

На правах рукописи

КОКОРИН ВАЛЕНТИН АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ВОЗМОЖНОСТИ КАЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ
СЕРДЕЧНОГО БЕЛКА, СВЯЗЫВАЮЩЕГО ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ,
В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ
ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА И ТРОМБОЭМБОЛИИ
ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ**

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант: доктор медицинских наук, доцент **Лебедева Анастасия Юрьевна**

Официальные оппоненты:

Барбараш Ольга Леонидовна – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Андреев Денис Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Затейщиков Дмитрий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий первичным сосудистым отделением ГБУЗ «ГКБ № 51 ДЗМ»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2020 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.08 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 и на сайте <http://rsmu.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Гордеев Иван Геннадьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Инфаркт миокарда (ИМ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) являются одними из ведущих причин сердечно-сосудистой смерти населения экономически развитых стран. По данным Минздрава России в 2017 г. в РФ произошло 158,6 тыс. новых и 27,1 тыс. случаев повторного ИМ (Поликарпов А.В. и соавт., 2018). ТЭЛА регистрируется с частотой 39-115 случаев в год на 100 тыс. населения, являясь самой частой нераспознанной причиной смерти у госпитализированных больных (Konstantinides S.V. et al., 2019; Васильцева О.Я., 2014).

Своевременная диагностика, стратификация риска и скорейшее начало лечения являются важнейшими задачами ведения больных как с острым коронарным синдромом (ОКС), так и с ТЭЛА, позволяя значительно улучшить ближайший и отдаленный прогноз. Согласно данным регистра острого ИМ, уровень общей летальности от ИМ в течение 28 суток достигает 36%, а 2/3 случаев смерти происходит на догоспитальном этапе (Округин С.А. и соавт., 2018). Вопросы ранней диагностики заболевания, как на догоспитальном, так и стационарном этапах, сохраняют особую актуальность.

Выявление ИМ, особенно в ранние сроки, может быть затруднено, прежде всего в случае атипичных клинических проявлений и отсутствия однозначно интерпретируемых изменений ЭКГ. Особую настороженность вызывает тот факт, что четверть случаев ИМ не диагностируется при первом медицинском осмотре, а специализированную помощь в условиях региональных сосудистых центров по данным за 2015 г. получили лишь 26,3% заболевших, при этом число больных ИМ, осмотренных в первый час после появления симптомов не увеличилось за период с 1977 по 2015 гг. (Гафаров В.В. и соавт., 2017).

Сердечные тропонины (Тн) являются «золотым стандартом» диагностики ИМ, однако не лишены недостатков. К их числу можно отнести позднее высвобождение (через 3-6 ч после повреждения миокарда), значительные колебания уровня 99-го перцентиля в различных лабораториях и у разных производителей тест-систем, усложняющие стандартизацию результатов, а необходимость серийного измерения требует большего времени для принятия решений о выборе тактики ведения. Разработка и внедрение в практику высокочувствительных методов определения сердечных тропонинов (вчТн) привели к увеличению выявляемости ИМ, особенно без стойкой элевации сегмента ST, росту числа чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), но не позволило снизить летальность и частоту повторных ИМ (Odqvist M. et al., 2018; Shah A.S.V. et al., 2018). Высокая стоимость и отсутствие экспресс-методов определения вчТн ограничивает их применение вне стен лабораторий крупных медицинских учреждений.

Серьезной социально-экономической проблемой является госпитализация в отделения неотложной помощи пациентов с болевым синдромом в грудной клетке, у которых диагноз ОКС не подтверждается при последующем обследовании. Доля таких больных достигает 80-85%, что приводит к большой нагрузке как на пациентов, так и всю систему здравоохранения (Glatz J.F. et al., 2014). В связи с этим имеется острая потребность в биомаркерах, которые в сочетании с данными клинической картины и ЭКГ, позволяли бы достоверно исключать наличие ИМ еще на догоспитальном этапе или непосредственно при поступлении в стационар. Возможным путем повышения точности и ускорения сроков верификации диагноза является применение мультимаркерного подхода с одномоментным определением содержания нескольких маркеров повреждения миокарда. Такой подход может оказаться полезным для исключения диагноза ИМ без необходимости серийного определения сТн, что позволило бы избежать или сократить сроки госпитализации и снизить финансовые затраты.

Актуальным вопросом остается выбор тактики ведения пациентов с ТЭЛА группы промежуточного риска, 30-дневная летальность в которой достигает 6% (Vajaj A. et al., 2015). Для идентификации пациентов с высокой вероятностью развития осложнений в группе промежуточного риска эксперты Европейского общества кардиологов (ESC) рекомендуют оценку функции правого желудочка (ПЖ) с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) и определение уровня лабораторных маркеров повреждения и дисфункции миокарда. Однако ряд авторов указывает на недостаточную эффективность данного алгоритма, что диктует необходимость дальнейшего поиска маркеров и разработки моделей прогнозирования развития осложнений ТЭЛА (Jiménez D. et al., 2016; Stamm J.A. et al., 2014).

В последние десятилетия предложен ряд новых маркеров повреждения миокарда, среди которых одним из наиболее перспективных считается сердечный белок, связывающий жирные кислоты (сБСЖК). Однако среди экспертов до сих пор нет единого мнения относительно места его применения в клинической практике, что требует продолжения исследований (Das U.N., 2016; Sotoudeh Anvari M. et al., 2018; Ye X.D. et al., 2018).

Степень разработанности темы исследования

Результаты исследований позволяют рассматривать сБСЖК в качестве наиболее раннего маркера повреждения миокарда, превосходящего по своим диагностическим характеристикам в первые 1-6 ч после появления симптомов миоглобин, МВ-фракцию креатинфосфокиназы (МВ-КФК) и сердечные тропонины обычной чувствительности (сТн) (Калиниченко Р.М. и соавт., 2013; McCann C.J. et al., 2008; Kabekkodu S.P. et al., 2016; Pyati A.K. et al., 2015). Данные по сравнению эффективности сБСЖК и вчТн противоречивы (Eggers K.M. et al., 2012; Inoue K. et al., 2011; Kellens S. et al., 2016; Shortt C.R. et al., 2013).

В неотложных ситуациях для практического применения большее значение имеют качественные тесты определения сБСЖК, основанные на иммунохроматографическом методе, позволяющие провести оценку уровня маркера непосредственно у постели больного как в стационаре, так и внебольничных условиях. Исследования подобных тестов немногочисленны и, в большинстве случаев, выполнены на небольших выборках больных (Abbasi W.A. et al., 2017; Bruins Slot M.H. et al., 2013; El Missiri A. et al., 2016; Gereide D.M. et al., 2015). В РФ единственным изученным является экспресс-тест «КардиоБСЖК» с порогом определения маркера 15 нг/мл. Проведенные исследования данного теста у пациентов с ОКС показали его высокую чувствительность, составлявшую 72,5-96,3%, и специфичность, колебавшуюся в пределах 80-100% (Головенкин С.Е. и соавт., 2011; Зырянова А.В., 2010; Плавунцов Н.Ф. и соавт., 2014; Рябов В.В. и соавт., 2014). Данные о клиническом применении других отечественных тестов – «КАРД-ИНФО» (с порогом определения сБСЖК 7 нг/мл) и «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) отсутствуют.

В ряде исследований отмечено, что количественное определение сБСЖК в комбинации с Тн позволяет более точно выявлять или исключать диагноз ИМ, по сравнению с другими сочетаниями биомаркеров (Duruu A.M. et al., 2015; Kim K.S. et al., 2011; Young J.M. et al., 2016). Диагностическая эффективность качественных тест-систем, позволяющих одновременно определять содержание сБСЖК и Тн, остается малоизученной.

В большинстве работ, изучавших прогностическое значение сБСЖК при ОКС, использовали его количественное определение (Андрюков Б.Г. и соавт., 2012; O'Donoghue M. et al., 2006; Onda T. et al., 2016; Sabatine M. et al., 2002). Данные о применении качественных тестов на сБСЖК для прогнозирования течения ОКС ограничены и нуждаются в дальнейшем изучении (Бернс С.А. и соавт., 2019; Ложкина Н.Г., 2015; Suzuki M. et al., 2005).

Показано, что сБСЖК является надежным маркером повреждения ПЖ у больных ТЭЛА, и может использоваться в качестве предиктора неблагоприятного течения заболевания (Dellas C. et al., 2010; Dursunoğlu N. et al., 2016; Jenab Y. et al., 2017; Langer M. et al., 2016). Ряд авторов полагает, что сБСЖК имеет преимущество перед другими маркерами повреждения и дисфункции ПЖ в прогнозировании исходов заболевания (Boscheri A. et al., 2010; Kaczyńska A. et al., 2006; Lankeit M. et al., 2013). Возможности качественных методов определения сБСЖК у пациентов с ТЭЛА изучены недостаточно, а отечественные публикации по данной тематике отсутствуют. Рекомендованный экспертами ESC алгоритм стратификации риска летального исхода (ЛИ) у больных ТЭЛА не всегда позволяет достоверно выявлять группу высокого промежуточного риска, а используемые маркеры (Тн, мозговой натрийуретический пептид (BNP), ЭхоКГ признаки дисфункции ПЖ), как и большинство предложенных прогностических моделей и шкал, более точно

идентифицируют пациентов низкого риска (Becattini C. et al., 2013; Kohn C.G. et al., 2015; Squizzato A. et al., 2012). Усовершенствование предложенных или разработка более эффективных моделей прогнозирования течения ТЭЛА, в том числе, с включением в них результатов определения сБСЖК, может позволить улучшить их предикторные характеристики и оптимизировать тактику ведения.

Цель исследования

Изучить диагностическую информативность и прогностическую ценность качественного определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, у больных с различными формами ОКС и при тромбоэмболии легочной артерии.

Задачи исследования

1. Изучить эффективность тестов для качественного определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, в крови – «КАРД-ИНФО», «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) и «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) – в дифференциальной диагностике ОКС в зависимости от изменений ЭКГ и времени, прошедшего от начала заболевания.

2. Сопоставить результаты качественного и количественного методов определения содержания сБСЖК у больных, госпитализированных с предварительным диагнозом ОКС.

3. Сравнить диагностические характеристики тестов для качественного определения сБСЖК и традиционных маркеров повреждения миокарда (сердечных тропонинов обычной и высокой чувствительности, МВ-КФК) у больных ОКСпST и ОКСбпST, а также в различные интервалы времени от момента возникновения клинических проявлений.

4. Оценить диагностическую эффективность качественного определения сБСЖК в сочетании с сердечными тропонинами при поступлении в стационар в разные сроки ОКС.

5. Изучить диагностические характеристики экспресс-теста «КАРД-ИНФО 1+1» для одномоментного определения содержания сБСЖК и сТн I у больных с различными формами ОКС и в различные сроки от его начала.

6. Изучить прогностическую значимость положительного результата качественного определения сБСЖК у больных ОКС в отношении развития осложнений в период госпитализации и в течении 12 месяцев наблюдения.

7. Определить возможные причины и прогностическую значимость положительного результата качественного определения сБСЖК у больных с исключенным диагнозом ИМ.

8. Сравнить затратную эффективность качественного определения сБСЖК с сердечными тропонинами в диагностике ОКС в качестве самостоятельного определения и в рамках мультимаркерного подхода.

9. Изучить значение сБСЖК, определенного качественным методом, как маркера повреждения миокарда правого желудочка и предиктора развития осложненного течения ТЭЛА у пациентов промежуточного и высокого риска летального исхода.

Научная новизна

Впервые изучены диагностические характеристики отечественных тестов для качественного определения сБСЖК «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) у больных с предполагаемым и подтвержденным диагнозом ОКС. Доказано соответствие результатов количественного и качественного методов оценки содержания сБСЖК.

Проведен дополнительный анализ результатов «Исследования ПО изучению клинической эффективности ранней диагностики острого инфаркта миокарда, с помощью белка, связывающего жирные кислоты» (ИСПОЛИН), позволивший получить более полную информацию о диагностических характеристиках теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл).

Изучена диагностическая эффективность качественных тестов для определения сБСЖК у больных, поступивших в стационар с направительным диагнозом ОКС, в зависимости от типа ЭКГ-изменений и времени, прошедшего от начала болевого синдрома.

Выявлена большая эффективность тестов «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (10 нг/мл), выполненных при поступлении в стационар, в диагностике ИМ, по сравнению с первым количественным определением сТн I и МВ-КФК, а теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) – по сравнению с качественным тестом на сТн I, в сроки 1-6 ч от начала болевого синдрома.

Отмечено, что по сравнению с первым определением вчТн I, тест «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) имел более высокие диагностические характеристики в первые 1-3 ч от начала клинических проявлений, а тест «КАРД-ИНФО» не уступал вчТн I по своим характеристикам в диагностике ОКС в сроки 1-6 ч от начала заболевания.

Показана большая эффективность мультимаркерного подхода с одновременным определением содержания сБСЖК (с помощью тестов «КАРД-ИНФО» или «КардиоБСЖК» (10 нг/мл)) и сТн I при поступлении в стационар в выявлении больных ИМ, по сравнению с определением только сТн I во все изученные интервалы времени, а в случае определения вчТн I – в сроки 1-6 ч от начала заболевания.

Впервые изучены диагностические характеристики теста «КАРД-ИНФО 1+1» для одномоментного определения содержания сБСЖК и сТн I у пациентов с ОКС.

Впервые доказано, что положительный результат тестов для качественного определения сБСЖК «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) является независимым предиктором осложненного течения ОКС.

Впервые показано, что включение результата качественного определения сБСЖК с помощью тестов «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) в шкалу GRACE 2.0,

позволяет не менее эффективно прогнозировать течение ОКС в период госпитализации и 12 месяцев наблюдения, чем использование традиционных маркеров повреждения миокарда.

Изучены причины и показана высокая прогностическая значимость положительного результата качественного определения сБСЖК у больных с исключенным диагнозом ИМ.

Впервые проведен клинико-экономический анализ применения качественных тестов на сБСЖК по сравнению с сердечными тропонинами в диагностике ОКС при самостоятельном определении и в сочетании с ними.

Доказана более высокая прогностическая ценность качественного определения сБСЖК с помощью теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл), в отношении неблагоприятного течения ТЭЛА в первые 30 дней после верификации диагноза по сравнению с другими маркерами дисфункции и повреждения миокарда ПЖ (BNP, сТн I). Разработана оригинальная шкала для идентификации пациентов промежуточного высокого риска среди гемодинамически стабильных больных, превосходящая используемые зарубежные аналоги.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в диссертационной работе данные позволяют рекомендовать применение качественных тестов для определения сБСЖК у пациентов с ОКС для дифференциальной диагностики ИМ и нестабильной стенокардии в ранние (1-6 ч) сроки от начала симптомов в совокупности с данными клинической картины и ЭКГ, что особенно актуально в случаях ОКСбпST, атипичных проявлений, состояниях, затрудняющих интерпретацию ЭКГ, и при отсутствии возможности определения сердечных тропонинов.

Преимущество сБСЖК, определенного с помощью иммунохроматографического метода, перед другими кардиомаркерами по основным диагностическим характеристикам в ранние сроки ОКС, простота выполнения и интерпретации результатов экспресс-тестов подтверждают перспективность их применения не только в стационарах, но и внегоспитальных условиях.

Применение мультимаркерного подхода с одновременным определением содержания сБСЖК и сердечных тропонинов имеет преимущество перед определением только Тн в первые 1-6 ч от начала клинических проявлений, позволяя более точно и своевременно исключать наличие ИМ, что может быть сопряжено с сокращением сроков госпитализации больных и уменьшением экономических затрат.

Положительный результат определения сБСЖК при отсутствии ИМ ассоциирован с повышенным риском летального исхода в течение госпитализации и последующих 12 месяцев, и требует проведения более углубленного обследования для выявления причины повреждения миокарда.

Качественное определение сБСЖК может быть рекомендовано для выявления повреждения миокарда ПЖ у больных ТЭЛА. Разработанная прогностическая шкала, включающая оценку уровня сБСЖК, позволяет более точно прогнозировать развитие осложненного течения ТЭЛА в первые 30 дней и идентифицировать пациентов промежуточного высокого риска ЛИ, требующих более длительного интенсивного наблюдения и тщательного контроля за проводимой антикоагулянтной терапией.

Методология и методы исследования

Исследование включало два проспективных наблюдения и одно проспективное наблюдение с дополнительным ретроспективным анализом. Обследован 1001 больной, из них 828 поступали в стационар с предварительным диагнозом «ОКС» (когорты 1 и 2), и 173 пациента с верифицированным диагнозом ТЭЛА (когорта 3). В когорту 1 вошли 236 больных, госпитализированных в ГБУЗ ГКБ № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ с февраля 2015 г. по июль 2018 г. Когорту 2 составили 592 пациента, участвовавших в многоцентровом исследовании ИСПОЛИН (из них 84 – находились на лечении в ГБУЗ ГКБ № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ), проходившего с мая 2011 г. по январь 2012 г., которым проведен дополнительный анализ данных для уточнения диагноза в соответствии с Третьим универсальным определением ИМ и расширения периода наблюдения. В когорту 3 скринированы 173 пациента с ТЭЛА, поступившие в ГБУЗ ГКБ № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ с ноября 2013 г. по апрель 2016 г.

