

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени  
Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:  
Лебедева Анастасия Юрьевна  
доктор медицинских наук, доцент

Москва – 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>8</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>23</b>
1.1. Современные принципы диагностики инфаркта миокарда.....	23
1.2. Маркеры повреждения миокарда.....	24
1.2.1. Сердечные тропонины в диагностике инфаркта миокарда.....	24
1.2.2. МВ-фракция КФК в диагностике инфаркта миокарда.....	27
1.2.3. Миоглобин в диагностике инфаркта миокарда.....	27
1.2.4. Новые маркеры повреждения миокарда.....	28
1.3. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, в диагностике и прогнозировании течения ОКС.....	30
1.3.1. Методы определения содержания сБСЖК.....	33
1.3.2. сБСЖК в диагностике острого коронарного синдрома.....	35
1.3.2.1. Диагностическая эффективность сБСЖК у больных ОКС по сравнению с традиционными маркерами повреждения миокарда.....	36
1.3.2.2. Отечественный опыт качественного определения сБСЖК у больных ОКС.....	39
1.3.2.3. Совместное определение сБСЖК с другими маркерами повреждения миокарда в диагностике ОКС.....	47
1.3.3. сБСЖК в прогнозировании клинического течения ОКС.....	49
1.4. Прогнозирование течения тромбоэмболии легочной артерии.....	52
1.4.1. Стратификация риска у пациентов с ТЭЛА.....	52
1.4.2. Маркеры повреждения миокарда ПЖ у больных ТЭЛА.....	54
1.4.2.1. Сердечные тропонины.....	54
1.4.2.2. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, в прогнозировании течения ТЭЛА.....	55
1.4.3. Шкалы и модели для прогнозирования течения и исхода ТЭЛА.....	59
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>64</b>

2.1. Дизайн исследования.....	64
2.2. Критерии верификации диагноза.....	68
2.3. Методы исследования.....	69
2.3.1. Оценка клинического состояния и определение конечных точек.....	69
2.3.2. Лабораторные методы исследования.....	70
2.3.2.1. Определение уровня гемоглобина.....	70
2.3.2.2. Определение уровня креатинина сыворотки крови, расчет скорости клубочковой фильтрации и клиренса креатинина.....	71
2.3.2.3. Определение содержания сердечного белка, связывающего жирные кислоты, с помощью экспресс-тестов «КардиоБСЖК».....	71
2.3.2.4. Определение содержания сердечного белка, связывающего жирные кислоты, с помощью набора «КАРД-ИНФО».....	73
2.3.2.5. Определение содержания сердечного белка, связывающего жирные кислоты, и сердечного тропонина I с помощью теста «КАРД-ИНФО 1+1».....	75
2.3.2.6. Количественное определение содержания сердечного белка, связывающего жирные кислоты.....	77
2.3.2.7. Определение содержания МВ-фракции креатинфосфокиназы.....	79
2.3.2.8. Количественное определение уровня сердечного тропонина I.....	79
2.3.2.9. Качественное определение содержания сердечного тропонина I.....	79
2.3.2.10. Определение содержания сердечного тропонина I высокочувствительным методом.....	80
2.3.2.11. Определение уровня мозгового натрийуретического пептида и N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида.....	81
2.3.2.12. Определение содержания С-реактивного белка.....	81
2.3.2.13. Определение уровня D-димера.....	82
2.3.3. Инструментальные методы исследования.....	82
2.3.3.1. Электрокардиографическое исследование.....	82
2.3.3.2. Эхокардиографическое исследование.....	82
2.3.3.3. Ультразвуковое сканирование вен конечностей.....	83

2.3.3.4. Коронароангиография.....	83
2.3.3.5. Мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием легочной артерии.....	84
2.3.4. Прогностические шкалы.....	85
2.4. Статистическая обработка материала.....	86
2.5. Клиническая характеристика больных.....	90
2.5.1. Характеристика больных с предполагаемым ОКС.....	90
2.5.2. Распределение больных с предполагаемым ОКС на группы и характеристика групп.....	92
2.5.3. Характеристика пациентов с тромбоэмболией легочной артерии.....	95
2.5.4. Распределение пациентов с ТЭЛА на группы.....	97
2.6. Методы верификации диагноза у больных с предполагаемым ОКС.....	99
2.7. Результаты верификации диагноза у больных с предполагаемым ОКС.....	102
2.8. Проведенное лечение больных с предполагаемым ОКС.....	102
2.9. Проведенное лечение пациентов с ТЭЛА.....	105
<b>Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>107</b>
3.1. Клиническое течение и исходы у больных с предполагаемым ОКС.....	107
3.2. Результаты определения маркеров повреждения и некроза миокарда у больных с предполагаемым ОКС.....	109
3.2.1. Результаты проведения теста «КАРД-ИНФО».....	109
3.2.1.1. Анализ причин и прогностической значимости положительных результатов теста «КАРД-ИНФО» у пациентов с исключенным диагнозом инфаркта миокарда.....	113
3.2.2. Результаты проведения экспресс-теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл).....	116
3.2.2.1. Анализ причин и прогностической значимости положительных результатов теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) у пациентов с исключенным диагнозом инфаркта миокарда.....	120
3.2.3. Результаты проведения экспресс-теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл).....	122

3.2.3.1. Анализ причин и прогностической значимости положительных результатов теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) у пациентов с исключенным диагнозом инфаркта миокарда.....	126
3.2.4. Результаты количественного определения сБСЖК.....	128
3.2.5. Результаты определения сердечных тропонинов методами обычной и высокой чувствительности.....	130
3.2.6. Результаты определения МВ-фракции КФК.....	131
3.3. Сравнение диагностической эффективности маркеров повреждения миокарда у пациентов с подтвержденным диагнозом ОКС.....	132
3.3.1. Сравнение диагностической эффективности качественных тестов на сБСЖК и сердечных тропонинов обычной чувствительности.....	132
3.3.1.1. Сравнение диагностической эффективности теста «КАРД-ИНФО» и сТн I.....	133
3.3.1.2. Сравнение диагностической эффективности экспресс-теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) и сТн I.....	135
3.3.1.3. Сравнение диагностической эффективности экспресс-теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) и сТн I.....	137
3.3.2. Сравнение диагностической эффективности качественных тестов на сБСЖК и сердечных тропонинов высокой чувствительности.....	139
3.3.3. Сравнение диагностической эффективности качественных тестов на сБСЖК и МВ-КФК.....	141
3.3.3.1. Сравнение диагностической эффективности теста «КАРД-ИНФО» и МВ-КФК.....	141
3.3.3.2. Сравнение диагностической эффективности экспресс-теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) и МВ-КФК.....	143
3.4. Применение мультимаркерного подхода в дифференциальной диагностике ОКС.....	145
3.4.1. Совместное определение сБСЖК и сердечного тропонина I стандартной чувствительности у больных ОКС.....	145

3.4.1.1. Определение уровня сБСЖК с помощью набора «КАРД-ИНФО» в сочетании с оценкой содержания сТн I количественным методом.....	145
3.4.1.2. Определение уровня сБСЖК с помощью экспресс-теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) в сочетании с оценкой содержания сТн I количественным методом...	148
3.4.2. Совместное определение сБСЖК и сердечного тропонина I высокой чувствительности у больных ОКС.....	151
3.4.3. Результаты проведения экспресс-теста «КАРД-ИНФО 1+1» для одновременного определения содержания сБСЖК и сТн I у больных с предполагаемым ОКС.....	154
3.4.3.1. Сравнение диагностической эффективности экспресс-теста «КАРД-ИНФО 1+1» и сердечных тропонинов стандартной и высокой чувствительности.....	158
3.4.5. Подтверждение или исключение наличия инфаркта миокарда по совокупности данных ЭКГ и ферментодиагностики.....	160
3.5. Прогнозирование клинического течения ОКС.....	162
3.5.1. Прогнозирование клинического течения ОКС с помощью тестов «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (10 нг/мл).....	162
3.5.2. Прогнозирование клинического течения ОКС с помощью экспресс-теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл).....	168
3.5.3. Оценка эффективности шкалы <i>GRACE</i> 2.0 у больных ОКС в зависимости от выбранного маркера повреждения миокарда.....	172
3.6. Клинико-экономический анализ эффективности качественного определения сБСЖК в диагностике ОКС.....	176
3.7. Клиническое течение и исходы ТЭЛА.....	182
3.7.1. Сравнительный анализ групп осложненного и неосложненного течения ТЭЛА в первые 30 суток от момента постановки диагноза.....	183
3.7.1.1. Сравнительный анализ демографических и анамнестических характеристик в группах осложненного и неосложненного течения ТЭЛА.....	183
3.7.1.2. Сравнительный анализ клинических характеристик в группах осложненного и неосложненного течения ТЭЛА.....	186

3.7.1.3. Анализ лабораторных данных в группах осложненного и неосложненного течения ТЭЛА.....	187
3.7.1.3.1. Результаты качественного определения сБСЖК с помощью экспресс-теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл).....	187
3.7.1.3.2. Сравнительный анализ лабораторных показателей в группах осложненного и неосложненного течения ТЭЛА.....	190
3.7.1.4. Сравнительный анализ инструментальных показателей в группах осложненного и неосложненного течения ТЭЛА.....	191
3.8. Прогностические индексы и шкалы у больных ТЭЛА.....	194
3.8.1. Разработка оригинальной прогностической модели.....	195
3.8.2. Сравнение оригинальной шкалы с другими шкалами и индексами.....	198
3.8.3. Эффективность оригинальной шкалы в прогнозировании течения ТЭЛА у пациентов промежуточного риска.....	199
3.8.4. Сравнительный анализ групп осложненного и неосложненного течения ТЭЛА в отдаленном периоде заболевания.....	201
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>207</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>229</b>
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....</b>	<b>233</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>234</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>237</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....</b>	<b>239</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>244</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Несмотря на значительные достижения в диагностике и лечении, сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной инвалидизации и смертности населения экономически развитых стран, при этом их частота продолжает увеличиваться. В 2017 г. по данным Росстата в РФ от болезней органов кровообращения умерло 858 тыс. человек, что составило 47,3% в структуре смертности или 584,7 случая на 100 тыс. населения [18]. Ведущий вклад в эти показатели вносят такие сердечно-сосудистые катастрофы, как инфаркт миокарда (ИМ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). По данным Минздрава РФ в 2017 г. в России произошло 158,6 тыс. новых случаев ИМ и 27,1 тыс. случаев повторного ИМ [17]. Тромбоэмболия легочной артерии ежегодно регистрируется с частотой 35-40 случаев на 100 тыс. населения, являясь, при этом, самой частой нераспознанной причиной смерти госпитализированных больных [7, 176].

Ранняя диагностика, стратификация риска и своевременное начало лечения являются важнейшими задачами ведения больных как с острым коронарным синдромом (ОКС), так и с ТЭЛА, позволяя значительно улучшить ближайший и отдаленный прогноз [227]. Согласно отечественным данным из международного регистра МОНИКА, уровень общей летальности от ИМ достигает 36%, при этом 2/3 случаев смерти происходит на догоспитальном этапе [9, 30]. Вопросы ранней диагностики и лечения больных ОКС, как на догоспитальном, так и стационарном этапах, сохраняют особую актуальность.

Диагностика ИМ, особенно в первые часы заболевания, сопряжена с рядом сложностей. Так, 10-15% пациентов имеют атипичное клиническое течение, приблизительно в 20% случаев (а при ИМ без стойкого подъема сегмента *ST* (ИМбп*ST*) – вплоть до 60-70%) отсутствуют четкие, однозначно интерпретируемые изменения ЭКГ, используемые в настоящее время маркеры повреждения миокарда – сердечные тропонины (сТн) и МВ-фракция креатинфосфокиназы (МВ-КФК), недостаточно информативны в первые часы ИМ



вследствие своего позднего высвобождения в системный кровоток, в то время как ранний маркер – миоглобин обладает низкой специфичностью. Серьезные затруднения представляют случаи с наличием на ЭКГ изменений, маскирующих признаки ишемии миокарда (блокада левой ножки пучка Гиса, искусственные желудочковые водители ритма, аневризма левого желудочка (ЛЖ) и рубцовые изменения), а также при отсутствии или недостоверных смещениях сегмента ST.

Особую настороженность вызывает то, что четверть случаев ИМ не диагностируется при первом медицинском осмотре, а специализированную помощь в условиях региональных сосудистых центров по данным на 2015 г. получили лишь 26,3% заболевших, при этом число больных ИМ, осмотренных в течение первого часа после появления клинических проявлений не увеличилось за последние десятилетия [8].

Сердечные тропонины (сТн) являются признанным «золотым стандартом» диагностики ИМ, однако не лишены ряда недостатков. К их числу можно отнести позднее высвобождение (не ранее чем через 3-6 ч после повреждения миокарда), значительные колебания уровня 99-го перцентиля в различных лабораториях и у разных производителей тест-систем, усложняющие стандартизацию полученных результатов, а необходимость серийного измерения требует большего времени для принятия решений о дальнейшей тактике ведения. Разработка и внедрение в практику высокочувствительных методов определения сердечных тропонинов (вчТн) привело к увеличению частоты выявляемости ИМ, особенно ИМбпST, росту количества ангиографических исследований и проведенных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), но не позволило снизить уровень летальности и частоту развития повторных ИМ [217, 247]. Высокая стоимость и отсутствие экспресс-методов определения вчТн ограничивает их применение вне стен лабораторий крупных медицинских учреждений.

Важнейшей социально-экономической проблемой является необоснованная госпитализация в специализированные отделения неотложной помощи пациентов с болевым синдромом в грудной клетке, у которых предварительный диагноз ОКС не подтверждается результатами последующего обследования. По данным

зарубежных авторов, доля таких больных может достигать 80-85%, что приводит к большой нагрузке как на пациентов, так и всю систему здравоохранения, а также огромным экономическим расходам [132]. В связи с этим имеется острая потребность в биомаркерах, которые в сочетании с данными клинической картины и ЭКГ, позволяли бы исключать наличие ИМ еще на догоспитальном этапе или непосредственно при поступлении в стационар.

Возможным путем повышения точности и ускорения сроков верификации диагноза ИМ является применение мультимаркерного подхода с одномоментным определением содержания сразу нескольких маркеров повреждения миокарда. Мультимаркерный подход может оказаться полезным для исключения диагноза ИМ без необходимости серийного определения сердечных тропонинов, что позволило бы избежать или сократить сроки пребывания больных в стационаре и снизить экономические затраты.

