (2,2%), в том числе на фоне ассоциированного с острым коронарным синдромом ишемического инсульта.

Особенности ведения и лечения на стационарном этапе первого периода исследования. На данном этапе, проводились указанные в первой и второй главе лечебные подходы, согласно Рекомендациям Европейского и Российского кардиологических обществ (соответственно периоду исследования), в этой связи здесь приводится краткий их перечень. Следует отметить, что для выбора *терапевтической тактики* проведено:

- уточнение диагноза с дифференциацией форм ОКС: с подъёмом ST (STEMI и повышение тропонинов – Имп ST); без подъёма ST (NSTEMI и отсутствие подъёма ST при повышенных тропонинах – ИМб ST); нестабильная стенокардия (нет подъёма ST и нормальные уровни тропонина);

- расширенная лабораторная диагностика и уточнённая стратификация риска (кардиоспецифические биомаркеры (тропонин I/T, КФК-MB), показатели липидного обмена: общий холестерин, триглицериды, липопротеины высокой плотности; креатинин и печёночные ферменты (АСТ, АЛТ), С-реактивный белок;

- инструментальная оценка: ЭКГ в динамике, эхокардиография (доплер) с анализом диастолической функции левого желудочка, оценка состояния брахиоцефальных артерий с измерением толщины комплекса интима–медиа, скрининг нестабильности атеросклеротических бляшек;

- нейropsychологическое тестирование: оценка выраженности тревожно-депрессивных расстройств и когнитивной недостаточности;

- коррекция нарушений и медикаментозная терапия: антиангинальные препараты (нитраты, β -адреноблокаторы), ингибиторы АПФ/БРА, антагонисты альдостерона, антитромботические препараты (аспирин и при возможности клопидогрел), антикоагулянты (гепарин или эноксапарин), фибринолитики (при невозможности ЧКВ в случаях STEMI), назначение высокоинтенсивных статинов для стабилизации атеросклеротических бляшек; психоэмоциональная поддержка и психотерапия.

Оценка частоты отдалённых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) у пациентов ОКС на постгоспитальном этапе (12 месяцев) первого периода исследования. Как основные задачи постгоспитального этапа можно выделить следующие: наблюдение в течение первого года: контроль ЭКГ, липидного спектра, ЭхоКГ и УЗИ БЦА; формирование группы высокого риска прогрессирования атеросклероза при сочетании: диастолической дисфункции ЛЖ, утолщения ТИМ,

гиперлипидемии; психоэмоциональная поддержка: психотерапия, коррекция сна; мониторинг неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

При мониторинге неблагоприятных сердечно-сосудистых событий изучена частота следующих отдалённых НССС: сердечно-сосудистой смерти (обусловленные развившимся инфарктом миокарда), экстренно проведенное чрескожное коронарное вмешательство (баллонная ангиопластика и/или стентирование) и повторного инфаркта миокарда, инсульта – у пациентов молодого и среднего возраста на постгоспитальном этапе первого периода исследования (в течение года после выписки из стационара).

При анализе полученных данных выделены группы пациентов с неблагоприятными сердечно - сосудистыми событиями (27/15,2%) и без таковых (151/84,8%), что представлено в рисунке 3.7.

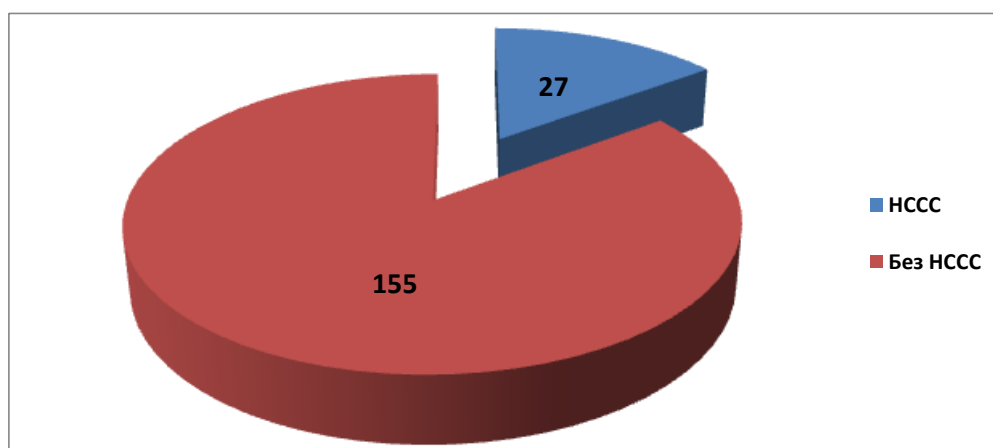


Рисунок 3.7. - Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) у пациентов с ОКС по результатам опроса через год после стационарного лечения (n=178).

На данном этапе обобщены данные 178 пациентов выписанных из кардиологического стационара. Анализирована также частота смерти от других причин и общая смертность в течение года у пациентов выписанных с нестабильной стенокардией (n=78) и инфарктом миокарда (n=104).

При сравнительном анализе частоты отдалённых НССС и смерти от всех причин у пациентов, выписанных с НС и ИМ на постгоспитальном этапе, установлено, что наиболее часто имело место нефатальный ИМ (13/7,1%) и экстренно проведенное ЧКВ (9/5,0%); реже наблюдалась сердечно-сосудистая смерть (5/2,8%).

При изучении различия частоты изученных НССС у пациентов, выписанных с нестабильной стенокардией и ИМ, установлена их незначимость ($p>0,05$), хотя нефатальный ИМ и сердечно-сосудистая смерть, заметно чаще наблюдались на фоне перенесенного ИМ, а экстренное ЧКВ или хирургическая реваскуляризация миокарда проведено несколько чаще при НС (таблица 3.18).

Таблица 3.18. Частота отдалённых (12 месяцев) неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС на постгоспитальном этапе I периода исследования (2009–2012 гг.), n (%)

Показатель	НС (n=76)	ИМ (n=102)	OR (95% ДИ)	P
Нефатальный ИМ	4 (5,2)	9 (8,8)	1,74 (0,52–5,77)	>0,05
Экстренное ЧКВ / хир. реваскуляризация	5 (6,6)	4 (3,9)	0,58 (0,15–2,22)	>0,05
Сердечно-сосудистая смерть	1 (1,3)	4 (3,9)	3,05 (0,33–28,2)	>0,05
Всего НССС	10 (13,2)	17 (16,7)	1,32 (0,57–3,06)	>0,05
Смерть от других причин	1 (1,3)	3 (2,9)	2,25 (0,23–22,0)	>0,05
Общая смертность	2 (2,6)	7 (6,9)	2,75 (0,56–13,6)	>0,05

Примечание: НС - нестабильная стенокардия; ИМ - инфаркт миокарда; OR - отношение шансов; ДИ - доверительный интервал; p - значимость различий между группами (χ^2 ; при малых числах - поправка Холдейна–Анскомба с добавлением 0,5 к каждой ячейке).

Следует отметить, что смерть от других причин наблюдалась у 1 (1,3%) пациента с нестабильной стенокардией и у 3 (2,9%) - с ИМ, и общая смертность (вместе с СС смертью) составила 9 (5,1%).

Таким образом, в I периоде исследования статистически значимых различий в частоте отдалённых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий между пациентами с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда не выявлено. По всем компонентам НССС различия носили характер тенденций и не достигали статистической значимости.

В группах пациентов с НССС и без таковых, проведен сравнительный анализ показателей, имеющих значимую взаимосвязь с НССС (таблица 3.19).

Таблица 3.19 - Факторы ассоциированные с отдалёнными (12 месяцев) НССС у пациентов ОКС на постгоспитальном этапе 1-го периода.

Показатель	НССС (n=27)	Нет НССС (n=151)	P
Клинические и анамнестические показатели, n (%):			
• Мужчины	23 (85,2)	93 (61,6)	<0,05
• Возраст 45-59 лет (средний)	21 (77,8)	134 (88,7)	>0,05
• ИМТ ≥ 25 кг/м ²	25 (92,6)	110 (72,8)	<0,05
• Курение	10 (37,1)	28 (18,5)	<0,05
• Артериальная гипертензия	21 (77,8)	94 (62,3)	=0,065
• ХИБС (СС и ПИКС)	20 (74,1)	52 (34,4)	<0,0001
• ОНМК (ТИА, инсульты)	6 (22,2)	15 (9,9)	>0,05
Синдромы тревоги, депрессии и проявления когнитивной недостаточности, n (%):			
• Синдром тревоги, n (%):	26 (96,3)	133 (88,1)	>0,05
• Синдром депрессии, n (%)	24 (88,9)	131 (86,8)	>0,05
• Когнитивная недостаточность	17 (63,0)	39 (25,8)	<0,001
Лабораторные показатели			
• Гиперхолестеринемия	22 (81,5)	58 (38,4)	<0,0001
• Гипертриглицеридемия	15 (55,6)	50 (33,1)	<0,05
Субклиническое поражение сердца и сосудов (Эхо (доплер)КГ показатели), n (%):			
• ДДЛЖ (по снижению Е/А)	20 (74,1)	72 (47,7)	<0,01
• Увеличение ТИМ БЦА	26 (96,3)	108 (71,5)	<0,01

Примечание: ХИБС -хроническая ИБС; СС - стабильная стенокардия, ПИКС- постинфарктный кардиосклероз; ОНМК- остроенарушение мозгового кровообращения; p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2).

При таком анализе установлено, что в отдалённые НССС чаще возникали у мужчин ($p<0,05$), на фоне ИМТ ≥ 25 кг/м² ($p<0,05$) и курения ($p<0,05$). Возраст пациентов и частота перенесенных ОНМК – в сравниваемых группах сопоставимы ($p>0,05$). Частота синдромов тревоги и депрессии в сравниваемых группах также были сопоставимы ($p>0,05$).

Частота АГ ($p=0,065$), ХИБС ($p<0,0001$) и проявления когнитивной недостаточности ($p<0,001$); лабораторных сдвигов: гиперхолестеринемия ($p<0,0001$) и гипертриглицеридемия ($p<0,05$); показатели субклинического поражения сердца и сосудов: ДДЛЖ ($p<0,01$), ТИМ брохиоцефальных артерий ($p<0,05$), - наблюдались значимо чаще в группе пациентов с НССС, чем в группе сравнения без НССС.

Множественный регрессионный анализ применялся для оценки вклада клинико-инструментальных и нейропсихологических факторов в нарастание тяжести НССС (исходов), представленных в виде ранжированной шкалы (рисунок 3.8).

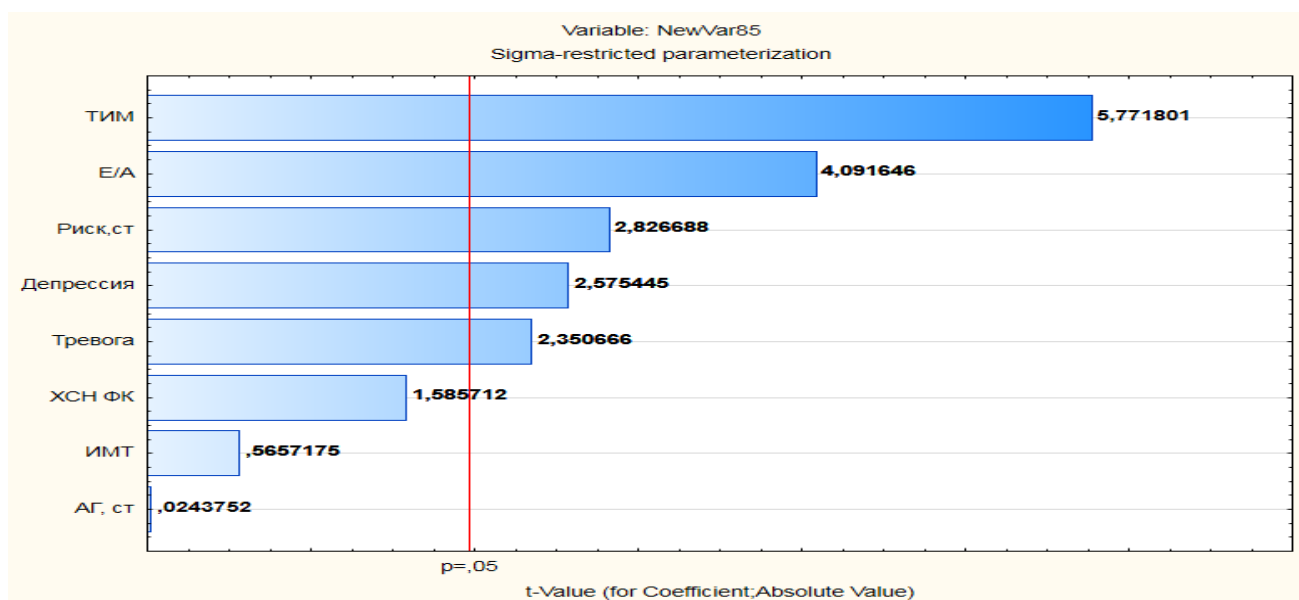


Рисунок 3.8. – Факторы, независимо ассоциированные с тяжестью неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС, по данным множественного регрессионного анализа (n=178; R=0,62; $p<0,62$).

Для анализа включены факторы, имеющие умеренную или сильную взаимосвязь с частотой и выраженностью НССС.

Множественный регрессионный анализ позволил установить вклад структурных, гемодинамических и нейропсихологических факторов в нарастание тяжести НССС. К числу наиболее значимых факторов относились: увеличение толщины комплекса интима–медиа сонной артерии (ТИМ; $t=5,8$; $\beta=1,77$; $p<0,0001$), снижение соотношения скоростей трансмитрального кровотока (Е/А; $t=-4,1$; $\beta=-1,0038$; $p<0,0001$), повышение степени риска летальности и развития повторного инфаркта миокарда ($t=2,8$; $\beta=0,2515$; $p<0,01$), а также выраженность депрессивных ($t=2,6$; $\beta=0,0382$; $p<0,05$) и тревожных расстройств ($t=2,4$; $\beta=0,0371$; $p<0,05$). Сочетанное влияние указанных факторов способствует прогрессированию ишемических и дисфункциональных изменений миокарда и сосудистого русла, определяющих тяжесть НССС у больных с ОКС.

Для оценки прогностической значимости выявленных факторов и их ассоциации с риском развития НССС был выполнен унивариантный анализ с расчётом отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ (таблица 3.20).

Таблица 3.20.- Сводная таблица результатов логистического регрессионного анализа факторов риска НССС у пациентов с ОКС.

Показатель (0/1)	ОШ	(95% ДИ)	Р
Сахарный диабет, 0/1	3,57	1,20 – 10,61	0,022
Коэффициент атерогенности	1,69	1,18 – 2,44	0,0046
Триглицериды, моль/л	1,31	0,58 – 2,98	0,516
Толщина интима медиа БЦА,мм	14,41	3,30–62,95	<0,001
Нестабильность АБ, 0/1	11,48	4,60–28,65	<0,001
Индекс объёма левого предсердия, мл/м ²	3,34	1,10–10,16	0,033
ОНМК в анамнезе, 0/1	2,67	0,93–7,64	0,068
Когнитивная функция, баллы	5,06	2,14–11,96	<0,001
Тревога, баллы	5,38	2,28–12,69	<0,001
Депрессия, баллы	6,27	2,58–15,25	<0,001
Хроническая сердечная недостаточность, 0/1	5,50	2,19–13,83	<0,001
Диастолическая дисфункция ЛЖ (0/1)	5,11	1,16–22,50	0,031

Примечание: Показатели представлены в виде бинарных переменных (0/1). ОШ — отношение шансов; ДИ — 95% доверительный интервал; р - значимость различий между группами (χ^2 ; при малых числах - поправка Холдейна–Анскомба с добавлением 0,5 к каждой ячейке).

Установлено, что факторами, ассоциированными с развитием НССС, являлись увеличение толщины комплекса интима–медиа, нестабильность атеросклеротической бляшки, увеличение индекса объёма левого предсердия, наличие хронической сердечной недостаточности и диастолической дисфункции левого желудочка, а также нейропсихологические нарушения — снижение когнитивных функций ($\text{MoCA} \leq 25$), тревожные и депрессивные расстройства ($p < 0,05$). Перенесённое ОНМК характеризовалось тенденцией к ассоциации с НССС ($p = 0,068$).

Когнитивные нарушения ($\text{MoCA} \leq 25$), тревожные и депрессивные расстройства демонстрировали статистически значимую связь с риском развития НССС ($p < 0,001$). Однако их вклад рассматривался как *модифицирующий*, а не ведущий, что было обусловлено ограниченным числом событий и взаимосвязанностью нейропсихических показателей.

Таким образом, результаты анализа I периода исследования продемонстрировали многофакторный характер формирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов молодого и среднего возраста с острым коронарным синдромом. Наиболее *значимый вклад в риск и тяжесть* неблагоприятных исходов вносили показатели, отражающие выраженность и нестабильность атеросклеротического процесса, а также структурно-гемодинамические изменения сердца. Клинические и нейропсихологические нарушения, включая когнитивный дефицит и тревожно-депрессивные расстройства, были ассоциированы с развитием НССС преимущественно как дополнительные и модифицирующие факторы. Полученные данные обосновывают необходимость комплексного подхода к стратификации риска и послужили основанием для последующего анализа динамики выявленных закономерностей во II периоде исследования, проведённом с интервалом 10 лет.

ГЛАВА 4. Второй период исследования. Частота и особенности ОКС по данным допандемического и пандемического этапов наблюдения

Особенностями второго периода исследования являются следующие обстоятельства:

1) Второй период исследования, проведен через 10 лет от начала первого периода, с целью изучения «временных» сдвигов основных характеристик ОКС у пациентов молодого и среднего возраста. Однако через 16 месяцев сбора материала согласно плану работы в обычном режиме, началась пандемия COVID-19, в связи с чем, ход исследования была скорректирована следующим образом: продолжена научная работа по изучению течения ОКС в период пандемии с соответственным анализом данных 3-х этапов исследования только до конца пандемии (15 месяцев) с обобщением данных приёмного отделения и кардиологического стационара и постгоспитального наблюдения (в течение 12 месяцев, несмотря на завершение пандемии).

2) При таком сборе данных появилась возможность решения дополнительных задач: а) установление «временных» сдвигов основных характеристик ОКС при сравнении результатов первого периода (40 месяцев) с допандемическим этапом (16 месяцев) второго периода (и по БИТ приёмного отделения, и по кардиологическому стационару, и по постгоспитальному наблюдению); б) установление особенностей течения ОКС на фоне пандемии, то есть, сдвиги под влиянием «фактора пандемии», при сравнении допандемических результатов второго периода (16 месяцев) с таковыми на этапе пандемии (15 месяцев) второго периода исследования.

Исследования проведенные на этапе приёмного отделения показали, что во второй период исследования из 706 (485 – до пандемии; 221 – при пандемии) пациентов молодого и среднего возраста, доставленных в блок интенсивной терапии приёмного отделения с вероятностью ИМ, ОКС был подтверждён у 611 (86,5%) из них и исключён у 95 (70 и 25 пациентов – соответственно до и во время пандемии; 13,5%).

С учётом критериев включения, на допандемическом этапе (с января 2019 года по 30 апреля 2020 гг., 16 недель) второго периода зарегистрировано 415 поступивших с ОКС (59%; 25,9 случаев в месяц), а в период пандемии (с мая 2020 года до конца июля 2021 года, 15 месяцев) - 196 (41%; 13,1 случая в месяц) пациентов с установленным ОКС.

4.1. Допандемический этап второго периода исследования, особенности течения ОКС

Ранние осложнения ОКС. На допандемическом этапе второго периода исследования, (n=415) за время транспортировки кардиологической бригадой СМП, доставки в приёмное кардиологическое отделение и в первые часы лечебно-диагностического этапа всего у 41 (9,9%) пациентов с ОКС установлены осложнения: из них 19 (4,6%) – у пациентов с ОКСп ST и 22 (5,4%) - с ОКСб ST. Жизнеугрожающие аритмии (фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия, остро возникшая блокада ножек пучка Гиса) отмечены у 15 (3,6%), кардиогенный шок – 14 (3,4); острая сердечная недостаточность с отёком лёгких - у 7 (1,7). Клиническая смерть зарегистрировано у 5 (1,21), при картине развившего отёка лёгких (в 3 случаях), кардиогенного шока (в 1 случае) и фибрилляции предсердий (в 1 случае). Из них: 3 - с ОКСб ST и 2 - с ОКСп ST; по полу - 3 мужчин и 2-женщин; по возрасту 2- молодого возраста и 3 – среднего возраста. Все умершие страдали АГ (мягкая АГ -1, умеренная -2 и тяжёлая - 2 случаев), в 3 случаях - ХСН, лечились по поводу ИБС - 4 умерших, ОНМК имело место у двоих. В последующем, для анализа данных на допандемическом этапе второго периода включены 410 пациентов. Для диагностики ОКС анализированы клиничко-anamnestические и ЭКГ показатели с учётом возникших аритмий и развитие других ранних осложнений ОКС. В условиях БИТ приёмного отделения всем пациентам с ОКС проведена медикаментозная терапия, согласно клиническим рекомендациям и при необходимости - кардиореанимационные вмешательства (приложения).

4.1.1. Особенности ОКС по данным блока интенсивной терапии приёмного отделения

Состав пациентов и особенности их поступления приведены в таблице 4.1. Согласно представленным данным спустя ≥ 12 часов обратились в лечебные учреждения и поступили в БИТ - 7 (1,7%) пациента.

Таблица 4.1.- Особенности поступления пациентов ОКС в приёмное отделение на допандемическом этапе (с января 2019 года по 30 апреля 2020 года) второго периода исследования (n=410).

Показатели	абс (%)
Доставлено бригадой скорой и неотложной помощи	295 (72,0)
Переведено с других лечебных учреждений	105 (25,6)
Самообращение	10 (2,4)
Время поступления (спустя ≥ 12 час. от начала болевого синдрома)	7 (1,7)
Острый коронарный синдром - как дебют ИБС	97 (23,7)
Находились на диспансерном учёте по ИБС	185 (45,1)

Установлено, что в допандемический этап второго периода исследования 295 (72%) пациентов с ОКС были доставлены кардиологической бригадой скорой и неотложной помощи, 105 (25,6%) - переведены с других лечебных учреждений и 10 (2,4%) пациентов сами обратились в приёмное отделение.

Острый коронарный синдром был дебютом ишемической болезни сердца у 97 (23,7%) пациентов и находились на диспансерном учёте по поводу ИБС 185 (45,1%) пациентов.

При анализе состава пациентов с ОКС, включённых в разработку на первом этапе второго периода исследования установлено значимое преобладание доли мужчин (71,2% и 28,8% - соответственно мужчин и женщин; $p < 0,0001$; рисунок 4.1).

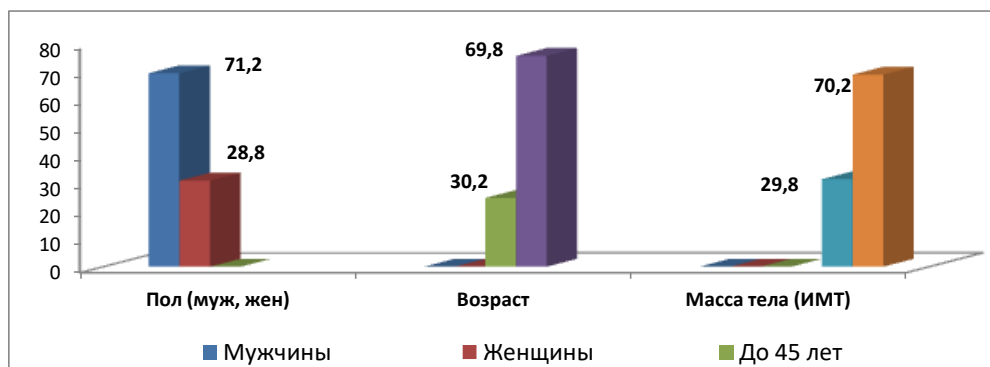


Рисунок 4.1.- Состав пациентов с ОКС, включённых в разработку на первом этапе 2-го периода исследования (%).

Средний возраст пациентов составил $48,1,2 \pm 8,4$ лет, в том числе пациентов молодого возраста (до 45 лет) было 30,2%, что значительно меньше ($p < 0,0001$), чем пациенты среднего возраста (от 45 до 59 лет - 69,8%) с ОКС.

У 29,8% пациентов с острым коронарным синдромом масса тела (по индексу массы тела) была сниженной или нормальной (ИМТ до $24,9 \text{ кг/м}^2$), а у 70,2% больных наблюдалась избыточная масса тела или ожирение (ИМТ 25 кг/м^2 и более), то есть, доля последних была значительно больше ($p < 0,0001$).

При изучении вариантов ОКС установлено значимое преобладание доли ОКСб ST (72,7%), над частотой ОКСп ST (27,3%); то есть, большая частота ОКСб ST была значимой ($p < 0,0001$).

В целом, при изучении частоты вариантов ОКС во взаимосвязи с возрастом, полом и индексом массы тела у пациентов молодого и среднего возраста по результатам второго периода исследования (первый этап), установлено, что у пациентов разного возраста этот показатель имеет определенные различия.

У пациентов среднего возраста общая частота ОКС была значительно выше, чем у молодых ($p < 0,0001$). Частота как ОКСб ST, так и ОКСп ST была сопоставимой в группах пациентов молодого и среднего возраста ($p > 0,05$; таблица 4.2).

Таблица 4.2.- Частота вариантов ОКС во взаимосвязи с возрастом, полом и индексом массы тела у пациентов по результатам допандемического этапа второго периода исследования, абс (%).

Показатели	Варианты ОКС		Р
	ОКСб ST (n=298)	ОКСп ST (n=112)	
Возраст пациентов:			
Молодой	94 (31,5)	30 (26,8)	>0,05
Средний	204 (68,5)	82 (73,2)	>0,05
р	<0,0001	<0,0001	
Пол пациентов:			
Муж, абс	193 (64,8)	99 (88,4)	<0,0001
Жен, абс	105 (35,2)	13 (11,6)	<0,0001
р	<0,0001	<0,0001	
Индекс массы тела:			
до 24,9 кг/м ²	102 (34,2)	20 (17,9)	<0,01
25 и более кг/м ²	196 (65,8)	92 (82,1)	<0,01
р	<0,0001	<0,0001	

Примечание: р - статистическая значимость различия показателей по горизонтали; р₁ - значимость различия показателей по вертикали (по критерию χ^2).

При анализе полового различия частоты вариантов ОКС у пациентов, включённых во 2 период исследования, у женщин установлена максимальная частота ОКСб ST (35,2%), значимая при сравнении с ОКСп ST (11,6%; $p<0,01$). Мужчины составляли основную долю как ОКСб ST (64,8%), так и ОКСп ST (88,4%), что значимо чаще, чем у женщин ($p<0,0001$).

В группе пациентов с ОКСб ST большинство имели избыточную массу тела и ожирение - 196 (65,8%), а с ОКСп ST – еще чаще (82,1%; $p<0,01$). Нормальной и сниженной массой тела было 122 (29,8%) пациентов с ОКС.

В группе женщин с ОКС (n=118) пациентов с ИМТ более 25 кг/м² было 87 (73,7%), из них с избыточной массой тела – 59 (50,0%), ожирением - 28 (23,7%); женщин с ИМТ не более 25 кг/м² было всего 31 (26,3%). В группе мужчин с ОКС (n=292) пациентов с ИМТ более 25 кг/м² было 201 (68,8%), из

них с избыточной массой тела – 186 (63,7%), ожирением - 15 (5,1%); мужчин с ИМТ не более 25 кг/м² было всего 91 (31,2%).

Таким образом, в группах сравнения по полу доля пациентов с ИМТ не более 25 кг/м² ($p>0,05$) - сопоставима, но с повышенным ИМТ - больше среди мужчин ($p<0,05$), а с ожирением – в группе женщин ($p<0,0001$).

Особенности ведения пациентов с ОКС в БИТ приёмного отделения. В течение 10 лет введены некоторые дополнительные критерии диагностики форм и осложнений ОКС, дополнены лечебно-тактические подходы. Однако основные принципы ведения пациентов с ОКС на уровне БИТ приёмного отделения те же, что и 10 лет назад.

Всем пациентам с ОКС медицинская помощь организована по принципу параллельного проведения диагностических и лечебных мероприятий и состоит из следующих тактических задач: первичный сбор клинико-анамнестических данных, оценка физикального состояния больного; регистрация ЭКГ в динамике; ранняя стратификация риска летальности и ИМ с (применением шкал GRACE и TIMI) с определением категории риска для выбора дальнейшей тактики; решение реперфузионной стратегии: ЧКВ – если в пределах временных рекомендаций; фибринолитическая терапия - при невозможности ЧКВ и консервативное лечение — при отсутствии показаний к экстренной реперфузии; начальная медикаментозная терапия: антиангинальными, антикоагулянтами, антитромботическими препаратами; регистрация ранних осложнений и их лечение; подготовка к отложенному инвазивному вмешательству.

Следует отметить, что по мере расширения возможностей инструментальной диагностики и внедрения инвазивных технологий, тактика ведения стала сравнительно более обоснованной и адресной, что способствовало улучшению маршрутизации и повышению своевременности реваскуляризации.

Особенности ведения пациентов нестабильной стенокардией (НС) и инфарктом миокарда (ИМ) имели различия. У пациентов МСВ на допандемическом этапе второго периода исследования диагноз НС был установлен у 310 (75,6%) пациентов, средний возраст которых составил $47,5 \pm 8,4$ лет. Среди них больных молодого возраста было 101 (32,6), среднего – 209 (67,4); мужчин - 228 (73,6%), женщин – 82 (4,7%; таблица 4.3).

Таблица 4.3. - Особенности ведения пациентов нестабильной стенокардией (НС) и инфарктом миокарда (ИМ) на допандемическом этапе второго периода исследования; абс (%).

Показатели	Всего (n=410)	1. НС (n=310)	2. ИМ (n=100)	P
Клинический диагноз вынесен в течение суток	296 (72,2)	215 (69,4)	81 (81,0)	<0,0001
Лечебно-диагностические (инвазивные) вмешательства, в т.ч.:	104 (25,4)	45 (14,5)	59 (59,0)	<0,0001
- Коронароангиография	66 (16,1)	31 (10,0)	35 (35,0)	<0,0001
- ЧКВ (балл. ангиопластика, стентирование)	28 (6,8)	7 (2,3)	21 (21,0)	<0,0001
- Коронарное шунтирование (КШ)	10 (2,4)	0	10 (10,0)	<0,0001
Консервативная терапия, в т.ч.:				
- Купирование болевого приступа	389 (94,9)	291 (93,9)	98 (98,0)	>0,05
- Антикоагулянтная терапия	316 (77,1)	230 (74,2)	86 (86,0)	<0,05
- Антитромбоцитарная терапия	146 (35,4)	85 (27,4)	61 (61,0)	<0,0001
• в том числе ДАТТ	38 (9,3)	11 (3,5)	27 (27)	<0,0001
- Тромболитическая терапия	52 (12,7)	19 (6,1)	33 (33,0)	<0,0001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2).

ИМ был установлен у 100 (24,4) пациентов (средний возраст $49,8 \pm 8,2$ лет); в т.ч. больных молодого возраста было 23 (23,0%), среднего – 77 (77,0%). Из них мужчин – 64 (64,0%), женщин – 36 (36,0%). Установлено, что до госпитализации коронароангиография (КАГ) была проведена у 35 (35,0) больных, ЧКВ – у 21 (21,0), а коронарное шунтирование (КШ) – у 10 (10,0) больных ИМ. У

пациентов с НС КАГ была проведена у 31 (10,0) больных, ЧКВ – 7 (2,3), а КШ не было проведено.

В целом, в течение первого этапа второго периода исследования у пациентов, поступивших в БИТ с ИМ, всего лечебно-диагностические (инвазивные) вмешательства были проведены у 59 (59,0) пациентов.

Установлено, что на догоспитальном этапе купирование болевого приступа проведена у 291 (93,9) и 291 (93,9) пациентов, соответственно с НС и ИМ ($p>0,05$); антикоагулянтная терапия проведена у 230 (74,2) и 86 (86,0) пациентов, соответственно с НС и ИМ, - то есть чаще - у пациентов с ИМ ($p<0,05$). ТЛТ применена у 33 (33,0) пациентов со своевременно установленным ИМ, а при НС ТЛТ проводилась у 19 (6,1%) пациентов. Антитромбоцитарную терапию (аспирин, нередко в сочетании с клопидогрелем, тикагрелором) получали 146 (35,4%) больных; из них, 85 (27,4%) больных с НС и 61 (71%) - с ИМ. Двойную антитромбоцитарную терапию – ДАТТ (в отличие от первого периода) получали 38 (9,3%) пациентов, из них 11 (3,5%) с НС и 27 (27%) – с инфарктом миокарда.

4.1.2. Особенности течения ОКС по данным стационарного этапа второго периода исследования (до пандемии)

На допандемическом этапе второго периода исследования (с января 2019 года по 30 апреля 2020 г.) для анализа включены данные 161 пациента, госпитализированных с установленным ОКС.

Среди них пациентов в возрасте до 45 лет - 49,1%; от 45 до 60 лет – 50,9% ($p>0,05$) пациентов. Среди госпитализированных с ОКС мужчин было значительно больше (54,7%), чем женщин (45,3%) и пациенты с $ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$ (72%; $p<0,05$) значительно преобладали и составляли 2/3 часть (таблица 4.4).

Таблица 4.4.- Характеристика пациентов, госпитализированных с ОКС на допандемическом этапе второго периода исследования, (n=161)

Показатели	Пациенты с ОКС (абс/%
------------	-----------------------

Возраст	Молодой	средний	Р
	79 (49,1)	82 (50,9)	>0,05
Пол	Муж.	Жен.	
	88 (54,7)	73 (45,3)	<0,05
Индекс массы тела	до 24,9 кг/м ²	25 и более кг/м ²	
	45 (28,0)	116 (72,0)	<0,0001

Примечание: р - статистическая значимость различия показателей по критерию χ^2 .

Таким образом, среди госпитализированных с ОКС преобладали мужчины и пациенты с ИМТ ≥ 25 кг/м².

Частота вариантов ОКС среди госпитализированных пациентов, представлены в таблице 4.5. Установлено преобладание частоты ОКС без подъёма ST (ОКСб ST), который составляет 81,4%, что значимо чаще ($p < 0,0001$), чем частота ОКС с подъёмом ST (ОКСп ST; 18,6%). По вариантам ОКС (ОКСб ST и ОКСп ST) значимые возрастные различия отсутствуют ($p > 0,05$). ОКСб ST была наиболее частым вариантом ОКС и на стационарном этапе.

Таблица 4.5.- Варианты острого коронарного синдрома в зависимости от возраста пациентов на госпитальном этапе допандемического периода.

Показатели	Вариант ОКС		
	ОКСб ST	ОКСп ST	Р
Всего (n=161)	131(81,4)	30 (18,6)	<0,0001
1. До 45 лет	60 (37,3)	19 (11,8)	<0,0001
2. 45-59 лет	71 (44,1)	11 (6,8)	<0,0001
р₁₋₂	>0,05	>0,05	

Примечание: р – значимость различия частоты форм ОКС; р₁₋₂ – значимость возрастного различия частоты форм ОКС (по критерию χ^2).

В целом, ОКСб ST наблюдается значимо чаще, чем ОКСп ST; в подгруппах пациентов, как с ОКСб ST, так и с ОКСп ST, различия доли пациентов молодого и среднего возрастов – не значимы.

Отмечено, что среди госпитализированных пациентов второго периода при ОКСб ST, наблюдаемого у 131 пациентов, доля мужчин заметно больше, чем женщин (43,5% и 37,9% - соответственно; $p>0,05$).

Таблица 4.6.- Варианты ОКС на допандемическом стационарном этапе второго периода исследования с учётом пола пациентов, абс (%).

Показатели	Вариант ОКС		
	ОКСб ST	ОКСп ST	P
Всего (n=161)	131(81,4)	30 (18,6)	<0,0001
а) у мужчин	70 (43,5)	25 (15,5)	<0,0001
б) у женщин	61 (37,9)	5 (3,1)	<0,0001
p₁₋₂	>0,05	<0,001	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей по горизонтали); p₁₋₂ – значимость различия по вертикали (по критерию χ^2).

Что касается ОКСп ST, то его учащение у мужчин (15,5% и 3,1% - соответственно у мужчин и женщин), - значимое ($p<0,001$).

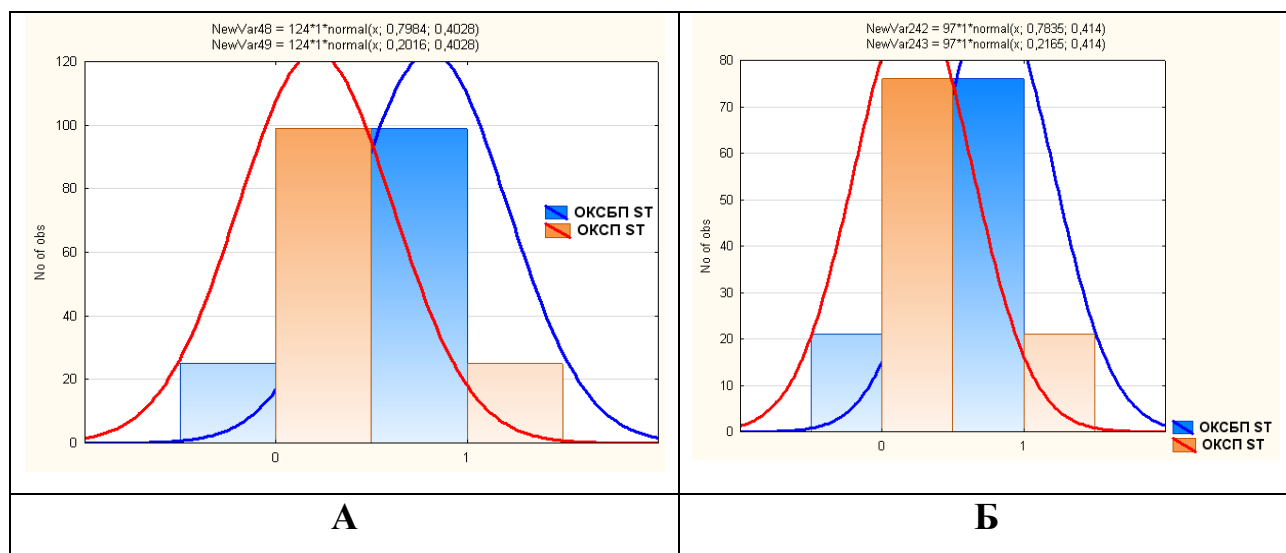


Рисунок 4.2. Соотношение частоты ОКСб ST и ОКСп ST по данным стационарного наблюдения у госпитализированных мужчин (а) и женщин (б) (допандемический этап второго периода исследования).

Согласно рисунку 4.2. соотношение частоты вариантов ОКС среди госпитализированных пациентов МСВ таково, что ОКСб ST наблюдается чаще, как в группе мужчин (43,5%), так и женщин (37,9%), что значима ($p<0,0001$),

при сравнении с частотой ОКСп ST (15,5% и 3,1% - соответственно у мужчин и женщин).

Таким образом, ОКСб ST является наиболее частым вариантом ОКС среди госпитализированных пациентов. ОКСб ST наблюдается значимо чаще, чем в первый период как у мужчин, так и у женщин, что значимо при сравнении с частотой ОКСп ST; частота ОКСб ST у мужчин и женщин сопоставима, но ОКСп ST у мужчин наблюдается значимо чаще.

Частота вариантов строго коронарного синдрома при разной массе тела представлена в таблице 4.7.

Таблица 4.7.- Частота вариантов острого коронарного синдрома в зависимости массы тела пациентов (второй период исследования, абс (%)).

Показатели	Вариант ОКС		
	ОКСб ST	ОКСп ST	P
Всего (n=161)	131(81,4)	30 (18,6)	<0,0001
а. ИМТ до 24,9 кг/м²	34 (21,1)	11 (6,8)	<0,001
б. ИМТ 25 и более кг/м²	97 (60,2)	19 (11,8)	<0,0001
p₁₋₂	<0,0001	<0,001	

Примечание: p – значимость различия частоты форм ОКС; p₁₋₂ – значимость различия частоты ОКС в зависимости от массы тела (по критерию χ^2).

Отмечено, что в группе пациентов со сниженной и нормальной массой тела (ИМТ до 24,9 кг/м²), как ОКСб ST (p<0,0001), так и ОКСп ST ((p<0,001), наблюдаются реже и в целом, в общей когорте пациентов, доля пациентов с ИМТ до 25 кг/м² как с ОКСб ST, так и ОКСп ST – минимальная.

Установлено, что в группе пациентов с ИМТ до 24,9 кг/м² ОКСб ST наблюдается чаще, чем ОКСп ST (p<0,001).

Таким образом, в общей группе пациентов с избыточной массой тела и ожирением (с ИМТ 25 и более кг/м²) как ОКСб ST, так и ОКСп ST наблюдаются чаще, чем у пациентов со сниженной и нормальной массой (p<0,0001).

Ассоциированные заболевания у пациентов с ОКС на стационарном допандемическом этапе второго периода. На допандемическом этапе второго периода исследования в стационаре изучена частота ряда ассоциированных с ОКС заболеваний.

Полученные результаты изучения коморбидных заболеваний и синдромов представлены в рисунке 4.3. Их анализ показывает, что у пациентов с ОКС АГ была наиболее частой коморбидной патологией (79,5%).

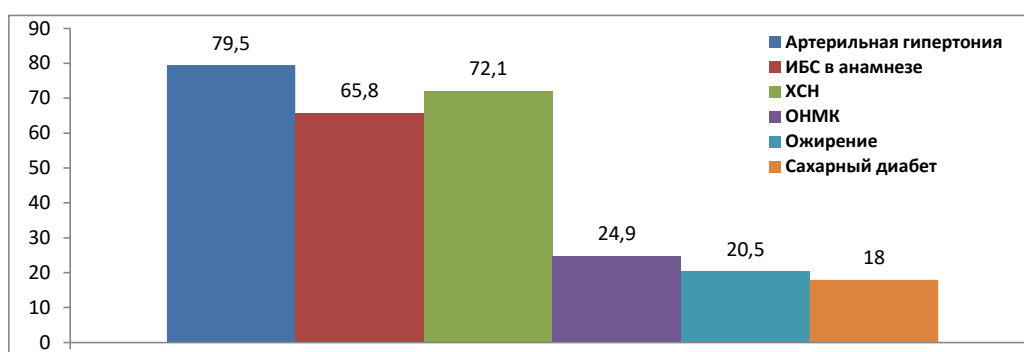


Рисунок 4.3. - Частота ассоциированных с ОКС заболеваний у пациентов общей группы (n=161; 2 период, допандемический госпитальный этап).

По анамнезу у 24,9% больных ОКС имело место указание на ранее перенесенное острое нарушение коронарного кровообращения (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда). Проявления ХСН разной выраженности, главным образом 1-2 ФК, выявлены у 72,1% больных с ОКС. Острое нарушение мозгового кровообращения (транзиторная ишемическая атака или инсульты) и сахарный диабет имели место у менее 1/5 части пациентов с ОКС; ожирение наблюдалось у 20,5% больных и гиперхолестеринемия – у 88 (54,7%).

При сравнительной оценке возрастных особенностей установлена сопоставимость частоты ряда заболеваний и синдромов (АГ, синдром резистентности к антигипертензивной терапии, ИБС в анамнезе, ожирение и сахарный диабет) в группах пациентов молодого и среднего возраста.

Однако, общая частота ХСН ($p<0,001$) за счёт 1-2 ФК ($p<0,001$) и частота перенесенных ОНМК ($p<0,0001$) – значимо выше у пациентов среднего возраста. Возрастные особенности частоты сопутствующих заболеваний у пациентов с ОКС на данном этапе представлены в таблица 4.8.

Таблица 4.8. – Возрастная частота коморбидных заболеваний у больных, госпитализированных с острым коронарным синдромом на допандемическом этапе второго периода исследования (n-161).

Показатель (абс/%)	До 45 (n=79)	45-59 (n=82)	p
АГ (всего)	55 (69,6)	73/89,0	<0,0001
• 1, с.	14 (17,7)	21 (28,8)	>0,05
• 2-3, с.	41 (51,9)	51 (69,9)	>0,05
• РАГ	0	1 (1,4)	>0,05
ИБС в анамнезе	49 (62,0)	57 (69,5)	>0,05
ХСН (всего):	47 (59,5)	69/84,2	<0,001
• 1-2 ФК	43 (54,4)	66/80,5	<0,001
• 3 ФК	4 (5,1)	3/3,7	>0,05
ОНМК (инсульты)	8 (10,1)	32/39,0	<0,0001
Ожирение	21 (26,6)	19/23,2	>0,05
Сахарный диабет	14 (17,7)	17 (20,7)	>0,05

Примечание: p - отмечена статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2).

Лабораторные исследования. На данном этапе исследования повышение кардиоспецифических маркёров (тропонины, МВ-фракция КФК) было отмечено всего у 37 (23%) пациентов с ОКС. У 35 (21,7%) пациентов установлена повышение СРБ более 10 мг/л (32 случая) и лейкоцитов более $9,5 \times 10^9$ /л (3 случая). Всего у 36 (22,4%) пациентов с ОКС было установлено повышение АСТ>35 ед/л (34 случая) и АЛТ>45 ед/л (2 случая).

Результаты изучения *показателей липидного обмена* свидетельствуют об имеющем место сдвигах, характерных для атеросклеротического процесса, так

как повышение коэффициента атерогенности ≥ 4 наблюдалось у 103 (64%) больных (рисунок 4.4).

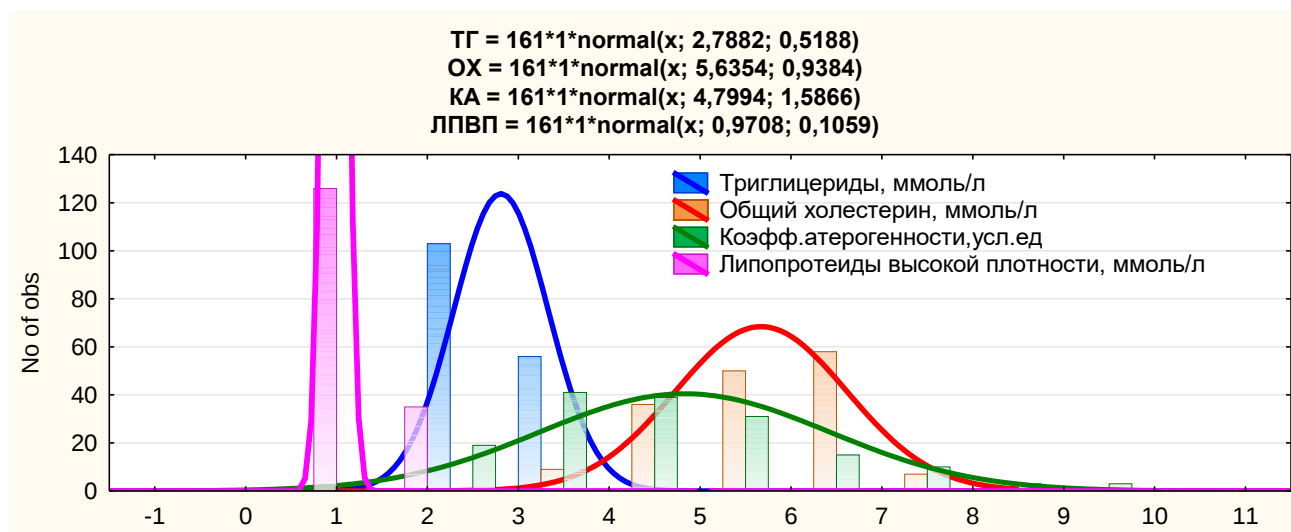


Рисунок 4.4. Соотношение средних значений показателей липидного обмена у пациентов до 60 лет, госпитализированных с острым коронарным синдромом (2 период, допандемический этап; $n=161$).

Полученные результаты свидетельствуют, что у пациентов МСВ острый коронарный синдром сопровождается нарушениями липидного спектра, характерными для атеросклеротического процесса.

Субклинические проявления поражения сердца и сосудов. В связи с большой частотой ХСН начальных функциональных классов с сохранённой фракцией выброса, проведена оценка случаев диастолической дисфункции левого желудочка по результатам изучения Е/А, DT, ИОЛП (LAV) и при сопоставлении их значений уточнены типы (1, 2, и 3 типы) ДДЛЖ - как фактические субклинические проявления функциональной недостаточности левого желудочка. Состояние сонной артерии оценено по толщине комплекса интима-медиа (ТИМ) и при изучении признаков нестабильности атеросклеротических бляшек - характеризующие степень атеросклеротического их поражения (таблица 4.9).

При анализе результатов установлено снижение значения Е/А у пациентов с ОКС, значимое при сравнении с контрольной группой ($p < 0,01$).

Всего ДДЛЖ имело место у 139 (86,3%) пациентов с ОКС, отсутствие сдвигов – у 22 (13,7%). При этом 1 тип ДДЛЖ отмечался наиболее часто - у 114 (70,8%), 2 тип – у 23 (14,3%) и 3 тип – у 2 (1,24%) пациентов с ОКС. Отмечено значительное повышение давления наполнения левого предсердия ($p<0,0001$).

Таблица 4.9. - Диастолическая дисфункция левого желудочка (Е/А) и толщины интима-медиа (ТИМ) сонной артерии у пациентов с ОКС в разные периоды исследования (2 период, госпитальный этап).

Показатели	Контрольная гр. (n=30)	Пациенты с ОКС (n=161)	P
Е/А, усл. ед.	1,117±0,134	1,007±0,240	<0,05
DT-VЗРН, мсек	185,0±17,8	212,2±19,2	<0,0001
ИОЛП, мл/м2	34,8±6,68	40,6±4,74	<0,0001
ДДЛЖ, абс (%)	8 (26,7)	139 (86,3)	<0,01
1 тип	7 (23,3)	114 (70,8)	<0,0001
2 тип	1 (3,3)	23 (14,3)	<0,01
3 тип	-	2 (1,24)	>0,05
Е/А, усл. ед.	1,117±0,134	1,007±0,240	<0,0001
ТИМ БЦА, мм	0,977±0,138	1,071±0,147	<0,05
Нестабильность АБ	2 (6,7)	53 (32,9)	<0,01

Примечание: p – отмечена статистическая значимость различия показателей между группами (по Манна Уитни).

Что касается ТИМ брахиоцефальных артерий, то его значение было выше у пациентов с ОКС, чем у пациентов контрольной группы ($p<0,01$), кроме того у 53 (32,9%) больных установлена нестабильность АБ ($p<0,01$).

При корреляционном анализе установлено, что в общей группе пациентов с ОКС снижение Е/А, взаимосвязано с возрастом, ИМТ, уровнем ДАД, частотой кардиальных и церебральных событий в анамнезе. Кроме того, установлено, что у пациентов общей группы утолщение ТИМ сонной артерии и частота нестабильности АБ взаимосвязаны с возрастом, кардиальными событиями и ОНМК в анамнезе, уровнями САД и ДАД, частотой и выраженностью ХСН, индексом массы тела и гиперхолестеринемией.

Таким образом, в группах пациентов молодого и среднего возраста, сопоставимость частоты ряда заболеваний, наряду с увеличением ТИМ и ростом частоты нестабильной АБ, которые по данным корреляционного анализа взаимосвязаны с частотой кардиальных и церебральных событий в анамнезе, можно считать признаками, свидетельствующими о возможности прогрессирующего течения ОКС у пациентов МСВ в последующем.

4.1.3. Выраженность синдромов тревоги, депрессии и когнитивной недостаточности у пациентов с ОКС по данным допандемического этапа второго периода исследования (стационарный этап)

Учитывая важность влияния психологических влияний и сосудистых поражений головного мозга на течение кардиоваскулярных заболеваний, через 10 лет после первого периода исследования, для выявления наметившихся трендов, решено оценить психоневрологический статус (тревожно-депрессивные синдромы и когнитивные расстройства) у 161 пациента до 59 лет, госпитализированных ОКС на допандемическом этапе второго периода исследования.

Тревожно-депрессивные расстройства и ментальный статус в зависимости от возраста, пола и ИМТ пациентов с ОКС. *Выраженность тревожно-депрессивных расстройств.* У пациентов общей группы с ОКС отсутствие синдромов тревоги отмечено у 36 (22,4 %), депрессии у 31 (19,3%) и отсутствие признаков когнитивной недостаточности – у 107 (66,5%) из них.

В общей группе пациентов с ОКС по данным допандемического стационарного этапа второго периода исследования изучены средние значения тревожно-депрессивных расстройств (синдромов тревоги и депрессии) и выраженность когнитивной недостаточности. Установлено, что в общей группе пациентов с ОКС на данный отрезок времени (стационарный, допандемический) отмечается тенденция к снижению среднего значения когнитивных функций

(ниже 26 баллов; $25,96 \pm 2,41$). Средние значения синдромов тревоги ($14,1 \pm 6,3$) и депрессии ($15,8 \pm 7,3$) превышают норму примерно в 2 раза (рисунок 4.5).

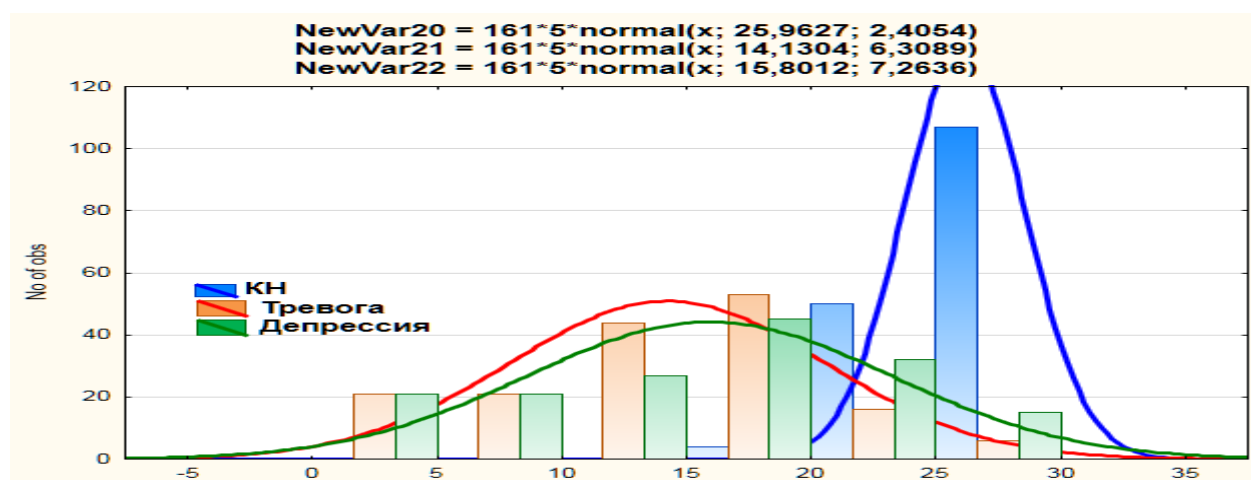


Рисунок 4.5. - Средние значения синдромов тревоги, депрессии и когнитивной недостаточности на стационарном этапе (до пандемии) второго периода исследования (общая группа; $n=161$).