Критериями включения в исследование у пациентов с предварительным диагнозом ОКС являлись: возраст >18 лет, наличие типичного ангинозного приступа длительностью ≥ 20 мин в интервале 1-24 ч от его начала и подписанное информированное согласие. Критериями невключения служили: перенесенные в предшествующие 15 суток: ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), хирургические вмешательства, чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) или электроимпульсная терапия, ожоги 2-3 степени, массивные ранения и травмы, а также беременность, период лактации и злокачественные новообразования IV стадии.

Диагноз «инфаркт миокарда» устанавливали согласно Третьему универсальному определению (2012). Диагноз «нестабильная стенокардия» (НС) устанавливали на основании появления или усугубления симптомов ишемии миокарда и ишемических изменений ЭКГ при отсутствии повышения уровня кардиоспецифичных ферментов. Для верификации диагноза у пациентов когорты 1 использовали определение Тн I (в том числе, в 204 (86,4%) случаях высокочувствительным методом), ЭКГ проведена всем больным, ЭхоКГ – 222 (94,1%), КАГ – 155 (65,7%), МСКТ коронарных артерий – 4 (1,7%). У 16 (6,8%) пациентов, умерших во время госпитализации, диагноз подтвержден на аутопсии. В когорте 2

определение МВ-КФК проводили у 553 (93,4%) больных, количественное определение сТн I – у 417 (70,4%). ЭКГ выполнена всем пациентам, ЭхоКГ – 527 (89,0%), КАГ – 292 (49,3%). В 35 (5,9%) случаях диагноз подтвержден на секции.

Распределение пациентов с предполагаемым ОКС на группы проводили в зависимости от типа изменений ЭКГ (с подъемом и без стойкого подъема сегмента ST), времени, прошедшего от начала болевого синдрома (в интервалах 1-3 ч, от 3 до 6 ч и от 6 до 24 ч) и течения заболевания (осложненного или неосложненного). К осложненному течению ОКС относили случаи смерти и/или развития ИМ и/или тяжелой сердечной недостаточности.

Критериями включения в исследование у пациентов с ТЭЛА были: возраст >18 лет; подтвержденный диагноз заболевания; высокий или промежуточный риск ЛИ при поступлении в отделение реанимации и подписанная форма информированного согласия. В исследование не включали пациентов с тяжелой ХСН, рефрактерной к проводимой терапии, низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (<20%), перенесенным в предшествующие 30 суток ИМ, тяжелыми нарушениями функции печени и почек. У 23 больных (13,3%) риск развития ЛИ расценен как низкий, в связи с чем они были исключены из дальнейшего анализа.

Диагноз ТЭЛА подтвержден данными мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастированием легочной артерии (ЛА) в 137 (91,3%) случаях, ЭхоКГ – в 12 (8,0%), сцинтиграфии легких – в 1 (0,7%). У 5 умерших больных (3,3%), которым не проводилась МСКТ, диагноз подтвердился на аутопсии.

Больных ТЭЛА подразделяли на группы высокого, промежуточного высокого и промежуточного низкого риска ЛИ, а также осложненного или неосложненного течения. За осложненное течение принимали наличие следующих осложнений: летальный исход (от всех причин), развитие обструктивного шока или рецидив заболевания.

Период наблюдения составил 12 мес. с промежуточной контрольной точкой при выписке из стационара или через 30 суток после верификации диагноза у пациентов с ТЭЛА.

Пациентам проводили оценку жалоб, данных анамнеза, физикальный осмотр, ЭКГ покоя в 12 отведениях, ЭхоКГ, качественную оценку уровня сБСЖК, определение уровня сТн I, BNP или его NT-концевого прогормона (NT-проBNP), гемоглобина, оценку функции почек и, при наличии показаний, коронароангиографию (КАГ). У больных когорты 1 также выполняли количественное определение сБСЖК, МВ-КФК, вчТн I и С-реактивного белка, оценку риска по шкале GRACE 2.0. У пациентов с ТЭЛА дополнительно проводили определение уровня D-димера, МСКТ с контрастированием ЛА, ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) вен конечностей и стратификацию риска по шоковому индексу (ШИ), шкалам PESI, Vova и FAST.

Качественную оценку содержания сБСЖК в крови проводили при поступлении в стационар с помощью иммунохроматографических тестов «КАРД-ИНФО» (ООО «ОФК-Кардио», РФ) с порогом определения маркера 7 нг/мл (в когорте 1), «КардиоБСЖК» (ООО НПО «БиоТест», РФ) с аналитической чувствительностью 10 нг/мл (в когортах 1 и 3) и 15 нг/мл (в когорте 2). Пациентам когорты 1 также выполняли качественное одномоментное определение содержания сБСЖК и сТн I с помощью теста «КАРД-ИНФО 1+1» (ООО «КАРДИО-Плюс», РФ) с аналитической чувствительностью к сБСЖК 7 нг/мл, сТн I – 1,2 нг/мл. Результат тестирования оценивал независимый исследователь не позднее, чем через 20 мин после внесения образца крови.

Количественное определение уровня сБСЖК в сыворотке крови выполняли с помощью набора реагентов БСЖК-ИФА-БЕСТ (ЗАО «Вектор-Бест», РФ). Содержание сТн I определяли серийно (при поступлении и спустя 3-6 ч) иммунологическим методом с использованием тест-системы Immulite 2000 Troponin I (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Германия). Верхним пределом референсного интервала считали уровень 0,5 нг/мл. У пациентов когорты 2 уровень сТн I оценивали с помощью качественного теста «Troponin I WB-Check-1» (VEDALAB, Франция) с порогом определения маркера 1 нг/мл. Определение уровня вчТн I проводили при поступлении и через 3-6 ч с помощью набора реагентов Pathfast cTnI (Mitsubishi Chemical, Япония) с аналитической чувствительностью 0,001 нг/мл и верхним пределом референсного интервала 0,02 нг/мл. Содержание МВ-КФК измеряли минимум двукратно – при поступлении и спустя 6-24 ч на анализаторе KONE-60 (Финляндия). За диагностически значимые принимали уровни ≥ 25 Ед/л.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов прикладных программ IBM SPSS Statistics v.22 (SPSS Inc., США), MedCalc v.19 (MedCalc Software, Бельгия) и Microsoft Office 2007 (Microsoft, США).

Тип распределения количественных показателей оценивали с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении межгрупповые различия оценивали при помощи t-критерия Стьюдента. При несоответствии критериям нормального распределения различия между двумя группами анализировали при помощи U критерия Манна-Уитни, между тремя и более группами – критерия Краскела-Уоллиса. Сравнение групп по качественным признакам проводили с использованием критерия χ^2 по Пирсону. Для малочисленных признаков применяли поправку Йейтса или двухсторонний точный критерий Фишера. Для сравнения номинальных показателей в зависимых выборках использовали тест χ^2 по методу МакНемара. Различия считали достоверными при уровне значимости (p) менее 0,05.

Наличие ассоциации между количественным признаком и неблагоприятным исходом определяли с помощью коэффициента корреляции r по методу Пирсона (в случае нормального распределение) или Спирмена (при распределении отличном от нормального), между дихотомическими величинами – с расчетом коэффициента ϕ .

Для оценки диагностической эффективности маркеров повреждения миокарда использовали показатели чувствительности (Se), специфичности (Sp), диагностической точности (ДТ), положительной (ППЗ) и отрицательной (ОПЗ) прогностической значимости, а также площади под кривой (AUC), рассчитанной с помощью ROC-анализа. Сопоставление показателей AUC проводили по методике DeLong E.R. и соавт. (1988). Для маркеров, определявшихся серийно, оценку диагностических характеристик проводили по результатам первых измерений при поступлении в стационар.

Для сравнения частот различных исходов в несвязанных группах вычисляли относительный риск (ОР) в случаях проспективного наблюдения, или отношение шансов – при наблюдениях «случай-контроль». Для оценки прогностической значимости признаков в определении исхода заболевания использовали метод бинарной логистической регрессии с графическим отображением в виде ROC-кривых и оценкой показателя AUC.

Клинико-экономический анализ проводили в соответствии с отраслевым стандартом «Клинико-экономические исследования. Общие положения» ОСТ 91500.14.0001-2002 и требованиями ГОСТ Р 56044-2014 «Оценка медицинских технологий. Общие положения».

Положения, выносимые на защиту

1. У больных инфарктом миокарда частота положительных результатов качественных иммунохроматографических тестов для определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, – «КАРД-ИНФО», «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) и «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) – значимо выше, чем у больных с нестабильной стенокардией. Результаты тестов «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) достоверно коррелируют с результатами количественного определения БСЖК.

2. Показатели чувствительности и диагностической точности тестов «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) у больных, поступивших в стационар с направительным диагнозом ОКС, достигают максимальных значений в сроки от 3 до 6 ч после начала клинических проявлений, а теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) – в интервале 1-6 ч. Специфичность качественных экспресс-тестов для определения БСЖК у больных ОКС колеблется в пределах 69,6-94,7%.

3. Показатели чувствительности тестов «КардиоБСЖК» (10 и 15 нг/мл) у пациентов с ОКСпСТ и ОКСбпСТ достоверно не различаются, в то время, как для теста «КАРД-ИНФО» выявлена большая эффективность диагностики ИМ в случае ОКСпСТ.

4. Тесты «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (10 нг/мл), выполненные при поступлении в стационар, обладают большей эффективностью в дифференциальной диагностике форм ОКС, по сравнению с первым определением сТн I и МВ-КФК, а тест «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) – по сравнению с качественным тестом на сТн I, в сроки 1-6 ч от начала болевого синдрома. По сравнению с первым определением вчТн I, тест «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) имеет большую диагностическую эффективность в интервале 1-3 ч от начала клинических проявлений, а тест «КАРД-ИНФО» не уступает вчТн I по своим характеристикам в диагностике ОКС при сроке 1-6 ч от начала заболевания.

5. Проведение качественного теста на сБСЖК в сочетании с количественным определением уровня сТн I у больных ОКС при поступлении в стационар позволяет выявить большее число случаев ИМ, по сравнению с оценкой только сТн I (при применении теста «КАРД-ИНФО» – на 27,7%, «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) – на 28,0%, а при длительности симптомов 1-6 ч – на 31,6% и 36,7%, соответственно), но в случае с тестом «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) сопряжено с гипердиагностикой заболевания. При оценке уровня вчТн I, одновременное выполнение теста «КАРД-ИНФО» в сроки 1-6 ч от начала заболевания повышает чувствительность диагностики ИМ на 15,2% без снижения специфичности, а теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) – на 25,3%, со снижением специфичности на 17,0%.

6. Тест «КАРД-ИНФО 1+1» для одномоментного качественного определения содержания сБСЖК и сТн I обладает высокой диагностической эффективностью у больных ОКС, особенно в ранние (1-6 ч) сроки заболевания. Проведение данного теста при поступлении в стационар у больных ОКС позволяет выявить больше случаев ИМ, по сравнению с оценкой содержания Тн I обычной и высокой чувствительности количественным методом без значимого увеличения случаев его гипердиагностики.

7. Положительный результат теста «КАРД-ИНФО» у пациентов с ОКС является независимым предиктором развития осложненного течения заболевания, как на стационарном этапе лечения, так и в течение последующих 12 мес., а теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) – в течение госпитализации. Применение в составе прогностической шкалы GRACE 2.0 результатов качественного определения сБСЖК с помощью тестов «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) не уступает результатам использования традиционных маркеров повреждения миокарда в отношении предсказания исходов заболевания.

8. Наиболее частыми причинами положительного результата качественного определения сБСЖК у больных без инфаркта миокарда являются: нарушение функции почек, снижение уровня гемоглобина, тяжелая сердечная недостаточность, гипертонический криз и фибрилляция предсердий. Положительный результат теста в этих случаях

ассоциирован с повышенным риском летального исхода в течение периода госпитализации и 12 месяцев наблюдения.

9. Тесты для качественного определения сБСЖК имеют меньшие показатели затрат на единицу эффективности по сравнению с сТн I, а тесты «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) также меньший показатель экономических потерь от необоснованной госпитализации больных без ИМ, по сравнению с сТн I. Мультимаркерный подход в виде комбинации теста «КАРД-ИНФО» с определением сТн I, или проведения теста «КАРД-ИНФО 1+1», обеспечивает значимые экономические преимущества, при одновременном улучшении качества диагностики инфаркта миокарда.

10. У пациентов с ТЭЛА частота положительных результатов качественного определения сБСЖК увеличивается по мере повышения риска летального исхода (от группы промежуточного низкого к группе высокого риска). Положительный результат теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) ассоциирован с развитием таких осложнений ТЭЛА, как обструктивный шок, летальный исход в течение 30 дней и комбинированной конечной точки (летальный исход, развитие обструктивного шока или гемодинамически значимого рецидива ТЭЛА), а прогностическая значимость определения сБСЖК превышает таковую для сТн I.

11. Предложенная оригинальная шкала, включающая наличие в анамнезе сахарного диабета 2 типа, фибрилляции предсердий, уровень систолического АД <100 мм рт. ст., клиренс креатинина <80 мл/мин и положительный результат качественного теста на сБСЖК, позволяет эффективно прогнозировать развитие осложненного течения ТЭЛА в первые 30 суток и идентифицировать пациентов промежуточного высокого риска среди гемодинамически стабильных больных.

Степень достоверности

Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и репрезентативностью изученной выборки, применением принципов, технологий и методов доказательной медицины, высокой информативностью современных методов обследования, адекватностью математических методов обработки данных поставленным задачам. Сформулированные выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из результатов исследования.

Публикации и апробация работы

Основные положения диссертационного исследования отражены в 46 печатных работах (из них 20 статей – в ведущих отечественных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации материалов докторских диссертаций, и 2 – в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования).

Результаты работы доложены на VI Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2011), VI Межрегиональной научно-практической конференции Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) (Ярославль, 2012), 31-м Всемирном конгрессе терапевтов (Сантьяго, 2012), Конгрессе EuroPrevent (Рим, 2013), 12-м Европейском конгрессе по внутренней медицине (Прага, 2013), XIV Конгрессе интернистов Сербии (Златибор, 2014), 32-м Всемирном конгрессе терапевтов (Сеул, 2014), 14-м Европейском конгрессе по внутренней медицине (Москва, 2015), IV Съезде терапевтов Южного ФО (Ростов-на-Дону, 2015), 23-й Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ (Ижевск, 2016), 27-м Съезде терапевтов Словении (Марибор, 2016), XVI Конгрессе интернистов Сербии (Златибор, 2016), 26-й Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ (Самара, 2016), Конгрессе EuroEcho-Imaging (Лейпциг, 2016), 16-м Европейском конгрессе по внутренней медицине (Милан, 2017), IV Съезде терапевтов Республики Татарстан (Казань, 2017), 37-й Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ (Вологда, 2017), XII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2017), Конгрессе Acute Cardiovascular Care (Милан, 2018), XVIII Конгрессе интернистов Сербии (Златибор, 2018), 46-й Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ (Хабаровск, 2018), 34-м Всемирном конгрессе терапевтов (Кейптаун, 2018), 18-м Европейском конгрессе по внутренней медицине (Лиссабон, 2019).

Апробация диссертации состоялась 16.01.2020 года на совместном заседании сотрудников терапевтических и кардиологических отделений ГБУЗ ГКБ № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ и профессорско-преподавательского состава кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу ГБУЗ ГКБ № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ, ГБУЗ ГКБ № 13 ДЗМ, КГБУЗ Красноярской станции скорой медицинской помощи, ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 2 – Центр экстренной медицинской помощи», а также в учебный процесс на кафедре госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Работа состоит из введения, 4-х глав (обзор литературы, описание материала и методов исследования, собственные результаты и обсуждение полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 285 источников (51 отечественных и 234 иностранных). Диссертация изложена на 279 страницах и содержит 66 таблиц и 8 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика больных с предполагаемым ОКС

Основные клиничко-anamнестические характеристики больных с предполагаемым ОКС когорты 1 и 2 приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Основные клиничко-anamнестические характеристики больных с предполагаемым ОКС (n (%), Me [Q1–Q3])

Характеристика	Когорта 1 (n=236)	Когорта 2 (n=592)	p
Возраст, лет	63 [55-73]	62 [53-73]	0,274
Женский пол	80 (33,9%)	216 (36,5%)	0,483
Перенесенный ИМ	71 (30,1%)	157 (26,5%)	0,300
Стенокардия напряжения	75 (31,8%)	293 (49,5%)	<0,001
Артериальная гипертензия	200 (84,7%)	473 (79,9%)	0,107
Предшествующие ЧКВ	37 (15,7%)	42 (7,1%)	<0,001
Коронарное шунтирование	10 (4,2%)	5 (0,8%)	0,003
ХСН	42 (17,8%)	111 (18,8%)	0,750
Фибрилляция предсердий	45 (19,1%)	83 (14,0%)	0,070
Курение	82 (34,7%)	229 (38,7%)	0,291
Ожирение	86 (36,4%)	181 (30,6%)	0,104
Сахарный диабет 2 типа	44 (18,6%)	118 (19,9%)	0,674
Гиперхолестеринемия	56 (23,7%)	213 (36%)	<0,001
Время от начала болевого синдрома до поступления, ч	4,4 [2,8-7,0]	6,0 [2,0-9,0]	0,128
ЧСС, ударов в мин	75 [66-90]	75 [65-84]	0,175
Систолическое АД, мм рт. ст.	137 [120-150]	130 [120-150]	0,063
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80 [70-90]	80 [70-90]	0,748
ОСН при поступлении	26 (11,0%)	145 (24,5%)	<0,001

В группе пациентов с предполагаемым ОКСбпST (n=278), по сравнению с больными с предполагаемым ОКСпST (n=550), в анамнезе чаще отмечалось наличие стенокардии напряжения (p=0,047), перенесенного ИМ (p=0,027), предшествующих ЧКВ (p<0,001), АГ (p=0,005), СД 2 типа (p=0,012), ФП (p=0,025), заболеваний почек (p=0,005), опорно-двигательного аппарата (p<0,001) и анемии (p=0,036). Группы больных с предполагаемым ОКС с различными сроками от начала болевого синдрома не различались между собой по основным клиничко-anamнестическим характеристикам (p>0,05).