Актуальным вопросом остается выбор тактики ведения пациентов с ТЭЛА группы промежуточного риска, летальность в которой достигает 6% [68]. 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 миокарда [176]. Однако ряд авторов указывает на недостаточную эффективность применяемых алгоритмов идентификации пациентов промежуточного высокого риска, что требует продолжения поиска маркеров и разработки моделей для прогнозирования развития осложнений ТЭЛА [153, 252].

В последние десятилетия предложены несколько новых маркеров повреждения миокарда, среди которых одним из наиболее перспективных считается сердечный белок, связывающий жирные кислоты (сБСЖК). Среди экспертов вплоть до настоящего времени нет единого мнения относительно места его применения в клинической практике, что требует проведения дальнейших исследований [77, 109, 238, 267, 282].

### Степень разработанности темы

Результаты российских и зарубежных исследований позволяют рассматривать сБСЖК в качестве раннего маркера повреждения миокарда, превосходящего по диагностическим характеристикам в первые 1-6 часов после появления симптомов миоглобин, МВ-КФК и сТн стандартной чувствительности [19, 21, 41, 94, 95, 158, 203, 205, 218, 228]. Данные по сравнению эффективности сБСЖК и вчТн противоречивы [91, 117, 146, 164, 167, 178, 194, 248, 279].

В неотложных ситуациях для практического применения большее значение имеют качественные экспресс-тесты определения содержания сБСЖК, основанные на иммунохроматографическом методе, позволяющие провести оценку уровня маркера непосредственно у постели больного как в стационарных, так и амбулаторных условиях. Исследования подобных тестов немногочисленны и, в большинстве случаев, выполнялись на небольших выборках больных [52, 88, 92, 118, 121, 127, 198, 243, 276]. В РФ наиболее изученным является экспресс-тест «КардиоБСЖК» с порогом определения биомаркера 15 нг/мл. Исследования диагностической эффективности данного теста у пациентов с ОКС показали его высокую чувствительность, составляющую 72,5-96,3%, и специфичность, колебавшуюся в пределах 80-100% [10, 12, 14, 20, 22, 33, 37, 50]. На момент начала нашей работы данные о клиническом применении двух других отечественных экспресс-тестов – «КАРД-ИНФО» (с порогом определения сБСЖК 7 нг/мл) и «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) у больных ОКС отсутствовали.

В большинстве работ, посвященных оценке прогностического значения сБСЖК у больных с подтвержденным или предполагаемым ОКС, выполнялось количественное определение биомаркера [1, 24, 81, 216, 219, 239]. Данные о применении качественных тестов на сБСЖК для прогнозирования течения ОКС ограничены и нуждаются в дальнейшем изучении [28, 255].

Несколькими авторами показано, что количественное определение сБСЖК в комбинации с сТн позволяет с большей точностью верифицировать диагноз ИМ по сравнению с другими сочетаниями биомаркеров [83, 115, 169, 283].

Диагностическая эффективность качественных тест-систем, позволяющих одновременно оценить содержание сБСЖК и сТн I, требует изучения на практике.

В серии работ доказано, что сБСЖК является надежным маркером повреждения ПЖ у больных ТЭЛА, а также может использоваться в качестве предиктора неблагоприятного течения заболевания [111, 116, 136, 143, 150, 180, 229]. Более того, ряд авторов полагает, что сБСЖК имеет преимущества перед другими маркерами повреждения и дисфункции ПЖ в прогнозировании исходов заболевания [86, 159, 181, 226]. Возможности качественных методов определения сБСЖК у пациентов с ТЭЛА изучены недостаточно, а работ отечественных авторов по данной тематике нами не обнаружено. Рекомендованный экспертами *ESC* алгоритм стратификации риска летального исхода у больных ТЭЛА не всегда позволяет достоверно выявлять группу промежуточного высокого риска, а наиболее широко используемые маркеры (сТн, *BNP*, эхокардиографические признаки дисфункции ПЖ), как и большинство предложенных прогностических моделей и шкал, более точно идентифицируют пациентов низкого риска [76, 153, 174, 176, 251]. Усовершенствование уже 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 пациентов.

**Цель исследования** – изучить диагностическую информативность и прогностическую ценность качественного определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, у больных с различными формами острого коронарного синдрома 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 сБСЖК у больных, госпитализированных с предварительным диагнозом ОКС.

3. Сравнить диагностические характеристики тестов для качественного определения сБСЖК и традиционных маркеров повреждения миокарда (сердечных тропонинов стандартной 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 различные 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 инфаркта миокарда.

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 исследования**

Впервые изучены диагностические характеристики (чувствительность, специфичность, точность, положительная и отрицательная прогностическая

значимость) иммунохроматографических экспресс-тестов «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) для качественного определения сБСЖК у больных с предполагаемым и подтвержденным диагнозом ОКС. Доказано соответствие результатов количественного и качественного методов определения 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 и точную информацию о диагностических характеристиках качественного экспресс-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 дифференциальной диагностике ОКС по сравнению с первым определением количественным методом сТн I обычной чувствительности и МВ-КФК, а теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) – по сравнению с качественным тестом на сТн I, в сроки от 1 до 6 ч после начала болевого синдрома.

Отмечено, что по сравнению с первым определением вчТн I, тест «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) имел бóльшую чувствительность, диагностическую точность и показатель *AUC* в интервале 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 бóльшая эффективность мультимаркерного подхода с одновременным определением содержания сБСЖК (с помощью тестов «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (10 нг/мл)) и сТн I обычной чувствительности 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 иммунохроматографического теста «КАРД-ИНФО 1+1» для одномоментного качественного определения содержания сБСЖК и сТн I у пациентов с ОКС.

Доказано, что положительный результат тестов для качественного определения сБСЖК «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) является 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 прогностическая значимость положительного результата качественного определения сБСЖК у больных с исключенным диагнозом инфаркта миокарда.

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

Доказана более высокая прогностическая ценность сБСЖК, определенного с помощью теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл), в отношении неблагоприятного течения ТЭЛА в первые 30 суток 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 ходе выполнения диссертационной работы данные позволяют рекомендовать применение качественных тестов для определения сБСЖК у пациентов с ОКС для проведения дифференциальной диагностики ИМ и нестабильной стенокардии в ранние (1-6 часов) сроки после возникновения

симптомов в совокупности с данными клинической картины и ЭКГ, что особенно актуально в случаях ОКСбпST, атипичных проявлений, при состояниях, затрудняющих интерпретацию ЭКГ, и отсутствия возможности определения сТн.

Преимущество сБСЖК, как маркера повреждения миокарда, определенного с помощью иммунохроматографического метода, перед традиционными 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 сТн в первые 1-6 часов от начала клинических проявлений, позволяя более точно и своевременно исключать наличие ИМ, что может быть сопряжено с сокращением сроков пребывания больных в стационаре и уменьшением экономических затрат.

Положительный результат определения сБСЖК у пациентов без ИМ с отрицательным тестом на сТн ассоциируется с повышенным риском летального исхода в течение периода госпитализации и последующих 12-ти месяцев, что требует проведения более углубленного обследования для выявления возможной причины повреждения миокарда и соответствующего лечения.

Результаты исследования позволяют рекомендовать использование качественного определения сБСЖК у больных ТЭЛА для выявления повреждения миокарда ПЖ. Разработанная оригинальная прогностическая шкала, включающая оценку уровня сБСЖК, позволяет более точно предсказывать развитие осложненного течения ТЭЛА в первые 30 суток после верификации диагноза и идентифицировать пациентов промежуточного высокого риска летального исхода, требующих более длительного интенсивного наблюдения и тщательного контроля за проводимой антикоагулянтной терапией.



### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа состоит из двух проспективных когортных наблюдений и проспективного наблюдения с дополнительным ретроспективным анализом, и решает задачу совершенствования ранней диагностики и прогнозирования течения ОКС и ТЭЛА.

Объект исследования – пациенты с предварительным диагнозом «острый коронарный синдром» и больные с верифицированным диагнозом ТЭЛА высокого и промежуточного риска летального исхода.

Предмет исследования: диагностические характеристики и предикторные возможности качественных иммунохроматографических тестов на определение сердечного белка, связывающего жирные кислоты, у пациентов с предполагаемым ОКС и ТЭЛА.

Дизайн исследования, в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и правилами надлежащей клинической практики (GCP), отражен в протоколе, одобренном независимыми этическими комитетами РНИМУ им. Н.И. Пирогова и ГKB № 15 им. О.М. Филатова. В работе применялись клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, а также статистическая обработка полученных данных.

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

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.

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 экспресс-тестов для определения сБСЖК у больных ОКС колеблется в пределах 69,6-94,7%.

3. Показатели чувствительности тестов «КардиоБСЖК» (10 и 15 нг/мл) у пациентов с ОКС<sub>пST</sub> и ОКС<sub>бпST</sub> достоверно не различаются. Для теста «КАРД-ИНФО» выявлена большая эффективность диагностики ИМ в случае ОКС<sub>пST</sub>.

4. Тесты «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (10 нг/мл), выполненные при поступлении в стационар, обладают большей эффективностью в дифференциальной диагностике ОКС по сравнению с первым определением сТн I обычной чувствительности 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 в сроки 1-6 ч от начала заболевания.

5. Проведение качественных тестов на сБСЖК в сочетании с количественным определением уровня сТн I обычной чувствительности у больных ОКС при поступлении в стационар позволяет выявить большее число случаев инфаркта миокарда по сравнению с оценкой только сТн I, но в случае теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) сопряжено с гипердиагностикой заболевания. При оценке уровня сТн I высокочувствительным методом, одновременное выполнение 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 качественного определения 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 сТн I обычной и

высокой чувствительности количественным методом без значимого увеличения случаев 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 месяцев, а теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) – в течение периода 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 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 пациентов без ИМ 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 сочетания 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, как обструктивный шок, летальный исход в течение

30 суток 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 результатов**

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

### **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу ГБУЗ ГKB № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ, ГБУЗ ГKB № 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 ФGAOY BO PНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

### **Публикации и апробация работы**

Основные положения диссертационного исследования отражены в 46 печатных работах (из них 20 статей – в ведущих отечественных журналах,

рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации материалов докторских диссертаций, и 2 – в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования).

Результаты диссертационной работы представлены в виде устных докладов на VI Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2011), VI Межрегиональной научно-практической конференции 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 федерального округа (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 профессорско-преподавательского состава кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России и сотрудников терапевтических и кардиологических отделений ГБУЗ ГКБ № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ, протокол № 8.

### **Личный вклад автора**

Соискатель являлся соавтором протокола и научным координатором многоцентрового «Исследования ПО изучению клинической эффективности ранней диагностики острого инфаркта миокарда, с помощью белка, связывающего жирные кислоты» (ИСПОЛИН), организатором и одним из исполнителей дополнительного анализа данных, полученных в исследовании ИСПОЛИН, осуществлял разработку дизайна проспективных исследований у пациентов с ОКС и ТЭЛА. Автор самостоятельно проводил скрининг 493 из 1001 включенного в исследование пациента, участвовал в их обследовании и ведении, осуществлял постановку экспресс-тестов на сБСЖК, заполнял исследовательскую документацию, выполнял работу по анализу и статистической обработке материала. Вклад автора является определяющим в обсуждении результатов исследования в научных публикациях и докладах, и их внедрении в практику.

### **Структура и объем диссертации**

Работа состоит из введения, 4-х глав (обзор литературы, материал и методы 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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Современные принципы диагностики инфаркта миокарда

Согласно Четвертому универсальному определению, принятому экспертами *ESC/ACC/AHA/WHF* (2018), инфаркт миокарда определяется как острое повреждение миокарда, обнаруживаемое по повышению уровня сердечных биомаркеров, при наличии признаков его острой ишемии. Универсальная классификация выделяет следующие типы ИМ:

- тип 1 – вызванный атеротромбозом коронарных артерий ИМ;
- тип 2 – ИМ, обусловленный ишемическим дисбалансом;
- тип 3 – ИМ, приведший к смерти, без определения кардиомаркеров;
- тип 4 – ИМ, связанный с ЧКВ, тромбозом или рестенозом стента;
- тип 5 – ИМ, связанный с операцией коронарного шунтирования [259].

Для диагностики ИМ, связанного с атеротромбозом коронарных артерий, используется выявление повышения и/или закономерной динамики снижения кардиоспецифичных ферментов в сочетании хотя бы с одним из следующих критериев:

- симптомы ишемии миокарда;
- вновь возникшие ишемические изменения на ЭКГ;
- патологический зубец *Q* на ЭКГ;
- наличие по данным визуализирующих методов новых участков нежизнеспособного миокарда, либо новых участков нарушения локальной сократимости, предположительно, ишемического генеза;
- выявление тромба в коронарных артериях по данным коронароангиографии (КАГ) или аутопсии [259].

Данное определение подчеркивает ведущую роль определения маркеров повреждения миокарда в диагностике ИМ, что особенно важно в случаях атипичных клинических проявлений и неспецифичных ЭКГ-изменений (или их полного отсутствия). Частота таких случаев достигает 30-40%, а при ИМбпST –

вплоть до 60-70% [9, 93, 224]. В той ситуации, когда ИМ не диагностируется на этапе скорой медицинской помощи, в 60% случаев он остается нераспознанным и в стационаре, что ассоциируется 6-кратным увеличением риска смерти [47].

## **1.2. Маркеры повреждения миокарда**

Лабораторные маркеры для диагностики некроза миокарда стали использоваться с 1954 г., когда у больных ИМ было описано повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ). В последующие десятилетия в качестве маркеров для верификации ИМ применяли такие ферменты, как лактатдегидрогеназа (ЛДГ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), миоглобин и креатинфосфокиназа (КФК), основным недостатком которых являлась низкая специфичность. В настоящее время с этой целью используют оценку уровней сердечных тропонинов (сТн) I и T или МВ-фракции КФК (МВ-КФК), обладающих наибольшей кардиоспецифичностью. Забор крови на определение биомаркеров производится серийно: при поступлении в стационар и спустя 3-6 ч, при этом проведение анализов не должно откладывать начала лечебных мероприятий [36, 259].

