

НЕСТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ – НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ

^{1,2}Осиков М.В. ORCID ID 0000-0001-6487-9083,
^{1,2}Эфрос Л.А. ORCID ID 0000-0003-1243-0211,
^{1,3}Паньшин М.А. ORCID ID 0009-0000-3767-3063

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация, e-mail: LLA1905@mail.ru;

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Российская Федерация;

³Клиника Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

Нестабильная стенокардия является одной из самых распространенных форм ишемической болезни сердца и входит в группу острого коронарного синдрома, который включает острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST и собственно нестабильную стенокардию. Отсутствие четких лабораторных и инструментальных критериев нестабильной стенокардии обуславливает необходимость поиска и разработки новых методов лабораторной и инструментальной диагностики этого заболевания. Целью исследования было провести критический анализ данных о наиболее перспективных методах лабораторной и инструментальной диагностики нестабильной стенокардии в рецензируемых источниках, индексированных в базах данных PubMed и Российского индекса научного цитирования за 2020–2024 гг. Стратегия поиска выявила 1380 записей из PubMed и 54 из Российского индекса научного цитирования. После исключения дублирующих и нерелевантных записей для обзора был проведен анализ результатов 39 исследований. Также в статью вошли данные клинических рекомендаций Российского кардиологического общества и Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острых коронарных синдромов, а также клинического практического руководства Американской кардиологической ассоциации по оценке и диагностике боли в груди у взрослых пациентов. Среди новых лабораторных биомаркеров в диагностике нестабильной стенокардии наивысшей чувствительностью и специфичностью обладают микрорибонуклеиновые кислоты, длинные некодирующие рибонуклеиновые кислоты, определение полиморфизма гена регулятора фосфатазы и актина-1, гена лейомодина-1, фактор дифференцировки роста-15 (>1,11 нг/мл); цистатин С (<23,16 нг/мл); растворимые молекулы клеточной адгезии, интерлейкин-6, -17, -23, -1-бета, фактор некроза опухоли-альфа, белок S100β (>33,28 пг/мл) и микрофибрилярно-ассоциированный белок-4 (<0,117 нг/мл); гомоцистеин, липопротеин, связанный с фосфолипазой A2, триметиламин-N-оксид а также копетин. В качестве экспресс-метода диагностики нестабильной стенокардии у постели больного рекомендовано определение конечной концентрации углекислого газа в выдыхаемом воздухе. Среди новых инструментальных методов диагностики нестабильной стенокардии к применению рекомендованы спекл-трекинг эхокардиография и определение резервной скорости коронарного кровотока, компьютерно-томографическое определение фракционного резерва кровотока.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, острый коронарный синдром, биомаркеры, прогноз, диагностика нестабильной стенокардии.

UNSTABLE ANGINA – NEW OPPORTUNITIES IN DIAGNOSTICS

^{1,2}Osikov M.V. ORCID ID 0000-0001-6487-9083,
^{1,2}Efros L.A. ORCID ID 0000-0003-1243-0211,
^{1,3}Panshin M.A. ORCID ID 0009-0000-3767-3063

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russian Federation, e-mail: LLA1905@mail.ru

²State Budgetary Healthcare Institution Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

³Clinic of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russian Federation

Unstable angina is one of the most common forms of coronary heart disease and belongs to the group of acute coronary syndromes, which includes acute myocardial infarction with ST segment elevation, acute myocardial infarction without ST segment elevation, and unstable angina. The lack of clear laboratory and instrumental criteria for unstable angina necessitates the search and development of new methods for laboratory and instrumental diagnostics of this disease. The aim of the study was to critically analyze data on the most promising methods for laboratory and instrumental diagnostics of unstable angina in peer-reviewed sources indexed in the PubMed and Russian Science Citation Index databases for the period 2020–2024. The search strategy identified 1,380 records from PubMed and 54 from the Russian Science Citation Index. After eliminating duplicate and irrelevant records for the review, the results of 39 studies were analyzed. The article also includes data from the clinical guidelines of the Russian Society of Cardiology and the European Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of acute coronary syndromes, as well as the clinical practice guidelines of the American Heart Association for the assessment and diagnosis of chest pain in adult patients. Among new laboratory biomarkers in diagnostics of unstable angina, the highest sensitivity and specificity are possessed by micro-ribonucleic acids, long non-coding ribonucleic acids, determination of polymorphism of gene of regulator of phosphatase and actin-1, gene of leiomodlin-1, growth differentiation factor-15 (>1.11 ng/ml); cystatin C (<23.16 ng/ml); soluble cell adhesion molecules, interleukin-6, -17, -23, -1-beta, tumor necrosis factor-alpha, S100 β protein (>33.28 pg/ml) and microfibrillary-associated protein-4 (<0.117 ng/ml); homocysteine, phospholipase A2-related lipoprotein, trimethylamine-N-oxide and copetin. Determination of the final concentration of carbon dioxide in exhaled air is recommended as an express method for diagnosing unstable angina at the patient's bedside. Among the new instrumental methods for diagnosing unstable angina, speckle tracking echocardiography and determination of coronary blood flow reserve velocity, computed tomography determination of fractional blood flow reserve are recommended for use.