В процессе исследования более высокие значения тревоги наблюдались у пациентов среднего возраста и, нередко у мужчин. При ОКС сравнительно высокие уровни депрессии наблюдались у пациентов среднего возраста, у мужчин и на фоне избыточной массы тела и ожирения; низкие значения когнитивного статуса, сравнительно чаще наблюдались у мужчин.

Учитывая наблюдаемые различия выраженности изучаемых показателей в разных подгруппах пациентов с ОКС, проведён анализ выраженности синдромов тревоги, депрессии и когнитивной недостаточности в зависимости от возраста, пола и индекса массы тела на допандемическом стационарном этапе 2 периода исследования.

При таком анализе установлено, что мужчины среди пациентов с ОКС более уязвимы в отношении развития психических синдромов, особенно по средним значениям, которые заметно выше, чем у женщин ($p > 0,05$), о чём свидетельствуют представленные данные. В целом, на допандемическом

стационарном этапе 2 периода исследования у мужчин синдромы тревоги и депрессии более выражены, однако статистически не значимы.

Особенности выраженности синдрома тревоги у пациентов с ОКС представлены в таблице 4.10.

Таблица 4.10.– Особенности выраженности психических синдромов и когнитивной недостаточности в зависимости от пола пациентов ОКС на допандемическом стационарном этапе 2 периода исследования (n=161).

Показатели	Группы пациентов с ОКС по полу		
	Мужчины (n=88)	Женщины (n=73)	P
Тревога, M±SD (баллы)	14,7±5,9	13,5±6,8	>0,05
Депрессия, M±SD (баллы)	16,4±6,9	15,1±7,7	>0,05
Выраженность КН (баллы), M±SD	25,8±2,37	26,2±2,45	>0,05

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей групп по U-критерию Манна Уитни.

Снижение средних значений показателя когнитивного статуса по шкале MoCa у мужчин (25,8±2,37 и 26,2±2,45 балла – соответственно у мужчин и женщин), также незначимы (p>0,05).

Таким образом, у мужчин с ОКС тенденция к повышению уровни тревоги, наряду со значимым повышением уровни депрессии сопровождались сопоставимыми значениями ментального статуса у мужчин и женщин.

Отмечено, что в среднем возрасте синдромы тревоги (p<0,0001) и депрессии (p<0,0001) значимо выражены, при сравнении с пациентами молодого возраста. Установлено, что снижение средних значений когнитивного статуса у пациентов среднего возраста (25,3±2,64 балла) значимое, при сравнении с группой молодых (26,6±1,94; p<0,05).

Результаты изучения возрастных различий выраженности психоневрологических синдромов у пациентов с ОКС по их средним значениям в зависимости от возраста представлены в объединённой таблице 4.11.

Таблица 4.11. – Выраженность психических синдромов и когнитивной недостаточности в зависимости от возраста пациентов ОКС на допандемическом стационарном этапе 2 периода исследования (n=161).

Показатели (абс/%)	Возрастные группы		
	1. До 45 лет (n=79)	2. 45-59 лет (n=82)	P
Тревога, M±SD (баллы)	11,9±6,3	16,3±5,6	<0,0001
Депрессия, M±SD (баллы)	13,3±7,0	18,2±6,7	<0,0001
Выраженность КН (баллы), M±SD	26,6±1,94	25,3±2,64	<0,001

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей групп по U-критерию Манна Уитни.

Результаты изучения выраженности тревожно-депрессивных синдромов и когнитивной недостаточности в зависимости от индекса массы тела пациентов с ОКС представлены в таблице 4.12.

Установлено, что при ИМТ ≥ 25 кг/м² средние значения синдромов тревоги (p=0,076) и депрессии (p=0,083) имеют тенденцию к повышению, чем при ИМТ менее 25 кг/м². Некоторое снижение средних значений показателя когнитивного статуса у пациентов с ИМТ < 25 кг/м², также незначимо (p>0,05).

Таблица 4.12. – Выраженность нейропсихических синдромов в зависимости от индекса массы тела пациентов с ОКС на допандемическом стационарном этапе 2 периода исследования.

Показатели (абс/%)	Группы пациентов по ИМТ (n=161)		
	до 24,9 кг/м ² (n=33)	≥ 25 кг/м ² (n=128)	P
Тревога, M±SD (баллы)	12,4±6,5	14,6±6,2	=0,076
Депрессия, M±SD (баллы)	13,8±7,1	16,3±7,3	=0,083
Выраженность КН (баллы), M±SD	25,8±1,9	26,0±2,5	>0,05

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей групп по U-критерию Манна Уитни.

Таким образом, у пациентов среднего возраста на допандемическом стационарном этапе 2 периода исследования значительно повышены уровни тревоги, депрессии и снижена когнитивная функция; такая же тенденция отмечается и у пациентов с избыточной массой тела и ожирением на фоне ОКС; половые различия уровней тревоги, депрессии (повышение) и когнитивных расстройств (снижение) в сравниваемых группах – сопоставимы.

4.1.4. Риск летальности и рецидива инфаркта миокарда, частота осложнённого течения ОКС и отдалённые НССС на допандемическом этапе второго периода исследования.

Риск летальности и рецидива инфаркта миокарда. У пациентов с ОКС (общая группа) среднее значение категории риска летальности и развития повторного ИМ составило $1,994 \pm 0,746$. Установлено, что средний риск наблюдается у 44,7% у пациентов общей группы, что значимо чаще, чем низкий риск ($p < 0,01$) и высокий риск ($p < 0,001$). При анализе результатов оценки риска летальности и рецидива ИМ в зависимости от возраста, пола и ИМТ отмечено, его повышение у пациентов среднего возраста с ОКС, значимое при сравнении риска в группе молодых пациентов с ОКС ($p < 0,002$; таблице 4.13).

Таблица 4.13. – Риск летальности и развития повторного инфаркта миокарда в зависимости от возраста, пола и индекса массы тела у больных с ОКС (2 этап, второго периода исследования; $n=161$).

Показатели	Риск летальности и развития повторного ИМ		
	Молодой	Средний	P
Возраст пациентов с ОКС	$1,810 \pm 0,717$	$2,171 \pm 0,734$	$< 0,002$
Пол пациентов с ОКС	Муж.	Жен.	
	$2,046 \pm 0,757$	$1,959 \pm 0,735$	$> 0,05$
Индекс массы тела при ОКС	до $24,9 \text{ кг/м}^2$	25 и более кг/м^2	
	$1,727 \pm 0,674$	$2,063 \pm 0,750$	$< 0,05$

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей по Манна Уитни.

Высокие значения риска летальности и развития повторного ИМ отмечены как у мужчин (несколько выше), так и у женщин; при этом, половые различия – незначимы ($p > 0,05$). Нарастание риска летальности и развития повторного ИМ установлено у пациентов с индексом массы тела 25 и более $\text{кг}/\text{м}^2$, то есть с избыточной массой тела и ожирением ($p < 0,05$).

При корреляционном анализе показателей установлено, что риск летальности и рецидива ИМ на стационарном этапе (допандемическом) второго периода умеренно, и значимо ($p < 0,05$) взаимосвязан и с когнитивным дефицитом (обратная), и с выраженностью синдромов тревоги и депрессии. Повышение риска летальности и развития повторного ИМ в этот период наблюдается у пациентов обоего пола, по этой причине значимые половые различия категории риска между группами отсутствуют ($p > 0,05$).

Риск летальности и повторного ИМ обусловлен и взаимосвязан как с возрастом, ИМТ, АГ, ИБС, ДДЛЖ, ХСН, перенесенным ОНМК, ранними осложнениями ОКС ($p < 0,05$), так и ТИМ ($r = 0,472$; $p < 0,05$; рисунок 4.6).

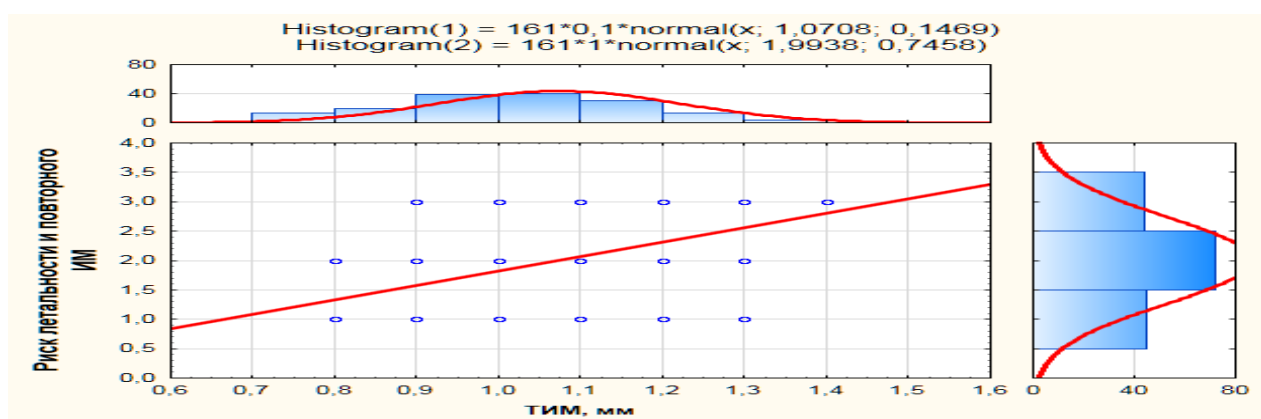


Рисунок 4.6. - Взаимосвязь риска летальности с толщиной брахиоцефальных артерий (ТИМ) у больных ОКС стационарном этапе второго периода ($n=161$; $r=0,472$; $p < 0,05$, по Spearman).

Таким образом, в сравниваемых подгруппах больных с ОКС риск летальности и развития повторного инфаркта миокарда значимо выше, у пациентов среднего возраста, чем у молодых ($p < 0,002$); уровень риска

летальности на фоне избыточной массы тела и ожирения значительно выше, чем при сниженном или нормальном ИМТ ($p < 0,05$).

Частота осложненного течения ОКС у пациентов молодого и среднего возраста на стационарном этапе второго периода исследования (допандемический этап). Отмечена, что осложнённое течение ОКС имело место у 46 (28,6%) пациентов (таблица 4.14).

Таблица 4.14. Частота осложненного течения ОКС у пациентов молодого и среднего возраста на стационарном этапе второго периода исследования (допандемический этап; $n=161$).

Показатели	2 период ($n=161$)
Всего осложнённое течение ОКС, абс (%)	46 (28,6)
• Жизнеугрожающие аритмии, абс (%)	19 (11,8)
• Кардиогенный шок, абс (%)	15 (9,3)
• Острая сердечная недостаточность с отёком лёгких, абс (%)	9 (5,6)
• Сердечно-сосудистая смерть	3 (1,9)
• в том числе на фоне ишемического инсульта	2 (1,24)

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей (по критерию χ^2).

Жизнеугрожающие аритмии наблюдались у 11,8% пациентов; частота кардиогенного шока составила 9,3% (15 случаев), острой сердечной недостаточности с отёком лёгких - 9 (5,6%) и 3 (1,9%) случаев сердечно-сосудистой смерти, в том числе на фоне ишемического инсульта (2 /1,24%).

Особенности лечения пациентов с ОКС во втором периоде. Ряд тактических решений были применены и в период пандемии:

1) *При признаках нестабильности атеросклеротических бляшек (53/32,9%)* у пациентов с ОКС, госпитализированных на допандемическом этапе второго периода:

- назначена высокоинтенсивная гиполипидемическая терапия статинами с целью стабилизации АБ и вторичной профилактики (аторвастатин ≥ 40 мг, розувастатин ≥ 20 мг) ;

- усилена антитромботической терапии, особенно в первые 1–3 месяца после события.

2) При признаках системного атеросклероза (сонные + коронарные артерии) на фоне нестабильных атеросклеротических бляшек:

- уделено повышенное внимание к профилактике инсульта и ИМ, особенно при сочетании с сахарным диабетом (29/18%) и гиперлипидемией;
- проводился контроль СРБ, лейкоцитов в динамике как маркёров системного воспаления и нестабильности АБ и как дополнительный показатель эффективности терапии;
- для контроля за безопасностью терапии и оценки сопутствующего печёночного повреждения определялись (периодически) АСТ, АЛТ.

3) Выбор стратегии ДАТТ по шкалам GRACE/TIMI и PRECISE-DAPT. На основании оценки баланса ишемических и геморрагических рисков шкалам GRACE/TIMI и PRECISE-DAPT у конкретного больного, с учётом обобщённых литературных данных, нами составлена таблица для ускоренного выбора стратегии ДАТТ у пациентов с ОКС, (таблица 4.15).

Таблица 4.15.- Продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) с учетом соотношения ишемического и геморрагического рисков.

Ишемический риск	Риск кровотечений	Рекомендации по ДАТТ	Примечания
Высокий	Низкий	ДАТТ ≥ 12 месяцев	Тикагрелор предпочтительно
Высокий	Высокий	Индивидуальный подход: сокращение ДАТТ до 6 мес и наблюдение	Замена тикагрелора → клопидогрелем
Низкий	Низкий	Стандартная продолжительность ДАТТ до 12 месяцев	Предпочтительно применение клопидогрела
Низкий	Высокий	Укороченная ДАТТ (3–6 мес)	Монотерапия аспирином или P2Y ₁₂ ингибитором в последующем

ДАТТ в этот период получали 37 (23%) госпитализированных пациентов с ОКС. При проведении ДАТТ возникали некоторые клинические ситуации,

которые были решены следующим образом: а) у пациентов с крайне высоким риском кровотечений и низким ишемическим риском возможно ограничение ДАТТ до 1–3 мес. (по данным ESC, 2020); б) у больных после ЧКВ с высоким ишемическим риском (многососудистое поражение, диабет, повторный ИМ) при низком риске кровотечений следует рассматривалась целесообразность продления терапии более чем на 12 мес.

Результаты пролонгированного наблюдения. НССС на постгоспитальном этапе (допандемический этап второго периода). У пациентов МСВ учитывалась частота сердечно-сосудистой смерти, нелетального ИМ, экстренно проведенной ЧКВ и/или хирургической реваскуляризации миокарда в течение года после выписки из стационара.

Анализирована также частота смерти от других причин и общая смертность в течение года в группах пациентов выписанных (n=158) с НС (n=106) и ИМ (n=52). Изучено отношение шансов НССС в зависимости от формы ОКС (таблица 4.16).

Таблица 4.16. - Частота отдалённых НССС у пациентов ОКС на постгоспитальном, доковидном этапе второго периода исследования, n (%).

Показатель	НС (n=106)	ИМ (n=52)	OR (95% ДИ)	P
Развитие ≥ 1 НССС	29 (26,9)	16 (30,2)	1,18 (0,57–2,45)	>0,05
1. Нефатальный инфаркт миокарда	7 (6,5)	5 (9,4)	1,47 (0,44–4,88)	>0,05
2. Экстренное ЧКВ или ХР	8 (7,4)	8 (15,1)	2,23 (0,78–6,38)	>0,05
3. Сердечно-сосудистая смерть	14 (13,0)	3 (5,7)	0,41 (0,11–1,52)	>0,05
Смерть от других причин	2 (1,9)	0	0,40 (0,02–8,52)	>0,05
Общая смертность	16 (14,8)	3 (5,7)	0,35 (0,10–1,25)	=0,071

Примечание: НС - нестабильная стенокардия; ИМ - инфаркт миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ХР - хирургическая реваскуляризация; OR — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; p — значимость различий между группами (χ^2 ; при нулевых ячейках — точный критерий Фишера с поправкой 0,5).

При сравнительном анализе частоты отдалённых НССС у пациентов выписанных с НС и ИМ на постгоспитальном этапе второго допандемического периода исследования, установлено, сопоставимость их частоты в группах пациентов с НС и развившимся ИМ. Несмотря на учащение экстренно проведенного ЧКВ, различие его частоты в группах пациентов с НС и ИМ были статистически незначимые ($p>0,05$). Общая смертность в группе пациентов НС имеет тенденцию к учащению (14,8% и 5,7%, соответственно на фоне НС и ИМ; $p=0,071$). Смерть от других причин в общей группе наблюдалась у 2 (1,9%) пациентов с НС и различие в группах сравнения незначимое ($p>0,05$).

При этом, логистическая регрессия также показала отсутствие статистически значимых различий в частоте отдалённых НССС между пациентами с НС и ИМ. Однако, отмечалась тенденция к более высокой частоте экстренных реваскуляризационных вмешательств у пациентов с ИМ и к более высокой общей смертности у пациентов с НС, однако различия не достигали статистической значимости.

При анализе отдалённых НССС изучена их корреляционная взаимосвязь с клиническими, лабораторными и инструментальными проявлениями КВЗ у пациентов общей группы госпитализированных на допандемический этап второго периода исследования с ОКС.

При выявлении тесноты взаимосвязи развившихся отдалённых НССС с изученными потенциальными факторами риска, можно выделить факторы, в большей степени, влияющие на возникновение НССС, то есть, выступающие как их предикторы. С этой целью в таблицу 4.17 вынесены только те факторы, у которых коэффициент корреляции (r) был выше 0,25 при $p<0,05$.

Установлено, что в группе пациентов с перенесенным ОКС отдалённые неблагоприятные сердечно-сосудистые события, были особенно тесно взаимосвязаны с повышенным ИМТ ≥ 25 кг/м² ($r=0,485$; $p<0,05$), уровнем САД ($r=0,463$; $p<0,05$), перенесенными церебральными нарушениями - транзиторные

ишемические атаки, инсульты ($r=0,369$; $p<0,05$), выраженностью синдромов тревоги ($r=0,401$; $p<0,05$) и депрессии ($r=0,412$; $p<0,05$; таблица 4.17).

Таблица 4.17. – Коэффициенты корреляции ряда факторов, имеющих сравнительно значимую взаимосвязь с отдалёнными НССС у пациентов с ОКС на постгоспитальном допандемическом этапе 2-го периода (n=158)

Показатель	r	P
• Индекс массы тела ≥ 25 кг/м ²	0,485	<0,05
• Систолическое артериальное давление	0,463	<0,05
• Диастолическое артериальное давление	0,341	<0,05
• ФК хронической сердечной недостаточности	0,245	<0,05
• ОНМК (ишемические атаки, инсульты)	0,369	<0,05
• Выраженность синдрома тревоги	0,401	<0,05
• Выраженность синдрома депрессии	0,412	<0,05
• Степень когнитивной недостаточности	- 0,283	<0,05
• Гиперхолестеринемия	0,465	<0,05
• Гипертриглицеридемия	0,477	<0,05
• Диастолическая дисфункция левого желудочка	- 0,262	<0,05
• Толщина интима-медиа сонных артерий (ТИМ)	0,693	<0,05
• Нестабильность теросклеротической бляшки	0,664	<0,05
• Риск летальности и повторного ИМ	0,421	<0,05
• Тяжесть перенесенного COVID-19	0,35	<0,05

Примечание: ОНМК- остроенарушение мозгового кровообращения; p –значимость коэффициента корреляции (r).

НССС были значимо взаимосвязаны и с гиперхолестеринемией ($r=0,465$; $p<0,05$), гипертриглицеридемией ($r=0,477$; $p<0,05$), ДДЛЖ ($r= - 0,262$; $p<0,05$), риском летальности и повторного ИМ ($r=0,421$; $p<0,05$) и особенно тесно взаимосвязаны с ТИМ БЦА ($r=0,693$; $p<0,05$). Следует отметить, что у части пациентов допандемического этапа постгоспитальное наблюдение продолжалось в первые 2–4 месяца пандемии, в связи с чем в качестве

дополнительного фактора, потенциально влияющего на частоту НССС, учитывался факт перенесённой коронавирусной инфекции. Выявлена умеренная, статистически значимая взаимосвязь перенесённого COVID-19 с развитием отдалённых НССС ($r=0,35$; $p<0,05$). В период наблюдения перенесённый COVID-19 был установлен у 49 пациентов, в том числе у 17 (10,8%) — с тяжёлым течением и у 32 (20,2%) — с лёгким и среднетяжёлым течением заболевания.

Таким образом, отдалённые НССС были значимо взаимосвязаны большим количеством факторов: клинико-анамнестическими показателями (возрастом, ассоциированными заболеваниями как АГ, ХСН, ОНМК, синдромами тревоги, депрессии и когнитивной недостаточности, лабораторными сдвигами (главным образом, гиперлипидемией), Эхо/доплер КГ показателями.

Для оценки сочетанного влияния факторов, взаимосвязанных с тяжестью НССС (при ранжировании), был выполнен множественный регрессионный анализ. Это позволило определить вклад отдельных показателей в формирование совокупного риска и тяжести кардиоваскулярных осложнений (рисунок 4.7):

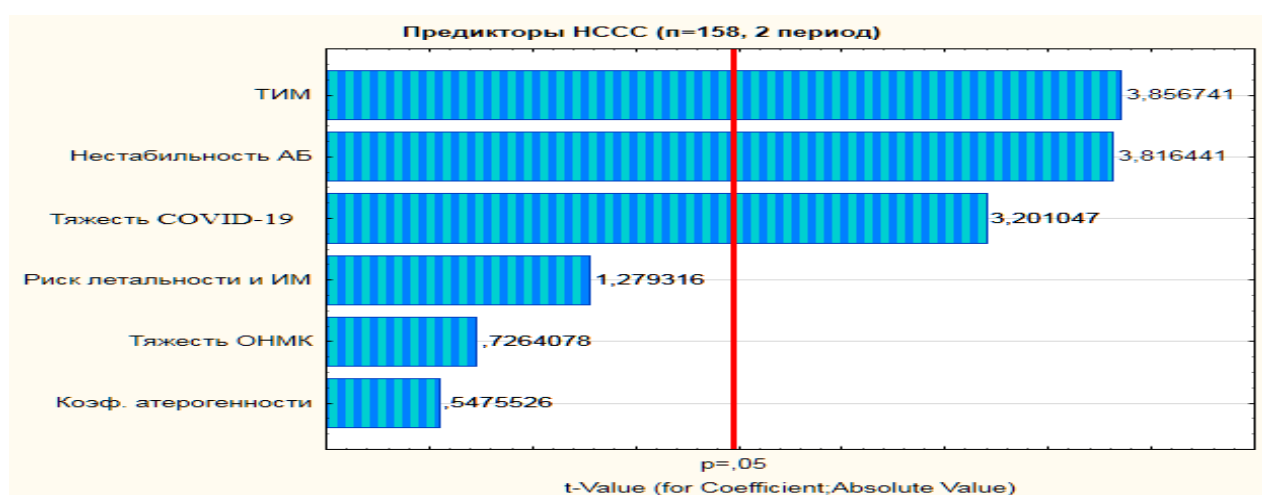


Рисунок 4.7. – Факторы, ассоциированные с тяжестью НССС у пациентов с ОКС по данным множественного регрессионного анализа (II период, допандемический, постгоспитальный этап; n=158).

По данным множественного регрессионного анализа установлено, что на выраженность и тяжесть неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ранжирование) значимое влияние оказывали следующие факторы ($R=0,76$; $p<0,0001$): увеличение ТИМ сонных артерий ($t=3,9$; $\beta=0,33$; $p<0,001$), нестабильность атеросклеротической бляшки ($t=3,8$; $\beta=0,29$; $p<0,001$), а также тяжесть перенесённой COVID-19 ($t=3,2$; $\beta=0,18$; $p<0,01$).

С целью количественной оценки риска развития НССС и расчёта отношения шансов для отдельных факторов постгоспитально в допандемический этап второго периода был выполнен логистический регрессионный анализ. Для количественных и шкальных показателей предварительно проведён ROC-анализ с определением оптимальных пороговых значений по индексу Юдена, после чего показатели были представлены в бинарном виде (таблица 4.18).

Таблица 4.18.- Результаты унивариантного логистического регрессионного анализа факторов риска НССС (МАСЕ) у пациентов молодого и среднего возраста с ОКС (II период, допандемический этап)

Показатель (0/1)	ОШ	95% ДИ	P
ТИМ $\geq$ порога	42,89	16,01-114,88	$<0,001$
Нестабильность АБ	28,04	11,07-71,02	$<0,001$
ОНМК в анамнезе	6,34	2,88-13,94	$<0,001$
МоСА ≤ 25	6,45	3,02-13,74	$<0,001$
Тревога $\geq$ порога	7,05	3,28-15,16	$<0,001$
Депрессия $\geq$ порога	7,47	3,45-16,19	$<0,001$
ХСН	2,75	1,12-6,74	0,027
Перенесённый COVID-19	4,02	1,93-8,39	$<0,001$

Примечание. Все показатели закодированы как бинарные переменные (0/1). ОШ - отношение шансов; ДИ - 95% доверительный интервал; статистическая значимость принималась при $p<0,05$.

В сводную таблицу логистического регрессионного анализа включены факторы, продемонстрировавшие статистически значимую и клинически интерпретируемую ассоциацию с развитием НССС (MACE). В допандемическом этапе II периода исследования в унивариантном логистическом анализе статистически значимыми факторами, ассоциированными с развитием MACE, являлись показатели, отражающие выраженность и нестабильность атеросклеротического процесса (ТИМ, нестабильность атеросклеротической бляшки; $p<0,001$), цереброваскулярный анамнез ($p<0,001$), нейропсихологические нарушения (когнитивный дефицит, тревожные и депрессивные расстройства; $p<0,001$), наличие хронической сердечной недостаточности ($p<0,027$), а также перенесённый COVID-19 ($p<0,001$).

4.2. Пандемический этап. Особенности ОКС на пандемическом этапе второго периода исследования

4.2.1. Особенности течения ОКС на фоне пандемии COVID-19 по данным блока интенсивной терапии приёмного отделения

На пандемическом этапе (с начала мая 2020 года до конца июля 2021 года; 15 месяцев) исследования, в БИТ приёмного отделения доставлены всего 196 пациентов. У всех больных анамнестически и клинико-лабораторно (согласно временным рекомендациям) был исключён COVID-19. На данном этапе проведено уточнение диагноза, анализированы клинико-анамнестические и электрокардиографические показатели, уточнены случаи развития ранних осложнений ОКС; в условиях БИТ приёмного отделения соблюдением мер профилактики и самозащиты согласно клиническим рекомендациям проведена медикаментозная терапия и кардио-реанимационные вмешательства.

Ранние осложнения ОКС. В первые часы диагностики и неотложной терапии пациентов с ОКС в БИТ, в том числе при их маршрутизации всего у 37 (18,9%) случаях отмечено развитие ранних осложнений, в том числе 9 (4,8%) у

пациентов с ОКСп ST и 20 (10,6%) - с ОКСб ST. Жизнеугрожающие аритмии (фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия, остро возникшая блокада ножек пучка Гиса) отмечены у 9 (4,6%), кардиогенный шок – у 15 (7,7%); острая сердечная недостаточность с отёком лёгких - у 5 (2,6%) и в 8 (4,1%) случаях наблюдался летальный исход.

Клиническая смерть (по БИТ) зарегистрировано у 8 (4,1%), из которых 5 - с ОКСб ST и 3 - с ОКСп ST; из них - 6 мужчин и 2-женщины; 3- молодого возраста и 5 – среднего возраста. Все умершие страдали АГ (мягкая АГ -2, умеренная -2 и тяжёлая - 2 случаев), в 5 случаях - ХСН, лечились по поводу ИБС - 5 умерших, ОНМК имело место у двоих). Клиническая смерть зарегистрирована при картине развившего отёка лёгких (в 5 случаях), кардиогенного шока (в 2 случаях) и фибрилляция предсердий (в 1 случае).

В последующем, для анализа данных на пандемическом этапе второго периода включены 188 пациентов. На пандемический этап второго периода исследования 129 (66,5%) пациентов с ОКС были доставлены кардиологической бригадой скорой и неотложной помощи, 53 (28,2%) - переведены с других лечебных учреждений и 6 (3,2%) пациента сами обратились в приёмное отделение (таблица 4.19).

Таблица 4.19.- Особенности поступления пациентов ОКС в приёмное отделение на пандемическом этапе второго периода исследования (n=188).

Показатели	абс (%)
Доставлено бригадой скорой и неотложной помощи	129 (68,6)
Переведено с других лечебных учреждений	53 (28,2)
Самообращение	6 (3,2)
Поздное обращение (спустя ≥ 12 часов от начала болевого синдрома)	14 (7,4)
Острый коронарный синдром - как дебют ИБС	68 (36,2)
Находились на диспансерном учёте по ИБС	91 (48,4)

Отмечено, что 14 (7,4%) пациентов обратились за медицинской помощью спустя, примерно, 12-18 часов от начала болевого синдрома. У 68 (36,2%) пациентов ОКС был дебютом ИБС на диспансерном учёте по поводу ИБС и находились 91 (48,4%) пациентов с ОКС. При изучении частоты вариантов ОКС установлено значимое преобладание доли ОКСб ST - 140 (74,5%), над частотой ОКСп ST - 48 (25,5); что была значимой ($p < 0,0001$).

При анализе состава пациентов с ОКС, включённых в разработку на пандемическом этапе второго периода установлено преобладание доли мужчин: 122 (64,9%) и 66 (35,1%) - соответственно мужчин и женщин ($p < 0,0001$). Средний возраст пациентов составил $52,7,2 \pm 6,7$ лет, в том числе пациентов молодого возраста (до 45 лет) было 23 (12,2%), что значимо меньше ($p < 0,0001$), чем пациенты среднего возраста - 165 (87,8%) с ОКС.

У 65 (34,6%) пациентов с ОКС масса тела (по ИМТ) была сниженной или нормальной (ИМТ до $24,9 \text{ кг/м}^2$), а у 123 (65,4%) больных наблюдалась избыточная масса тела или ожирение, то есть, доля последних была значимо больше ($p < 0,0001$; таблица 4.20).

Таблица 4.20.- Частота вариантов ОКС во взаимосвязи с возрастом, полом и индексом массы тела (пандемический этап 2 периода; $n=188$), абс/‰.

Показатели	Варианты ОКС	
	ОКСб ST ($n=140$)	ОКСп ST ($n=48$)
Возраст пациентов:		
Молодой	20 (14,3)	3 (6,3)
Средний	120 (85,7)	45 (93,7)
p	$< 0,0001$	$< 0,0001$
Пол пациентов:		
Муж, абс	87 (62,1)	35 (72,9)
Жен, абс	53 (37,9)	13 (27,1)
p	$< 0,0001$	$< 0,0001$
Индекс массы тела:		
до $24,9 \text{ кг/м}^2$	49 (35,0)	16 (33,3)
25 и более кг/м^2	91 (65,0)	32 (66,7)
p	$< 0,0001$	$< 0,001$

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей по горизонтали; p_1 - значимость различия показателей по вертикали (по критерию χ^2).

В целом, при изучении частоты вариантов ОКС во взаимосвязи с возрастом, полом и ИМТ у пациентов МСВ по результатам пандемического этапа, установлено, что у пациентов среднего возраста общая частота вариантов ОКС была значимо выше, чем у молодых ($p < 0,0001$). Установлено значимое преобладание доли ОКСб СТ - 140 (74,5%), над частотой ОКСп СТ - 48 (25,5); что была значимой ($p < 0,0001$). При анализе полового различия частоты вариантов ОКС у мужчин установлена максимальная частота ОКСб СТ (62,1%), и ОКСп СТ (72,9%), что значимо чаще, чем у женщин ($p < 0,0001$). В группе пациентов с ОКСб СТ большинство имели избыточную массу тела и ожирение - 91 (65,0), а с ОКСп СТ – сопоставимо, но заметно чаще (66,7%; $p < 0,01$). Нормальной и сниженной массой тела было 49 (35,0) пациентов с ОКСб СТ и у 16 (33,3) отмечен ОКСп СТ.

Таким образом, ОКСб СТ наблюдается значимо чаще, чем ОКСп СТ во всех сравниваемых группах; как при ОКСб СТ, так и при ОКСп СТ доля пациентов среднего возраста, мужчин и больных с ИМТ 25 кг/м^2 и более, значимо превышает таковые у лиц молодого возраста, женщин и пациентов со сниженным или нормальным ИМТ.

При изучении особенностей ведения пациентов с ОКС на этапе БИТ приёмного отделения на пандемическом этапе исследования диагноз НС был верифицирован у 70 (37,2%) и ИМ - у 118 (62,8%) пациентов.

Клинический диагноз вынесен в течение суток всего у 133 (70,0%) больных, в том числе у 43 (61,4%) больных с НС и 90 (76,3%) - с ИМ, то есть чаще ИМ. По анамнезу установлено, что ранее, до госпитализации всего КАГ была проведена у 25 (13,3%) больных и чаще у пациентов с ИМ (17,8%; $p < 0,05$), ЧКВ - у 4 (2,1%), а коронарное шунтирование (КШ) - у 1 (0,5%) больного.

Всего на пандемическом этапе лечебно-диагностические (инвазивные) вмешательства были проведены у 30 (16,0) пациентов, в том числе, у 5,7% пациентов с НС и 22% с ИМ ($p < 0,01$), то есть чаще на фоне ИМ (таблица 4.21).

Таблица 4.21.- Особенности ведения пациентов нестабильной стенокардией (НС) и инфарктом миокарда (ИМ) в БИТ приёмного отделения на пандемическом этапе исследования (n=188); абс (%).

Показатели	Всего	3. НС (n=70)	4. ИМ (n=118)	P
Клинический диагноз вынесен в течение суток	133 (70,0)	43 (61,4)	90 (76,3)	<0,05
Лечебно-диагностические (инвазивные) вмешательства, всего, абс (%); В том числе:	30 (16,0)	4 (5,7)	26 (22,0)	<0,01
- Коронароангиография	25 (13,3)	4 (5,7)	21 (17,8)	<0,05
- ЧКВ (стентирование, балл. ангиоп.)	4 (2,1)	0	4 (3,4)	>0,05
- Коронарное шунтирование (анамнез)	1 (0,5)	0	1 (0,85)	>0,05
Консервативная терапия, в т.ч.:				
- Купирование болевого приступа	176 (93,6)	64 (91,4)	112 (94,9)	>0,05
- Антикоагулянтная терапия	160 (85,1)	52 (74,3)	108 (91,5)	<0,01
- Антитромбоцитарная монотерапия	125 (66,5)	35 (50,0)	90 (76,3)	<0,001
• в том числе ДАТТ	35 (18,6)	4 (5,7)	31 (26,3)	<0,001
- Тромболитическая терапия	31 (16,5)	3 (4,3)	28 (23,7)	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей (по критерию χ^2).

На пандемическом этапе в период маршрутизации больного и в БИТ приёмного отделения купирование болевого приступа проведена всего у 176 (93,6%) пациентов общей группы (91,4% и 94,9% - при НС и ИМ; $p>0,05$); антикоагулянтная терапия проведена у 74,3% и 91,5% пациентов с НС и ИМ ($p<0,01$); тромболитическая терапия (ТЛТ) была применена 23,7% пациентов с ИМ и у 4,3% - с НС, то есть чаще при ИМ ($p<0,001$).

Антитромбоцитарную терапию получали всего 125 (66,5%) больных (90 пациенты получали монотерапию аспирином), из них ДАТТ – 35 (18, 6%), в том числе 4 (5,7%) пациента с нестабильной стенокардией и 31(26,3%) – пациента с ИМ.

4.2.2. Течение ОКС по данным стационарного этапа второго периода исследования на фоне пандемии COVID-19

На пандемическом этапе второго периода исследования (с мая 2020 года по июль 2021 года) проведено наблюдение 60 пациентов, госпитализированных в кардиологические отделения с ОКС.

Особенности состава, ассоциированных заболеваний (и синдромов) и тревожно-депрессивных расстройств у больных ОКС на стационарном этапе второго периода. Среди госпитализированных с ОКС пациентов (всего $n=60$) в возрасте до 45 лет было 34 (56,7%), от 45 до 60 лет – 26 (43,3%) пациентов. Средний возраст пациентов составил $46,2 \pm 7,8$ лет, что значительно моложе среднего возраста пациентов, которые наблюдались на этапе БИТ приёмного отделения с ОКС при пандемии ($52,7 \pm 6,7$ лет; $p < 0,0001$), что может быть связано с поздней обращаемостью пациентов молодого возраста за медицинской помощью и/или свидетельствуют о значительном росте частоты клинически выраженных форм ОКС среди молодых. При анализе полового состава пациентов стационарного этапа установлено что мужчины поступали в кардиологический стационар чаще (60%), чем женщины (40%; $p < 0,05$) (таблице 4.22).

Таблица 4.22.- Состав пациентов, госпитализированных с ОКС на пандемическом этапе второго периода исследования, ($n=60$)

Показатели	Пациенты с ОКС (абс/%)		
	Молодой	Средний	P
Возраст	34 (56,7)	26 (43,3)	$>0,05$
Пол	Муж.	Жен.	
	36 (60,0)	24 (40,0)	$<0,05$
Индекс массы тела	до 24,9 кг/м ²	25 и более кг/м ²	
	9 (15,0)	51 (85,0)	$<0,0001$

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей по критерию χ^2 .

Состояние питания пациентов, госпитализированных с ОКС (по индексу массы тела), в большинстве случаев соответствовал избыточной массе тела и ожирению разных степеней (85%), тогда как пациенты с ОКС при нормальной или сниженной массе тела (менее 25 кг/м²) поступали редко (15%). Таким образом, на стационарном этапе отмечается значимое преобладание доли больных с избыточной массой тела и ожирением ($p < 0,0001$).

Частота вариантов ОКС и его особенности у пациентов, госпитализированных в период пандемии. Среди госпитализированных пациентов ОКСб ST составлял 73,3% (44 пациента), то есть значимо преобладал при сравнении с ОКСп ST - 16/26,7% ($p < 0,0001$). ОКСб ST была наиболее частым вариантом ОКС и среды молодых и среди пациентов среднего возраста. При анализе состава пациентов *внутри групп* с тем или иным вариантом ОКС (ОКСб ST или ОКСп ST) установлено: отсутствие значимого возрастного различия ($p > 0,05$); преобладание доли мужчин наблюдается в обоих вариантах ОКС, однако значимое *только* в группе ОКС с подъемом ST ($p < 0,05$); как ОКСб ST ($p < 0,0001$), так и ОКСп ST ($p < 0,001$) значимо чаще наблюдается у пациентов с ИМТ ≥ 25 кг/м² (рисунок 4.8).

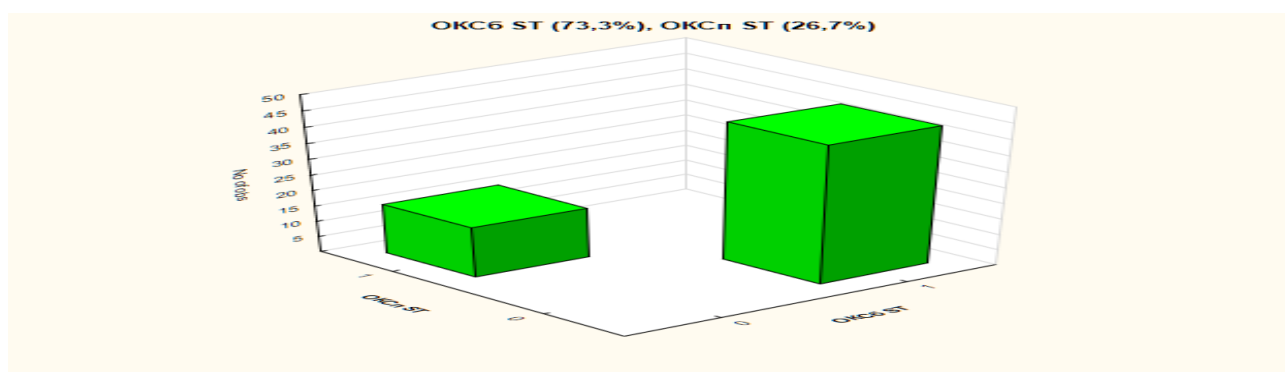


Рисунок 4.8.- Частота ОКСбез подъёма ST (73,3%) и ОКС с подъёмом ST у пациентов, госпитализированных в период пандемии (n=60).

Таким образом, в период пандемии, ОКСб ST наблюдается значимо чаще, чем ОКСп ST. Однако, в подгруппах пациентов, и с ОКСб ST, и с ОКСп ST, различия доли пациентов молодого и среднего возрастов - не значимы;

преобладание доли мужчин с ОКС значимое среди пациентов с ОКСп ST; оба варианта ОКС чаще наблюдаются среди пациентов с ИМТ ≥ 25 кг/м².

Ассоциированные заболевания у пациентов с ОКС на пандемическом стационарном этапе второго периода. С учётом клинических и инструментальных данных и консультации специалистов определена частота ряда ассоциированных с ОКС заболеваний (рисунок 4.9).

Полученные результаты показывают, что АГ – наиболее частая ассоциированная с ОКС патология (53/88,3%). По анамнезу 49 (81,7%) пациентов с ОКС указывали на диспансерное наблюдение по поводу ИБС или коронарные события (стабильная или нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда). Проявления ХСН разного функционального класса, но чаще 1-2 ФК, выявлены у 50 (83,3%) пациентов с ОКС.

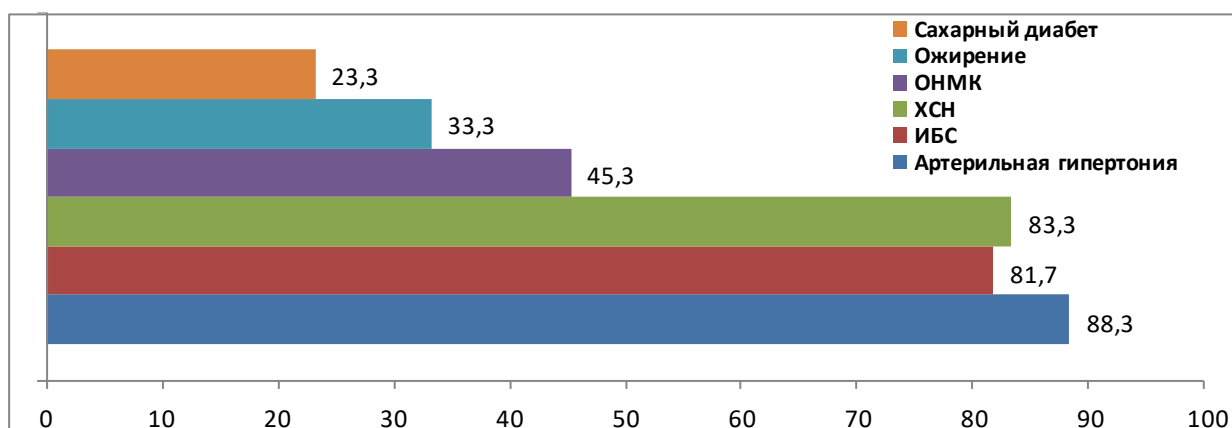


Рисунок 4.9. – Частота ассоциированных заболеваний у стационарных больных с ОКС на пандемическом этапе второго периода, % (n=60).

Указание на ранее перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения или их проявления (транзиторная ишемическая атака или инсульты) установлены всего у 26 (43,3%) пациентов с ОКС. Ожирение наблюдалось у 20 (33,3%) больных и сахарный диабет имело место примерно у ¼ части пациентов - у 14 (23,3%). Возрастные особенности частоты сопутствующих заболеваний у пациентов сопоставимы ($p > 0,05$). Однако, частота перенесенных ОНМК ($p < 0,001$) – значимо выше у пациентов среднего возраста.

Лабораторная диагностика. На данном этапе исследования повышение кардиоспецифических маркёров (тропонины, МВ-фракция КФК) было отмечено всего у 24 (40%) пациентов с ОКС. Повышение СРБ более 10 мг/л (25 случаев) и лейкоцитов более $9,5 \times 10^9/\text{л}$ (5 случаев) установлена всего у 30 (50%) пациентов. При ОКС было установлено повышение АСТ > 35 ед/л (16 случаев) и АЛТ > 45 ед/л (5 случаев) - всего у 21 (35%) пациентов.

При изучении *показателей липидного обмена* получены их сдвиги, характерные для прогрессирующего течения атеросклеротического процесса (рисунок 4.10).

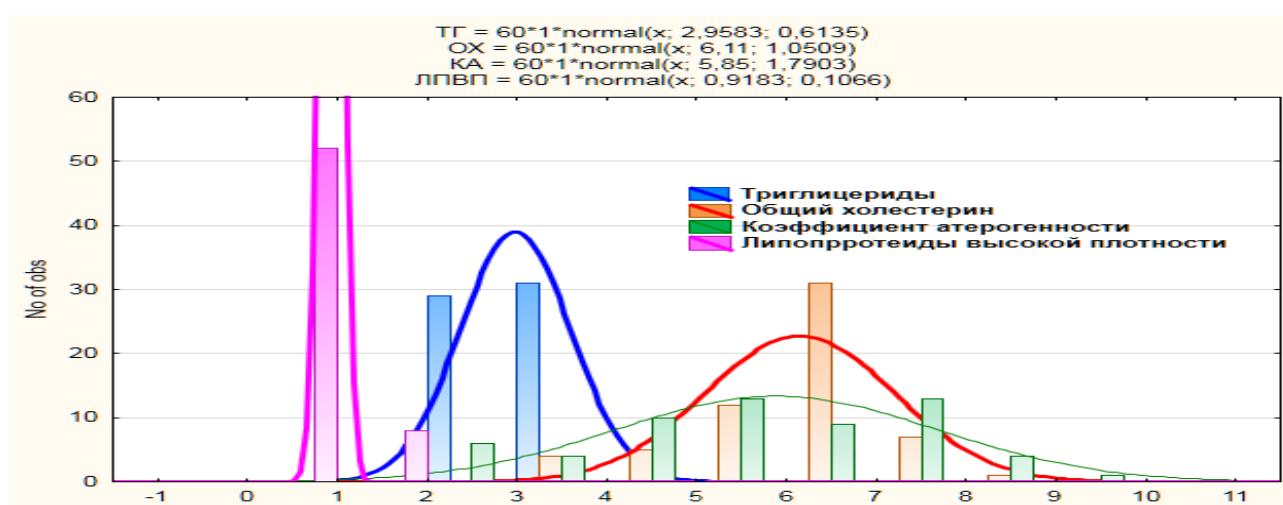


Рисунок 4.10. Соотношение средних значений показателей липидного обмена у пациентов до 60 лет, госпитализированных с острым коронарным синдромом (2 период, пандемический этап; n=60).

Установленная частота ассоциированных с ОКС кардиоваскулярных заболеваний сопровождалась нарушениями липидного спектра крови с гиперхолестеринемией у 46 (76,7%), гипертриглицеридемией у 31 (51,7%) и повышением коэффициента атерогенности у 52 (86,7%) пациентов.

Субклинические проявления поражения сердца и сосудов. Учитывая большую частоту начальных функциональных классов ХСН и большую частоту гиперлипидемии (гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия) среди пациентов с ОКС, проведена оценка частоты случаев ДДЛЖ и увеличения толщины интима-медиа (ТИМ) брахиоцефальных артерий ($\geq 0,9$

мм), так как сдвиги этих показателей считаются доклиническими проявлениями дисфункции миокарда и атеросклеротического поражения сосудов.

При анализе данных таблицы 4.23 установлено, что всего ДДЛЖ имело место у 54 (90%) пациентов с ОКС. Снижение отношения Е/А ($\leq 0,09$ усл. ед.), свидетельствующее о 1 типе (нарушенное расслабление) ДДЛЖ у пациентов с ОКС наблюдалось у 41 (68,3%) и повышение Е/А, характерное для 2-го (псевдонормальный) типа - у 10 (16,7%) и рестриктивный – у 3 (5%) пациентов.

Таблица 4.23.- Соотношение фаз скорости трансмитрального потока крови по ЛЖ (Е/А) и толщины интима-медиа (ТИМ) сонной артерии у пациентов с ОКС на пандемическом стационарном этапе 2 периода.

Показатели	Контрольная группа (n=40)	Общая группа с ОКС (n=60)	P
Е/А, усл. Ед.	1,12±0,131	1,05±0,413	<0,0001
Всего ДДЛЖ	14 (35,0)	54 (90,0)	<0,0001*
1 тип	13 (32,5)	41 (68,3)	<0,0001*
2 тип	1 (2,5)	10 (16,7)*	<0,01*
3 тип	-	3 (5,0)	>0,05*
ТИМ, мм	0,973±0,138	1,118±0,138	<0,01
-нестабильность АБ, абс %)	0	29 (48,3)	<0,0001

Примечание: p – отмечена статистическая значимость различия показателей между группами (по Манна Уитни), * - по критерию χ^2 .

В целом, нормальные значения Е/А (1-1,2 усл.ед) установлены только у 6 (10%) пациентов с ОКС. При этом, как снижение значений Е/А так и различие частот типов ДДЛЖ у пациентов с ОКС с контрольной группой, были значимые, кроме частоты рестриктивного типа ДДЛЖ ($p > 0,05$). Что касается ТИМ аорты и частоты нестабильности АБ, то их значения было выше у пациентов с ОКС, чем в группе пациентов контрольной группы ($p < 0,0001$). При корреляционном анализе установлено, что в общей группе снижение Е/А, взаимосвязана с возрастом, частотой кардиальных и церебральных событий в

анамнезе, сахарным диабетом; установлена тесная взаимосвязь между утолщением ТИМ и нестабильностью АБ и возрастом, кардиальными событиями и ОНМК, уровнями САД и ДАД, частотой и выраженностью ХСН, индексом массы тела, повышением уровня атерогенных липидов.

Таким образом, на пандемическом этапе средний возраст стационарных пациентов с ОКС значительно моложе, чем на этапе БИТ приёмного отделения. Такой результат связан с поздней обращаемостью больных молодого возраста за медицинской помощью. Кроме того, у пациентов молодого (до 45 лет) и среднего (45-59 лет) возраста установлена сопоставимость частоты форм ОКС, ряда ассоциированных заболеваний, особенно, 2-3 степени АГ, ожирения, сахарного диабета, кардиальных событий в анамнезе, - что можно считать признаками, свидетельствующими о прогрессирующем течении ИБС у пациентов молодого возраста с ОКС.

Тревожно-депрессивные расстройства и когнитивная недостаточность у пациентов с ОКС. Оценка степени выраженности тревожно-депрессивных синдромов и когнитивных нарушений в период пандемии проведено у 60 пациентов, госпитализированных с ОКС (рисунок 4.11).

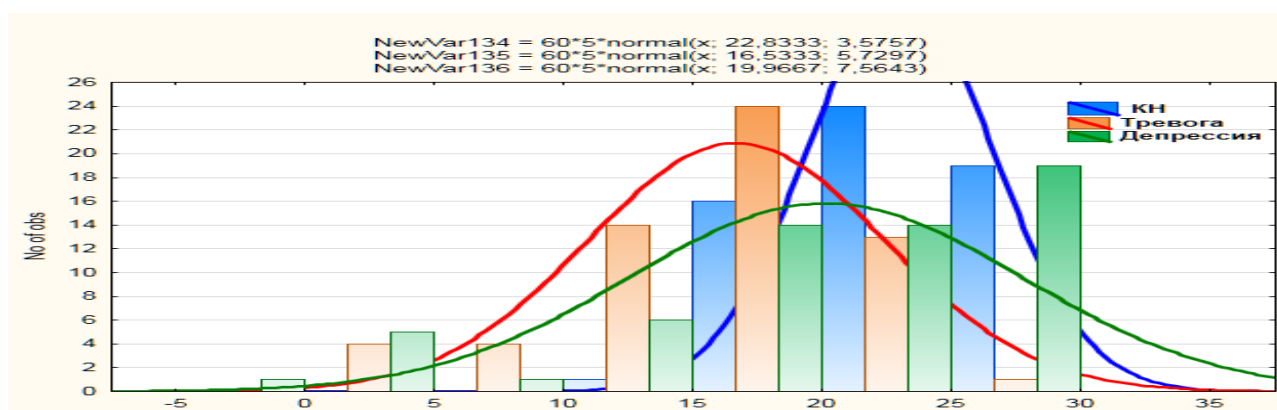


Рисунок 4.11.- Средние значения синдромов тревоги, депрессии и когнитивной недостаточности у госпитализированных пациентов с ОКС пандемическом этапе второго периода исследования (n=60).

Отсутствие синдромов тревоги отмечено у 7 (11,7%), депрессии у 4 (6,7%) и отсутствие когнитивной недостаточности разной выраженности – у 19 (31,7%)

из них. В общей группе пациентов с ОКС на данный отрезок времени (стационарный, пандемический) отмечается снижение (ниже нормы) среднего значения когнитивных функций ($22,8 \pm 3,58$). Средние значения синдромов тревоги ($16,5 \pm 5,7$) и депрессии ($19,97 \pm 7,56$) более 2 раз превышают норму.

Проведён анализ выраженности синдромов тревоги, депрессии и когнитивной недостаточности в зависимости от возраста, пола и индекса массы тела на пандемическом стационарном этапе 2 периода исследования (таблица 4.24).

Таблица 4.24.– Особенности выраженности психических синдромов и когнитивной недостаточности в зависимости от пола, возраста и индекса массы тела у пациентов госпитализированных с ОКС на пандемическом этапе 2 периода исследования (n=60).

Показатель	Подгруппы пациентов с ОКС		Р
Подгруппы по полу	Муж (n=36)	Жен (n=24)	
Тревога, (баллы)	$7,4 \pm 4,4$	$15,2 \pm 7,2$	$>0,05$
Депрессия, $M \pm SD$ (баллы)	$21,8 \pm 5,8$	$17,2 \pm 9,0$	$<0,05$
Выраженность КН (баллы)	$22,5 \pm 3,6$	$23,4 \pm 3,5$	$>0,05$
Подгруппы по возрасту	Молодой (n=26)	Средний (n=34)	
Тревога, $M \pm SD$ (баллы)	$15,2 \pm 6,1$	$17,5 \pm 5,3$	$>0,05$
Депрессия, $M \pm SD$ (баллы)	$18,2 \pm 7,8$	$21,3 \pm 7,2$	$>0,05$
Выраженность КН (баллы)	$23,1 \pm 3,4$	$22,6 \pm 3,7$	$>0,05$
Подгруппы по индексу массы тела	До $24,9 \text{ кг/м}^2$ (n=9)	25 и более кг/м^2 (n=51)	
Тревога, $M \pm SD$ (баллы)	$8,7 \pm 5,8$	$17,9 \pm 4,5$	$<0,0001$
Депрессия, $M \pm SD$ (баллы)	$8,7 \pm 7,7$	$22,0 \pm 5,6$	$<0,0001$
Выраженность КН (баллы)	$24,7 \pm 4,2$	$22,5 \pm 3,4$	$>0,05$

Примечание: р - статистическая значимость различия показателей групп по U-критерию Манна Уитни.

В период пандемии у мужчин синдром депрессии более выражен и различие с подгруппой женщин статистически значимое ($p < 0,05$). Синдром

тревоги и выраженность снижения когнитивной функции у мужчин и женщин – сопоставимы ($p>0,05$).

Установлено, что повышение выраженности синдромов тревоги ($17,9\pm4,5$ баллов; $p<0,0001$) и депрессии ($22,0\pm5,6$ баллов; $p<0,0001$) у пациентов с ИМТ 25 и более кг/м² значимые, при сравнении с подгруппой пациентов с ИМТ менее 25 кг/м². У пациентов с ИМТ ниже 25 кг/м² степень когнитивной недостаточности менее выражена ($24,7\pm4,2$ баллов), чем при ИМТ 25 и более кг/м² ($22,5\pm3,4$ баллов), это различие было статистически незначимым ($p>0,05$).