### **1.2.1. Сердечные тропонины в диагностике инфаркта миокарда**

Сердечные тропонины являются наиболее изученными и используемыми маркерами повреждения миокарда. Тропониновый комплекс состоит из 3 субъединиц – С, I и T, и осуществляет кальций-зависимое взаимодействие актина с миозином, способствуя сокращению поперечнополосатой мускулатуры. Тропонины I содержатся только в сердечной мышце, что позволяет их считать высокоспецифичными маркерами ее повреждения, в то время как тропонины T экспрессируются также в скелетной мускулатуре, что может приводить к повышению их концентрации при повреждении скелетных мышц. Последние данные показывают, что частота таких случаев может быть выше, чем это предполагалось первоначально [259]. При повреждении кардиомиоцитов в



кровоток первым попадает цитозольный пул тропонинов, составляющий 3-5% у сТн I и около 7% – у сТн T [55].

Уровень тропонинов повышается спустя 3-6 часов после начала ишемии, достигая максимума через 14-18 ч – для сТн I и 10-48 ч – для сТн T. Повышенный уровень сТн I сохраняется в течение 5-10 дней, а сТн T – 10-15 дней после ИМ. Следует отметить, что наличие антител к сТн I и T может служить причиной недостаточно быстрого повышения уровня маркера в крови при повреждении миокарда [266].

За диагностически значимое принимается повышение уровня сТн выше 99-го перцентиля референсного значения. Однако его величина может значительно колебаться в различных лабораториях в зависимости от принятых норм, метода определения и используемых реагентов, что затрудняет стандартизацию полученных в научных работах результатов. По данным когортного исследования, в котором принимали участие 276 лабораторий из 31 страны, только треть из них придерживалась рекомендаций Третьего универсального определения ИМ по использованию концентрации тропонина в 99-м перцентиле нормальной референсной популяции при принятии решения по верификации диагноза [67].

Повышение уровня сТн может быть обусловлено не только ИМ, связанным с нарушением коронарного кровотока, но и повреждением миокарда другой этиологии: при сердечной или почечной недостаточности, нарушениях ритма сердца, эмболии легочной артерии, ЧКВ, хирургических вмешательствах на коронарных артериях и внесердечных операциях, миоперикардитах, кардиомиопатиях, гипертонических кризах, а также инсультах, расслоении аорты, шоках различного генеза, рабдомиолизе, тяжелой анемии, травмах и некоторых других состояниях [43, 200]. В связи с этим, для дифференциации острого повреждения миокарда от хронического, требуется определение концентрации сТн в динамике.

Внедрение в клиническую практику методов определения тропонинов высокой чувствительности (вчТн) привело к увеличению частоты выявляемости

ИМ, прежде всего, ИМбпST, но оказалось сопряжено с уменьшением специфичности [36]. Показатель специфичности тестов на вчТн колеблется в пределах 90-94%, хотя в некоторых работах, использовавших в качестве метода верификации диагноза данные КАГ, был значительно ниже [202]. К настоящему времени разработаны уже 5 поколений тестов для определения вчТн, позволяющих значительно быстрее по сравнению с сТн обычной чувствительности не только подтверждать, но и исключать диагноз ИМ [265]. В то же время, данные крупного Национального когортного исследования, проводившегося в Швеции и включавшего 87879 пациентов, показали, что определение вчТн вместо сТн стандартной чувствительности привело к увеличению частоты выявления ИМ на 5%, росту числа КАГ и проведенных ЧКВ, но не отразилось на уровне летальности [217]. Аналогичные результаты получены британскими исследователями, выявившими отсутствие снижения сердечно-сосудистой смертности и частоты повторных ИМ при использовании вчТн вместо сТн у пациентов с ИМ или иным повреждением миокарда [247].

В предложенных тестах для определения вчТн используются различные комплексы моноклональных антител, имеющих сродство к эпитопам тропонинового комплекса, которые могут отличаться не только у разных пациентов, но даже у одного и того же больного с течением времени. Сравнение абсолютных значений уровня вчТн, определенных с помощью тестов разных производителей, затруднительно, поскольку их диагностические характеристики, значения 99-го перцентиля и алгоритмы оценки результатов сильно варьируют [25, 63]. При интерпретации результатов определения вчТн также необходимо учитывать возрастные, гендерные и расовые различия [145, 206]. Немаловажным представляется экономический аспект измерения вчТн, учитывая необходимость серийного определения, и отсутствие экспресс-методов их оценки.

Широкое распространение сердечных тропонинов привело, среди прочего, к чрезмерному применению данной методики, что способствовало возникновению феномена «тропонинита» – диагностированию ИМ исходя из самого факта повышения уровня сТн без каких-либо клинических проявлений или

ишемических изменений ЭКГ [82]. По данным *M. Al-Maskari* с соавторами у 41,8% пациентов, поступавших в отделение неотложной помощи, которым проводилось определение сТн, отсутствовали жалобы, характерные для заболеваний сердца, а доля пациентов с положительным результатом теста, у которых была диагностирована кардиальная патология составила всего 28,2% [58].

Таким образом, несмотря на то, что сердечные тропонины являются признанным «золотым стандартом» диагностики ИМ, существует ряд недостатков и неразрешенных вопросов, касающихся их применения в повседневной практике.

### **1.2.2. МВ-фракция КФК в диагностике инфаркта миокарда**

Определение массы МВ-фракции КФК в течение ряда лет являлось основным методом подтверждения или исключения диагноза ИМ. Повышение уровня данного фермента выявляется через 3-8 ч после начала ИМ, пик концентрации отмечается через 9-24 ч, возвращение к нормальным значениям – через 48-72 ч. При анализе полученных результатов следует учитывать гендерные различия пороговых уровней. Ряд исследований показал, что оценка массы МВ-КФК уступает по своей эффективности в диагностике ИМ сТн, поэтому современные рекомендации считают целесообразным определение данного маркера только в случаях невозможности выполнения тропонинового теста, а также при рецидивах ИМ и после кардиохирургических операций [235, 253, 259].

### **1.2.3. Миоглобин в диагностике инфаркта миокарда**

Миоглобин является низкомолекулярным цитозольным белком поперечной мускулатуры и быстро попадает в системный кровоток при повреждении миоцитов, достигая диагностических значений уже через 1 ч, пиковой концентрации через 6-7 ч, и возвращаясь к нормальным значениям через 24 ч. Миоглобин высокочувствителен, но малоспецифичен для повреждения миокарда. С появлением вчТн миоглобин потерял свое значение в качестве раннего маркера некроза сердечной мышцы, поскольку уступает последнему в чувствительности

даже в первые 3 ч после возникновения ангинозных болей, в связи с чем в настоящее время не рекомендуется к определению у больных ОКС [179].

#### 1.2.4. Новые маркеры повреждения миокарда

В последние десятилетия выделен ряд новых маркеров повреждения миокарда, к числу которых относят дезоксирибонуклеазу I типа (*DNase1*), легкие цепи миозина 1 (*MLC-1*), ВВ-изоформу гликогенфосфорилазы (*GP-BB*),  $Ca^{2+}$ -АТФазу саркоплазматического ретикулума (СР), карбоангидразу III типа, миелопероксидазу (МПО), ишемически модифицированный альбумин (ИМА), копептин, сердечный миозин-связывающий белок С (*cMyC*) и сердечный белок, связывающий жирные кислоты (сБСЖК).

Дезоксирибонуклеаза I типа (*DNase1*) связывает мономеры белка цитоскелета актина с высоким и полимеры актина с более низким сродством. Ряд исследователей рассматривает *DNase1* в качестве перспективного маркера для раннего выявления не только ИМ, но и ишемии миокарда [124, 281].

Легкие цепи миозина I типа выявляются в крови через 3-6 ч после развития болевого синдрома, а его высокие концентрации сохраняются в течение 4 суток. Уровни *MLC-1* коррелируют с тяжестью клинических проявлений, прогнозом заболевания и размером зоны инфаркта. Повышение концентрации *MLC-1* также ассоциировано с тяжестью сердечной недостаточности и позволяет выделять группу риска среди пациентов с нестабильной стенокардией [32].

Повышение концентрации гликогенфосфорилазы ВВ наблюдается через 2-4 ч после повреждения миокарда, а возвращение к нормальным значениям – спустя 36 ч. *J. Mair* с соавторами продемонстрировали высокую информативность этого маркера после операций реваскуляризации миокарда, однако применение *GP-BB* в клинической практике было долго ограничено отсутствием воспроизводимых лабораторных методик ее определения. Проведенные в последние годы исследования не подтвердили эффективность *GP-BB* в диагностике ИМ, как в качестве самостоятельного маркера, так и в комбинации с сТн. Прогностическая значимость данного биомаркера продолжает изучаться [114, 195].

Повышение концентрации  $Ca^{2+}$ -АТФазы саркоплазматического ретикулула выявляется спустя 4-6 ч после появления симптомов ишемии. Уровень  $Ca^{2+}$ -АТФазы СР коррелирует с объемом пораженного миокарда, степенью подъема сегмента *ST* и наличием у больного факторов риска сердечно-сосудистых осложнений [32, 44].

Карбоангидраза III типа содержится преимущественно в скелетной мускулатуре и не является кардиоспецифичным ферментом, однако определение соотношения миоглобина и карбоангидразы III может использоваться для ранней диагностики ИМ и оценки эффективности реперфузионной терапии [78, 271].

Миелопероксидаза, относящаяся к группе гемопротеинов, продуцируется активированными нейтрофилами, моноцитами и тканевыми макрофагами, и является маркером воспаления и оксидативного стресса, отражая, в том числе, активность воспалительных процессов в атеросклеротической бляшке. Описано повышение уровня МПО у пациентов с нестабильной стенокардией и ИМ по сравнению со стабильными формами ИБС, что позволяет рассматривать МПО в качестве потенциального диагностического маркера всех форм ОКС, что, однако, требует своего подтверждения [93]. Имеются данные о прогностической значимости этого биомаркера для стратификации риска у больных ОКС [207].

N-терминальный фрагмент альбумина в условиях ишемии теряет способность связывать ионы металлов. Ишемически модифицированный альбумин (ИМА) был одобрен в США в качестве маркера ишемического повреждения миокарда, предшествующего его некрозу. Концентрация ИМА в крови нарастает уже в течение нескольких минут после развития ишемии и возвращается к нормальным значениям спустя 6-12 ч. По данным *Y.W. Lee* с соавторами у пациентов с подозрением на ОКС ИМА обладает более высокой отрицательной предсказательной значимостью (ОПЗ) (92%), чем комбинация МВ-КФК, миоглобина и сТн Т (86%), а использование всех 4 биомаркеров позволяло повысить ОПЗ до 95% [186]. Хотя *G. Sygitowicz* с соавторами показали, что ИМА может быть полезен в верификации диагноза ИМ у больных с типичным болевым синдромом и/или изменениями ЭКГ и нормальным уровнем сТн I, другие

исследователи полагают, что, в большей степени, ИМА должен рассматриваться в качестве дополнительного к вчТн маркера, позволяющего повысить его специфичность [192, 256]. Прогностическая значимость ИМА у больных, госпитализированных по поводу ОКС, оказалась низкой.

Копептин, являющийся C-концевым фрагментом прогормона вазопрессина, отражает уровень эндогенного стресса у пациентов с различной нозологией, в том числе ИМ, особенно в ранние сроки заболевания. Копептин рекомендован экспертами *ESC* в качестве дополнительного маркера для исключения диагноза ИМ в случае невозможности определения уровня тропонинов, хотя по некоторым данным он может даже превосходить их в ранние сроки заболевания [166, 199, 208, 235]. В *Leicester Acute Myocardial Peptide study* продемонстрирована высокая прогностическая значимость копептина у больных ИМ в качестве независимого предиктора летального исхода и повторных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [55].

Перспективным ранним маркером некроза миокарда представляется сердечный белок, связывающий миозин типа C, который по данным *T.E. Kaier* с соавторами, у больных с подозрением на ИМ не уступает по диагностическим характеристикам вчТн, превосходя их в первые 3 ч в прогнозировании отдаленных исходов заболевания [161, 162].

Некоторые авторы с целью диагностики и прогнозирования течения ИМбпST считают целесообразным определение аутоантител к аполипопротеину A-1 и фосфорилхолину [165, 237].

### **1.3. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, в диагностике и прогнозировании течения ОКС**

Особый интерес среди новых маркеров повреждения миокарда представляет сердечная изоформа белка, связывающего жирные кислоты (сБСЖК), который является мелким (15 кДа), состоящим из последовательности 132 аминокислот, белком кардиомиоцитов, осуществляющим внутриклеточный транспорт длинноцепочечных жирных кислот и некоторых других липофильных

соединений. Основная масса сБСЖК содержится в цитоплазме, меньшая – в матриксе митохондрий и незначительная часть – в ядре. Описано наличие различных изоформ данного белка в скелетной мускулатуре, диафрагме, печени, почках, надпочечниках, легких, кишечнике и головном мозге. Имеются данные о том, что помимо сБСЖК, у больных ОКС прогностическим значением обладает также изоформа БСЖК4, содержащаяся преимущественно в адипоцитах [232]. Концентрация сБСЖК в крови у здоровых людей не зависит от времени суток и колеблется в пределах от 1,6 до 10 нг/мл (в среднем – 4-6 нг/мл), при этом в ряде работ отмечены более высокие уровни маркера у мужчин по сравнению с женщинами, и в пожилом возрасте, что, однако, признается не всеми авторами [75, 107, 220]. Низкая масса и высокое содержание сБСЖК в цитоплазме обеспечивают его быстрое высвобождение в кровоток при повреждении кардиомиоцитов.

Изучение эффективности сБСЖК в качестве маркера повреждения миокарда началось в конце 80-х годов XX века [130]. Было отмечено, что при ИМ сБСЖК имеет близкую к миоглобину кинетику, достигая диагностически значимого уровня в крови уже через 1-2 ч после начала клинических проявлений. Некоторые авторы описывают повышение его уровня даже в более ранние (до 1 ч) сроки [53]. Максимальные концентрации сБСЖК определяются спустя 4-8 ч после повреждения миокарда, а возвращение к нормальным значениям происходит через 24-30 ч [27, 131]. Благодаря небольшим размерам, сБСЖК быстро выводится из кровяного русла и может быть обнаружен в моче ранее, чем миоглобин [172, 257].