Keywords: unstable angina, acute coronary syndrome, biomarkers, prognosis, diagnostics of unstable angina.

Введение

Нестабильная стенокардия (НС) является одной из самых распространенных форм ишемической болезни сердца и входит в группу острого коронарного синдрома, который включает острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST и собственно НС [1-3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2021 г. зарегистрировано около 1,7 млн госпитализаций с диагнозом «острый коронарный синдром», из них 30–40% пациентов в итоге переходили в группу НС. В Российской Федерации в 2022 г. НС диагностирована у 219 075 человек, что составило 50% от числа всех пациентов, госпитализированных с диагнозом «острый коронарный синдром». В соответствии с Национальными клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества НС определяется как «недавно возникшая или утяжелившаяся стенокардия, когда тяжесть и продолжительность ишемии недостаточны для развития острого ишемического повреждения миокарда (по превышению 99-го перцентиля верхней референсной границы у пациентов без исходного повышения уровня сердечного тропонина в крови либо повышению и/или снижению концентрации сердечного тропонина $> 20\%$ при его исходно стабильно (вариабельность $\leq 20\%$) повышенном уровне)» [3]. На сегодняшний день для НС стратификация рисков, краткосрочных и отдаленных прогнозов фактически отсутствует [4; 5].

В настоящее время рекомендованы к использованию в клинической практике для диагностики НС стандартная поверхностная ЭКГ и определение в крови высокочувствительного сердечного тропонина I и T. По данным стандартной

электрокардиографии покоя могут быть определены динамические смещения сегмента ST электрокардиограммы (ЭКГ), а именно его горизонтальная либо косонисходящая депрессия на расстоянии 60 мсек от точки «j» более 1,0 мм (1 мВ). Однако отсутствие изменений конечной части желудочкового комплекса не исключает наличие НС. Динамическое определение в плазме уровня сердечного высокочувствительного тропонина I и T является обязательным в дифференциальной диагностике НС и острого инфаркта миокарда без подъема сегмента ST. При повышении уровней кардиоспецифичных тропонинов выше 99-го перцентиля в динамике (3–6 часов) диагноз НС исключается. При отсутствии динамики уровня тропонинов либо при их значениях, попадающих в референсные диапазоны, НС является установленным диагнозом [3]. Таким образом, НС, исходя из ее определения и критериев лабораторно-инструментальной диагностики, является диагнозом-исключением. Отсутствие четких лабораторных и инструментальных критериев НС обуславливает необходимость поиска и разработки новых методов лабораторной и инструментальной диагностики этого заболевания.

Цель исследования – провести критический анализ данных о наиболее перспективных методах лабораторной и инструментальной диагностики нестабильной стенокардии в рецензируемых источниках, индексированных в базах данных PubMed и Российского индекса научного цитирования за 2020–2024 гг.

Материалы и методы исследования

Для проведения систематического обзора в базах данных PubMed и Российского индекса научного цитирования произведен поиск соответствующих исследований за 2020–2024 гг. по ключевым словам: «нестабильная стенокардия», «острый коронарный синдром», «биомаркеры», «прогноз», «диагностика нестабильной стенокардии». Были исключены тезисы без полных текстов и обзорные статьи. Из каждого включенного исследования была извлечена следующая информация: авторы, год публикации, область, план исследования. Стратегия поиска выявила 1380 записей из PubMed и 54 – из Российского индекса научного цитирования. После исключения дублирующих и нерелевантных записей для обзора был проведен анализ 39 литературных источников, в том числе клинических рекомендаций Российского кардиологического общества и Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острых коронарных синдромов, а также клинического практического руководства Американской кардиологической ассоциации по оценке и диагностике боли в груди у взрослых пациентов. Подготовка и выполнение литературного обзора было основано на современных принципах и порядке проведения систематических обзоров [6].