Диагноз «инфаркт миокарда» установлен 569 (68,7%) больным, «нестабильная стенокардия» – 183 (22,1%). У 39 (4,7%) пациентов в качестве диагноза определены другие заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе гипертонический криз – в 16 случаях, стенокардия напряжения – в 15, декомпенсация ХСН – в 3, расслоение аорты – в 2, миокардит, постинфарктный кардиосклероз и ФП – по 1. В 37 (4,5%) случаях причиной болевого синдрома являлась внесердечная патология: дорсопатия с корешковым синдромом – в 19, патология пищевода и/или желудка – в 12, пневмония – в 3, опухоль средостения,

хроническая обструктивная болезнь легких и соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы – по 1.

Клиническое течение и исходы у больных с предполагаемым ОКС

В течение госпитализации у 54 (6,5%) больных когорт 1 и 2 развилась ранняя постинфарктная стенокардия, у 25 (3%) – рецидив ИМ, у 22 (2,6%) – зафиксированы нефатальные жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости. За период стационарного лечения произошли 76 летальных исходов (9,2%). Причинами смерти являлись: ОСН – в 41 случае (53,9%), нарушения ритма и проводимости – в 13 (17,1%), пневмония с развитием полиорганной недостаточности – в 7 (9,2%), разрыв миокарда, осложненный гемотампонадой – в 6 (7,9%), декомпенсация ХСН и разрыв аорты – по 2 (2,6%), ТЭЛА, ОНМК, желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК), ХПН и декомпенсация хронической обструктивной болезни легких – по 1 случаю (1,3%). Причины летальных исходов подтверждены на секции в 51 случае (67,1%), остальным умершим вскрытие не проводили. Продолжительность госпитализации в когорте 1 составила 9 [7-11] суток, в когорте 2 – 16 [13-20] ($p < 0,001$). У больных когорты 1 по сравнению с когортой 2 в течение госпитализации реже отмечалось развитие ранней постинфарктной стенокардии (1,3% против 8,6%; $p < 0,001$) и ОСН (11,1% против 24,5%; $p < 0,001$).

Через 12 мес. получены сведения о 195 больных (89,9%) когорты 1 и 111 (20,8%) – когорты 2. После выписки из стационара умерли еще 8 больных. Причинами смерти служили: повторный ИМ и ХСН – по 2 случая, ТЭЛА и злокачественное новообразование – по 1. У 2 больных причина смерти осталась неизвестна. Показатель летальности от всех причин за 12 мес. составил 22,0%. ИМ в отдаленном периоде развился у 26 (8,5%) больных, НС – у 36 (11,8%), признаки ХСН II-IV ФК (по NYHA) наблюдали у 140 пациентов (45,8%). У больных когорты 1 по сравнению с когортой 2 выявлена меньшая частота развития ИМ (5,2% против 14,4%; $p = 0,006$) и выраженной ХСН (37,1% против 60,4%; $p < 0,001$).

Результаты определения маркеров повреждения миокарда у больных с предполагаемым ОКС

Результаты определения маркеров повреждения миокарда при поступлении в стационар в общей выборке больных с предполагаемым ОКС представлены в таблице 2.

В соответствии с установленными диагнозами, 102 (43,2%) результата теста «КАРД-ИНФО» классифицированы как истинно положительные, 8 (3,4%) – ложноположительные, 91 (38,6%) – истинно отрицательные и 35 (14,8%) – ложноотрицательные. У пациентов с предполагаемым ОКСпСТ по сравнению с ОКСбпСТ выявлена большая чувствительность теста «КАРД-ИНФО» (81,0% против 56,8%; $p = 0,004$), ППЗ (97,6% против 77,8%; $p = 0,002$) и

меньшая ОПЗ (51,3% против 81,6%; $p < 0,001$). Показатель чувствительности теста был максимальным (85,7%) в интервале $>3-6$ ч от начала болевого синдрома.

Таблица 2 – Результаты определения маркеров повреждения миокарда при поступлении в стационар у больных с предполагаемым ОКС

Маркер (метод определения)	<i>n</i>	Результат положительный	Результат отрицательный
сБСЖК (тест «КАРД-ИНФО»)	236	110 (46,6%)	126 (53,4%)
сБСЖК (тест «КардиоБСЖК» 10 нг/мл)	204	135 (66,2%)	69 (33,8%)
сБСЖК (тест «КардиоБСЖК» 15 нг/мл)	592	343 (57,9%)	249 (42,1%)
сБСЖК (количественный)	235	94 (40,0%)	141 (60,0%)
сТн I (количественный)	236	103 (43,6%)	133 (56,4%)
сТн I (качественный)	592	261 (44,1%)	331 (55,9%)
вчТн I (количественный)	204	98 (48,0%)	106 (52,0%)
МВ-КФК (количественный)	227	63 (27,8%)	164 (72,2%)

n – количество больных, которым проводилось определение маркера

Результаты теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) интерпретированы как истинно положительные в 104 (51%) случаях, ложноположительные – в 31 (15,2%), истинно отрицательные – в 59 (28,9%) и ложноотрицательные – в 10 (4,9%). У пациентов с предполагаемым ОКСпST по сравнению с ОКСбпST были выше показатели ДТ (85,6% против 74,0%; $p = 0,039$) и ППЗ (90,5% против 54,9%; $p < 0,001$) и ниже ОПЗ (65,0% против 93,9%; $p = 0,004$). Отмечены более высокие показатели специфичности (79,3% против 51,6%; $p = 0,048$), ДТ (88,1% против 71,2%; $p = 0,028$) и ППЗ (85,7% против 67,4%; $p = 0,041$) теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) в сроки 1-3 ч после появления симптомов по сравнению с $>6-24$ ч.

Результаты тестов «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) достоверно коррелировали с данными количественного определения сБСЖК ($\phi = 0,711$ и $\phi = 0,501$, соответственно; $p < 0,001$). Соответствие качественного и количественного методов определения сБСЖК подтверждено путем расчета меры согласия каппа, которая была больше для набора «КАРД-ИНФО» ($\kappa = 0,568$; $p < 0,001$), по сравнению с тестом «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) ($\kappa = 0,220$; $p < 0,001$).

К истинно положительным отнесены 328 (55,4%) результатов теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл), 15 (2,5%) – к ложноположительным, 145 (24,5%) – к истинно отрицательным и 104 (17,6%) – ложноотрицательным. Выявлено, что ППЗ данного теста была выше при ОКСпST (98,6% против 81,0%; $p < 0,001$), а ОПЗ – при ОКСбпST (83,0% против 39,9%; $p < 0,001$). Показатели чувствительности, ДТ и ОПЗ теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) достигали максимума в интервале от 3 до 6 ч после начала болевого синдрома ($p < 0,001$).

Показатели диагностической эффективности изученных маркеров повреждения миокарда у больных с предполагаемым ОКС когорт 1 и 2 представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Диагностические характеристики маркеров повреждения миокарда при разных методах их определения у больных с предполагаемым ОКС когорт 1 и 2, % (95% ДИ)

Маркер (метод определения)	<i>Se</i>	<i>Sp</i>	ДТ	ППЗ	ОПЗ
сБСЖК (тест «КАРД-ИНФО»)	74,5 (67,1-80,9)	91,9 (86,0-95,8)	81,8 (76,7-86,1)	92,7 (87,3-96,2)	72,2 (64,4-79,1)
сБСЖК (тест «Кардио-БСЖК» (10 нг/мл))	91,2 (85,5-95,1)	65,6 (55,9-74,3)	79,9 (74,3-84,7)	77,0 (69,8-83,2)	85,5 (76,7-91,8)
сБСЖК (тест «Кардио-БСЖК» (15 нг/мл))	75,9 (71,9-79,9)	90,6 (85,8-94,2)	79,9 (76,6-82,9)	95,6 (93,2-97,3)	58,2 (52,2-64,0)
сБСЖК (количественный)	61,8 (53,4-69,5)	89,9 (82,2-94,6)	73,6 (67,6-78,9)	89,4 (81,3-94,3)	63,1 (54,9-70,7)
сТн I (количественный)	60,6 (52,2-68,4)	79,8 (70,8-86,6)	68,6 (62,5-74,2)	80,6 (71,8-87,1)	59,4 (50,9-67,4)
сТн I (качественный)	59,5 (54,8-64,0)	97,5 (93,5-99,2)	69,8 (65,9-73,3)	98,5 (96,0-99,5)	47,1 (41,8-52,5)
вчТн I (количественный)	78,1 (69,6-84,7)	90,0 (81,9-94,9)	83,3 (77,6-87,9)	90,8 (83,3-95,3)	76,4 (67,5-83,5)
МВ-КФК (количественный)	44,6 (36,4-53,2)	94,8 (88,2-98,1)	66,1 (59,7-71,9)	92,1 (82,3-97,0)	56,1 (48,5-63,5)

Сравнение диагностической эффективности маркеров повреждения миокарда у пациентов с подтвержденным диагнозом ОКС

У пациентов с верифицированным диагнозом ОКС когорты 1 (n=213) тест «КАРД-ИНФО» превосходил сТн I по всем изученным характеристикам (Таблица 4). Основные преимущества теста «КАРД-ИНФО» наблюдались в ранние сроки (1-6 ч) от начала болевого синдрома и у больных ОКСпST.

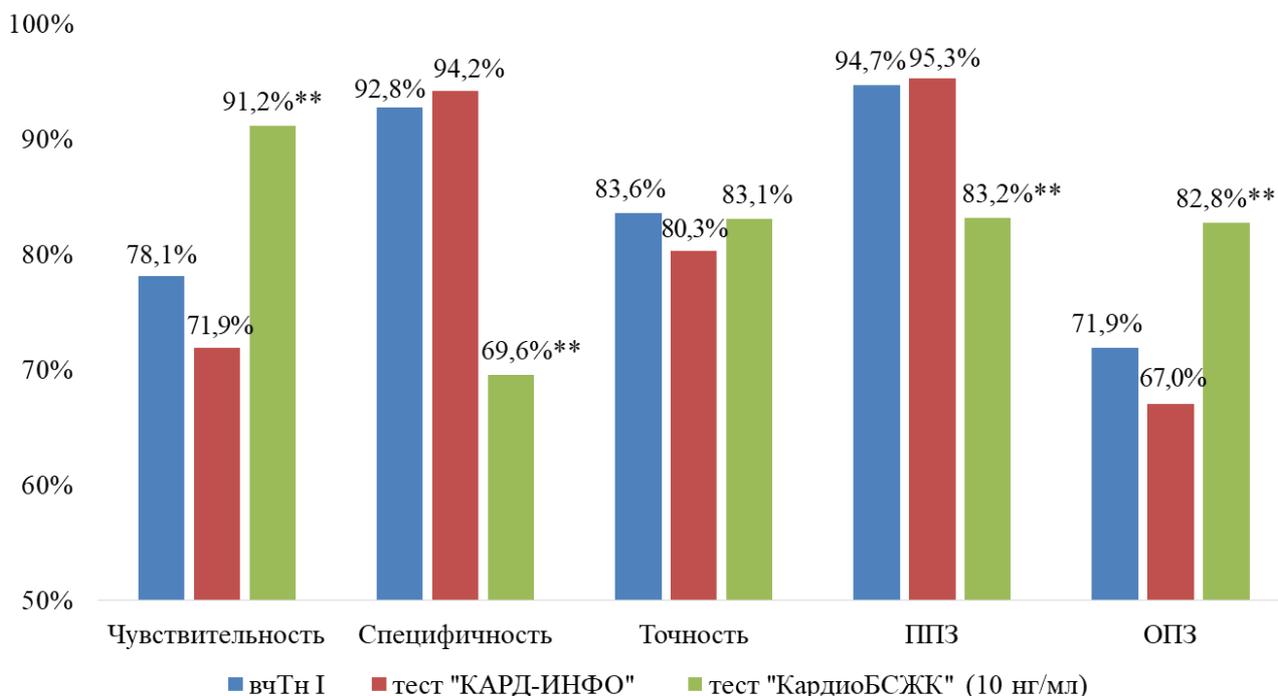
Таблица 4 – Сравнение диагностических характеристик тестов «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) с сТн I у больных ОКС

Показатель	Срок от начала болевого синдрома	Тест «КАРД-ИНФО»	сТн I	<i>p</i>	Тест «Кардио БСЖК» 10 нг/мл	сТн I	<i>p</i>
Se, %	1-24 ч	74,5	60,6	0,017	91,2	66,7	<0,001
	1-6 ч	74,7	52,6	0,001	92,4	58,2	<0,001
Sp, %	1-24 ч	94,7	81,6	0,013	69,6	79,7	0,143
	1-6 ч	100,0	86,5	0,016	80,9	85,1	0,754
ДТ, %	1-24 ч	81,7	68,1	0,001	83,1	71,6	0,006
	1-6 ч	83,7	64,6	<0,001	88,1	68,3	<0,001
ППЗ, %	1-24 ч	96,2	85,6	0,016	83,2	84,4	0,808
	1-6 ч	100,0	87,7	0,003	89,0	86,8	0,906
ОПЗ, %	1-24 ч	67,3	53,5	0,035	82,8	59,1	0,003
	1-6 ч	68,4	50,0	0,017	86,4	54,8	<0,001
AUC	1-24 ч	0,846	0,711	<0,001	0,804	0,732	0,057
	1-6 ч	0,874	0,696	<0,001	0,866	0,717	<0,001

Тест «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) по сравнению с определением сТн I в выборке больных ОКС когорты 1 (n=183) обладал большей чувствительностью, ДТ и ОПЗ в целом, при ОКСпST ($p<0,001$) и сроке 1-6 ч от начала симптомов, не уступая в специфичности и ППЗ. Преимущество теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) перед сТн I в диагностике ОКС в первые 1-6 ч от начала симптомов подтверждено результатами ROC-анализа.

Тест «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) по сравнению с качественным тестом на сТн I у больных ОКС когорты 2 (n=539) обладал большей чувствительностью и ДТ во всей выборке, при ОКСпST и в сроки 1-6 ч от начала болевого синдрома ($p<0,001$), уступая в специфичности в целом (88,8% против 97,2%; $p=0,022$), а также в чувствительности (63,9% против 75,7%; $p=0,026$) и ДТ (69,0% против 80,4%; $p=0,016$) в сроки >6-24 ч после появления симптомов. ППЗ тестов значимо не различалась ($p>0,05$), а ОПЗ теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) была выше как в целом – 47,4% против 37,3% ($p=0,023$), так и в интервале 1-6 ч от начала болевого синдрома – 53,6% против 31,7% ($p<0,001$). Показатель AUC теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) был выше в первые 1-6 ч от начала болевого синдрома (0,857 против 0,742; $p<0,001$) и при ОКСпST (0,846 против 0,788; $p=0,043$), а теста на сТн I – в интервале >6-24 ч после возникновения симптомов (0,866 против 0,757; $p=0,003$).

Сравнение диагностической эффективности тестов «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) с вчТн I проведено в выборке из 183 пациентов с ОКС когорты 1 (Рисунок 1).



*- $p_{1-2}<0,05$, **- $p_{1-3}<0,05$

Рисунок 1 – Диагностические характеристики вчТн, тестов «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) у пациентов с ОКС

Тест «КАРД-ИНФО» не уступал определению вчТн I в специфичности и ДТ во все интервалы времени и при любом типе ЭКГ-изменений, но обладал меньшей чувствительностью при ОКСбпСТ (54,8% против 83,9%; $p=0,012$) и сроке $>6-24$ ч от начала болевого синдрома (74,3% против 94,3%; $p=0,039$). Тест «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) по сравнению с вчТн I имел большую чувствительность в целом ($p=0,009$), при ОКСпСТ (91,6% против 75,9%; $p=0,007$) и в первые 1-6 ч от начала симптомов (92,4% против 70,9%; $p<0,001$), уступая в специфичности ($p<0,001$). ППЗ теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) уступала вчТн I в целом ($p=0,017$) и в первые 1-6 ч ОКС ($p=0,047$). ОПЗ теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл), напротив, была выше, чем у вчТн I ($p=0,035$) в ранние сроки ОКС (1-6 ч). Результаты ROC-анализа подтвердили большую диагностическую ценность теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) по сравнению с определением вчТн I по показателю AUC в первые 1-3 ч (0,908 против 0,781; $p=0,016$) и меньшую – в сроки $>6-24$ ч от начала болевого синдрома (0,670 против 0,881; $p=0,007$), а также преимущество вчТн I перед тестом «КАРД-ИНФО» при ОКСбпСТ (0,892 против 0,756; $p=0,009$).