Учитывая особенности высвобождения и кинетики, сБСЖК рассматривается в качестве раннего маркера повреждения миокарда, а также может использоваться для выявления рецидивирующих расстройств коронарного кровотока [16]. Преходящая ишемия миокарда, не сопровождающаяся повреждением кардиомиоцитов, не вызывает повышения уровня сБСЖК в крови [101]. Наличие при патогистологическом исследовании у пациентов, умерших в ранние сроки ИМ, очагов с обедненным содержанием сБСЖК может служить методом

верификации диагноза в тех ситуациях, когда другие морфологические изменения отсутствуют [246].

Повышение содержания сБСЖК в крови описано не только при ИМ, но и повреждении миокарда другой этиологии (тяжелой сердечной недостаточности, пароксизмальной форме фибрилляции предсердий (ФП), тромбоэмболии легочной артерии, расслаивающей аневризме аорты и в некоторых ситуациях, ассоциированных с развитием ИМ 2 типа) [13, 35, 41, 163, 254]. Отдельный интерес представляет возможность использовать сБСЖК при различных видах кардиохирургических вмешательств. Так, *C. Liebetrau* с соавторами выявили повышение уровня сБСЖК уже через 15 мин после проведения транскатетерной аблации межжелудочковой перегородки у больных гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, *M. Thielmann* с соавторами отмечают, что сБСЖК позволяет значительно быстрее (уже через 1 ч), чем сТн I выявлять периоперационные ИМ у больных, прошедших АКШ, а *M.S. Jo* с соавторами полагают, что сБСЖК является предпочтительным маркером для выявления ишемического повреждения миокарда у пациентов после кардиохирургических операций, в то время как МВ-КФК и сТн Т более чувствительны непосредственно к хирургическому повреждению миокарда [156, 189, 258]. Повышение уровня сБСЖК также описано у пациентов с ИМ 4а типа, развившимся после плановых процедур ЧКВ [102].

Концентрация сБСЖК может увеличиваться при некоторых внесердечных заболеваниях: тяжелой почечной или печеночной недостаточности, сепсисе, ишемическом инсульте, массивных ожогах и травмах, выраженной анемии и гипертриглицеридемии, отражая, по-видимому, вторичное повреждение миокарда при этих состояниях [2, 100, 120, 213]. Имеются данные о повышении уровня сБСЖК после интенсивных физических нагрузок, в частности, у бегунов-марафонцев, при этом концентрации биомаркера возрастают значительно выше, чем вчТн I [193]. Доказано, что повреждение непосредственно скелетной мускулатуры не сопровождается значимым изменением уровня сБСЖК [27].



Снижение функции почек приводит к замедлению элиминации сБСЖК и повышению его концентрации в крови, возможно, даже в отсутствии значимого повреждения миокарда. *A.H. Kleine* с соавторами выявили, что у пациентов с ИМ и тяжелой хронической почечной недостаточностью (ХПН) концентрация маркера оставалась повышенной более длительное время, чем у больных с сохраненной функцией почек [172]. *J. Gorski* с соавторами отмечено, что содержание сБСЖК у больных терминальной ХПН, находящихся на гемодиализе, почти в 25 раз выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек, а японские авторы обнаружили у пациентов, прошедших аортокоронарное шунтирование (АКШ), с уровнем клиренса креатинина (КК) ниже 40 мл/мин, более высокие концентрации сБСЖК [134, 213]. По данным *H.A. Al-Hadi* с соавторами повышение уровня сБСЖК у диализных пациентов с ХПН наблюдалось в 100% случаев, в то время как сТн Т - только в половине [57]. Необходимо обратить внимание, что перечисленные работы выполнены на небольших выборках (от 7 до 26 человек) и затрагивали только пациентов с тяжелой дисфункцией почек, в то время, как влияние менее выраженного нарушения функции почек на изменение клиренса сБСЖК остается недостаточно изученным.

В 2007 г. специалисты Национальной академии клинической биохимии (США) внесли сБСЖК в список биомаркеров некроза миокарда, отметив снижение его специфичности при повреждениях скелетной мускулатуры и почечной недостаточности, а спустя четыре года эксперты Европейского общества кардиологов (*ESC*) указали, что определение сБСЖК может улучшить диагностику ОКСбпST в ранние сроки заболевания [140, 210]. Тем не менее, вплоть до настоящего времени среди специалистов нет единого мнения в отношении целесообразности применения сБСЖК для диагностики и прогнозирования течения ОКС [46, 80, 215].

### **1.3.1. Методы определения содержания сБСЖК**

сБСЖК по своему аминокислотному составу отличается от других изоформ данного белка, что делает возможным его определение с помощью

иммунохимических методик – иммуноферментного анализа (ИФА), иммунотурбодиметрического (ИТДМ) и иммунохроматографического (ИХГМ) методов.

Большинство работ, посвященных изучению сБСЖК у больных ОКС, было выполнено при помощи ИФА или ИТДМ с использованием частиц латекса, покрытых мышиными моноклональными анти-сБСЖК антителами [90, 197]. В РФ зарегистрирован и доступен набор реагентов «БСЖК-ИФА-Бест» (Новосибирск), предназначенный для определения концентрации сБСЖК в сыворотке крови с помощью «сэндвич»-варианта ИФА [39].

Хотя количественные методики позволяют более точно оценить уровень сБСЖК, их выполнение в ранние сроки ОКС оказывается менее полезным и удобным, поскольку требует наличия лабораторного оборудования, специального персонала, значительных временных и материальных расходов. Для практического применения большей значимостью обладают экспресс-методы диагностики, основанные на иммунохроматографическом методе, позволяющие провести качественную оценку содержания сБСЖК непосредственно у постели больного, как в стационарных, так и амбулаторных условиях. Такие портативные тесты находят все большее применение в клинической практике, однако исследования их эффективности не столь многочисленны и, в большинстве случаев, выполнены на небольших выборках больных, а полученные результаты отличаются большим разбросом в показателях диагностической эффективности.

В работах зарубежных авторов наиболее изучен качественный иммунохроматографический тест «*CardioDetect*» (*Rennesens GmbH*, Германия), имеющий порог чувствительности к сБСЖК 7 нг/мл [61, 71, 88, 121, 123, 187, 190, 198, 212, 278]. Публикации по другим качественным тестам для оценки содержания сБСЖК с порогом определения биомаркера в пределах 4-7 нг/мл единичны [188, 244, 245, 275, 277].

В 2008 г. был зарегистрирован первый отечественный одностадийный экспресс-тест «КардиоБСЖК» (НПО «БиоТест», Новосибирск) для качественного определения сБСЖК в цельной венозной крови с использованием комбинации

специфичных моноклональных антител. Диагностический порог определения сБСЖК первоначально составлял 15 нг/мл, а время, необходимое для постановки теста и получения результатов – 15-20 мин. В 2013 г. порог определения биомаркера в данном тесте был снижен до 10 нг/мл.

В 2011 г. был зарегистрирован тест-набор для качественного выявления сБСЖК в капиллярной крови «КАРД-ИНФО» (ООО «ОФК-КАРДИО», Обнинск). Тест обладает более низким диагностическим порогом определения сБСЖК (7 нг/мл), а использование капиллярной крови позволяет упростить процедуру взятия биобразцов. На момент начала нашей работы данные о клиническом применении теста «КАРД-ИНФО» и обновленного теста «КардиоБСЖК» у больных ОКС отсутствовали.

Перспективные экспериментальные исследования еще одной отечественной иммунохроматографической тест-системы для определения сБСЖК в сыворотке крови не получили дальнейшего продолжения [49].

### **1.3.2. сБСЖК в диагностике острого коронарного синдрома**

Исследования диагностической эффективности сБСЖК при ОКС характеризуются большой разнородностью по контингенту включенных пациентов, срокам от начала заболевания, маркерам, с которыми проводилось сравнение, методикам определения содержания сБСЖК и оцениваемым характеристикам. Проведенные работы можно разделить на те, в которых изучали возможности самостоятельного определения сБСЖК (мономаркерный подход), и те, в которых оценивали эффективность сБСЖК в комбинации с другими маркерами повреждения миокарда (мультимаркерный подход). Следует отметить, что и в том, и в другом случае, полученные результаты достаточно противоречивы и не позволяют сделать однозначного вывода не только о роли определения сБСЖК в диагностике ОКС, но и о целесообразности самой методики в ведении больных различными формами ОКС.

### 1.3.2.1. Диагностическая эффективность сБСЖК у больных ОКС по сравнению с традиционными маркерами повреждения миокарда

Первые работы, изучавшие диагностическую эффективность сБСЖК при ОКС по сравнению с другими маркерами миокардиального повреждения, появились в конце 90-х годов. *J. Ishii* с соавторами выявили превосходство сБСЖК в чувствительности, специфичности и диагностической точности перед миоглобином в первые 6 ч после появления болей в грудной клетке, а *F. Okamoto* с соавторами показали бóльшую чувствительность определения сБСЖК (92,9%), чем миоглобина (88,6%) и МВ-КФК (18,6%) в сроки до 12 ч от начала болевого синдрома. По показателю специфичности сБСЖК (67%) превосходил миоглобин (57,1%), но уступал МВ-КФК (98%), однако диагностическая эффективность маркеров, рассчитанная по площади под кривой (*AUC*), оказалась наибольшей для сБСЖК (0,921 против 0,843 и 0,654, соответственно) [148, 218].

*C.P. Chan* с соавторами доказали, что сБСЖК превосходит по своим диагностическим характеристикам сТн I и КФК у больных с предполагаемым ИМ в первые 8 ч. Показатель *AUC*, как при поступлении, так и спустя 1 ч, у сБСЖК был достоверно выше, чем у остальных маркеров, а чувствительность и отрицательная прогностическая значимость теста на сБСЖК уже через 1 ч после поступления достигали 100%, в то время как у сТн I и КФК – только спустя 7 ч [94]. Схожий результат отмечен в работе *C.J. McCann* с соавторами, показавшими, что определение сБСЖК позволяет в первые 4 ч выявить на 18% больше случаев ИМ по сравнению с сТн T (73% против 55%,  $p=0,043$ ), хотя и сопряжено с чуть меньшей специфичностью. Совместное определение маркеров повысило чувствительность диагностики до 85% [203].

Дальнейшие исследования подтвердили данные о более высокой эффективности определения сБСЖК у больных с предполагаемым ОКС по сравнению с миоглобином, МВ-КФК, сТн I и некоторыми другими биомаркерами, прежде всего в ранние (до 6 ч) сроки от момента появления симптомов [26, 27, 56, 65, 141, 158, 211, 228, 264, 272, 273, 277]. Хотя сБСЖК несколько уступал в специфичности сердечным тропонинам и МВ-КФК, благодаря значительно более

высокой чувствительности, именно сБСЖК рядом авторов рассматривался, как предпочтительный маркер для ранней верификации ИМ [104, 126, 282].

Серия работ была посвящена изучению эффективности определения сБСЖК у больных ОКСбпST. Полученные результаты оказались противоречивы: *P.A. Chandran* с соавторами выявили, что количественное определение сБСЖК превосходит по диагностической значимости сТн I и T в первые 8 ч после развития клинических проявлений, в то время как *S. Charpentier* с соавторами пришли к выводу, что определение сБСЖК как количественным, так и качественным методами, из-за низкой специфичности недостаточно эффективно в сроки до 12 ч [95, 96]. Возможность применения сБСЖК для выявления минимальных поражений миокарда у пациентов с ОКСбпST остается предметом дискуссии [106, 132].

Появление высокочувствительных методов определения сердечных тропонинов инициировало новую волну исследований по вопросу выбора предпочтительного маркера повреждения миокарда. *K. Inoue* с соавторами показали, что определение сБСЖК не уступает по эффективности вчТн T, а совместное одномоментное определение сБСЖК и МПО улучшает диагностику ОКС в первые 2 ч заболевания [146]. Аналогичные результаты получены *F. Cappellini* и *M. Reiter* с соавторами, которые выявили, что по показателю *AUC* сБСЖК не уступает вчТн T, при этом ОПЗ теста на сБСЖК достигает 100%, что позволяет использовать этот маркер для исключения ИМ у пациентов с болевым синдромом в грудной клетке [89, 233]. По данным *A. Uitterdijk* с соавторами концентрация сБСЖК в крови быстрее повышается и сильнее коррелирует с размерами зоны некроза при ИМ и вероятностью развития феномена *no-reflow* у больных ОКСпST, подвергшихся ЧКВ, чем вчТн I [262]. Еще в нескольких работах выявлена приблизительно равная диагностическая эффективность сБСЖК и вчТн, в то время, как данные, полученные *S. Kellens* с соавторами, показали, что определение сБСЖК хоть и уступает в целом в диагностической точности вчТн T у пациентов с высокой предтестовой вероятностью ОКС, но может быть полезным в ранние сроки (первые 3 ч) после появления болей в

грудной клетке [164, 167]. *M. Sotoudeh Anvari* с соавторами, изучавшие диагностические характеристики сБСЖК у 182 больных с подозрением на ОКС, предлагают использовать данный маркер в качестве дополнительного к определению вчТн [249].

Неоднозначные результаты получены при изучении ассоциации уровня сБСЖК с тяжестью поражения коронарного русла. *M. Kitamura* с соавторами доказали, что концентрация сБСЖК коррелирует с количеством пораженных венечных артерий и наличием их тромботического поражения, в то время как *G. Zeren* с соавторами у пациентов с ОКСбпST не выявили наличие такой связи [171, 284]. Экспериментальные данные показывают, что избыточная экспрессия сБСЖК способствует активации процессов воспаления и роста миоцитов сосудистой стенки, и, таким образом, может играть роль в развитии рестенозов стентов [97].

В последние несколько лет опубликованы результаты трех метаанализов исследований эффективности сБСЖК в диагностике ОКС. *C. Carroll* с соавторами обобщили результаты 17 исследований с участием 4397 пациентов, госпитализированных с подозрением на ОКС. В 8 работах уровень сБСЖК определялся количественным методом, а в 9 – качественным (во всех случаях использовался тест «*CardioDetect*» (Германия) с порогом определения сБСЖК 7 нг/мл). В качестве маркеров верификации диагноза использовались сТн I и T различных производителей. Медиана времени от начала симптомов до определения уровня сБСЖК была 5,9 ч. Чувствительность и специфичность сБСЖК составили в среднем 81% и 80%, соответственно, для количественного и 68% и 92% – для качественного метода оценки содержания биомаркера [91].