Результаты исследования и их обсуждение

Перспективные лабораторные методы диагностики НС

В качестве новых биомаркеров для диагностики НС предлагаются циркулирующие микро-РНК (miRNA). У пациентов с НС по сравнению с пациентами с нормальными коронарными артериями отличается уровень 161 miRNA: 105 miRNA были повышены, 56 – понижены, к специфическим для НС отнесены 8 miRNA: miR-7109-3p, miR-6515-3p, miR-1273g-3p, miR-20b-5p, miR-6793-5p, miR-142-3p, miR-1-3p, miR-30b-5p) [7]. Показано, что концентрация в плазме нурин-зависимой miR-137 и miR-106b достоверно выше в группе пациентов с НС (чувствительность и специфичность метода – 97% и 94% соответственно) [8; 9]. Повышенные уровни экспрессии комбинации miR-127, miR-150, miR-145 с высокой чувствительностью (90,2%) и специфичностью (88,5%) позволяли диагностировать НС у госпитализированных пациентов [10].

В еще одном исследовании с использованием микроРНК, а именно, miRNA-208 и miRNA-499, продемонстрировано, что повышение уровня экспрессии данных биомаркеров с высокой чувствительностью и специфичностью позволяло установить диагноз НС [11].

Обнаружено, что уровень длинных некодирующих РНК (днРНК), в частности днРНК MALAT1, LNC_000226 и LNC_001526, может служить высокочувствительным (чувствительность 70,5–95,7%;) и высокоспецифичным (специфичность 58,7–84,8%) методом диагностики НС [12]. Определение профиля экспрессии кольцевых РНК (circRNA) у пациентов с НС показало различные уровни экспрессии: 22 – повышены, 6 – понижены, к специфическим для НС отнесены 4: hsa_circ_0002229, hsa_circ_0005580, hsa_circ_0046667 и hsa_circ_0001451 [13].

В последние годы внимание уделяется анализу полиморфизма генов у пациентов с НС. Например, при оценке полиморфизма генов трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF- β 1) и его рецептора 2-го типа (TGF- β R2) не выявлено значимой связи между полиморфизмами и состоянием пациентов с НС [14]. Установлено, что полиморфизмы генов фактора адгезии тромбоцитов и эндотелиальных клеток-1 (PECAM1), коллагена (COL4A2), рецептора регулятора фосфатазы и актина (PHACTR1) и лейомодина-1 (LMOD1) могут выступать новыми маркерами НС, в частности полиморфизм аллеля G PHACTR1 rs9349379 (генотипы GG и AG) и аллеля T LMOD1 rs2820315 (генотипы TT и CT) [15].

Преимуществом генетических методов исследования является высокий уровень их чувствительности и специфичности, к недостаткам относится необходимость дорогостоящего оборудования, квалифицированного персонала.

Методы иммуноферментного анализа зарекомендовали себя как эффективный инструмент диагностики различных заболеваний благодаря высокой чувствительности и специфичности, простоте исполнения и скорости анализа (3–6 часов). Фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15) предложен в качестве нового потенциального

биомаркера НС, при этом концентрация в плазме GDF-15 более 1,11 нг/мл с наибольшей чувствительностью (97,4%) и специфичностью (71,4%) подтверждала наличие НС у пациентов [16]. Показано, что у пациентов с НС наблюдается снижение концентрации экстрацеллюлярного везикулярного цистатина С в плазме, в частности его субфракции TEX менее 23,16 нг/мл [17].

В качестве потенциальных биомаркеров НС предложены висфатин, растворимая молекула адгезии сосудистых клеток-1 (sVCAM-1), растворимая молекула межсосудистой адгезии клеток-1 (sICAM-1), CD63, CD62P (P-selectin), интерлейкины (IL-6, IL-17, IL-23, IL-1 β) и фактор некроза опухоли α (TNF- α), концентрация которых в плазме пациентов была значимо выше, чем у здоровых пациентов [18; 19]. При НС концентрация белка S100 β выше 33,28 пг/мл и микрофибрилярно-ассоциированного белка 4 (MFAP4) выше 0,117 нг/мл выступали эффективными индикаторами НС, особенно когда динамическое повышение уровня сердечного тропонина отсутствовало. Показана корреляция между уровнем белка S100 β и фракционным резервом кровотока ($\leq 0,8$). Чувствительность и специфичность данных биомаркеров составляет 96,77% и 57,8% соответственно [20-22].