Таким образом, в период пандемии у мужчин с ОКС наблюдается значимое повышение уровня депрессии, а возрастное различие выраженности синдромов тревоги/депрессии и когнитивной недостаточности – отсутствовали. В период пандемии у пациентов с избыточной массой тела и ожирением ОКС протекает на фоне значимой выраженности синдромов тревоги и депрессии. В целом, в общей группе пациентов с ОКС на пандемическом этапе значимое повышение средних показателей тревоги и депрессии, сопровождаются низкими значениями когнитивной функции во всех сравниваемых группах, в связи с чем, статистические различия отсутствовали.

4.2.3. Риск летальности и повторного инфаркта миокарда, осложнённое течение и отдалённые НССС у пациентов с ОКС, госпитализированных на пандемическом этапе второго периода

Риск летальности и повторного инфаркта миокарда у пациентов с ОКС, госпитализированных в период пандемии. На данном этапе среднее значение категории риска летальности и повторного ИМ в общей группе пациентов госпитализированных с ОКС составило $2,45\pm0,723$. Установлено, что высокий риск наблюдается у 35 (58,3) пациентов общей группы, что значимо чаще, чем низкий риск ($p<0,0001$) и средний риск ($p<0,001$); низкий риск отмечен у 8 (13,3) пациентов, что значимо реже, чем средний ($p<0,05$; таблица 4.25).

У более половины пациентов с ОКС, госпитализированных в период пандемии в кардиологический стационар наблюдается высокий риск

летальности и нелетального ИМ. Полученные результаты показывают, что риск летальности и развития повторного ИМ повышен у пациентов ОКС с ИМТ 25 и более кг/м² ($2,53 \pm 0,67$), то есть с избыточной массой тела и ожирением, и это повышение значимое при сравнении риска в группе пациентов с ИМТ ниже 25 кг/м² ($p < 0,0001$). Высокие значения риска летальности и развития повторного инфаркта миокарда отмечены как у женщин ($2,50 \pm 0,72$), так и у мужчин ($2,42 \pm 0,73$) и в связи с этим, половые различия – незначимы ($p > 0,05$).

Таблица 4.25.- Категория риска летальности и развития инфаркта миокарда у пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение с ОКС на пандемическом этапе второго периода (n=60).

Категория риска	Период пандемии (n=60)
Средние значение категории риска, $M \pm m$	$2,45 \pm 0,723$
1) Низкий; абс/%	8 (13,3)
2) Средний; абс/%	17 (28,3)
p_{1-2}	$< 0,05$
3) Высокий; абс/%	35 (58,3)
p_{1-3}	$< 0,0001$
p_{2-3}	$< 0,001$

Примечание: p - достоверность различия показателей между группами (по критерию χ^2).

Такие же, примерно, значения риска установлены у пациентов и молодого ($2,50 \pm 0,65$) и среднего возраста ($2,41 \pm 0,78$) и в этой связи возрастные различия незначимы ($p > 0,05$); самый низкий риск отмечен у пациентов с ИМТ ниже 25 кг/м² ($2,0 \pm 0,33$).

При корреляционном анализе показателей установлено, что риск летальности и рецидива ИМ на стационарном (пандемическом) этапе второго периода взаимосвязан с рядом факторов: с возрастом, ИМТ, АГ, ИБС, ХСН, перенесенным ОНМК, СД, КН, выраженностью тревоги и депрессии, ТИМ и ранними осложнениями ОКС. В целом, в период пандемии во всех сравниваемых подгруппах госпитализированных с ОКС пациентов категория

риска летальности и развития повторного ИМ превышает средний риск (значения более 2), в связи с чем значимые возрастные и половые различия отсутствуют. Однако, повышение категории риска летальности отмечен на фоне избыточной массы тела и ожирения значимое ($p < 0,0001$) при сравнении с подгруппой пациентов со сниженным и нормальным ИМТ (ниже 25 кг/м²).

Частота осложнённого течения ОКС у пациентов, госпитализированных в кардиологический стационар на этапе пандемии второго периода. Всего осложненное течение ОКС на пандемическом этапе второго периода исследования среди госпитализированных с ОКС пациентов молодого и среднего возраста наблюдалось у 29 (48,3%) из них (таблица 4.26).

Таблица 4.26. Частота осложненного течения ОКС у пациентов молодого и среднего возраста на стационарном этапе второго периода исследования (пандемический этап; n=60).

Показатели	2 период (60)
Всего осложнённое течение ОКС, абс (%)	29 (48,3)
• Жизнеугрожающие аритмии, абс (%)	7 (11,7)
• Кардиогенный шок, абс (%)	13 (21,7)
• Острая сердечная недостаточность с отёком лёгких, абс (%)	9 (15,0)
• Сердечно-сосудистая смерть, в том числе на фоне ишемического инсульта	5 (8,3) 3 (5,0)

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей (по критерию χ^2).

Сравнительно часто наблюдались осложнения: кардиогенный шок 13 (21,7%), острая сердечная недостаточность с отёком лёгких 9 (15%) и жизнеугрожающие аритмии 7 (11,7%). Сердечно-сосудистая смерть отмечена в 5 (8,3%) случаях, в том числе на фоне ишемического инсульта 3 (5%).

Постгоспитальный этап. Частота отдалённых сердечно-сосудистых событий и их предикторы у пациентов с ОКС на постгоспитальном пандемическом этапе второго периода. Изучена частота отдалённых

сердечно-сосудистых событий: сердечно-сосудистой смерти (обусловленные развившимся инфарктом миокарда), экстренно проведенного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и/или хирургической реваскуляризации миокарда и нелетального инфаркта миокарда, - в течение 12 месяцев после выписки из стационара (в период пандемии) у пациентов молодого и среднего возраста. Анализирована также частота смерти от других причин и общая смертность в течение года у 55 выписанных пациентов (таблица 4.27).

Таблица 4.27. - Частота отдалённых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) у пациентов ОКС на постгоспитальном этапе второго периода исследования (пандемия), n (%).

Показатель	НС (n=36)	ИМ (n=19)	OR (95% ДИ)	Р
Всего	16 (44,4)	14 (73,7)	3,51 (1,07–11,53)	<0,05
Нефатальный инфаркт миокарда	5 (13,9)	5 (26,3)	2,21 (0,55–8,90)	>0,05
Экстренное ЧКВ или ХР	5 (13,9)	2 (10,5)	0,73 (0,13–4,21)	>0,05
Сердечно-сосудистая смерть	6 (16,7)	7 (36,8)	2,91 (0,80–10,56)	>0,05
Смерть от других причин	3 (8,3)	1 (5,3)	0,61 (0,06–6,44)	>0,05
Общая смертность	9 (25,0)	8 (42,1)	2,18 (0,69–6,91)	>0,05

Примечание: НС - нестабильная стенокардия; ИМ - инфаркт миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ХР - хирургическая реваскуляризация; OR - отношение шансов; ДИ - доверительный интервал; р - значимость различий между группами (χ^2 ; при нулевых ячейках - точный критерий Фишера с поправкой 0,5).

Всего развитие НССС отмечено у 30 (54,6%) пациентов, перенесших ОКС. При логистическом регрессионном анализе частоты отдалённых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) в зависимости от формы ОКС при выписке (НС или ИМ) из стационара, на постгоспитальном этапе второго пандемического периода исследования, установлено значимое преобладание общей частоты НССС у пациентов с ИМ (73,7%; $p < 0,05$).

Хотя частота сердечно-сосудистой смерти, экстренно проведенной ЧКВ или хирургическая реваскуляризация, как и частота повторного ИМ и смерти от

других причин в группах пациентов с нестабильной стенокардией и развившимся ИМ – сопоставима ($p>0,05$). Проведенный логистический регрессионный анализ также подтвердил высокие шансы развития НССС у пациентов МСВ с ИМ, по сравнению с пациентами с нестабильной стенокардией ($OR=3,51$; 95% ДИ 1,07–11,53), хотя по отдельным компонентам НССС, различия не были статистически значимыми (95% ДИ включали 1).

Таким образом, в пандемический этап II периода у пациентов с ИМ частота отдалённых НССС была статистически значимо выше по сравнению с больными НС, преимущественно за счёт увеличения общей частоты НССС. Различия по отдельным компонентам комбинированной конечной точки носили характер тенденций и не достигали статистической значимости.

Таким образом, у пациентов с ОКС общая НССС в период пандемии наблюдалась значимо чаще на фоне ИМ.

Следует отметить, что в группе пациентов с ОКС, НССС взаимосвязаны с возрастом ($r=0,519$; $p<0,05$), ИМТ ($r=0,291$; $p<0,05$), уровнем систолического и диастолического АД ($p<0,05$), с ОНМК ($r=0,573$; $p<0,05$), когнитивной недостаточностью ($r=0,608$; $p<0,05$), выраженностью синдромов тревоги ($r=0,555$; $p<0,05$) и депрессии ($r=0,547$; $p<0,05$), гиперхолестеринемией ($r=0,421$; $p<0,05$), и гипертриглицеридемией ($r=0,362$; $p<0,05$); особенно тесно взаимосвязаны с риском летальности и повторного ИМ ($r=0,599$; $p<0,05$), и с толщиной интима-медиа (ТИМ) брахиоцефальных артерий ($r=0,734$; $p<0,05$).

С целью оценки сочетанного влияния факторов, взаимосвязанных с тяжестью отдалённых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ранжирование), был проведён множественный регрессионный анализ.

Такой анализ позволил определить (рисунок 4.13) вклад отдельных клиничко-anamнестических и инструментальных показателей в формирование тяжести отдалённых крупных кардиоваскулярных событий – НССС или МАСЕ (при их ранжировании).

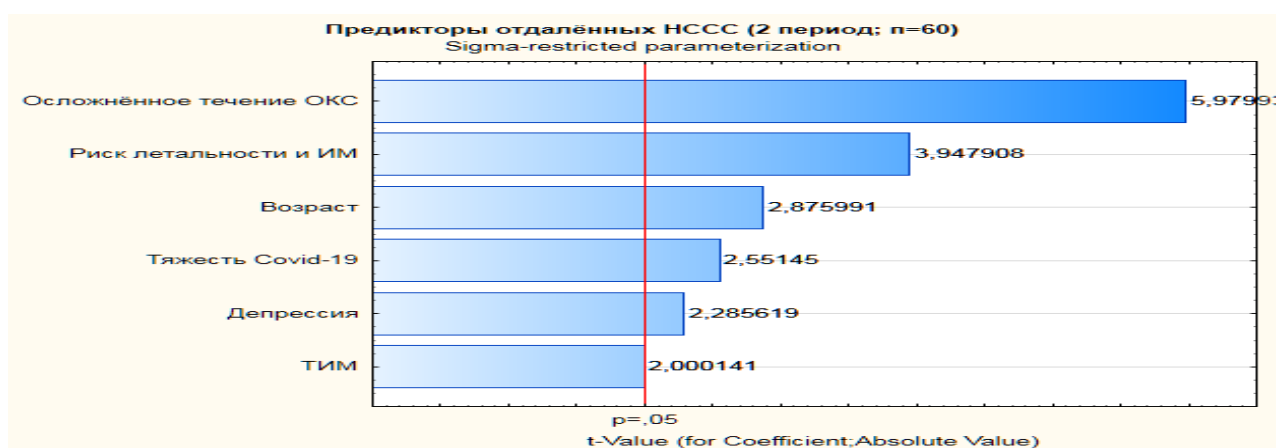


Рисунок 4.13. – Вклад факторов, оказывающих влияние на тяжесть отдалённых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС при множественной регрессии (II период, пандемический этап, постгоспитальный период; n=55).

Установлено, что статистически значимое влияние на развитие тяжёлых отдалённых НССС оказывали следующие факторы ($R=0,87$; $p<0,0001$): осложнённое течение ОКС на стационарном этапе ($t=5,98$; $\beta=0,463$; $p<0,0001$), возраст пациентов ($t=2,88$; $\beta=0,22$; $p<0,001$), тяжесть перенесённой COVID-19 ($t=2,55$; $\beta=0,227$; $p<0,05$), категория риска летальности и повторного инфаркта миокарда ($t=2,29$; $\beta=0,23$; $p<0,05$), выраженность депрессивных расстройств ($t=2,28$; $\beta=0,225$; $p<0,05$) и толщина комплекса интима–медиа сонных артерий ($t=2,00$; $\beta=0,19$; $p=0,05$).

Для количественной оценки риска развития НССС и расчёта отношения шансов отдельных факторов далее был выполнен логистический регрессионный анализ в ковидный этап II периода. Результаты логистического регрессионного анализа во II периоде исследования подтвердили ведущую роль факторов, отражающих выраженность и нестабильность атеросклеротического процесса, в формировании риска НССС у пациентов с острым коронарным синдромом.

На допандемическом этапе статистически значимая ассоциация с развитием НССС была выявлена (см. таблицу 4.18) для показателей ТИМ и нестабильности атеросклеротической бляшки, а также для

цереброваскулярного анамнеза и наличия нейропсихологических нарушений, включая когнитивный дефицит, тревожные и депрессивные расстройства. В ковидном этапе II периода аналогичные закономерности сохранялись, при этом выраженность ассоциации для отдельных факторов сопровождалась широкими доверительными интервалами, что отражает малый объём выборки и гетерогенность клинического материала (таблица 4.28).

Таблица 4.28 .- Результаты унивариантного логистического регрессионного анализа факторов, ассоциированных с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС или MACE) у пациентов с ОКС (ковидный этап II периода; n=55).

Показатель (0/1)	ОШ	95% ДИ	p
ТИМ $\geq$ порога	297,67	15,23-5816,03	<0,001
Нестабильность АБ	16,10	4,27-60,64	<0,001
КА $\geq$ 4	8,67	0,99-76,12	0,051
ХСН	2,67	0,61-11,64	0,295
ДДЛЖ	1,50	0,23–9,76	1,000
ОНМК в анамнезе	9,20	2,62-32,28	<0,001
МоСА $\leq$ порога	46,80	5,50-398,46	<0,001
Тревога $\geq$ порога	11,00	3,09-39,21	<0,001
Депрессия $\geq$ порога	5,41	1,66-17,65	0,009
COVID-19 (0/1)	10,10	0,52-197,32	0,111

Примечание: для переменных с нулевыми ячейками применена поправка 0,5 Haldane–Anscombe и точный критерий Фишера.

Перенесённый COVID-19 рассматривался как дополнительный контекстный фактор постгоспитального этапа и в унивариантном анализе был ассоциирован с повышением риска отдалённых неблагоприятных исходов, что указывает на модифицирующее влияние пандемического контекста на течение заболевания.

Таким образом, логистический регрессионный анализ II периода исследования показал, что риск развития НССС у пациентов молодого и среднего возраста с ОКС определяется совокупным влиянием факторов атеросклеротического поражения сосудов, клинико-anamнестических характеристик и нейропсихологических нарушений. На постгоспитальном этапе дополнительное значение приобретал перенесённый COVID-19, что подчёркивает роль инфекционного фактора в формировании отдалённых исходов. Полученные результаты подтверждают многофакторный характер развития НССС (MACE) и обосновывают необходимость комплексной оценки пациентов с учётом кардиальных, цереброваскулярных и нейропсихологических компонентов риска.

ГЛАВА 5. Сопоставление результатов двух периодов исследования: изучение влияния временного фактора (через 10 лет) и фактора пандемии COVID-19 на особенности течения ОКС

В данной главе приведены результаты сравнительного изучения: а) влияния временного фактора (на протяжении 10 лет) на особенности течения ОКС у пациентов МСВ при сопоставлении результатов исследования 1-го периода с таковыми и 2-го периода при отсутствии пандемии, то есть допандемического этапа второго периода; б) влияния «фактора пандемии» на особенности течения ОКС по результатам сравнения данных в двух отрезках 2-го периода: допандемического (16 месяцев) и пандемического (15 месяцев).

5.1. Сравнительный анализ «временных» допандемических особенностей ОКС по данным первого и второго периодов исследования

5.1.1. Сравнительный анализ особенностей течения ОКС по данным приёмного отделения

У пациентов МСВ возраста, доставленных в приёмное отделение вероятность ИМ был исключён у 20,7% и 2,8% пациентов в I и во II периоды исследования, то для анализа были включены 857 и 415 пациента соответственно на I и во II допандемическом периодах (таблица 5.1).

Таблица 5.1.- Ранние осложнения (и летальный исход) ОКС у пациентов, доставленных в приёмное отделение в разные периоды исследования.

Показатели	Периоды исследования		
	1 период (n=857)	2 период (n=415)	P
Всего ранние осложнения ОКС, абс (%)	52 (6,1)	41 (9,9)	<0,05
1. Жизнеугрожающие аритмии, абс (%)	10 (1,2)	15 (3,6)	<0,01
2. Кардиогенный шок, абс (%)	30 (3,5)	14 (3,4)	>0,05
3. Острая сердечная недостаточность с отёком лёгких, абс (%)	10 (1,2)	7 (1,7)	>0,05
4. Сердечно-сосудистая смерть, абс (%)	2 (0,23)	5 (1,21)	<0,05

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей (по критерию χ^2).

При сравнительном изучении *ранних осложнений* (таблица 5.1) у пациентов с ОКС по результатам первого и второго периодов исследования, установлено, что во второй период исследования на раннем этапе ОКС осложнённое течение (всего) наблюдалось чаще, чем в первый (6,1% и 9,9% - соответственно в 1 и 2 период; $p<0,05$). Ранние осложнения ОКС были обусловлены учащением жизнеугрожающих аритмий ($p<0,01$), острой сердечной недостаточности с отёком лёгких (1,2% и 1,7% - на 1 и 2 периоде; $p>0,05$) и сердечно-сосудистой смертью (0,23% и 1,21%; $p<0,05$). В итоге, для последующего анализа были включены данные 855 пациентов МСВ в первый период и 410 – во второй период исследования (таблица 5.2).

Таблица 5.2.- Сравнительный анализ особенностей ОКС у пациентов, поступивших в блок интенсивной терапии приёмного отделения в первый и второй (допандемический этап) периоды исследования.

Показатель, абс (%)	Периоды исследования		
	1 период (n=855)	2 период (n=410)	P
Доставлено машиной неотложной помощи	523 (61,2)	295 (72,0)	<0,001
Переведено с других лечебных учреждений	269 (31,5)	105 (25,6)	<0,05
Самообращение	63 (7,4)	10 (2,4)	<0,001
Время поступления от начала болей (≥ 24 часа)	31 (3,6)	7 (1,7)	<0,05
Острый коронарный синдром - как дебют ИБС	150 (17,5)	97 (23,7)	<0,05
Находились на диспансерном учёте по ИБС	312 (36,5)	185 (45,1)	<0,01

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей (по критерию χ^2).

Согласно полученным данным во второй период исследования значительно уменьшились случаи самообращений (2,4%; $p<0,001$) и отмечен рост доли пациентов с ОКС, доставленных бригадой неотложной помощи (72%; $p<0,001$). Кроме того, установлен рост случаев, когда ОКС выступал как дебют ИБС (23,7%; $p<0,05$) и процент больных находящихся на диспансерном учёте по поводу ИБС (36,5% и 39,5% соответственно в 1 и 2 период; $p<0,05$). Такая

временная динамика (через 10 лет) показателей у пациентов с ОКС может быть связано с улучшением своевременной диагностики ОКС и повышении уровня самообразования населения по угрожающим жизни состояниям.

ОКСб ST отмечается как самый частый вариант ОКС и такое соотношение форм ОКС сохраняется и через 10 лет (72,7%; $p < 0,0001$). Однако во второй период учащение ОКСб ST сопровождалось значимым снижением частоты ОКСп ST (27,3%; $p < 0,0001$), что видимо, связано с оптимизацией лечебно-диагностических инвазивных подходов при ИБС (рисунок 5.1).

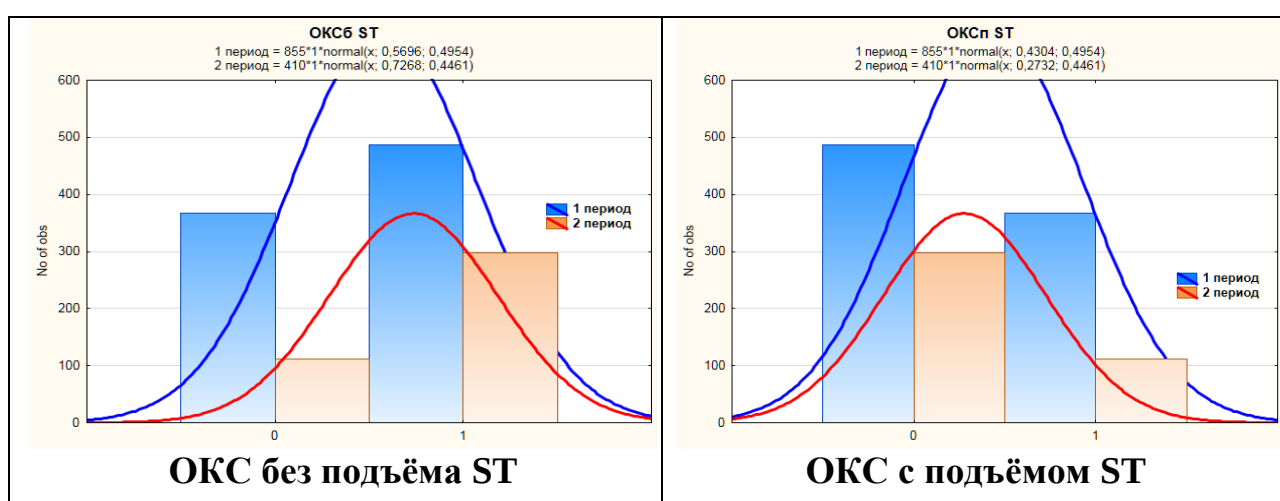


Рисунок 5.1. Соотношение частоты ОКСб ST и ОКСп ST у пациентов до 60 лет, доставленных в блок интенсивной терапии приёмного отделения в первый и второй (допандемический) периоды наблюдения.

Таким образом, со временем, во втором периоде исследования, наблюдалось нарастание частоты ОКСб ST и значимое снижение частоты ОКСп ST ($p < 0,0001$).

Сравнительный анализ поло-возрастного состава и массы тела пациентов с ОКС, доставленных в БИТ в разные, периоды наблюдения показал, что возраст пациентов с ОКС во 2 период исследования был моложе, то есть отмечено «омоложение» ОКС и пациенты молодого возраста составляют 30,2%, что значительно превышает таковую в первом периоде (6,5%; $p < 0,0001$) наблюдения.

Данные таблицы 5.3 показывают значимое нарастание, со временем, доли мужчин с ОКС (62,2% и 71,2% - соответственно в 1 и 2 период; $p < 0,01$) и пациентов с ИМТ 25 и более кг/м^2 (61,4% и 70,2% - соответственно в 1 и 2 периоды; $p < 0,0001$).

Таблица 5.3.-Поло-возрастной состав и масса тела пациентов с ОКС, доставленных в приёмное отделение в разные, допандемические (первый и второй) периоды наблюдения.

Показатели	Периоды исследования (нет пандемии)		
	1 период (n=855)	2 период (n=410)	P
Средний возраст, $M \pm SD$	53,3 $\pm$ 5,0	48,1,2 $\pm$ 8,4	<0,0001*
• Молодой, абс (%)	56 (6,5)	124 (30,2)	<0,0001
• Средний, абс (%)	799 (93,5)	286 (69,8)	<0,0001
P	<0,0001	<0,0001	
Пол пациентов:			
• Муж, абс (%)	532 (62,2)	292 (71,2)	<0,01
• Жен, абс (%)	323 (37,8)	118 (28,8)	<0,01
P	<0,0001	<0,0001	
Масса тела (по индексу массы тела):			
• ИМТ до 24,9 кг/м^2 , абс (%)	330 (38,6)	122 (29,8)	<0,0001
• ИМТ 25 и более кг/м^2 , абс (%)	525 (61,4)	288 (70,2)	<0,0001
P	<0,0001	<0,0001	

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей (по критерию χ^2) ;

* - по U- критерию Манна-Уитни.

Как в первом, так и во втором периоде исследования преобладали пациенты среднего возраста ($p < 0,0001$), мужчин и с повышенным ИМТ, однако во второй период исследования, до пандемии наблюдалось значимое нарастание доли пациентов молодого возраста ($p < 0,0001$), с ИМТ 25 и более кг/м^2 ($p < 0,0001$) и мужчин, при снижении доли женщин ($p < 0,001$).

Особенности ведения пациентов с ОКС. Во втором периоде расширение диагностического арсенала позволило повысить точность стратификации риска и оптимизировать выбор лечебной тактики. Установлена динамика основных показателей, характеризующих особенности ведения пациентов с ОКС, которые, главным образом, определяют прогностическую эффективность лечебно-диагностических вмешательств, проводимых в лечебно-профилактических учреждениях (таблица 5.4):

а) во второй период исследования, при сравнении с первым, чаще (у 2/3 пациентов с ОКС; $p < 0,0001$) вынесен клинический диагноз на уровне БИТ;

Таблица 5.4.- Сравнительный анализ ведения пациентов с ОКС на первом и допандемическом этапе второго периода исследования; абс (%).

Показатели	Периоды исследования		Р
	1. Первый (n=855)	2. Второй (n=410)	
Клинический диагноз вынесен в течение суток	518 (60,6)	296 (72,2)	$<0,0001$
Лечебно-диагностические (инвазивные) вмешательства (всего); В том числе:	67 (7,8)	104 (25,4)	$<0,0001$
• Коронароангиография (КАГ)	41 (4,8)	66 (16,1)	$<0,0001$
• Транслюминальная ангиопластика (ТАП)	21 (2,5)	28 (6,8)	$<0,0001$
• Коронарное шунтирование (АКШ)	2 (0,23)	10 (2,4)	$<0,001$
Догоспитальная консервативная терапия:			
• Купирование болевого приступа	815 (95,3)	389 (94,9)	$>0,05$
• Антикоагулянтная терапия	531 (62,1)	316 (77,1)	$<0,0001$
• Антитромбоцитарная терапия	205 (24,0)	146 (35,4)	$<0,0001$
- в том числе ДАТТ	-	38 (9,3)	$<0,0001$
• Тромболитическая терапия	65 (7,6)	52 (12,7)	$<0,01$

Примечание: р–статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2)

б) лечебно-диагностические (инвазивные) вмешательства во второй период исследования проведены значимо чаще (всего у 7,8% и 25,4% - соответственно при 1 и 2 периоды исследования; $p < 0,0001$), что обусловлено,

главным образом, учащением проведенных коронароангиографии ($p<0,0001$), транслюминальной ангиопластики ($p<0,01$) и аорто - коронарного шунтирования ($p<0,001$);

в) второй период исследования характеризуется, сравнительно с 1 периодом, более полным охватом пациентов ОКС до госпитальной консервативной терапией, то есть, чаще проведены купирование болевого приступа (94,9%; $p<0,01$), антикоагулянтная терапия (77,1; $p<0,0001$) и тромболитическая терапия (12,7%; $p<0,01$); кроме того, 38 (9,3%) больных указывали на получаемую двойную антитромбоцитарную терапию.

5.1.2. Сравнительный анализ временных особенностей ОКС на госпитальном этапе двух периодов исследования

Временная динамика особенностей ОКС и частоты разных его исходов по результатам госпитального этапа исследования представляет особый интерес. С целью установления значимости временной динамики (с интервалом 10 лет) особенностей течения ОКС (частоты ассоциированных заболеваний и синдромов, в том числе психоэмоциональных и ментальных), влияющих не только на отдалённые последствия ишемической болезни сердца, но и на исходы ОКС; для проспективного исследования и наблюдения, были включены на первом этапе 182 пациентов и во второй период - 161 пациента, госпитализированных с ОКС.

Сравнительный анализ характеристик пациентов с ОКС по данным госпитального этапа двух периодов исследования. При сравнительном анализе состава пациентов и характеристик госпитализированных с ОКС в сравниваемых периодах отмечено уменьшение больных среднего возраста («омоложение») во 2 период исследования ($p<0,0001$).

Доля госпитализированных с ОКС пациентов молодого возраста значимо выше ($p<0,0001$), чем в 1-ом периоде (10 лет назад) исследования; установлено, что мужчины значимо чаще, чем женщины, поступали с ОКС как в 1-ом ($p<0,0001$), так и во 2-м периоде исследования ($p<0,05$), но отмечается

заметный, незначимый рост доли женщин с ОКС, госпитализированных во 2-ой период (36,3 и 45,3% - соответственно в 1 и 2-ой период; $p>0,05$; таблица 5.5).

Таблица 5.5.- Сравнительная характеристика больных ОКС по полу, возрасту и массы тела на госпитальном этапе I и II (до пандемии) периодов исследования.

Показатели	1 период (n=182)	II период (n=161)	P
Средний возраст, $M\pm SD$	52,4 $\pm$ 5,3	45,2 $\pm$ 7,5	<0,0001*
• молодой (абс/%)	27 (14,8)	79 (49,1)	<0,0001
• средний (абс/%)	155 (85,2)	82 (50,9)	<0,0001
P₁	<0,0001	>0,05	
Пол пациентов:			
Муж, абс (%)	116 (63,7)	88 (54,7)	>0,05
Жен, абс (%)	66 (36,3)	73 (45,3)	>0,05
P₂	<0,0001	<0,05	
ИМТ (индекс массы тела):			
• (до 24,9 кг/м ²), абс (%)	47 (25,8)	45 (28,0)	>0,05
• 25 и более кг/м ² , абс (%)	135 (74,2)	116 (72,0)	>0,05
P₃	<0,0001	<0,0001	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей в 1 и 2 периоде; P₁, P₂ и P₃ – значимость различия показателей по вертикали (по χ^2); * - по Манна Уитни.

Как в I, так и во II период исследования пациенты с ИМТ $\geq$ 25 кг/м² значимо чаще поступали в стационар, чем с ИМТ менее 25 кг/м²; доля госпитализированных в I и во II периоды исследования со сниженной и нормальной массой тела пациентов с ОКС сопоставимы и их различия незначимы ($p>0,05$). Таким образом, со временем (через 10 лет) отмечается снижение среднего возраста («омоложение») пациентов с ОКС; заметный рост доли женщин госпитализируемых с ОКС, значимое преобладание мужчин и пациентов с ИМТ $\geq$ 25 кг/м², характерное для первого периода, сохраняется и во втором, в связи с чем, их различия в сравниваемых периодах незначимые.

Сравнительный анализ частоты вариантов ОКС в первом и втором периодах исследования (таблица 5.6).

Таблица 5.6.- Формы ОКС в зависимости от возраста, пола и индекса массы тела (ИМТ) госпитализированных больных; абс/%.

Показатель	1 период (n=182)	2 период (n=161)	P
1. ОКСб ST, всего	115 (63,2)	131(81,4)	<0,001
а) До 45 лет	14 (7,7)	60 (37,3)	<0,0001
б) 45-59 лет	101 (55,5)	71 (44,1)	<0,05
p_{a-b}	<0,0001	>0,05	
а) у мужчин	51 (28,0)	70 (43,5)	<0,01
б) у женщин	64 (35,2)	61 (37,9)	>0,05
p_{c-d}	>0,05	>0,05	
в) ИМТ до 24,9 кг/м2	46 (25,3)	34 (21,1)	<0,01
г) ИМТ 25 и более кг/м2	69 (37,9)	97 (60,2)	<0,0001
p_{e-f}	<0,01	<0,0001	
2. ОКСп ST, всего	67 (36,8)	30 (18,6)	<0,001
а) До 45 лет	13 (7,1)	19 (11,8)	>0,05
б) 45-59 лет	54 (29,7)	11 (6,8)	<0,0001
p_{a-b}	<0,0001	>0,05	
а) а) у мужчин	65 (35,7)	25 (15,5)	<0,0001
б) d) у женщин	2 (1,1)	5 (3,1)	>0,05
p_{c-d}	<0,0001	<0,001	
а) в) ИМТ до 24,9 кг/м2	1 (0,5)	11 (6,8)	<0,05
б) г) ИМТ 25 и более кг/м2	66 (36,3)	19 (11,8)	<0,0001
p_{e-f}	<0,0001	<0,001	

Примечание: p – значимость различия частоты ОКС в разные периоды ; p_{a-b}, p_{c-d} и p_{e-f} – соответственно статистическая значимость возрастного, полового и по ИМТ различия частоты ОКС в данный период (по критерию χ^2).

На госпитальном этапе второго периода ОКСб ST установлен чаще (81,4%), чем в первый период (63,2%; p<0,001).

В возрастном аспекте динамика частоты ОКСб ST во второй период исследования при сравнении с первым, заключалась в значимом его учащении у

молодых (37,1%; $p<0,0001$), у мужчин (43,5; $p<0,01$) и у пациентов с ИМТ 25 и более кг/м² (60,2%; $p<0,0001$).

Снижение общей частоты ОКСп ST (36,8% и 18,6% - соответственно в первый и второй период; $p<0,001$), сопровождается его снижением в группе пациентов среднего возраста, у мужчин и с ИМТ 25 и более кг/м² ($p<0,0001$). Со временем некоторое повышение ОКСп ST у пациентов молодого возраста (до 11,8%; $p>0,05$) - незначимое.

Таким образом, при обобщении результатов сравнительного анализа особенностей ОКС по данным госпитального этапа первого и второго периодов исследования как влияние временного фактора можно выделить следующее: рост частоты ОКСб ST в общей группе госпитализированных пациентов, главным образом, за счёт его учащения в подгруппах пациентов молодого возраста ($p<0,0001$), мужчин ($p<0,01$) и с ИМТ 25 и более кг/м² ($p<0,0001$). Во второй период исследования частота вариантов ОКС в возрастных группах сопоставима, хотя в первый период их частота преобладала у пациентов среднего возраста.

Частота ассоциированных заболеваний и синдромов среди пациентов, госпитализированных с ОКС в разные периоды. При сравнительном анализе результатов первого и второго периодов исследования, проведенного с интервалом в 10 лет, в когортах пациентов с ОКС изучена временная динамика (влияние времени) выраженности и частоты ассоциированных заболеваний и синдромов, уточнённых на госпитальном этапе каждого периода.

Во второй период исследования, при сравнении с первым, установлено, следующее: среди госпитализируемых с ОКС пациентов артериальная гипертония отмечается чаще, в основном, за счёт учащения 2-3 степени ($p<0,001$), но резистентная артериальная гипертония отмечалась реже ($p=0,09$). В анамнезе пациенты чаще указывали на кардиальные события или установленную ранее ИБС ($p<0,0001$; таблица 5.7).

Таблица 5.7.- Частота ассоциированных заболеваний и синдромов у пациентов молодого и среднего возраста, госпитализированных в первый и второй периоды (допандемический этап) исследования.

Показатели	Периоды исследования		Р
	I период (n=182)	II период (n=161)	
Артериальная гипертензия (всего)	115/63,2	128/79,5	<0,001
• 2-3 , с.	104/57,1	125/77,6	<0,05
• резистентная артериальная гипертензия	11/6,1	3/1,9	<0,05
Ишемическая болезнь сердца (в анамнезе)	72/39,6	106//65,8	<0,0001
Хроническая сердечная недостаточность	73/40,1	116//72,1	<0,0001
• 1-2 функциональный класс	70/38,5	109/67,7	<0,0001
• 3 функциональный класс	3/1,7	7/4,3	>0,05
ОНМК (ТИА, инсульты)	21/11,5	40/24,9	<0,01
Ожирение	30/16,5	33/20,5	>0,05
Сахарный диабет	27/14,8	29/18,0	>0,05

Примечание: р – значимость различия частоты ОКС в разные периоды исследования; p_{a-b} – значимость возрастного различия частоты ОКС в данный период; p_{1-2} – значимость различия общей частоты вариантов ОКС в данный период исследования (по критерию χ^2).

Проявления хронической сердечной недостаточности имели место чаще ($p<0,0001$), главным образом, за счёт 1-2 ФК; по клинике и анамнезу нарушения мозгового кровообращения (перенесенные ОНМК, ишемические атаки) отмечались чаще ($p<0,01$); ожирение и сахарный диабет –незначимо чаще ($p>0,05$), чем в первый период.

«Временные» особенности показателей липидного обмена. Сравнительный анализ сдвигов показателей липидного обмена среди госпитализированных пациентов с ОКС в разные периоды исследования (первый период и допандемический этап второго периода) показывает, что в сравниваемых периодах у более половины пациентов с ОКС наблюдаются те или иные сдвиги липидного профиля атерогенной направленности, которые

отмечались несколько чаще (гиперхолестеринемия; гипертриглицеридемия; у части больных снижение ЛПВП; повышение коэффициента атерогенности (таблица 5.8).

Таблица 5.8.- Показатели липидного обмена у пациентов молодого и среднего возраста, госпитализированных с ОКС в первый и второй (допандемический) периоды исследования.

Показатели	Периоды исследования		Р
	1 период (n=182)	2 период (n=161)	
Триглицериды, моль/л	2,75±0,57	2,79±0,52	>0,05
Общий холестерин, моль/л	5,4±1,4	5,6±0,94	>0,05
Липопротеиды высокой плотности, моль/л	0,956±0,158	0,970±0,106	>0,05
Коэффициент атерогенности (КА)	4,44±1,54	4,80±1,59	<0,05
Повышение коэффициент атерогенности ≥4 (п/%)	92 (50,5)	103 (64,0)	<0,05

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей в разные периоды (по критерию Манна Уитни).

Согласно данным, представленным в таблица 5.8, средние значения триглицеридов, общего холестерина и даже ЛПВП во втором периоде заметно выше допустимых норм, однако различия в 1 и 2 периодах - статистически незначимые ($p>0,05$); только повышение коэффициента атерогенности значимо выше во второй период исследования ($p<0,05$).

Таким образом, как в первом, так и во втором периоде у пациентов МСВ с ОКС наблюдались нарушения липидного профиля атерогенной направленности и различия их в сравниваемые периоды были незначимые. Повышение коэффициента атерогенности, наряду с высоким уровнем холестерина и триглицеридов, указывает на атеросклеротическую направленность сдвигов липидного профиля, но не исключает и активность атеросклеротического процесса у пациентов с ОКС.

Сравнительный анализ проявлений субклинического поражения сердца и сосудов (ДДЛЖ и ТИМ. Результаты сравнительного анализа диастолической

дисфункции левого желудочка и увеличение толщины интима-медиа сонных артерий (субклиническое проявление атеросклеротического их поражения - ТИМ) в двух разных периодах исследования приведены в рисунке 5.2.

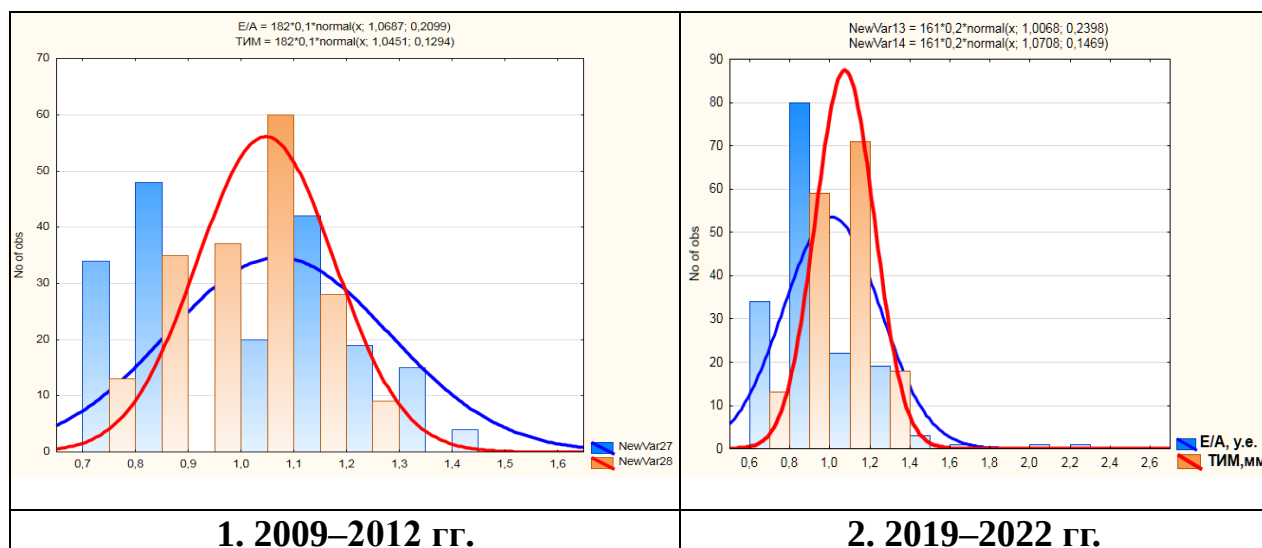


Рисунок 5.2.- Соотношение фаз трансмитрального потока (Е/А в усл.ед.) и толщины интима-медиа в мм сонной артерии у пациентов с ОКС на госпитальном этапе 1-го и 2-го периодов исследования.

Установлено, что во второй период исследования у пациентов госпитализированных с ОКС среднее значение Е/А ниже значимо, чем в первом периоде и составляет $1,069 \pm 0,210$ и $1,007 \pm 0,267$ усл.ед. – соответственно в первом и втором периодах исследования ($p=0,01$).

Такая динамика согласуется с большой частотой 1 типа ДДЛЖ во второй период исследования и замедлением времени раннего диастолического наполнения – DT, то есть пика Е ($192,5 \pm 24$ и $212,2 \pm 19,2$ мсек - соответственно в первый и второй период; $p<0,0001$) в допандемический этап 2-го периода.

Что касается ТИМ, то увеличение его средних значений у пациентов с ОКС второго периода, при сравнении с пациентами первого периода также значимое: $1,045 \pm 0,129$ мм и $1,071 \pm 0,147$ мм – соответственно по результатам 1-го и 2-го периодов исследования ($p<0,05$; таблица 5.9).

Таблица 5.9. - Диастолическая дисфункция левого желудочка (Е/А) и толщина интима-медиа сонной артерии у пациентов с ОКС в разные периоды исследования (госпитальный этап).

Показатели	Периоды исследования		Р
	1 период (n=182)	2 период (n=161)	
DT-ВЗРН, мсек	192,5±24,3	212,2±19,2	<0,0001
ДДЛЖ (всего), абс (%)	135 (74,2)	139 (86,3)	<0,01
1 тип	81 (44,5)	114 (70,8)	<0,0001
2 тип	52 (28,6)	23 (14,3)	<0,01
3 тип	2 (1,1)	2 (1,24)	>0,05
Е/А, усл. ед.	1,069±0,210	1,007±0,240	<0,0001
ТИМ БЦА, мм	1,045 ±0,129	1,071±0,147	<0,05
Нестабильность АБ	41 (22,5)	53 (32,9)	<0,05

Примечание: р – отмечена статистическая значимость различия показателей между группами (по Манна Уитни).

Во второй период у 53 (32,9%) больных чаще, чем в первый (22,5%; $p<0,05$) установлена нестабильность атеросклеротической бляшки.

Как ТИМ, так и нестабильность АБ тесно взаимосвязаны с возрастом, уровнем холестерина и триглицеридов, а с коэффициентом атерогенности (КА) и ИМТ их взаимосвязь сильная (с КА $r=0,71$ и с ИМТ $r=0,72$; $p<0,05$).

Таким образом, у пациентов молодого и среднего возраста, госпитализированных с ОКС, снижение средних значений Е/А, увеличение ТИМ и учащение нестабильности АБ во втором периоде исследования значимые, чем таковые в первом периоде и имеет тесную взаимосвязь с нарушением липидного спектра характерных для прогрессирующего течения атеросклеротического процесса. Такая динамика субклинических показателей поражения сердца и сосудов свидетельствуют об учащении случаев ДДЛЖ и росте латентных атеросклеротических поражений брахиоцефальных артерий среди исследованной популяции со временем. Эти сдвиги наряду с учащением,

не только избыточной массы тела и ожирения, но и ассоциированных с ОКС психосоматических заболеваний, - не исключают значимость психосоматических воздействий.

Результаты анализа выраженности тревожно-депрессивных синдромов и когнитивной недостаточности у пациентов с ОКС в группах сравнения представлены в таблице 5.10.

Таблица 5.10.- Тревожно-депрессивные синдромы и когнитивная недостаточность у госпитализированных пациентов с ОКС, баллы.

Показатели	Периоды исследования		Р
	1 период (n=182)	2 период (n=161)	
Синдром тревоги, б.	14,0±5,0	14,1±6,3	>0,05
Синдром депрессии, б.	13,2±5,4	15,8±7,3	<0,0001
Когнитивный статус, б.	26,5±2,4	25,96±2,41	<0,05

Примечание: р – значимость различия показателей в разные периоды исследования;
(по Манна Уитни).

При проведении такого анализа в общей группе пациентов молодого и среднего возраста с ОКС, включённых на первый (n=182) и второй (n=161) периоды исследования, у пациентов второго периода установлено значимо высокие уровни депрессии ($p<0,0001$) и низкие средние значения по шкале MoCa (то есть, когнитивная недостаточность; $p<0,05$).

Результаты анализа синдромов тревоги, депрессии и КН в зависимости от возраста, пола и индекса массы тела пациентов с ОКС, сравнительно в первый и во второй период исследования представлены в таблице 5.11.

Выраженность синдрома тревоги была выше среди мужчин и в первом ($p<0,0001$), и втором периоде (тенденция; $p=0,17$) периоде; однако во втором периоде исследования значимое повышение выраженности синдромов и тревоги ($p<0,01$), и депрессии ($p<0,0001$) установлено у пациентов среднего возраста. Во второй период значимое снижение когнитивной функции также было характерно для пациентов среднего возрастного диапазона ($p<0,05$).

Таблица 5.11.- Временные сдвиги выраженности тревожно-депрессивных синдромов и когнитивной недостаточности в зависимости от возраста, пола, индекса массы тела в сравниваемые периоды исследования.

Показатели	Период	Синдромы тревоги, депрессии и когнитивной недостаточности (n=182)		
		Тревога	Депрессия	КН
Возраст: • молодой (n=27) • молодой (n=79) p	I	13,7±5,6	12,0±5,9	27,1±2,2
	II	11,9±6,3	13,3±7,0	26,6±1,9
		>0,05	>0,05	>0,05
• средний (n=155) • средний (n=82) p	I	14±4,9	13,4±5,3	26,1±2,2
	II	16,3±5,6	18,2±6,7	25,3±2,6
		<0,01	<0,0001	<0,05
Пол: • мужчины (n=116) • мужчины (n=88) p	I	13,8±5,1	13,0±5,6	25,8±2,0
	II	14,7±5,9	16,4±6,9	25,8±2,4
		>0,05	<0,001	>0,05
• женщины (n=66) • женщины (n=73) p	I	14,3±4,8	13,5±5,2	27,0±2,4
	II	13,5±6,7	15,1±7,7	26,2±2,5
		>0,05	>0,05	<0,05
ИМТ: • до 24,9 кг/м ² (n=47) • до 24,9 кг/м ² (n=33) p	I	14,4±5,0	12,5±5,3	26,4±2,4
	II	12,4±6,5	13,8±7,1	25,8±1,9
		>0,05	>0,05	>0,05
• ≥25 кг/м ² (n=135) • ≥25 кг/м ² (n=128) P	I	13,8±5,0	13,5±5,5	26,1±2,1
	II	14,6±6,2	16,3±7,3	26,0±2,5
		>0,05	<0,001	>0,05

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей по горизонтали;

p₁ - значимость различия показателей по вертикали (по критерию χ^2).

Среди мужчин и в первом (p<0,0001), и втором периоде (тенденция; p=0,17) исследования выраженность синдрома тревоги была выше; однако во втором периоде сдвиги уровней тревоги как у мужчин, так и у женщин – незначимые (p>0,05). Что касается синдрома депрессии, то повышение его

выраженности во второй период у мужчин значимое ($p<0,001$). Снижение когнитивной функции у мужчин отмечается в оба периода, поэтому – сопоставимы; при сравнении с первым периодом сдвиги показателя когнитивной функции у женщин значимое ($p<0,05$).

При анализе сдвигов этих синдромов в зависимости от массы тела отмечено отсутствие значимых различий внутри подгрупп с определённой массой тела, хотя во второй период исследования у больных с ИМТ ≥ 25 кг/м² уровни тревоги, особенно депрессии были значимо выше ($p<0,001$), чем у пациентов с ИМТ до 25 кг/м²; сдвиги когнитивной функции – были сопоставимы.

Таким образом, установлено, что тревожно-депрессивные расстройства и когнитивная недостаточность нередко более выражены у пациентов, включённых во второй период исследования, то есть через 10 лет после первого периода; выраженность тревоги значимо связана с возрастом (средний возраст), а выраженность депрессии и когнитивного дефицита с возрастом (средний возраст), полом (у мужчин) и ИМТ (у пациентов с ИМТ 25 и более кг/м²).

В целом, сравнительный анализ результатов стационарного этапов двух периодов исследования с интервалом в 10 лет, показал, что во втором периоде исследования: средний возраст госпитализированных пациентов с ОКС моложе ($p<0,0001$); наблюдается рост частоты ОКСб ST ($p<0,001$); отмечается значимое учащение факторов КВР среди пациентов молодого и среднего возраста с ОКС (учащение АГ, сопровождаемое большой частотой установленной ранее ИБС, ХСН, ОНМК, сахарного диабета, дисциркуляторной энцефалопатии), которые значимо взаимосвязаны между собой. У пациентов молодого и среднего возраста с ОКС, включённых во второй период исследования, чаще выявляются субклинические поражения сердца и сосудов - в виде диастолической дисфункции левого желудочка и увеличения толщины комплекса интима-медиа и рост частоты нестабильности атеросклеротической бляшки. Эти сдвиги свидетельствуют об учащении случаев функциональной недостаточности

сердца и росте нестабильных поражений аорты среди пациентов молодого и среднего возраста с ОКС со временем (по истечении 10 лет). Установлено, что во втором периоде исследования, как тревожно-депрессивные расстройства, так и когнитивная недостаточность были значимо выражены, чем в первый период исследования; эти сдвиги, чаще наблюдаются среди пациентов среднего возраста, мужчин и больных с ИМТ 25 и более кг/м².

5.1.3. Сравнительная оценка риска летальности и развития ИМ.

Особенности постгоспитального этапов сравниваемых периодов

Сравнительная оценка средних значений категории риска летальности и развития ИМ у пациентов с ОКС, госпитализированных на первом (1,758±0,711) и втором (1,994±0,746) периодах исследования показала рост категории риска во втором периоде исследования (таблица 5.12):

Таблица 5.12. - Категория риска летальности и рецидива инфаркта миокарда у больных, госпитализированных с ОКС на первом и втором (допандемическом) периодах исследования.

Категория риска летальности и рецидива ИМ	1 период (n=182)	2 период (n=161)	P
Среднее значение категории риска: $M \pm m$	1,758±0,711	1,994±0,746	<0,01*
• низкий; абс/%	65 (35,7)	45 (28,1)	>0,05
• умеренный; абс/%	85 (46,7)	72 (44,7)	>0,05
• высокий; абс/%	25 (13,7)	44 (27,3)	<0,0001

Примечание: p - значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2); * - по Манна Уитни.

Повышение категории риска летальности и повторного ИМ как в первом, так и во втором периоде, было обусловлено, главным образом, частотой умеренного риска (46,7% и 44,7% - соответственно в 1 и 2 периоде). Однако следует отметить, что частота низкого и умеренного риска (35,7% и 46,7% на первом периоде; 28,1% и 44,7% - во втором; $p > 0,05$) у пациентов с ОКС в сравниваемых периодах были сопоставимы; во втором периоде отмечено

значимое учащение высокой категории риска (13,7% и 23,3% -в первом и втором периоде; $p < 0,0001$). Таким образом, установлено, что повышение категории риска летальности и повторного ИМ во втором периоде обусловлено учащением именно высокой её категории.

В таблице 5.13 приведены результаты сравнительной оценки риска летальности и развития ИМ у пациентов с ОКС, госпитализированных в сравниваемые периоды исследования с учётом возраста, пола и ИМТ.

Таблица 5.13.- Риск летальности и рецидива инфаркта миокарда у больных ОКС на госпитальном этапе двух периодов исследования.

Показатели	Риск летальности и развития повторного ИМ		
	1. Молодой	2. Средний	P
Возраст пациентов с ОКС			
• первый период	1,963±0,706	1,723±0,708	=0,105
• второй период	1,810±0,717	2,171±0,734	<0,002
p_1	>0,05	<0,001	
Пол пациентов с ОКС	1. Муж.	2. Жен.	
• первый период	1,897±0,715	1,515±0,638	<0,001
• второй период	2,046±0,757	1,959±0,735	>0,05
p_1	>0,05	<0,0001	
Индекс массы тела при ОКС	1. до 24,9 кг/м ²	2. 25 и более кг/м ²	
• первый период	1,468±0,620	1,859±0,713	=0,001
• второй период	1,727±0,674	2,063±0,750	<0,05
p_1	>0,05	>0,05	

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между 1 и 2 группами; p_1 - значимость различия между первым и вторым периодом (по Манна Уитни).

Анализ данных показывает сопоставимость степени риска у пациентов молодого возраста ($p > 0,05$) в 1 и 2 периодах, однако снижение данного риска во второй период у молодых было значимым, при сравнении с пациентами среднего возраста этого периода ($p < 0,001$). В целом, во втором периоде исследования наблюдается значимое повышение риска летальности и рецидива ИМ у госпитализированных с ОКС пациентов.

В таблице 5.14 представлены результаты сравнительного изучения частоты осложнённого течения ОКС у пациентов МСВ на стационарном этапе первого и второго периодов исследования (до пандемии) отмечена сопоставимость как общей их частоты (примерно у 1/4 части пациентов с ОКС), так и отдельных осложнений.

Таблица 5.14. - Частота осложнённого течения ОКС на стационарном этапе первого и второго периодов исследования (до пандемии).

Показатели	Периоды исследования		
	1 период (n=182)	2 период (n=161)	P
Всего осложнённое течение ОКС, абс (%)	45 (24,7)	46 (28,6)	p>0,05
Жизнеугрожающие аритмии, абс (%)	16 (8,8)	19 (11,8)	p>0,05
Кардиогенный шок, абс (%)	18 (9,9)	15 (9,3)	p>0,05
Острая сердечная недостаточность с отёком лёгких, абс (%)	7 (3,9)	9 (5,6)	p>0,05
Сердечно-сосудистая смерть, в том числе на фоне ишемического инсульта	4 (2,2)	3 (1,9)	p>0,05
	1 (0,55)	2 (1,24)	p>0,05

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2)

Небольшое преобладание жизнеугрожающих аритмий (11,8%), острой сердечной недостаточности с отёком лёгких - 9 (5,6%) и сердечно-сосудистой смерти, в том числе на фоне ишемического инсульта (2/1,24%) во втором периоде исследования, при сравнении с первым, - были не значимые (p>0,05).