*G. Lippi* с соавторами из 51 публикации отобрали для метаанализа 8 исследований с участием 2735 больных, включенных в первые 6 ч после появления симптоматики ОКС. В 3 работах уровень сБСЖК определялся количественным методом, в 5 – качественным (с помощью теста «*CardioDetect*»). Показатель чувствительности сБСЖК оказался выше, чем у сТн – 80% против 73% ( $p=0,02$ ), а показатель специфичности, наоборот, ниже – 83% и 94%, соответственно ( $p=0,001$ ) [194].

Наиболее крупный метаанализ, включивший результаты 22 исследований (в том числе восьми, вошедших в предыдущие 2 метаанализа) с участием 6602 пациентов, обследованных в первые 6 ч от начала болей в грудной клетке, был выполнен *L.Q. Xu* с соавторами. В 12 из этих исследований в качестве маркера верификации диагноза применяли вчТн. Качественное определение содержания сБСЖК проводилось лишь в 4 работах. Показатель чувствительности сБСЖК составил 75% (95% ДИ: 68-81%), специфичности – 81% (95% ДИ: 76-87%), значение показателя *AUC* соответствовало 0,85 (95% ДИ: 0,82-0,88). Для больных, обследованных в сроки <3 ч от момента появления симптомов ( $n=4185$ ), значение тех же показателей были практически идентичными – 76% (95% ДИ: 69-84%), 80% (95% ДИ: 73-87%) и 85% (95% ДИ: 82-88%), соответственно [279].

Следует обратить внимание, что интерпретация полученных в указанных метаанализах результатов неизбежно лимитируется выраженной гетерогенностью проанализированных исследований по включенным группам пациентов, срокам от начала клинических проявлений и использовавшимся методикам определения сБСЖК и сердечных тропонинов. Из качественных тестов на сБСЖК в крупных исследованиях изучен лишь один – «*CardioDetect*» (Германия). Крайне важно, что маркерами, с помощью которых устанавливали или исключали диагноз ИМ, являлись именно тропонины, что и обуславливало большее количество, так называемых «ложноположительных» результатов определения сБСЖК. Оценить являлись ли они таковыми или позволяли выявлять повреждение миокарда меньшего объема, чем тропониновые тесты, затруднительно и в реальных условиях возможно только путем проведения анализа прогностической значимости таких случаев, который в подавляющем большинстве работ не выполнялся. Практически всеми авторами подчеркивается необходимость продолжения исследований.

### **1.3.2.2. Отечественный опыт качественного определения сБСЖК у больных ОКС**

Первые российские данные, посвященные изучению эффективности качественного определения сБСЖК с помощью экспресс-теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) в диагностике ИМ, появились в 2009 г. *Н.Н. Ярошно* с соавторами обследовали 108 больных, поступивших с подозрением на ИМ. Выявлено, что чувствительность теста в первые 24 ч от начала заболевания составляет 92,7%, специфичность – 87,5%. При многофакторном анализе отмечено преимущество сБСЖК перед другими маркерами некроза миокарда (сТн I, общей КФК и МВ-КФК) [50]. Включение в наблюдение контрольной группы из 31 больного без клинической картины ОКС практически не изменило показатель специфичности, который во всей выборке составил 88,9% [19].

В исследовании *В.А. Шульмана* с соавторами на 157 пациентах, поступивших в стационар с подозрением на ОКС, получены схожие результаты по чувствительности (93,7%) и специфичности (91,8%). Чувствительность теста у пациентов с ИМпST в интервале от 2 до 3 ч после появления болевого синдрома составляла 90%, от 3 до 6 ч – 95%, с 6 до 12 ч – 98%. У больных ОКСбпST в сроки 1-24 ч чувствительность теста оказалась равной 82%, а специфичность – 91% [43].

По данным *С.Е. Головенкина* с соавторами, наблюдавшими 120 пациентов с ОКС и длительностью клинических проявлений 1-12 ч, чувствительность метода составила 93,4%, специфичность – 90,9%. В интервале 1-3 ч от начала ангинозных болей чувствительность соответствовала 87%, 3-6 ч – 92%, 6-9 ч и 9-12 ч – по 94% [10]. При увеличении выборки до 222 больных показатели чувствительности теста в тех же интервалах времени практически не изменились, составив 86%, 92%, 94% и 93%, соответственно. В случае ОКСпST чувствительность теста «КардиоБСЖК» была несколько выше, чем при ОКСбпST – 96,5% против 83,7% [11].

В исследовании *Е.В. Деревянных* с соавторами, в которое вошли 104 пациента с различной сердечно-сосудистой патологией (в т. ч. 57 больных ИМ), чувствительность теста «КардиоБСЖК» составила 96,3%, специфичность – 94%. Тест оказался эффективным в интервале 2-24 ч от начала ангинозного приступа. Данные, полученные относительно диагностических характеристик сБСЖК в



интервале после 12 ч, являлись недостоверными из-за небольшого количества таких больных [14].

*В.В. Рябов* с соавторами обследовали 20 больных с клинической картиной ОКС с одновременным определением уровней сБСЖК, сТн Т и МВ-КФК. Забор крови проводили при поступлении, а также спустя 6, 12 и 24 ч. При поступлении тест на сБСЖК был положителен в 90% случаев, тогда как тест на сТн Т – только в 15%. Через 24 ч наоборот, тест на сТн Т был положительным в 95% случаев, а тест на сБСЖК – в 15%. При анализе результатов у больных с верифицированным ИМ положительный результат теста «КардиоБСЖК» при поступлении отмечался в 100% случаев, а на сТн Т лишь в 25% [38].

*О.В. Груздева* с соавторами обследовали 95 пациентов, госпитализированных с предполагаемым ОКС в сроки 1-24 ч от начала болевого синдрома. Всем больным выполняли определение традиционных кардиомаркеров (сТн Т, КФК, МВ-КФК) и постановку теста на сБСЖК. Чувствительность теста «КардиоБСЖК» составила 96,2%, специфичность 80%. По всем диагностическим показателям сБСЖК превзошел МВ-КФК, а по чувствительности – и сТн Т [12].

В исследование *С.Р. Гиляревского* с соавторами было включено 20 больных ОКС, поступивших в стационар в пределах 6 ч от начала клинических проявлений. Показатели чувствительности теста «КардиоБСЖК», составившие 87-100%, превосходили таковые для сТн Т (62,5%) и МВ-КФК (67,6%). Специфичность экспресс-теста была ниже (67%), чем в других исследованиях, уступив показателям традиционных кардиомаркеров, что, по-видимому, связано с малым объемом выборки [34]. Этими же авторами изучен «блоковый подход» определения маркеров повреждения миокарда с одновременной оценкой содержания сТн Т, МВ-КФК и сБСЖК, позволивший существенно увеличить чувствительность метода, составившую в первые 3 и 6 ч – 74,3% и 87,7% соответственно, а при ОКСбпST – 87,5% и 93,8%, при 100% специфичности [3].

*Р.М. Калинин* с соавторами проводили сравнение эффективности экспресс-теста «КардиоБСЖК» с миоглобином, сТн I и МВ-КФК. В исследование включены 100 больных с предварительным диагнозом ОКС и сроками

возникновения болевого синдрома не более 2 ч. Определение биомаркеров проводили серийно – через 2, 6 и 24 ч от начала симптомов. Продемонстрировано значимое преимущество сБСЖК перед остальными кардиомаркерами по показателям чувствительности, диагностической точности и отрицательной предсказательной значимости в первые 2-6 ч ОКС. При этом тест «КардиоБСЖК» продемонстрировал 100% специфичность. Полученные данные позволили авторам предложить дальнейшее использование экспресс-теста и для догоспитальной диагностики ОКС в ранние сроки заболевания [21].

*Е.В. Каишанова* с соавторами оценили содержание сБСЖК количественным методом у 250 больных ОКС, и обнаружили, что уровень маркера в крови у мужчин в 1-е сутки ИМ значительно выше, чем у женщин, и чем у мужчин с нестабильной стенокардией. Изучение диагностических характеристик качественного определения сБСЖК не являлось основной задачей данной работы. Тест был выполнен только у 64 больных, а результаты оказались хуже, чем у других авторов, что может быть связано как с небольшим объемом выборки, так и с тем, что для исследования использовали не цельную кровь, согласно инструкции, а ее сыворотку. Важной находкой явилась возможность теста «КардиоБСЖК» определять маркер при концентрациях ниже, чем 15 нг/мл [23].

*М.И. Воевода* с соавторами показали, что результат теста «КардиоБСЖК» в отличие от МВ-КФК у больных ИМ не зависит от возрастного фактора [8].

В исследовании *А.С. Бернс* с соавторами по данным 12-месячного наблюдения 153 больных ОКСбпST с сопутствующим сахарным диабетом (СД) 2 типа продемонстрирована связь между положительным результатом теста «КардиоБСЖК» при поступлении в стационар и развитием неблагоприятных событий, включавших сердечно-сосудистую смертность, нефатальные ИМ и острые нарушения мозгового кровообращения, декомпенсацию ХСН и госпитализации по поводу НС [4, 5].

Наиболее крупной отечественной работой, посвященной изучению диагностической эффективности качественного определения сБСЖК, стало многоцентровое «Исследование ПО изучению клинической эффективности

ранней диагностики острого инфаркта миокарда, с помощью белка, связывающего жирные кислоты» (ИСПОЛИН), проводившееся в 2011-2012 гг., в котором приняли участие 24 центра из 17 городов РФ. В исследование включали больных старше 18 лет с типичным приступом ангинозных болей длительностью более 20 мин и сроком его возникновения в пределах 1-12 ч. Исключали пациентов, перенесших в предыдущие 30 суток ИМ, нарушение мозгового кровообращения, хирургические вмешательства, ЧКВ или электроимпульсную терапию, с обширными ожогами, массивными ранениями и травмами, злокачественными новообразованиями 4 стадии и известной тяжелой дисфункцией почек.

Всем больным при поступлении в стационар одновременно проводили определение содержания сБСЖК (с помощью теста «КардиоБСЖК») и сТн I (с помощью качественного экспресс-теста «Troponin I WB-Check-1» (VEDALAB, Франция), с диагностическим порогом 1 нг/мл) в цельной венозной крови. В 200 случаях уровень сТн I измеряли количественно иммунохемилюминесцентным методом. Окончательный диагноз устанавливали на основании совокупности клинических, ЭКГ и лабораторных данных, согласно действовавшим рекомендациям ESC и ВНОК. Наблюдение за пациентами продолжалось в течение трех суток.

Были обследованы 1049 пациентов (64% мужчин и 36% женщин), в возрасте от 26 до 91 года (в среднем –  $62,7 \pm 0,4$  лет). Срок от начала клинических проявлений до проведения тестов составлял 1-3 ч – у 392 больных (37,3%), 3-6 ч – у 372 (35,5%) и 6-12 ч – у 285 (27,2%). В 634 случаях (60,4%) на ЭКГ отмечалась элевация сегмента ST, в 205 (19,5%) – депрессия сегмента ST, в 33 (3,1%) – блокада ЛНПГ, в 222 (21,2%) – патологический зубец Q и в 129 (12,3%) изменения отсутствовали или носили неспецифичный характер. По результатам обследования 724 (69%) пациентам был установлен диагноз «ИМ», 251 (23,9%) – «нестабильная стенокардия», в 54 (5,1%) случаях выявлены другие заболевания сердца и у 20 (1,9%) пациентов симптоматика была обусловлена внесердечными заболеваниями. Наиболее часто используемым маркером для верификации диагноза являлась МВ-КФК, определявшаяся у 811 больных (77,3%). В 533

(50,8%) проводилось количественное определение сТн I, в 109 (10,4%) – сТн T. ЭхоКГ выполнено 632 (60,2%) больным, КАГ – 391 (37,3%).

Чувствительность теста на сБСЖК составила 73,8% против 46,7% у сТн I, специфичность – 92,0% для сБСЖК и 97,2% – для сТн I, диагностическая точность – 79,3%, и 62,2%, соответственно. Разницы в чувствительности и специфичности обоих методов в зависимости от возраста пациентов, половой принадлежности и индекса массы тела (ИМТ) не выявлено. Положительная прогностическая ценность (ППЗ) теста на сБСЖК соответствовала 95%, тропонинового теста – 97%, отрицательная – 61% и 45%.

В промежутке 1-3 ч от начала клинических проявлений чувствительность теста на сБСЖК составила 65,8%, на сТн I – 37,9%, 3-6 ч – 84% и 52,2%, 6-12 ч – 70,6% и 52%, соответственно. В любом интервале времени площади под соответствующими *ROC*-кривыми для сБСЖК превосходили таковые для сТн I.

При оценке результатов тестов в зависимости от имевшихся ЭКГ-изменений более высокие показатели чувствительности теста на сБСЖК отмечались при элевации сегмента *ST* (74,9%) и блокаде ЛНПГ (100%) по сравнению с депрессией сегмента *ST* или отсутствием/неспецифическими изменениями. При всех видах изменений ЭКГ чувствительность теста на сБСЖК была выше сТн (на 19-73%), а специфичность превосходила 90% [29].

Результаты исследования ИСПОЛИН были неоднозначно восприняты научным сообществом – несмотря на убедительные полученные данные высказан ряд критических замечаний. К их числу относилась недостаточно четко соблюдавшаяся процедура верификации диагноза, преимущественное использование МВ-КФК в качестве маркера для подтверждения или исключения диагноза ИМ, краткий период наблюдения за больными, не всегда позволявший правильно оценить установленный диагноз, и относительно низкие показатели чувствительности качественного теста на сТн I в сроки 6-12 ч ИМ, что сделало необходимым проведение дополнительного анализа полученных результатов.

Выявленная высокая эффективность теста в стационарных условиях позволила апробировать методику и на догоспитальном этапе [31]. *Н.Н. Ярошно* с

соавторами провели оценку эффективности сБСЖК в ранней стратификации риска на этапе скорой медицинской помощи (СМП). В исследование включены 933 больных с предполагаемым ОКСбпST и длительностью клинических проявлений от 1 до 12 ч, которые были распределены на 2 группы. Пациентам первой группы ( $n=442$ ) проводилась оценка риска с помощью шкалы TIMI с дополнительным включением в нее результатов теста «КардиоБСЖК». Больным второй группы ( $n=491$ ) стратификация риска не производилась. Чувствительность и специфичность теста на сБСЖК составили 84% и 93%. Применение протокола стратификации риска привело к госпитализации на 23,8% больных больше, чем в контрольной группе, а также снижению частоты случаев расхождения диагноза на амбулаторном звене со стационаром с 39,1% до 13,5% [51].