Получены данные, свидетельствующие о повышении в плазме пациентов с НС уровней гомоцистеина (Нсу) и липопротеина, связанного с фосфолипазой А2 (Lp-PLA2). Данные маркеры рекомендованы исследователями к применению в клинической практике, так как позволяли разграничивать пациентов с НС, стабильной стенокардией и некоронарогенной болью в грудной клетке [23]. В исследовании Liu Y. с соавторами продемонстрировано значимое снижение плазменной концентрации глутатиона, полуальдегида янтарной кислоты, дигидротестостерона и кортизола и повышение концентрации янтарной кислоты, N-ацетилнейраминовой кислоты, арахидоновой кислоты, глutarовой кислоты и эстрадиола у пациентов с НС по сравнению со здоровыми пациентами [24]. Перспективным представляется применение в клинической практике определения триметиламин-N-оксида (ТМАО). Данные исследований свидетельствуют о повышении (в 1,5–2,5 раза) концентрации ТМАО в сравнении с пациентами без НС [25]. Получены данные о значимом повышении концентрации провазопрессина (копетина), как одного из биомаркеров эндогенного сосудистого стресса, в плазме пациентов с НС, а также установлена связь обструктивного (>50%) поражения коронарных артерий и высоких уровней копетина плазмы, что позволяет считать данный биомаркер высокочувствительным (74,7%) и высокоспецифичным (83,8%) в верификации НС [11; 26].

В последние годы возрастает интерес к исследованиям, посвященным анализу фекальной микробиоты и изучению взаимосвязи между НС и состоянием фекальной микробиоты у данной группы пациентов. При исследовании фекальной микробиоты у

пациентов с НС установлено значимое снижение концентрации 2-гидроксиизомасляной кислоты и янтарной кислоты в исследуемых образцах кала. Обнаружено, что в биоматериале больных НС преобладающими семействами микроорганизмов являлись *Bacteroidetes*, *Synergistetes*, *Lactobacillaceae*, *Burkholderiaceae*, *Synergistaceae*, *Subdoligranulum*. Дополнительно установлено, что пациенты с НС имели более низкую концентрацию инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) в плазме по сравнению со здоровыми пациентами. Полученные данные подчеркивают потенциальное значение фекальной микробиоты, а также IGF-1 в патогенезе НС и её возможную роль в метаболических и воспалительных процессах, ассоциированных с данным состоянием. Преимуществом данной методики является относительная простота выполнения, отсутствие необходимости проведения венепункции. Недостатками данного метода является необходимость оснащения клиничко-диагностических отделений специализированными анализаторами, длительность исследования (24–48 часов), а также искажение результатов исследования в случае наличия у пациента патологии желудочно-кишечного тракта [27-29].

В большинстве случаев пациенты с НС поступают в медицинские учреждения экстренно. Срочность выполнения диагностических и лечебных мероприятий обусловлена высоким риском сердечно-сосудистых событий для данной группы пациентов. В таких условиях критически важным является применение лабораторных методик, которые могут быть выполнены непосредственно у постели больного. Одной из таких методик является определение концентрации диоксида углерода (CO_2) в выдыхаемом воздухе пациентов. Установлено значимое (в 9,74 раза) повышение концентрации CO_2 в выдыхаемом воздухе пациентов с НС, что свидетельствует о перспективности использования измерения уровня CO_2 в выдыхаемом пациентом воздухе в качестве экспресс-метода для верификации диагноза НС [30].

К недостаткам метода относится получение ложноположительных результатов при заболеваниях органов респираторного тракта.