Таким образом, на госпитальном этапе частота осложнённого течения ОКС во втором периоде (допандемическом) сопоставима с первым периодом, хотя по данным БИТ приёмного отделения во второй период чаще проводились инвазивные лечебно-диагностические вмешательства и охват консервативной терапией был сравнительно полным (p<0,05).

Сравнительный анализ частоты отдалённых НССС на постгоспитальном этапе 1-го и 2-го (до пандемии) периодов исследования.

Результаты логистического регрессионного анализа факторов, ассоциированных с развитием НССС (таблица 5.15) показали увеличение частоты НССС во II периоде (OR=2,23; 95% ДИ 1,30–3,80; $p<0,01$), преимущественно за счёт сердечно-сосудистой смертности (OR=4,17; 95% ДИ 1,51–11,60; $p<0,01$), а также тенденции к учащению экстренных реваскуляризационных вмешательств (OR=2,12; 95% ДИ 0,91–4,93; $p=0,07$).

Таблица 5.15. -Частота НССС у пациентов с ОКС в I и II (доковидный этап) периодах исследования.

Примечание: OR рассчитано по таблицам сопряжённости 2×2 ; 95% ДИ — по $\log(OR)$.

Следует отметить, что II период исследования в целом относился к допандемическому этапу, однако постгоспитальное наблюдение у части пациентов совпало с начальными месяцами пандемии COVID-19. В этих

Показатель	1 период (n=178), n (%)	2 период (n=158), n (%)	OR (95% ДИ)	P
Всего НССС	27 (15,2)	45 (28,5)	2,23 (1,30–3,80)	<0,01
Нефатальный ИМ	13 (7,3)	12 (7,6)	1,04 (0,46–2,35)	>0,05
Экстренное ЧКВ / хир. реваскуляризация	9 (5,1)	16 (10,1)	2,12 (0,91–4,93)	=0,07
Сердечно-сосудистая смерть	5 (2,8)	17 (10,8)	4,17 (1,51–11,6)	<0,01
Смерть от других причин	4 (2,3)	2 (1,27)	0,56 (0,10–3,10)	>0,05
Общая смертность	9 (5,1)	19 (12,0)	2,57 (1,13–5,88)	<0,05

условиях выявленное увеличение общей смертности (OR=2,57; 95% ДИ 1,13–5,88; $p<0,05$), не входящей в состав комбинированной конечной точки НССС, может отражать дополнительное влияние инфекционного фактора и тяжести

сопутствующего состояния пациентов, что следует учитывать при интерпретации полученных результатов.

Кроме того, изучена общая частота отдалённых НССС в зависимости от возраста, пола и ИМТ у пациентов с ОКС сравнительно в два периода исследования. Полученные результаты показывают, что значимый рост общей частоты отдалённых НССС наблюдается в группе пациентов среднего возраста ($p < 0,0001$) во второй период исследования (таблица 5.16).

Таблица 5.16.- Частота отдалённых (12 месяцев) неблагоприятных сердечно-сосудистых ситуаций в зависимости от возраста, пола и массы тела у пациентов с ОКС в разные периоды исследования, абс (%).

Показатели (п = 1 период и 2 период)	Общая частота отдалённых НССС		
	2009– 2012 гг	2019 – 2022 гг	P
Возраст: • молодой (п=27 и 79)	6/22,2	11/13,9	>0,05
• средний (п=155 и 82)	21/13,6	34/41,5	<0,0001
P	<0,001	<0,0001	
Пол: • Муж (п=116 и 88)	23/19,8	25/28,4	>0,05
• Жен (п=66 и 73)	4/6,1	20/27,4	<0,001
P	<0,001	>0,05	
ИМТ: • до 24,9 кг/м ² (п=47 и 33)	2/4,3	2/4,3	>0,05
• 25 и более кг/м ² (п=135 и 128)	25/18,5	43/33,6	<0,01
P	<0,05	<0,0001	

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей (по критерию χ^2).

В первом периоде НССС значимо чаще отмечались у мужчин ($p < 0,001$), а во втором периоде – по полу частота НССС сопоставима ($p > 0,05$), что связано с тем, что во второй период исследования отмечается рост их частоты, как в группе мужчин (от 19,8% на первом, до 28,4% во втором периоде; $p > 0,05$), так и женщин (от 6,1% на первом, до 27,4% во втором периоде; $p < 0,001$).

При анализе частоты отдалённых НССС у пациентов с разным ИМТ, во второй период исследования установлено учащение НССС в группе пациентов с ИМТ ≥ 25 кг/м² ($p < 0,01$), хотя преобладание частоты НССС в группах пациентов с ИМТ ≥ 25 кг/м² (при сравнении с группой пациентов с ИМТ до 25 кг/м²) наблюдается и в первый ($p < 0,05$), и во второй период ($p < 0,0001$) исследования. Среди пациентов первого периода на постгоспитальном этапе методом множественной регрессии как значимые факторы отдалённых НССС выделены ($R=0,91$; $p < 0,001$): увеличение ТИМ сонной артерии ($p < 0,0001$); ДДЛЖ ($p < 0,0001$); степень риска летальности и развития повторного инфаркта миокарда ($p < 0,01$); выраженность депрессии ($p < 0,05$) и тревоги ($p < 0,05$). Методом множественной регрессии, как факторы со значимым вкладом в развитии НССС во второй период исследования выделены ($R=0,72$; $p < 0,001$): увеличение ТИМ ($p < 0,001$) и риск летальности и повторного ИМ ($p < 0,01$).

Таким образом, несмотря на сравнительно частое использование инвазивных лечебно-диагностических вмешательств и более полный охват пациентов с ОКС консервативной терапией на догоспитальном этапе, во второй период исследования наблюдается значимое повышение риска летальности и рецидива ИМ у пациентов с ОКС, учащение ранних осложнений и отдалённых НССС, максимальные значения которых отмечены у пациентов среднего возраста, у мужчин и на фоне ИМТ 25 и более кг/м². Такая динамика перечисленных особенностей ОКС у пациентов до 59 лет, установленная при сравнительном анализе результатов разных периодов исследования, требует более пристального изучения не только «фактора времени», но и «фактора пандемии», наблюдаемых в период пандемии COVID-19.

5.2. Оценка влияния «фактора пандемии COVID-19» на частоту и особенности течения ОКС по данным сопоставления результатов допандемического и пандемического этапов второго периода исследования

В связи с тем, что первая половина второго периода исследования проводилась в обычных, нормальных медико-социальных условиях (до 30

апреля 2020 года, 16 месяцев), а к середине второго периода (с мая 2020 года; 15 месяцев) наблюдалась пандемия COVID-19, проведён сравнительный анализ этих двух отрезков времени второго периода исследования. В условиях пандемии наряду с традиционными факторами кардиоваскулярного риска, возможность влияния ряда других, специфичных для данного периода факторов (медико-социального, личностного и эпидемиологического характера), на течение ОКС – нельзя исключить. В этой связи, было решено провести сравнительный анализ особенностей течения ОКС по данным БИТ приёмного отделения и по данным стационарного наблюдения с выделением влияния «фактора пандемии» на течение ОКС у пациентов молодого и среднего возраста. При сравнении допандемического и пандемического этапов, влияние «фактора времени» исключается, из-за отсутствия между ними временного интервала и сдвиги результатов будут свидетельствовать о влиянии «фактора пандемии» на клинические особенности ОКС у пациентов МСВ.

5.2.1. Оценка влияния «фактора пандемии» COVID-19 на особенности течения ОКС по данным БИТ приёмного отделения

Для установления сочетанного влияния перечисленных факторов периода пандемии COVID-19 проведена сравнительная оценка результатов изучения особенностей течения ОКС у пациентов молодого и среднего возраста, поступивших в приёмное отделение с БИТ с вероятностью ИМ.

Согласно критериям включения на допандемический этап (16 месяцев) зарегистрировано 415 поступивших с ОКС (25,9 случаев в месяц), а на пандемический этап (15 месяцев) зарегистрировано 196 поступивших с ОКС (13,1 случаев в месяц). На пандемическом этапе в БИТ в первые часы диагностики и неотложной терапии пациентов с ОКС и их маршрутизации всего в 37 (18,9%) случаях отмечено развитие ранних осложнений. Угрожающие жизни аритмии (фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия, остро возникшая блокада ножек пучка Гиса) отмечены у 9 (4,6%), кардиогенный шок

– у 15 (7,7%); острая сердечная недостаточность с отёком лёгких - у 5 (2,6%) и в 8 (4,1%) случаях наблюдался летальный исход (таблица 5.17).

Таблица 5.17. - Ранние осложнения (и летальный исход) ОКС у пациентов, поступивших в приёмное отделение с блоком интенсивной терапии в допандемический и пандемический этапах 2-го периода, п (%).

Показатели	Второй период исследования		
	До пандемии (n=415)	Пандемия (n=196)	P
Поступившие в БИТ с вероятностью ОКС	498 (70,5)	208 (29,5)	<0,0001
ОКС исключён (всего)	83 (16,5)	12 (6,8)	<0,0001
ОКС подтверждён (всего)	415 (83,3)	196 (94,2)	<0,0001
Всего ранние осложнения ОКС, в том числе:	41 (9,9)	37 (18,9)	<0,05
1. Жизнеугрожающие аритмии	15 (3,6)	9 (4,6)	>0,05
2. Кардиогенный шок	14 (3,4)	15 (7,7)	>0,05
3. Острая сердечная недостаточность с ОЛ	7 (1,7)	5 (2,6)	>0,05
4. Сердечно-сосудистая смерть, абс (%)	5 (1,21)	8 (4,1)	<0,05

Примечание: ОЛ-отёк лёгких; p - статистическая значимость различия показателей (по χ^2).

В период пандемии сравнительно с допандемическим этапом установлено: а) значимое уменьшение общего количества (более чем в 2 раза) поступающих в БИТ пациентов молодого и среднего возраста с ОКС на фоне пандемии COVID-19 (на допандемическом отрезке наблюдения в среднем 25,9 случаев в месяц; на пандемическом этапе – 12,9 случаев в месяц); б) ОКС был исключён у меньшей части пациентов поступивших в приёмное отделение с вероятностью ИМ (у 16,5% - на допандемическом и 6,8% на пандемическом этапах; $p < 0,0001$). В последующем, с учётом умерших, для анализа данных на допандемическом этапе 2-го периода включен 410 пациента и на пандемическом - 188 пациента с ОКС (таблица 5.18).

Таблица 5.18.- Состав пациентов с ОКС, поступивших в приёмное

отделение до пандемии и в период пандемии 2-го периода.

Показатели	2 период исследования		
	До пандемии (n=410)	При пандемии (n=188)	P
Средний возраст, M±SD	48,1,2±8,4	52,7,2±6,7	<0,0001*
• молодой (%)	124 (30,2)	23 (12,2)	<0,0001
• средний (%)	286 (69,8)	165 (87,8)	<0,0001
р	<0,0001	<0,0001	
Пол пациентов:			
Муж, абс (%)	292 (71,2)	122 (64,9)	>0,05
Жен, абс (%)	118 (28,8)	66 (35,1)	>0,05
р	<0,0001	<0,0001	
Масса тела (по индексу массы тела):			
• ИМТ до 24,9 кг/м ² , абс (%)	122 (29,8)	65 (34,6)	>0,05
• ИМТ 25 и более кг/м ² , абс (%)	288 (70,2)	123 (65,4)	>0,05
Р	<0,0001	<0,0001	

Примечание: р – статистический показатель (по критерию χ^2); * - по Манна-Уитни.

В период пандемии пациенты молодого возраста с ОКС поступали реже (30,2% и 12,2% - соответственно до и в период пандемии; $p<0,0001$); средний возраст пациентов с ОКС старше (48,1,2±8,4 и 52,7,2±6,7 лет - до и в период пандемии; $p<0,0001$). Значимые различия поступающих пациентов с ОКС по полу и индексу массы тела в сравниваемых этапах – отсутствовали. Однако в оба этапа чаще поступали пациенты среднего возраста ($p<0,0001$), мужского пола ($p<0,0001$) и с ИМТ ≥ 25 кг/м² ($p<0,0001$). Различие частоты форм ОКС на фоне пандемии отсутствовало ($p>0,05$), но ОКСб ST был наиболее частым вариантом в оба этапа (72,7% и 74,5% - до- и при пандемии; $p<0,0001$).

При сравнительном анализе данных БИТ по особенностям ведения пациентов с ОКС на допандемическом этапе и при пандемии (таблица 5.19) установлено значимое снижение частоты проведенных инвазивных лечебно-диагностических вмешательств в период пандемии: в 25,4% случаях - на допандемическом этапе и в 16% ($p<0,05$) - при пандемии.

Таблица 5.19.- Особенности ведения пациентов с ОКС по данным блока интенсивной терапии двух периодов исследования; абс (%).

Показатели	Периоды исследования (нет пандемии)		Р
	До пандемии (n=410)	При пандемии (n=188)	
Клинический диагноз – в течение суток	296 (72,2)	133 (70,7)	>0,05
Лечебно-диагностические (инвазивные) вмешательства (всего); В том числе:	104 (25,4)	30 (16,0)	<0,05
• Коронароангиография (КАГ)	66 (16,1)	25 (13,3)	>0,05
• ЧКВ (балл. ангиопл., стентиров.)	28 (6,8)	4 (2,1)	<0,05
• Коронарное шунтирование (АКШ)	10 (2,4)	1 (0,5)	>0,05
Догоспитальная консервативная терапия:			
• Купирование болевого приступа	389 (94,9)	176 (93,6)	>0,05
• Антикоагулянтная терапия	316 (77,1)	160 (85,1)	<0,05
• Тромболитическая терапия	52 (12,7)	31 (16,5)	>0,05
• Антитромбоцитарная терапия	146 (35,4)	125 (66,5)	<0,0001
• в том числе ДАТТ	38 (9,3)	35 (18,6)	<0,01

Примечание: р–статистическая значимость различия показателей между группами (по χ^2).

Кроме общей частоты инвазивных вмешательств, в период пандемии снижение частоты проведенных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) – также значимое ($p<0,05$). При анализе в зависимости от диагноза установлено, что инвазивные лечебно-диагностические вмешательства были проведены у пациентов с НС на допандемическом этапе всего у 45 (14,5%), а на пандемическом этапе – реже, всего у 4 (5,7%; $p<0,05$); у пациентов с ИМ инвазивные вмешательства были проведены (таблица 5.19) у 59 (59%) на допандемическом этапе, а на пандемическом – у 26 (22,0%; $p<0,0001$).

Установлено, что купирование болевого приступа проводилось почти у всех пациентов (у более 90% больных) и частота была сопоставимой в сравниваемых этапах и при НС и при ИМ ($p>0,05$). Антикоагулянтная и тромболитическая терапия значимо чаще проводились на фоне ИМ, их частота была сопоставимой на допандемическом (86% и 33% - соответственно

антикоагулянтная и тромболитическая терапия - ТЛТ) и пандемическом (91,5% и 23,7% - соответственно; $p > 0,05$) этапах. Антитромбоцитарную терапию (АТТ) получали 125 (66,5%) пациентов, что чаще, чем на допандемическом этапе ($p < 0,0001$), в том числе ДАТТ - 35 (18,6%; $p < 0,01$) пациента. В целом, как на допандемическом этапе, так и на фоне пандемии отмечен почти полный охват пациентов с ОКС консервативной терапией (купирование болевого приступа и антикоагулянтная, АТТ и ТЛТ), проводилась посиндромная терапия соответственно действующим рекомендациям по ОКС с учётом периода пандемии.

Таким образом, обобщая сравнительный анализ допандемического и пандемического этапов наблюдения в БИТ приёмного отделения, в период пандемии можно отметить следующие особенности ОКС у пациентов молодого и среднего возраста: значимое уменьшение количества (более чем в 2 раза) поступающих в приёмное отделение с БИТ пациентов с ОКС на фоне пандемии COVID-19; средний возраст пациентов с ОКС в период пандемии был старше; отсутствовало различие частоты вариантов ОКС на фоне пандемии; отмечен значимый рост общей частоты ранних осложнений и сердечно-сосудистой смерти; снижение общей частоты инвазивных вмешательств и частоты проведенных чрескожных коронарных вмешательств, значимо частое применение АТТ (в том числе и двойной антитромбоцитарной терапии – ДАТТ).

5.2.2. Оценка влияния «фактора пандемии» COVID-19 на особенности течения ОКС по данным стационарного наблюдения

Для установления влияния «фактора пандемии» COVID-19 на особенности течения ОКС проведена сравнительная оценка результатов изучения особенностей течения ОКС у пациентов МСВ, госпитализированных с НС или ИМ в специализированные кардиологические отделения в двух этапах второго периода с учётом критериев включения в исследование: а) на

допандемическом этапе госпитализированных пациентов с ОКС было 161; б) на пандемическом этапе - 60 пациентов с ОКС (таблица 5.20).

Таблица 5.20.- Сравнительная характеристика больных, госпитализированных с ОКС на допандемическом (n=161) и пандемическом (n=60) этапах второго периода исследования.

Показатель	Этапы госпитального исследования		
	До пандемии (n=161)	Пандемия (n=60)	P
Средний возраст, M±SD	45,2±7,5	46,2±7,8	>0,05
• молодой (абс/%)	79 (49,1)	34 (56,7)	>0,05
• средний (абс/%)	82 (50,9)	26 (43,3)	>0,05
P₁	>0,05	>0,05	
Пол пациентов:			
Муж, абс (%)	88 (54,7)	36 (60,0)	>0,05
Жен, абс (%)	73 (45,3)	24 (40,0)	>0,05
P₂	>0,05	>0,05	
ИМТ (индекс массы тела):			
• (до 24,9 кг/м ²), абс (%)	45 (28,0)	9 (15,0)	<0,05
• 25 и более кг/м ² , абс (%)	116 (72,0)	51 (85,0)	<0,05
P₃	<0,0001	<0,0001	

Примечание: p – значимость различия показателей в 1 и 2 периоде исследования; P₁, P₂ и P₃ – соответственно значимость различия показателей по возрасту, полу и по массе тела (по критерию χ^2); * - по Манна уитни.

Установлено уменьшение количества (более чем в 2,5 раза) госпитализированных с ОКС пациентов в кардиологическое отделение в период пандемии COVID-19: на допандемическом отрезке наблюдения - 161 (в среднем 10,1 случаев в месяц), а на пандемическом этапе – 60 (в среднем 4,0 случаев в месяц) пациентов с ОКС (p<0,0001).

При анализе частоты вариантов ОКС установлено, что ОКСб ST был наиболее частым вариантом ОКС в оба этапа (81,4% и 73,3%- соответственно на допандемическом и пандемическом этапах; p>0,05). На фоне пандемии различия частоты ОКСб ST по полу и возрасту пациентов оказались сопоставимыми (p>0,05), но учащение этого варианта ОКС было значимым у пациентов на фоне ИМТ≥25 кг/м² (60%; p<0,0001; таблица 5.21).

Таблица 5.21.- Частота вариантов острого коронарного синдрома в зависимости от возраста, пола и ИМТ пациентов на госпитальном этапе второго периода исследования (до пандемии и при пандемии), п (%).

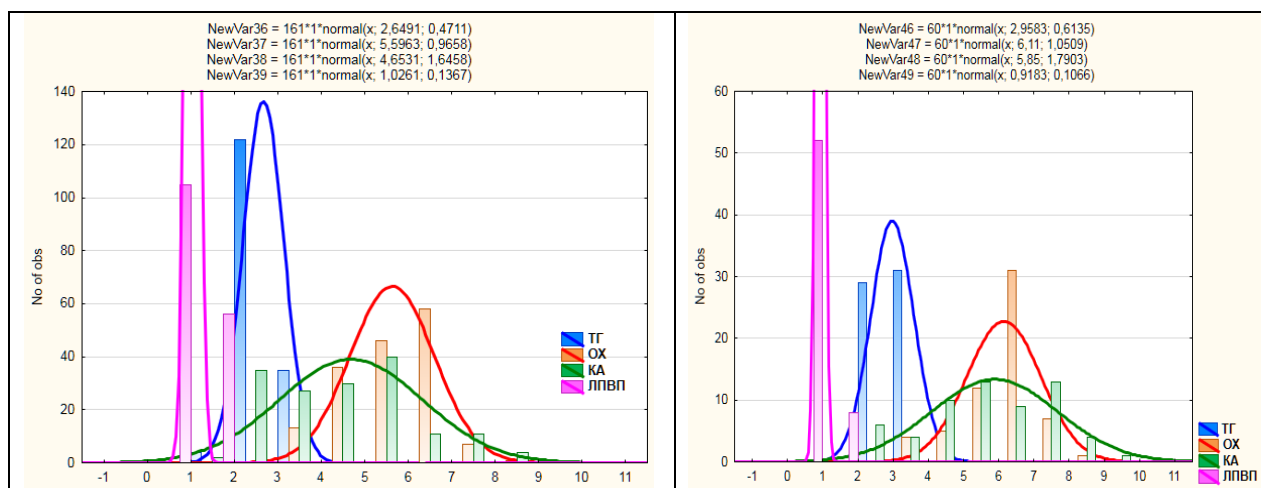
Показатели	Этапы госпитального исследования		p
	До пандемии (n=161)	Пандемия (n=60)	
1. ОКСБП ST, всего	131 (81,4)	44 (73,3)	>0,05
Возраст			
• До 45 лет	61(37,9)	21 (35,0)	>0,05
• 45-59 лет	70 (43,5)	23 (38,3)	>0,05
Пол			
• у мужчин	75 (46,6)	24 (40,0)	>0,05
• у женщин	56 (34,8)	20 (33,3)	>0,05
ИМТ			
• $\leq 24,9$ кг/м ²	108 (67,1)	8 (13,3)	<0,0001
• ≥ 25 кг/м ²	23 (14,3)	36 (60,0)	<0,0001
2. ОКСП ST, всего	30 (18,6)	16 (26,7)	>0,05
Возраст			
• До 45 лет	18 (11,2)	5 (8,3)	>0,05
• 45-59 лет	12 (7,5)	11 (18,3)	<0,05
Пол			
• у мужчин	13 (8,1)	12 (20,0)	<0,05
• у женщин	17 (10,6)	4 (6,7)	>0,05
ИМТ			
• $\leq 24,9$ кг/м ²	10 (6,2)	1 (1,7)	>0,05
• ≥ 25 кг/м ²	20 (12,4)	15 (25,0)	<0,05

Примечание: p – значимость различия частоты ОКС в разные периоды исследования;

p_{a-b} – значимость возрастного различия частоты ОКС в данный период; p₁₋₂ – различия общей частоты вариантов ОКС в данный период исследования (по критерию χ^2).

На фоне пандемии ОКСп ST наблюдается значимо чаще у мужчин (8,1% и 20% на допандемическом и пандемическом этапах; p<0,05), у пациентов с ИМТ ≥ 25 кг/м² (12,4% и 25% на допандемическом и пандемическом этапах; p<0,05) и у пациентов среднего возраста (7,5% и 18,3% - соответственно на допандемическом и пандемическом этапах; p<0,05).

В период пандемии среди госпитализированных пациентов отмечено значимое учащение ряда ассоциированных с ОКС заболеваний и факторов риска: ИБС (p<0,05) и перенесенные ОНМК (p<0,001) в анамнезе, ХСН 3 ФК (p<0,05), ожирения (p<0,05), нарушение липидного спектра (снижение липопротеидов высокой плотности, повышение коэффициента атерогенности, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия; p<0,0001; рисунок 5.3).



1. Допандемический этап (n=161)

2. Этап пандемии (n=60)

Рисунок 5. 3. Липидный спектр крови у больных молодого и среднего возраста с ОКС, госпитализированных в кардиологический стационар во второй период исследования (до пандемии и при пандемии), моль/л.

Установлено, что уровни триглицеридов ($2,65 \pm 0,47$ и $2,96 \pm 0,61$ ммоль/л – соответственно до- и при пандемии; $p < 0,0001$), общего холестерина ($5,6 \pm 0,97$ и $6,11 \pm 1,05$ ммоль/л - соответственно до- и при пандемии; $p < 0,001$) и коэффициент атерогенности ($4,65 \pm 1,65$ и $5,85 \pm 1,79$ усл.ед; $p < 0,0001$) были значимо выше у пациентов с ОКС на этапе пандемии ($p < 0,0001$).

Что касается липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), то их уровни на этапе пандемии были значимо ниже, чем на допандемический этап ($1,026 \pm 0,137$ и $0,918 \pm 0,107$ ммоль/л; $p < 0,0001$).

При сравнительном анализе проявлений субклинического поражения сердца и сосудов по сдвигам ДДЛЖ и ТИМ брахиоцефальных артерий установлено (таблица 5.22), количество больных с отсутствием ДДЛЖ превалировало на допандемическом этапе (13,7% и 3,3% - соответственно до- и при пандемии; $p < 0,05$). В связи с этим, общая частота ДДЛЖ выше при пандемии, чем на допандемическом этапе ($p < 0,05$), которая обусловлена учащением 1 и 2 типов ДДЛЖ ($p < 0,01$); частота 3 типа низкая и сопоставима в сравниваемых этапах ($p > 0,05$).

Таблица 5.22. - Диастолическая дисфункция левого желудочка и толщины интима-медиа сонной артерии у пациентов с ОКС на госпитальном этапе второго периода (до пандемии и при пандемии).

Показатель	Этапы госпитального исследования		Р
	До пандемии (n=161)	Пандемия (n=60)	
Норма	22 (13,7)	2 (3,3)	<0,05
ДДЛЖ, всего	139 (86,3)	58 (96,7)	<0,05
1 тип	114 (70,8)	54 (90,0)	<0,01
2 тип	23 (14,3)	1 (1,7)	<0,01
3 тип	2 (1,2)	3 (5,0)	>0,05
DT-VЗРН, мсек	212,2±19,2	222,2±19,2	
Е/А, усл. ед.	1,007±0,240	0,922±0,311	<0,05*
ТИМ БЦА, мм	1,071 ±0,147	1,118±0,138	<0,05*
Нестабильность АБ	53 (32,9)	29 (48,3)	<0,05

Примечание: р – отмечена статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 ; * - по Манна Уитни).

Сравнительный анализ ДДЛЖ по соотношения фаз транзитрального потока (Е/А) показывает снижение данного показателя в период пандемии, которое значимо при сравнении с допандемическим этапом ($p<0,05$). Толщина интима-медиа (ТИМ) сонных артерий увеличена у пациентов с ОКС, госпитализированных при пандемии ($p<0,05$) и нестабильность АБ учащена ($p<0,05$).

Таким образом, у пациентов молодого и среднего возраста, госпитализированных с ОКС во второй период, снижение средних значений Е/А и увеличение ТИМ в пандемическом его отрезке второго периода значимые, чем таковые в допандемическом отрезке (этапе) и имеет тесную взаимосвязь с гиперхолестеринемией, коэффициентом атерогенности и снижением ЛПВП (можно рисунок).

Риск летальности и развития повторного ИМ (таблица 5.23) был выше в период пандемии ($1,994\pm0,745$ и $2,45\pm0,723$ – соответственно до и во время

пандемии; $p < 0,0001$). Повышение риска обусловлено, главным образом, частотой высокой категории риска летальности и ИМ: высокий риск до пандемии наблюдался у 27,3% пациентов, а на фоне пандемии – у 58,3% пациентов с ОКС ($p < 0,0001$). При этом, снижение низкой и умеренной категории риска в период пандемии значимое ($p < 0,05$).

Таблица 5.23.- Риск летальности и развития инфаркта миокарда у госпитализированных пациентов с ОКС на допандемическом и пандемическом этапах второго периода исследования.

Категория риска	Этапы госпитального исследования		Р
	До пандемии (n=161)	Пандемия (n=60)	
Риск летальности и ИМ, $M \pm m$	1,994 $\pm$ 0,745	2,45 $\pm$ 0,723	<0,0001
4) Низкий; абс/%	45 (28,0)	8 (13,3)	<0,05
5) Средний; абс/%	72 (44,7)	17 (28,3)	<0,05
6) Высокий; абс/%	44 (27,3)	35 (58,3)	<0,0001

Примечание: р - значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2).

Повышение категории риска летальности и развития повторного ИМ в период пандемии был значимо выше в подгруппах (таблица 5.24) пациентов молодого возраста ($p < 0,0001$), у мужчин и женщин ($p < 0,01$) и с ИМТ 25 и более кг/м^2 (2,03 $\pm$ 0,75 и 2,53 $\pm$ 0,67 – соответственно до – и при пандемии; $p < 0,0001$).

Различие степени риска в сравниваемые периоды в подгруппах пациентов среднего возраста и с ИМТ до 24,9 кг/м^2 были незначимы ($p > 0,05$). В целом, средний возраст и пол пациентов с ОКС на допандемическом и пандемическом этапах – сопоставимы, но отмечается учащение госпитализации пациентов с ОКС с ИМТ $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ (85%) в период пандемии.

Таблица 5.24.- Риск летальности и рецидива инфаркта миокарда (РЛ и ИМ) у больных ОКС на госпитальном этапе второго периода исследования (до пандемии и при пандемии).

Показатели		Этапы второго периода (допандемический и пандемический этапы)		
		До пандемии (n=161)	Пандемия (n=60)	P
Возраст:	• молодой	1,81±0,71	2,50±0,65	<0,0001
	• средний	2,17±0,73	2,41±0,78	>0,05
Пол:	• муж, абс	2,02±0,76	2,42±0,74	<0,01
	• жен, абс	1,96±0,75	2,50±0,74	<0,01
Индекс массы тела:	• до 24,9 кг/м ²	1,85±0,71	2,00±0,87	>0,05
	• 25 и более кг/м ²	2,03±0,75	2,53±0,67	<0,0001

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей разных этапов; p₁ - различие показателей между подгруппами (по Манна Уитни).

Таким образом, у пациентов молодого и среднего возраста, госпитализированных с ОКС во второй период, снижение средних значений Е/А и увеличение ТИМ на фоне пандемии значимые, чем таковые в допандемическом этапе; эти показатели имеют тесную взаимосвязь с гиперхолестеринемией, коэффициентом атерогенности и снижением ЛПВП (можно рисунок).

5.2.3. Оценка влияния пандемии COVID-19 на выраженность тревожно-депрессивных, когнитивной нарушений и частоту осложнений у пациентов с ОКС; отдалённые НСС на постгоспитальном этапе

Влияние пандемии COVID-19 на выраженность синдромов тревоги, депрессии и когнитивной недостаточности. При сравнительной оценке результатов допандемического и пандемического этапов исследования по средним значениям (баллам) синдромов тревоги и депрессии установлено

(таблица 5.25) повышение их выраженности при пандемии: тревоги до $16,5 \pm 5,7$ баллов ($p < 0,01$) и депрессии до $20,0 \pm 7,6$ баллов ($p < 0,001$).

Таблица 5.25.- Тревожно-депрессивные синдромы и когнитивная недостаточность на госпитальном этапе второго периода исследования (до пандемии и при пандемии), баллы.

Показатели	Этапы госпитального исследования		Р
	До пандемии (n=161)	Пандемия (n=60)	
Синдром тревоги, б.	14,1±6,3	16,5±5,7	<0,01
Синдром депрессии, б.	15,8±7,3	20,0±7,6	<0,001
Когнитивный статус, б.	26,0±2,4	22,8±3,6	<0,0001

Примечание: р – значимость различия показателей в разные периоды исследования;
(по Манна Уитни).

У пациентов с ОКС на фоне пандемии при сравнении с допандемическим этапом, отмечалось снижение средних значений когнитивной функции по шкале МоСА ($26,0 \pm 2,4$ баллов на допандемическом этапе и $22,8 \pm 3,6$ баллов при пандемии; $p < 0,001$); что указывает на когнитивную недостаточность.

Сравнительный анализ нейropsychических синдромов (таблица 5.26) у госпитализированных пациентов с ОКС на двух этапах второго периода в зависимости от возраста, пола и ИМТ больных показал следующее:

- повышение синдрома тревоги на этапе пандемии у пациентов молодого возраста; у мужчин ($p < 0,05$) и при ИМТ 25 и более кг/м^2 ($p < 0,001$);
- разнонаправленные различия отмечены по синдрому депрессии: повышение выраженности синдрома депрессии у пациентов молодого ($p < 0,01$) и среднего возраста ($p < 0,05$), у мужчин ($p < 0,0001$) и при ИМТ 25 и более кг/м^2 ($p < 0,0001$); снижение депрессии - у пациентов с ИМТ менее 25 кг/м^2 ($p < 0,05$);

Таблица 5.26.- Выраженность синдрома тревоги в зависимости от возраста, пола и индекса массы тела больных с ОКС на госпитальном этапе второго периода исследования (до пандемии и при пандемии).

Показатели	До пандемии (n=161)	Пандемия (n=60)	P
	Синдром тревоги, баллы		
Возраст: • молодой	11,9±6,3	15,2±6,1	<0,05
	• средний	16,3±5,6	>0,05
Пол: • Муж, абс	14,7±5,9	17,4±4,4	<0,05
	• Жен, абс	13,5±6,7	>0,05
ИМТ: • до 24,9 кг/м²	12,4±6,5	8,7±5,8	>0,05
	• 25 и более кг/м²	14,6±6,2	<0,001
	Синдром депрессии, баллы		P
Возраст: • молодой	13,3±7,0	18,2±7,8	<0,01
	• средний	18,2±6,7	<0,05
Пол: • Муж, абс	16,4±6,9	21,8±5,8	<0,0001
	• Жен, абс	15,1±7,7	>0,05
ИМТ: • до 24,9 кг/м²	13,9±7,1	8,7±7,7	<0,05
	• 25 и более кг/м²	16,3±7,3	<0,0001
	Когнитивная недостаточность, баллы		P
Возраст: • молодой	26,6±1,9	23,1±3,4	<0,0001
	• средний	25,3±2,6	<0,0001
Пол: • Муж, абс	25,8±2,4	22,5±3,6	<0,0001
	• Жен, абс	26,2±2,5	<0,0001
ИМТ: • до 24,9 кг/м²	25,9±1,9	24,7±4,2	>0,05
	• 25 и более кг/м²	26,0±2,5	<0,0001

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей в (по Манна Уитни).

• снижение когнитивных функций по средним значениям шкалы MoCA установлено в следующих группах пациентов: у молодых (до 23,1±3,4 баллов; p<0,0001); у пациентов среднего возраста (до 22,6±3,7 баллов; p<0,0001); у мужчин (до 22,5±3,6 баллов; p<0,0001) и женщин (до 23,4±3,5 баллов; p<0,0001); у пациентов с ИМТ более 25 кг/м² (до 22,5±3,4 баллов; p<0,0001); снижение когнитивной функции при ИМТ <25 кг/м² - незначимое (p>0,05).

Таким образом, тревожно-депрессивные расстройства и когнитивная недостаточность выражены у пациентов, госпитализированных с ОКС при

пандемии (2 период); их выраженность, главным образом, связана с возрастом (средний возраст), мужским полом и избыточной массой тела (или ожирением).

Сравнительный анализ влияния пандемии на частоту осложненного течения ОКС на стационарном этапе (до пандемии и при пандемии) второго периода исследования (таблица 5.27).

Таблица 5.27.- Частота осложнённого течения ОКС у пациентов, госпитализированных в кардиологический стационар на двух этапах (допандемическом и пандемическом) второго периода исследования.

Показатели	Периоды исследования		
	1 период (n=161)	2 период (n=60)	P
Всего осложнённое течение ОКС, абс (%)	46 (28,6)	29 (43,3)	<0,01
1. Жизнеугрожающие аритмии, абс (%)	19 (11,8)	7 (11,7)	>0,05
2. Кардиогенный шок, абс (%)	15 (9,3)	13 (21,7)	<0,05
3. Острая сердечная недостаточность с ОЛ, абс (%)	9 (5,6)	9 (15,0)	<0,05
Из них с летальным исходом (ССС), абс (%)	3 (1,9)	5 (8,3)	<0,05
В том числе на фоне ишемического инсульта	2 (1,24)	3 (5,0)	>0,05

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей (по критерию χ^2).

Всего осложнённое течение ОКС наблюдалось у 46 (28,6%) пациентов ОКС на допандемическом и 29 (43,3%) – на пандемическом этапе второго периода исследования, то есть значимо чаще ($p<0,01$) на фоне пандемии. Кардиогенный шок при пандемии отмечался чаще (21,7%), чем на допандемическом этапе (11,2%; $p<0,05$); острая сердечная недостаточность с отёком лёгких у пациентов с ОКС при пандемии наблюдалась реже (15%), но различие с её частотой в период до пандемии (6,2%; $p<0,05$) было значимым. На стационарном этапе частота жизнеугрожающих аритмий у пациентов с ОКС до – и на фоне пандемии была сопоставимой ($p>0,05$).

На фоне возникших осложнений летальный исход на допандемическом этапе отмечен в 3 (1,9%) случаях, а при пандемии – в 5 (8,3%; $p<0,05$) случаях, то есть, на фоне пандемии – чаще. В двух случаях (1,24%) на допандемическом

и в трёх случаях в период пандемии (5%; $p < 0,05$) летальный исход имело место на фоне ассоциированного с ОКС ишемического инсульта.

Таким образом, на госпитальном этапе учащение осложнённого течения ОКС с летальным исходом, чаще наблюдалось у пациентов МСВ на этапе пандемии и обусловлено не только сердечной недостаточностью, но и учащением кардиогенного шока и сердечно-сосудистой смерти, нередко на фоне ишемического инсульта.

Отдалённые неблагоприятные сердечно-сосудистые события по данным пролонгированного наблюдения (этап пандемии). На постгоспитальном этапе все выписанные из кардиологического стационара пациенты (158 пациентов с ОКС выписаны на допандемическом этапе и 55 – в период пандемии) включены для пролонгированного наблюдения (таблица 5.28).

Таблица 5.28.- Сравнительный логистический регрессионный анализ частоты отдалённых НССС у пациентов с ОКС в доковидном и пандемическом этапах второго периода исследования.

Показатель	До пандемии (n=158)	Пандемия (n=55)	OR (95% ДИ)	P
Всего НССС	45 (28,5)	30 (54,5)	3,01 (1,60–5,68)	<0,001
Нефатальный ИМ	12 (7,6)	6 (10,9)	1,49 (0,53–4,17)	>0,05
Экстренное ЧКВ / хир. реваскуляризация	16 (10,1)	7 (12,7)	1,29 (0,50–3,33)	>0,05
Сердечно-сосудистая смерть	17 (10,8)	13 (21,7)	2,57 (1,16–5,72)	<0,05
Кроме того отмечено:				
• Смерть от других причин	2 (1,27)	4 (7,3)	6,12 (1,09–34,4)	<0,05
• Общая смертность	19 (12,0)	17 (30,9)	3,27 (1,55–6,90)	<0,01

Примечание: ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; OR рассчитано по таблицам сопряжённости 2×2 ; 95% ДИ — по $\log(OR)$.

Сравнительный логистический регрессионный анализ полученных результатов изучения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС: нефатальный ИМ, экстренное ЧКВ или хирургическая реваскуляризация, сердечно-сосудистая смерть, смерть от других причин и общая смертность) на каждом этапе исследования, показывает значимое влияние фактора «пандемия COVID-19» на течение ОКС не только на госпитальном, но и постгоспитальном периоде.

Установлено, что в пандемический период частота отдалённых НССС была существенно выше по сравнению с допандемическим этапом (OR=3,01; 95% ДИ 1,60–5,68). Это увеличение было обусловлено преимущественно ростом Различия по частоте нефатального инфаркта миокарда и экстренного чрескожного коронарного вмешательства в пандемический период статистически значимыми не были (95% ДИ включал 1).

Оценка общей временной динамики и влияния пандемии на частоту НССС. Проведено сопоставление частоты НССС в трёх временных этапах с целью оценки как общей временной динамики, так и возможного модифицирующего влияния пандемического периода (таблица 5.29).

Таблица 5.29 - Частота отдалённых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) в различные временные этапы наблюдения

Этап наблюдения	N	НССС, n (%)	Отношение шансов (95% ДИ)	P
1 период (2009–2012 гг.)	178	27 (15,2%)	–	–
2 период, допандемический этап	158	45 (28,5%)	2,23 (1,30–3,81)*	0,003
2 период, пандемический этап	55	30 (54,5%)	3,01 (1,60–5,68)**	<0,001

Примечание: * сравнение с 1 периодом; ** сравнение с допандемическим этапом 2 периода. ДИ — доверительный интервал. p - статистические различия между тремя этапами статистически значимы ($\chi^2 = 34,58$; $p < 0,0001$).

За 10-летний интервал частота НССС увеличилась с 15,2% до 28,5% (ОШ=2,23; $p=0,003$), что отражает неблагоприятную временную динамику. Внутри второго периода в пандемический этап отмечен дополнительный рост до 54,5% (ОШ=3,01; $p<0,001$), указывающий на самостоятельный вклад пандемического фактора. В совокупности это обусловило статистически значимые различия между тремя этапами ($\chi^2=34,58$; $p<0,0001$). Тем самым пандемия выступила усилителем неблагоприятного прогноза на фоне уже сформировавшихся временных сдвигов.

Выявленная последовательность изменений подтверждает неблагоприятную трансформацию клинического профиля ОКС в условиях сочетанного влияния временного и пандемического факторов.

Полученные данные свидетельствуют о поэтапном нарастании частоты НССС: сначала в рамках 10-летней временной динамики, затем — под воздействием пандемического фактора. Рост показателя носил последовательный характер, что позволяет рассматривать пандемический этап как дополнительный неблагоприятный модифицирующий фактор, усиливший ранее сформировавшиеся изменения клинико-прогностического профиля ОКС, а не как изолированное явление.

Проведённый сравнительный анализ позволил дифференцировать изменения, обусловленные 10-летней временной динамикой, и сдвиги, ассоциированные с пандемическим этапом. За десятилетний интервал отмечено достоверное увеличение частоты НССС (ОШ=2,23; $p=0,003$) и СС-смерти, а также изменение клинической тактики лечения. В пандемический этап выявлен дополнительный резкий рост неблагоприятных исходов (ОШ=3,01; $p<0,001$), сопровождавшийся увеличением доли пациентов высокого риска, воспалительных маркёров и нестабильности атеросклеротических бляшек. При этом ряд показателей демонстрировал последовательное прогрессирование, что позволяет рассматривать пандемию как фактор, усиливший уже

сформировавшуюся неблагоприятную временную тенденцию, но не изменивший её направленность.

Таким образом, при анализе результатов второго периода исследования установлено значимое учащение ряда ассоциированных с ОКС заболеваний и факторов риска в пандемический этап по сравнению с допандемическим. Это подтверждает, что пандемия не изменила направленность выявленных тенденций, а усилила их выраженность. Можно предположить, что базовые механизмы неблагоприятного течения ОКС сформировались ранее и в условиях пандемии получили дополнительное неблагоприятное воздействие.

ГЛАВА 6. Влияние перенесенного COVID-19 и профилактического приёма мелатонина на особенности течения ОКС

6.1. Клинико-лабораторные и инструментальные показатели у пациентов с ОКС по данным пролонгированного наблюдения с учётом перенесённой COVID-19

Основные клинические особенности течения ОКС. Согласно данным, представленных в таблице 6.1, всего у 100 (45,2%) пациентов с ОКС на постгоспитальном этапе второго периода (дополнительный этап) исследования установлены случаи перенесенной COVID-19 разной тяжести.

Таблица 6.1.–Характеристика пациентов с ОКС (возраст, пол и индекс массы тела) перенесших COVID-19 (дополнительный этап).

Показатели	Перенесенный COVID-19		
	Имело место (n=100)	Отсутствует (n=121)	P
Возраст пациентов с ОКС:			
• молодой (до 45 лет), абс/%	45 (45,0)	60 (49,6)	>0,05
• средний (45-59 лет), абс/%	55 (55,0)	61 (50,4)	>0,05
P	>0,05	>0,05	
Пол пациентов с ОКС:			
• Муж, абс/%	58 (58,0)	66 (54,5)	>0,05
• Жен, абс/%	42 (42,0)	55 (45,5)	>0,05
P	<0,05	>0,05	
Индекс массы тела при ОКС:			
• до 24,9 кг/м ² ; абс/%	13 (13,0)	92 (76,0)	<0,0001
• 25 и более кг/м ² ; абс/%	87 (87,0)	29 (24,0)	<0,0001
P	<0,0001	<0,0001	

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей по горизонтали; p₁ - значимость различия показателей по вертикали (по критерию χ^2).

Полученные результаты указывают на следующие особенности пациентов, госпитализированных с ОКС: соотношение доли пациентов молодого и среднего возраста в группах пациентов с перенесенной и не перенесенной COVID-19 – сопоставимы и различие не значимое ($p>0,05$), хотя переболевших пациентов среднего возраста на 10% было больше, чем молодых; половые различия доли пациентов переболевших и не переболевших COVID-19 – также не значимы ($p>0,05$), однако в группе пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией значимо преобладали мужчины (58% и 42% - соответственно мужчин и женщин; $p<0,05$).

При анализе ИМТ установлено, что 13% пациентов с перенесенной COVID-19 имели сниженный или нормальный ИМТ (до 24,5 кг/м²), что значимо реже, чем в группе без перенесенной COVID-19 (76%; $p<0,0001$). Напротив, индекс массы тела 25 и более кг/м² отмечался у 87% пациентов с перенесенной и только у 24% - без перенесенной COVID-19 ($p<0,0001$).

Таким образом, среди пациентов с перенесенной COVID-19 58% были мужчины, 87% пациентов с избыточной массой тела и ожирением, что значимо превышает таковые в группе пациентов с острым коронарным синдромом без COVID-19 в анамнезе.

Результаты изучения частоты вариантов ОКС в зависимости от перенесенного COVID-19 представлены в таблице 6.2.

Таблица 6.2 - Частота вариантов ОКС у пациентов молодого и среднего возраста в зависимости от перенесенного COVID-19 (госпитальный этап).

Показатели	Перенесенный COVID-19		
	Имело место (n=100)	Отсутствует (n=121)	P
1. ОКСб ST, абс (%)	75 (75,0)	100 (82,6)	$>0,05$
2. ОКСп ST, абс (%)	25 (25,0)	21 (17,4)	$>0,05$
p ₁₋₂	$<0,0001$	$<0,0001$	

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей (по критерию χ^2).

У пациентов как с перенесенной COVID-19 (1 группа), так и без таких указаний (2 группа) наиболее частым вариантом ОКС был ОКСб ST (75% и 82,6% -соответственно в 1 и 2 группе; $p>0,05$) и его частота была значимой внутри групп, при сравнении с ОКСп ST ($p<0,0001$).

Сопутствующая кардиоваскулярная патология и факторы риска. При анализе ассоциированных с острым коронарным синдромом кардиоваскулярных заболеваний в группах пациентов в зависимости от перенесенной COVID-19, установлена сопоставимость общей частоты артериальной гипертензии в сравниваемых группах (таблица 6.3).

Таблица 6.3.- Частота ассоциированных заболеваний у пациентов молодого и среднего возраста с ОКС, с учётом перенесенного COVID-19

Показатели	Перенесенный COVID-19		Р
	1. Имело место (n=100)	2. Отсутствует (n=121)	
Артериальная гипертензия (всего)	75/75,0	93/76,9	$>0,05$
• 1, с.	24/24,0	54/44,6	$<0,0001$
• 2-3, с.	47/47,0	37/30,6	$<0,05$
• резистентная артериальная гипертензия	4/4,0	2/2,7	$>0,05$
Ишемическая болезнь сердца (в анамнезе)	77/77,0	78/64,5	$<0,05$
Хроническая сердечная недостаточность	84/84,0	81/66,9	$<0,01$
• 1-2 функциональный класс	76/76,0	74/61,2	$<0,01$
• 3 функциональный класс	9/9,0	6/5,0	$>0,05$
Острые нарушения мозгового кровообращения (транзиторная ишемическая атака, инсульты)	36/36,0	30/24,8	$=0,070$
Ожирение	33/33,0	20/16,5	$<0,01$
Сахарный диабет	22/22,0	21/17,4	$>0,05$

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2).

Частота выраженных степеней АГ (умеренной и тяжёлой гипертонии) значительно чаще наблюдается у пациентов с перенесенной COVID-19 ($p<0,05$). При отсутствии указаний на перенесенную инфекцию COVID-19, значительно чаще наблюдается мягкая артериальная гипертония ($p<0,0001$).

Значимое учащение ИБС по анамнезу ($p<0,05$), хронической сердечной недостаточности, главным образом, за счёт большой частоты 1-2 ФК ($p<0,01$), ожирения ($p<0,01$) установлено в группе пациентов с перенесенной COVID-19; учащение ОНМК – имело такую же тенденцию ($p=0,070$).

Показатели липидного обмена. Результаты изучения липидного спектра в зависимости от перенесенного COVID-19 отражены в рисунке 6.1 и свидетельствуют о значимом повышении триглицеридов, общего холестерина, коэффициента атерогенности и снижения ЛПВП на фоне перенесенной коронавирусной инфекции ($p<0,0001$).

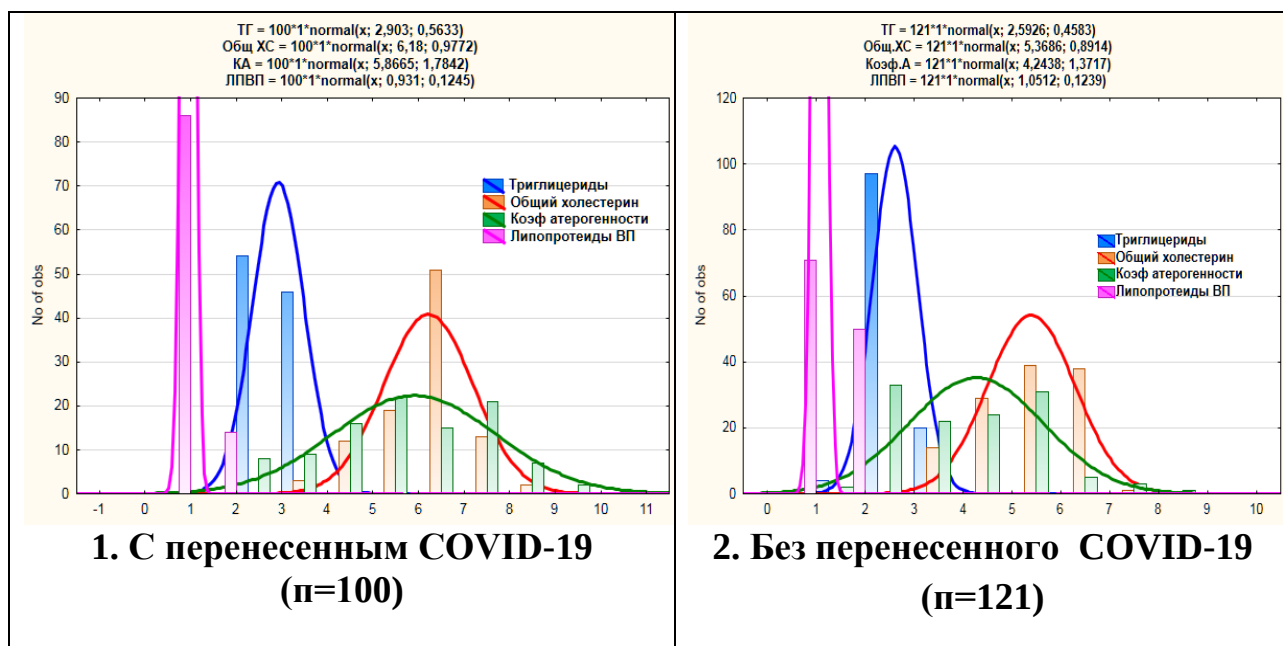


Рисунок 6.1.- Липидный спектр крови у больных молодого и среднего возраста с ОКС, перенёсших (1 группа) и не перенёсших (2 группа) COVID-19 на постгоспитальном периоде наблюдения.

Такое сочетанное влияние ассоциированных заболеваний и сдвигов липидного спектра атерогенной направленности, несомненно, влияют и на

течение ОКС, и на течение COVID-19; изучение взаимосвязи этих процессов представляет особый интерес.

Диастолическая дисфункция левого желудочка и структурные изменения брахиоцефальных артерий. У пациентов с перенёсших COVID-19 сравнительно с группой пациентов с ОКС без указаний и проявлений перенесённой COVID-19, изучены субклинические проявления сердечной недостаточности по ряду основных гемодинамических показателей: соотношению фаз (скорости раннего и позднего диастолического наполнения) трансмитрального потока - Е/А, общей частоте типов ДДЛЖ и времени замедления раннего наполнения – ВЗРН или DT – «Deceleration Time».

Кроме того, изучены субклинические показатели изменения структуры стенок брахиоцефальных артерий по утолщению интима-медиа (ТИМ БЦА) и частоту выявления нестабильных атеросклеротических бляшек (АБ). Полученные результаты представлены в таблице 6.4.

Таблица 6.4.-Соотношение фаз трансмитрального потока крови (Е/А) и толщины интима-медиа сонной артерии у пациентов с ОКС после перенесенного COVID-19 в анамнезе (2 период, госпитальный этап).

Показатели	Перенесенный COVID-19		
	Имело место (n=100)	Отсутствует (n=121)	P
DT-ВЗРН, мсек	214,9±22,4	215,4±18,5	>0,05*
ДДЛЖ (всего), абс (%)	92 (92,0)	102 (84,3)	=0,12
Отсутствует	8 (8,0)	19 (15,7)	=0,12
1 тип	70 (70,0)	91 (75,2)	>0,05
2 тип	18 (18,0)	10 (8,3)	<0,05
3 тип	4 (4,0)	1 (0,83)	=0,13
2+3 тип	22 (22,0)	11 (9,1)	<0,01
Е/А, усл. ед.	0,997±0,320	0,973±0,213	>0,05*
ТИМ БЦА, мм	1,127±0,154	1,047±0,129	<0,0001*
Нестабильность АБ	51 (51,0)	31 (25,6)	<0,0001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами по критерию χ^2 ; *- отмечены по Манна Уитни.

Анализ полученных результатов показывает, что в сравниваемых группах пациентов среднее значение Е/А ($p>0,05$), DT (ВЗРН) ($p>0,05$) и частота 1-го типа ДДЛЖ ($p>0,05$) - сопоставимы. У пациентов, переболевших COVID-19 общая частота ДДЛЖ имеет тенденцию к учащению ($p=0,12$), главным образом, связанная со значимым учащением 2-го и 3-го типов ДДЛЖ ($p<0,01$), что показывает выраженность нарушения диастолической функции сердца.

Повышение среднего значения ТИМ ($p<0,0001$) и учащение нестабильности АБ ($p<0,0001$), также, чаще отмечены в группе пациентов перенёсших COVID-19. Таким образом, выявленные признаки ДДЛЖ и утолщения брахиоцефальных артерий, наряду с нарушением липидного обмена (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, снижение содержания ЛПВП и повышение коэффициента атерогенности),- свидетельствуют об имеющим место атеросклеротическом поражении артерий.

Исходы ОКС в зависимости от перенесенный COVID-19 (таблица 6.5).

Таблица 6.5. - Частота исходов ОКС у пациентов молодого и среднего возраста с учётом перенесенного COVID-19 (дополнительный этап).