По сравнению с МВ-КФК тест «КАРД-ИНФО» у больных ОКС когорты 1 ($n=204$) имел большую чувствительность и ДТ во все интервалы времени и при всех типах ЭКГ изменений, не уступая в специфичности и ППЗ. ОПЗ теста «КАРД-ИНФО» была выше в целом – 68,6% против 48,9% ($p=0,003$), и в срок 1-6 ч от начала болевого синдрома – 68,9% против 48,5% ($p=0,008$). Площадь под кривой у теста «КАРД-ИНФО» по сравнению с МВ-КФК была больше при обоих типах ЭКГ изменений и при сроке 1-6 ч от начала симптомов.

Тест «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) по сравнению с МВ-КФК у пациентов с ОКС когорты 1 ($n=174$) имел большую чувствительность во все интервалы времени и при всех типах ЭКГ изменений ($p<0,001$), уступая в специфичности при ОКСбпСТ и после 3 ч от начала симптомов. ДТ теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) была выше в целом, при ОКСпСТ и в первые 1-6 ч заболевания ($p<0,001$). Показатели ППЗ теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) и МВ-КФК не различались ($p>0,05$). ОПЗ теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) соответствовала 83,6%, МВ-КФК – 48,9% ($p<0,001$) во всей выборке, и 86,1% против 48,4% ($p<0,001$) – в срок 1-6 ч от начала болевого синдрома. По показателю AUC тест «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) имел преимущество перед МВ-КФК во всей выборке (0,801 против 0,665; $p<0,001$), при ОКСбпСТ (0,791 против 0,533; $p<0,001$) и в первые 1-6 ч заболевания (0,863 против 0,682; $p<0,001$).

Проведенный анализ подтверждает данные о том, что сБСЖК является более ранним маркером повреждения миокарда по сравнению с сердечными тропонинами и МВ-КФК. Тем не менее, его самостоятельное однократное определение имеет ограниченные возможности в диагностике ОКС, как с целью исключения, так и подтверждения диагноза ИМ.

Мультимаркерный подход в дифференциальной диагностике форм ОКС

Проведение теста «КАРД-ИНФО» в дополнение к анализу на сТн I при поступлении в стационар позволило выявить на 27,7% больше случаев ИМ ($p < 0,001$). Бóльшая чувствительность мультимаркерного подхода отмечена как при ОКСпСТ, так и ОКСбпСТ, и во все интервалы времени от начала симптомов. Специфичность совместной оценки биомаркеров не уступала определению одного сТн I. Преимущество мультимаркерного подхода по сравнению с определением только сТн I по показателю ДТ отмечено во всей выборке, при ОКСпСТ (89,6% против 62,6%; $p < 0,001$) и в сроки 1-6 ч от начала заболевания. ППЗ комбинации сТн I и теста «КАРД-ИНФО» не превосходила оценку сТн I, а ОПЗ была выше во всей выборке и интервале времени 1-6 ч от начала болевого синдрома. Площадь под ROC-кривой при совместном определении сБСЖК (с помощью теста «КАРД-ИНФО») и сТн I была больше, чем при оценке только сТн I во всей выборке, при ОКСпСТ и ОКСбпСТ, а также в сроки 1-6 ч после появления симптомов (Таблица 5).

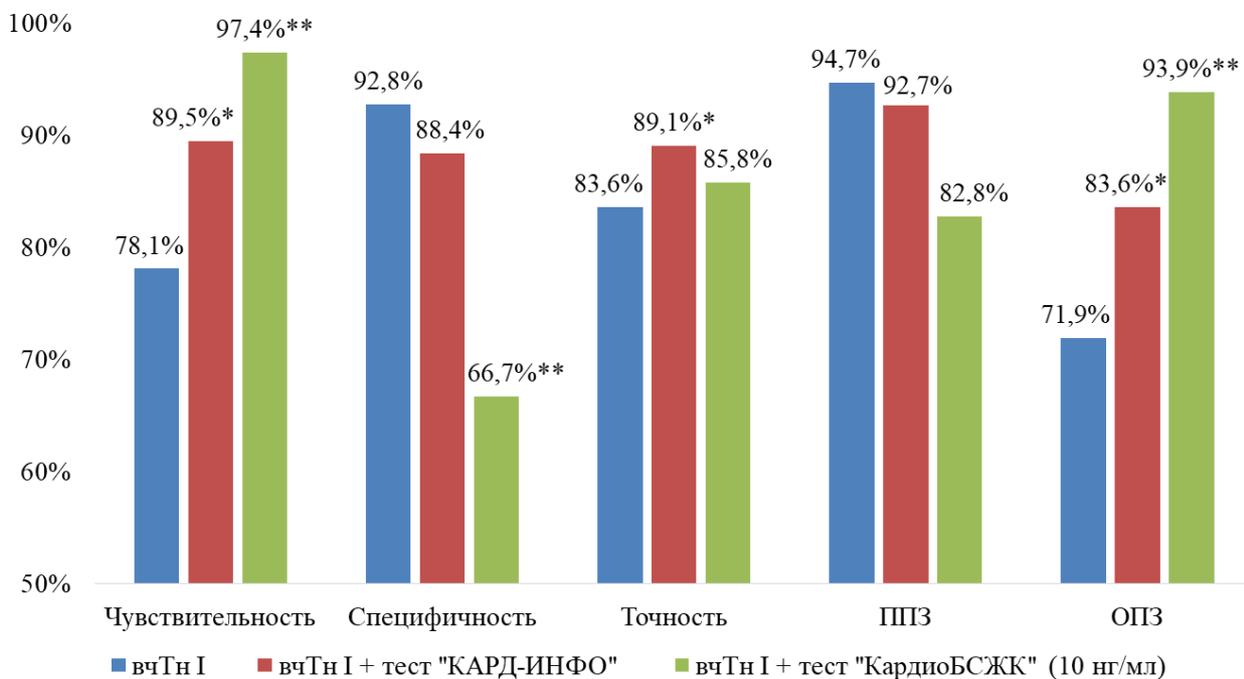
Таблица 5 – Сравнение диагностических характеристик тестов «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) с сТн I у больных ОКС

Показатель	Срок от начала болевого синдрома	сТн I	сТн I + тест «КАРД-ИНФО»	<i>p</i>	сТн I	сТн I + тест «КардиоБСЖК» 10 нг/мл	<i>p</i>
Se, %	1-24 ч	60,6	88,3	<0,001	66,7	94,7	<0,001
	1-6 ч	52,6	84,2	<0,001	58,2	94,9	<0,001
Sp, %	1-24 ч	81,6	78,9	0,500	79,7	63,8	0,003
	1-6 ч	86,5	86,5	1,0	85,1	72,3	0,031
ДТ, %	1-24 ч	68,1	85,0	<0,001	71,6	83,1	0,003
	1-6 ч	64,6	85,0	<0,001	68,3	86,5	<0,001
ППЗ, %	1-24 ч	85,6	88,3	0,105	84,4	81,2	0,201
	1-6 ч	87,7	92,0	0,055	86,8	85,2	0,508
ОПЗ, %	1-24 ч	53,5	79,0	<0,001	59,1	88,0	0,003
	1-6 ч	50,0	75,0	<0,001	54,8	89,5	<0,001
AUC	1-24 ч	0,711	0,836	<0,001	0,732	0,793	0,061
	1-6 ч	0,696	0,854	<0,001	0,717	0,836	0,001

Проведение теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) в дополнение к анализу на сТн I позволило при поступлении выявить на 28,0% больше случаев ИМ. Чувствительность комбинации биомаркеров по сравнению с оценкой только сТн I была выше во всей выборке, при ОКСпСТ (95,2% против 63,9%; $p < 0,001$), ОКСбпСТ (93,5% против 74,2%; $p = 0,031$) и в первые 1-6 ч от начала симптомов. Специфичность совместной оценки сБСЖК с помощью теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) и сТн I уступала определению только сТн I. ДТ комбинации сТн I и теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) превосходила оценку только сТн I во всей выборке, при ОКСпСТ (91,8% против 67,0%; $p < 0,001$) и в ранние (1-6 ч) сроки заболевания. ППЗ

определения сТн I и комбинации сТн I с тестом «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) в целом и в ранние сроки ОКС достоверно не различалась ($p>0,05$), а показатель ОПЗ при совместной оценке биомаркеров был выше, чем у сТн I во всей выборке и интервале 1-6 ч от начала болевого синдрома. Более высокая эффективность комбинации маркеров по данным ROC-анализа отмечена при сроке 1-6 ч от начала болевого синдрома.

Проведение в дополнении к анализу на вчТн I теста «КАРД-ИНФО» у больных ОКС когорты 1 ($n=183$) позволило при поступлении выявить на 11,4%, а теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) на 19,3% в абсолютном значении больше случаев ИМ, чем при определении только вчТн I. Чувствительность комбинации вчТн I с каждым из тестов на сБСЖК по сравнению с оценкой только вчТн I была выше во всей выборке, у пациентов с ОКСпСТ и при сроке 1-6 ч от начала болевого синдрома ($p<0,001$) (Рисунок 2). Добавление к определению вчТн I теста «КАРД-ИНФО» не привело к снижению специфичности ($p=0,250$), а теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) сопровождалось ее значимым снижением ($p<0,001$). ДТ совместного определения вчТн I и теста «КАРД-ИНФО» была выше во всей выборке ($p=0,021$), при ОКСпСТ ($p=0,003$) и в первые 1-6 ч ($p<0,001$). ДТ комбинации вчТн I и теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) по сравнению с оценкой только вчТн I была выше при ОКСпСТ ($p=0,001$) и в ранние (1-6 ч) сроки болевого синдрома ($p<0,001$), но ниже при ОКСбпСТ ($p=0,027$) и интервале $>6-24$ ч от начала симптомов ($p=0,039$).



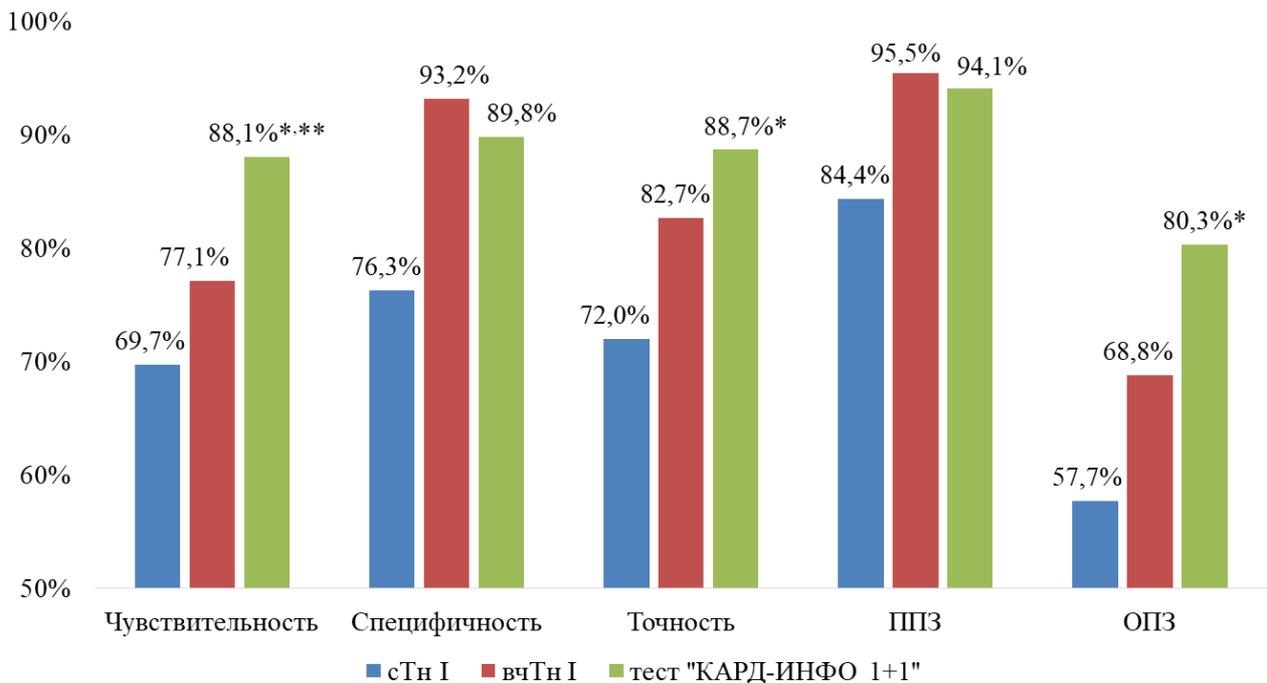
*- $p_{1-2}<0,05$, **- $p_{1-3}<0,05$

Рисунок 2 – Показатели диагностической эффективности определения вчТн I и совместного определения вчТн I и сБСЖК с помощью тестов «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) у больных ОКС когорты 1

ОПЗ совместного определения вчТн I и тестов на сБСЖК была выше, чем при оценке только вчТн I во всей выборке и в первые 1-6 ч от начала болевого синдрома. Показатель АУС комбинации вчТн I и теста «КАРД-ИНФО» был выше по сравнению с определением только вчТн I в сроки 1-3 ч (0,886 против 0,781; $p=0,002$) и >3-6 ч (0,951 против 0,902; $p=0,038$) от начала болевого синдрома, а вчТн I с тестом «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) – только в первые 1-3 ч (0,922 против 0,781; $p=0,005$).

Мультимаркерный подход также изучен с помощью теста «КАРД-ИНФО 1+1», проведенного 184 пациентам с предполагаемым ОКС. Чувствительность теста соответствовала 88,1% (95% ДИ: 80,5-93,0), специфичность – 89,8% (95% ДИ: 79,2-95,6), ДТ – 88,7% (95% ДИ: 82,9-92,7), ППЗ – 94,1% (95% ДИ: 87,5-97,5), ОПЗ – 80,3% (95% ДИ: 69,0-88,3%). Показатель ППЗ теста при ОКСпСТ составил 98,6%, ОКСбпСТ – 83,3% ($p=0,008$), ОПЗ – 44,4% и 93,8%, соответственно ($p<0,001$). Чувствительность теста «КАРД-ИНФО 1+1» достигала максимума в интервале от 3 до 6 ч от начала болевого синдрома.

При сравнении диагностических характеристик теста «КАРД-ИНФО 1+1» с количественно определенным сТн I у пациентов с ОКС ($n=168$), выявлено, что тест с комбинацией биомаркеров обладал более высокой чувствительностью в целом ($p=0,002$), при ОКСпСТ (87,7% против 65,4%; $p=0,002$) и в ранние сроки (1-6 ч) от начала заболевания (89,6% против 59,7%; $p<0,001$) (Рисунок 3).



*- $p_{1-3}<0,05$, **- $p_{2-3}<0,05$

Рисунок 3 – Показатели диагностической эффективности определения сТн I, вчТн I и теста «КАРД-ИНФО 1+1» у больных ОКС

По сравнению с вчТн I, тест «КАРД-ИНФО 1+1» характеризуется большей чувствительностью во всей выборке ($p=0,038$) и в первые 1-6 ч после появления симптомов (89,6% против 70,1%; $p=0,001$). По показателю специфичности тест с комбинацией биомаркеров не уступает количественной оценке сТн I и вчТн I ($p>0,05$). ДТ теста «КАРД-ИНФО 1+1» превосходила определение сТн I в целом ($p<0,001$), при ОКСпСТ (87,8% против 66,7%; $p=0,001$) и сроке 1-6 ч от начала болевого синдрома (91,5% против 67,5%; $p<0,001$), а вчТн I – только в ранние (1-6 ч) сроки заболевания (91,5% против 79,5%; $p=0,007$). Площадь под кривой у теста «КАРД-ИНФО 1+1» превосходит таковую у сТн I в целом (0,890 против 0,730; $p<0,001$), при ОКСпСТ (0,883 против 0,716; $p=0,009$) и в интервале 1-6 ч после начала симптомов (0,923 против 0,711; $p<0,001$). По сравнению с вчТн I, тест с комбинацией маркеров имел больший показатель AUC в первые 1-6 ч ОКС (0,923 против 0,838; $p=0,016$). Таким образом, тест «КАРД-ИНФО 1+1» позволяет более точно выявлять случаи ИМ по сравнению с определением только сТн I (на 18,4%) и вчТн I (на 11,0%), без значимого увеличения случаев его гипердиагностики.