Перспективные инструментальные методы диагностики НС

Для пациентов с НС, относящихся к группам с умеренным и высоким риском по шкале GRACE, Национальными клиническими рекомендациями показано проведение инвазивной коронароангиографии [3]. Однако вопрос о целесообразности данного исследования у пациентов с низким риском по шкале GRACE остается открытым [31; 32]. В последние годы в качестве нового неинвазивного диагностического метода при верификации НС предложено использование компьютерно-томографического определения фракционного резерва коронарного кровотока. Результаты применения компьютерно-томографического определения фракционного резерва кровотока свидетельствуют о высоком уровне чувствительности и

специфичности (84,6% и 85,1% соответственно) метода в диагностике НС [33]. В работе Montisci R. и соавторов впервые продемонстрированы данные о проведении трансторакальной эхокардиографии (Эхо-КГ) с внутривенным введением аденозина для оценки резерва скорости коронарного кровотока (РСКК) и долгосрочном прогнозе у пациентов, госпитализированных с диагнозом НС в течение $32,5 \pm 19,6$ месяца. Показано, что у 70% пациентов с РСКК менее $<2,14$ см/с наблюдались неблагоприятные сердечные события, в то время как среди пациентов с нормальным уровнем РСКК этот показатель составил лишь 20% [34]. Одним из последних опубликованных новых методов верификации НС является метод радиомиксного анализа перикоронарной жировой ткани (РСАТ). Результаты показали, что использование радиомиксного анализа РСАТ при проведении компьютерной томографии коронарных артерий у пациентов с НС позволяет диагностировать данную патологию [35].

Преимуществом компьютерно-томографических методик является их неинвазивность, скорость выполнения исследования (10–15 минут), меньший риск развития контраст-индуцированной нефропатии. К недостаткам метода относятся трудоемкость, необходимость снижения пульса <65 уд./мин. для лучшего качества визуализации, антропометрические параметры больного (допустимая масса тела менее 120 кг). Применение метода позитронно-эмиссионной томографии с использованием 18-дезоксифторглюкозы (18-ДФГ) позволило установить корреляцию между повышенным накоплением 18-ДФГ и наличием НС у пациентов. Максимально накопление 18-ДФГ было зарегистрировано у пациентов с изъязвленной или разорвавшейся атеросклеротической бляшкой в коронарной артерии. Полученные результаты позволяют рекомендовать данную методику для внедрения в клиническую практику с целью верификации НС. К преимуществам метода относится его высокая чувствительность и хорошее качество визуализации. Необходимость наличия дорогостоящей аппаратуры и радиофармацевтического препарата являются недостатками данного метода диагностики [36].

В последние десятилетия в литературе наблюдается рост публикаций, посвященных применению Эхо-КГ в качестве неинвазивного и высокоинформативного метода визуализации миокарда и оценки его функциональных характеристик. Одной из таких методик является двухмерная спекл-трекинг Эхо-КГ. Результаты исследований с использованием спекл-трекинг Эхо-КГ свидетельствуют о высокой чувствительности и специфичности представленного метода в диагностике НС. Продemonстрирована связь между изменениями кинетики миокарда у пациентов с НС и атеросклеротическими поражениями коронарных артерий, относящимися к соответствующему участку миокарда. Таким образом, спекл-трекинг Эхо-КГ представляет собой перспективный инструмент для улучшения диагностики и оценки состояния пациентов с НС [37-39].

Преимуществами новых Эхо-КТ методов диагностики НС является относительная простота выполнения, скорость, отсутствие необходимости в инвазивном исследовании. К недостаткам метода относится невозможность адекватного проведения исследования у пациентов с выраженным ожирением, наличие сопутствующей кардиальной патологии, затрудняющей визуализацию (например, фибрилляция предсердий, тахиаритмии и т. д.).

Заключение

На сегодняшний день НС представляет собой предмет активных дискуссий и исследований в медицинских научных кругах. В рамках данной работы авторами был выполнен анализ актуальных и наиболее перспективных способов лабораторной и инструментальной диагностики нестабильной стенокардии.

Для оперативной оценки состояния пациента с НС непосредственно у кровати больного предлагается измерять уровень углекислого газа в выдыхаемом воздухе. Анализ микрофлоры кишечника – процесс трудоемкий и затратный по времени, требующий наличия специальной аппаратуры, что существенно ограничивает его применение в рутинной медицинской практике. Таким образом, дальнейшее изучение и внедрение новых возможностей лабораторно-инструментальной диагностики представляет собой важный шаг к улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам с НС.