В еще одном крупном исследовании эффективности теста «КардиоБСЖК» на догоспитальном этапе, участвовали 88 бригад 57 подстанций скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова г. Москвы. Тест выполняли врачи СМП, а данные об окончательном диагнозе были получены из стационаров. Обследованы 759 пациентов, у 642 (84,6%) из которых установлен диагноз ИМ, 117 (15,4%) – других сердечно-сосудистых заболеваний. Чувствительность теста составила 88%, специфичность — 81%. При сравнении результатов теста у больных ОКСпST и ОКСбпST выявлена сопоставимая чувствительность метода (89% и 86%, соответственно), при более высоком показателе специфичности в случае ОКСбпST (82% и 65%), что, вероятно, связано с небольшим количеством пациентов без ИМ при ОКСпST. Показатели чувствительности и специфичности теста в интервале 1-4 ч от начала болевого синдрома составили 85% и 84%, 4-6 ч – 95% и 78%, 6-12 ч – по 91%, соответственно. Авторы пришли к выводу, что для оптимизации применения теста необходимо предварительное обучение медицинского персонала методике тестирования [33].

Обобщенные данные по результатам исследований теста «КардиоБСЖК» у пациентов с подозрением на ОКС представлены в *Таблице 1.1*.

**Таблица 1.1 – Сводные результаты исследований экспресс-теста  
«КардиоБСЖК» у больных с предполагаемым ОКС**

Первый автор (год)	Число больных	Время от начала симптомов, ч	<i>Se</i> , %	<i>Sp</i> , %
<i>Шульман В.А.</i> (2009)	157	1-24	93,7	91,8
<i>Деревянных Е.В.</i> (2010)	104	2-24	96,3	94
<i>Зырянова А.В.</i> (2010)	139	1-24	92,1	88,9
<i>Рябов В.В.</i> (2010)	20	1-18	90	100
<i>Головенкин С.Е.</i> (2011)	222	1-12	92,4	90,9
<i>Груздева О.В.</i> (2011)	95	1-24	96,2	80
<i>Кашианова Е.В.</i> (2012)	64	1-24	58,3	62,5
Исследование <i>ИСПОЛИН</i> (2012)	1049	1-12	73,8	92
<i>Калиниченко Р.М.</i> (2013)	100	2-24	81,1	100
<i>Ярохно Н.Н.</i> (2013)	442	1-12	84	93
<i>Плавунов Н.Ф.</i> (2014)	759	1-12	88	81
<i>Батурина О.В.</i> (2015)	101	0,3-6	72,5	90

*Se* – чувствительность теста в целом во все изученные интервалы времени, *Sp* – специфичность теста.

Таким образом, в проведенных исследованиях российского теста для качественного определения сБСЖК «КардиоБСЖК» (15 нг/мл), включивших более 3200 больных, отмечена его высокая чувствительность, составлявшая 72,5-96,3%, и специфичность, колебавшаяся в пределах 80-100%. Лишь в одном исследовании отмечены более низкие показатели диагностической значимости, обусловленные, по-видимому, нарушением процедуры постановки теста. В интервале времени от 1 до 3 ч после появления симптомов показатель чувствительности экспресс-теста составлял 54,8-91%, достигал максимума в сроки от 3 до 6 ч – 78-98,7%, и снижался в более поздние сроки. Достоверных различий в диагностических характеристиках теста у пациентов с ОКСпST и ОКСбпST не отмечено. Результаты исследований теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл)

были отражены в Национальных рекомендациях по ранней экспресс-диагностике острого ИМ с помощью сБСЖК [2].

### **1.3.2.3. Совместное определение сБСЖК с другими маркерами повреждения миокарда в диагностике ОКС**

Учитывая особенности кинетики, одновременная оценка уровня нескольких маркеров повреждения миокарда (мультимаркерный подход) представляется перспективной для увеличения диагностической эффективности, а поиск их комбинаций, обладающих оптимальным соотношением чувствительности и специфичности, остается крайне актуальной задачей [40, 105]. Среди преимуществ мультимаркерного подхода отмечается возможность в ряде случаев исключать диагноз ИМ без необходимости серийного определения сердечных тропонинов и увеличения количества выявляемых пациентов без ОКС, что позволяет выписывать их из стационара в более ранние сроки, снижая частоту госпитализаций и экономические затраты [83, 115, 170, 238, 283].

*R. Body* с соавторами показали, что совместное определение сБСЖК и сТн I позволяет более достоверно исключать диагноз ИМ, чем определение миоглобина, сТн I и МВ-КФК [85]. По данным *S.G. McMahon* с соавторами, комбинация сБСЖК и сТн I с наибольшей достоверностью как подтверждает, так и исключает диагноз ИМ в ранние сроки по сравнению с определением только сТн I или сочетании сТн I с МВ-КФК или миоглобином [205]. Аналогичные результаты получены *Al-Hadi* с соавторами [56]. По мнению *L.H. Jacobs* с соавторами совместное определение копептина, сБСЖК и сТн I улучшает точность диагностики ИМ у пациентов с болями в грудной клетке, особенно в первые 3 ч от их начала [149].

Отечественные исследователи выявили, что добавление определения сБСЖК к сТн I у больных ОКСбпST достоверно улучшает чувствительность диагностики ИМ, но приводит к снижению специфичности, а использование одновременного определения уровней сТнТ, МВ-КФК и сБСЖК у больных ОКС в

первые 6 ч после появления симптомов значительно более эффективно, чем определение каждого из маркеров в отдельности [3, 42].

По данным метаанализа, проведенного *C. Carroll* с соавторами, добавление сБСЖК к определению тропонинов при поступлении в стационар повышало чувствительность диагностики с 42-75% до 76-97%, однако снижало специфичность с 94-100% до 65-93% [91]. Результаты метаанализа, выполненного *G. Lippi* с соавторами, показали, что совместное определение сБСЖК и сТн достоверно увеличивает диагностическую эффективность, оцененную по показателю *AUC*, по сравнению с каждым из маркеров в отдельности (0,881 против 0,784 и 0,820, соответственно;  $p < 0,001$ ) [194].

При изучении совместного определения сБСЖК с высокочувствительными тропонинами, большинство исследований показали его более высокую эффективность в диагностике ИМ, чем оценка уровня только вчТн, особенно в ранние (первые 6 ч) сроки заболевания [73, 100, 125, 141, 231, 242], хотя в ряде работ получены противоположные результаты [60, 72, 191]. *T. Keller* с соавторами показали, что добавление сБСЖК к вчТн I повышает чувствительность с 73% до 85% и ОПЗ – с 95,9 до 97,6%, при снижении специфичности с 95% до 91% [163]. В работе *C.T. Ruff* с соавторами, выполненном на 343 пациентах с болевым синдромом в грудной клетке, ОПЗ при совместном определении с БСЖК и вчТн I в первые 6 ч после появления симптомов достигала 100%, что позволило авторам предложить такой подход для раннего исключения ИМ [238].

В 2015 г. появились сообщения о разработке новых экспресс-тестов, позволяющих одновременно определять содержание сБСЖК и сТн I, а в 2018 г. аналогичный тест был разработан и в нашей стране [15, 45]. Подобные комбинированные тесты могут позволить более достоверно подтверждать или исключать наличие ИМ, расширив по срокам диагностическое окно свойственное каждому из маркеров, и найти свое применение, в том числе, на догоспитальном этапе для решения вопроса о необходимости госпитализации, а также в условиях стационаров для выбора оптимальной тактики ведения. Диагностические возможности таких тест-систем требуют изучения в клинической практике.



### 1.3.3. СБСЖК в прогнозировании клинического течения ОКС

Первые данные о том, что СБСЖК может служить независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших ОКС, были получены в 2002 г. в исследовании *OPUS-TIMI 16*. Повышенные уровни маркера ассоциировались с более высоким риском смерти, повторного ИМ и развития ХСН в течение 10 мес., а также позволяли выявить больных с неблагоприятным прогнозом даже в случае отсутствия повышения сТн Т [239].

*M. Suzuki* с соавторами показали, что у больных ОКС положительный результат качественного теста на СБСЖК увеличивал относительный риск (ОР) сердечно-сосудистой смерти и/или повторного эпизода ОКС в течение 30 суток в 45 раз [255].

*M. O'Donoghue* с соавторами по данным 10 мес. наблюдения продемонстрировали, что повышенный уровень СБСЖК у пациентов с ОКС ассоциирован с увеличением риска смерти в 4,1 раза, развития повторного ИМ – в 1,6 раза и ХСН – в 4,5 раза. Проведенный анализ показал, что СБСЖК является независимым от клинических показателей и других биомаркеров предиктором развития осложнений ОКС [216].

Аналогичные данные получены *S. Garcia-Valdecasas* с соавторами по результатам 6 мес. наблюдения за 165 пациентами, госпитализированными с болевым синдромом в грудной клетке [126].

*C.J. McCann* с соавторами установили, что у пациентов с ОКС уровни сТн Т  $>0,03$  г/л, СБСЖК  $>5$  нг/мл и NT-концевого прогормона мозгового натрийуретического пептида (*NT-proBNP*)  $>1371$  нг/мл при поступлении в стационар коррелируют с повышенным риском сердечных событий в течение 1 года. В группе пациентов с отрицательным результатом определения всех трех маркеров смертность составила 1,4%, а с положительным результатом трех тестов – 29% [204].

*J. Ishii* с соавторами показали, что у пациентов с ОКС СБСЖК превосходит сТн Т в прогнозировании сердечно-сосудистой смерти и нефатального ИМ в течение 6 месяцев [147].

По данным *А.Д. Эрлиха* у больных ОКСбпST связь повышенного уровня сБСЖК ( $>4,67$  нг/мл) через 6 ч после появления симптомов с риском неблагоприятных событий (смерть, нефатальный ИМ) в течение как стационарного периода, так и через 6 и 12 мес., была более выраженной и проявлялась раньше по сравнению с сТн I и МВ-КФК [48].

В серии работ продемонстрировано, что сБСЖК является независимым от шкалы *GRACE*, сТн и С-реактивного белка (СРБ) предиктором отдаленной смерти у больных ОКС, а его оценка у пациентов с отрицательным результатом определения сТн, даже в случае среднего и низкого риска, повышает точность прогнозирования летального исхода и развития повторного ИМ [168, 225, 268].

Некоторые авторы для оценки отдаленных исходов ИМ предлагают использовать определение содержания сБСЖК не при поступлении, а перед выпиской из стационара [201].

Отечественными исследователями установлено, что повышенное содержание сБСЖК в течение первых трех суток после перенесенного ИМ служит предиктором развития ранних и поздних повторных ишемических событий [1].

*Н.П. Котица* с соавторами показали, что уровень сБСЖК  $>4,95$  нг/мл ассоциирован с повышенным риском госпитальной, а  $>1,23$  нг/мл – отдаленной (в течение 6 мес.) летальности у пациентов с ОКС [24].

В исследовании ИСПОЛИН у больных без ИМ и положительным результатом теста на сБСЖК отмечалась значительно более высокая летальность (7,7% против 0,3%) и частота развития систолической дисфункции ЛЖ (3,8% и 0,7%, соответственно) по сравнению с пациентами с отрицательным тестом [29].

*T. Onda* с соавторами выявлено, что сБСЖК является предиктором развития отдаленных тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (*MACE*) у больных ОКС со стентированием коронарных артерий. По результатам 12 мес. наблюдения отношение шансов (ОШ) при повышении уровня сБСЖК более 6,2 нг/мл составляло 3,26, а комбинация шкалы *GRACE*, *NT-proBNP* и сБСЖК улучшала точность прогнозирования осложнений по сравнению с применением только шкалы *GRACE* [219].

Данные британских исследователей показали, что включение сБСЖК в шкалу *MACS* у пациентов с ангинозными приступами позволяет эффективно прогнозировать серьезные сердечно-сосудистые осложнения в течение 1 мес., что помогает выявлять больных с низким риском их развития, которые могут быть выписаны из стационара в ранние сроки [84, 135]. *C. Reynard* с соавторами, проанализировав результаты 6 исследований, посвященных оценке эффективности данной шкалы, пришли к выводу, что включение в нее определения сБСЖК повышает чувствительность модели, но снижает ее специфичность, и сопряжено с необходимостью внедрения в широкую практику пока еще не распространенной методики [234].

Метаанализ 7 исследований, проведенный *J.D. Jones* с соавторами, включивший данные 6935 пациентов, показал, что повышенный уровень сБСЖК ассоциирован с увеличением риска летального исхода (ОШ варьировало в пределах 1,2-15,2), однако имелась выраженная неоднородность в прогностическом значении сБСЖК при ОКС, связанная с различиями во времени определения маркера и выбранной популяции больных [157]. Поскольку лишь в одном из этих исследований оценка уровня сТн проводилась высокочувствительным методом, авторы признают необходимость дальнейших проспективных исследований для уточнения прогностического значения сБСЖК у больных с предполагаемым ОКС.

Метаанализ, выполненный *W. Hai-Long* с соавторами, включивший данные 1994 больных ОКС со сроками наблюдения от 1 мес. до 5 лет, продемонстрировал, что повышенный уровень сБСЖК коррелировал с риском развития сердечно-сосудистых событий и летального исхода. Частота развития ИМ у пациентов с нормальным и повышенным уровнем сБСЖК достоверно не различалась, что может быть связано с небольшой частотой их возникновения в изученной выборке [138].

Следует отметить, что в большинстве работ, посвященных оценке прогностического значения сБСЖК у больных с подтвержденным или предполагаемым ОКС, использовалось количественное определение биомаркера.

Эффективность качественных тестов на сБСЖК в прогнозировании течения ОКС требует дальнейшего изучения [28].

Таким образом, накопленные данные, позволяют считать сБСЖК ранним маркером повреждения миокарда, превосходящим в первые 1-6 ч после появления симптомов миоглобин, МВ-КФК и сТн низкой и умеренной чувствительности. Данные по сравнению эффективности сБСЖК и вчТн противоречивы. Качественные тесты для оценки уровня сБСЖК находят большее практическое применение при ОКС, чем количественные методики, а их использование целесообразно, особенно, в случаях, когда определение вчТн не представляется возможным. Учитывая высокие показатели чувствительности определения сБСЖК и меньшую специфичность, можно предполагать бóльшую значимость теста для исключения ИМ, нежели его подтверждения. Имеются предпосылки считать, что определение сБСЖК у больных с предполагаемым ОКС, позволяет проводить более точную стратификацию риска и облегчать планирование индивидуальных схем лечения. Это может способствовать оптимизации лечения, улучшению качества жизни пациентов, снижению частоты повторных госпитализаций и расходов на оказание медицинской помощи. Данные ряда работ позволяют предположить, что включение сБСЖК в применяемые в настоящее время шкалы стратификации риска, такие как *TIMI* и *GRACE*, может повысить их прогностическую точность.