Прогнозирование течения ОКС с помощью качественного определения сБСЖК

В группу осложненного течения за период госпитализации в когорте 1 вошли 18 пациентов (8,5%), неосложненного – 195 (91,5%), за период 12 месяцев после ОКС – 31 (16,3%) и 159 (83,7%) больных, соответственно. Проведен корреляционный анализ и расчет ОР развития осложненного течения ОКС в течение госпитализации (Таблица 6).

Таблица 6 – Результаты корреляционного анализа и относительный риск осложненного течения ОКС в период госпитализации

Показатель	ϕ	ОР	95% ДИ	p
Женский пол	0,175	3,08	1,25-7,60	0,010
Возраст >67 лет	0,280	7,99	2,39-26,75	<0,001
Стенокардия напряжения в анамнезе	0,143	2,50	1,03-6,06	0,037
ОНМК/ТИА в анамнезе	0,212	12,20	4,96-30,03	0,002
Креатинин сыворотки >98 мкмоль/л	0,145	2,78	1,03-7,52	0,034
СКФ <64 мл/мин/1,73м ²	0,271	9,94	2,34-42,15	<0,001
КК <66 мл/мин	0,231	5,05	1,51-16,93	0,001
NT-proBNP >162 пг/мл	0,226	6,79	1,56-29,45	0,002
сБСЖК >13,6 нг/мл	0,358	7,68	3,20-18,47	<0,001
вчТн I >0,029 нг/мл	0,220	6,62	1,52-28,75	0,003
Положительный тест «КАРД-ИНФО»	0,204	5,05	1,51-16,93	0,003
Положительный тест «КардиоБСЖК» (10 нг/мл)	0,152	6,03	0,81-45,02	0,040
Наличие окклюзии и/или тромбоза на КАГ	0,179	6,11	0,83-44,87	0,025

При многофакторном анализе установлена достоверная независимая связь развития конечной точки в период госпитализации с переменными «возраст >67 лет», «ОНМК/ТИА в анамнезе» и «положительный тест «КАРД-ИНФО» (Таблица 7). Полученная регрессионная модель корректно сгруппировала 92,5% наблюдений ($p<0,001$).

Таблица 7 – Параметры модели прогнозирования осложненного течения ОКС в период госпитализации у пациентов когорты 1

Показатель	Коэффициент <i>b</i>	Среднеквадратичная ошибка	Статистика Вальда	<i>p</i>
Возраст >67 лет	2,139	0,667	10,277	0,001
ОНМК/ТИА в анамнезе	1,386	0,620	4,999	0,025
Положительный тест «КАРД-ИНФО»	1,632	0,676	5,828	0,016
Константа	-5,048	0,837	36,419	<0,001

Аналогичным образом выполнен расчет коэффициентов корреляции и ОР развития осложненного течения ОКС по данным 12 мес. наблюдения (Таблица 8).

Таблица 8 – Результаты корреляционного анализа и относительный риск осложненного течения ОКС в течение 12 месяцев

Показатель	φ	ОР	95% ДИ	<i>p</i>
Возраст >66 лет	0,363	6,85	2,75-17,07	<0,001
Перенесенный ИМ	0,179	2,20	1,17-4,16	0,014
Стенокардия напряжения в анамнезе	0,151	1,96	1,03-3,71	0,037
Отсутствие курения в анамнезе	0,173	2,77	1,12-6,87	0,017
СКФ <64 мл/мин/1,73м ²	0,280	4,06	1,84-8,96	<0,001
КК <68 мл/мин	0,295	3,92	1,91-8,04	<0,001
NT-proBNP >162 пг/мл	0,270	4,26	1,67-10,84	0,001
cБСЖК >13,6 нг/мл	0,323	3,89	2,14-7,09	<0,001
МВ-КФК >17 Ед/л	0,228	2,93	1,42-6,09	0,002
Положительный тест «КАРД-ИНФО»	0,190	2,50	1,21-5,14	0,009
Наличие окклюзии и/или тромбоза на КАГ	0,181	2,27	0,71-7,24	0,030
Наличие зон нарушения локальной сократимости ЛЖ на ЭхоКГ	0,177	4,99	0,70-35,54	0,018
ФВ ЛЖ ≤50%	0,210	3,04	1,43-6,97	0,005

При многофакторном анализе установлена достоверная независимая связь конечной точки с переменными «возраст >66 лет», «ФВ ЛЖ ≤50%» и «результат теста «КАРД-ИНФО» (Таблица 9). Полученная модель корректно сгруппировала 89,3% наблюдений ($p < 0,001$).

Таблица 9 – Параметры модели прогнозирования осложненного течения ОКС за период 12 месяцев у больных когорты 1

Показатель	Коэффициент <i>b</i>	Среднеквадратичная ошибка	Статистика Вальда	<i>p</i>
Возраст >66 лет	1,935	0,602	10,336	0,001
Стенокардия напряжения в анамнезе	0,941	0,517	3,310	0,069
Положительный тест «КАРД-ИНФО»	1,079	0,543	3,951	0,047
ФВ ЛЖ ≤50%	1,253	0,535	5,487	0,019
Константа	-4,841	0,776	38,961	<0,001

В когорте 2 за конечную точку принимали наступление хотя бы одного из событий: летальный исход, ИМ или кардиогенный шок в течение госпитализации. После проведения корреляционного анализа и расчета порога отсечения количественных характеристик выполнен многофакторный анализ (Таблица 10). Полученная регрессионная модель корректно сгруппировала 92,1% наблюдений ($p < 0,001$).

Таблица 10 – Параметры модели прогнозирования осложненного течения ОКС в период госпитализации у больных когорты 2

Показатель	Коэффициент <i>b</i>	Среднеквадратичная ошибка	Статистика Вальда	<i>p</i>
Возраст >70 лет	0,756	0,405	3,494	0,062
Сахарный диабет 2 типа	1,440	0,422	11,645	0,001
ИМТ >28,7 кг/м ²	1,058	0,426	6,162	0,013
Положительный тест «КардиоБСЖК» (15 нг/мл)	3,000	1,032	8,444	0,004
ОСН III-IV ФК (по Killip)	1,063	0,407	6,825	0,009
Константа	-6,657	1,081	37,944	<0,001

Таким образом, положительный результат теста «КАРД-ИНФО» является независимым предиктором осложненного течения ОКС в течение госпитализации и 12 мес. наблюдения, а теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) – в период госпитализации.

Оценка эффективности шкалы GRACE 2.0 у больных ОКС в зависимости от выбранного маркера повреждения миокарда

Пациентам когорты 1 с подтвержденным диагнозом ОКС выполняли расчет риска летального исхода в стационаре и в течение 12 мес., а также ЛИ и/или развития ИМ в течение 12 мес., с помощью шкалы GRACE 2.0 при поочередном включении в нее результатов определения различных маркеров. Результаты ROC-анализа эффективности шкалы в прогнозировании летального исхода в стационаре для каждого из маркеров представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Эффективность шкалы GRACE 2.0 в прогнозировании летального исхода в течение госпитализации при использовании различных кардиомаркеров

Маркер (метод определения)	<i>AUC</i>	Стандартная ошибка	95% ДИ	<i>p</i>
сТн I (количественный)	0,858	0,043	0,773-0,943	<0,001
вчТн I (количественный)	0,885	0,037	0,813-0,957	<0,001
МВ-КФК (количественный)	0,884	0,036	0,814-0,954	<0,001
сБСЖК (тест «КАРД-ИНФО»)	0,876	0,040	0,799-0,954	<0,001
сБСЖК (тест «КардиоБСЖК» 10 нг/мл)	0,886	0,039	0,809-0,963	<0,001
сБСЖК (количественный)	0,885	0,033	0,821-0,949	<0,001

Полученные величины показателя площади под кривой свидетельствуют об очень хорошем качестве модели для каждого из маркеров ($p < 0,001$). При попарном сравнении показателей AUC, достоверных различий не выявлено ($p < 0,05$).

Результаты ROC-анализа эффективности шкалы GRACE 2.0 в прогнозировании ЛИ в течение 12 мес. для каждого из маркеров представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Эффективность шкалы GRACE 2.0 в прогнозировании летального исхода в течение 12 мес. после ОКС при использовании различных маркеров повреждения миокарда

Маркер (метод определения)	AUC	Стандартная ошибка	95% ДИ	<i>p</i>
сТн I (количественный)	0,841	0,039	0,765-0,916	<0,001
вчТн I (количественный)	0,835	0,046	0,745-0,926	<0,001
МВ-КФК (количественный)	0,857	0,036	0,786-0,927	<0,001
сБСЖК (тест «КАРД-ИНФО»)	0,854	0,037	0,782-0,927	<0,001
сБСЖК (тест «КардиоБСЖК» 10 нг/мл)	0,841	0,040	0,762-0,920	<0,001
сБСЖК (количественный)	0,873	0,032	0,811-0,935	<0,001

Рассчитанные показатели площади под кривой указывают на очень хорошее качество модели при включении в нее результатов определения каждого из маркеров ($p < 0,001$). При сравнении показателей AUC, различий между ними не отмечено ($p < 0,05$).

Результаты ROC-анализа эффективности шкалы GRACE 2.0 в прогнозировании ЛИ и/или ИМ в течение 12 мес. для каждого из маркеров представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Эффективность шкалы GRACE 2.0 в прогнозировании летального исхода и/или развития ИМ в течение 12 месяцев после ОКС при использовании различных маркеров повреждения миокарда

Маркер (метод определения)	AUC	Стандартная ошибка	95% ДИ	<i>p</i>
сТн I (количественный)	0,731	0,057	0,620-0,842	<0,001
вчТн I (количественный)	0,702	0,070	0,566-0,839	<0,001
МВ-КФК (количественный)	0,739	0,058	0,626-0,853	<0,001
сБСЖК (тест «КАРД-ИНФО»)	0,735	0,058	0,621-0,850	<0,001
сБСЖК (тест «КардиоБСЖК» 10 нг/мл)	0,700	0,068	0,566-0,833	<0,001
сБСЖК (количественный)	0,739	0,058	0,625-0,853	<0,001

Полученные величины показателей AUC свидетельствуют о хорошем качестве модели при включении в нее результатов определения каждого из кардиомаркеров. При сравнении показателей площади под кривой, различия между ними отсутствовали ($p < 0,05$).

Анализ причин и прогностической значимости положительных результатов качественного определения сБСЖК у пациентов без инфаркта миокарда

Из 8 случаев положительного результата теста «КАРД-ИНФО» у пациентов без ИМ окончательный диагноз был определен как НС в 4 из них (50,0%), гипертонический криз – в 2 (25,0%), хронический тубулоинтерстициальный нефрит (ХТИН) с развитием терминальной

ХПН и дорсопатия грудного отдела позвоночника – по 1 (12,5%). Частота получения положительного результата теста «КАРД-ИНФО» увеличивалась при снижении уровня гемоглобина и СКФ, что вероятно связано с повреждением миокарда при анемии и ХПН. У 5 больных (62,5%) с «ложноположительным» результатом теста «КАРД-ИНФО» отмечалось значительное повышение уровня NT-proBNP. Еще в 2 случаях (25,0%) причинами положительного результата теста, по-видимому, служили гипертонический криз и ФП.

Из 31 случая положительного теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) при отсутствии ИМ в качестве диагноза верифицирована НС – в 21 (67,7%), гипертонический криз – в 4 (12,9%), дорсопатия грудного отдела позвоночника – в 3 (9,7%), декомпенсация ХСН, ХТИН с терминальной ХПН и ЖКК, осложненное постгеморрагической анемией, – по 1 (3,2%). Положительные результаты теста могут быть связаны с повреждением миокарда при ХСН – в 11 случаях, анемии или ФП – по 5, гипертоническом кризе – в 4, терминальной ХПН – в 3.

Из 15 случаев положительных результатов теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) у пациентов без ИМ, в 12 (80,0%) – был установлен диагноз НС, по 1 (6,7%) – расслаивающая аневризма аорты, ФП и дорсопатия грудного отдела позвоночника. 4 случая «ложноположительных» результатов, по всей видимости, были связаны с повреждением миокарда, обусловленном терминальной ХПН, по 2 – расслоением аорты и ФП, 1 – ХСН.

Анализ значимости положительного результата тестов на сБСЖК у пациентов без ИМ в прогнозировании летального исхода в течение госпитализации и 12 мес. наблюдения представлен на Рисунке 4.

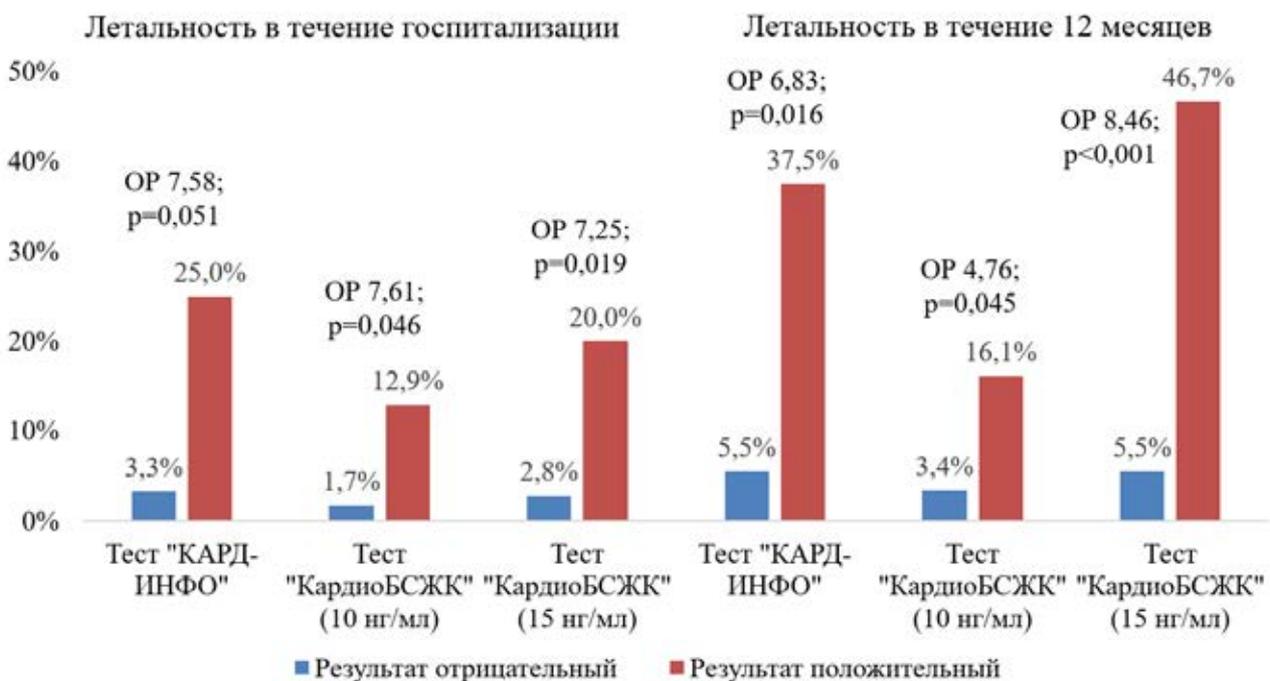


Рисунок 4 – Прогностическое значение положительного результата тестов на сБСЖК у пациентов без инфаркта миокарда

Таким образом, у больных без ИМ положительный результат качественного определения сБСЖК ассоциирован с повышенным риском ЛИ как в ранние, так и отдаленные сроки, и может рассматриваться как неблагоприятный прогностический фактор.

Клинико-экономический анализ

Результаты оценки экономической эффективности тестов на сБСЖК и определения сердечных тропонинов приведены в таблице 14. За моделируемую принимали группу пациентов когорт 1 и 2 без ИМ (n=259). Экономические потери от госпитализации в моделируемой группе рассчитывали исходя из количества «ложноположительных» результатов соответствующего теста. В качестве показателя эффективности использовали ДТ каждого из тестов в соответствующей выборке больных с предполагаемым ОКС.

Таблица 14 – Экономическая эффективность использования различных маркеров и тестов для диагностики ИМ в интервале 1-24 ч

Показатели	Тест «КАРД-ИНФО»	Тест КардиоБСЖК (10 нг/мл)	Тест КардиоБСЖК (15 нг/мл)	сТн I	вчТнI
Затраты на выявление 1 случая ИМ, руб.	330	500	500	40	590
Потери от госпитализации пациентов без ИМ в моделируемой группе, тыс. руб.	630	2670	720	1560	780
Эффективность теста	81,8%	79,9%	79,9%	68,6%	83,3%
Коэффициент CER	4,0	6,3	6,3	0,6	7,1

Наименьший показатель затрат на единицу эффективности (CER) имеет количественное определение сТн I, что связано с его низкой стоимостью по сравнению с другими методиками. Тест «КАРД-ИНФО» уступает определению сТн I по коэффициенту CER, но имеет значительно меньший показатель экономических потерь от необоснованной госпитализации пациентов без ИМ. Все тесты на сБСЖК имеют меньший коэффициент эффективности затрат, а тесты «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) еще и показатели потерь, чем анализ на вчТн I. Тест «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) характеризуется промежуточным коэффициентом CER, но наибольшими показателями экономических потерь от необоснованной госпитализации, обусловленными его низкой специфичностью (65,6%).