Список литературы

1. Byrne R.A., Rossello X., Coughlan J.J., Barbato E., Berry C., Chieffo A., Claeys M. J., Dan G.-A., Dweck M.R., Galbraith M., Gilard M., Hinterbuchner L., Jankowska E.A., Jüni P., Kimura T., Kunadian V., Leosdottir M., Lorusso R., Pedretti R.F.E., Rigopoulos A.G., Rubini Gimenez M., Thiele H., Vranckx P., Wassmann S., Kass Wenger N., Ibanez B. ESC Scientific Document Group. Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal. 2023. Vol. 44. № 38. P. 3720–3826. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad191.2021.
2. Gulati M., Levy P.D., Mukherjee D., Amsterdam E., Bhatt D.L., Birtcher K.K., Blankstein R., Boyd J., Bullock-Palmer R.P., Conejo T., Diercks D.B., Gentile F., Greenwood J.P., Hess E.P., Hollenberg S.M., Jaber W.A., Jneid H., Joglar J.A., Morrow D.A., O'Connor R.E., Ross M.A., Shaw L.J. AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines // Circulation. 2021. Vol. 144 (22). P. e368-e454. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001029.

3. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы клинические рекомендации. Рубрикатор клинических рекомендаций [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/154_4. (дата обращения: 12.12.2025).
4. Чаулин А.М., Абашина О.Е., Дупляков Д.В. Высококочувствительные сердечные тропонины (hs-Tn): методы определения и основные аналитические характеристики // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т. 20. № 2. С. 2590. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2590.
5. Кремнева Л.В., Абатурова О.В., Суплотов С.Н., Шалаев С.В., Ефанов А.Ю., Стогний Н.Ю. Проблемы стенокардии у пациентов с мало изменёнными коронарными артериями // Медицинская наука и образование Урала. 2020. Т. 21. № 2 (102). С. 149–151. DOI: 10.36361/1814–8999-2020-21-2-149-151.
6. Белобородов В.А., Воробьев В.А., Семинский И.Ж., Калягин А.Н. Порядок выполнения систематического обзора и мета-анализа по протоколу PRISMA // Система менеджмента качества: опыт и перспективы. 2023. Вып. 12. С. 5-9.
7. Liu S., Gu X., Zhong W., Wang R., Liu J., Gu X., Zhong Z. Expression profiles of circulating microRNAs in patients with stable and unstable angina // Clinics (Sao Paulo). 2020. Vol. 75. P. e1546. DOI: 10.6061/clinics/2020/e1546.
8. Elgebaly S.A., Christenson R.H., Kandil H., El-Khazragy N., Rashed L., Yacoub B., Eldeeb H., Ali M., Sharafieh R., Klueh U. et al. Nourin-dependent miR-137 and miR-106b: novel early inflammatory diagnostic biomarkers for unstable angina patients // Biomolecules. 2021. Vol. 11. P. 368. DOI: 10.3390/biom11030368.
9. Elgebaly S.A., Peacock W.F., Christenson R.H., Kreutzer D.L., Faraag A.H.I., Sarguos A.M.M., El-Khazragy N. Integrated Bioinformatics Analysis Confirms the Diagnostic Value of Nourin-Dependent miR-137 and miR-106b in Unstable Angina Patients // International Journal of Molecular Sciences. 2023. Vol. 24. № 14783. DOI: 10.3390/ijms241914783.
10. Qu Y., Huang X., Zhang W., He X., Chen Z., Zhang Y., Gu N. Differentially expressed miR-127, miR-150, and miR-145 in serum extracellular vesicles are novel diagnostic biomarkers of unstable angina // Cardiovasc Diagn Ther. 2023. Vol. 13 (5). P. 866-878. DOI: 10.21037/cdt-22-575.
11. Gaber M.A., Omar O.H.M., El-Deek S.E.M., Hassan A.K.M., Mahmoud M.S., Meki A.M.A. Copeptin, miRNA-208, and miRNA-499 as New Biomarkers for Early Detection of Acute Coronary Syndrome // Appl Biochem Biotechnol. 2022. Vol. 194 (3). P. 1193-1205. DOI: 10.1007/s12010-021-03695-6.
12. Liu S., Hou J., Gu X., Weng R., Zhong Z. Characterization of LncRNA expression profile and identification of functional LncRNAs associated with unstable angina // Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2021. Vol. 35 (11). P. e24036. DOI: 10.1002/jcla.24036.