Показатели	Перенесенный COVID-19		
	1. Имело место (n=100)	2. Не было (n=121)	P
1. Нестабильная стенокардия, абс (%)	55 (55,0)	91 (75,2)	<0,01
2. Инфаркт миокарда без подъёма ST, абс (%)	27 (27,0)	22 (18,2)	>0,05
p₁₋₂	<0,0001	<0,0001	
3. Инфаркт миокарда с подъёмом ST , абс (%)	18 (18,0)	8 (6,6)	<0,01
p₁₋₃	<0,0001	<0,0001	
p₂₋₃	>0,05	<0,01	
4. Всего инфарктов миокарда, абс (%)	45 (45,0)	30 (24,8)	<0,01
p₁₋₄	>0,05	<0,0001	

Примечание p - статистическая значимость различия показателей (по критерию χ^2).

При анализе заключительных диагнозов у пациентов с ОКС, в сравниваемых группах (у переболевших и не переболевших COVID-19) установлено, что наиболее частой был диагноз нестабильная стенокардия;

различие частоты НС у пациентов с перенесенной (55%) и не перенесенной (75,2%) коронавирусной инфекцией – значимы ($p<0,01$), то есть у переболевших больных НС наблюдалась реже. Инфаркт миокарда без подъёма ST у пациентов 1 группы наблюдался чаще, чем во 2 группе (27,6% и 18,2% - соответственно в 1 и 2 группе), но различие было незначимым ($p>0,05$). Отмечено значимое учащение инфаркта миокарда с подъёмом ST у пациентов, переболевших COVID-19 (18%; $p<0,01$). Общая частота инфарктов миокарда составила у пациентов 1 и 2 группы соответственно 45% и 24,8% ($p<0,01$), то есть, чаще у переболевших COVID-19.

Категории риска летальности и развития рецидива инфаркта миокарда в зависимости от перенесенного COVID-19. Среднее значение категории риска летальности и развития рецидива инфаркта миокарда у пациентов с ОКС молодого и среднего возраста с перенесенным COVID-19 (таблица 6.6) составляет $2,44\pm0,686$, что значимо выше, чем значение риска у пациентов не переболевших COVID-19 ($1,851\pm0,726$; $p<0,0001$).

Таблица 6.6. - Категория риска летальности у пациентов молодого и среднего возраста ОКС с учётом перенесенного COVID-19.

Категория риска	Перенесенный COVID-19		
	Да (n=100)	Нет (n=121)	P
Среднее значение категории риска, (M±m)	2,44±0,686	1,851±0,726	<0,0001*
а) Низкая; абс/%	11 (11,0)	21 (17,4)	>0,05
б) Средняя; абс/%	34 (34,0)	55 (45,5)	=0,0840
p_{a-b}	<0,0001	<0,0001	
с) Высокая; абс/%	55 (55,0)	24 (19,8)	<0,0001
p_{a-c}	<0,0001	>0,05	
p_{b-c}	<0,0001	<0,0001	

Примечание: p - значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2); * - по Манна Уитни.

Это связано с тем, что высокая категория риска у переболевших пациентов отмечалась у 55% из них, а в группе сравнения – только у 19,8% ($p<0,0001$). В связи с этим, несмотря на сопоставимость частоты низкого

($p>0,05$) и среднего ($p=0,0840$) риска в сравниваемых группах, риск летальности и развития рецидива инфаркта миокарда оказался выше у пациентов ОКС, переболевших ранее COVID-19.

Соотношение категория риска летальности и развития рецидива инфаркта миокарда у пациентов молодого и среднего возраста ОКС с учётом перенесенного COVID-19 представлены в рисунке 6.2.

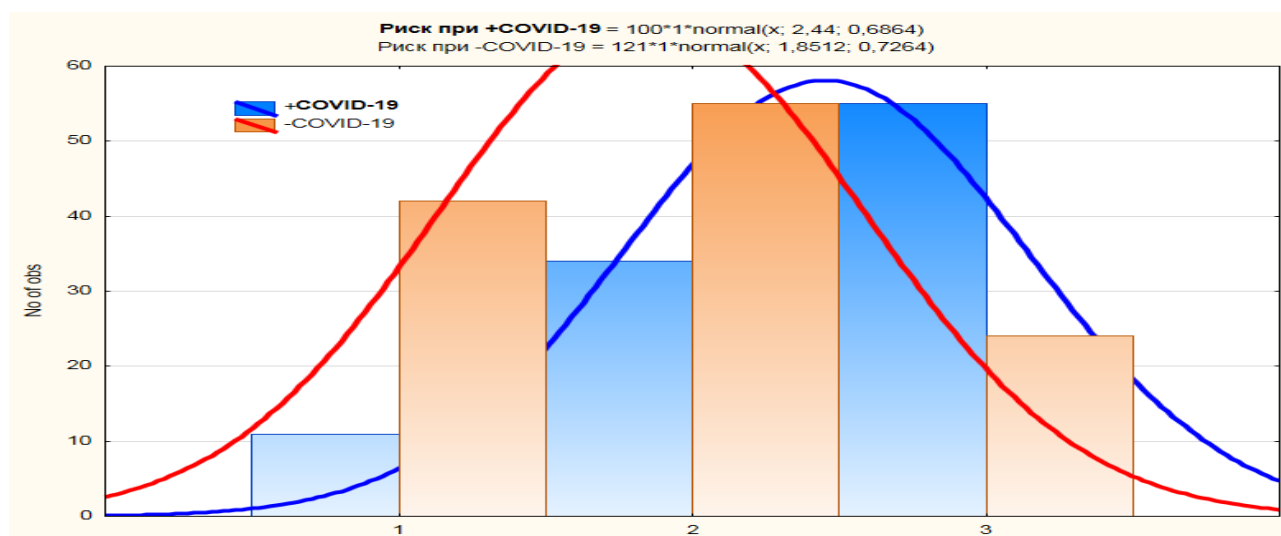


Рисунок 6.2. - Соотношение категории риска летальности у пациентов ОКС с учётом перенесенного COVID-19 («+COVID-19» – переболевшие; $n=100$; «- COVID-19» - не переболевшие; $n=121$).

Представленный рисунок наглядно показывает сдвиг значений категории риска летальности и повторного инфаркта миокарда вправо, в направлении высоких значений у пациентов с перенесенной COVID-19.

6.2. Тревожно-депрессивные расстройства и когнитивная недостаточность у пациентов с ОКС на фоне перенесенной COVID-19

Тревожно-депрессивные расстройства у пациентов с ОКС и перенесенной COVID-19. При сравнительном анализе средних значений синдромов тревоги, депрессии и когнитивной недостаточности у пациентов переболевших (1 группа) и не переболевших (2 группа) COVID-19 установлено следующее (таблица 6.7):

1) у пациентов 1 группы (перенесших COVID-19) среднее значение

Таблица 6.7.- Средние значения тревожно-депрессивных синдромов и когнитивной недостаточности у пациентов молодого и среднего возраста в зависимости от перенесенного COVID-19.

Показатели	Перенесенный COVID-19		Р
	1. Имело место (n=100)	2. Отсутствует (n=121)	
Синдром тревоги, баллы	16,7±5,7	13,3±6,3	<0,0001
Синдром депрессии, баллы	19,8±7,0	14,6±7,2	<0,0001
Когнитивный статус, баллы	24,2±3,5	25,8±2,5	=0,0001

Примечание: р – значимость различия показателей между группами (по Манна Уитни).
синдрома тревоги (16,7±5,7 и 13,3±6,3 балла – соответственно у пациентов 1 и 2 групп; $p<0,0001$) было значимо выше;

2) в группе пациентов перенесших COVID-19 среднее значение синдрома депрессии (в баллах) также было значимо выше, чем в группе пациентов без указаний на перенесенный COVID-19 ($p<0,0001$);

3) отмечено, что среднее значение ментального статуса по шкале MoCa ниже нормы (ниже 26 баллов) в обеих сравниваемых группах, что свидетельствует об имеющем месте когнитивной недостаточности у части больных этих групп;

4) сравнительно выраженная когнитивная недостаточность отмечается у пациентов, перенесших COVID-19 (24,2±3,5 и 25,8±2,5 балла – соответственно в 1 и во 2 группе; $p=0,0001$).

Таким образом, у пациентов молодого и среднего возраста с ОКС, переболевших COVID-19, среднее значение синдромов тревоги и депрессии значимо выше, а среднее значение ментального статуса по Монреальской шкале (MoCa) значимо ниже, чем в группе пациентов, без указаний на перенесенный COVID-19.

При анализе частоты выраженных форм психических синдромов установлено, что у 10 (10,0%) пациентов с перенесенной COVID-19 синдром тревоги отсутствовал; у 24% пациентов отмечена мягкая тревога. В целом, 2/3 пациентов ОКС с перенесенной корона вирусной инфекцией ощущали умеренную (55%) и тяжёлую (11%) тревогу; всего 90% пациентов отмечали синдром тревоги (таблица.6.8).

Установлено, что частота синдрома тревоги у пациентов с отсутствием указаний (и данных) о перенесенной COVID-19 – значимо реже, как общая

Таблица 6.8.- Частота синдромов тревоги и депрессии у пациентов молодого и среднего возраста с ОКС в зависимости от перенесенного COVID-19 (2 период, госпитальный этап), абс (%).

Показатели	Перенесенный COVID-19		Р
	Имело место (n=100)	Отсутствует (n=121)	
1. Синдром тревоги, всего:	90 (90,0)	89 (73,6)	<0,01
• Отсутствие	10 (10,0)	32 (26,4)	<0,01
• Мягкая	24 (24,0)	17 (14,1)	=0,582
• Умеренная	55 (55,0)	70 (57,9)	>0,05
• Тяжёлая	11 (11,0)	2 (1,7)	<0,01
2. Синдром депрессии, всего:	95 (95,0)	89 (73,6)	<0,0001
• Отсутствие	5 (5,0)	32 (26,4)	<0,0001
• Мягкая	25 (25,0)	21 (17,4)	>0,05
• Умеренная	31 (31,0)	60 (49,6)	<0,01
• Тяжёлая	39 (39,0)	8 (6,6)	<0,0001

Примечание: р - значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2).

частота (73,6%; $p<0,01$), так и частота тяжёлой депрессии ($p<0,01$); частота умеренной тревоги в группах сравнения (55% и 57,9% - соответственно с COVID-19 и без; $p>0,05$) – сопоставима.

Что касается синдрома депрессии, то у пациентов с перенесенных COVID-19, при сравнении с группой пациентов без перенесенной этой

инфекции, значительно чаще наблюдалась и общая её частота (95% и 73,6% - соответственно; $p<0,0001$) и тяжёлая депрессия (39%; $p<0,0001$).

Следует отметить, что пациентов без перенесенной коронавирусной инфекцией, значительно чаще отмечалась умеренная депрессия (49,6%; $p<0,01$).

С частотой COVID-19, особенно с тяжестью её течения были взаимосвязаны синдромы, как тревоги ($r=0,398$; $p<0,05$), так и депрессии ($r=0,43$; $p<0,05$; рисунок 6.3).

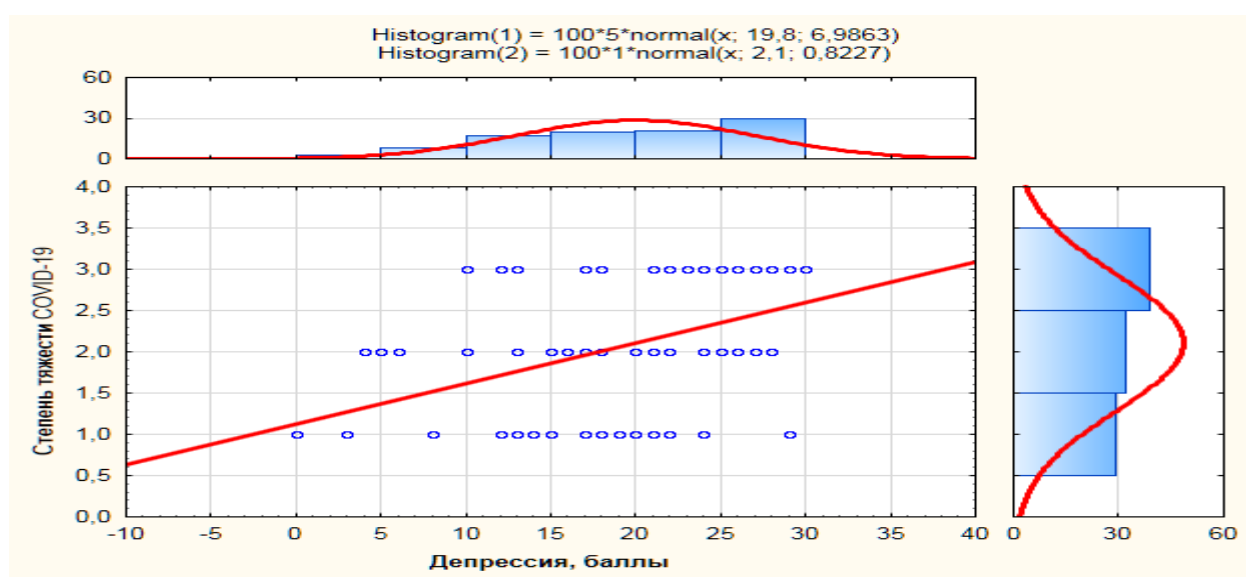


Рисунок 6.3. – Взаимосвязь синдрома депрессии и тяжести перенесенной COVID-19 у больных с ОКС ($n=100$; $r=0,43$; $p<0,05$; по Spearman).

Таким образом, у пациентов с ОКС и перенесенным COVID-19, частота синдромов тревоги и депрессии значительно превышают таковые у не переболевших пациентов; в общей группе пациентов второго периода исследования (периода пандемии COVID-19) взаимосвязь этих синдромов с тяжестью течения COVID-19 умеренная и значимая.

Когнитивная недостаточность у пациентов с ОКС и перенесенной COVID-19. На необходимость изучения когнитивной недостаточности указывали следующие данные: 1) большая частота жалоб у больных с ОКС, связанные с нарушением памяти;

2) отмечаемая у пациентов общей группы большая частота дисциркуляторной энцефалопатии (40,3%), которая имеет значимую взаимосвязь не только с возрастом, уровнем АД, частотой ИБС в анамнезе, ХСН, Е/А, ТИМ, перенесенной COVID-19, но и синдромами тревоги депрессии;

3) высокая частота указаний на перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения (29,9%) у пациентов общей группы с ОКС (ТИА, острая гипертоническая энцефалопатия, ишемические инсульты) с сильной взаимосвязью с выраженностью ДЭ ($r=0,708$; $p<0,05$).

В связи с этим проведена оценка когнитивной функции в группах переболевших (1 группа) и не болевших (2 группа) COVID-19 пациентов с ОКС (таблица 6.9).

Таблица 6.9.- Частота когнитивной недостаточности у пациентов молодого и среднего возраста с ОКС в зависимости от перенесенного COVID-19 (2 период, госпитальный этап).

Показатели	Перенесенный COVID-19		Р
	1. Имело место (n=100)	2. Отсутствует (n=121)	
Общая частота КН (абс/%), в.ч.:	54 (54,0)	41 (33,9)	<0,003
1. Отсутствует (26-30 Б)	46 (46,0)	80 (66,1)	<0,01
2. Лёгкая КН (23-25 Б)	24 (24,0)	26 (21,5)	>0,05
3. Умеренная КН (20-22 Б)	23 (23,0)	12 (9,9)	<0,01
4. Выраженная (Ниже 20 Б)	7 (7,0)	3 (2,5)	=0,1076

Примечание: р - значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2).

Отмечено, что когнитивная недостаточность, в целом, чаще отмечается у пациентов 1 группы (54% и 33,9% - соответственно в 1 и 2 группе; $p<0,003$).

У пациентов, не перенесших COVID-19 в 66,1% случаях КН отсутствует, что значимо чаще, чем у пациентов 1 группы (54%; $p<0,01$). Частота лёгкой КН

в сравниваемых группах была сопоставимой ($p>0,05$). Но в целом, у пациентов 1 группы (переболевших COVID-19) умеренная (23%; $p<0,01$) и выраженная (7%; $p=0,1076$) КН наблюдалась чаще, чем во второй группе.

Таким образом, у пациентов молодого и среднего возраста с ОКС, общая частота как тревожно-депрессивных синдромов, так и когнитивной недостаточности и их выраженных форм значимо преобладают в группе пациентов, переболевших COVID-19.

6.3. Клинико-лабораторные, гемодинамические и нейропсихические синдромы у пациентов с ОКС по данным пролонгированного наблюдения с учётом профилактического приёма мелатонина

Изучаемые клинико-лабораторные и инструментальные показатели, тревожно-депрессивные синдромы и когнитивная недостаточность сравнивались в двух группах пациентов: 105 пациентов с приёмом МТ (1 группа) и 116 – без приёма МТ (2 группа).

Клинические особенности течения ОКС. При анализе основных клинических данных установлено, что сравниваемые группы пациентов были сопоставимы по среднему возрасту и полу ($p>0,05$), хотя доля мужчин, не принимающих МТ, была заметно больше.

ИМТ у пациентов второй группы был значимо выше ($p=0,01$), то есть, чаще пациенты с повышенной массой тела не принимали МТ.

Отмечено, что частота кардиоваскулярных заболеваний (АГ, ХСН, ОНМК) в сравниваемых группах была сопоставимой ($p>0,05$), хотя ХСН и ОНМК заметно чаще наблюдались в группе пациентов, не получающих МТ.

Установлено, что в группе пациентов, получающих мелатонин, пациентов с перенесенной COVID-19 было значимо меньше (22,9% и 65,5% - соответственно в 1 и 2 группе; $p<0,0001$), а степень тяжести – самой низкой ($p<0,0001$). Полученные результаты представлены в таблице 6.10.

Категория риска летальности и рецидива инфаркта миокарда у пациентов ОКС на фоне приёма мелатонина значимо ниже ($1,89 \pm 0,711$), чем у пациентов, не получающих мелатонин ($2,33 \pm 0,755$; $p < 0,0001$).

Таким образом, в группе пациентов получающих мелатонин ИМТ был

Таблица 6.10.- Частота ассоциированных заболеваний, тяжесть перенесенной COVID-19 и категория риска летальности у пациентов ОКС на фоне приёма мелатонина.

Показатели	Приём мелатонина		
	Принимал (n=105)	Не принимал (n=116)	P
Возраст, лет (M±m)	45,4±7,8	45,5±7,4	>0,05 *
Мужчин	53/50,5	71/61,2	>0,05
ИМТ, кг/м² (M±m)	26,8±3,6	27,8±2,3	=0,01*
АГ	85 (81,0)	83 (71,6)	>0,05
ХСН	74 (70,5)	91 (78,5)	>0,05
ОНМК	29 (27,6)	37 (31,9)	>0,05
Перенесенный COVID-19, абс/%	24/22,9	76/65,5	<0,0001
- степень тяжести (M±m)	0,248±0,476	1,59±1,272	<0,0001*
Категория риска (M±m)	1,89±0,711	2,33±0,755	<0,0001*

Примечание: p – значимость различия показателей в группах по критерию χ^2 ; * - отмечены по Манна Уитни.

ниже, частота перенесенного COVID-19 - значимо меньше, а степень её тяжести – самой низкой ($p < 0,0001$). Категория риска летальности и рецидива ИМ у пациентов ОКС на фоне приёма МТ значимо ниже, чем у пациентов, не получающих мелатонин.

Показатели липидного обмена. Результаты изучения липидного спектра в зависимости от приёма мелатонина отражены в рисунке 6.4.

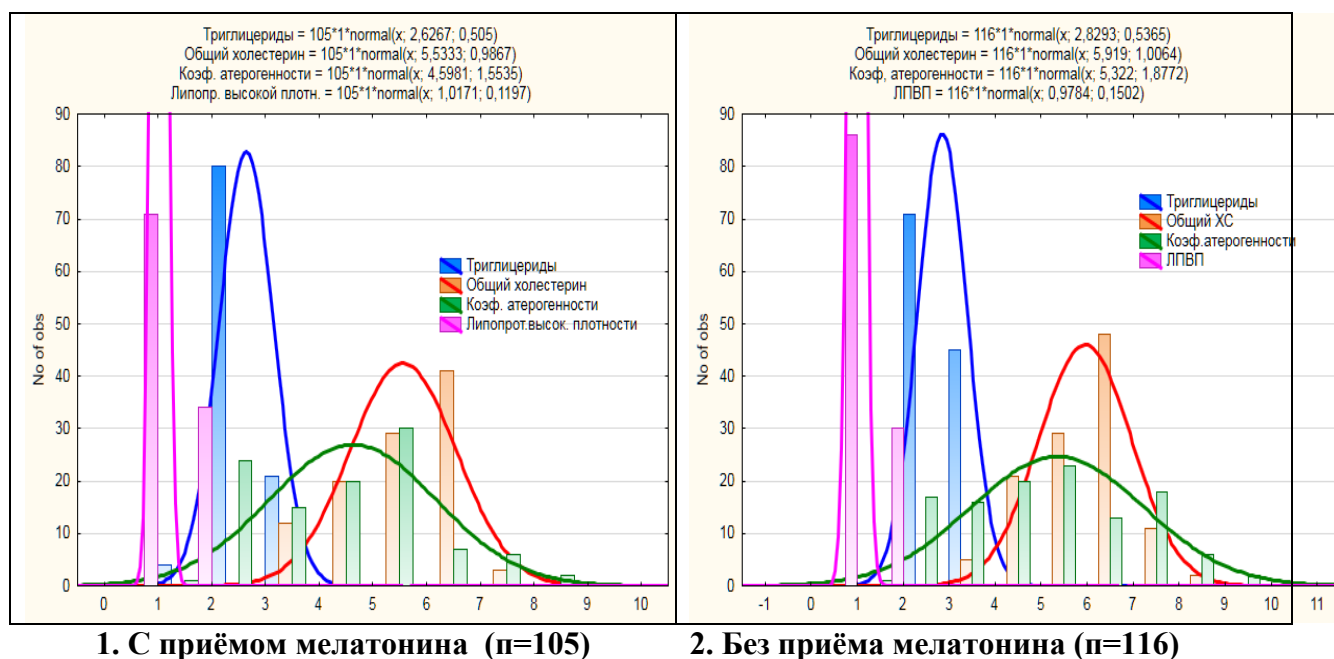


Рисунок 6.4.- Липидный спектр крови у больных молодого и среднего возраста с ОКС принимающих мелатонин (1 гр.) и без приёма мелатонина (2 гр.) на постгоспитальном этапе.

Анализ результатов показателей липидного спектра (средних значений и их соотношения) показывает, что во 2 группе пациентов с ОКС, не получающих мелатонин, средние значения триглицеридов, общего холестерина, коэффициента атерогенности значимо повышены ($p < 0,001$) на фоне снижения ЛПВП ($p < 0,01$). Такой эффект мелатонина, возможно связан с нормализацией циркадных ритмов организма, в том числе ритмов сна и отдыха, что исключает дополнительные эпизоды приёма пищи, наблюдаемые при нарушении сна.

Диастолическая дисфункция левого желудочка и структурные изменения брахиоцефальных артерий. При изучении диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) у пациентов принимающих и не принимающих мелатонин, установлено, что субклиническое проявление сердечной недостаточности по средним значениям времени замедления раннего наполнения DT (ВЗРН) ($p > 0,05$), соотношению скорости фаз трансмитрального потока (Е/А; $p > 0,05$), общей частоты ДДЛЖ и её 1-го типа ($p > 0,05$) - сопоставимы (таблица 6.11).

Таблица 6.11.-Диастолическая дисфункция левого желудочка (Е/А) и толщины интима-медиа сонной артерии у пациентов молодого и среднего возраста с ОКС на фоне приёма мелатонина.

Показатели	Приём мелатонина		
	Да (n=105)	Нет (n=116)	P
DT-ВЗРН, мсек	215,5±19,8	214,8±20,9	>0,05*
ДДЛЖ (всего), абс (%)	89 (84,8)	105 (90,5)	>0,05
Отсутствует	16 (15,2)	11 (9,5)	>0,05
1 тип	79 (75,2)	82 (70,7)	>0,05
2 тип	10 (9,5)	18 (15,5)	>0,05
3 тип	0	5 (4,3)	<0,05
2+3 тип	10 (9,5)	23 (19,8)	<0,05
Е/А, усл. ед.	0,949±0,169	1,015±0,329	=0,069*
ТИМ, мм	1,056±0,134	1,109±0,153	<0,01*
Нестабильность АБ	32 (30,5)	50 (43,1)	=0,052*

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами по критерию χ^2 ; *- отмечены по Манна Уитни.

У пациентов, не получающих мелатонин учащение 2-го типа ДДЛЖ заметное, но статистически – не значимое (9,5% и 15,5% - соответственно у пациентов 1 и 2 групп; $p>0,05$). 3 тип ДДЛЖ у пациентов, получающих мелатонин, не наблюдался и его частота у пациентов 2 группы был значимым, как и суммарное количество выраженных типов (2+3 типы) ДДЛЖ ($p<0,05$).

Поражение сонных артерий, по средним значениям утолщения комплекса интима-медиа (ТИМ; $p<0,01$)), и частота нестабильности атеросклеротических бляшек (АБ; $p=0,052$) - выше у пациентов 2 группы, то есть, не получающих мелатонин. Таким образом, как частота выраженности ДДЛД, так и степень атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий значимо выше у пациентов, не получающих мелатонин.

Тревожно-депрессивные синдромы и когнитивная недостаточность у пациентов с ОКС на фоне профилактического приёма мелатонина. Взаимное влияние сдвигов кардиоваскулярной системы с расстройством психических процессов у пациентов с ОКС, согласно полученным результатам, очевидно. В этой связи, установление значимости приёма мелатонина, *известнейшего хронобиотика*, который в период пандемии COVID-19 (и при вирусных инфекциях) был рекомендован для превентивной терапии как дополнительное лекарство, имеет важное значение. Результаты изучения частоты и выраженности синдромов тревоги и депрессии у пациентов МСВ на фоне приёма МТ представлены в таблице 6.12.

Всего у 72,4% пациентов, получающих МТ установлены клинические проявления синдрома тревоги, что значимо реже, чем в группе пациентов без приёма МТ (88,8%; $p < 0,01$). На фоне приёма МТ синдром тревоги отсутствовал у 29 (27,6%), что значимо чаще, чем во второй группе - 13 (11,2%; $p < 0,01$).

Таблица 6.12.- Частота синдромов тревоги и депрессии у пациентов молодого и среднего возраста на фоне приёма мелатонина; абс(%).

Показатели	Приём мелатонина		P
	1. Да (n=105)	2. Нет (n=116)	
1. Синдром тревоги, всего:	76 (72,4)	103 (88,8)	<0,01
• Отсутствие	29 (27,6)	13 (11,2)	<0,01
• Мягкая	9 (8,6)	32 (27,6)	<0,001
• Умеренная	65 (61,9)	60 (51,7)	>0,05
• Тяжёлая	2 (1,9)	11 (9,5)	<0,05
2. Синдром депрессии, всего:	66 (72,4)	108 (93,1)	<0,0001
• Отсутствие	29 (27,6)	8 (6,9)	<0,0001
• Мягкая	20 (19,1)	26 (22,4)	>0,05
• Умеренная	50 (47,6)	41 (35,3)	=0,0641
• Тяжёлая	6 (5,7)	41 (35,3)	<0,0001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2).

В первой группе пациентов, получающих МТ у 8,6% пациентов отмечена мягкая тревога, у (61,9%) - умеренная и у (1,9%) – тяжёлая тревога. При этом, у пациентов не получающих МТ, учащение мягкой (27,8%; $p<0,001$) и тяжёлой тревоги (9,5%; $p<0,05$) – значимое.

Что касается синдрома депрессии, то у пациентов получающих МТ, при сравнении с группой пациентов без приёма МТ, значимо реже наблюдалась и общая частота депрессии (72,4% и 93,1% - соответственно в 1 и 2 группе; $p<0,0001$) и тяжёлая депрессия (5,7% и 35,3% - соответственно в 1 и 2 группе; $p<0,0001$). Следует отметить, что в группе пациентов получающих МТ, умеренная тревога и депрессия отмечались несколько чаще, однако различия со 2 группой – незначимые ($p>0,05$). У пациентов общей группы ($n=221$) с ОКС, с приёмом МТ были взаимосвязаны синдромы, как тревоги ($r=-0,2138$; $p<0,05$), так и депрессии ($r=-0,2958$; $p<0,05$), то есть, на фоне приёма МТ уровни тревоги и депрессии – ниже.

Результаты изучения частоты когнитивной недостаточности в зависимости от приёма МТ представлены в таблице 6.13).

Их анализ показывает:

- что, когнитивная недостаточность, несколько реже отмечается у пациентов 1 группы (38,1% и 47,4% - соответственно в 1 и 2 группе; $p>0,05$);
- у пациентов, получающих мелатонин в 61,9% случаях КН отсутствует, что чаще, чем у пациентов 2 группы (52,6%; $p>0,05$);

Таблица 6.13.- Частота когнитивной недостаточности у пациентов молодого и среднего возраста на фоне приёма мелатонина; абс(%).

Показатели	Приём мелатонина		Р
	3. Да ($n=105$)	4. Нет ($n=116$)	
Когнитивная недостаточность	40 (38,1)	55 (47,4)	$>0,05$
• отсутствует (26-30 б)	65 (61,9)	61 (52,6)	$>0,05$
• лёгкая КН (23-25 б)	28 (26,7)	22 (19,0)	$>0,05$
• умеренная (20-22 балла) и выраженная (ниже 20 балла)	9 (8,6) 3 (2,9)	26 (22,4) 7 (6,0)	$<0,01$ $>0,05$

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2).

- частота лёгкой КН в сравниваемых группах была также сопоставимой ($p>0,05$);
- наряду с этим, у пациентов 1 группы (получающих МТ) частота умеренной и выраженной КН (в сумме) наблюдалась значимо реже (11,4% и 28,5% - соответственно у пациентов 1 и 2 группы; $p<0,01$).

Таким образом, у пациентов молодого и среднего возраста с ОКС, на фоне приёма мелатонина, общая частота когнитивной недостаточности и её выраженных форм наблюдаются значимо реже.

При сравнительном анализе средних значений синдромов тревоги, депрессии и когнитивной недостаточности у пациентов получающих мелатонин (1 группа) и не получающих этот препарат (2 группа), установлено следующее (таблица 6.14):

1) у пациентов 1 группы (с приёмом мелатонина) среднее значение синдрома тревоги ($13,3\pm6,2$ и $16,2\pm5,95$ балла – соответственно у пациентов 1 и 2 групп; $p<0,001$) было значимо ниже;

2) в группе пациентов получающих МТ среднее значение синдрома депрессии (в баллах) также было значимо ниже ($14,4\pm7,4$ и $19,2\pm7,0$ баллов –

Таблица 6.14.- Частота и выраженность нейropsychических расстройств у пациентов молодого и среднего возраста в зависимости от приёма мелатонина (2 период, госпитальный этап).

Показатели	Приём мелатонина		
	Принимали (n=105)	Не принимали (n=116)	P
Синдром тревоги, баллы	$13,3\pm6,2$	$16,2\pm5,95$	<0,001
Синдром депрессии, баллы	$14,4\pm7,4$	$19,2\pm7,0$	<0,0001
Когнитивный статус, баллы	$25,7\pm2,64$	$24,59\pm3,39$	<0,01

Примечание: p – значимость различия показателей в группах (по Манна Уитни);

соответственно), чем в группе пациентов без приёма МТ ($p<0,0001$);

3) отмечено, что выраженность когнитивной недостаточности по среднему значению шкалы МоСа выше в группе пациентов, получающих МТ ($25,7 \pm 2,64$ и $24,59 \pm 3,39$ баллов – соответственно в 1 и 2 группе; $p < 0,01$).

Таким образом, у пациентов МСВ с ОКС, получающих МТ, среднее значение синдромов тревоги и депрессии значимо ниже, а среднее значение ментального статуса значимо выше, чем в группе пациентов, не получающих данный препарат.

Изучена теснота взаимосвязи между тревожно-депрессивными синдромами и когнитивным дефицитом с учётом влияния на неё перенесённого COVID-19 и приёма мелатонина (таблица 6.5).

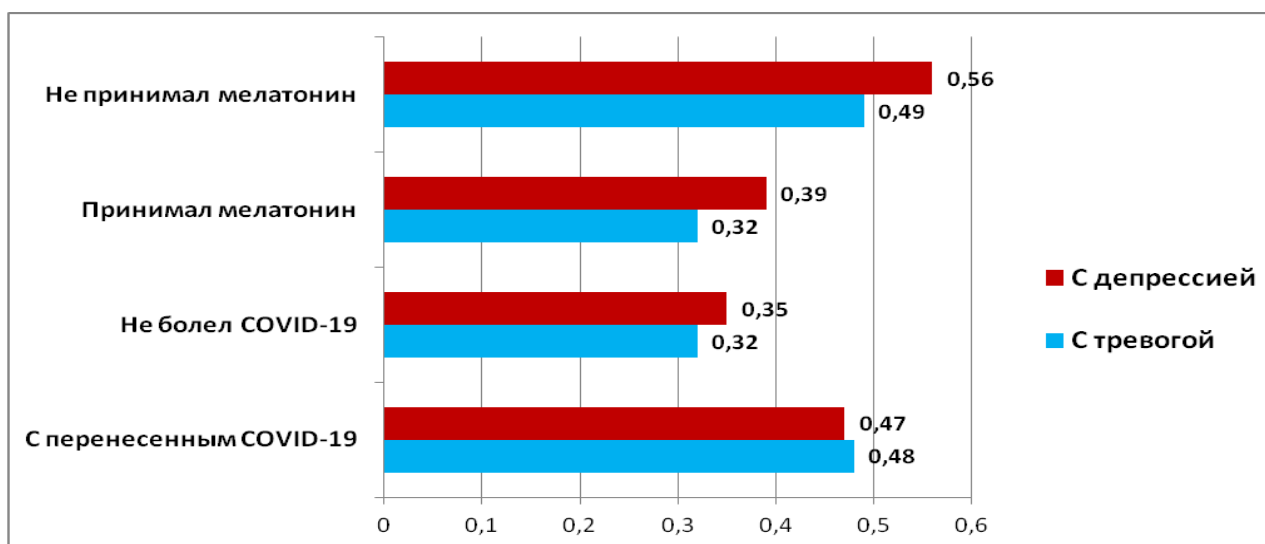


Рисунок 6.5.- Теснота взаимосвязи (обратной) синдромов тревоги и депрессии с выраженностью когнитивного дефицита в зависимости от перенесенного COVID-19 и приёма мелатонина у пациентов молодого и среднего возраста перенесших острый коронарный синдром.

Установлено, что сила взаимосвязи между этими сдвигами (тревоги/депрессии и когнитивным дефицитом -КД) была более тесной в группах пациентов с перенесенным COVID-19 ($n=100$; $r=-0,48/-0,47$ – соответственно тревога/депрессия с КД) и не принимающих мелатонин ($n=116$; $r=-0,56/-0,49$ - соответственно тревога/депрессия с КД), чем в группах больных

не перенесших COVID-19 и профилактически принимающих препарат мелатонин.

Таким образом, выявлена и количественно оценена взаимосвязь между психическими расстройствами (тревога, депрессия), когнитивными способностями и влиянием на них перенесённой инфекции (COVID-19) и медикаментозного вмешательства (мелатонин) у пациентов перенесших ОКС. Доказано, что более высокие уровни тревоги и депрессии ассоциированы с «более низкими» показателями когнитивных функций и подтверждена гипотеза о том, что чем сильнее выражены тревога и депрессия, тем больше вероятность когнитивного дефицита.

6.4. Сравнительный анализ частоты отдалённых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС; влияние перенесенного COVID-19 и приёма мелатонина

Следует отметить, что частота отдалённых НССС у пациентов с ОКС, установленных на постгоспитальном этапе (через год) 2-го периода исследования (2019 - 2022 гг.), обусловлена не только влиянием перенесенной COVID-19, но и психологическими и медико-социальными факторами, возникающими в период пандемии. Влияние ряда традиционных модифицируемых и немодифицируемых факторов риска на течение кардиоваскулярных заболеваний, в период пандемии COVID-19, то есть, во второй период исследования, выявлялось заметно отчётливее, что представлено в предыдущих главах, освещающих результаты догоспитального и госпитального этапов первого и второго периодов исследования. Однако, влияние перенесенной COVID-19 и профилактического приёма мелатонина (MT) на отдалённые НССС (сердечно-сосудистая смерть, обусловленное развитием ИМ; экстренное ЧКВ или хирургическая реваскуляризация миокарда; нелетальный ИМ) у пациентов с ОКС через год после выписки из стационара,— недостаточно изучены.

О необходимости их оценки свидетельствует взаимосвязь категории риска летальности и ИМ в общей группе пациентов с перенесённым ОКС как с тяжестью COVID-19 ($r=0,43$; $p<0,05$), так и приёмом МТ ($r= - 0,53$; $p<0,05$), то есть, повышение риска летальности и рецидива ИМ наблюдается на фоне COVID-19 и отсутствии приёма МТ. Учитывая это была изучена частота перечисленных отдалённых НССС у пациентов с ОКС на постгоспитальном этапе в зависимости от перенесенной COVID-19 и профилактического приёма мелатонина. В таблице 6.15 приведены результаты изучения частоты отдалённых НССС у пациентов с ОКС в зависимости от перенесенной COVID-19.

Таблица 6.15. – Логистический регрессионный анализ частоты отдалённых НССС у пациентов ОКС на постгоспитальном этапе с учётом перенесенного COVID-19, n (%).

Показатель	COVID-19 перенёс (n=100)	Не болел (n=121)	OR (95% ДИ)	p (χ^2)
Общая частота НССС	50 (50,0)	22 (18,2)	4,50 (2,46–8,25)	<0,0001
Нефатальный ИМ	11 (11,0)	10 (8,3)	1,37 (0,56–3,38)	>0,05
Экстренное ЧКВ/хир. реваскуляризация	18 (18,0)	3 (2,5)	8,63 (2,46–30,27)	<0,0001
Сердечно-сосудистая смерть	21 (21,0)	9 (7,4)	3,31 (1,44–7,60)	<0,01

Примечание: OR рассчитано по таблицам сопряжённости 2×2 ; 95% ДИ — по $\log(OR)$; p - статистическая значимость различия показателей между 1 и 2 группами (по критерию χ^2).

Анализ частоты отдалённых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) на постгоспитальном этапе показал, что у пациентов, перенёсших COVID-19, общая частота НССС составила 50,0% против 18,2% у лиц, не болевших инфекцией (OR=4,50; 95% ДИ 2,46–8,25; $p<0,0001$), что свидетельствует о более чем четырёхкратном увеличении риска неблагоприятных исходов. Частота нефатального ИМ существенно не различалась между группами (11,0% и 8,3%; OR=1,37; 95% ДИ 0,56–3,38; $p>0,05$). В то же время у пациентов, перенёсших COVID-19, значительно чаще

выполнялась экстренная ЧКВ или хирургическая реваскуляризация (18,0% против 2,5%; OR=8,63; 95% ДИ 2,46–30,27; $p<0,0001$), что отражает выраженное увеличение риска повторных коронарных событий и потребности в инвазивных вмешательствах. Сердечно-сосудистая смертность также была выше в группе переболевших (21,0% против 7,4%; OR=3,31; 95% ДИ 1,44–7,60; $p<0,01$), что указывает на более неблагоприятный прогноз у данной категории пациентов.

Согласно полученным результатам, у пациентов с ОКС перенесших COVID-19 значимо чаще наблюдались отдалённые НССС (50%; $p<0,0001$), главным образом, за счёт экстренно проведенного ЧКВ (или хирургической реваскуляризации) и сердечно-сосудистой смерти ($p<0,01$). Установлено, что степень тяжести перенесенной COVID-19 на постгоспитальном этапе и частота НССС имеют значимую взаимосвязь (рисунок 6.6) с тяжестью перенесенной вирусной пневмонии ($r=0,4050$; $p<0,05$).

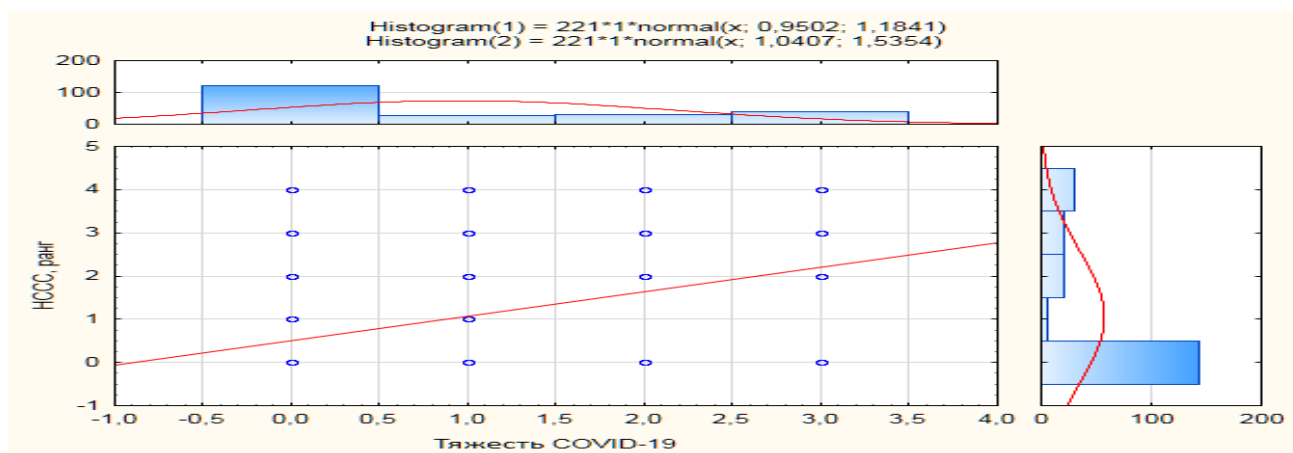


Рисунок 6.6. – Взаимосвязь степени тяжести перенесенной COVID-19 и частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) у пациентов с ОКС (n=221; по Spearman; $r=0,405067$; $p<0,05$).

При изучении частоты отдалённых НССС у пациентов с ОКС, в постгоспитальном этапе *в зависимости от приёма мелатонина* установлено, что в группе пациентов с ОКС, получающих с профилактической целью препарат МТ, отдалённые НССС наблюдались в 16,2% (17 чел.) случаях, в том числе у 7 (6,7%) - нелетальный ИМ; у 3 (2,9%) – имело место экстренно

проведенное ЧКВ или хирургическая реваскуляризация; в 7 (6,7%) случаев - сердечно-сосудистая смерть.

В группе пациентов, не получающих МТ неблагоприятные сердечно-сосудистые события наблюдались в 47,4% (55 чел.) случаях и такое различие между группами значимое ($p < 0,0001$; таблица 6.16).

Таблица 6.16. - НССС у пациентов с ОКС в зависимости от экспозиции мелатонина; постгоспитальный этап второго периода исследования, n (%).

Показатель	Экспозиция мелатонина	Без экспозиции,	OR (95% ДИ)	p
Общая частота НССС	17 (16,2)	55 (47,4)	0,21 (0,11–0,40)	<0,0001
Нелетальный ИМ	7 (6,7)	21 (18,1)	0,32 (0,13–0,80)	<0,01
Экстренное ЧКВ / хир. реваскуляризация	3 (2,9)	21 (18,1)	0,13 (0,04–0,46)	<0,001
Сердечно-сосудистая смерть	7 (6,7)	13 (11,2)	0,57 (0,22–1,48)	>0,05

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между 1 и 2 группами (по критерию χ^2).

Установлено, что из 55 пациентов с отдалёнными НССС у 21 (18,1%) - имело место нелетальный ИМ; у 21 (18,1%) – экстренно проведенное ЧКВ или хирургическая реваскуляризация; в 13 (11,2%) случаев - сердечно-сосудистая смерть. Учащение нелетального ИМ ($p < 0,01$) и экстренно проведенного ЧКВ (или хирургической реваскуляризации) у пациентов не получающих мелатонин ($p < 0,001$) - значимое, но заметное учащение сердечно-сосудистой смерти (6,7% и 11,2% - соответственно в группах пациентов получающих и не получающих МТ, незначимое; $p > 0,05$).

Таким образом, в итоге влияния клинико-анамнестических, гемодинамических и нейро-психических факторов, наряду с перенесенной COVID-19 и отсутствия профилактического приёма МТ, - учащаются случаи отдалённых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с ухудшением прогноза у пациентов с перенесённым ОКС. Уровень риска летальности и

частота НССС имеет значимую взаимосвязь и с тяжестью перенесенного COVID-19, и отсутствием приёма МТ, особенно, в период пандемии.

Глава 7. Обсуждение полученных результатов

Важность всестороннего изучения течения ОКС и предикторов его осложнений и смертности обусловлена широкой распространенностью и крайне неблагоприятным прогнозом. Это отчасти связано тем, что «основные принципы клинического применения современных научных знаний (согласно клиническим рекомендациям) о динамике распространённости факторов риска, роли ассоциированных заболеваний и тревожно-депрессивных расстройств у больных, госпитализированных по поводу ОКС или для проведения ЧКВ, АКШ и отдалённых их последствий, со временем претерпевают изменения и самое главное, они недостаточно контролируются у пациентов данной популяции» [107, с. 4-11].

Высокая летальность от ОКС делает проблему своевременной диагностики и прогнозирования риска летальности и повторного ИМ у пациентов трудоспособного молодого и среднего возраста важной медицинской и социально значимой [66, с. 50; 140, с. 86].

Концепция «острый коронарный синдром» подразумевает группу признаков, позволяющих думать о вероятности острого инфаркта миокарда. «Термин ОКС используется в случаях, когда диагностическая информация не позволяет уверенно - ни поставить диагноз «инфаркт миокарда», и уверенно не исключать его. Поэтому термин ОКС – используется как рабочий диагноз в первые часы или сутки наблюдения, до уточнения диагнозов "инфаркт миокарда" или "нестабильная стенокардия". Кроме того, установление одной из двух форм ОКС (ОКСпST и ОКСбпST) позволяет решать вопросы применения активных методов лечения, до окончательного диагноза» [171, с. 4-12].

Результаты ряда крупномасштабных исследований, проведенных в разные временные периоды, наряду с распространённостью ОКС, показали большой разрыв между рекомендациями по диагностике/ведению пациентов с ОКС и клинической практикой; установлено, что «в рамках вторичной

профилактики ССЗ, у многих пациентов не достигнуты их целевые уровни» [108, с. 34-40].

Совокупный анализ результатов исследования EUROASPIRE III, с участием 22 стран, свидетельствует, что «несмотря на высокую распространённость модифицируемых факторов риска, отмечается недостаточный контроль больных ИБС, перенесших ИМ, ОКС и разные формы коронарной ангиопластики. Субклинически и клинически выраженные синдромы тревоги и депрессии установлены у 50% российских пациентов и их средние показатели были значимо выше, чем усреднённые показатели тревоги (31,1%) и депрессии (24,1%) по всем странам» [107, с. 4-11].

Исследования последних лет показали, что тревожно-депрессивные расстройства являются независимыми предикторами неблагоприятного прогноза у больных с ИМ и ОКС [10, с. 24-34; 308, с. 1131- 1143].

Кроме того, при анализе результатов ряда исследований подчёркивается важность профилактики и коррекции когнитивных нарушений, особенно среди пациентов молодого и среднего возраста с кардиоваскулярными заболеваниями. По данным Научного центра неврологии г. Москвы, у 74% пациентов среднего возраста с недавно возникшей АГ мягкой степени были отмечены лёгкие и умеренные проявления когнитивной недостаточности [154, с. 47-64; 180, с. 17-18.].

О частом выявлении ОКС, в анамнезе пациентов с додементной когнитивной недостаточностью, свидетельствуют и другие исследования [251, с. 1 -11; 335, с. 2403-2414].

Результаты проведенных исследований указывают, что «для обеспечения объективной оценки эффективности клинического применения современных научно-обоснованных новых методов диагностики и ведения пациентов с ОКС следует: установить модифицируемые факторы риска, которые тесно взаимосвязаны с частотой и течением ОКС и трудно поддаются коррекции; выделить недостаточно часто применяемые лечебно-диагностические и/или лечебные вмешательства (с доказанной

эффективностью), - которые, в целом, могут составить значительный потенциал для последующей оптимизации стандартов превентивной помощи пациентам с ОКС, направленные на снижение риска летальности и повторного ИМ. В этой связи, следует отметить, что особенности течения ОКС и выраженность когнитивной недостаточности у пациентов молодого и среднего возраста, на фоне сочетанного влияния клинико-гемодинамических и тревожно-депрессивных расстройств, – мало изучены. Использование результатов такого исследования при решении лечебно-диагностических задач могли бы способствовать улучшению прогноза заболевания, так как значительная часть случаев смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы приходится на долю ИБС, значительная часть которых связана с периодом обострения хронических форм ИБС, то есть ОКС» [263, с. 37 -57].

Таким образом, одной из наиболее сложных и недостаточно разработанных приоритетных направлений современной кардиологии считается поиск оптимальных подходов снижения степени риска летальных исходов и рецидива ИМ у пациентов молодого и среднего возраста перенесших ОКС, выявление общих трендов течения заболевания и их предикторов в разные временные периоды исследования.

На фоне возникшей пандемии COVID-19 (SARS-CoV-2) во всем мире, увеличился риск сердечно-сосудистых заболеваний, особенно ОКС, с развитием ИМ [Wu J, Mamas M, Rashid M, et al.; 2020; Н.А. Корягина, 2021; Чашин М.Г., Горшков А.Ю., Стрелкова А.В., Драпкина О.М. и др, 2022;]. Этот период частично (2020-2021 годы.) совпадал со вторым периодом нашего запланированного задолго до этого исследования. Возникшая ситуация диктовала необходимость дополнительного изучения особенностей ОКС с учётом факторов, характерных для периода пандемии. То есть, возникла необходимость изучения влияния не только «временного фактора» (за 10 лет), но и влияния факторов, характерных для периода пандемии COVID-19 – «фактора пандемии» на особенности течения ОКС и сравнивать результаты

двух периодов исследования, определяя их, при необходимости, как «допандемический» и «пандемический».

Материал и методы исследования. *Этапы исследования.* С целью изучения значимости сочетанного влияния клинико-гемодинамических факторов и тревожно-депрессивных расстройств на степень риска летальных исходов и выраженность когнитивной недостаточности у пациентов молодого и среднего возраста с ОКС в разные временные периоды исследования, то есть изучая влияние «временного фактора» за 10 лет (в 2009 – 2012 гг. и 2019 - 2022 гг.), - проведено исследование, состоящее из двух периодов, каждый из которых охватывает три этапа: блок интенсивной терапии приёмного отделения (лечебно-диагностический), стационарный и постгоспитальный (через 12 месяцев после выписки из стационара).

Однако, в связи с возникшей пандемией COVID-19, охватившей примерно половина второго периода (май 2020 года – июль 2021 года; 15 месяцев) анализ полученных результатов проведён с уточнением особенностей течения ОКС под влиянием не только «временного фактора», но и уточнялось влияние и «пандемического фактора».

При этом, анализ проведенного исследования построен следующим образом:

1) для установления *временного фактора* на течение ОКС у пациентов молодого и среднего возраста сравнивались результаты первого периода с результатами допандемического отрезка (16 месяцев) второго периода: а) по данным БИТ; б) по данным стационарного и постгоспитального этапов (с исключением умерших в стационаре);

2) для установления «*фактора пандемии*» на течение ОКС у пациентов молодого и среднего возраста сравнивались результаты допандемического отрезка (16 месяцев) второго периода с результатами пандемического отрезка (15 месяцев) второго периода, так как, при таком подходе исключается влияние фактора времени: а) по данным БИТ; б) по данным стационарного и постгоспитального этапов (с исключением умерших в стационаре).

На этапе блока интенсивной терапии (БИТ) приёмного отделения в первом и втором периодах исследования пациентам с ОКС оказана квалифицированная помощь согласно клиническим рекомендациям и стандарту неотложной кардиологической помощи с одновременным обследованием (1357 и 505 пациентов с ОКС – соответственно на первом и втором периодах исследования), доставленных в блок интенсивной терапии приёмного отделения пациентов; установлена форма ОКС, изучены ранние осложнения, оценена категория риска летальности и повторного ИМ, уточнен маршрут и тактика ведения и лечебно-диагностических вмешательств.

На госпитальных этапах у пациентов молодого и среднего возраста с ОКС изучались клинико-anamnestические данные, заключения специалистов для уточнения диагноза и ассоциированных заболеваний; инструментальное обследование признаков поражения сердечно-сосудистой системы (диастолической дисфункции левого желудочка) и поражения сосудов (утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий). Изучались следующие лабораторные показатели: уровни креатинина, кардиоспецифических ферментов сыворотки крови, сахара крови, общего холестерина и триглицеридов. Как факторы, влияющие на течение КВЗ, на госпитальном этапе исследования изучены показатели психической и ментальной сферы, с последующей оценкой частоты, выраженности и взаимосвязи синдромов тревоги, депрессии с выраженностью когнитивной недостаточности, с клинико-инструментальными, лабораторными показателями, с риском летальности и исходами ОКС.

Кроме того, на госпитальном этапе второго периода исследования (2019 – 2022 гг; период пандемии COVID-19) у пациентов с ОКС изучена частота и тяжесть перенесенного COVID-19 и уточнен профилактический приём адаптогена - гормона мелатонина, с установлением их взаимосвязи как с клинико-инструментальными, так и выраженностью нейропсихических синдромов.

Следует отметить, что на разработку госпитального этапа были

включены только те пациенты, у которых удалось проследить все три этапа исследования, то есть: наблюдение и ведение на лечебно-диагностическом и госпитальном этапе и на постгоспитальном этапе (непосредственный или телефонный опрос пациентов или родственников) в течение 12 месяцев после выписки из стационара. На постгоспитальных этапах двух периодов исследования изучена частота отдалённых (в течение 12 месяцев после выписки из стационара) неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и летальности; выделены предикторы НССС при сопоставлении с результатами исследований, проведенных на стационарном этапе.

Результаты исследования. Влияния временного фактора (с интервалом 10 лет) на основные характеристики течения ОКС. Проведена оценка течения ОКС по результатам блока интенсивной терапии (БИТ) приёмного отделения двух сравниваемых периодов. В первый период исследования (2009-2012 гг) у 1352 поступивших пациентов установлен ОКС, в том числе, 855 из них (более 63% пациентов с ОКС), составляли лица молодого и среднего возраста. Обобщая полученные результаты данного этапа первого периода исследования, можно заключить, что: ОКСб ST является значимо частым вариантом ОКС и в группах пациентов с ИМТ выше 25 кг/м², молодых и женщин наблюдается значимо чаще; отмечено, что ОКС может наблюдаться и при нормальной, и при сниженной массе тела. Полученные в нашем исследовании результаты (2009-2012 гг), находят подтверждение и в результатах исследований других авторов, проведенных в последующем [232, с. 242-250; 281, с. 1967-1975; 327, с. 827-835].

Установлено, что только 1/3 часть пациентов с ОКС до поступления в стационар, находились на диспансерном учёте у кардиолога. Рекомендуемые при ОКС современные инвазивные диагностические (ЧКВ, КАГ) и лечебные (АКШ и др.) вмешательства в клинической практике использовались редко: у 7,8% пациентов общей группы с ОКС и у 16,6% пациентов с ИМ. Антитромбоцитарная терапия, главным образом, была представлена аспирином (205/24%), в единичных случаях были указания на приём

клопидогрела, то есть двойная антитромботическая терапия (ДАТТ) не была широко внедрена в практику.