Экономическая эффективность различных комбинаций маркеров повреждения миокарда в группе больных когорты 1 приведена в таблице 15. Наименьший показатель затрат на единицу эффективности (CER) имеет комбинация теста «КАРД-ИНФО» и сТн I, что связано с ее диагностической эффективностью в сочетании с относительно невысокой стоимостью, однако оптимальное соотношение данного показателя и уровня экономических потерь от госпитализации пациентов без ИМ отмечается у комбинированного теста «КАРД-ИНФО 1+1».

Таблица 15 – Экономическая эффективность использования комбинаций тестов на сБСЖК и сердечных тропонинов для диагностики ИМ

Показатели	Тест «КАРД-ИНФО» + сТн I	Тест «КардиоБСЖК» 10 нг/мл + сТн I	Тест «КАРД-ИНФО» + вчТн I	Тест «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) + вчТн I	Тест «КАРД-ИНФО 1+1»
Затраты на выявление 1 случая ИМ, руб.	370	540	920	1090	550
Потери от госпитализации пациентов без ИМ в моделируемой группе, тыс. руб.	780	1320	450	1170	390
Эффективность теста	82,2%	77,9%	87,3%	81,4%	81,0%
Коэффициент CER	4,5	6,9	10,5	13,4	6,8

При расчете экономической выгоды от выявления дополнительных случаев госпитализации с «ложным» диагнозом пациентов с ОКС и суммарного эффекта от снижения числа таких госпитализаций при совместном определении сБСЖК и сердечных тропонинов выявлено, что применение теста «КАРД-ИНФО» и сТн I позволит избежать 46 случаев госпитализации пациентов с «ложным» диагнозом, а комбинации теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) и сТн I – 22. Это принесет экономическую выгоду в размере 3,34 млн. руб. и 1,60 млн. руб., соответственно. Совместное проведение теста «КАРД-ИНФО» и определение вчТн I позволит выявить дополнительно 18 случаев необоснованной госпитализации с экономической выгодой 1,31 млн. руб. Тест «КАРД-ИНФО 1+1» позволит выявить дополнительно 16 случаев, при этом экономическая выгода составит 1,16 млн. руб. Только комбинация теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) и вчТн I из-за низкой специфичности, в сравнении с определением вчТн I, приводит к экономическим затратам вследствие повышения числа «ложных» госпитализаций пациентов без ИМ. Суммарный эффект мультимаркерного подхода в диагностике ОКС свидетельствует о значительном превышении экономической выгоды от предупреждения необоснованной госпитализации над затратами на проведение тестов во всех случаях, кроме определения вчТн I в сочетании с тестом «КардиоБСЖК» (10 нг/мл).

Характеристика больных ТЭЛА

Медиана возраста больных ТЭЛА (n=150, из них 94 (62,7%) женщины) составила 67 [53-77] лет. У 63 пациентов (34%) заболевание развилось в предшествующие 24 ч, у 87 (66%) – в сроки более 24 ч. АГ страдали 120 (80%) больных, ожирением – 75 (50,0%), стенокардией напряжения – 21 (14%), 22 (14,7%) – перенесли ИМ, 25 (16,7%) – ОНМК. Курильщиками являлись 27 (18,0%) больных. ХСН ранее выявлялась у 56 (37,3%) больных, ФП – у 34 (22,7%), СД 2 типа – у 34 (22,7%), хронические заболевания легких – у 40 (26,7%), язвенная

болезнь желудка или 12-перстной кишки – у 13 (8,7%), варикозное расширение вен нижних конечностей – у 38 (25,3%), онкологические заболевания – у 16 (10,7%). Индексная ТЭЛА была первым эпизодом венозной тромбоэмболии (ВТЭ) в 117 (78,0%) случаях. Лишь у 5 (3,3%) пациентов отсутствовали предрасполагающие факторы риска ВТЭ, у 12 (8,0%) имелся один такой фактор, у 27 (18,0%) – 2, у 106 (70,7%) – ≥ 3 . В трех случаях (2%) факторы риска относились к обратимым, в 113 (75,3%) – к необратимым, в 29 (19,3%) – было их сочетание. При сравнении анамнестических характеристик больных ТЭЛА в зависимости от риска ЛИ, отмечено, что пациенты группы высокого риска были старше ($p=0,006$), чаще имели в анамнезе СД 2 типа ($p=0,039$) и диагноз им устанавливали в более ранние сроки ($p=0,017$), чем больным промежуточного риска.

Медиана ЧД при поступлении составила 20 [17-24] в мин, насыщение артериальной крови кислородом (SpO_2) – 93% [88-97], ЧСС – 99,5 [83,5-110] в мин, уровень САД – 120 [100-131,3] мм рт. ст., ИМТ – 29,9 [25,6-35,3] кг/м². Тахипноэ ≥ 30 в мин отмечено у 13 пациентов (8,7%). Снижение $SpO_2 < 90\%$ выявлено в 39 случаях (26,0%). У 52 больных (34,7%) зафиксирована тахикардия 90-109 ударов в мин, у 47 (31,3%) – ≥ 110 ударов в мин. Уровень САД < 100 мм рт. ст. зафиксирован в 29 (19,3%) случаях, < 90 мм рт. ст. – в 21 (14,0%). Синкопальные или предсинкопальные состояния до поступления наблюдались у 31 (20,7%) больного, нарушения сознания при осмотре отмечены в 23 (15,3%) случаях.

По данным МСКТ в 39 случаях (28,5% от числа обследованных) тромботические массы были локализованы в стволе ЛА или его бифуркации, в 40 (29,2%) – в главных ЛА, в 39 (28,5%) – в долевых и в 19 (13,9%) – в сегментарных или субсегментарных ветвях. При УЗАС вен конечностей, выполненного 148 (98,7%) больным, признаки тромбоза отмечали в 97 случаях (65,5%). По данным ЭхоКГ, проведенного 147 (98,0%) больным, признаки дисфункции ПЖ (которые определяли, как повышение среднего давления в ЛА > 30 мм рт. ст. в сочетании с увеличением размера ПЖ > 30 мм) выявлены у 128 пациентов (87,1%). Также отмечали такие признаки нарушения функции ПЖ, как гипокинез его свободной стенки – в 41 (27,9%) случае, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки – в 58 (39,5%), соотношение размеров ПЖ к ЛЖ > 1 – в 30 (20,0%). Тромбоз правых отделов сердца выявлен у 12 больных (8,2%). ФВ ЛЖ составила 64% [55,3-68], среднее давление в ЛА – 58 [45-67,3] мм рт. ст., размер правого предсердия – 4,7 [4,3-5,1] см, ПЖ – 4,0 [3,6-4,3] см, конечный диастолический размер ЛЖ – 4,6 [4,2-4,9] см.

Клиническое течение и исходы ТЭЛА

Течение ТЭЛА в первые 30 суток осложнилось развитием обструктивного шока у 39 (26,0%) больных, рецидива эмболии – у 13 (8,7%), инфарктной пневмонии – у 48 (32,0%), смерти – у 29 (19,3%). Обструктивный шок чаще развивался в 1-е сутки после диагностики

ТЭЛА – в 29 (74,4%) случаях, на 2-3 сутки – в 7 (17,9%), в более поздние сроки – в 3 (7,7%). Рецидив ТЭЛА происходил в 1-е сутки после диагностики первого эпизода в 1 случае (7,7%), на 2-3 сутки – в 4 (30,8%), 4-10 суток – в 8 (61,5%). 9 случаев (69,2%) рецидива заболевания сопровождались нарушениями гемодинамики. Летальный исход произошел в 1-е сутки после диагностики ТЭЛА в 1 (3,4%) случае, на 2-3 сутки – в 7 (24,1%), 4-7 суток – в 8 (27,6%) и 8-30 суток – в 13 (44,8%). В 25 (86,2%) случаях смерть наступила в течение госпитализации, в 4 (13,8%) – после выписки из стационара. По данным аутопсии ТЭЛА расценена как непосредственная причина смерти в 20 (69,0%) случаях, в 4 (13,8%) случаях выявлены конкурирующие с ней в танатогенезе состояния, в 5 (17,2%) – секция не выполнялась.

Через 12 месяцев получены данные о 109 (90,1%) выписанных из стационара пациентах. За период наблюдения умерли еще 17 (15,6%) больных. Показатель общей летальности составил 33,3%. Наиболее частой причиной смерти в отдаленном периоде являлись онкологические заболевания (8 случаев), рецидив ТЭЛА и кровотечения – по 2 случая. В 5 случаях причину смерти установить не удалось. У 6 больных развился повторный эпизод ТЭЛА, в том числе в двух – фатальный. Кровотечения различной степени тяжести на фоне проводимой антитромботической терапии отмечались у 50 (33,3%) больных. В 8 (16%) случаях они расценены как клинически значимые.

Сравнительный анализ групп осложненного и неосложненного течения ТЭЛА в первые 30 суток после постановки диагноза

В группу осложненного течения вошли 53 (35,3%) пациента, неосложненного – 97 (64,7%). При сравнении демографических и анамнестических характеристик выявлено, что в группе осложненного течения чаще отмечался возраст ≥ 75 лет (ОР 1,85 (95% ДИ: 1,21-2,82), $p=0,005$), срок до постановки диагноза ≤ 2 суток (ОР 1,83 (95% ДИ: 1,11-3,03), $p=0,012$), количество факторов риска ВТЭ ≥ 4 (ОР 1,91 (95% ДИ: 1,26-2,88), $p=0,003$), перенесенный в анамнезе ИМ (ОР 2,09 (95% ДИ: 1,39-3,15), $p=0,003$), явления ХСН (ОР 1,66 (95% ДИ: 1,09-2,54), $p=0,02$), АГ (ОР 1,96 (95% ДИ: 0,93-4,14), $p=0,049$), СД 2 типа (ОР 2,42 (95% ДИ: 1,64-3,58), $p<0,001$), ФП (ОР 2,42 (95% ДИ: 1,64-3,58), $p<0,001$), реже – варикозная болезнь вен н/к (ОР 0,38 (95% ДИ: 0,18-0,81), $p=0,004$) и курение (ОР 0,39 (95% ДИ: 0,15-0,98), $p=0,023$).

У больных с осложненным течением при поступлении были более высокие показатели ЧД ($p<0,001$) и ЧСС ($p=0,001$), более низкие уровни SpO_2 ($p<0,001$) и САД ($p<0,001$). С помощью ROC-анализа определены пороговые значения данных показателей, ассоциированные с осложненным течением: ЧД ≥ 22 в мин (ОР 3,03 (95% ДИ: 1,79-5,11), $p<0,001$), $SpO_2 \leq 90\%$ (ОР 2,89 (95% ДИ: 1,81-4,63), $p<0,001$), ЧСС ≥ 110 уд/мин (ОР 2,01 (95% ДИ: 1,32-3,06), $p=0,001$) и САД < 100 мм рт. ст. (ОР 4,02 (95% ДИ: 2,82-5,73), $p<0,001$).

Положительный результат теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) отмечен у 86 из 146 пациентов (58,9%), в том числе в 21 случае (84%) у пациентов высокого риска ЛИ, в 54 (67,5%) – промежуточного высокого и в 11 (26,8%) – промежуточного низкого. Выявлена прямая корреляция средней силы положительного результата теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) с риском ЛИ ($\varphi=0,425$; $p<0,001$). При регрессионном анализе установлена достоверная независимая связь результата теста «КардиоБСЖК» с показателями ЧД ($p=0,041$), уровнем сТн I ($p=0,002$) и КК ($p=0,045$). Выявлены ассоциации средней силы результата теста на сБСЖК с развитием таких осложнений ТЭЛА, как обструктивный шок ($\varphi=0,337$; $p<0,001$) и ЛИ в течение 30 суток ($\varphi=0,336$; $p<0,001$).

Из других лабораторных показателей у больных с осложненным течением ТЭЛА при поступлении были выше уровни креатинина ($p=0,002$) и BNP ($p=0,014$), ниже – значения КК ($p<0,001$) и СКФ ($p=0,001$). С помощью ROC-анализа определены пороговые значения этих показателей, ассоциированные с осложненным течением: уровни креатинина ≥ 127 мкмоль/л (ОР 2,08 (95% ДИ: 1,37-3,16), $p=0,001$), КК <80 мл/мин (ОР 3,22 (95% ДИ: 1,64-6,33), $p<0,001$), СКФ <58 мл/мин/1,73м² (ОР 2,29 (95% ДИ: 1,34-3,91), $p=0,001$), BNP >750 пг/мл (ОР 1,86 (95% ДИ: 1,11-3,13), $p=0,017$). ОР положительного результата теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) составил 3,84 (95% ДИ: 1,95-7,55), $p<0,001$).

При сравнении данных инструментальных методов исследования, достоверные различия между группами отмечены только по показателю ФВ ЛЖ, которая была ниже в группе осложненного течения ТЭЛА ($p=0,009$).

Разработка оригинальной модели прогнозирования течения ТЭЛА

Для разработки модели прогнозирования течения ТЭЛА были отобраны переменные, у которых имелась связь с развитием осложненного течения заболевания по данным корреляционного анализа. Поскольку имелась ассоциация между наличием ХСН и четырьмя анамнестическими характеристиками – перенесенным ИМ ($\varphi=0,310$; $p<0,001$), АГ ($\varphi=0,311$; $p<0,001$), СД ($\varphi=0,216$; $p=0,008$) и ФП ($\varphi=0,381$; $p<0,001$), данная переменная была исключена из дальнейшего анализа, как зависимая от других. Из трех показателей, отражающих функцию почек (уровень креатинина, КК и СКФ), для последующего анализа выбрана переменная «КК», как показавшая наиболее сильную связь с исходом заболевания.

Предсказательная значимость оставшихся переменных в отношении развития осложнений ТЭЛА в течение 30 суток от момента постановки диагноза исследована путем многофакторной логистической регрессии обратным методом Вальда. На последнем шаге получена модель, в которую вошли 5 переменных: наличие в анамнезе СД 2 типа, ФП, уровень САД <100 мм рт. ст., положительный результат теста на сБСЖК и КК <80 мл/мин. Параметры полученной модели представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Параметры уравнения переменных, полученные методом логистической регрессии, в отношении прогнозирования течения ТЭЛА

Показатель	Коэффициент <i>b</i>	Среднеквадратичная ошибка	Статистика Вальда	<i>p</i>
Сахарный диабет 2 типа	1,801	0,647	7,762	0,005
Фибрилляция предсердий	1,356	0,603	5,056	0,025
САД <100 мм рт. ст.	3,749	0,869	18,610	<0,001
Положительный тест на сБСЖК	1,483	0,661	5,037	0,025
Клиренс креатинина <80 мл/мин	1,655	0,794	4,350	0,037
Константа	-4,507	0,870	26,803	<0,001

Критерий χ^2 данной модели составил 86,4 ($p < 0,001$), процент правильных предсказаний – 85,3% (94,4% для неосложненного течения заболевания, 67,4% – для осложненного). На основании коэффициентов регрессии была разработана шкала для оценки риска развития осложнений в течение 30 суток у больных с верифицированной ТЭЛА:

- наличие СД 2 типа – 2 балла;
- наличие ФП – 1,5 балла;
- уровень САД <100 мм рт. ст. – 3,5 балла.
- положительный тест на сБСЖК – 1,5 балла;
- КК <80 мл/мин – 1,5 балла.

Показатель площади под кривой (AUC) данной модели составил 0,896, что позволяет расценивать ее качество как очень хорошее. С помощью оценки координат кривой было определено пороговое значение шкалы, ассоциированное с развитием осложненного течения ТЭЛА, соответствовавшее 3,5 баллам. Полученное значение коррелировало с осложненным течением заболевания ($r=0,661$, $p < 0,001$), сила связи средняя. В группе осложненного течения ТЭЛА доля пациентов с $\geq 3,5$ баллами по разработанной шкале была достоверно выше (44 (83,0%) против 15 (15,5%), ОР 7,54 (95% ДИ: 3,99-14,27), $p < 0,001$).

Проведен сравнительный анализ эффективности разработанной шкалы с другими прогностическими шкалами (ШИ, PESI, Vova и FAST) во всей выборке пациентов с ТЭЛА (Рисунок 5). Эффективность оригинальной шкалы также изучена в группе больных промежуточного риска ЛИ ($n=124$) (Таблица 17). Оптимальное пороговое значение шкалы также соответствовало 3,5 баллам, и достоверно коррелировало с неблагоприятным течением заболевания ($r=0,504$, $p < 0,001$), сила связи средняя. В группе осложненного течения ТЭЛА доля гемодинамически стабильных пациентов с $\geq 3,5$ баллами по разработанной шкале была достоверно больше (19 (67,9%) против 14 (14,6%), ОР 5,82 (95% ДИ: 2,93-11,56), $p < 0,001$). Показатель AUC данной шкалы составил 0,822, что выше, чем у других изученных шкал.