13. Yang H.P., Chen Y.L., Liu Z.J., Hao Y., Chen L., Zhang Z.H., He N., Wang J. Expression profile of circular RNAs in patients with unstable angina // *Technol Health Care*. 2023. Vol. 31 (2). P. 497-505. DOI: 10.3233/THC-220131.
14. Малиновский Д., Сафранов К., Павлик А. Полиморфизмы генов TGF- β 1 и TGF β R2 у пациентов с нестабильной стенокардией // *Biomedicines*. 2023. Т. 11. С. 155. DOI: 10.3390/biomedicines11010155.
15. Kosiński K., Malinowski D., Safranow K., Dziedziejko V., Pawlik A. Gene polymorphisms of PECAM1, COL4A2, PHACTR1, and LMOD1 in patients with unstable angina // *J Clin Med*. 2022. Vol. 11. № 2. P. 373. DOI: 10.3390/jcm11020373.
16. Raygan F., Etminan A., Mohammadi H., Akbari H., Nikoueinejad H. Serum levels of growth differentiation factor-15 as an inflammatory marker in patients with unstable angina pectoris // *J Tehran Heart Cent*. 2021. Vol. 16. № 1. P. 15-19. DOI: 10.18502/jthc.v16i1.6595.
17. Dekker M., Waissi F., van Bennekom J., Silvis M.J.M., Timmerman N., Schoneveld A.H. et al. Extracellular vesicle cystatin C is associated with unstable angina in troponin negative patients with acute chest pain // *PLoS ONE*. 2020. Vol. 15. № 8. P. e0237036. DOI: 10.1371/journal.pone.0237036.
18. Su Q., Zhang L., Qi Z., Huang B. The Mechanism of Inflammatory Factors and Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Regulated by Nuclear Transcription Factor NF- κ B in Unstable Angina Pectoris // *Journal of Immunology Research*. 2022. DOI: 10.1155/2022/6137219.
19. Qazmooz H.A., Smesam H.N., Mousa R.F., Al-Hakeim H.K., Maes M. Trace element, immune and opioid biomarkers of unstable angina, increased atherogenicity and insulin resistance: Results of machine learning // *J Trace Elem Med Biol*. 2021. Vol. 64. P. 126703. DOI: 10.1016/j.jtemb.2020.126703.
20. Liu Z., Wang J., Guo F., Xu T., Yu F., Deng Q., Tan W., Duan S., Song L., Wang Y., Sun J., Zhou L., Wang Y., Zhou X., Xia H., Jiang H. Role of S100 β in Unstable Angina Pectoris: Insights from Quantitative Flow Ratio // *Arch Med Res*. 2024. Vol. 55 (5): P. 103034. DOI: 10.1016/j.arcmed.2024.103034.
21. Han C., Peng Y., Yang X., Guo Z., Yang X., Su P., Guo S., Zhao L. Declined plasma microfibrillar-associated protein 4 levels in acute coronary syndrome // *Eur J Med Res*. 2023. Vol. 28 (1). P 32. DOI: 10.1186/s40001-023-01002-z.
22. Wang Q., Liang C. Role of lipid-lowering therapy in low-density lipoprotein cholesterol goal attainment: focus on patients with acute coronary syndrome // *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020. Vol. 76 (6). P. 658–670. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000914.