Ранние осложнения ОКС на этапе БИТ приёмного отделения первого периода исследования наблюдались у 90 (6,7%) пациентов общей группы, в том числе у 52 (6,1%) пациентов молодого и среднего возраста и с летальным исходом – у 3 (0,35%). Ранние осложнения имели значимую взаимосвязь ($p < 0,05$) с риском летальности и рецидива ИМ, мужским полом, ХСН, самообращением, ИМТ, коронарными и мозговыми ситуациями в анамнезе.

Риск летальности и рецидива ИМ на фоне ОКСб ST был обусловлен учащением средней категории ($p < 0,001$), а на фоне ОКСп ST - высокой категорией риска ($p < 0,0001$). Взаимосвязь данного риска значимая ($p < 0,05$) с ранними осложнениями, с возрастом, ИМТ, мужским полом, АГ, ИБС, ХСН, ОНМК и сахарным диабетом. Высокая категория риска установлена у 125 (14,6%) пациентов молодого и среднего возраста с ОКС. Категория риска летальности и рецидива ИМ значимо выше у мужчин и у пациентов с ИМТ ≥ 25 кг/м². Возраст более 60% больных с неблагоприятным исходом ОКС (развитие ИМ) не превышал 60 лет.

Полученные в нашем исследовании результаты (за 2009-2012 гг), находят подтверждение и в результатах научных работ других авторов, проведенных в последующем [78, с. 85 – 95; 326, с. 215 – 221;].

Обобщая данные первого периода исследования по приёмному отделению с блоком интенсивной терапии, следует отметить, что около 2/3 поступающих пациентов с ОКС, составляют лица молодого и среднего возраста, у которых преобладающим клиническим исходом ОКС является нестабильная стенокардия (НС). Частота ранних осложнений и случаев сердечно-сосудистой смерти в основной группе и группе сравнения оказалась сопоставимой. Примечательно, что возраст более 60% пациентов с неблагоприятным исходом ОКС (развитие ИМ) не превышал 60 лет. ИМ наиболее часто ассоциировалось с мужским полом, наличием артериальной гипертензии, установленными сосудистыми заболеваниями сердца и мозга

(ишемическая болезнь сердца, перенесённые острые нарушения мозгового кровообращения), избыточной массой тела и ожирением, а также с высоким риском летальности и повторных ишемических событий. Тактика ведения пациентов с ОКС на уровне приёмного отделения с БИТ на данном этапе первого периода отличалась преимущественным применением консервативной терапии, соответствующей рекомендациям Европейского и Российского обществ кардиологов того времени, и пациенты получающие ДАТТ – были единичные. Лечебно-диагностические инвазивные вмешательства (коронароангиография, стентирование коронарных артерий, аортокоронарное шунтирование) были проведены лишь в единичных случаях — всего у 6,7% больных, однако значительно чаще у пациентов молодого и среднего возраста.

Изучены и обобщены особенности течения ОКС по результатам БИТ приёмного отделения на допандемическом этапе второго периода исследования. Установлено, что особенностями второго периода исследования ($n=410$), при сравнении с первым периодом, являются: снижение среднего возраста пациентов с ОКС, то есть, наблюдается «омоложение» ОКС; уменьшение доли пациентов молодого и среднего возраста, у которых ОКС был исключён ($p<0,001$); увеличение доли мужчин ($p<0,01$) и пациентов с ИМТ более 25 кг/м² ($p<0,01$); значимое учащение ОКСб ST ($p<0,0001$) и частоты ОКС, проявляющего как дебют ИБС ($p<0,01$); рост количества пациентов доставленных бригадой СМП и уменьшение самообращений ($p<0,001$); увеличение пациентов наблюдаемых диспансерно ($p<0,05$); значимо частое применение инвазивных лечебно-диагностических вмешательств (до 25,4%; $p<0,001$) и полный охват пациентов консервативной терапией ($p<0,01$), в том числе двойной антитромбоцитарной терапией (35,4%), - что в целом, свидетельствует о кардиологической подготовленности медработников догоспитального звена.

Об учащении факторов кардиоваскулярного риска во второй период исследования у пациентов молодого и среднего возраста, свидетельствует

учащение ассоциированных с ОКС заболеваний: АГ, сопровождаемое большой частотой ИБС (по анамнезу), ХСН, ОНМК, сахарного диабета, проявлениями дисциркуляторной энцефалопатии, и выявленная значимая взаимосвязь между ними. Отмечено учащение ранних осложнений ОКС (всего у 41 пациентов; 10%; $p < 0,05$), в том числе, летальности (5 случаев; 1,2%; $p < 0,05$). Ранние осложнения имеют значимую взаимосвязь ($p < 0,05$) с риском летальности и развития рецидива ИМ, возрастом, ИБС, тяжестью ХСН, перенесенных ОНМК и ДЭ.

В этот период выявлялась чаще НС у пациентов молодого возраста, ИМ без подъёма ST у женщин; частота ИМ без подъёма ST и ИМ с подъёмом ST, несмотря на некоторое учащение у пациентов среднего возраста, оставалась сопоставимой между возрастными группами; учащение ИМ без подъёма ST и рост общей частоты ИМ у больных с ИМТ ≥ 25 кг/м² - были значимыми. Следует отметить, что риск летальности и повторного ИМ тоже был выше у пациентов среднего возраста и с ИМТ ≥ 25 кг/м².

Таким образом, второй период исследования характеризовался более частым выявлением НС у пациентов молодого возраста, увеличением доли женщин среди пациентов с ИМ без подъёма ST, ростом общей частоты инфарктов миокарда у больных с ИМТ ≥ 25 кг/м², а также расширением применения инвазивных методов лечения и антитромбоцитарной терапии по сравнению с первым периодом.

Влияния временного фактора (за 10 лет) на основные характеристики течения ОКС по результатам стационарного этапов сравниваемых периодов. На стационарном этапе первого периода исследования (2009-2012 гг) среди госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома преобладали пациенты среднего возраста (более 80%), при этом около двух третей составляли мужчины. Мужчины чаще поступали с избыточной массой тела, тогда как среди пациентов с ожирением чаще встречались женщины (63,3%). Распространённой формой был ОКС без подъёма ST, который значимо чаще наблюдался у женщин, тогда как ОКС с

подъёмом ST преобладал у мужчин (56%). У более 90% пациентов со сниженной массой тела отмечался ОКС без подъёма ST, а ОКС с подъёмом ST преимущественно встречался при избыточной массе тела и ожирении (48,9%). Характерным для этой выборки было высокая частота сопутствующей патологии: артериальная гипертония, ожирение (15,9%), сахарный диабет (14,8%), хроническая сердечная недостаточность и нарушения липидного обмена, отражающие прогрессирующее течение заболевания и активность атеросклеротического процесса [262, с. 1116 – 1121].

С учётом высокой частоты хронической сердечной недостаточности после ОКС (40,1%) и её влияния на прогноз, в дальнейшем была проведена дополнительная оценка диастолической функции левого желудочка (ДДЛЖ) и толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий как маркеров субклинического прогрессирования атеросклеротического процесса и ремоделирования сосудов. Установлена высокая частота ДДЛЖ (74,2%), главным образом за счёт её 1-го и 2-го типа, а также разной степени увеличение ТИМ сонной артерии у более 90% больных и нестабильность атеросклеротических бляшек у 22,5% из них, что указывало на активность атеросклеротического сосудистого процесса даже у пациентов молодого возраста. Полученные нами данные можно рассматривать как факторы, прогнозирующие высокие показатели сердечно-сосудистых осложнений [266, с. 268; с. 2641-2644;].

Анализ психоэмоционального статуса выявил повышенные уровни тревоги и депрессии, особенно при ОКС с подъёмом ST ($14,2 \pm 5,8$ б.). При сопоставимых значениях тревоги и депрессии в возрастных группах, мягкая тревога наблюдалась часто у молодых, а средняя – у пациентов среднего возраста. Синдром депрессии разной выраженности чаще наблюдался у пациентов среднего возраста (82,6%; $p < 0,05$) и с ОКСп ST (88,1%; $p < 0,05$).

Имеются ряд сообщений и специальных исследований по изучению частоты ассоциированности тревожно-депрессивных синдромов с кардиоваскулярными заболеваниями, особенно с острыми и хроническими

формами ИБС, результаты которых, во-многом, соответствуют основным тенденциям, полученным в нашем исследовании [24, с. 35 -36; 51, с. 286 – 287;189, с. 231 – 232].

В нашем исследовании установлено, что когнитивный дефицит (КД) более выражен, как по средним значениям, так и по частоте у пациентов ОКС с подъёмом ST ($25,7 \pm 1,96$ балла; $p < 0,0001$) и у мужчин ($25,8 \pm 1,97$; $p < 0,05$); по частоте - у пациентов среднего возраста (33,5%; $p < 0,05$). Отмечается снижение когнитивных функций у пациентов общей группы с ОКС (средний балл $26,2 \pm 2,2$ балла) при сравнении с контрольной группой ($27,7 \pm 1,7$ балла; $p < 0,05$), что свидетельствует о сравнительно выраженных нарушениях когнитивной функции у пациентов с ОКС общей группы.

Следует учитывать, что выраженность когнитивной недостаточности взаимосвязана со степенью АГ, ХСН, ДЭ. Кроме того, у молодых пациентов с ОКС частота перенесенного ОНМК ($r = -0,5840$; $p < 0,05$) и её выраженность тесно связаны с когнитивным дефицитом ($r = -0,5785$; $p < 0,05$). Учащение когнитивной недостаточности у пациентов перенесших ОКС установлено и в проведенном исследовании других авторов [130, с. 90 -96; 251, с. 1 -11].

Повышение риска летальности и повторного ИМ у пациентов, госпитализированных с ОКС, главным образом, связано с мужским полом, избыточной массой тела и ожирением. Отмечена тенденция повышения данного риска у молодых, однако значимые различия отсутствуют.

Сопоставимость категории риска у пациентов молодого и среднего возраста с ОКС, наряду с сопоставимостью частоты АГ, ХСН, ОНМК, показателей ДДЛЖ и повышением ТИМ сонной артерии в возрастных группах, - требует более пристального изучения особенностей ОКС не только у пациентов среднего возраста, но и у молодых. Однако, «при сопоставимости выраженности синдромов тревоги и депрессии, когнитивный дефицит значительно выше у пациентов среднего возраста. Получается, что высокие уровни тревоги и депрессии, сопоставимо наблюдаемые у пациентов двух возрастных групп, в большей степени влияют на пациентов среднего возраста (постарше) и

потенцируют развитие когнитивной недостаточности у последних» [164, с.54-57].

Такой вывод соответствует тому, что «несмотря на неоднозначность литературных данных о важности ОКС и АГ в развитии когнитивной недостаточности, они главным образом, сводятся к описанию тесной взаимосвязи кардио- и цереброваскулярных заболеваний с развитием когнитивной дисфункции». Это подтверждает ряд положений, полученные нами в данном исследовании [102, с. 24-29].

На стационарном этапе второго периода исследования (2019–2022 гг., допандемический этап) структура госпитализаций изменилась: пациенты молодого и среднего возраста поступали в стационар примерно с одинаковой частотой. ОКС без подъёма ST по-прежнему встречался чаще, чем ОКС с подъёмом ST, причём его частота возросла по сравнению с первым периодом, особенно среди женщин; ОКСп ST значимо чаще регистрировался у мужчин. В общей группе пациентов с избыточной массой тела и ожирением как ОКСб ST, так и ОКСп ST встречались чаще, чем у лиц с нормальной или сниженной массой тела.

Анализ частоты ассоциированных с ОКС заболеваний и синдромов показал высокую частоту артериальной гипертензии (79,5%), хронической сердечной недостаточности (72,1%, главным образом I–II функционального класса), коронарных событий в анамнезе (24,9%), ожирения (20,5%) и сахарного диабета (менее 20%). При этом хроническая сердечная недостаточность и перенесённые инсульты или транзиторные ишемические атаки достоверно чаще встречались у пациентов среднего возраста.

Диастолическая дисфункция левого желудочка была выявлена у 86,3% пациентов, преимущественно 1-го типа, а нестабильность атеросклеротической бляшки — у 32,9% больных, что значительно выше, чем в первом периоде.

При изучении риска летальности и повторного ИМ у больных, госпитализированных во второй допандемический период исследования, установлено его значимое повышение у пациентов среднего возраста, при сравнении с группой молодых и у пациентов с избыточной массой тела и ожирением ($p < 0,0001$). Половые различия риска летальности и повторного ИМ на этот период исследования – статистически незначимы ($p > 0,05$).

Психоэмоциональные и когнитивные нарушения приобрели ещё большую выраженность: средние значения по шкале тревоги составили $14,1 \pm 6,3$ балла, депрессии — $15,8 \pm 7,3$ балла, что почти вдвое превышает норму, а когнитивный статус по шкале MoCA снизился до $25,9 \pm 2,41$ балла. В среднем возрасте синдромы тревоги и депрессии выражены значимо сильнее, а когнитивные функции ниже по сравнению с пациентами молодого возраста. При индексе массы тела ≥ 25 кг/м² наблюдалась тенденция к ещё более высоким уровням тревоги и депрессии и снижению когнитивных функций, хотя различия не достигали статистической значимости.

Результаты полученные при исследовании распространенности депрессии и тревога среди 8580 пациентов из 22 стран, после госпитализации и лечения по поводу ИБС, показало «высокую распространённость этих синдромов в данной популяции, и подтверждают наличие половых различий степени их выраженности, отмечают значимость избыточной массы тела, сахарного диабета, которые согласно, полученным в соответствующих группах пациентов результатам нашего исследования, можно считать однонаправленными» [223, с. 1-62].

Обобщая, результаты стационарных этапов двух периодов исследования, можно заключить, что за десятилетие структура и клинические характеристики ОКС у пациентов молодого и среднего возраста заметно изменились: в первом периоде преобладали госпитализации пациентов среднего возраста, тогда как во втором частота госпитализаций молодых и среднего возраста стала сопоставимой; увеличилась частота сочетанных форм патологии (возросла частота хронической сердечной недостаточности,

перенесённых инсультов и коронарных событий, особенно у пациентов среднего возраста); возросла распространённость диастолической дисфункции и нестабильных атеросклеротических бляшек, что отражает прогрессирование атеросклеротического процесса; утяжелились психоэмоциональные нарушения и когнитивные расстройства (выявлено значительное усиление тревоги и депрессии и снижение когнитивных функций, особенно у пациентов среднего возраста и при избыточной массе тела или ожирении). Среднее значение категории риска летальности и повторного ИМ стало значимо выше во второй период ($p < 0,01$), главным образом, за счёт его повышения у пациентов среднего возраста и с ИМТ ≥ 25 кг/м².

Таким образом, совокупность выявленных изменений выявила особенно неблагоприятные тенденции течения заболевания у пациентов среднего возраста, с избыточной массой тела и ожирением, что подчёркивает необходимость комплексного подхода к ведению и реабилитации пациентов молодого и среднего возраста с ОКС, включая коррекцию психоэмоциональных нарушений и активное вмешательство в прогрессирующие атеросклеротические изменения. Самым значимым достижением ведения пациентов с ОКС во второй период исследования можно считать повсеместное внедрение двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) с индивидуализированным (персонифицированным) подходом.

Результаты постгоспитальных этапов первого и второго периодов исследования. На постгоспитальном этапе изучена частота неблагоприятных сердечно-сосудистых ситуаций (НССС или MACE): сердечно-сосудистой смерти (обусловленные развившимся инфарктом миокарда), экстренно проведенное чрескожное коронарное вмешательство (баллонная ангиопластика и/или стентирование) и повторный инфаркта миокарда и инсульт (ишемический или геморрагический) на постгоспитальном этапе; анализирована также частота смерти от других причин и общая смертность в течение года.

При этом отмечено, что в первый период исследования у пациентов молодого и среднего возраста, перенесших ОКС, через 12 месяцев после выписки из стационара, пациентов с НССС было 27 (15,2%); наиболее часто имело место нефатальный ИМ (13/7,3%) и экстренно проведенное ЧКВ (9/5,1%); реже наблюдалась сердечно-сосудистая смерть (5/2,8%). Частота смерти от других причин (4/2,3%) и общей смертности (9/5,1%) были невысокими, и значимого различия между сравниваемыми группами не было.

Как факторы, способствующие развитию НССС у пациентов с ОКС, с учётом их взаимосвязи выделены: гиперхолестеринемия, коэффициент атерогенности, снижение ЛПВП, увеличение ТИМ, нестабильность атеросклеротических бляшек, ДДЛЖ, выраженность ХСН, дисциркуляторной энцефалопатии, синдромов тревоги, депрессии и когнитивной недостаточности. Но при оценке сочетанного влияния этих факторов на течение ОКС, *методом множественной регрессии*, выделены следующие *предикторы* НССС ($R=0,99$; $p<0,001$): увеличение толщины интима-медиа сонной артерии; снижение скорости трансмитрального потока (Е/А); степень риска летальности и повторного ИМ; выраженность депрессии и тревоги. На важность результатов исследования по уточнению роли факторов, имеющих прогностическую значимость в отношении течения ОКС указывают и другие авторы [85, с. 55-58].

Во второй период исследования часть постгоспитального наблюдения проводилось в период начала пандемии COVID-19 у пациентов молодого и среднего возраста, перенесших ОКС, через 12 месяцев после выписки из стационара развитие НССС отмечено всего у 45 (28,5%) пациентов, перенесших ОКС. Установлено, что наиболее часто имело место сердечно-сосудистая смерть - 17 (10,8), экстренно проведенное ЧКВ - у 16 (10,1%), нефатальный ИМ наблюдался у 12 (7,6%) и реже - смерть от других причин - 2 (1,27%); частота и общей смертности - 19 (12%), что было чаще, чем в первый период ($p<0,05$) Таким образом, общая частота НССС и сердечно-

сосудистая смерть и общая смертность во втором периоде исследования наблюдались чаще, чем в первом.

Установленная взаимосвязь НССС с возрастом, ИМТ, гемодинамическими показателями, частотой КВЗ, сдвигами липидного спектра атерогенного характера, выраженностью нейropsychических синдромов, перенесенный COVID-19 и приёмом мелатонина - имеют схожую направленность с результатами других исследований, проведенных параллельно в период пандемии COVID-19 [74., с. 176-180; 278, с. 361-383].

При этом, как предикторы НССС выделены следующие факторы ($R=0,92$; $p<0,001$): осложнения на стационарном этапе ($t=6,02$; $\beta=0,495$; $p<0,0001$); возраст ($t=3,38$; $\beta=0,216$; $p<0,001$); ТИМ ($t=2,65$; $\beta=0,410$; $p<0,01$); риск летальности и повторного ИМ ($t=2,52$; $\beta=0,221$; $p<0,01$).

Обобщая и оценивая сравнительно данные госпитального этапов первого и второго периодов исследования можно выделить следующее: а) несмотря на сравнительно частое использование инвазивных лечебно-диагностических вмешательств и более полный охват пациентов консервативной терапией, установлен значимый рост частоты ОКСб ST (до 79,2%) - медленно, тяжело протекающего и связанного с атеросклеротическим процессом варианта ОКС; б) значимое учащение психосоматических заболеваний (АГ, ИБС, ХСН и ОНМК) у пациентов с ОКС сопровождается учащением гиперхолестеринемии, ДДЛЖ и увеличением ТИМ сонных артерий и нестабильностью атеросклеротических бляшек; в) второй период исследования, можно характеризовать ростом как значимо выраженных синдромов тревоги и депрессии, так и когнитивной недостаточности; г) установлено значимое повышение риска летальности и рецидива ИМ у пациентов с ОКС, во второй период исследования.

Период пандемии COVID-19. Влияние фактора пандемии на основные характеристики течения ОКС по результатам БИТ приёмного отделения.
При сравнительном анализе основных характеристик течения ОКС по данным БИТ на допандемическом (n=410) и пандемическом (n=188) этапах второго

периода исследования отмечено: значимое уменьшение общего количества (более чем в 2 раза) поступающих в БИТ пациентов молодого и среднего возраста с ОКС на фоне пандемии COVID-19; средний возраст пациентов с ОКС в период пандемии был старше; в период пандемии ОКС был исключён у меньшей части (6,8%) пациентов, поступивших в приёмное отделение с вероятностью ИМ, чем на допандемическом (16,5%; $p<0,0001$).

Как на допандемическом этапе, так и при пандемии с ОКС сравнительно чаще поступали пациенты среднего возраста ($p<0,0001$), мужского пола ($p<0,0001$) и с ИМТ 25 и более кг/м^2 ($p<0,0001$); ОКСб ST был наиболее частым вариантом ОКС в сравниваемые этапы ($p>0,05$). Учащение ассоциированных с ОКС заболеваний в период пандемии было значимым ($p<0,0001$), кроме того, отмечено значимое учащение сахарного диабета 2 типа ($p<0,05$). Ранние осложнения ОКС, в том числе, сердечно-сосудистая смерть при пандемии наблюдались чаще (18,9%), чем на допандемическом (9,9; $p<0,05$).

Инвазивные лечебно-диагностические вмешательства чаще были проведены на допандемическом этапе (25,4%) и значимо реже (16%; $p<0,05$) при пандемии. Например, у пациентов с ИМ инвазивные лечебно-диагностические вмешательства были проведены на допандемическом этапе у 59% пациентов, а на пандемическом этапе – всего в 22,0% случаях ($p<0,0001$); снтиагрегантная и антикоагулянтная терапия проводились чаще на этапе пандемии ($p<0,05$).

Оценка влияния «фактора пандемии» COVID-19 на особенности течения ОКС по данным стационарного наблюдения. Проведена сравнительная оценка результатов изучения особенностей течения ОКС у пациентов МСВ, госпитализированных кардиологические отделения в двух этапах второго периода: а) на допандемическом этапе ($n=161$); б) на пандемическом этапе ($n=60$).

Сравнительная оценка результатов этих этапов показало, что в период пандемии среди госпитализированных пациентов имело место значимое учащение ряда ассоциированных с ОКС заболеваний и факторов риска: ИБС ($p<0,05$) и перенесенные ОНМК ($p<0,001$) в анамнезе, ХСН 3 ФК ($p<0,05$), ожирения ($p<0,05$), нарушение липидного спектра (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, снижение липопротеидов высокой плотности, повышение коэффициента атерогенности; $p<0,0001$). В пандемическом отрезке второго периода снижение средних значений Е/А и увеличение ТИМ значимое, чем таковые в допандемическом отрезке (этапе) и имеет тесную взаимосвязь с гиперхолестеринемией, коэффициентом атерогенности и снижением ЛПВП.

В период пандемии второго периода категория риска летальности и повторного ИМ была значимо выше у пациентов молодого возраста ($p<0,0001$) и с ИМТ 25 и более кг/м^2 ($p<0,0001$). Учащение осложнённого течения ОКС с летальным исходом (в том числе на фоне ОНМК; $p<0,05$) чаще наблюдалось у пациентов молодого и среднего возраста на этапе пандемии (43,3%; летальность 8,3%), чем на допандемическом (28,6%; летальность 1,9%; $p<0,01$).

Установлено повышение средних значений синдрома тревоги ($16,5\pm5,7$ баллов; $p<0,01$), депрессии ($20,0\pm7,6$ баллов; $p<0,001$) и снижение когнитивной функции - когнитивный дефицит ($22,8\pm3,6$ баллов; $p<0,001$) значимы у пациентов, госпитализированных с ОКС *во время пандемии* второго периода исследования, особенно среди пациентов среднего возраста, мужчин и пациентов с повышенным ИМТ (избыточной массой тела или ожирением).

Таким образом, среди госпитализированных с ОКС пациентов МСВ, в период пандемии отмечено значимое учащение ряда ассоциированных с ОКС заболеваний и факторов риска, в том числе, ДДЛЖ, ХСН, ОНМК, повышение ТИМ брахиоцефальных артерий, взаимосвязанное с нарушениями липидного спектра атерогенной направленности и с отдалёнными НССС. Риск

летальности и развития повторного ИМ в период пандемии был значимо выше в подгруппах пациентов молодого возраста, у мужчин. Тревожно-депрессивные синдромы и когнитивный дефицит более выражены у пациентов, госпитализированных с ОКС во время пандемии второго периода исследования;

При анализе НССС установлено, что частота НССС превалировала у пациентов с ОКС в период пандемии ($p < 0,001$); при сравнении с группой пациентов допандемического этапа с ОКС, на фоне пандемии учащение сердечно-сосудистой смерти ($p < 0,05$), смерти от других причин ($p < 0,05$) и общая смертность ($p < 0,01$) было значимым. Учащение осложнённого течения ОКС с развитием кардио-церебральных тяжёлых осложнений с летальным исходом в период пандемии, при сравнении с допандемическим этапом, можно рассматривать как негативное влияние в целом «фактора пандемии» на течение ОКС у пациентов молодого и среднего возраста.

Используя полученные результаты исследования, был составлен лечебно-тактический алгоритм ведения пациентов молодого и среднего возраста с острым коронарным синдромом. Алгоритм включает три взаимосвязанных этапа: 1) *Этап блока интенсивной терапии (БИТ)* — комплексная оценка клинического статуса, электрокардиографических признаков ОКС, выделение пациентов групп риска, определение категории риска ОКС и принятие решения о необходимости, возможности и способе реперфузии, маршрутизация пациента, а также своевременное начало патогенетической терапии и мониторинг ранних осложнений.

2). *Госпитальный этап* – диагностика органного поражения и факторов риска, оценка нейропсихического статуса, расширенная лабораторная диагностика с определением маркёров нестабильности атеросклеротических бляшек (коронароангиографических, ультразвуковых, клинических и лабораторных), выбор оптимальной стратегии двойной антитромботической терапии (ДАТТ) с применением шкал оценки ишемических осложнений и риска кровотечений.

3). *Постгоспитальный этап* – организация диспансерного наблюдения, выявление пациентов с повышенным риском прогрессирования атеросклероза и отнесение их к группе высокого риска, оценка нестабильности атеросклеротических бляшек для прогнозирования повторных ишемических событий и определения интенсивности терапии, индивидуализация лечебных мероприятий, а также реализация принципов кардиометаболической и психоэмоциональной поддержки.

Анализ результатов изучения течения ОКС у пациентов молодого и среднего возраста с учётом факторов, влияющих в период пандемии COVID-19 (перенесенный COVID-19 и профилактический приём мелатонина). У пациентов с перенесенной COVID-19, отмечено: учащение тяжёлой степени АГ, ИБС по анамнезу ($p < 0,05$), ХСН ($p < 0,01$), ИМТ более 25 кг/м², гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии ($p < 0,0001$); более выраженные субклинические проявления дисфункции миокарда (Е/А; $p > 0,05$) и сосудов (ТИМ; $p < 0,0001$), что наряду с учащением гиперхолестеринемии и её взаимосвязи с ТИМ ($r=0,6559$; $p < 0,05$), указывает на атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий. У пациентов с перенесенной COVID-19 чаще наблюдался ОКСп ST (25%; $p > 0,05$); при анализе заключительных диагнозов у пациентов с перенесенной COVID-19 установлено учащение ОКСп ST (18%; $p < 0,01$) и общего количество ИМ (45%; $p < 0,01$). Частота синдромов тревоги ($p < 0,01$), депрессии ($p < 0,0001$) и когнитивной недостаточности ($p < 0,01$) у пациентов ОКС перенесших COVID-19 значительно превышают таковые, чем у не болевших ($p < 0,01$). Выраженность этих нейropsychических синдромов по средним значениям выше ($p < 0,0001$) в группе пациентов перенесших COVID-19 и их взаимосвязь с тяжестью течения COVID-19 и ассоциированными с ОКС КВЗ - умеренная и значимая. На значимое влияние перенесенного COVID-19 и тревожно-депрессивных расстройств на течение ОКС указывают результаты и других исследований периода пандемии [227, с. 1464 -1476; 300, с. 434 -441].

В постгоспитальном этапе (через 12 месяцев) у пациентов с ОКС, переболевших COVID-19, частота отдалённых НССС значительно выше, чем в группе пациентов, не переболевших COVID-19: частота отдалённых НССС составили 50% и 18,2%, – соответственно в группах переболевших и не переболевших COVID-19 пациентов ($p < 0,0001$).

Пациентов с перенесенной COVID-19 было значительно меньше в группе пациентов, получающих мелатонин (22,9% и 65,5% - соответственно с приёмом МТ и без МТ; $p < 0,0001$), а степень тяжести – самой низкой ($0,248 \pm 0,476$ и $1,59 \pm 1,272$ - соответственно с МТ и без МТ; $p < 0,0001$). Несмотря на сопоставимость частоты ряда КВЗ, у пациентов с ОКС, получающих МТ наблюдались значимо низкие значения ТИМ сонной артерии ($p < 0,01$), категорим риска летальности и рецидива ИМ ($p < 0,0001$).

С приёмом МТ взаимосвязаны синдромы, как тревоги ($r = -0,2138$; $p < 0,05$), так и депрессии ($r = -0,2958$; $p < 0,05$) у пациентов общей группы с ОКС. Взаимосвязь общей частоты когнитивной недостаточности и приёма МТ - слабая, но значимая ($r = 0,1457$; $p < 0,05$). У пациентов МСВ с ОКС, получающих МТ, среднее значение синдромов тревоги ($p < 0,001$) и депрессии ($p < 0,0001$) значимо ниже, а значение ментального статуса выше ($p < 0,01$), чем в группе пациентов, не получающих данный препарат. Исследованиями ряда авторов свидетельствует, что мелатонин кроме улучшения качества сна, оказывает транквилизирующее влияние и параллельно корригирует циркадианные ритмы [15, с. 18 -22; 16, с. 44 -48; 105, с. 70-81].

В группе пациентов с ОКС, получающих с профилактической целью препарат мелатонин, развитие отдалённых НССС наблюдалось реже, чем в группе пациентов, не получающих мелатонин: соответственно 16,2% и 47,4%, - в группах получающих с профилактической целью препарат мелатонин и не получающих этот препарат пациентов ($p < 0,0001$). Такой результат можно объяснить как плеiotропными эффектами мелатонина (купирует болевой синдром, ингибирует агрегацию тромбоцитов, сокращает зону ИМ, уменьшает частоту желудочковых нарушений ритма, снижает артериальное давление и

летальность) [15, с. 18-22; 16, с. 44-48] , так и его мощным антиоксидантным и не прямой противовирусной активностью (путём подавления активации ядерного фактора каппа-В) [50, с. 285-87; 203, с. 323; 322, с. 176-181; 252, с. 68-78].

Таким образом, несмотря на установленное на догоспитальном этапе данные о сравнительно частом, в течение последних лет, использовании современных, инвазивных лечебно-диагностических вмешательств, полный охват пациентов с ОКС обрабатываемых в ЛПУ консервативной терапией, - уровень риска летальности и развития рецидива ИМ у пациентов молодого и среднего возраста, во второй период исследования имеет значимо высокие значения, чем в первый период.

Сравнительный анализ полученных результатов показывает, что повышение частоты ранних осложнений ОКС (жизнеугрожающие аритмии, кардиогенный шок, сердечная недостаточность с отёком лёгких, клиническая смерть) во второй период исследования, сравнительно с таковыми первого периода; рост доли молодых пациентов с ранними осложнениями ($p < 0,0001$), - в целом, свидетельствует о росте влияния факторов кардиоваскулярного риска в большей степени, на молодых. Как фактор, повышающий риск прогрессирующего течения ассоциированных с ОКС кардиоваскулярных заболеваний (в том числе, цереброваскулярных нарушений), и ухудшающий прогноз у пациентов молодого и среднего возраста можно выделить сочетанное течение субклинических проявлений поражения сердца (диастолическая дисфункция левого желудочка - снижение трансмитрального кровотока - E/A) и сосудов (увеличение ТИМ сонных артерий), - сопровождаемые гиперлипидемией (повышением уровней холестерина и коэффициента атерогенности).

Важно, что установленные предикторы сердечно-сосудистых событий на отдалённом этапе (через год) способствуют планированию первостепенных задач при ведении пациентов с коронарными событиями или перенесенным ОКС.

Характерно, что «сочетание ИМТ >25 кг/м², мужского пола и возраста < 60 лет у пациентов с ОКС оказывают наиболее неблагоприятное влияние на течение заболевания и требуют проведения своевременных превентивных вмешательств. При этом как приоритетные можно считать профилактику прогрессирующего течения атеросклеротического поражения сосудов (аорты), то есть предупреждение увеличения ТИМ БЦА, выделенного при анализе методом множественной регрессии - как самый важный предиктор отдалённых НССС, и тяжести течения АГ, ИБС, ОНМК и ряда других КВЗ [105, с. 70-81].

Многоэтапное исследование пациентов с ОКС с оценкой риска летальности и неблагоприятных сердечнососудистых событий позволили выделить группу высокого риска по развитию повторного ИМ и летального исхода, а также отдалённых НССС. Для включения в группу риска, наиболее частыми факторами считается молодой и средний возраст, мужской пол, избыточная масса тела или ожирение у пациентов ОКС.

При анализе полученных результатов установлена, что «в период пандемии COVID-19 отчётливо проявилась значимая, потенцирующая взаимосвязь тревожно-депрессивных синдромов, с одной стороны - с выраженностью когнитивного дефицита, а с другой - с частотой и выраженностью ассоциированных с ОКС кардиоваскулярных заболеваний. Отмечено, что такая ситуация указывает на целесообразность проведения у пациентов группы риска тестирования для своевременного выявления синдромов тревоги, депрессии и проявлений когнитивного дефицита как в период пандемии COVID-19 (или при эпидемиях), так и после него» [226, с. 1464-1476].

Важные эффекты приёма мелатонина установлены у пациентов с ОКС, например, более низкий риск летальности и сравнительно низкая частота COVID-19 в группе пациентов получающих мелатонин. Отмечено, что в случаях заражения пациентов принимающих МТ, течения COVID-19 была значимо чаще - низкой степени. Положительная динамика на фоне приёма МТ отмечена и в отношении синдромов тревоги и депрессии; когнитивный

дефицит был сравнительно низкий. В целом, эти эффекты МТ указывают на целесообразность его приёма как хронобиотика, обладающего плеiotропными эффектами, в конечном счёте смягчающих эффекты межклеточного взаимодействия на фоне воспалительных и ишемических состояний» [358, с. 8623].

ВЫВОДЫ

1. При сравнении характеристик течения ОКС у пациентов молодого и среднего возраста на этапе БИТ в I периоде и на допандемическом этапе II периода установлены положительные изменения в организации медицинской помощи, включавшие улучшение диспансеризации (45,1%; $p<0,01$), маршрутизации пациентов (72%; $p<0,001$), более активное применение двойной антитромбоцитарной терапии и тенденцию к расширению инвазивных вмешательств до 25,4% ($p=0,09$), а также снижение доли пациентов высокой категории риска (до 9,3%; $p<0,0001$) и с поздним обращением (до 1,7%; $p<0,05$). Одновременно выявлена трансформация клинического профиля пациентов, характеризующаяся «омоложением» контингента ($53,2\pm5,1$ и $48,1\pm8,4$ года; $p<0,0001$), учащением избыточной массы тела, сахарного диабета, ранних осложнений ОКС (до 9,5%; $p<0,05$) и снижением доли пациентов, у которых ОКС был исключён ($p<0,001$), что отражает усиление кардиометаболической нагрузки и необходимость совершенствования преемственной профилактической стратегии у пациентов МСВ.

2. Нарастание признаков субклинического атеросклероза выявлено при сравнении госпитального этапа I периода с допандемическим этапом II периода: увеличение ТИМ ($1,045\pm0,129 \rightarrow 1,071\pm0,147$ мм; $p<0,05$), учащение нестабильности атеросклеротических бляшек ($22,5 \rightarrow 32,9\%$; $p<0,05$), диастолической дисфункции ЛЖ ($74,2 \rightarrow 86,3\%$; $p<0,01$) и нейропсихических нарушений лёгкой или умеренной степени. При сопоставлении с допандемическим этапом II периода (2019–2020 гг.) установлено возрастание

частоты НССС с 15,2 до 28,5% (ОШ=2,23; $p<0,01$). Снижение когнитивных функций и повышение выраженности тревожно-депрессивных расстройств были значимо связаны с НССС; при этом их связь с признаками сосудистого ремоделирования (ТИМ) была более тесной ($r=-0,32$ и $r=0,52$ соответственно; $p<0,01$).

3. Пандемия COVID-19 выступила дополнительным неблагоприятным фактором, модифицирующим течение ОКС у пациентов молодого и среднего возраста. На этапе БИТ установлены выраженные клинические и организационные изменения, включавшие снижение числа госпитализаций более чем в 2 раза, изменение структуры ОКС, учащение поздних обращений (1,7% → 7,4%) и ранних осложнений (9,9% → 18,9%; $p<0,05$), ассоциированных с мужским полом (64,9%; $p<0,0001$), избыточной массой тела (65,4%; $p<0,0001$) и повышенной степенью коморбидности ($1,77\pm0,69 \rightarrow 2,51\pm0,56$; $p<0,0001$). На стационарном этапе возросла доля ОКС с подъёмом ST, усилилась выраженность тревожно-депрессивных расстройств и когнитивного дефицита, ассоциированных с признаками сосудистого ремоделирования и неблагоприятным прогнозом. Частота отдалённых НССС в пандемический период достигла 54,5% (ОШ=3,01; $p<0,001$), что отражает усиление ранее сформированных сосудисто-метаболических и нейропсихических нарушений.

4. При сравнительном анализе постгоспитального течения ОКС у пациентов с COVID-19 в анамнезе и без него установлено, что перенесённый COVID-19 ассоциировался с более неблагоприятным клинικο-метаболическим и сосудистым профилем, включавшим более частое выявление избыточной массы тела, гиперхолестеринемии, а также нарастание ТИМ. При COVID-19 в анамнезе чаще регистрировались отдалённые НССС (50,0% против 18,2%; ОШ=4,50; $p<0,0001$), преимущественно за счёт повторной реваскуляризации (ОШ=8,63; $p<0,0001$) и сердечно-сосудистой смертности (ОШ=3,31; $p<0,01$), что указывает на его неблагоприятное прогностическое значение при ОКС.

На фоне профилактического приёма мелатонина наблюдался более благоприятный клинико-прогностический профиль пациентов с ОКС, характеризовавшийся более высокими показателями когнитивных функций по шкале МоСА ($25,7 \pm 2,6$ против $24,6 \pm 2,4$ балла; $p < 0,01$) и меньшей выраженностью тревоги и депрессии ($p < 0,0001$). Кроме того, приём МТ сопровождался меньшей частотой отдалённых НССС (ОШ=0,21; $p < 0,0001$), главным образом за счёт снижения частоты нефатального ИМ (ОШ=0,32; $p < 0,01$) и повторной реваскуляризации (ОШ=0,13; $p < 0,001$). С учётом нерандомизированного характера исследования полученные данные дают основание рассматривать МТ как потенциальный компонент постгоспитальной поддержки пациентов с ОКС.

5. Сравнение I периода исследования с допандемическим и пандемическим этапами II периода показало последовательную трансформацию клинико-гемодинамического, сосудисто-метаболического и нейропсихического профиля пациентов МСВ с ОКС. Уже на допандемическом этапе II периода, отражавшем влияние временного фактора, отмечались накопление метаболических факторов риска, признаки структурно-функциональных изменений сердца и сосудов и нейропсихических нарушений. В период пандемии COVID-19 эти неблагоприятные тенденции усилились, что сопровождалось увеличением частоты отдалённых НССС с 15,2% в I периоде до 28,5% на допандемическом и 54,5% на пандемическом этапах II периода.

Несмотря на повышение шансов отдалённых НССС при наличии ряда показателей, по данным множественного регрессионного анализа независимую прогностическую значимость сохранили следующие факторы: в I периоде — сахарный диабет и коэффициент атерогенности; у пациентов допандемического этапа II периода, постгоспитальное наблюдение за которыми частично совпало с периодом пандемии, — увеличение ТИМ, нестабильность атеросклеротических бляшек и тяжесть перенесённого COVID-19 ($n=49$); на постгоспитальном пандемическом этапе — осложнённое

течение ОКС в стационаре, высокий риск летальности, возраст, тяжесть COVID-19, депрессия, увеличение ТИМ и нестабильность атеросклеротических бляшек.

6. Сравнительный анализ стратегии ведения пациентов МСВ с ОКС выявил разные клинико-организационные ограничения в зависимости от периода исследования. В I периоде они были связаны с невысоким охватом диспансерным наблюдением и ограниченным использованием ДАТТ, КАГ/ЧКВ и современных методов оценки сосудистого и кардиального ремоделирования. На допандемическом этапе II периода, несмотря на улучшение маршрутизации, выявляемости ОКС и доступности инвазивной тактики, на первый план вышло утяжеление клинико-метаболического, сосудистого и нейropsychического профиля пациентов. В период пандемии COVID-19 ведущими ограничениями стали позднее обращение, снижение доступности инвазивных вмешательств, рост ранних осложнений и отдалённых НССС, что обосновывает необходимость дифференцированной стратегии ведения пациентов МСВ с ОКС с учётом организационных возможностей каждого периода и изменяющегося профиля риска.

7. Полученные данные обосновывают необходимость оптимизации ведения пациентов МСВ с ОКС на основе раннего выделения группы высокого риска отдалённых НССС с учётом прогностических факторов, установленных в разные периоды исследования. Практическая реализация данного подхода предполагает применение доступного и информативного инструмента контроля приверженности терапии, этапную оценку ишемического риска и риска кровотечений при назначении ДАТТ, раннюю диагностику начальных когнитивных нарушений и фиксацию ключевых клинико-инструментальных и нейropsychических данных в стандартизированном индивидуальном документе — «паспорте пациента, перенёсшего ОКС» — для обеспечения преемственности наблюдения.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Рекомендуется комплексная поэтапная стратификация риска у пациентов молодого и среднего возраста с ОКС на всех этапах оказания медицинской помощи — от БИТ и стационара до пролонгированного постгоспитального наблюдения. Помимо стандартной оценки ишемического риска и риска кровотечений, целесообразно учитывать структурно-функциональные изменения сердца и сосудов, метаболические нарушения и нейропсихический статус. Такой подход позволяет выявлять пациентов с высоким риском отдалённых НССС даже при технически успешной реваскуляризации (приложения 1 и 5).

2. Расширение применения КАГ и ЧКВ целесообразно сочетать с оценкой системного атеросклероза, характеристик атеросклеротических бляшек и морфофункционального состояния сердца и сосудов, поскольку техническая успешность вмешательства не исключает риска повторных ишемических событий и неблагоприятного отдалённого прогноза.

3. Пациентов с сочетанием увеличения ТИМ БЦА, нестабильных атеросклеротических бляшек, ДДЛЖ, сахарного диабета, избыточной массы тела и нейропсихических нарушений следует относить к группе усиленного диспансерного наблюдения с регулярной коррекцией метаболических сдвигов, контролем приверженности терапии, в том числе двойной антитромбоцитарной терапии, и мониторингом когнитивного статуса (приложение 2).

4. Выявление когнитивных нарушений может рассматриваться как дополнительный маркер цереброваскулярного вовлечения и прогрессирующего сосудистого ремоделирования. Для своевременной диагностики начальных когнитивных нарушений у пациентов молодого и среднего возраста с ОКС рекомендуется использование разработанной скрининговой методики, включающей оценку кратковременной памяти с помощью теста «10 слов» А. Р. Лурия и теста рисования часов (приложение 3).

5. Для повышения эффективности терапии и вторичной профилактики, особенно при длительной двойной антитромбоцитарной терапии, рекомендуется использовать предложенную шкалу оценки приверженности с дополнительным учётом факторов, отражающих реальные барьеры к соблюдению врачебных рекомендаций: уровня доверия пациента к лечащему врачу, влияния негативных мнений окружающих о назначенной терапии, а также материальных ограничений, затрудняющих приобретение лекарственных препаратов. Учёт указанных психосоциальных и социально-экономических факторов способствует более точной оценке приверженности и своевременной коррекции лечебно-профилактических мероприятий (приложение 4).

6. Учитывая ассоциацию приёма мелатонина с меньшей выраженностью нейропсихических нарушений и более благоприятными клинико-прогностическими характеристиками постгоспитального периода, рекомендуется рассмотреть целесообразность его применения у пациентов молодого и среднего возраста с ОКС при наличии признаков нарушения нейропсихологической адаптации и циркадной регуляции.

7. В целях обеспечения преемственности наблюдения за пациентами молодого и среднего возраста, перенёсшими ОКС, целесообразно формирование индивидуального «паспорта пациента, перенёсшего ОКС», содержащего ключевые клинико-инструментальные и нейропсихические данные и доступного для ознакомления медицинским работникам на различных этапах оказания медицинской помощи.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Абдуллозода Дж. А. Особенности течения и медико-социальные аспекты новой коронавирусной инфекции в Республике Таджикистан [Текст] / Дж. А. Абдуллозода и др. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 85-92. – DOI: [https:// doi.org/10.33029/ 2305-3496-2022-11-1-85-92](https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-1-85-92).
2. Абидова Д. Э. Особенности течения острого коронарного синдрома/ острого инфаркта миокарда у женщин в одном из районов г. Ташкента (фрагмент регистра ОКС/ ОИМ) [Текст] / Д. Э. Абидова и др. // Евразийский кардиологический журнал. – 2017. – № 1. – С. 10-14.
3. Аверков О. В. Низкомолекулярные гепарины в новых рекомендациях по ведению больных острым коронарным синдромом без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ [Текст] / О. В. Аверков // Клиническая фармакология и терапия. – 2008. – Т. 17, № 1. – С. 36-40.
4. Агеев Ф. Т. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике особенности контингента, диагностики и лечения [Текст] / Ф. Т. Агеев, М. О. Даниелян, В. Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. – 2004. – № 5. – С. 4-7.
5. Агеев Ф.Т. Жара и сердечно-сосудистая система /Ф.Т. Агеев, М.Д. Смирнова// Практика, 2015. –С.184.
6. Аляви А.Л. Статины при остром коронарном синдроме / А.Л. Аляви, С.Р. Кенжаев, Д.А. Алимов и др. // Евразийский кардиологический журнал. - 2018. - №1. - С. 60-64.
7. Анализ показателей госпитализации пациентов с инфарктом миокарда в региональный сосудистый центр во время пандемии COVID-19 [Текст] / Н. А. Корягина и др. // Российский национальный конгресс кардиологов: сборник тезисов. – Москва, 2021. – С. 560.
8. Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации [Текст] / комитет экспертов

- Всероссийского научного общества кардиологов и Национального общества по атеротромбозу // Приложение. – 2009. – Т. 8, № 6. – с 20 .
9. Антонова, С. В. Нутритивный статус и качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] / Антонова С. В. – Ульяновск, 2007. – с 22 .
 10. Ардашова, Н. Ю. Значимость тревожно-депрессивных расстройств для годового и долгосрочного прогноза при инфаркте миокарда в зависимости от наличия сахарного диабета типа 2 [Текст] / Н. Ю. Ардашова и др. // CardioСоматика. – 2013. – Т. 4, № 3. – С. 28-34. – DOI: [https:// doi.org/ 10.26442/ CS45009](https://doi.org/10.26442/CS45009).
 11. Арипов, М. А. Ишемическое ремоделирование левого желудочка: методологические аспекты, вопросы диагностики и лечения [Текст] / М. А. Арипов и др.; под ред. Л. А. Бокерия и др.– Москва, 2002.
 12. Арипов, М. А. Сравнительные результаты реваскуляризации миокарда у больных ИБС со стволовым и множественным поражением коронарного русла. Обзор литературы [Текст] / М. А. Арипов, М. И. Мадиева, А. Ю. Гончаров // Наука и Здоровоохранение. – 2022. – Т. 24, № 3. – С. 127-140. – DOI: 10.34689/ SH.2022.24.3.016.
 13. Аронов, Д. М. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца [Текст] / Д. М. Аронов, В. П. Лупанов. – Москва : Триада-Х, 2009. – с 248 .
 14. Аронов, Д. М. Статины снижают смертность и улучшают течение атеросклеротических заболеваний [Текст] / Д. М. Аронов // Consilium medicum. – 2001. – Т. 3, № 10. – С. 456-463.
 15. Арушанян, Э. Б. Противовоспалительные возможности мелатонина [Текст] / Э. Б. Арушанян и др. // Клиническая медицина. – 2013. – № 7. – С. 18-22.
 16. Арушанян, Э. Б. Обезболивающие свойства эпифизарного мелатонина [Текст] / Э. Б. Арушанян // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75, № 8. – С. 44-48.

17. Багаутдинова, Е. Р. Картирование поверхности сердца в диагностике острого коронарного синдрома [Текст] / Е. Р. Багаутдинова, Н. Ш. Загидуллин, Ш. З. Загидуллин // Бюллетень РАМН и АВО. – 2008. – № 3. – С. 17.
18. Бакшеев, В. И. Мелатонин в системе нейрогуморальной регуляции у человека. Часть I [Текст] / В.И. Бакшеев, Н.М. Коломоец // Клиническая медицина. – 2011. – № 1. – С. 4-10.
19. Бакшеев В.И., Коломоец Н.М. Мелатонин: место в системе нейрогуморальной регуляции у человека. Часть 2 [Текст] / В.И. Бакшеев, Н.М. Коломоец //Клиническая медицина. 2011; 89(2): 8-13.
20. Балашкевич, Н. А. Сравнительная оценка функционального состояния почек у лиц, перенесших острый коронарный синдром [Текст] / Н. А. Балашкевич и др. // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 3. – С. 48-53.
21. Беленков, Ю. Н. Сердечно-сосудистый континуум [Текст] / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. – 2002. – № 1. – С. 7-12.
22. Белоусов, А. В. Острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST: Совместные рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) и Российского кардиологического общества (РКО) : адаптированный перевод версии ESC 2015 года [Текст] / А. В. Белоусов и др.– Москва : Российское кардиологическое общество, 2016. – с 60 – URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/rko_oks_2016.pdf.
23. Беялов, Ф. И. Нестабильная стенокардия и коморбидность [Текст] / Ф. И. Беялов, Л. Е. Мальцева, Р. Н. Ягудина // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 6. – С. 70-71.
24. Беялов, Ф. И. Связь нестабильной стенокардии с тревогой и депрессией [Текст] / Ф. И. Беялов, Л. Е. Мальцева, Р. Н. Ягудина // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – Т. 3, вып. 2. – С. 35-36.

25. Беялов, Ф. И. Диагностика и лечение психических расстройств у соматических больных [Текст] / Ф. И. Беялов. – Иркутск : РИО ИГИУВа, 2009. – С. 209-213.
26. Бова, А. А. Стабильная стенокардия [Текст] / А. А. Бова. – Минск : Асобны, 2007. –с 24 .
27. Бойцов, С. А. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе [Текст] / С. А. Бойцов и др. // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 3. – С. 53-59. – DOI: 10.18087/cardio.2019.3.10242.
28. Бойцов, С. Л. Динамика сердечно-сосудистой смертности среди мужчин и женщин в субъектах Российской Федерации (2002-2011 гг.) [Текст] / С. Л. Бойцов, И. В. Самородская // Кардиология. – 2014. – Т. 54, № 4. – С. 4-9.
29. Бокарев, И. Н. Острый коронарный синдром и его лечение [Текст] / И. Н. Бокарев // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8, № 5. – С. 72-81.
30. Бокерия, Л. А. Современные подходы к хирургическому лечению ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом [Текст] / Л. А. Бокерия и др. // Вестник Российской Академии Медицинских Наук. – 2012. – Т. 67, № 1. – С. 20-26. – DOI: 10.15690/ Vramn.V67i1.105.
31. Будневский, А. В. Мелатонин и инфаркт миокарда: роль в диагностике и лечении [Текст] / А. В. Будневский // Клиническая медицина. – 2018. – Т. 96, № 4. – С. 293-297. – URL: [https:// doi.org/ 10.18821/ 0023-2149-2018-96-4-293-297](https://doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-4-293-297).
32. Бурбелло, А. Т. Омега-3 ПНЖК. 15-летний опыт клинического применения при различных патологических состояниях [Текст] / А. Т. Бурбелло и др. // Клиническая фармакология и терапия. – 2009. – Т. 6. – С. 135-137.
33. Вознесенская, Т. Г. Причины неэффективности лечения ожирения и способы ее преодоления [Текст] / Т. Г. Вознесенская // Проблемы

- Эндокринологии. – 2006. – Т. 52, № 6. – С. 51-54. – URL: [https:// doi.org/ 10.14341/ probl200652651-54](https://doi.org/10.14341/probl200652651-54).
34. Вознесенская, Т. Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция [Текст] / Т. Г. Вознесенская // Фарматека. – 2009. – Т. 12, № 186. – С. 91-94.
35. Всемирная организация здравоохранения. Доклад о состоянии здравоохранения в мире. – Нью-Йорк, 2001. – URL: [https:// apps.who.int/ iris/ handle/ 10665/ 89126](https://apps.who.int/iris/handle/10665/89126) (дата обращения: 01.09.2019).
36. Всероссийское научное общество кардиологов. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъёма сегмента ST на ЭКГ. – 2-й пересмотр. – Москва, 2006.
37. Голощапов-Аксенов, Р. С. Прогнозирование и диагностика острого коронарного синдрома по информативным параметрам [Текст] / Р. С. Голощапов-Аксенов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т. 63, № 5. – С. 287-289. – DOI: [http:// dx.doi.org/ 10.18821/ 0869-2084- 2018-63-5-287-289](http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-5-287-289).
38. Грацианский, Н. А. Нестабильная стенокардия – острый коронарный синдром. Некоторые новые факты о патогенезе и их значении для лечения [Текст] / Н. А. Грацианский // Кардиология. – 1996. – № 5. – С. 4-9.
39. Гусев, Е. И. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях [Текст] / Е. И. Гусев и др. – Москва : МЕДпресс-информ, 2013. – с 160 .
40. Данилов, Д. С. Антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина: 40-летняя история [Текст] / Д. С. Данилов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 66-74. – URL: [https:// doi.org/ 10.14412/ 2074-2711-2015-1-66-74](https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-66-74).
41. Дедов, И. И. Ожирение [Текст] / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко. – Москва, 2004. – С. 8, 44-73, 234-266.

42. Демографический ежегодник России – 2015. – URL: [http:// www.gks.ru/bgd/regl/ B15_16/ Main.htm](http://www.gks.ru/bgd/regl/B15_16/Main.htm).
43. Джаиани, Н. А. Современные аспекты применения статинов при остром инфаркте миокарда [Текст] / Н. А. Джаиани и др. // Сердце. – 2007. – Т. 2, № 34. – С. 85-88.
44. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации [Текст] / комитет экспертов ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т. 6, № 8 (Приложение). – С. 3-66.
45. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСпST). – 2019. – с 158 .
46. Евразийское общество кардиологов. Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъёма сегмента ST [Текст] / Евразийское общество кардиологов // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 3. – С. 9-63. – URL: [https://doi.org/ 10.15829/ 1560-4071-2016-3-9-63](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-9-63).
47. Евстифеева, С. Е. Ассоциируется ли уровень тревоги и депрессии в популяции со смертностью населения? По данным исследования ЭССЕ-РФ [Текст] / С. Е. Евстифеева и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 252-261. – DOI: 10.15829/ 1728-8800-2021-3009.
48. Жахина Г., Ахмедуллин Р., Аббай А. и др. Изучение смертности и инвалидности от сердечно-сосудистых заболеваний в Центральной Азии: анализ на основе данных исследования Global Burden of Disease и прогноз до 2050 года [Текст] / Г. Жахина, Р. Ахмедуллин, А. Аббай и др. *Epidemiology and Health Data Insights*. 2026. Т. 2, № 4. Ст. ehdi044. DOI: 10.63946/ehdi/18794.