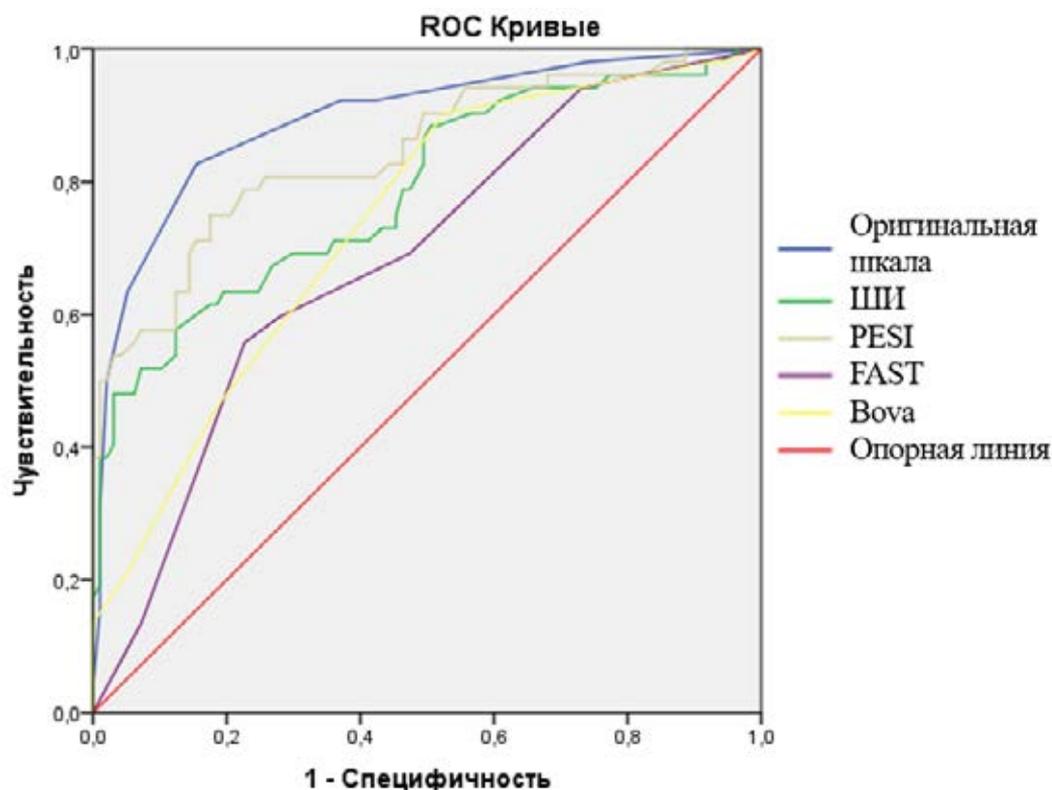


Рисунок 5 – ROC-кривые оригинальной и других шкал для прогнозирования осложненного течения ТЭЛА

Таблица 17 – Сравнение показателей AUC оригинальной шкалы и других шкал для прогнозирования течения ТЭЛА

Шкала	Вся выборка больных ТЭЛА			Группа промежуточного риска		
	AUC	Стандартная ошибка	95% ДИ	AUC	Стандартная ошибка	95% ДИ
ШИ	0,787	0,041	0,708-0,867	0,628	0,047	0,515-0,741
PESI	0,845	0,035	0,776-0,914	0,731	0,055	0,624-0,838
FAST	0,685	0,045	0,597-0,774	0,638	0,057	0,525-0,750
Bova	0,736	0,042	0,654-0,818	0,644	0,056	0,534-0,755
Оригинальная шкала	0,895	0,029	0,838-0,951	0,822	0,047	0,731-0,913

При применении оригинальной шкалы у гемодинамически стабильных больных в группу промежуточного высокого риска ($\geq 3,5$ баллов по шкале) были классифицированы 33 пациента (26,6%), промежуточного низкого ($< 3,5$ баллов) – 91 (73,4%). Результаты сравнения частоты осложнений в группах промежуточного высокого и промежуточного низкого риска ЛИ в зависимости от способа их идентификации (с помощью оригинальной шкалы и алгоритма, предложенного экспертами ESC в 2014 г.) представлены в таблице 19.

Таким образом, разработанная шкала позволяет более эффективно идентифицировать пациентов промежуточного высокого и промежуточного низкого риска среди гемодинамически стабильных больных ТЭЛА.

Таблица 19 – Сравнительный анализ эффективности оригинальной шкалы и алгоритма ESC (2014) в прогнозировании осложнений в течение 30 суток у гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА, n (%)

Осложнение	Алгоритм ESC (2014)			Собственная шкала		
	Группа ПВ риска (n=82)	Группа ПН риска (n=42)	<i>p</i>	Группа ПВ риска (n=33)	Группа ПН риска (n=91)	<i>p</i>
Все осложнения	22 (26,8%)	6 (14,3%)	0,172	19 (57,6%)	9 (9,9%)	<0,001
Летальный исход	13 (15,9%)	3 (7,1%)	0,258	11 (33,3%)	5 (5,5%)	<0,001
Обструктивный шок	12 (14,6%)	3 (7,1%)	0,262	10 (30,3%)	5 (5,5%)	0,001
Рецидив ТЭЛА	10 (12,2%)	1 (2,4%)	0,096	9 (27,3%)	2 (2,2%)	<0,001

ПВ – промежуточный высокий, ПН – промежуточный низкий риск летального исхода

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты показывают, что отечественные тесты для качественного определения сБСЖК, позволяют улучшить диагностику ОКС, особенно в ранние сроки заболевания, как при самостоятельном определении, так и в сочетании с сердечными тропонинами. Изученные тесты просты и удобны в применении, не требуют дополнительного лабораторного оборудования, отличаются высокой надежностью и, в большинстве случаев, позволяют получить результат уже в течение 5-15 минут. Их наибольшая диагностическая эффективность отмечается в сроки 1-6 ч от начала симптомов.

Совместное проведение качественных тестов на сБСЖК с количественным определением сердечных тропонинов как обычной, так и высокой чувствительности, у больных ОКС при поступлении в стационар позволяет выявить большее число случаев ИМ, чем оценка только Тн, но в ряде случаев сопряжено с гипердиагностикой заболевания. Постановка теста для одномоментного определения содержания сБСЖК и сТн I «КАРД-ИНФО 1+1» также улучшает диагностику ИМ без значимого увеличения случаев гипердиагностики.

Изученные тесты для качественного определения сБСЖК имели некоторые отличия по диагностическим характеристикам. Тест «КАРД-ИНФО» близок по диагностическим показателям к вчТн I, в то время как тест «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) отличался большей чувствительностью, но уступал в специфичности. Комбинация определения вчТн I с проведением теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) позволяет с наибольшей вероятностью исключать диагноз ИМ непосредственно при поступлении в стационар, по сравнению с другими сочетаниями биомаркеров.

Положительный результат качественного определения сБСЖК служит независимым предиктором осложненного течения ОКС на стационарном этапе лечения и в течение 12 мес.

наблюдения, а включение его вместо традиционных маркеров повреждения миокарда в шкалу GRACE 2.0, позволяет не менее эффективно прогнозировать течение ОКС.

Наиболее частыми причинами положительного результата тестов для качественного определения сБСЖК у больных без ИМ являются: нарушение функции почек, анемия, тяжелая сердечная недостаточность, гипертонический криз и фибрилляция предсердий. Повышенный риск летального исхода в течение госпитализации и 12 месяцев наблюдения у таких пациентов, позволяет предположить возможность сБСЖК выявлять минимальные повреждения миокарда, не определяемые другими маркерами.

Качественные тесты для определения сБСЖК показали свою экономическую эффективность, по сравнению с оценкой вТн I. Использование мультимаркерного подхода с постановкой теста «КАРД-ИНФО» и определением сТн I, а также тест «КАРД-ИНФО 1+1» обладают значимыми экономическими преимуществами, при одновременном повышении качества диагностики.

Доказана высокая значимость сБСЖК как маркера повреждения миокарда ПЖ у пациентов с ТЭЛА. Определение сБСЖК у больных ТЭЛА является перспективным для выявления группы промежуточного высокого риска ЛИ и выбора более агрессивной тактики их ведения. Предложенная оригинальная шкала, включающая наличие в анамнезе сахарного диабета 2 типа, фибрилляции предсердий, уровень САД <100 мм рт. ст., клиренс креатинина <80 мл/мин и положительный результат качественного теста на сБСЖК, позволяет более точно прогнозировать развитие осложненного течения ТЭЛА, по сравнению с применяемыми в настоящее время шкалами.

Выводы

1. У больных инфарктом миокарда частота положительных результатов качественных тестов для определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, «КАРД-ИНФО», «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) и «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) значимо выше, чем у больных с нестабильной стенокардией. Результаты тестов «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) достоверно коррелируют с результатами количественного определения содержания сБСЖК ($r=0,711$ и $r=0,501$, соответственно; $p<0,001$).
2. Показатели чувствительности и диагностической точности тестов «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) у больных, поступивших в стационар с направительным диагнозом ОКС, достигают максимальных значений в сроки от 3 до 6 ч после начала болевого синдрома, а теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) – в интервале 1-6 ч. Специфичность качественных тестов для определения сБСЖК у больных ОКС варьирует в пределах 69,6-94,7%.

3. Показатели чувствительности тестов «КардиоБСЖК» (10 и 15 нг/мл) у пациентов с предполагаемым ОКСпСТ и ОКСбпСТ достоверно не различаются, в то время, как для теста «КАРД-ИНФО» отмечена большая эффективность выявления ИМ при ОКСпСТ.
4. Тесты «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (10 нг/мл), выполненные при поступлении в стационар, обладают большей эффективностью (чувствительностью, точностью и площадью под кривой при ROC-анализе) в диагностике ОКС, по сравнению с первым определением сТн I и МВ-КФК, а тест «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) – по сравнению с качественным тестом на сТн I, в сроки 1-6 ч от начала болевого синдрома. По сравнению с первым определением вчТн I, тест «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) имеет большую чувствительность, диагностическую точность и показатель AUC в интервале 1-3 ч от начала клинических проявлений, а тест «КАРД-ИНФО» не уступает вчТн I по своим характеристикам в диагностике ОКС в первые 1-6 ч от начала заболевания.
5. Совместное проведение качественного теста на сБСЖК с количественным определением уровня сТн I у больных ОКС при поступлении в стационар позволяет выявить достоверно больше случаев инфаркта миокарда по сравнению с оценкой только сТн I (при применении теста «КАРД-ИНФО» – на 27,7%, «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) – на 28,0%, а при длительности клинических проявлений 1-6 ч – на 31,6% и 36,7%, соответственно, $p < 0,001$), но в случае с тестом «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) сопряжено с гипердиагностикой заболевания на 15,9%. При оценке уровня вчТн I одновременное проведение теста «КАРД-ИНФО» в сроки 1-6 ч от начала заболевания повышает чувствительность диагностики инфаркта миокарда на 15,2% без снижения специфичности, а теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) – на 25,3%, со снижением специфичности на 17,0%.
6. Тест «КАРД-ИНФО 1+1» для одномоментного определения содержания сБСЖК и сТн I обладает высокой диагностической эффективностью у больных ОКС, особенно в ранние (1-6 ч) сроки заболевания. Проведение данного теста при поступлении в стационар у больных ОКС позволяет выявить больше случаев инфаркта миокарда, по сравнению с количественной оценкой содержания Тн I обычной и высокой чувствительности (на 30,5% и 11,0%, соответственно) без значимого увеличения случаев его гипердиагностики.
7. Положительный результат теста «КАРД-ИНФО» является независимым предиктором развития осложненного течения ОКС на стационарном этапе лечения и в течение 12 месяцев наблюдения, а теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) – в течение периода госпитализации. Включение результата качественного определения сБСЖК с помощью тестов «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) в шкалу GRACE 2.0 позволяет не менее эффективно прогнозировать течение ОКС в период госпитализации и 12 месяцев наблюдения, чем использование традиционных маркеров повреждения миокарда.

8. Наиболее частыми причинами положительного результата тестов для качественного определения сБСЖК у больных без инфаркта миокарда являются нарушение функции почек, снижение уровня гемоглобина, тяжелая сердечная недостаточность, гипертонический криз и фибрилляция предсердий. Положительный результат теста у таких пациентов ассоциирован с повышенным риском летального исхода в течение госпитализации и 12 мес. наблюдения.
9. Тесты «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (10 и 15 нг/мл) имеют меньшие показатели затрат на единицу эффективности у больных с предполагаемым ОКС, по сравнению с вчТн I. Использование мультимаркерного подхода с постановкой теста «КАРД-ИНФО» и определением сТн I, а также тест «КАРД-ИНФО 1+1» дают значимые экономические преимущества, при одновременном повышении качества диагностики ИМ.
10. У больных ТЭЛА частота положительных результатов качественного определения сБСЖК прогрессивно увеличивается по мере повышения риска летального исхода. Положительный результат теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) ассоциируется с развитием таких осложнений ТЭЛА, как обструктивный шок ($\varphi=0,337$; $p<0,001$), летальный исход в течение 30 дней ($\varphi=0,336$; $p<0,001$) и комбинированной конечной точки (летальный исход, развитие обструктивного шока и гемодинамически значимых рецидивов ТЭЛА) ($\varphi=0,389$; $p<0,001$), а прогностическая значимость оценки сБСЖК превышает таковую для сТн I.
11. Разработанная оригинальная шкала, включающая в себя наличие в анамнезе сахарного диабета 2 типа, фибрилляции предсердий, уровень САД <100 мм рт. ст., клиренс креатинина <80 мл/мин и положительный результат теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл), позволяет более точно прогнозировать развитие осложненного течения ТЭЛА в первые 30 дней от момента верификации диагноза, по сравнению с распространенными в настоящее время шкалами и идентифицировать пациентов высокого промежуточного риска среди гемодинамически стабильных больных.

Практические рекомендации

1. Применение качественных иммунохроматографических тестов для определения содержания сБСЖК, как самостоятельно, так и в сочетании с сердечными тропонинами, может быть рекомендовано для дифференциальной диагностики ОКС в ранние сроки (1-6 часов) от начала заболевания.
2. Качественные тесты на сБСЖК целесообразно применять в сложных диагностических ситуациях (у больных с атипичными клиническими проявлениями, сомнительными изменениями ЭКГ (при наличии исходной деформации комплекса QRS и сегмента ST) или их отсутствием), а также в ситуациях, когда невозможно проведение оценки содержания сердечных тропонинов. Тесты «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) и «КАРД-ИНФО 1+1» позволяют с

большой вероятностью исключать, а «КАРД-ИНФО» более точно подтверждать, наличие инфаркта миокарда, особенно в сочетании с данными ЭКГ.

3. Простота выполнения и оценки результатов тестов для качественного определения сБСЖК, накопленный опыт по их применению, позволяют использовать данную методику у пациентов с болевым синдромом в грудной клетке не только в условиях стационара, но и в амбулаторном звене для принятия решения о дальнейшей тактике ведения.
4. Качественное определение сБСЖК у больных ОКС нецелесообразно в ситуациях, когда имеющихся клинических и лабораторно-инструментальных данных достаточно для выбора тактики ведения.
5. У больных ТЭЛА рекомендуется использовать качественное определение сБСЖК для выявления повреждения миокарда ПЖ и прогнозирования течения заболевания.
6. Для выявления пациентов высокого риска развития осложнений среди гемодинамически стабильных больных ТЭЛА рекомендуется использовать разработанную прогностическую шкалу, включающую оценку содержания сБСЖК. Наличие $\geq 3,5$ баллов по данной шкале требует более длительного интенсивного наблюдения и тщательного контроля за проводимой антикоагулянтной терапией.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в отечественных ведущих научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России:

1. Мартынов, А. И. Возможности ранней диагностики острого инфаркта миокарда с помощью белка, связывающего жирные кислоты. Российское многоцентровое исследование ИСПОЛИН / А. И. Мартынов, М. И. Воевода, Г. П. Арутюнов, В. А. Кокорин, А. А. Спасский, А. А. Михайлов // Архив внутренней медицины. – 2012. – № 2 (4). – С. 40-45.
2. Мартынов, А. И. Клиническая эффективность ранней диагностики острого инфаркта миокарда с помощью белка, связывающего жирные кислоты / А. И. Мартынов, М. И. Воевода, Г. П. Арутюнов, В. А. Кокорин, А. А. Спасский // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 3 (17). – С. 7-11.
3. Мартынов, А. И. Ранняя дифференциальная диагностика острого инфаркта миокарда с помощью качественного определения белка, связывающего жирные кислоты / А. И. Мартынов, М. И. Воевода, Г. П. Арутюнов, В. А. Кокорин, А. А. Спасский, А. Г. Арутюнов // Терапевт. – 2012. – № 8. – С. 9-15.
4. Арутюнов, Г. П. Применение теста «КардиоБСЖК» для диагностики инфаркта миокарда (результаты всероссийского многоцентрового клинического исследования ИСПОЛИН).