23. Wu L., Shao P., Gao Z., Zhang S., Ma J., Bai J., Wei Y. Homocysteine and Lp-PLA2 levels: Diagnostic value in coronary heart disease // *Medicine (Baltimore)*. 2023. Vol. 102 (46). P. e35982. DOI: 10.1097/MD.00000000000035982.
24. Liu Y., Li Y., Zhang T., Zhao H., Fan S., Cai X., Liu Y., Li Z., Gao S., Li Y., Yu C. Analysis of biomarkers and metabolic pathways in patients with unstable angina based on ultra high performance liquid chromatography quadrupole time of flight mass spectrometry // *Mol Med Rep*. 2020. Vol. 22. № 5. P. 3862-3872. DOI: 10.3892/mmr.2020.11476.
25. Dong Z.X., Zhang J., Luo Y.C., Zhao M.M., Cai J.G., Cheng S., Zheng L.M., Hai X. The correlation between trimethylamine N-oxide, lipoprotein ratios, and conventional lipid parameters in patients with unstable angina pectoris // *Biosci Rep*. 2020. Vol. 40 (1). P. BSR20192657. DOI: 10.1042/BSR20192657.
26. Deveci O.S., Ozmen C., Karaaslan M.B., Celik A.I. Could serum copeptin level be an indicator of coronary artery disease severity in patients with unstable angina? // *Int Heart J*. 2021. Vol. 62 (3). P. 528-533. DOI: 10.1536/ihj.20-683.
27. Liu L., Luo F. Alterations in the fecal microbiota and serum metabolome in unstable angina pectoris patients // *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2022. Vol. 27 (3). P. 100. DOI: 10.31083/j.fbl2703100.
28. Liu X., Shen M., Yan H., Long P., Jiang H., Zhang Y., Zhou L., Yu K., Qiu G., Yang H., Li X., Min X., He M., Zhang X., Choi H., Wang C., Wu T. Alternations in the gut microbiota and metabolome with newly diagnosed unstable angina // *J Genet Genomics*. 2022. Vol. 49 (3). P. 240-248. DOI: 10.1016/j.jgg.2021.11.009.
29. An K., Jia Y., Xie B., Gao J., Chen Y., Yuan W., Zhong J., Su P., Liu X. Alterations in the gut mycobiome with coronary artery disease severity // *EBioMedicine*. 2024. Vol. 103. P. 105137. DOI: 10.1016/j.ebiom.2024.105137.
30. Duyan, M., Vural, N. Diagnostic value of end-tidal carbon dioxide in the differential diagnosis of unstable angina and non-cardiac chest pain // *Am J Emerg Med*. 2023. Vol. 63. P. 69–73. DOI: 10.1016/j.ajem.2022.10.026.
31. Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Сапожников С.С., Горбатенко Е.А., Шадрин А.А. Шкала оценки риска госпитальной летальности у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы // *Кардиология*. 2021. № 61 (9). С. 11-19. DOI: 10.18087/cardio.2021.9.n1720.
32. Зыков М.В., Дьяченко Н.В., Велиева Р.М., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Возможности совместного использования шкалы GRACE и различных индексов коморбидности для повышения эффективности оценки риска госпитальной летальности у больных с острым

коронарным синдромом // Терапевтический архив. 2022. № 94 (7). С. 816–821. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201742.

33. Zhao Q., Liu L., Xian H. et al. Prognostic value of computed tomography-derived fractional flow reserve in patients with diabetes mellitus and unstable angina // Cardiovasc Diabetol. 2024. Vol. 23. P. 404. DOI: 10.1186/s12933-024-02493-8.

34. Montisci R., Marchetti M.F., Ruscazio M., Biddau M., Secchi S., Zedda N., Casula R., Tuveri F., Kerkhof P.L., Meloni L., Tona F. Non-invasive coronary flow velocity reserve assessment predicts adverse outcome in women with unstable angina without obstructive coronary artery stenosis // J Public Health Res. 2023. Vol. 12. № 2. P. 22799036231181716. DOI: 10.1177/22799036231181716.

35. Zhan, W., Li, Y., Luo, H., He, J., Long, J., Xu, Y., Yang, Y. Identification of patients with unstable angina based on coronary CT angiography: the application of pericoronary adipose tissue radiomics // Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2024. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1462566.

36. Galiuto L., Leccisotti L., Locorotondo G., Porto I., Burzotta F., Trani C., Niccoli G., Leone A.M., Danza M.L., Melita V., Fedele E., Stefanelli A., Giordano A., Crea F. Coronary plaque instability assessed by positron emission tomography and optical coherence tomography // Ann Nucl Med. 2021. Vol. 35 (10). P. 1136-1146. DOI: 10.1007/s12149-021-01651-2.

37. Giridharan S., Karthikeyan S., Aashish A., Ganesh B.A., Prasath P.A., Usha P. Two-dimensional speckle tracking echocardiography derived post systolic shortening in patients with unstable angina and normal left ventricular systolic function // Anatol J Cardiol. 2021. Vol. 25 (12). P. 880-886. DOI: 10.5152/AnatolJCardiol.2021.40931.

38. Karlsen S., Melichova D., Dahlslett T., Grenne B., Sjøli B., Smiseth O., Edvardsen T., Brunvand H. Increased deformation of the left ventricle during exercise test measured by global longitudinal strain can rule out significant coronary artery disease in patients with suspected unstable angina pectoris // Echocardiography. 2022. Vol. 39 (2). P. 233-239. DOI: 10.1111/echo.15295.

39. Gheorghiu A., Arnautu S.F., Slovenski M., Malița C.D., Tomescu M.C., Arnautu D.A. Myocardial Work Evaluation-A Useful Non-Invasive Method to Predict Coronary Artery Sub-Occlusion in a Patient with Unstable Angina and Multiple Myocardial Revascularization Interventions // Diagnostics (Basel). 2023. Vol. 13 (8). P. 1459. DOI: 10.3390/diagnostics13081459.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.