49. Жукова, Ю. В. Современные представления об остром коронарном синдроме [Текст] / Ю. В. Жукова, Ю. П. Никитин, В. И. Масычева // Бюллетень СО РАМН. – 2008. – № 1 (129). – С. 87-91.
50. Заславская, Р. М. Эффективность мелатонина при ишемической болезни сердца [Текст] / Р. М. Заславская // Клиническая медицина. – 2022. – Т. 100, № 6. – С. 285-287. – URL: [https:// doi.org/ 10.30629/ 0023-2149-2022-100-6-285-287](https://doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-6-285-287).
51. Ибатов, А. Д. Влияние тревожных расстройств на течение ишемической болезни сердца [Текст] / А. Д. Ибатов // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15, № 20. – С. 1443-1446.
52. Кабыш, С. С. Состояние когнитивных функций у пациентов в остром периоде коронавирусной инфекции (эпидемиологические волны 2020–2022 гг.) [Текст] / С. С. Кабыш // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 12. – С. 55-59.
53. Камышникова, Л. А. Факторы риска и диагностические маркеры острого коронарного синдрома при хронической болезни почек [Текст] / Л. А. Камышникова и др. // Клиници, с. – 2023. – Т. 17, № 1. – С. 21-27. – URL: [https:// doi.org/ 10.17650/ 1818-8338-2023-17-1-K675](https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-1-K675).
54. Канаева Т.В., Кароли Н.А. Прогностическая роль биомаркера ST2 в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2024. Т. 12, № 42, 16-23. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-42-16-23
55. Кардиология. Национальное руководство [Текст] / под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С 1232
56. Кардиология : руководство для врачей : в 2 т. [Текст] / под ред. Н. Б. Перепеча, С. И. Рябова. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2008. – Т. 1.
57. Каширина, Е. П. Эффективность различных методов лечения ожирения на этапах снижения и поддержания массы тела [Текст] / Е. П. Каширина

// III Сибирский съезд эндокринологов : материалы съезда. – Красноярск, 2009. – С. 133-135.

58. Кашталап, В. В. Влияние пандемии COVID-19 на когнитивные и психоэмоциональные нарушения у пациентов с острым коронарным синдромом [Текст] / В. В. Кашталап и др. // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 4. – С. 45-52. – DOI: 10.21688/ 1681-3472-2022-4-45-52.
59. Клестер, Е. Б. Частота распространения сопутствующей патологии и оценка ее влияния на развитие осложнений и исходы при аортокоронарном шунтировании у больных ишемической болезнью сердца, гендерный аспект [Текст] / Е. Б. Клестер и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 32-37.
60. Кобалава, Ж. Д. Клинико-лабораторные ассоциации биохимических факторов риска с коагулогическими показателями у больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом [Текст] / Ж. Д. Кобалава и др. // Атеротромбоз – проблема современности : сборник материалов Международной научной конференции. – Москва, 1999. – С. 53-55.
61. Константинова, Е. В. Сравнительная оценка признаков нестабильности атеросклеротических бляшек в сонных артериях у пациентов с ОКС старческого возраста по данным дуплексного сканирования и компьютерной томографической ангиографии [Текст] / Е. В. Константинова и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 9. – С. 3275. – URL: [https:// doi.org/ 10.15829/ 1728-8800-2022-3275](https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3275).
62. Константинова, Е. В. Депрессивные расстройства и качество жизни у пациентов с острым коронарным синдромом в реальной клинической практике [Текст] / Е. В. Константинова и др. // Клиници, с. – 2022. – Т.

- 16, № 1. – С. 29-39. – URL: [https:// doi.org/ 10.17650/ 1818-8338-2022-16-1-K654](https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-1-K654).
63. Котов, А. М. Антидепрессанты в кардиологии [Текст] / А. М. Котов, А. Д. Стоцкий, Д. Б. Колесников // Клиническая медицина. – 2012. – № 10. – С. 11-16.
64. Кочетов, А. Г. Влияние стрептокиназы на биохимические показатели и свертывающую систему у больных острым инфарктом миокарда [Текст] / А. Г. Кочетов // Клиническая фармакология и терапия. – 1999. – № 3. – С. 39-41.
65. Кочетов, А. Г. Стратификация лабораторных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений в постинфарктном периоде : автореф. дис. ... д-ра мед. наук [Текст] / Кочетов А. Г. – Москва, 2009. – с 50 .
66. Крючков, Д. В. Отдаленная выживаемость после инфаркта миокарда [Текст] / Д. В. Крючков, Г. В. Артамонова // Кардиология. – 2016. – № 6. – С. 32-35.
67. Крючкова, И. В. Анализ частота встречаемости некоторых признаков метаболического синдрома [Текст] / И. В. Крючкова и др. // I национальный конгресс терапевтов : материалы. – Москва, 2006. – С. 115.
68. Куимов, А. Д. Коррекция когнитивных нарушений у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [Текст] / А. Д. Куимов и др. // Consilium medicum. – 2012. – № 2. – С. 49-51.
69. Латфуллин, И. А. Применение антикоагулянтов при остром коронарном синдроме [Текст] / И. А. Латфуллин и др. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2009. – № 3. – С. 71-75.
70. Леонов, С. А. Сборник статистических материалов по болезням системы кровообращения [Текст] / С. А. Леонов и др. – Москва : ФГБУ Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ, 2017. – С. 1-295. – URL: [http:// mednet.ru/ images/ stories/ files/ CMT/ kardioilogiya_2017.pdf](http://mednet.ru/images/stories/files/CMT/kardioilogiya_2017.pdf) (дата обращения: 17.07.2019).

71. Лечение острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Российские рекомендации [Текст] / комитет экспертов ВНОК // Приложение. – 2006. – Т. 8, № 5. – с 32 .
72. Линчак, Р. М. Роль клопидогрела в лечении и профилактике острого коронарного синдрома и повторных атеротромботических событий [Текст] / Р. М. Линчак и др. // Кардиология. – 2010. – Т. 50, № 3. – С. 91-96.
73. Логачева, И. В. Динамика основных параметров холтеровского мониторирования электрокардиограммы у больных инфарктом миокарда с желудочковыми нарушениями ритма сердца [Текст] / И. В. Логачева, Н. Г. Баранцева // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, № 2. – С. 176-180.
74. Луковцева, З. В. Пандемия COVID-19 как социальный стрессор: факторы психолого-психиатрического риска (по материалам зарубежных исследований) [Текст] / З. В. Луковцева // Социальная психология и общество. – 2020. – Т. 11, № 4. – С. 13-25. – DOI: [https://doi.org/ 10.17759/sps.2020110402](https://doi.org/10.17759/sps.2020110402).
75. Люсов, В. А. Инфаркт миокарда [Текст] / В. А. Люсов, Н. А. Волов, И. Г. Гордеев. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 240 с.
76. Мазур, Н. А. Клиническая фармакология нитратов и их эффективность [Текст] / Н. А. Мазур // Кардиология. – 2006. – Т. 46, № 8. – С. 55-62.
77. Мальцева, А. Н. Ассоциация кальциевого индекса и миокардиального кровотока при необструктивном атеросклеротическом поражении коронарных артерий [Текст] / А. Н. Мальцева и др. // Вестник РАМН. – 2023. – Т. 78, № 2. – С. 85-95. – URL: [https:// doi.org/ 10.15690/vramn3513](https://doi.org/10.15690/vramn3513).
78. Мальцева, О. В. Прогностическая мощность различных моделей в определении уровня коронарного риска у больных с острым коронарным синдромом без стойких подъёмов сегмента ST [Текст] / О. В. Мальцева и др. // Кардиология. – 2012. – № 4. – С. 4-9.

79. Мареев, В. Ю. Основные достижения в области понимания, диагностики и лечения ХСН в 2003 г. (часть 1) [Текст] / В. Ю. Мареев // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 25-31.
80. Марков, Х. М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия [Текст] / Х. М. Марков // Кардиология. – 2005. – № 12. – С. 62-71.
81. Медведев, В. Э. Применение вальдоксана (агомелатин) в комбинированной терапии умеренно выраженных и тяжелых депрессий непсихотического уровня [Текст] / В. Э. Медведев // Журнал Неврологии и психиатрии. – 2012. – Т. 112, № 5. – С. 37-40.
82. Меньшиков, В. В. Лабораторные исследования возле пациента [Текст] / В. В. Меньшиков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. – Т. 4. – С. 23-24.
83. Миронков, Б. Л. Оценка функционального состояния и эффективности реваскуляризации миокарда у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца : автореф. дис. ... д-ра мед. наук [Текст] / Миронков Б. Л. – Москва, 2000.
84. Михайлова, З. Д. Возможности и перспективы применения мелатонина при ишемической болезни сердца (обзор литературы) [Текст] / З. Д. Михайлова и др. // Архивъ внутренней медицины. – 2014. – № 1 (15). – С. 55-58.
85. Михайлова, З. Д. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST: возможности прогнозирования течения на постгоспитальном (6 и 12 мес) этапе [Текст] / З. Д. Михайлова и др. // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, № 3. – С. 205-211. – DOI: 10.18821/ 0023-2149-2016-94-3-205-210.
86. Мовчан, Е. В. Анализ возникновения АВ блокад при острых инфарктах миокарда [Текст] / Е. В. Мовчан и др. // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2007. – № 2. – С. 177.

87. Нагиев Ю.К., Шахмарова Г.Ш., Ибрагимов Ф.Н. Результаты чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым коронарным синдромом после перенесенного COVID-19 // Кардиология. 2025;(8):53-62. doi.org/10.18087/cardio.2025.8.n2875
88. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 6 (Приложение 2).
89. Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных с острым инфарктом с подъемом сегмента ST // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т. 6, № 8 (Приложение 1).
90. Нестеров, А. П. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST: отдаленный прогноз : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 [Текст] / Нестеров А. П. – Москва, 2009. – С 25
91. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: профессиональные аспекты сохранения здоровья и безопасности медицинских работников : методические рекомендации [Текст] / под ред. И. В. Бухтиярова, Ю. Ю. Горблянского. – Москва : АМТ ; ФГБНУ «НИИ МТ», 2021. –С 132 – ISBN 987-5-6042929-7-6.
92. Нозиров, Дж. Х. Ишемическая болезнь сердца и факторы ее риска в Таджикистане [Текст] / Дж. Х. Нозиров.- Душанбе-2020 г. –«Истиклол».- 160 с.
93. Новикова, Т. Н. Фибрилляция предсердий и острый коронарный синдром: рациональный выбор антитромботической терапии [Текст] / Т. Н. Новикова, О. А. // Лечебное дело. – 2024. – № 3. – С. 143-153. – DOI: 10.24412/ 2071-5315-2024-13183.
94. Оганов, Р. Г. Метаболический синдром: путь от научной концепции до клинического диагноза [Текст] / Р. Г. Оганов и др. // Врач. – 2007. – № 3. – С. 3-7.
95. Одинаев Ш.Ф. Аспиринрезистентность: клиническое значение при остром коронарном синдроме / Ш.Ф. Одинаев, А.И. Табаров, М.Э.

- Раджабзода // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. -№2. -2018. -С. 33-36.
96. Окшина, Е. Ю. Больные с сочетанием перенесенных инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения в клинической практике: демографические и клинико-анамнестические характеристики, медикаментозное лечение и исходы (данные амбулаторных и госпитального регистров РЕГИОН) [Текст] / Е. Ю. Окшина и др. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 5. – С. 656-662. – DOI: 10.20996/ 1819-6446-2019-15-5-656-662.
97. Острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Рекомендации рабочей группы Европейского кардиологического Общества (ЕКО). – Москва, 2001. – С 28 .
98. Оценка цитокинового профиля у пациентов с различными вариантами острого коронарного синдрома и хроническими формами ишемической болезни сердца [Текст] / М. А. Гордеева и др. // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 27-33.
99. Павлова, О. С. Клинико-функциональные особенности течения артериальной гипертензии при различных типах ремоделирования левого желудочка : автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] / Павлова О. С. – Минск, 2005.
100. Павлюкова, Е. Н. Сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса левого желудочка: роль диастолического стресс-теста в алгоритмах диагностики [Текст] / Е. Н. Павлюкова, Д. А. Кужель // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 41-47. – URL: [https:// doi.org/ 10.15829/ 1560-4071-2021-4147](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4147).
101. Панченко, Е. П. Возможности современной антитромботической терапии у больных, перенесших острый коронарный синдром [Текст] / Е. П. Панченко // Сердце. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 24-29.

102. Парфенов, В. А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства [Текст] / В. А. Парфенов. – Москва : ИМА-ПРЕСС, 2017. –С 128.
103. Парфенов, В. А. Когнитивные расстройства [Текст] / В. А. Парфенов, В. В. Захаров, И. С. Преображенская. – Москва : ООО «Группа ремедиум», 2014. –С 187.
104. Перепеч, Н. Б. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот – дополнительная возможность улучшения прогноза больных ишемической болезнью сердца [Текст] / Н. Б. Перепеч // Сердце. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 64-68.
105. Перепеч, Н. Б. Острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, лечение, реабилитация (часть 1) [Текст] / Н. Б. Перепеч // КардиоСоматика. – 2016. – Т. 7, № 1. – С. 70-81.
106. Погосова, Г. В. Депрессия – фактор риска развития ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти: 10 лет научного поиска [Текст] / Г. В. Погосова // Кардиология. – 2012. – Т. 52, № 12. – С. 4-11.
107. Погосова, Г. В. Мониторинг вторичной профилактики ишемической болезни сердца в России и странах Европы: результаты международного многоцентрового исследования EUROASPIRE III [Текст] / Г. В. Погосова и др. // Кардиология. – 2011. – № 1. – С. 34-40.
108. Погосова, Н. В. Анализ ключевых показателей вторичной профилактики у пациентов с ишемической болезнью сердца в России и Европе по результатам российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE V [Текст] / Н. В. Погосова и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 2739. – URL: [https:// doi.org/ 10.15829/ 1728-8800-2020-2739](https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2739).
109. Пономаренко И.В. Клинико-гемодинамические характеристики пациентов с острым коронарным синдромом молодого возраста [Текст] / И.В. Пономаренко, И.А. Сукманова // Комплексные проблемы сердечно-

- сосудистых заболеваний. 2018; 7 (1): 14-20. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-14-20.
110. Попонина, Т. М. Современные подходы к профилактике тромботических осложнений у больных острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST [Текст] / Т. М. Попонина и др. // Болезни сердца и сосудов. – 2010. – № 4. – С. 4-9.
111. Преображенский, Д. В. Антиатерогенные эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с позиций медицины, основанной на доказательствах. Ч. I [Текст] / Д. В. Преображенский и др. // Кардиология. – 2006. – Т. 3. – С. 57-63.
112. Прогностическое значение блокады левой ножки пучка Гиса у пациентов с острым коронарным синдромом [Текст] / А. С. Лотина и др. // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 7. – С. 35-39.
113. Протыко, Н. Н. Тревожные и депрессивные расстройства у кардиологических пациентов [Текст] / Н. Н. Протыко и др. // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2024. – Т. 8, № 1. – С. 2193-2200. – URL: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2024.8.1.2193>.
114. Раджабов, М. Э. Оценка эффективности применения дезагрегантной терапии после коронарного стентирования [Текст] / М. Э. Раджабов и др. // Вестник Авиценны. – 2014. – № 4. – С. 78-81.
115. Раджабзода, М. Э. Клинико-функциональная характеристика больных с повторным инфарктом миокарда [Текст] / М. Э. Раджабзода, Г. С. Касирова, И. Х. Имомзода, Г. Дж. Азимов // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. – 2024. – № 3. – С. 109-116.
116. Разина, А. О. Ожирение: современный взгляд на проблему [Текст] / А. О. Разина и др. // Ожирение и метаболизм. – 2016. – Т. 13, № 1. – С. 3-8. – DOI: 10.14341/OMET201613-8.
117. Рахимов, Дж. Дж. Частота ишемической болезни сердца на фоне резистентной артериальной гипертензии у пациентов молодого и

- среднего возрастов [Текст] / Дж. Дж. Рахимов, Р. М. Гулова, Д. У. Косимова // Вестник Авиценны. – 2022. – № 3. – С. 317-323.
118. Рекомендации ВНОК по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ // Кардиология. – 2004. – № 4. – С. 9-15.
119. Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 3757. – URL: [https:// doi.org/ 10.15829/ 1560-4071-2020-2-3757](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-2-3757).
120. Рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST // European Heart Journal. – 2011. – Vol. 32. – С. 2999-3054.
121. Ройтберг, Г. Е. Влияние инсулинорезистентности на формирование и прогрессирование компонентов метаболического синдрома (итоги пятилетнего исследования) [Текст] / Г. Е. Ройтберг, Ж. В. Дорош, О. О. Шархун // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 2. – С. 132-138.
122. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца [Текст] / под ред. Е. И. Чазова, В. В. Кухарчука, С. А. Бойцова. – Москва : Медиа-Медика, 2007. – С 736.
123. Рябов, В. В. Портрет пациента с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST в реальной клинической практике [Текст] / В. В. Рябов, А. Э. Гомбожапова, С. В. Демьянов // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 4071. – URL: [https:// doi.org/ 10.15829/ 1560-4071-2021-4071](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4071).
124. Салтанов, А. И. Оценка питательного статуса в анестезиологии и интенсивной терапии [Текст] / А. И. Салтанов, О. А. Обухова, Э. Г. Кадырова // Вестник интенсивной терапии. – 1996. – № 4. – С. 42-48.
125. Скворцова, В. И. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по

- совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации [Текст] / В. И. Скворцова и др. // Профилактическая Медицина. – 2018. – Т. 21, № 1. – С. 4-10. – DOI: 10.17116/ profmed20182114-10.
126. Скопец, И. С. Оценка отдаленных последствий острого коронарного синдрома в реальной клинической практике: результаты пятилетнего наблюдения [Текст] / И. С. Скопец и др. // CardioСоматика. – 2018. – Т. 9, № 2. – С. 17-23. – DOI: 10.26442/ 2221-7185_2018.2.17-23.
127. Смулевич, А. Б. Психокardiология [Текст] / А. Б. Смулевич и др. – Москва : МИА, 2005. – С. 784.
128. Соколов, Ю. Н. Инвазивная кардиология и коронарная болезнь [Текст] / Ю. Н. Соколов и др. – Киев : Морион, 2002. – С. 357.
129. Сулимов, В. А. Современные подходы к антитромбоцитарной терапии острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST [Текст] / В. А. Сулимов, А. О. Коробков, А. Е. Удовиченко // Сердце. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 90-96.
130. Суслина, З. А. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Основы профилактики [Текст] / З. А. Суслина и др. – Москва : МЕДпресс-информ, 2009. – 352 с.
131. Табаров, А. И. Аспиринрезистентность: клиническое значение при остром коронарном синдроме [Текст] / А. И. Табаров и др. // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2018. – № 2. – С. 33-36.
132. Табаров, А. И. Госпитальная летальность от ИБС, острого инфаркта миокарда в Республике Таджикистан [Текст] / А. И. Табаров и др. // Наука и инновация. – 2021. – № 4. – С. 56-64.
133. Табаров, А. И. Липидный обмен и свертывающая система крови у больных с острым инфарктом миокарда и метаболическим синдромом [Текст] / А. И. Табаров и др. // Вестник академии медицинских наук Таджикистана. – 2017. – № 1 (21). – С. 92-95.

134. Табаров, А. И. Показатели внутрисердечной гемодинамики в оценке сократительной способности миокарда [Текст] / А. И. Табаров и др. // Здравоохранение Таджикистана. – 2018. – № 3. – С. 20-27.
135. Табаров, А. И. Частота и структура осложнений у больных ишемической болезнью сердца, острым инфарктом миокарда [Текст] / А. И. Табаров // Наука и инновация. – 2021. – № 3. – С. 67-74.
136. Танана, О. С. Современные лабораторные маркеры диагностики повреждения миокарда и оценки прогноза при остром коронарном синдроме [Текст] / О. С. Танана и др. // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 17-25.
137. Терещенко, С. Н. Прогноз эффективности тромболитической терапии у больных инфарктом миокарда на основании оценки биохимических и коагулологических показателей [Текст] / С. Н. Терещенко и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. – № 8. – С. 32.
138. Терещенко, С. Н. Применение эсмола у больных инфарктом миокарда, осложненным острой сердечной недостаточностью [Текст] / С. Н. Терещенко и др. // Кардиология. – 2005. – № 6. – С. 19-22.
139. Терещенко, С. Н. Тромбозы и тромбоэмболии при хронической сердечной недостаточности [Текст] / С. Н. Терещенко и др. – Москва : Анахарсис, 2004. – С 86
140. Толпыгина, С. Н. Гиполипидемическая терапия у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в 2004–2010 гг. По данным регистра прогноз ИБС [Текст] / С. Н. Толпыгина и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 2. – С. 153-158.
141. Третье универсальное определение инфаркта миокарда [Текст] / рабочая группа для формулировки универсального определения инфаркта миокарда // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 2 (100). – Приложение 1.
142. Ураков, К. З. Влияние депрессии и тревожных состояний на течение острого инфаркта миокарда у пациентов молодого возраста [Текст] / К.

- З. Ураков, Г. Б. Ходжиева, Х. Э. Рахмонов // Вестник Авиценны («Паёми Сино»). – Душанбе, 2010. – № 4. – С. 107-112.
143. Уроков, К. З. Основные предикторы и этионатогенетические особенности инфаркта миокарда у лиц молодого возраста : дис. ... канд. мед. наук [Текст] / Уроков К. З. – Душанбе, 2012.
144. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). – Вып. XI. – Москва : Эхо, 2010.
145. Филиппов, Е. В. Наличие клинически значимой тревоги и депрессии как новый фактор риска хронических неинфекционных заболеваний? [Текст] / Е. В. Филиппов, Е. В. Заикина, Н. Н. Никулина // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 28-37.
146. Хамидов, Н. Х. Вариабельность ритма сердца как один из факторов внезапной сердечной смерти [Текст] / Н. Х. Хамидов и др. // Здравоохранение Таджикистана. – 2013. – № 4. – С. 79-84.
147. Хамидов, Н. Х. Особенности течения острого коронарного синдрома в различных возрастных группах [Текст] / Н. Х. Хамидов, М. Э. Раджабов, К. З. Уроков // Вестник Авиценны. – 2017. – № 3. – С. 39-44.
148. Хамидов, Н. Х. Мелатонин в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы [Текст] / Н. Х. Хамидов и др. // Известия Академии наук Республики Таджикистан. – 2014. – № 1. – С. 94-96.
149. Хамидов, Н. Х. Когнитивные нарушения у больных артериальной гипертензией [Текст] / Н. Х. Хамидов, Н. М. Хурсанов, А. Н. Лолаев // Вестник Авиценны. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 321-327.
150. Чазов, Е. И. Депрессия как фактор развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / Е. И. Чазов // Сердечная недостаточность. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 6-8.
151. Чазова, И. Е. Основные результаты программы АПРЕЛЬ [Текст] / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка, Ю. Н. Беленков // Системные гипертензии. – 2005. – № 2. – С. 18-22.

152. Чернышева, Е. В. Нутриционный статус у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST [Текст] / Е. В. Чернышева // Модернизация здравоохранения и совершенствование охраны здоровья населения : материалы 41 научно-практической конференции. – Ульяновск, 2006. – С. 152-153.
153. Чашин, М. Г. Предикторы летального исхода в течение 6 месяцев после инфаркта миокарда без подъема сегмента ST у пациентов, перенесших COVID-19 [Текст] / М. Г. Чашин, А. Ю. Горшков, О. М. Драпкина // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25, № 4. – С. 47-54. – URL: [https:// doi.org/ 10.17116/ profmed20222504147](https://doi.org/10.17116/profmed20222504147).
154. Чуприна, С. Е. Когнитивные нарушения при сердечно-сосудистых заболеваниях и их коррекция [Текст] / С. Е. Чуприна и др. // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 2.1. – С. 60-63.
155. Шалаев, С. В. Госпитальное лечение острых коронарных синдромов без подъема сегмента ST [Текст] / С. В. Шалаев // Практикующий врач. – 2001. – № 20. – С. 61-64.
156. Шалаев, С. В. Низкомолекулярные гепарины в лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q [Текст] / С. В. Шалаев // Consilium medicum. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 148-150.
157. Шальнова, С. А. Уроки исследования ОСКАР – «Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005-2006 гг.» [Текст] / С. А. Шальнова и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 1. – С. 47-53.
158. Шальнова, С. А. Смертность населения 55 лет и старше и ее ассоциации с ишемической болезнью сердца, традиционными факторами риска и маркерами воспаления: результаты проспективного когортного исследования [Текст] / С. А. Шальнова и др. // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 6, № 134. – С. 15-19.
159. Шарипова, Х. Ё. Стратификация риска негативных исходов острого коронарного синдрома без подъёма ST на фоне нарушения нутритивного

- статуса [Текст] / Х. Ё. Шарипова // Здравоохранение Таджикистана. – 2013. – № 3 (318). – С. 73-80.
160. Шарипова, Х. Ё. Нейропсихологический профиль у пациентов с гипертонической энцефалопатией на фоне резистентной артериальной гипертензии [Текст] / Х. Ё. Шарипова, Ф. Н. Абдуллоев, Р. Г. Сохибов // Вестник Авиценны. – 2022. – № 4. – С. 442-451.
161. Шарипова, Х. Ё. Лечение хронической сердечной недостаточности у мужчин среднего возраста с депрессией [Текст] / Х. Ё. Шарипова, Х. С. Султонов // Вестник Авиценны. – 2019. – № 1. – С. 48-54.
162. Шарифзода, Х. С. Некоторые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / Х. С. Шарифзода // Здравоохранение Таджикистана. – 2019. – № 2. – С. 98-106.
163. Шахнович, П. Г. Диастолическая дисфункция миокарда: эхокардиографический феномен или вид сердечной недостаточности? [Текст] / П. Г. Шахнович и др. // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2015. – Т. 3, № 51. – С. 54-57.
164. Шишкова, В. Н. Когнитивные нарушения как универсальный клинический синдром в практике терапевта [Текст] / В. Н. Шишкова // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 11. – С. 128-134.
165. Шишкова, В. Н. Нейропротекция у пациентов с артериальной гипертензией: минимизация неблагоприятного прогноза [Текст] / В. Н. Шишкова // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 8. – С. 113-118.
166. Шишкова, В. Н. Профилактика деменции у пациентов с артериальной гипертензией [Текст] / В. Н. Шишкова // Трудный пациент. – 2014. – № 4. – С. 26-32.
167. Шляхто, Е. В. Национальные Рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти [Текст] / Е. В. Шляхто и др. // Архивъ внутренней медицины. – 2013. – № 4. – С. 5-15. – DOI: 10.20514/ 2226-6704-2013-0-4-5-15.

168. Шматова, Е. Н. Микроваскулярная стенокардия: патогенез, клиника, диагностика и принципы терапии [Текст] / Е. Н. Шматова и др. // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2020. – Т. 4, № 7. – С. 425-430. – DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-425-430.
169. Шукурова, С. М. Выбор современной стратегии лечения острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST [Текст] / С. М. Шукурова и др. // Здоровоохранение Таджикистана. – 2022. – № 3. – С. 119-127. – URL: <https://doi.org/10.52888/0514-2515-2022-354-3-119-127>.
170. Эрлих, А. Д. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара [Текст] / А. Д. Эрлих и др. // Кардиология. – 2009. – № 7-8. – С. 4-12.
171. Эрлих, А. Д. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара [Текст] / А. Д. Эрлих, Н. А. Грацианский // Кардиология. – 2016. – № 4. – С. 16-24.
172. Эрлих, А. Д. Как за последние несколько лет изменилось лечение пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в клинической практике (данные серии российских регистров «РЕКОРД») [Текст] / А. Д. Эрлих // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 7. – С. 23-31. – DOI: 10.18087/cardio.2018.7.10140.
173. Эрлих, А. Д. Обзор новых клинических руководств Европейского кардиологического общества 2017 г. по использованию двойной антитромбоцитарной терапии [Текст] / А. Д. Эрлих // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 12. – С. 8-11. – DOI: 10.26442/2075-1753_19.12.8-11.
174. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: рекомендации ВНОК. – 2011. – С 76.. – URL: www.kardioforum.ru.

175. Юркин, Е. П. Догоспитальная терапия острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST и профилактика осложнений : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 [Текст] / Юркин Е. П. – Кемерово, 2008. –С 23.
176. Явелов, И. С. Тенектеплаза в лечении острого коронарного синдрома: история изучения и особенности применения на практике [Текст] / И. С. Явелов // Трудный пациент. – 2014. – Т. 12, № 7. – С. 4-10.
177. Явелов, И. С. Двойная антитромбоцитарная терапия – проверенный временем эффективный способ лечения острого коронарного синдрома [Текст] / И. С. Явелов // Consilium Medicum. – 2012. – Т. 14, № 5. – С. 46-54.
178. Явелов, И. С. Антитромбины в лечении острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST: современное состояние проблемы [Текст] / И. С. Явелов // Consilium medicum. – 2000. – Т. 2, № 11. – С. 1-12.
179. Яхно, Н. Н. Когнитивные расстройства и кардионеврология [Текст] / Н. Н. Яхно // Труды I Национального конгресса «Кардионеврология». – 2008. – С. 17-18.
180. Яхно, Н. Н. Деменции : руководство для врачей [Текст] / Н. Н. Яхно и др.– Москва : МЕДпресс-информ, 2011. –С 272.
181. Abbot, J. A. Nondiagnostic electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction [Текст] / J. A. Abbot [et al.] // Am J Med. – 1973. – Vol. 55. – P. 68.
182. ACC/ AHA Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) // JA et al.CC. – 2000. – Vol. 36. – 323-338P. 970-1062.
183. Akbas, F. A critical review of the cannabinoid receptor as a drug target for obesity management [Текст] / F. Akbas [et al.] // Obes Rev. – 2009. – Vol. 10, No. 1. – P. 58-67.

184. Alosco, M. L. Cognitive function and treatment adherence in older adults with heart failure [Текст] / M. L. Alosco [et al.] // Psychosom Med. – 2012. – Vol. 74, No. 9. – P. 965-973. – DOI: 10.1097/ PSY.0b013e318272ef2a.
185. Anker, S. D. Cachexia in heart failure is bad for you [Текст] / S. D. Anker [et al.] // Eur Heart J. – 1998. – Vol. 19, No. 2. – P. 191-193.
186. Anker, S. D. Wasting as independent risk factor of survival in chronic heart failure [Текст] / S. D. Anker [et al.] // Lancet. – 1997. – Vol. 349, No. 9058. – P. 1050-1053.
187. Antman, E. M. The TIMI risk score for instable angina/ non-ST elevation myocardial infarction: a method for prognostication and therapeutic decision making [Текст] / E. M. Antman [et al.] // JAMA. – 2000. – Vol. 284. – P. 835-842.
188. Arden, M. A. Health psychology and the coronavirus (COVID-19) global pandemic: a call for research [Текст] / M. A. Arden, J. Chilcot // British Journal of Health Psychology. – 2020. – Vol. 25, No. 2. – P. 231-232. – DOI: 10.1111/ bjhp.12414.
189. Arnold, S. V. Psychosocial modulators of angina response to myocardial Ischemia [Текст] / S. V. Arnold [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol. 120, No. 2. – P. 126-133.
190. Assmann, G. The Prospective Cardiovascular Munster Study (PROCAM): prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/ or diabetes mellitus and the relationship to coronary artery disease [Текст] / G. Assmann [et al.] // Am Heart J. – 1998. – Vol. 1116. – P. 1713-1724.
191. Association of Interventional Cardiology Guidelines on the Acute Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: Focused Update on Regionalization and Reperfusion // Canadian Journal of Cardiology. – 2019. – Vol. 35. – P. 107-132.
192. Australian Institute of Health and Welfare (AIHW): Chronic diseases and associated risk factors in Australia, 2006. – Canberra, ACT, 2006.

193. Benjamin, E. J. Heart disease and stroke statistics – 2017 update: a report from the American Heart Association [Текст] / E. J. Benjamin [et al.] // Circulation. – 2017. – Vol. 135, No. 10. – P. e146-e603. – DOI: 10.1161/CIR.0000000000000485.
194. Bertrand, M. E. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology [Текст] / M. E. Bertrand [et al.] // Eur Heart J. – 2002. – Vol. 23. – P. 1809-1840.
195. Betriu, A. Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis [Текст] / A. Betriu [et al.] // Am J Cardiol. – 2005. – Vol. 95, No. 1. – P. 100-101.
196. Bhatt, D. L. REACH Registry Investigators [Текст] / D. L. Bhatt [et al.] // JAMA. – 2006. – Vol. 295, No. 2. – P. 180-189.
197. Birkhead, J. S. Improving care for patients with acute coronary syndromes: initial results from the National Audit of Myocardial Infarction Project (MINAP) [Текст] / J. S. Birkhead [et al.] // Heart. – 2004. – Vol. 90. – P. 1004-1009.
198. Bjorklund, E. Pre-hospital thrombolysis delivered by paramedics is associated with reduced time delay and mortality in ambulance-transported real-life patients with ST-elevation myocardial infarction [Текст] / E. Bjorklund [et al.] // Eur Heart J. – 2006. – Vol. 27, No. 10. – P. 1146-1152.
199. Blazing, M. A. The A-to-Z Trial: Methods and rationale for a single trial investigating combined use of low molecular weight heparin with the glycoprotein IIb/ IIIa inhibitor tirofiban and defining the efficacy of early aggressive simvastatin therapy [Текст] / M. A. Blazing [et al.] // Am Heart J. – 2001. – Vol. 142, No. 2. – P. 211-217.
200. Boersma, E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital

- fibrinolysis in acute myocardial infarction patients [Текст] / E. Boersma // Eur Heart J. – 2006. – Vol. 27, No. 7. – P. 779-788.
201. Boersma, E. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation: Results from an international trial of 9461 patients [Текст] / E. Boersma [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 2557-2567.
202. Boersma, E. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: Reappraisal of the golden hour [Текст] / E. Boersma [et al.] // Lancet. – 1996. – Vol. 348. – P. 771.
203. Boga, J. A. Beneficial actions of melatonin in the management of viral infections: a new use for this “molecular handyman”? [Текст] / J. A. Boga [et al.] // Rev. Med. Virol. – 2012. – Vol. 22. – P. 323-338. – DOI: 10.1002/rmv.1714.
204. Braunwald, E. ACC/ AHA guideline update for the management of patient with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management Patients With Unstable Angina) [Текст] / E. Braunwald [et al.]. – 2002. – URL: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/unstable.pdf>.
205. Brown, D. L. Clinical and biochemical results of the metalloproteinase inhibition with subantimicrobial doses of doxycycline to prevent acute coronary syndromes (MIDAS) pilot trial [Текст] / D. L. Brown [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2004. – Vol. 24, No. 4. – P. 733-738.
206. Cannon, C. P. Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction [Текст] / C. P. Cannon [et al.] // Heart disease. – Saunders company, 2005. – P. 1243-1279.
207. Cardinali, D. P. Inflammaging, Metabolic Syndrome and Melatonin: A call for treatment studies [Текст] / D. P. Cardinali [et al.] // Neuroendocrinology. – 2017. – Vol. 104. – P. 382-397. – URL: <https://doi.org/10.1159/000446543>.

208. Celano, C. M. Depression and cardiac disease: a review [Текст] / C. M. Celano, J. C. Huffman // *Cardiol Rev.* – 2011. – Vol. 27, No. 5. – P. 229-236.
209. Chauvet-Gelinier, J. C. Stress, anxiety and depression in heart disease patients: A major challenge for cardiac rehabilitation [Текст] / J. C. Chauvet-Gelinier, B. Bonin // *Ann Phys Rehabil Med.* – 2016. – Vol. 60, No. 1. – P. 6-12. – DOI: 10.1016/j.rehab.2016.09.002.
210. Clugston, G. A. Global nutrition problems and novel foods [Текст] / G. A. Clugston, T. E. Smith // *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition.* – 2002. – Vol. 11, suppl. 6. – P. 100-111.
211. Collet, J. P. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation (2020) [Текст] / J. P. Collet, H. Thiele, [et al.] // *Eur Heart J.* – 2021. – Vol. 42, No. 14. – P. 1289-1367.
212. CURRENT OASIS 7 Trial Results: A randomized comparison of a clopidogrel high loading and maintenance dose regimen versus standard dose and high versus low dose aspirin in 25,000 patients with acute coronary syndromes. – URL: [http:// www.escardio.org/ congresses/ esc-2009/ congress-reports/](http://www.escardio.org/congresses/esc-2009/congress-reports/) .
213. Cutlip, D. E. Clinical end points in coronary stent trials [Текст] / D. E. Cutlip [et al.] // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115, No. 17. – P. 2344-2351. – URL: [https:// doi.org/ 10.1161/ CIRCULATIONAHA.106.685313](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313).
214. Daly, C. A. Effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy [Текст] / C. A. Daly [et al.] // *Eur Heart J.* – 2005. – Vol. 26, No. 14. – P. 1369-1378.
215. Davydov, L. Coronary heart disease, *Helicobacter pylori*, dental disease, *Chlamydia pneumoniae*, and cytomegalovirus: meta-analyses of prospective studies [Текст] / L. Davydov [et al.] // *Exp. Opin. Invest. Drugs.* – 2000. – Vol. 9. – P. 2505-2517.

216. De Caterina, R. Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives [Текст] / R. De Caterina [et al.] // European Heart J. – 2007. – Vol. 28, No. 7. – P. 880-913.
217. De Gonzalez, A. B. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults [Текст] / A. B. De Gonzalez [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2010. – Vol. 363, No. 23. – P. 2211-2219. – DOI: 10.1056/NEJMoa1000367.
218. Dzau, V. The relevance of tissue ACE: manifestations in mechanistic and endpoint data [Текст] / V. Dzau [et al.] // Am J Cardiol. – 2001. – Vol. 88 (Suppl L). – P. 1-20.
219. Eagle, K. A. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry (GRACE) [Текст] / K. A. Eagle [et al.] // JAMA. – 2004. – Vol. 291. – P. 2727-2733.
220. Easthope, S. E. Clopidogrel. Potential in the prevention of cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes [Текст] / S. E. Easthope [et al.] // Am J of Cardiovascular Drugs. – 2001. – Vol. 1, No. 6. – P. 467-476.
221. Entezarjou, A. Culprit vessel: impact on short-term and long-term prognosis in patients with ST-elevation myocardial infarction [Текст] / A. Entezarjou [et al.] // Open Heart. – 2018. – Vol. 5, No. 2. – P. e000852. – DOI: 10.1136/openhrt-2018-000852.
222. Escher, R. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation [Текст] / R. Escher [et al.] // Thromb Res. – 2020. – Vol. 190. – P. 62. – URL: [https:// doi.org/ 10.1016/ j.thromres.2020.04.014](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.014).
223. EUROASPIRE II Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries: principal results from EUROASPIRE II // Eur Heart J. – 2001. – Vol. 22. – P. 554-572.
224. European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of

- Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [Текст] / P. Ponikowski [et al.] // Europ. Heart J. – 2016. – Vol. 37, No. 27. – P. 2129-2200.
225. European Society of Cardiology. Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice / G. De Backer [et al.] // Eur Heart J. 2003 Sep; 24(17):1601-10. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00347-6. PMID: 12964575.
 226. European Society of Cardiology. Guidelines for the management of acute coronary syndromes / R.A. Byrne [et al.] // European Heart Journal. – 2023. – Vol. 44, № 38. – P. 3720–3826. – doi: 10.1093/eurheartj/ehad191.
 227. Fofana, N. K. Fear and agony of the pandemic leading to stress and mental illness: An emerging crisis in the novel coronavirus (COVID-19) outbreak [Текст] / N. K. Fofana [et al.] // Psychiatry Research. – 2020. – Vol. 291. – DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113230.
 228. Fox, K. A. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE) [Текст] / K. A. Fox [et al.] // BMJ. – 2006. – Vol. 333. – P. 1091.
 229. Fox, K. A. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score [Текст] / K. A. Fox [et al.] // BMJ Open. – 2014. – Vol. 4. – P. e004425.
 230. Fuster, V. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1) [Текст] / V. Fuster [et al.] // N Engl J Med. – 1992. – Vol. 326, No. 4. – P. 242-250.
 231. Fuster, V. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2) [Текст] / V. Fuster [et al.] // N Engl J Med. – 1992. – Vol. 326, No. 5. – P. 310-318.

232. Gach, O. Acute coronary syndrome [Текст] / O. Gach [et al.] // Rev Med Liege. – 2018. – Vol. 73, No. 5-6. – P. 243-250.
233. Gershlick, A. H. REACT Trial Investigators. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction [Текст] / A. H. Gershlick [et al.] // N Engl J Med. – 2005. – Vol. 353, No. 26. – P. 2758-2768.
234. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990-2023. Текст] / M. Naghavi [et al.] // JACC. 2025 Dec, 86 (22) 2167–2243. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.08.015>
235. Gonzalez, F. From thrombin hypothesis to inflammation. Is it reality? [Текст] / F. Gonzalez [et al.] // Arch. Cardiol. Mex. – 2006. – Vol. 76, No. 2. – P. 233-238.
236. Goodman, S. G. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide [Текст] / S. G. Goodman [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 107, No. 2. – P. 238-244.
237. Granger, C. B. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events [Текст] / C. B. Granger [et al.] // Arch Intern Med. – 2003. – Vol. 163. – P. 2345-2353.
238. Grassi, G. Effects of Hypertension and Obesity on the Sympathetic Activation of Heart Failure Patients [Текст] / G. Grassi [et al.] // Hypertension. – 2003. – Vol. 42. – P. 873.
239. Guidelines (ESC) for acute coronary syndromes (ACS) // European Heart Journal. – 2023. – Vol. 44. – P. 3720-3832.
240. Hardeland R. Melatonin, Its Metabolites and Their Interference with Reactive Nitrogen Compounds. Molecules. 2021 Jul 5;26(13):4105. doi: 10.3390/molecules26134105.

241. Heart disease and stroke statistics – 2011 update: a report from the American Heart Association [Текст] / V. Roger [et al.] // Circulation. – 2011. – Vol. 123, No. 4. – P. 18-209.
242. Hess, C. N. Unplanned Inpatient and Observation Rehospitalizations After Acute Myocardial Infarction: Insights From the TRANSLATE-ACS Study [Текст] / C. N. Hess [et al.] // Circulation. – 2016. – Vol. 133, No. 5. – P. 493-501. – DOI: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.115.017001.
243. Hessen E (2025) Mild cognitive impairment and neuropsychological examination. Front. Psychol. 16:1662151. doi: 10.3389/fpsyg.2025.1662151
244. Henning, R. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction [Текст] / R. Henning [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 349. – P. 733-742.
245. Holmes, E. A. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science [Текст] / E. A. Holmes [et al.] // The Lancet Psychiatry. – 2020. – Vol. 7. – P. 547-560. – URL: [https:// doi.org/ 10.1016/ S2215-0366\(20\)30168-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30168-1).
246. Horan, L. G. The significance of the diagnostic Q-wave of myocardial infarction [Текст] / L. G. Horan [et al.] // Circulation. – 1971. – Vol. 43. – P. 428.
247. Huang P-Y, Wu J-Y, Liu T-H, Tsai Y-W, Chen P-T, Liao C-T and Toh HS (2023) The clinical efficacy of melatonin in the treatment of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials/ P-Y Huang [et al.] // Front. Med. 10:1171294. doi: 10.3389/fmed.2023.1171294
248. Iglesias, J. F. Biodegradable polymer sirolimus-eluting stents versus durable polymer everolimus-eluting stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (BIOSTEMI): a single-blind, prospective, randomised superiority trial [Текст] / J. F. Iglesias [et al.] // Lancet. – 2019. – Vol. 394, No. 10205. – P. 1243-1253. – DOI: 10.1016/ S0140-6736(19)31877-X.

249. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction // *Lancet*. – 1995. – Vol. 345, No. 8951. – P. 669-685.
250. Jaffe, A. Biomarkers in acute cardiac disease [Текст] / A. Jaffe [et al.] // *J Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 1-11.
251. Jefferson, A. L. Cardiovascular disease, cognitive decline and dementia [Текст] / A. L. Jefferson // *Vascular cognitive impairment in clinical practice* [Текст] / L. Wahlung, T. Erkinjuntti, S. Gauthier, editors. – Cambridge, UK : Cambridge University Press, 2009. – P. 166-177.
252. Johnson, L. A. Vascular depression and cognition in Mexican Americans [Текст] / L. A. Johnson [et al.] // *Dement Geriatr Cogn Disord*. – 2019. – Vol. 47, No. 1-2. – P. 68-78. – URL: [https:// dx.doi.org/ 10.1159/ 000494272](https://dx.doi.org/10.1159/000494272).
253. Junaid, H. Ebola hemorrhagic shock syndrome-on-a-chip [Текст] / H. Junaid [et al.] // *iScience*. – 2020. – Vol. 23. – P. 100765. – DOI: 10.1016/j.isci.2019.100765.
254. Kane, G. C. Progression of Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Risk of Heart Failure [Текст] / G. C. Kane [et al.] // *JAMA*. – 2011. – Vol. 306, No. 8. – P. 856-863.
255. Karlsen, H. R. Anxiety as a risk factor for cardiovascular disease independent of depression: A narrative review of current status and conflicting findings [Текст] / H. R. Karlsen [et al.] // *Health Psychol Open*. – 2021. – Vol. 8, No. 1. – P. 2055102920987462. – DOI: 10.1177/ 2055102920987462.
256. Kastrati, A. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients With Acute Myocardial Infarction (STOPAMI-2) Study. Myocardial salvage after coronary STenting plus abciximab versus fibrinolysis plus abciximab in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial [Текст] / A. Kastrati [et al.] // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359. – P. 920-925.

257. Keeley, E. C. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials [Текст] / E. C. Keeley [et al.] // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 13.
258. Keeley, E. C. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials [Текст] / E. C. Keeley [et al.] // Lancet. – 2006. – Vol. 367, No. 9510. – P. 579-588.
259. Kenchaiah, S. Obesity and the risk of heart failure [Текст] / S. Kenchaiah, J. C. Evans, D. Levy // The New England Journal of Medicine. – 2002. – Vol. 347. – P. 305-313.
260. Kim, E. S. Clinical progression and cytokine profiles of middle east respiratory syndrome coronavirus infection [Текст] / E. S. Kim [et al.] // J. Korean Med. Sci. – 2016. – Vol. 31, No. 11. – P. 1717-1725. – DOI: 10.3346/jkms.2016.31.11.1717.
261. King, S. B. Eight-year mortality in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST) [Текст] / S. B. King [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2000. – Vol. 35. – P. 1116-1121.
262. Klinicheskie rekomendatsii: Rekomendatsii ESC po diagnostike i lecheniyu khronicheskogo koronarnogo sindroma // Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. – 2020. – Vol. 25, No. 2. – P. 3757. – URL: [https:// doi.org/ 10.15829/ 1560-4071-2020-2-3757](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-2-3757).
263. Kones, R. Recent advances in the management of chronic stable angina [Текст] / R. Kones // Vasc. Health Risk Manag. – 2010. – Vol. 6. – P. 635-656.
264. Kushner, R. F. Body weight and mortality [Текст] / R. F. Kushner // Nutrition Review. – 1993. – Vol. 51. – P. 127-136.
265. Lai, J. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019 [Текст] / J. Lai [et al.] // JAMA Network Open. – 2020. – Vol. 3, No. 3. – P. e203976. – DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3976.

266. Lakka, H. M. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men [Текст] / H. M. Lakka, T. A. Lakka, J. Tuomilehto, J. T. Salonen // *European Heart Journal*. – 2002. – Vol. 23. – P. 706-713.
267. Landi, F. Body mass index and mortality among hospitalized patients [Текст] / F. Landi, G. Onder, G. Gambassi // *Archive of Internal Medicine*. – 2000. – Vol. 160. – P. 2641-2644.
268. Lawton, J. S. 2021 ACC/ AHA/ SCAI guideline for coronary artery revascularization: a report of the ACC/ AHA Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [Текст] / J. S. Lawton [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2022. – Vol. 79, No. 2. – P. 21-129. – DOI: 10.1016/j.jacc.2021.09.006.
269. Lee, H. S. Coronary angiography, cardiac function and early intervention in patients with suspected infarction and ST depression [Текст] / H. S. Lee [et al.] // *Heart*. – 1997. – Vol. 77 (suppl. I). – P. 49.
270. Lee, M. T. Neurobiology of Depression: Chronic Stress Alters the Glutamatergic System in the Brain-Focusing on AMPA Receptor [Текст] / M. T. Lee [et al.] // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10. – P. 1005.
271. Left Ventricular Diastolic Function and Long-Term Outcomes in Patients With Normal Exercise Echocardiographic Findings [Текст] / M. Gharacholou [et al.] // *Am. J. Cardiol*. – 2013. – Vol. 112, No. 2. – P. 200-207.
272. Lei, A. A. Chronic Stress-Associated Depressive Disorders: The Impact of HPA Axis Dysregulation and Neuroinflammation on the Hippocampus—A Mini Review [Текст] / A. A. Lei [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2025. – Vol. 26, No. 7. – P. 2940. – URL: [https:// doi.org/ 10.3390/ ijms26072940](https://doi.org/10.3390/ijms26072940).
273. Lev, E. I. Frequency, characteristics and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns [Текст] / E. I. Lev [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2003. – Vol. 91. – P. 224-227.
274. Li, Y. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study [Текст] / Y. Li [et al.] // *Stroke Vasc*

- Neurol. – 2020. – Vol. 5, No. 3. – P. 279-284. – URL: [https:// doi.org/10.1136/svn-2020-000431](https://doi.org/10.1136/svn-2020-000431).
275. Lichtman, J. H. Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research [Текст] / J. H. Lichtman [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 118, No. 17. – P. 1768-1775. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190769.
276. Lipschitz, D. A. Screening for nutritional status in the elderly [Текст] / D. A. Lipschitz // Primary Care. – 1994. – Vol. 21. – P. 55-67.
277. Liu, J. MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective [Текст] / J. Liu [et al.] // Annu. Rev. Pharm. Toxicol. – 2016. – Vol. 56. – P. 361-383.
278. Liu, N. Prevalence and predictors of PTSS during COVID-19 outbreak in China hardest-hit areas: gender differences matter [Текст] / N. Liu // Psychiatry Research. – 2020. – Vol. 287. – DOI: 10.1016/j.jap.2020.102070.
279. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease. Investigators // Lancet. – 1999. – Vol. 354, No. 9180. – P. 701-707.
280. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group // JAMA. – 2000. – Vol. 283, No. 15. – P. 1967-1975.
281. Makki, N. Acute coronary syndrome [Текст] / N. Makki [et al.] // Intensive Care Med. – 2015. – Vol. 30, No. 4. – P. 186-200. – DOI: 10.1177/0885066613503294.
282. Mandelzweig, L. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in

- Europe and the Mediterranean Basin in 2004 [Текст] / L. Mandelzweig [et al.] // European Heart J. – 2006. – Vol. 27, No. 19. – P. 2285-2293.
283. Marik, P. E. Stress hyperglycemia: an essential survival response! [Текст] / P. E. Marik, R. Bellomo // Crit Care Med. – 2013. – Vol. 41, No. 6. – P. 93-94. – DOI: 10.1097/ CCM.0b013e318283d124.
284. Mariotti, R. [et al.] // European Heart Journal Supplements. – 2004. – Vol. 6, suppl. F. – P. F87-F90.
285. Markus, R. P. Possible Role of Pineal and Extra-Pineal Melatonin in Surveillance, Immunity, and First-Line Defense [Текст] / R. P. Markus [et al.] // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 22, No. 22. – P. 12143.
286. Maron, D. J. Nonlipid primary and secondary prevention strategies for coronary heart disease [Текст] / D. J. Maron // Clin Cardiol. – 1996. – Vol. 19. – P. 419-423.
287. Maseri, A. A natural-history study of coronary disease [Текст] / A. Maseri [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364, No. 15. – P. 1469.
288. Mattu, H. S. Role of adipokines in cardiovascular disease [Текст] / H. S. Mattu [et al.] // J Endocrinol. – 2013. – Vol. 216. – P. T17-T36. – DOI: 10.1530/ JOE-12-0232.
289. McGee, D. L. Body mass index and mortality: a meta-analysis based on person-level data from twenty-six observational studies [Текст] / D. L. McGee // Annals of Epidemiology. – 2005. – Vol. 15. – P. 87-97.
290. McTigue, K. M. The Natural History of the Development of Obesity in a Cohort of Young U.S. Adults between 1981 and 1998 [Текст] / K. M. McTigue, J. M. Garrett, B. M. Popkin // Annals of Internal Medicine. – 2002. – Vol. 136, Iss. 12. – P. 857-864.
291. Mehla, S. R. Early versus delayed invasive intervention in with acute coronary syndromes [Текст] / S. R. Mehla [et al.] // N Engl J Med. – 2009. – Vol. 7. – P. 2165-2175.
292. Mehta, S. R. Design and rationale of Current-Oasis 7: a randomized, 2 x 2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin

- in patients with ST and non-ST-elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy [Текст] / S. R. Mehta [et al.] // Am. Heart J. – 2008. – Vol. 156, No. 6. – P. 1080-1088.
293. Mendis, S. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision [Текст] / S. Mendis [et al.] // Int J Epidemiol. – 2011. – Vol. 40. – P. 139-146.
 294. Middleton, M. H. Prevalence of malnutrition and 12-month incidence of mortality in two Sydney teaching hospitals [Текст] / M. H. Middleton [et al.] // The Internal Medicine Journal. – 2001. – Vol. 31. – P. 455-461.
 295. Miller, A. H. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target [Текст] / A. H. Miller, C. L. Raison // Nat Rev Immunol. – 2016. – Vol. 16, No. 1. – P. 22-34. – DOI: 10.1038/nri.2015.5.
 296. Mitter, S. S. A Test in Context: E/ A and E/ e' to Assess Diastolic Dysfunction and LV Filling Pressure [Текст] / S. S. Mitter, S. J. Shah, J. D. Thomas // J Am Coll Cardiol. – 2017. – Vol. 69, No. 11. – P. 1451-1464.
 297. Morrow, D. Cardiovascular risk prediction in patients with stable and unstable coronary heart disease [Текст] / D. Morrow // Circulation. – 2010. – Vol. 121. – P. 2681-2691.
 298. Montalescot, G. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease [Текст] / G. Montalescot [et al.] // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 2949-3003.
 299. Mozaffarian, D. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics - 2015 Update [Текст] / D. Mozaffarian [et al.] // Circulation. – 2015. – Vol. 131. – P. 434-441.
 300. Mukhtar, S. Mental health and psychosocial aspects of coronavirus outbreak in Pakistan: psychological intervention for public mental health crisis [Текст] / S. Mukhtar // Asian Journal of Psychiatry. – 2020. – Vol. 51. – DOI: 10.1016/J.AJP.2020.102069.