#### **1.4. Прогнозирование течения тромбоза легочной артерии**

##### **1.4.1. Стратификация риска у пациентов с ТЭЛА**

Стратификация риска летального исхода является определяющим моментом выбора тактики ведения больных ТЭЛА. Рекомендации *ESC* (2014) предлагают трехэтапный алгоритм распределения пациентов по группам риска [176]. На первом из них, проводится оценка гемодинамического статуса – пациенты с остановкой сердца, стойкой артериальной гипотензией или признаками обструктивного шока составляют группу высокого риска, а основным методом

лечения в таком случае является реперфузионная терапия. У остальных больных для стратификации риска рекомендована оценка тяжести ТЭЛА с помощью прогностических шкал, наиболее изученной из которых является шкала *PESI* (*Pulmonary Embolism Severity Index*, 2005) или ее упрощенный вариант *sPESI*. Гемодинамически стабильные пациенты, относящиеся к III-V классам по шкале *PESI* или с  $\geq 1$  баллом по шкале *sPESI*, классифицируют как группу промежуточного риска, которым необходимо выполнить оценку признаков дисфункции и/или повреждения миокарда правого желудочка. При наличии признаков дисфункции и повышенного содержания маркеров повреждения ПЖ больных классифицируют как группу промежуточного высокого риска, при наличии только признаков дисфункции или только маркеров повреждения ПЖ – промежуточного низкого риска. Согласно обновленной в 2019 г. версии рекомендаций *ESC*, оценку маркеров повреждения и дисфункции ПЖ следует проводить даже в случае низкого риска по шкале *PESI* [175]. Выявление дисфункции ПЖ проводится с помощью ЭхоКГ или мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастированием ЛА, а также определения уровня мозгового натрийуретического пептида (*BNP*) или *NT-proBNP*. Основным методом лечения пациентов промежуточного риска является антикоагулянтная терапия. Остальные пациенты формируют группу низкого риска. По мнению большинства экспертов, такие пациенты не требуют госпитализации и могут быть выписаны из стационара с назначением соответствующей антикоагулянтной терапии [176].

Следует отметить, что данным алгоритм не лишен недостатков. Так, до сих пор не рассчитаны четкие пороговые значения используемых лабораторных маркеров, а параметры дисфункции ПЖ, выявляемые при визуализирующих исследованиях, сложно стандартизировать. Некоторые авторы высказывают сомнение в эффективности выявления больных промежуточного высокого риска с помощью предложенного алгоритма [153].

С позиций доказательной медицины наибольшие затруднения в выборе тактики ведения вызывают пациенты с ТЭЛА промежуточного высокого и

низкого риска летального исхода. У пациентов промежуточного высокого риска дискуссионным остается вопрос проведения реперфузионной терапии и продленного наблюдения, а у пациентов низкого риска продолжает обсуждаться целесообразность антикоагулянтной терапии, учитывая значимое повышение риска кровотечений [73, 230].

## **1.4.2. Маркеры повреждения миокарда ПЖ у больных ТЭЛА**

### **1.4.2.1. Сердечные тропонины**

Сердечные тропонины I и T являются наиболее изученными маркерами повреждения миокарда ПЖ, как в качестве самостоятельных предикторов неблагоприятного исхода ТЭЛА, так и в сочетании с другими лабораторными и инструментальными показателями [128]. Данные метаанализа, проведенного *S. Vecattini* с соавторами показали, что повышение уровня сТн наблюдается практически у половины больных ТЭЛА и ассоциируется с увеличением риска летального исхода в 9,4 раза у всех и в 5,9 раз – у гемодинамически стабильных пациентов независимо от того, использовали сТн I или T [77]. Другие исследователи указывают на ограниченную прогностическую значимость повышения концентрации сТн у нормотензивных пациентов и отмечают бóльшую предсказательную значимость сТн T по сравнению с сТн I [154]. Недавний метаанализ подтвердил возможность применения сТн в качестве предиктора смерти от всех причин в течение 30 суток и комбинированной конечной точки у гемодинамически стабильных больных ТЭЛА, хотя неудовлетворительные показатели прогностической значимости, по мнению авторов, не позволяют их использовать в качестве независимого фактора риска [70].

Применение высокочувствительных методов определения тропонинов также характеризуется противоречивой диагностической ценностью. Так, *M. Lankeit* с соавторами считают, что вчТн по сравнению с сТн обычной чувствительности позволяют с большей вероятностью выявлять пациентов с ТЭЛА низкого риска летального исхода, в то время как данные выполненного *O.S.*

*Darwish* с соавторами метаанализа, показывают, что использование положительного результата тропонинового теста в качестве предиктора смерти у таких больных имеет недостаточную эффективность, учитывая низкую ОПЗ и умеренную ППЗ [108, 182]. Необходимо отметить, что пороговые уровни сТн отличались в разных исследованиях, а выборки включенных пациентов были весьма разнородны, что осложняет интерпретацию полученных результатов.

Более целесообразной для прогнозирования исхода ТЭЛА представляется мультимаркерная стратегия, в которой сТн используются совместно с другими клиническими, лабораторными и/или инструментальными показателями. Сердечные тропонины входят в состав нескольких прогностических шкал (шкала *C. Becattini* с соавторами, *Bova*), а комбинация вчТн Т и шкалы *sPESI* по некоторым данным имеет бóльшую предсказательную значимость, особенно в идентификации пациентов низкого риска [76, 87, 184, 250]. В то же время *L. Moores* с соавторами показали, что добавление определения сТн не повышает ОПЗ шкалы *PESI* [209]. Для выявления пациентов высокого риска также предложено использование сТн в сочетании с *BNP* и ЭхоКГ-признаками дисфункции ПЖ [223].

#### **1.4.2.2. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, в прогнозировании течения ТЭЛА**

Первая публикация о возможности применения сБСЖК в качестве предиктора неблагоприятного исхода у больных ТЭЛА появилась в 2006 г., когда *A. Kaczyńska* с соавторами обнаружили, что сБСЖК превосходит сТн Т, миоглобин и *NT-proBNP* в предсказании обусловленной ТЭЛА смерти в течение 30 суток [159]. Последующие работы, представленные в хронологическом порядке в *таблице 1.2*, подтвердили высокую эффективность маркера в предсказании краткосрочных и отдаленных осложнений у пациентов, перенесших ТЭЛА [64, 86, 111, 116, 136, 143, 150, 180, 181, 185, 226, 229]. Пороговые концентрации сБСЖК, которые применяли в данных работах составляли 6 или 7 нг/мл, и лишь в двух из них проводилось качественное определение биомаркера.

**Таблица 1.2 – Клинические исследования, посвященные изучению прогностических возможностей сБСЖК у пациентов с ТЭЛА**

Первый автор (год публикации)	Выборка больных ТЭЛА	Сравниваемые с сБСЖК лабораторные маркеры	Конечные точки	Результат
<i>Kaczyńska A.</i> (2006)	77 пациентов	сТн Т, миоглобин и <i>NT-proBNP</i>	Смерть в течение 30 дней	сБСЖК является единственным предиктором смерти от ТЭЛА
<i>Puls M.</i> (2007)	107 пациентов	сТн Т, <i>NT-proBNP</i>	Краткосрочные неблагоприятные исходы, летальность в течение 30 дней	сБСЖК превосходит сТн Т и <i>NT-proBNP</i> в прогнозировании нежелательных исходов
<i>Dellas C.</i> (2010)	126 нормотензивных пациентов	сТн Т, <i>NT-proBNP</i>	Краткосрочные неблагоприятные исходы, отдаленная смерть	сБСЖК $\geq 6$ нг/мл является предиктором неблагоприятных исходов в течение 30 дней и отдаленной смерти
<i>Boscheri A.</i> (2010)	101 пациент промежуточного риска	сТн, ЭхоКГ маркеры дисфункции ПЖ	Больничная летальность	сБСЖК – единственный предиктор летального исхода
<i>Hogg K.</i> (2013)	153 пациента с ВТЭ	вчТн Т, <i>NT-proBNP</i> , СРБ и ИМА	Смерть в течение 30 дней	<i>NT-proBNP</i> , вчТн Т и сБСЖК служат предикторами смерти после ВТЭ
<i>Lankeit M.</i> (2013)	136 нормотензивных пациентов	сТн Т, <i>NT-proBNP</i>	Смерть, назначение катехоламинов, интубация трахеи или СЛР в течение 30 дней	сБСЖК превосходит сТн Т и <i>NT-proBNP</i> в прогнозировании неблагоприятных исходов
<i>Gul E.</i> (2014)	80 пациентов промежуточного риска	сТн I	ТЛТ, смерть в течение 30 дней	сБСЖК является предиктором смерти, но не позволяет выявить пациентов для ТЛТ
<i>Lauque D.</i> (2014)	132 пациента всех групп риска	сТн I-Ultra и <i>BNP</i>	Неблагоприятные исходы в течение 30 дней	сБСЖК и шкала <i>PESI</i> превосходят <i>BNP</i> и сТн I-Ultra
<i>Dursunoğlu N.</i> (2016)	41 пациент всех групп риска	сТн Т, <i>NT-proBNP</i>	Смерть в течение 6 мес.	сБСЖК и <i>NT-proBNP</i> являются предикторами
<i>Langer M.</i> (2016)	161 нормотензивный больной	сТн I, МВ-КФК	Смерть в течение 30 дней	$\uparrow$ сБСЖК увеличивает риск смерти в 27 раз и является ее независимым предиктором



<i>Qian H.Y.</i> (2016)	69 пациентов всех групп риска	сТн I	Неблагоприятные исходы в стационаре и спустя 6 мес.	сБСЖК превосходит сТн I в прогнозировании краткосрочных исходов
<i>Jenab Y.</i> (2017)	59 нормотензив ных пациентов	<i>NT-proBNP</i> , D- димер, <i>GDF15</i> , тенасцин С	Краткосрочные неблагоприятные исходы, отдаленная смерть от всех причин	<i>NT-proBNP</i> превосходит остальные маркеры в предсказании конечных точек

*C. Dellas* с соавторами показали преимущество ИТДМ метода определения сБСЖК по сравнению с ИФА в прогнозировании осложнений заболевания [112]. Изучены предикторные возможности сБСЖК, как в общей выборке больных ТЭЛА, так и отдельно у пациентов высокого и промежуточного риска. Отмечены преимущества сБСЖК в предсказательной способности по сравнению с такими маркерами, как сТн I и T, миоглобин, МВ-КФК, ИМА, *BNP* и *NT-proBNP*, СРБ и ЭхоКГ показателями дисфункции ПЖ.

Возможности качественного определения уровня сБСЖК как маркера дисфункции ПЖ и предиктора осложненного течения ТЭЛА изучены в 2 работах. *E.E. Gul* с соавторами оценивали содержание сБСЖК у 80 больных ТЭЛА промежуточного риска с помощью экспресс-теста «*HiSens Card*» (Южная Корея), с порогом определения маркера 7 нг/мл. Результат теста на сБСЖК был положительным в 30% случаев, а летальность у таких пациентов составила 50% по сравнению с 9% при отрицательном результате теста. сБСЖК являлся единственным предиктором 30-дневной летальности (ОР 7,81, 95% ДИ: 1,6-38,3;  $p=0,01$ ), однако не позволял выявлять пациентов, которым было бы целесообразно проведение ТЛТ [136]. В работе *M. Lankeit* с соавторами определение содержания сБСЖК у 136 гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА проводили с помощью экспресс-теста «*CardioDetect*» (Германия) с аналитической чувствительностью к биомаркеру 7 нг/мл. Из 58 больных (42,6%) с положительным тестом на сБСЖК у 9 (15,5%) отмечалось неблагоприятное течение заболевания по сравнению с 2 из 78 пациентов (2,6%) с отрицательным результатом ( $p=0,009$ ). Положительный результат теста ассоциировался с 7-

кратным увеличением риска летального исхода, потребности в назначении катехоламинов, интубации трахеи или сердечно-легочной реанимации (СЛР) в течение 30-дневного периода наблюдения (95% ДИ: 1,45-33,67;  $p=0,016$ ) [181].

Результаты прогностической значимости сБСЖК у больных ТЭЛА обобщены в нескольких метаанализах. *A. Vajaj* с соавторами по данным 11 исследований, включивших 1628 больных, показали, что повышенный уровень сБСЖК ассоциирован с увеличением риска краткосрочных осложнений ТЭЛА (ОШ 17,7; 95% ДИ: 6,0-51,9), 30-дневной смерти от ТЭЛА (ОШ 32,9; 95% ДИ: 8,8-123,2) и развития дисфункции ПЖ (ОШ 2,6; 95% ДИ: 1,1-6,3) [69]. У нормотензивных пациентов повышение содержания сБСЖК также ассоциировано с большей частотой развития осложнений и связанной с ТЭЛА смерти в течение 30 дней (в 12 и 26 раз, соответственно). Показатели чувствительности и специфичности сБСЖК в предсказании неблагоприятного течения ТЭЛА составили 71% и 74%, а 30-дневной летальности – 90% и 70%, соответственно. Близкие результаты получены еще в двух метаанализах. По данным *L.V. Ruan* с соавторами повышенный уровень сБСЖК значимо коррелирует с краткосрочной летальностью (ОШ 40,8; 95% ДИ: 11,9-140,1) и развитием осложнений ТЭЛА (ОШ 32,7; 95% ДИ: 12,0-89,3), а показатели чувствительности и специфичности предсказания смерти и тяжелых осложнений соответствовали 98% и 86% [236]. *M. Liu* с соавторами показали, что у пациентов с повышенным уровнем сБСЖК риск неблагоприятного исхода ТЭЛА увеличен в 10,8 раз, при этом предсказательная роль маркера в отношении смерти выше, чем всех неблагоприятных исходов, включавших также потребность в СЛР, эндотрахеальной интубации, назначении вазопрессоров, реперфузионном лечении или госпитализации в отделение интенсивной терапии [196].