- Методические рекомендации по применению новой медицинской технологии / Г. П. Арутюнов, А. Л. Вёрткин, М. И. Воевода, С. Р. Гиляревский, Р. С. Карпов, В. А. Кокорин, В. А. Марков, А. И. Мартынов, А. А. Михайлов, А. А. Спасский // Врач скорой помощи. – 2013. – № 3. – С. 4-14.
5. Кочмарева, Е. А. Выбор тактики лечения и маркеры неблагоприятного исхода тромбоэмболии легочной артерии высокого и промежуточного риска / Е. А. Кочмарева, В. А. Кокорин, И. А. Кокорин, И. Г. Гордеев // Терапевт. – 2014. – № 8. – С. 44-50.
 6. Мартынов, А. И. Ранняя экспресс-диагностика острого инфаркта миокарда. Национальные рекомендации / А. И. Мартынов, А. А. Спасский, Г. П. Арутюнов, С. Н. Велиев, М. И. Воевода, В. В. Гафаров, С. П. Герасимов, В. А. Кокорин, Р. С. Карпов, В. А. Марков, А. А. Михайлов, К. Ю. Николаев, М. М. Петрова, Ю. И. Рагино, О. А. Штегман, В. А. Шульман, Н. Н. Ярошно // Терапия. – 2015. – № 3. – С. 13-26.
 7. Кокорин, В. А. Оценка диагностической эффективности нового экспресс-теста на содержание сердечного белка, связывающего жирные кислоты / В. А. Кокорин, А. П. Гончаров, А. Я. Гончарова, А. А. Яковцова // Вестник новых медицинских технологий. – 2017. – № 2 (24) – С. 105-109.
 8. Кокорин, В. А. Российский опыт качественного определения содержания сердечного белка, связывающего жирные кислоты, для ранней диагностики инфаркта миокарда / В. А. Кокорин // Фарматека. – 2017. – № 10 (343). – С. 39-44.
 9. Кочмарева, Е. А. Предикторы краткосрочных осложнений тромбоэмболии легочной артерии высокого и промежуточного риска / Е. А. Кочмарева, В. А. Кокорин, А. Л. Волкова, И. Г. Гордеев, С. Н. Велиев, И. А. Гудкова // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 9 (149). – С. 7-12.
 10. Кокорин, В. А. Эффективность нового качественного экспресс-теста для определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, в дифференциальной диагностике инфаркта миокарда / В. А. Кокорин, А. П. Гончаров, А. Я. Гончарова, А. А. Яковцова // Дневник казанской медицинской школы. – 2017. – № 4 (18). – С. 49-53.
 11. Кокорин, В. А. Качественное определение сердечного белка, связывающего жирные кислоты в ранней дифференциальной диагностике инфаркта миокарда: субанализ российского многоцентрового исследования ИСПОЛИН / В. А. Кокорин, М. З. Гасанов, И. Г. Гордеев, А. М. Грицанчук, Н. А. Джаиани, Р. М. Калиниченко, В. В. Кашталап, Ф. Ю. Копылов, И. В. Косицына, Е. С. Кылбанова, Е. С. Лапина, Е. Д. Ларюшкина, В. Н. Никаноров, А. В. Хрипун, С. С. Якушин // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 11 (151). – С. 62-67.

12. Кочмарева, Е. А. Современные возможности прогнозирования клинического течения и исхода тромбоэмболии легочной артерии / Е. А. Кочмарева, В. А. Кокорин А. Л., Волкова, Н. С. Матюшков, И. Г. Гордеев // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2017. – № 4 (12). – С. 476-482.
13. Кокорин, В. А. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, в диагностике и прогнозировании течения острого коронарного синдрома: новые возможности или утраченные иллюзии / В. А. Кокорин // Терапия. – 2018. – № 3 (21). – С. 125-133.
14. Кочмарева, Е. А. Факторы риска развития обструктивного шока у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии / Е. А. Кочмарева, В. А. Кокорин, М. Н. Арефьев, В. А. Русина, И. Г. Гордеев // Терапия. – 2018. – № 3 (21). – С. 53-59.
15. Кочмарева, Е. А. Новая шкала для прогнозирования обструктивного шока у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии промежуточного риска / Е. А. Кочмарева, В. А. Кокорин, И. Г. Гордеев, М. Н. Арефьев, В. А. Русина // Медицинский алфавит. – 2018. – № 12 (349). – С. 51-52.
16. Кокорин, В. А. Результаты качественного определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, у больных с подозрением на острый коронарный синдром в зависимости от показателя функции почек / В. А. Кокорин, Е. А. Кочмарева, М. Н. Арефьев, И. Г. Гордеев // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 9 (23). – С. 28-32.
17. Кокорин, В. А. Диагностическая эффективность иммунохроматографического набора для качественного определения уровня сердечного белка, связывающего жирные кислоты, у больных, госпитализированных с подозрением на острый коронарный синдром / В. А. Кокорин, Р. С. Ильченко, М. Н. Арефьев, А. Я. Гончарова, А. А. Яковцова, И. Г. Гордеев // Лечебное дело. – 2018. – № 3. – С. 46-51.
18. Кокорин, В. А. Первый опыт клинического применения экспресс-теста для качественного одновременного определения содержания сердечного белка, связывающего жирные кислоты, и сердечного тропонина I у больных с подозрением на острый коронарный синдром / В. А. Кокорин, М. Н. Арефьев, Н. Н. Левчук, А. Я. Гончарова, А. А. Яковцова // Терапия. – 2019. – № 1 (27). – С. 36-42.
19. Кокорин, В. А. Возможности экспресс-теста для качественного одновременного определения содержания сердечного белка, связывающего жирные кислоты, и сердечного тропонина I в диагностике острого коронарного синдрома / В. А. Кокорин, И. Г. Гордеев, М. Н. Арефьев, А. Я. Гончарова, А. А. Яковцова // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 9 (24). – С. 22-27.
20. Кокорин, В. А. Шкала GRACE 2.0 для прогнозирования течения острого коронарного синдрома: какой из маркеров повреждения миокарда использовать? / В. А. Кокорин, М.

Н. Арефьев, И. Г. Гордеев // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – № 4 (8). С. 37-45.

Статьи, опубликованные в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования:

21. Kochmareva, E. A. The new bedside ROCky score to predict the complications in patients with intermediate-risk pulmonary embolism / E. A. Kochmareva, V. A. Kokorin, I. G. Gordeev // European Journal of Internal Medicine. – 2018. – Vol. 57. – P. 58-60.
22. Kokorin, V. A. Diagnostic characteristics of the qualitative heart-type fatty acids binding protein bedside tests compared to cardiac troponin assays in patients with suspected acute coronary syndrome / V. A. Kokorin, M. N. Arefiev, N. N. Levchouk, I. G. Gordeev // Polish Archive of Internal Medicine. – 2018. – Vol. 128. – № 10. – P. 623-625.

Другие статьи и материалы конференций:

23. Мартынов, А. И. Новая возможность ранней диагностики острого инфаркта миокарда с помощью белка, связывающего жирные кислоты / А. И. Мартынов, М. И. Воевода, В. А. Кокорин, А. А. Спасский // Актуальные вопросы клинической транспортной медицины. Научные труды сотрудников ЦКБ №1 ОАО «РЖД». – Москва, 2012. – С. 474-480.
24. Мартынов, А. И. Исследование по изучению клинической эффективности ранней диагностики острого инфаркта миокарда с помощью белка, связывающего жирные кислоты / А. И. Мартынов, М. И. Воевода, Г. П. Арутюнов, В. А. Кокорин, А. А. Спасский // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии». – Москва, 2012. – С. 290.
25. Kokorin, V. A. Early differential diagnosis of myocardial infarction with cardiac protein, binding fatty acids / V. A. Kokorin, A. A. Spassky, M. I. Voevoda // Abstract book of the XXXI World Congress of Internal Medicine. – Сантьяго, 2012. – P. 42.
26. Мартынов, А. И. Эффективность ранней диагностики острого инфаркта миокарда, с помощью белка связывающего жирные кислоты / А. И. Мартынов, М. И. Воевода, А. А. Спасский, В. А. Кокорин, А. Г. Арутюнов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – № 12. – С. 114-115.
27. Kokorin, V. A. Investigation of clinical efficacy of early differential diagnosis of myocardial infarction with cardiac protein, binding fatty acids / V. A. Kokorin, M. I. Voevoda, A. A. Spassky // Abstract book EuroPrevent 2013 Rome, Italy. European Journal of Preventive Cardiology. – 2013. – Vol. 20, Suppl. 1. – P. S45.
28. Арутюнов, Г. П. Применение теста «Кардио БСЖК» для диагностики инфаркта миокарда (результаты всероссийского многоцентрового клинического исследования ИСПОЛИН) / Г. П. Арутюнов, А. Л. Верткин, М. И. Воевода, С. Р. Гиляревский, Р. С. Карпов, В. А.

Кокорин, В. А. Марков, А. И. Мартынов, А. А. Михайлов, А. А. Спасский, В. С. Лынев // Методические рекомендации по применению новой медицинской технологии. – Москва, 2013. – 21 стр.

29. Kokorin, V. A. New possibilities of early differential diagnosis of acute myocardial infarction with cardiac fatty acids binding protein / V. A. Kokorin, A. I. Martynov, A. A. Spassky, M. I. Voevoda // *European Journal of Internal Medicine*. – 2013. – Vol. 24, Suppl. 1. – P. e8-e9.
30. Kokorin, V. A. Efficacy of heart type fatty acids binding protein qualitative evaluation for early diagnosis of acute myocardial infarction: one more evidence / V. A. Kokorin, A. I. Martynov, A. A. Spassky // *The Korean Journal of Internal Medicine*. – 2014. – Vol. 29, № 5 (Suppl. 1). – P. 7.
31. Martynov, A. I. New possibilities of early differential diagnosis of acute myocardial infarction with heart type fatty acid binding protein / A. I. Martynov, V. A. Kokorin, A. A. Spassky, M. I. Voevoda, G. P. Aroutunov // *Internist (Scientific Journal of Serbian Association of Internal Medicine)*. – 2015. – Vol. 7 (1). – P. 325-329.
32. Kochmareva, E. A. Clinical and laboratory predictors of poor outcomes in patients with pulmonary embolism of high and intermediate risk / E. A. Kochmareva, V. A. Kokorin, I. A. Kokorin, A. Y. Lebedeva, I. G. Gordeev // *Терапия*. – 2015. 14th European Congress of Internal Medicine: abstracts of the ECIM 2015. – Москва, 2015. – P. 36.
33. Kokorin, V. A. Heart type fatty acids binding protein as an early marker of myocardial necrosis: results of two Russian studies / V. A. Kokorin, A. I. Martynov, A. A. Spassky, A. A. Mikhailov // *Терапия*. – 2015. 14th European Congress of Internal Medicine: abstracts of the ECIM 2015. – Москва, 2015. – P. 38.
34. Spassky, A. A. Protein binding fatty acids in diagnosis of acute myocardial infarction (GIANT trial) / A. A. Spassky, V. A. Kokorin, A. A. Mikhailov, Yu. N. Eremina // *Терапия*. – 2015. 14th European Congress of Internal Medicine: abstracts of the ECIM 2015. – Москва, 2015. – P. 63-64.
35. Kochmareva, E. A. Risk factors of short-term complications in patients with pulmonary embolism of high and intermediate risk. / E. A. Kochmareva, A. L. Volkova, V. A. Kokorin, I. G. Gordeev // *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. – 2016. – Vol. 5, Suppl. 1. – P. 393.
36. Kokorin, V. A. New biomarkers of myocardial injury: focus on heart-type acid binding protein / V. A. Kokorin, A. I. Martynov, A. A. Spassky, I. G. Gordeev, E. A. Kochmareva // *27 Srečanje internistov in zdravnikov družinske medicine “Iz prakse za prakso”: Zbornik predavanj in praktikum*. – Марибор, 2016. – P. 17-18.
37. Kochmareva, E. A. Clinical, laboratory and ECHO risk factors of short-term mortality in patients with pulmonary embolism of high and intermediate risk / E. A. Kochmareva, A. L. Volkova, V. A. Kokorin, I. G. Gordeev // *15th European Congress of internal medicine: Abstracts*. – Амстердам, 2016. – P. 69.

38. Kochmareva, E. A. Factors of complicated clinical course in pulmonary embolism of high and intermediate risk / E. A. Kochmareva, V. A. Kokorin, I. A. Kokorin, V. A. Rusina, I. G. Gordeev // 15th European Congress of internal medicine: Abstracts. – Амстердам, 2016. – P. 119.
39. Kochmareva, E. A. ECHO-parameters, associated with short-term mortality and long-term complications in patients with pulmonary embolism of high and intermediate risk / E. A. Kochmareva, A. L. Volkova, V. A. Kokorin, V. A. Rusina, I. G. Gordeev // European Heart Journal – Cardiovascular Imaging. – 2016. – Vol. 17, Issue suppl. 2. – P. ii222.
40. Кочмарева, Е. А. Факторы риска краткосрочных осложнений у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии / Е. А. Кочмарева, В. А. Кокорин, А. Л. Волкова, В. А. Русина, И. Г. Гордеев // I Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной», I Всероссийская конференция молодых терапевтов: сборник материалов. – Москва, 2017. – С. 46-47.
41. Кочмарева, Е. А. Новая шкала для прогнозирования осложнений у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии промежуточного риска / Е. А. Кочмарева, В. А. Кокорин, А. Л. Волкова, В. А. Русина, И. Г. Гордеев // XII Национальный конгресс терапевтов: материалы конгресса. – Москва, 2017 – С. 166-167.
42. Кокорин, В. А. Возможности ранней диагностики острого коронарного синдрома с помощью иммунохроматографического набора для качественного определения уровня сердечного белка, связывающего жирные кислоты, «КАРД-ИНФО» / В. А. Кокорин, Е. А. Кочмарева, М. Н. Арефьев, А. Я. Гончарова, А. А. Яковцова // Научный междисциплинарный журнал «ПАМ-RESEARCH». – 2018. – № 1. – С. 1-7.
43. Kochmareva, E. A. New bedside score for identification of intermediate-high risk patients with pulmonary embolism / E. A. Kochmareva, V. A. Kokorin, A. L. Volkova, I. G. Gordeev // European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. – 2018. – Vol. 7, Suppl.1. – P. 13-14.
44. Kokorin, V. A. Diagnostic efficacy of the new qualitative heart type fatty acids binding protein test in patients with suspected acute coronary syndromes / V. Kokorin, M. Arefiev, E. Kochmareva, R. Ilchenko, A. Goncharova, A. Yakovtsova // 17th European Congress of internal medicine: book of abstracts. – Висбаден, 2018. – P. 912.
45. Kokorin, V. A. Comparison of the bedside heart type fatty acids binding protein test and high-sensitive troponin I in patients with suspected ACS / V. A. Kokorin, M. N. Arefiev, E. A. Kochmareva, R. S. Ilchenko, I. G. Gordeev // Abstract book of the 34th International Congress of Internal Medicine. – Кейптаун, 2018. – P. 276.
46. Kokorin, V. A. Pilot-study of the point-of-care test for combined evaluation of the heart type fatty acids binding protein and cardiac troponin I efficacy in suspected acute coronary syndrome / V. A. Kokorin, M. N. Arefiev, I. G. Gordeev, A. A. Yakovtsova, A. Ya. Goncharova // European Journal of Case Reports in Internal Medicine. – 2019. – Vol. 6, Suppl. 1. – P. 194.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия	СД – сахарный диабет
ВТЭ – венозная тромбоэмболия	СКФ – скорость клубочковой фильтрации
вчТн – высокочувствительный тропонин	сТн – сердечный тропонин стандартной (обычной) чувствительности
ДИ – доверительный интервал	ТИА – транзиторная ишемическая атака
ДТ – диагностическая точность	Тн – сердечные тропонины
ИМ – инфаркт миокарда	ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
КАГ – коронароангиография	УЗАС – ультразвуковое ангиосканирование сосудов
КК – клиренс креатинина	ФВ – фракция выброса
ЛА – легочная артерия	ФП – фибрилляция предсердий
ЛЖ – левый желудочек	ХПН - хроническая почечная недостаточность
ЛИ – летальный исход	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЛНПГ – левая ножка пучка Гиса	ЧД – число дыханий
МВ-КФК – МВ фракция креатинфосфокиназы	ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография	ЧСС – частота сердечных сокращений
НС – нестабильная стенокардия	ШИ – шок-индекс
ОКС – острый коронарный синдром	ЭхоКГ – эхокардиография
ОКСпST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST	AUC – area under curve (площадь под ROC-кривой)
ОКСбпST – острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST	BNP – brain natriuretic peptide (мозговой натрийуретический пептид)
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения	CER – cost-effective ratio
ОПЗ – отрицательная прогностическая значимость	ESC – European Society of Cardiology
ОР – относительный риск	NT-proBNP – N-terminal prohormone BNP (N-концевой прогормон BNP)
ОСН – острая сердечная недостаточность	PESI – Pulmonary Embolism Severity Index
ПЖ – правый желудочек	ROC – кривая Receiver Operator Characteristics
ППЗ – положительная прогностическая значимость	Se – чувствительность
САД – систолическое артериальное давление	Sp – специфичность
сБСЖК – сердечный белок, связывающий жирные кислоты	SpO ₂ – насыщение артериальной крови кислородом