301. Naghavi, M. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [Текст] / M. Naghavi [et al.] // Lancet. – 2015. – Vol. 385. – P. 117-171.
302. Nagueh, S. F. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography [Текст] / S. F. Nagueh [et al.] // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2016. – Vol. 17, No. 12. – P. 1321-1360.
303. Nalbandian, A. Post-acute COVID-19 syndrome [Текст] / A. Nalbandian [et al.] // Nature Medicine. – 2021. – Vol. 27. – P. 601-615. – DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.
304. Nallamothu, B. K. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? [Текст] / B. K. Nallamothu [et al.] // Am J Cardiol. – 2003. – Vol. 92, No. 7. – P. 824-826.
305. National Institute for Health and Clinical Excellence. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical guideline 43: Obesity: The prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children. – London, 2006.
306. Ngeh, J. Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease [Текст] / J. Ngeh [et al.] // Fundam. Clin. Pharmacol. – 2001. – Vol. 15. – P. 85-93.
307. Olivetti, G. Apoptosis in the failing human heart [Текст] / G. Olivetti [et al.] // New Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336. – P. 1131-1141.
308. Ossola, P. Risk factors for incident depression in patients at first acute coronary syndrome [Текст] / P. Ossola [et al.] // Psychiatry Res. – 2015. – Vol. 228, No. 3. – P. 448-453. – URL: [https:// doi.org/ 10.1016/j.psychres.2015.05.063](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.05.063).
309. Outcomes of COVID-19-positive acute coronary syndrome patients: A multisource electronic healthcare records study from England [Текст] / M.

- Rashid [et al.] // J Intern Med. – 2021. – Vol. 290, No. 1. – P. 88-100. – DOI: 10.1111/ joim.13246.
310. Palmer, K. The potential long-term impact of the COVID-19 outbreak on patients with non-communicable diseases in Europe: Consequences for healthy ageing [Текст] / K. Palmer [et al.] // Aging Clin Exp Res. – 2020. – Vol. 32, No. 7. – P. 1189-1194. – URL: <https:// dx.doi.org/ 10.1007/ s40520-020-01601-4>.
 311. Pan, R., Fan, Q., Tao, R. (2023). Depression following Acute Coronary Syndrome: A review / R. Pan [et al.] // Reviews in Cardiovascular Medicine, 24(9), 247. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2409247>
 312. Pitt, B. Lipid levels after acute coronary syndromes [Текст] / B. Pitt [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51. – P. 1440-1445.
 313. Podsiadly, E. Detection of Chlamydia pneumoniae in patients with and without atherosclerosis [Текст] / E. Podsiadly [et al.] // Eur J. Clin. Microbiol Infect Dis. – 2005. – Vol. 24, No. 8. – P. 507-513.
 314. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomized trial // Lancet. – 2006. – Vol. 367, No. 9510. – P. 569-578.
 315. Pullicino, P. M. Cognitive impairment in congestive heart failure? Embolism vs hypoperfusion [Текст] / P. M. Pullicino [et al.] // Neurology. – 2001. – Vol. 57, No. 11. – P. 1945-1946.
 316. Raffaele Bugiardini, Lina Badimon. The International Survey of Acute Coronary Syndromes in Transitional Countries (ISACS-TC): 2010-2015 [Текст] / Bugiardini Raffaele, Badimon Lina // J Cardiol. – 2016. – Vol. 217 Suppl. – P. S1-S6. – URL: <https:// pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ 27386758/> – DOI: 10.1016/ j.ijcard.2016.06.219.
 317. Raham, C. Wong. 2019 Canadian Cardiovascular Society/ Canadian Association of Interventional Cardiology Guidelines on the Acute Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: Focused Update on

- Regionalization and Reperfusion [Текст] / C. Wong Raham [et al.] // Canadian Journal of Cardiology. – 2019. – Vol. 35. – P. 107-132.
318. Rai, V. Role of Vitamin D in Cardiovascular Diseases [Текст] / V. Rai, D. K. Agrawal // Endocrinol Metab Clin North Am. – 2017. – Vol. 46, No. 4. – P. 1039-1059. – DOI: 10.1016/j.ecl.2017.07.009.
 319. Rai, V. Role of risk stratification and genetics in sudden cardiac death [Текст] / V. Rai, D. K. Agrawal // Can J Physiol Pharmacol. – 2017. – Vol. 95, No. 3. – P. 225-238. – DOI: 10.1139/cjpp-2016-0459.
 320. Raison, C. L. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression [Текст] / C. L. Raison, L. Capuron, A. H. Miller // Trends Immunol. – 2006. – Vol. 27, No. 1. – P. 24-31. – DOI: 10.1016/j.it.2005.11.006.
 321. Ratnani D.K. Acute Myocardial Infarction in Young Adults in Post Covid Era in SSIMS, Bhilai // Journal of Cardiovascular Disease Research. 2024;15(8):754-760.
 322. Reiter RJ, Sharma R, Ma Q, Dominquez-Rodriguez A, Marik PE, Abreu-Gonzalez P. Melatonin Inhibits COVID-19-induced Cytokine Storm by Reversing Aerobic Glycolysis in Immune Cells: A Mechanistic Analysis. [Текст]/ R. J. Reiter [et al.]// Med Drug Discov. 2020 Jun; 6:100044. doi: 10.1016/j.medidd.2020.100044.
 323. 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 [Текст] / S. F. Nagueh [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2016. – Vol. 29, No. 4. – P. 277-314.
 324. Romero-Corral, A. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies [Текст] / A. Romero-Corral, V. M. Montori, V. K. Somers // Lancet. – 2006. – Vol. 368. – P. 666-678.

325. Ruo, B. Depressive symptoms and health – related quality of life: the heart and soul study [Текст] / B. Ruo [et al.] // JAMA. – 2003. – Vol. 290, No. 2. – P. 215-221.
326. Sahakyan, K. R. Normal-Weight Central Obesity: Implications for Total and Cardiovascular Mortality [Текст] / K. R. Sahakyan [et al.] // Ann Intern Med. – 2015. – Vol. 163, No. 11. – P. 827-835. – DOI: 10.7326/ M14-2525.
327. Sanchis-Gomar, F. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome [Текст] / F. Sanchis-Gomar [et al.] // Annals of Translational medicine. – 2016. – Vol. 4, No. 13. – P. 256.
328. Schechtman, K. B. Risk stratification of patients with non-Q wave myocardial infarction. The critical role of ST segment depression [Текст] / K. B. Schechtman [et al.] // Circulation. – 1989. – Vol. 80, No. 5. – P. 1148-1157.
329. Schomig, A. Coronary STenting plus platelet glycoprotein IIb/ IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. STent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction STudy Investigators [Текст] / A. Schomig [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343, No. 3. – P. 385-391.
330. Schussheim, A. E. Antibiotics for myocardial infarction? A possible role of infection in atherogenesis and acute coronary syndromes [Текст] / A. E. Schussheim, V. A. Fuster // Drugs. – 1999. – Vol. 57, No. 3. – P. 283-291.
331. Sclarovsky, S. Электрокардиографическая классификация острой ишемии миокарда [Текст] / S. Sclarovsky [et al.] // Терапевтический архив. – 1994. – № 4. – С. 82-86.
332. Serruys, P. W. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multi-vessel disease [Текст] / P. W. Serruys [et al.] // New Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 1117-1124.
333. Shah, A. Electrocardiographic differentiation of the ST segment depression of acute myocardial injury due to the left circumflex artery occlusion from that of myocardial ischemia of nonocclusive etiologies [Текст] / A. Shah // Am. J. Cardiol. – 1997. – № 4. – P. 512-513.

334. Shen, X. N. Identification of Inflammatory and Vascular Markers Associated with Mild Cognitive Impairment [Текст] / X. N. Shen [et al.] // Aging (Albany NY). – 2019. – Vol. 11, No. 8. – P. 2403-2419. – DOI: 10.18632/aging.101924.
335. Shep, D. S. Depression, Anxiety and the Cardiovascular System: the Cardiologist's Perspective [Текст] / D. S. Shep, D. Sheffield // J. Clin. Psych. – 2001. – Vol. 62, suppl. 8. – P. 12-16.
336. Skoog, I. 15 year longitudinal study of blood pressure and dementia [Текст] / I. Skoog [et al.] // Lancet. – 1996. – Vol. 347, No. 9009. – P. 11301. – DOI: 10.1016/ s0140-6736(96)90608-x.
337. Skyschally, A. Coronary microembolization [Текст] / A. Skyschally [et al.] // Basic Res. Cardiol. – 2006. – Vol. 101, No. 5. – P. 373-382.
338. Snow, V. Pharmacologic and surgical management of obesity in primary care: a clinical practice guideline from the American College of Physicians [Текст] / V. Snow [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2005. – Vol. 142, No. 7. – P. 525-531.
339. Steffel, J. 2018 EHRA Practical Guide on NOACs in AF [Текст] / J. Steffel [et al.] // Eur Heart J. – 2018. – Vol. 39, No. 16. – P. 1330-1393. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136.
340. Steg, P. G. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) [Текст] / P. G. Steg [et al.] // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33. – P. 2569-2619. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehs215.
341. Steppich, B. A. Tissue factor in acute coronary syndromes [Текст] / B. A. Steppich, I. Ott // Hamostaseologie. – 2006. – Vol. 26, No. 2. – P. 147-153.
342. Stevens, J. The effect of age on the association between body-mass index and mortality [Текст] / J. Stevens, J. Cai, E. R. Pamuk // New England Journal of Medicine. – 1998. – Vol. 338. – P. 1-7.

343. Sullivan, D. H. Protein-energy undernutrition and life-threatening complications among the hospitalized elderly [Текст] / D. H. Sullivan, M. M. Bopp, P. Roberson // *Journal of Internal Medicine*. – 2002. – Vol. 17. – P. 923-932.
344. Talevi, D. Mental health outcomes of the COVID-19 pandemic [Текст] / D. Talevi // *Rivista di Psichiatria*. – 2020. – Vol. 55, No. 3. – P. 137-144. – DOI: 10.1708/ 3382.33569.
345. Taquet, M. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236,379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records [Текст] / M. Taquet [et al.] // *The Lancet Psychiatry*. – 2021. – Vol. 8, No. 5. – P. 416-427. – DOI: 10.1016/ S2215-0366(21)00084-5.
346. Tate, M. D. Reassessing the role of the NLRP3 inflammasome during pathogenic influenza A virus infection via temporal inhibition [Текст] / M. D. Tate [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 27912. – DOI: 10.1038/ srep27912.
347. The burden of cardiovascular disease in Asia from 2025 to 2050: a forecast analysis for East Asia, South Asia, South-East Asia, Central Asia, and High-income Asia Pacific. *The Lancet Regional Health – Western Pacific*. 2024;49:101138.
348. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the diagnosis and treatment of non-st-segment elevation acute coronary syndromes // *Eur Heart J*. – 2006. – Vol. 28. – P. 1598-1660.
349. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 00. – P. 1-8. – DOI: 10.1093/ eurheartj/ ehx393.
350. Trojano, L. Congestive Heart Failure Italian Study Investigators. Cognitive impairment: a key feature of congestive heart failure in the elderly [Текст] /

- L. Trojano [et al.] // Journal of Neurology. – 2003. – Vol. 250, No. 12. – P. 1456-1463.
351. Tobeiha M. Evidence for the benefits of melatonin in cardiovascular disease / M. Tobeiha, A. Jafari, S. Fadaei [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2022. – Vol. 9. – Article 888319. – doi:10.3389/fcvm.2022.888319.
 352. Van den Akker, M. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases [Текст] / M. Van den Akker [et al.] // J Clin Epidemiol. – 1998. – Vol. 51, No. 5. – P. 367-375.
 353. Van Haelst, P. L. Circulating monocytes in patients with acute coronary syndromes lack sufficient interleukin-10 production after lipopolysaccharide stimulation [Текст] / P. L. Van Haelst [et al.] // Clin Exp Immunol. – 2004. – Vol. 138, No. 2. – P. 364-368.
 354. Velazquez, E. VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) trial: baseline characteristics in context [Текст] / E. Velazquez [et al.] // European J. Heart Failure. – 2003. – Vol. 5, No. 4. – P. 537-544.
 355. Veronese, N. Inverse relationship between body mass index and mortality in older nursing home residents: a meta-analysis of 19,538 elderly subjects [Текст] / N. Veronese [et al.] // Obes Rev. – 2015. – Vol. 16. – P. 1001-1015. – DOI: 10.1111/ obr.12309.
 356. Weight N. et al. Temporal analysis of non-ST segment elevation-acute coronary syndrome outcomes in “young” patients under the age of fifty: A nationwide cohort study[Текст]/ N. Weight [et al.] // International Journal of Cardiology. 2023;391:131294. DOI: 10.1016/j.ijcard.2023.131294.
 357. West, R. M. Impact of hospital proportion and volume on primary percutaneous coronary intervention performance in England and Wales [Текст] / R. M. West [et al.] // Eur Heart J. – 2011. – Vol. 32, No. 6. – P. 706-711.

358. Wichniak A. et al. Melatonin as a Potential Adjuvant Treatment for COVID-19 beyond Sleep Disorders. [Текст]/ A. Wichniak [et al.].// Int J Mol Sci. 2021;22(16):8623. doi: 10.3390/ijms22168623.
359. Wilson, P. W. Obesity, diabetes, and risk of cardiovascular disease in the elderly [Текст] / P. W. Wilson, W. B. Kannel // The American Journal of Geriatric Cardiology. – 2002. – Vol. 11. – P. 123-125.
360. World Health Organization, Cardiovascular Diseases. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds> (accessed January, 2020).
361. World Health Organization. COVID-19 pandemic triggers 25% increase in prevalence of anxiety and depression worldwide. – URL: <https://www.who.int/news/item/02-03-2022> (дата обращения: 13.07.2025).
362. Wu J., Mamas M., Rashid M. et al. Epidemiological and clinical characteristics of SARS-CoV-2 infection among healthcare workers in Hubei Province of China. Infect Control Hosp Epidemiol. 2020 Nov 18: 1-20. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.1321>
363. Yethindra V., et al. Influence of Clinical, Angiographic, and Developmental Characteristics and COVID-19 Severity and Vaccination Status on Young Patients with Acute Myocardial Infarction // Journal of Mid-life Health. 2024;15(3):173-181.
364. Zhang R, Wang X, Ni L, Di X, Ma B, Niu S, Liu C, Reiter RJ. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment / R. Zhang [et al.] // Life Sci. 2020 Jun 1;250:117583. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117583.
365. Zhao Y. Impact of COVID-19 on cognitive function in patients with cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis / Y. Zhao, B. Wang, W. Tang [et al.] // Front Cardiovasc Med. 2021;8:731444. DOI: 10.3389/fcvm.2021.731444.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах:

- [1-А]. Сохибов Р. Г. Лечение хронической сердечной недостаточности у больных с артериальной гипертонией [Текст] / Р. Г. Сохибов, Х. Я. Шарипова, Н. А. Олимова, С. Х. Тагоев // Паёми Сино. – 2009. – № 3. – С. 72–78.
- [2-А]. Сохибов Р. Г. Острый коронарный синдром на фоне нарушений питания [Текст] / Р. Г. Сохибов, Х. Я. Шарипова // Авчи Зухал. – 2013. – № 2. – С. 16–19.
- [3-А]. Сохибов Р. Г. Стратификация риска негативных исходов острого коронарного синдрома без подъёма ST на фоне нарушения нутритивного статуса (обзорная статья) [Текст] / Н. Х. Хамидов, Х. Я. Шарипова, Р. Г. Сохибов // Здравоохранение Таджикистана. – 2013. – № 3. – С. 73–80.
- [4-А]. Сохибов Р. Г. Приверженность мужчин среднего возраста с мягкой и умеренной артериальной гипертонией к выполнению врачебных рекомендаций [Текст] / Х. С. Султонов, Н. А. Алимова, Г. М. Негматова, Р. Г. Сохибов // Вестник Авиценны. – 2015. – № 3. – С. 71–76.
- [5-А]. Сохибов Р. Г. Терминальная хроническая почечная недостаточность: оценка риска, этапы терапии и кардиальные проблемы [Текст] / Р. Г. Сохибов, М. К. Гулов, С. Х. Тагоев // Паёми Сино. – 2013. – № 2. – С. 153–159.
- [6-А]. Сохибов Р. Г. Эффективность контролируемой терапии артериальной гипертонии у лиц среднего возраста [Текст] / Р. Г. Сохибов, Г. М. Негматова, Г. А. Ачева // Вестник Авиценны. – 2015. – № 1. – С. 67–71.
- [7-А]. Сохибов Р. Г. Неконтролируемая и резистентная артериальная гипертония в возрастном и половом аспектах [Текст] / Р. Г. Сохибов, Г. А. Ачева, Г. М. Негматова // Вестник Авиценны. – 2016. – № 1. – С. 54–59.
- [8-А]. Сохибов Р. Г. Истифодаи мелатонин ҳангоми фишорбаландии шараёнӣ дар беморони солхӯрда [Нашр] / Р. Г. Сохибов, Ф. Д. Бобоев, Ф. А. Шукуров // Авчи Зухал. – 2022. – № 1. – С. 168–176.

[9-A]. Сохибов Р. Г. Частота ишемической болезни сердца на фоне резистентной артериальной гипертензии у пациентов молодого и среднего возраста [Текст] / Р. Г. Сохибов, Х. Ё. Шарипова, Д. Д. Рахимов, Р. М. Гулова, Д. У. Косимова // Вестник Авиценны. – 2022. – № 3. – С. 317–323.

[10-A]. Сохибов Р. Г. Нейропсихологический профиль у пациентов с гипертонической энцефалопатией на фоне резистентной артериальной гипертензии [Текст] / Р. Г. Сохибов, Х. Ё. Шарипова, Ф. Н. Абдуллоев, Д. Д. Рахимов, Р. М. Гулова, Г. М. Негматова // Вестник Авиценны. – 2022. – № 4. – С. 442–452.

[11-A]. Сохибов Р. Г. Удлинение интервала Q–T как предиктор внезапной сердечной смерти у лиц пожилого возраста с артериальной гипертензией [Текст] / Р. Г. Сохибов, Ф. Д. Бобоев, С. А. Умарова // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. – 2022. – № 1 (41). – С. 61–67.

[12-A]. Сохибов Р. Г. Самаранокии ischemic preconditioning-и миокард аз осебҳои ишемикӣ ҳангоми стенокардияи устувор дар беморони гирифтори фишорбаландии шараёнии идорашаванда [Текст] / Р. Г. Сохибов, Х. Ё. Шарипова, Д. Д. Рахимов, Р. М. Гулова // Авҷи Зухал. – 2023. – № 1. – С. 20–25.

[13-A]. Сохибов Р. Г. Влияние мелатонина на уровень артериального давления у лиц пожилого возраста [Текст] / Ф. Д. Бобоев, Ш. Ф. Одинаев, Р. Г. Сохибов, А. А. Умаров // Вестник Авиценны. – 2024. – Т. 26, № 2. – С. 284–293.

[14-A]. Сохибов Р. Г. Хусусиятҳои синдроми шадиди коронарӣ дар беморони синну соли ҷавон ва миёна бо диабетӣ қанди навъи 2 [Текст] / Р. Г. Сохибов, Х. Ё. Шарипова, Д. Д. Рахимова, Г. Н. Каримова, Х. С. Султанов // Авҷи Зухал. – 2025. – № 1 (58). – С. 77–84.

[15-A]. Сохибов Р. Г. Синдроми шадиди коронарӣ дар синну соли ҷавон ва миёнасол: тамоюли муосир ва динамикаи муваққатии омилҳои асосии хатар [Матн] / Р. Г. Сохибов // Авҷи Зухал. – 2026. – № 3. – С. 177–185.

Статьи и тезисы в журналах и сборниках конференций

[16-А]. Сохибов Р. Г. Динамика артериального давления и качество жизни у больных изолированной систолической артериальной гипертонией [Текст] / Р. Г. Сохибов, Ш. А. Сулаймонова, А. Н. Хамидова // Здоровоохранение Таджикистана. – 2005. – № 4. – С. 53–56.

[17-А]. Сохибов Р. Г. Внезапная коронарная смерть при остром коронарном синдроме без подъёма ST у пациентов со сниженной массой тела [Текст] / Р. Г. Сохибов, Х. Р. Махмудов // Материалы конгресса кардиологов. – Бишкек, 2012. – № 182.

[18-А]. Сохибов Р. Г. Медико-социальные факторы у пациентов с острым коронарным синдромом [Текст] / Р. Г. Сохибов, Ш. А. Сулаймонова // Материалы научной конференции молодых учёных ТГМУ. – Душанбе, 2012. – С. 57–58.

[19-А]. Сохибов Р. Г. Возникает ли острый коронарный синдром на фоне уменьшения массы тела? [Текст] / Н. А. Алимова, Х. С. Султонов // 60-я годовичная научно-практическая конференция с международным участием ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посвящённая 80-летию со дня рождения чл.-корр. РАМН, профессора Ю. Б. Исхаки. – Душанбе, 2012. – С. 316–317.

[20-А]. Сохибов Р. Г. Ошибки диагностики острого коронарного синдрома [Текст] / Х. Ё. Шарипова, Х. С. Султонов // 60-я годовичная научно-практическая конференция с международным участием ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посвящённая 80-летию со дня рождения чл.-корр. РАМН, профессора Ю. Б. Исхаки. – Душанбе, 2012. – С. 320–321.

[21-А]. Сохибов Р. Г. Следует ли включить показатели трофологического статуса в модели стратификации риска негативных исходов острого коронарного синдрома? (статья) [Текст] / Х. Ё. Шарипова, Р. Г. Сохибов, Д. М. Якубов // Материалы 60-й научно-практической конференции ТГМУ с международным участием. – Душанбе, 2012. – С. 362–364.

[22-А]. Сохибов Р. Г. Острый коронарный синдром у больных с хронической болезнью почек [Текст] / Р. Г. Сохибов, С. Х. Тагоев //

Конференция молодых учёных ТГМУ им. Абуали ибни Сино. – Душанбе, 2013. – С. 61–62.

[23-А]. Сохибов Р. Г. Структура и частота факторов риска сердечной недостаточности у больных с избыточной массой тела [Текст] / Р. Г. Сохибов // Конференция молодых учёных ТГМУ им. Абуали ибни Сино. – Душанбе, 2013. – С. 58–59.

[24-А]. Сохибов Р. Г. Внезапная коронарная смерть у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне сниженной массы тела [Текст] / Р. Г. Сохибов, Х. Ё. Шарипова // Сборник научных статей 61-й годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Вклад медицинских наук в практическое здравоохранение». – Душанбе, 2013. – С. 265–266.

[25-А]. Сохибов Р. Г. Вклад учёных ТГМУ в решение проблем артериальной гипертензии [Текст] / Р. Г. Сохибов, Х. Я. Шарипова // Авчи Зухал. – 2013. – № 2. – С. 23–26.

[26-А]. Сохибов Р. Г. Соответствие диагностики и лечения инфаркта миокарда современным рекомендациям на догоспитальном этапе [Текст] / Р. Г. Сохибов, З. С. Бобоева // Сборник научных статей 61-й годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Вклад медицинских наук в практическое здравоохранение». – Душанбе, 2013. – С. 266–267.

[27-А]. Коморбидные заболевания у больных ОКС на фоне нормального и недостаточного нутритивного статуса [Текст] / Х. Ё. Шарипова, Р. Г. Сохибов, С. Х. Тагоев // Архив внутренней медицины. Спецвыпуск. – Москва, 2013. – С. 43.

[28-А]. Сохибов Р. Г. Дисперсия скорректированного интервала QT у больных с острым коронарным синдромом без подъёма ST [Текст] / Х. Р. Махмудов, Р. Г. Сохибов, Н. А. Алимова // Специальный выпуск Евразийской ассоциации терапевтов. Архив внутренней медицины. – 2013. – С. 52.

[29-A]. Сохибов Р. Г. Взаимосвязь массы тела и дисперсии скорректированного интервала QT у больных с острым коронарным синдромом без подъёма ST [Текст] / Р. Н. Зубайдов, Р. Г. Сохибов, М. Г. Самадова // Специальный выпуск Евразийской ассоциации терапевтов. Архив внутренней медицины. – 2013. – С. 44–45.

[30-A]. Сохибов Р. Г. Неконвенционные факторы риска у мужчин молодого и среднего возраста с артериальной гипертонией [Текст] / Х. Ё. Шарипова, Р. Г. Сохибов, Н. А. Алимова // Медицинская наука и образование. ТГМУ. – Душанбе, 2014. – С. 93–95.

[31-A]. Сохибов Р. Г. Уровень тревоги и депрессии у мужчин среднего возраста с артериальной гипертонией [Текст] / Х. Ё. Шарипова, Ф. Н. Абдуллоев, Р. Г. Сохибов // Материалы 62-й годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино. – Душанбе, 2014. – С. 136–137.

[32-A]. Сохибов Р. Г. Причины низкой приверженности к лечению больных артериальной гипертонией [Текст] / Г. М. Негматова, Ф. Н. Абдуллоев, Г. А. Ачева, Р. Г. Сохибов // Материалы II Международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов. – Бишкек, 26–27 марта 2015. – С. 32.

[33-A]. Сохибов Р. Г. Частота факторов риска и тяжёлых исходов при резистентной артериальной гипертонии [Текст] / Г. М. Негматова, Г. А. Ачева, Х. Ё. Шарипова, Р. Г. Сохибов // Материалы II Международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов. – Бишкек, 26–27 марта 2015. – С. 33.

[34-A]. Сохибов Р. Г. Когнитивные нарушения при резистентной артериальной гипертонии [Текст] / Ф. Н. Абдуллоев, Н. А. Алимова, Р. Г. Сохибов // Материалы 63-й годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино. – Душанбе, 2015. – С. 152–164.

[35-A]. Сохибов Р. Г. Частота РАГ среди пациентов отделений разного профиля [Текст] / Г. М. Негматова, Ф. Н. Абдуллоев, Г. А. Ачева, Р. Г. Сохибов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Спецвыпуск. – 2015. – С. 154.

[36-А]. Сохибов Р. Г. Приверженность больных лечению и ожидаемая эффективность терапии резистентной гипертонии [Текст] / Г. М. Негматова, Х. С. Султонов, Г. А. Ачева, Р. Г. Сохибов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Спецвыпуск. – 2015. – С. 27.

[37-А]. Сохибов Р. Г. Нестабильная стенокардия у больных ревматоидным артритом [Текст] / Р. Н. Зубайдов, Х. Ё. Шарипова, Д. М. Якубов, Р. Г. Сохибов // Материалы 64-й научно-практической конференции ТГМУ. – Душанбе, 2016. – С. 42–43.

[38-А]. Сохибов Р. Г. Коморбидность у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и её взаимосвязь с прогностическими факторами [Текст] / А. А. Шербадалов, Р. Г. Сохибов, Ф. Н. Абдуллоев, Х. Ё. Шарипова // Материалы годичной конференции ТГМУ. – 2017. – Т. 1. – С. 399–400.

[39-А]. Сохибов Р. Г. ИБС у больных с недостаточной эффективностью антигипертензивной терапии [Текст] / Р. Г. Сохибов, А. А. Шербадалов, О. С. Нуруллоев // Материалы XII годичной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ. – 2018. – С. 119–120.

[40-А]. Сохибов Р. Г. Кардиопротективное влияние ишемического preconditionирования при хронической сердечной недостаточности у больных стабильной стенокардией [Текст] / О. С. Нуруллоев, Ф. Н. Абдуллоев, Р. Г. Сохибов // Материалы XII годичной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ. – 2018. – Т. 1. – С. 110–111.

[41-А]. Сохибов Р. Г. Частота сопутствующих заболеваний у больных с острым коронарным синдромом на фоне нарушения нутритивного статуса [Текст] / Р. Г. Сохибов, С. Г. Музафаров, З. Ш. Каландаров // Современные принципы профилактики, диагностики и лечения соматических заболеваний : сборник материалов II Съезда врачей Республики Таджикистан. – Душанбе, 2019. – С. 162.

[42-А]. Сохибов Р. Г. Частота тяжёлых исходов при резистентной артериальной гипертонии у больных с нарушением нутритивного статуса [Текст] / Р. Г. Сохибов, Г. Д. Худододова, С. Г. Музафаров // Современные

принципы профилактики, диагностики и лечения соматических заболеваний : сборник материалов II Съезда врачей Республики Таджикистан. – Душанбе, 2019. – С. 163.

[43-А]. Сохибов Р. Г. Эффекты ишемического preconditionирования при разной эффективности антигипертензивной терапии [Текст] / Х. Ё. Шарипова, Ф. Н. Абдуллоев, Р. Г. Сохибов, О. С. Нуруллоев // Материалы конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии и СНГ «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний». – Душанбе, 2019. – С. 458.

[44-А]. Сохибов Р. Г. Возрастные особенности распространённости дисциркуляторной энцефалопатии [Текст] / Х. Ё. Шарипова, Ф. Н. Абдуллоев, Р. Г. Сохибов, Д. М. Якубов // Материалы конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии и СНГ «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний». – Душанбе, 2019. – С. 458–459.

[45-А]. Сохибов Р. Г. Частота и выраженность ишемической болезни сердца на фоне контролируемой и резистентной гипертензии [Текст] / А. А. Шербадалов, Ф. Н. Абдуллоев, Р. Г. Сохибов // Материалы конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии и СНГ «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний». – Душанбе, 2019. – С. 461–462.

[46-А]. Сохибов Р. Г. Коморбидность и выраженность гипертонической энцефалопатии [Текст] / Р. Г. Сохибов, Х. Ё. Шарипова, Ф. Н. Абдуллоев, Д. М. Якубов // Материалы 67-й годичной конференции ТГМУ. – 2019. – С. 233.

[47-А]. Сохибов Р. Г. Гемодинамические сдвиги при терапии бисопрололом артериальной гипертензии у лиц старших возрастов [Текст] / А. А. Умаров, Р. Г. Сохибов // Материалы международной научно-практической конференции (68-й годичной). – 2020. – С. 233.

[48-А]. Сохибов Р. Г. Структурные изменения мозговой ткани при хронической ишемии мозга на фоне контролируемой и резистентной артериальной гипертензии [Текст] / Р. Г. Сохибов, Ф. Н. Абдуллоев, Х. Ё.

Шарипова, Г. М. Негматова // Материалы международной научно-практической конференции (68-й годичной). – Душанбе : ТГМУ, 2020. – Т. 1. – С. 278–280.

[49-A]. Сохибов Р. Г. Половые различия частоты форм ишемической болезни сердца на фоне резистентной артериальной гипертензии у лиц молодого и среднего возраста [Текст] / Дж. Дж. Рахимов, Х. Ё. Шарипова, Р. Г. Сохибов // Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической дисциплины : материалы международной научно-практической конференции с международным участием (69-й годичной). – 2021. – С. 163–164.

[50-A]. Сохибов Р. Г. Ишемическое прекондиционирование миокарда у больных стабильной стенокардией на фоне резистентной артериальной гипертензии [Текст] / Дж. Дж. Рахимов, Р. Г. Сохибов, Х. Х. Киёмиддинов // Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической дисциплины. – Душанбе, 2021. – С. 171–173.

[51-A]. Сохибов Р. Г. Эффективность ишемического прекондиционирования миокарда при стабильной стенокардии у пациентов с резистентной артериальной гипертензией [Текст] / Р. Г. Сохибов, Дж. Дж. Рахимов, Х. Ё. Шарипова // Современная медицина: традиции и инновации. – Душанбе, 2022. – С. 209–211.

[52-A]. Сохибов Р. Г. Течение острого коронарного синдрома у пациентов молодого и среднего возраста: роль мелатонина [Текст] / Х. Ё. Шарипова, Р. Г. Сохибов, Р. М. Гулова // «Инновации в медицине: от науки к практике» : материалы 71-й научно-практической конференции ТГМУ с международным участием. – Душанбе, 2023. – Т. 1. – С. 478–481.

[53-A]. Сохибов Р. Г. Когнитивные нарушения на фоне тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с острым коронарным синдромом [Текст] / Г. Д. Пирова, Р. Г. Сохибов, Х. С. Султонов // Материалы научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (71-й годичной). – Душанбе, 2023. – Т. 1. – С. 614–616.

[54-A]. Сохибов Р. Г. Частота форм острого коронарного синдрома и его исходы у пациентов до 60 лет в разные периоды наблюдения [Текст] / Р. Г. Сохибов, Х. Ё. Шарипова, Р. М. Гулова // «Инновации в медицине: от науки к практике» : материалы 71-й научно-практической конференции ТГМУ с международным участием. – Душанбе, 1 декабря 2023. – С. 661–662.

[55-A]. Сохибов Р. Г. Когнитивные нарушения и выраженность ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с острым коронарным синдромом [Текст] / Х. Ё. Шарипова, Р. Г. Сохибов, З. Дж. Турсункулов // Материалы научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (71-й годичной) с международным участием. – Душанбе, 2023. – С. 751–752.

[56-A]. Сохибов Р. Г. Частота форм острого коронарного синдрома и его исходы у пациентов с разной массой тела [Текст] / Р. Г. Сохибов, Х. Ё. Шарипова, Р. М. Гулова // «Инновации в медицине: от науки к практике» : материалы 71-й научно-практической конференции ТГМУ с международным участием. – Душанбе, 1 декабря 2023. – Т. 1. – С. 661–662.

[57-A]. Сохибов Р. Г. Частота отдалённых сердечно-сосудистых событий у больных острым коронарным синдромом в разные периоды наблюдения [Текст] / Р. Г. Сохибов, Х. Ё. Шарипова, Д. З. Рахимова // Материалы научно-практической конференции (72-й годичной). – 2024. – С. 378–379.

[58-A]. Сохибов Р. Г. Тревожно-депрессивный синдром у пациентов с острым коронарным синдромом [Текст] / Р. Г. Сохибов, Х. Ё. Шарипова, А. Н. Нурализода // Материалы научно-практической конференции (72-й годичной). – 2024. – С. 344.

[59-A]. Сохибов Р. Г. Частота и выраженность когнитивной недостаточности у пациентов с острым коронарным синдромом [Текст] / Р. Г. Сохибов, Х. Ё. Шарипова, А. Н. Нурализода // Материалы научно-практической конференции (72-й годичной). – 2024. – С. 345.

[60-A]. Сохибов Р. Г. Коморбидность заболеваний у пациентов молодого и среднего возраста с ОКС [Текст] / Р. Г. Сохибов, Х. Ё. Шарипова, Ё. В.

Хакимов // Материалы научно-практической конференции (72-й годичной). – 2024. – С. 346.

[61-А]. Сохибов Р. Г. Частота сопутствующих заболеваний у больных с острым коронарным синдромом на фоне нарушения нутритивного статуса [Текст] / Р. Г. Сохибов, С. Г. Музафаров, З. Ш. Каландаров // Современные принципы профилактики, диагностики и лечения соматических заболеваний : сборник материалов II Съезда врачей Республики Таджикистан. – Душанбе. – С. 162.

[62-А]. Сохибов Р. Г. Рексетин в лечении ИБС с тревожно-депрессивным синдромом [Текст] / Р. Г. Сохибов, К. Х. Худоёрзода, П. Н. Розиков // Актуальные вопросы медицины и высшего медицинского образования : материалы республиканской научно-практической конференции ГОУ ХГМУ (5-й годичной). – 2024. – С. 216.

[63-А]. Сохибов Р. Г. Когнитивная недостаточность у пациентов с ОКС в период пандемии COVID-19 на фоне профилактического приёма мелатонина [Текст] / Р. Г. Сохибов, Д. З. Рахимова, П. А. Боймуродов, Г. О. Назарова // Достижения и перспективы развития медицинской науки и образования в Таджикистане : материалы республиканской научно-практической конференции (VI-й годичной), посвящённой Дню Президента и Дню Государственного флага Республики Таджикистан. – Дангара, 2025. – Т. 1. – С. 475.

[64-А]. Сохибов Р. Г. Клинико-лабораторные и инструментальные показатели у пациентов с острым коронарным синдромом по данным пролонгированного наблюдения с учётом перенесённого COVID-19 и профилактического приёма мелатонина [Текст] / Р. Г. Сохибов, Г. О. Назарова, А. Х. Шарифбоев, П. А. Боймуродов // Современные стратегии диагностики и лечения внутренних и эндокринных заболеваний в условиях коморбидности : материалы республиканской научно-практической конференции. – Дангара, 2025. – Т. 1. – С. 474.

ПОЭТАПНАЯ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Алгоритм разработан на основании результатов настоящего исследования и включает этапы приёмного отделения (БИТ), стационарного лечения и постгоспитального мониторинга. В отличие от стандартного подхода, в него дополнительно интегрированы показатели структурного сосудистого ремоделирования (ТИМ, нестабильность АБ) и нейропсихические факторы.

1. ЭТАП ПРИЁМНОГО ОТДЕЛЕНИЯ (БЛОК ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ)

1. Первичная клиническая оценка

- Оценка клинического статуса.
- ЭКГ-диагностика (ОКС с подъёмом / без подъёма сегмента ST).

2. Стратификация риска

- Определение категории риска летальности и повторного ИМ по шкалам GRACE и TIMI.
- Выделение групп высокого риска с учётом:
 - ИМТ >25 кг/м²
 - мужского пола
 - сахарного диабета
 - признаков тревожно-депрессивных расстройств

3. Выбор реперфузионной стратегии

- Первичная ЧКВ — при наличии показаний и возможности своевременной доставки.
- Фибринолитическая терапия — при невозможности транспортировки в ЧКВ-центр в рекомендованные сроки.
- Консервативная тактика — при отсутствии показаний к экстренной реперфузии.

4. Начало неотложной терапии

- Антиангинальная и антитромботическая терапия.
- Подготовка к инвазивному вмешательству при показаниях.
- Мониторинг и регистрация ранних осложнений.

II. ГОСПИТАЛЬНЫЙ ЭТАП (КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ СТАЦИОНАР)

1. Верификация формы ОКС по данным ЭКГ и биомаркеров,

- **ОКС с подъёмом ST (STEMI):** клиническая картина ишемии миокарда и подъём сегмента ST на ЭКГ (реперфузионная терапия проводится без ожидания результатов тропонина; последующее повышение тропонина подтверждает инфаркт миокарда).
- **ОКС без подъёма ST (NSTEMI):** отсутствие подъёма ST на ЭКГ + повышение тропонина.
- **Нестабильная стенокардия:** ишемическая симптоматика без подъёма ST и без повышения тропонина.

2. Расширенная лабораторная диагностика

- Тропонин I/T, КФК-МВ.
- Липидный профиль (общий холестерин, ТГ, ЛПВП, коэффициент атерогенности).
- Креатинин.
- С-реактивный белок (маркер воспаления и нестабильности бляшки).
- АСТ, АЛТ (контроль безопасности терапии).

3. Инструментальная оценка органного поражения

- ЭхоКГ — оценка систолической и диастолической функции ЛЖ.
- Дуплексное сканирование БЦА — измерение ТИМ и выявление нестабильных бляшек.

4. Оценка сопутствующих факторов риска

- Индекс массы тела.
- Сахарный диабет и другие метаболические нарушения.
- Ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания.

5. Нейропсихическая оценка

- Скрининг тревожных и депрессивных расстройств.
- Когнитивное тестирование (MoCA).
- Консультация невролога при необходимости.

6. Коррекция выявленных нарушений

2.1. Базисная антиангинальная и гемодинамическая терапия

Проводится с целью снижения ишемии, уменьшения нагрузки на миокард и профилактики осложнений и включает:

- Нитраты (купирование ишемической боли, снижение преднагрузки);
- Анальгетики (при выраженном болевом синдроме);
- Бета-адреноблокаторы (снижение ЧСС, потребности миокарда в кислороде, риска аритмий);
- Ингибиторы АПФ или БРА (при признаках сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, сахарном диабете);
- Антагонисты альдостерона — при сниженной фракции выброса ЛЖ и ХСН.

(Конкретные препараты и дозировки — согласно действующим клиническим рекомендациям.)

2.2. Антитромботическая терапия

С целью профилактики коронарного тромбоза и повторных событий:

- Аспирин + P2Y₁₂-ингибитор (двойная антитромбоцитарная терапия);
- Антикоагулянты (НФГ, НМГ или иные — по показаниям);
- Ингибиторы G_P IIb/IIIa — при проведении ЧКВ;
- Фибринолитическая терапия — при STEMI при невозможности своевременной ЧКВ.

3. Выявление маркёров нестабильности атеросклеротических бляшек и тактические решения

3.1. Маркёры нестабильности АБ

Повышенный риск системного атеротромбоза предполагается при наличии:

- Ангиографических признаков (неровность контуров, эксцентричный стеноз, пристеночный тромб);
- Данные дуплексного сканирования БЦА (эхонегативные, рыхлые бляшки, тонкая фиброзная покрышка);
- Клинических проявлений нестабильности (вариабельная стенокардия, ночные приступы);
- Лабораторных признаков воспаления (СРБ; при возможности — ИЛ-6).

3.2. Тактические решения при признаках нестабильности АБ

- Назначение высокоинтенсивной статинотерапии;
- Оптимизация и, при необходимости, усиление антитромботической терапии в ранние сроки;
- Усиленный контроль при сочетанном системном атеросклерозе (коронарном и цереброваскулярном);
- Динамический мониторинг воспалительных маркеров и липидного профиля.

3.3. Выбор стратегии двойной антитромботической терапии (ДАТТ)

Стратегия ДАТТ определяется на основании баланса ишемического и геморрагического риска.

Оценка ишемического риска:
– по шкале GRACE / TIMI.

- GRACE ≥ 140 / TIMI ≥ 5 — высокий ишемический риск
- GRACE < 140 / TIMI ≤ 4 — умеренный/низкий ишемический риск

Оценка риска кровотечений: – по шкале PRECISE-DAPT.

- PRECISE-DAPT ≥ 25 — высокий риск кровотечений
- PRECISE-DAPT < 25 — низкий/умеренный риск кровотечений

Тактика:

- Высокий ишемический риск + низкий риск кровотечений → ДАТТ ≥ 12 мес (предпочтительно тикагрелор).
- Высокий ишемический риск + высокий риск кровотечений → индивидуализация (6 мес, возможная деэскалация).
- Низкий ишемический риск + высокий риск кровотечений → сокращённая ДАТТ (3–6 мес).
- Продлённая ДАТТ > 12 мес — при многососудистом поражении, СД, повторном ИМ и низком риске кровотечений.

3.4. Дополнительные тактические шаги

- Коррекция ИМТ и метаболических нарушений.
- Рекомендации по физической активности.
- Поддержка циркадных ритмов (мелатонин — по показаниям).

III. ПОСТГОСПИТАЛЬНЫЙ ЭТАП (12 МЕСЯЦЕВ)

1. Диспансерное наблюдение

- Осмотры: 3, 6, 12 месяцев.
- Контроль липидного профиля.
- Повторное ЭхоКГ и УЗИ БЦА через 6 месяцев (по показаниям).
- Нейропсихический скрининг.

2. Формирование группы высокого риска прогрессирования атеросклероза

При сочетании:

- ДДЛЖ или ХСН
- Утолщение ТИМ
- Гиперлипидемия
- Сахарный диабет

→ усиленный контроль и интенсификация терапии.

3. Психоэмоциональная и нейрокогнитивная поддержка

- Скрининг тревоги, депрессии и когнитивной недостаточности.
- Консультация невролога / психиатра при необходимости.
- Мелатонин — как вспомогательное средство при нарушениях сна.

4. Кардиометаболическая профилактика

- регулярный мониторинг массы тела, артериального давления, показателей углеводного и липидного обмена;
- модификация образа жизни (дозированная физическая активность, отказ от курения, коррекция питания).

5. Мониторинг отдалённых сердечно-сосудистых событий (НССС или МАСЕ):

- Повторный ИМ
- Инсульт
- Экстренное ЧКВ
- Сердечно-сосудистая смерть

Примечания:

- Особое внимание — молодым пациентам с тревожно-депрессивными расстройствами как группе повышенного сосудистого риска.
- Интеграция кардиологической и психоневрологической помощи повышает эффективность вторичной профилактики.
- Мелатонин рассматривается как дополнительный регуляторный компонент, а не базисная терапия.

Приложение 2.

Для упрощения наблюдаемой малозаметной динамики когнитивной функции на фоне лечения у пациентов сравниваемых групп разработана и использована (апробирована) следующая градация начальных нарушений когнитивной функции по шкале МоСА, представленная в таблице.

Приложение 3. Категории когнитивной недостаточности (КН) по шкале МоСА у пациентов молодого и среднего возраста.

Категория КН	Диапазон баллов МоСА	Критерии и особенности
Отсутствие КН	26–30	Норма когнитивных функций; минимальные или отсутствующие ошибки при выполнении заданий.
Начальные проявления КН	23–25	Допускаются ошибки при рисовании часов, но окончательный вариант правильный; лёгкие нарушение кратковременной памяти и внимания. По тесту Лурия может вспомнить не более 8 слов.
Умеренная, невыраженная КН	22–20	Пациент не может вспомнить одно слово без подсказки; заметное нарушение памяти и исполнительных функций. По тесту Лурия может вспомнить менее 8 слов (через час).
Заметная КН (преддеменция)	< 20	Пациент не может вспомнить слово даже с подсказкой; ошибки при рисовании часов; заметный когнитивный дефицит, то есть, преддеменция.

Унифицированный метод оценки приверженности терапии с учётом психосоциальных и экономических факторов с коррекцией выявленных причин.

Простой и универсальной метод оценки приверженности терапии с дополнением о влиянии психосоциальных и материальных барьеров, для повышения эффективности ведения пациентов с хроническими заболеваниями.

Большинство существующих шкал либо громоздки, либо не учитывают такие важные аспекты, как: недоверие пациента к врачу или фармацевтической фирме; пациент восприимчив к мнению окружающих; имеет ограниченные финансовые ресурсы.

АЛГОРИТМ УЛУЧШЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ

Предлагается ввести двухкомпонентную оценочную систему:

Шаг 1. Оценка уровня приверженности

- Использовать 5-балльную шкалу: врач выставляет балл от 1 до 5.

А. Основная 5-балльная шкала приверженности:

Балл	Уровень	Характеристика
1	Очень низкий	Постоянный отказ, не соблюдает режим
2	Низкий	Частые нарушения, нерегулярный приём
3	Средний	Принимает терапию эпизодически
4	Высокий	Редкие пропуски

Шаг 2. Выявление факторов снижения приверженности

влияющие факторы (отмечаются отдельно):

№	Фактор	Описание	Да / Нет / Неизвестно
1	Сомнения в компетентности врача	Отказ от рекомендаций, критика специалиста, сомнения в компетентности врача	
2	Влияние окружения	Изменение мнения относительно целесообразности лечения с учётом мнения окружающих (родственники, соседи, соцсети)	
3	Материальные ограничения	Невозможность приобрести лекарства или оплатить процедуры	

Шаг 3. Анализ результатов

- Если балл приверженности 4-5 и нет факторов «Да» — поддерживать текущий уровень, регулярное наблюдение.
- Если балл 3 и/или 1-2 фактора «Да» — переход к шагу 4.
- Если балл 1-2 и 2-3 фактора «Да» — срочная коррекция (шаг 5).

Шаг 4. Коррекция выявленных причин

- **Сомнения в компетентности врача:**
 - Предоставить пациенту достоверную информацию, объяснить цели и методы лечения;
 - При необходимости организовать консультацию другого специалиста;
 - Повысить уровень доверия через более внимательное общение.
- **Влияние окружения:**
 - Выявить конкретные опасения, мифы или заблуждения;
 - Предложить образовательные материалы, объяснить преимущества терапии;
 - Вовлечь близких пациента в разъяснительную работу.
- **Материальные трудности:**
 - Предложить альтернативные, более доступные препараты или методы;
 - Информировать о социальных программах, льготах;
 - Организовать помощь социальных служб или волонтеров.

Шаг 5. Контроль и повторная оценка

- Через 1–2 недели (или по клинической ситуации) повторить оценку приверженности.
- Оценить динамику, скорректировать тактику при необходимости.

Шаг 6. Документирование

- Записать все результаты оценки и действий в медицинскую карту/электронную систему.
- Использовать данные для статистики и улучшения качества работы.

3. УПРОЩЁННЫЙ АЛГОРИТМ ВЫБОРА СТРАТЕГИИ ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ БАЛАНСА ИШЕМИЧЕСКОГО И ГЕМОМРАГИЧЕСКОГО РИСКОВ

Ишемический риск	Риск кровотечений	Рекомендации по ДАТТ	Примечания (тактика ведения)
Высокий	Низкий	Продлённая ДАТТ ≥ 12 месяцев (при отсутствии противопоказаний)	Прасутрел/тикагрелор предпочтительны; клопидогрел — при противопоказаниях/непереносимости
Высокий	Высокий	Индивидуализированная стратегия с учётом баланса рисков: • ДАТТ 6 мес • Мониторинг	Возможна деэскалация (тикагрелор → клопидогрел)
Низкий	Низкий	Стандартная ДАТТ 6–12 месяцев	Клопидогрел приемлем
Низкий	Высокий	Рассмотреть сокращённую ДАТТ (3–6 месяцев)	Монотерапия аспирином или P2Y ₁₂ в дальнейшем

Примечание: Ишемический риск определяется по шкале GRACE (при ОКС без подъёма ST) или TIMI (при ОКС с подъёмом ST):

- GRACE ≥ 140 / TIMI ≥ 5 — высокий ишемический риск;
- GRACE < 140 / TIMI ≤ 4 — умеренный/низкий ишемический риск.
 - Высокий ишемический/тромботический риск также предполагается при наличии критериев complex CAD и факторов-усилителей (многососудистое поражение, СД, ХБП и др.).
 - Риск кровотечений определяется по шкале PRECISE-DAPT, при этом:
 - PRECISE-DAPT ≥ 25 — высокий риск кровотечений;
 - PRECISE-DAPT < 25 — низкий/умеренный риск кровотечений.
 - HBR оценивается по PRECISE-DAPT (≥ 25) и/или критериям ARC-HBR
- ESC 2023 отмечает, что у пациентов, идущих на PCI, прасутрел может рассматриваться предпочтительно перед тикагрелором (при отсутствии противопоказаний)

Представленный алгоритм, обобщает положения действующих клинических рекомендаций по выбору стратегии двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) и облегчает принятие решений в реальных условиях ведения кардиологических больных.

На основании выявленных предикторов отдалённых НССС и результатов сравнительного анализа разных периодов исследования разработан алгоритм этапного выделения пациентов МСВ с ОКС высокого риска. Алгоритм предусматривает последовательную оценку клинических, сосудистых, метаболических, нейропсихических и организационно-поведенческих факторов на этапах БИТ приёмного отделения, стационарного лечения и 12-месячного постгоспитального наблюдения. Практическим инструментом реализации алгоритма является индивидуальный сосудистый паспорт пациента.

АЛГОРИТМ ЭТАПНОЙ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА ОТДАЛЁННЫХ НССС У ПАЦИЕНТОВ МСВ С ОКС

Пациент МСВ с ОКС

↓

Этап 1. БИТ приёмного отделения

Оценка варианта ОКС, риска летальности/повторного ИМ, ранних осложнений, сроков обращения, показаний к КАГ/ЧКВ и ДАТТ

↓

Предварительное выделение группы риска

мужской пол, ИМТ ≥ 25 кг/м², СД, АГ, ХСН, ОНМК/ТИА, позднее обращение, осложнённое течение

↓

Этап 2. Стационар

Оценка ТИМ, нестабильных АБ, ДДЛЖ, ИОЛП, липидного спектра, тревоги, депрессии, МоСА

↓

Подтверждение высокого риска НССС

сосудистое ремоделирование + метаболические нарушения + нейропсихические нарушения

↓

Этап 3. 12-месячное постгоспитальное наблюдение

Контроль НССС, ДАТТ, приверженности, экономических ограничений, доверия к врачу, когнитивного и психоэмоционального статуса

↓

Индивидуальный сосудистый паспорт пациента

↓

Усиленное диспансерное наблюдение, коррекция терапии, профилактика повторного ИМ, реваскуляризации, инсульта и сердечно-сосудистой смерти

Решающее правило для алгоритма

К группе высокого риска отдалённых НССС следует относить пациентов с ОКС при сочетании признаков сосудистого ремоделирования, ДДЛЖ, метаболической отягощённости, нейропсихических нарушений и/или факторов снижения приверженности терапии. Особое значение имеют показатели, выделенные по данным многофакторного анализа в разные периоды исследования: увеличение ТИМ, нестабильность атеросклеротических бляшек, ДДЛЖ, риск летальности и повторного ИМ, тревожно-депрессивные расстройства и когнитивный дефицит.

Тактика этапного ведения пациентов молодого и среднего возраста с ОКС.

Этап наблюдения	Что оценивается	Признаки высокого риска НССС	Тактическое решение
1. БИТ приёмного отделения	- Клинический вариант ОКС; - риск летальности и повторного ИМ, - ранние осложнения, сроки обращения, - аршрутизация, стартовая антитромбоцитарная терапия	- ОКСпST или осложнённое течение ОКС; - позднее обращение; - высокий риск летальности и повторного ИМ; - мужской пол; - ИМТ ≥ 25 кг/м²; - сахарный диабет; АГ; ХСН; ОНМК/ТИА в анамнезе	- Раннее выделение пациента в группу повышенного риска; - своевременная оценка показаний к КАГ/ЧКВ; - начало ДАТТ с обязательной оценкой ишемического и геморрагического риска
2. Стационарный этап	- Структурно-функциональное состояние сердца и сосудов, - метаболический профиль, - нейропсихический статус	- Увеличение ТИМ БЦА/сонных артерий; - нестабильные атеросклеротические бляшки; - ДДЛЖ; - увеличение ИОЛП; - гиперхолестеринемия; - высокий коэффициент атерогенности; снижение ЛПВП; - тревога, депрессия; - снижение MoCA	- Подтверждение высокого риска отдалённых НССС; - расширенная коррекция метаболических факторов; - нейропсихический скрининг; определение интенсивности вторичной профилактики
3. 12-месячное постгоспитальное наблюдение	- НССС, - приверженность терапии, - повторные ишемические события, - динамика когнитивного и психоэмоционального статуса	- Низкая приверженность ДАТТ/базисной терапии; - материальные ограничения; - низкий уровень доверия к лечащему врачу; - сохраняющиеся тревожно-депрессивные расстройства; - когнитивный дефицит; - перенесённый COVID-19; - прогрессирование сосудистых и метаболических нарушений	- Усиленное диспансерное наблюдение; - коррекция приверженности; контроль ДАТТ; - повторная оценка сосудистого паспорта; - индивидуализация тактики ведения и профилактики НССС