Накопленные данные позволили экспертам *ESC* отнести сБСЖК к числу рекомендованных для оценки прогноза у пациентов с ТЭЛА маркеров повреждения ПЖ, указав, что у нормотензивных пациентов уровни сБСЖК в крови  $\geq 6$  нг/мл обладают ППЗ 28% и ОПЗ 99% в предсказании 30-дневного исхода заболевания [175, 176]. В Российских рекомендациях по диагностике,

лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (2015 г.) сБСЖК не упоминается, что, вероятно, связано с отсутствием отечественного опыта по применению этого маркера у больных ТЭЛА [6].

Высокая прогностическая значимость сБСЖК может в перспективе позволить рассматривать его в качестве критерия для выбора более агрессивной тактики ведения, либо использовать в сочетании с ЭхоКГ для идентификации пациентов низкого риска, не требующих госпитализации [196, 266].

#### **1.4.3. Шкалы и модели для прогнозирования течения и исхода ТЭЛА**

Многофакторные предикторные модели обладают большей прогностической значимостью для выбора тактики ведения больных ТЭЛА (в т.ч. сроков наблюдения в условиях отделений интенсивной терапии, необходимости проведения реперфузионной терапии), по сравнению с отдельными характеристиками [176]. Клинические шкалы также имеют более высокую эффективность, чем лабораторные и инструментальные показатели в выявлении больных низкого риска, с целью их ранней выписки и последующего амбулаторного лечения [207].

Предложено несколько десятков различных шкал и моделей для оценки прогноза при ТЭЛА, учитывающих разнообразные клинические, анамнестические, лабораторные и инструментальные показатели, основные из которых представлены в *таблице 1.3*.

К наиболее часто используемым клиническим показателям относят частоту сердечных сокращений (ЧСС) и дыхания (ЧД), уровень систолического АД (САД), наличие тромбоза глубоких вен (ТГВ) и обмороков. Из анамнестических показателей наиболее изучены ХСН, хроническая обструктивная болезнь легких и онкопатология. Из инструментальных показателей в шкалах используют признаки дисфункции ПЖ по данным ЭхоКГ или МСКТ и УЗ-признаки ТГВ, а из лабораторных – уровни сатурации артериальной крови ( $SaO_2$ ), сТн, *BNP* или *NT-proBNP* и *D*-димера [54, 76, 87, 133, 144, 152, 155, 173, 183, 240, 263, 269, 274, 280, 285].

**Таблица 1.3 – Модели и шкалы для прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов с ТЭЛА**

Название шкалы (первый автор, год)	Число больных	Прогнозируемый исход	Используемые показатели
<i>ICOPER</i> ( <i>Goldhaber S.Z.</i> , 1999)	2454	Смерть в течение 3 мес.	Возраст >70 лет, наличие онкозаболевания, ХОБЛ, ХСН, САД <90 мм рт.ст., ЧД >20 в мин., гипокинез ПЖ
<i>GPS</i> ( <i>Wicki J.</i> , 2000)	296	Смерть, повторная ТЭЛА или тяжелое кровотечение в течение 3 мес.	Наличие онкозаболевания, ХСН, ТГВ (в анамнезе или при осмотре по данным УЗИ), САД <100 мм рт.ст., $PaO_2$ <8 кПа
<i>Uresandi F.</i> (2007)	681	Смерть, повторный эпизод ТЭЛА или кровотечение в течение 10 дней	Недавнее тяжелое кровотечение, онкозаболевание с/без метастазов, креатинин >2 мг/дл, иммобилизация, возраст >60 лет, хирургическое вмешательство в предыдущие 2 мес.
<i>EMEP</i> ( <i>Volschan</i> <i>A.</i> , 2009)	582	Смерть в стационаре	Возраст >65 лет, постельный режим >72 ч, признаки хронического легочного сердца (ХЛС), синусовая тахикардия, тахипноэ
<i>Zhu L.</i> (2009)	520	Неблагоприятные исходы в течение 14 дней	Дисфункция ПЖ, отношение КДР ПЖ/ЛЖ >0,6, СДЛА >60 мм рт.ст., ЧСС $\geq$ 110 в мин, акцент 2 тона над ЛА, синкопе, повышение КФК, уровень лейкоцитов <4,0 $\times 10^9$ /л или >10,0 $\times 10^9$ /л
<i>Yamaki T.</i> (2009)	203	Смерть, рецидив ВТЭ в течение 12 мес.	Мужской пол, активное онкозаболевание, неадекватная антикоагулянтная терапия, симптомы со стороны н/к, наличие проксимального ТГВ в анамнезе или при осмотре

<i>PREP (Sanchez O., 2010)</i>	570	Смерть, шок, рецидив ВТЭ в течение 30 дней	Нарушения сознания, шок при поступлении, онкозаболевание, уровень <i>BNP</i> >250 нг/л, КДР ПЖ/ЛЖ > нормы
<i>Huang C. M. (2011)</i>	150	Смерть в течение 30 дней	ЧСС $\geq 110$ в мин, наличие хронического заболевания легких, уровни лейкоцитов $\geq 11 \times 10^9$ /л и <i>D</i> -димера $\geq 4$ мкг/мл
<i>UPS (Agterof M.J., 2011)</i>	210	Неблагоприятные события в течение 10 дней	Уровни <i>NT-proBNP</i> , <i>D</i> -димера, ЧСС, наличие активного онкозаболевания
<i>POMPE-C (Kline J. A., 2012)</i>	408	Смерть в течение 30 дней	Масса тела, ЧСС >100 в мин, ЧД, <i>SaO<sub>2</sub></i> , наличие респираторного дистресса, нарушения сознания, отказ пациента от реанимационного пособия, односторонний отек н/к
<i>Becattini C. (2013)</i>	869	Смерть в стационаре	Повышение уровня сТн, признаки дисфункции ПЖ по ЭхоКГ
<i>SIRS-MBC (Jo J.Y., 2013)</i>	667	Смерть в течение 30 дней	Уровень лейкоцитов, нарушения сознания, наличие шока, КДР ПЖ/ЛЖ
<i>FAST (Lankeit M., 2013)</i>	136	Смерть в течение 30 дней, потребность в вазопрессорах, ИВЛ, реанимации	Положительный тест на сБСЖК, ЧСС $\geq 100$ в мин, наличие синкопе
<i>Bova (Bova C., 2014)</i>	2874	Смерть по причине ТЭЛА, шок или рецидив в течение 30 дней	САД 90-100 мм рт.ст., ЧСС $\geq 110$ в мин., повышенный уровень сТн, наличие дисфункции ПЖ по ЭхоКГ или КТ
<i>eStiMaTe (Jimenez D., 2014)</i>	1377	Смерть, шок или рецидив ТЭЛА в течение 30 дней	Компоненты шкалы <i>sPESI</i> , уровни сТн I и <i>BNP</i> , данные УЗ ангиосканирование н/к

Наиболее простыми шкалами оценки тяжести состояния и прогноза у больных ТЭЛА, включающими только гемодинамические параметры, являются предложенный *M. Allgöwer* и *C. Burri* (1967) шоковый индекс (ШИ), определяемый как отношение ЧСС к уровню САД, и менее изученный индекс АД, рассчитываемый как отношение уровня САД к диастолическому АД (ДАД) [66].

Среди клинических прогностических шкал наибольшее распространение получили *PESI* и *sPESI* [175]. Тем не менее, отмечено, что у пациентов промежуточного высокого риска данные шкалы обладают недостаточной эффективностью в прогнозировании исходов ТЭЛА [285]. Так, у гемодинамически стабильных пациентов III-V класса по шкале *PESI* частота развития осложнений была в 2 и 2,5 раза ниже, чем при использовании шкалы *GPS* или шокового индекса [119]. Одним из возможных методов улучшения предикторных свойств шкалы *PESI* является ее комбинация с определением уровня биомаркеров, в том числе, сБСЖК [261].

Для повышения предсказательной способности клинических шкал используют их сочетание с лабораторными и инструментальными показателями. Вероятность корректного прогнозирования развития осложнений у больных с индексом *sPESI*  $\geq 4$  баллов при добавлении к ней лабораторных показателей и КТ-признаков дисфункции ПЖ повышается с 24,8% до 71,4% [99]. Комбинациями шкалы *PESI* или *sPESI* с дополнительными показателями являются модели *eStiMaTe*, *PREP* и *SIRS-MBC*.

В ряд шкал включены биомаркеры – сТн используются в шкале *Bova*, *BNP* – в моделях *eStiMaTe*, *PREP* и *UPS*, сБСЖК - в шкале *FAST*, маркеры системного воспаления – в шкалах *SIRS-MBC*, *L. Zhu* и *C.M. Huang*. Инструментальные параметры (ЭхоКГ-признаки дисфункции ПЖ или УЗ-признаки ТГВ) учитывают в шкалах *GPS*, *T. Yamaki*, *S.Z. Goldhaber*, *PREP* и *Bova*. Два метаанализа показали высокую эффективность модифицированной для ТЭЛА шкалы *GRACE* [119, 174].

Несмотря на множество предложенных шкал, большинство из них не позволяет точно идентифицировать больных промежуточного высокого риска. Метаанализы, выполненные *A. Squizzato* и *C.G. Kohn* с соавторами, показали

хорошую эффективность большинства клинических шкал в идентификации пациентов низкого риска и недостаточную для промежуточного высокого риска [174, 251]. По данным еще одного метаанализа ряд шкал (*GPS*, *PESI*, *sPESI* и др.), наоборот, лучше прогнозирует развитие осложнений у пациентов высокого риска, но малоэффективны у гемодинамически стабильных пациентов [119].

Таким образом, сБСЖК является одним из рекомендованных маркеров повреждения ПЖ при ТЭЛА и может использоваться в качестве предиктора ее неблагоприятного течения, как самостоятельно, так и в сочетании с другими клиническими и лабораторно-инструментальными показателями. В ряде работ отмечены преимущества сБСЖК перед другими маркерами повреждения и дисфункции ПЖ в прогнозировании исходов заболевания. Возможности качественного определения сБСЖК у пациентов с ТЭЛА изучены недостаточно, а в РФ работ, посвященных данному вопросу нами не обнаружено. Предлагаемый в рекомендациях *ESC* (2014) алгоритм стратификации риска не всегда позволяет корректно выявлять группу промежуточного высокого риска, а используемые маркеры (сТн, *BNP*, ЭхоКГ признаки дисфункции ПЖ) и большинство моделей и шкал лучше идентифицируют пациентов низкого риска. Усовершенствование предложенных или разработка новых прогностических моделей клинического течения ТЭЛА, в том числе путем включения в них сБСЖК, может позволить улучшить их характеристики и привести к изменению тактики ведения пациентов промежуточного высокого риска.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования

Исследование состояло из двух проспективных когортных наблюдений и одного проспективное наблюдения с дополнительным ретроспективным анализом.

Всего обследован 1001 больной, из них 828 пациентов, госпитализированных с предварительным диагнозом «острый коронарный синдром» (в дальнейшем именуемые как «пациенты с предполагаемым ОКС»), а также 173 больных с верифицированным диагнозом ТЭЛА.

Пациенты, поступившие с предполагаемым ОКС, составили две когорты. В когорту 1 вошли 236 больных, госпитализированных в ГБУЗ ГKB № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ в промежуток с февраля 2015 г. по июль 2018 г. Когорту 2 составили 592 пациента, участвовавших в многоцентровом «Исследовании ПО изучению клинической эффективности ранней диагностики острого инфаркта миокарда, с помощью белка, связывающего жирные кислоты» (ИСПОЛИН), проводившемся с мая 2011 г. по январь 2012 г., (из них 84 – проходили лечение в ГБУЗ ГKB № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ), у которых выполнен дополнительный анализ данных. Его целью являлось уточнение диагноза в соответствии с Третьим универсальным определением ИМ, расширение периода наблюдения (до окончания госпитализации), изучение влияния на результаты теста на сБСЖК показателей, не учитывавшихся в исследовании ИСПОЛИН, и выявление причин «ложноположительных» результатов теста. Для этого в 8 центрах, согласившихся принять участие в дополнительном анализе, были запрошены и проанализированы данные историй болезни пациентов, наблюдавшихся в исследовании ИСПОЛИН. На проведение расширенного анализа и использование результатов исследования получено согласие его организатора.

В когорту 3 скринированы 173 пациента с ТЭЛА, поступившие в ГБУЗ ГKB № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ в период с ноября 2013 г. по апрель 2016 г. Распределение больных по когортам представлено на *рисунке 2.1*.





**Рисунок 2.1 – Распределение обследованных больных по когортам**

**Критериями включения в исследование у пациентов с предварительным диагнозом ОКС являлись:**

1. Мужчины и женщины старше 18 лет;
2. Наличие типичного ангинозного приступа продолжительностью 20 мин и более или его эквивалентов;
3. Временной промежуток от 1 до 24 ч от начала ангинозного приступа;
4. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

**Критериями невключения служили:**

1. Перенесенный в предшествующие 15 суток инфаркт миокарда;
2. Перенесенное ОНМК в предшествующие 15 суток;
3. Хирургические вмешательства в предшествующие 15 суток;
4. Обширные ожоги 2-3 степени, массивные ранения и травмы в предыдущие 15 суток;
5. Чрескожные коронарные вмешательства или электроимпульсная терапия, выполненные в предшествующие 15 суток;
6. Беременность или период лактации;
7. Верифицированные злокачественные новообразования IV стадии.

**Критериями включения в исследование у пациентов с ТЭЛА являлись:**

1. Мужчины и женщины старше 18 лет;

2. Диагноз ТЭЛА, подтвержденный данными МСКТ с контрастированием легочной артерии, либо, при невозможности ее проведения, с помощью ЭхоКГ или сцинтиграфии легких;
3. Высокий или промежуточный риск летального исхода, оцененный при поступлении в отделение анестезиологии и реанимации, согласно алгоритму Европейского общества кардиологов (2014) [176];
4. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

**Критериями невключения служили:**

1. Перенесенный в предшествующие 30 суток ИМ;
2. Тяжелая ХСН, резистентная к медикаментозной терапии;
3. Низкая фракция выброса ЛЖ (менее 20%);
4. Тяжелые нарушения функции печени (уровни аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы  $\geq$  3-х норм) и почек (КК, рассчитанный по формуле Кокрофта-Голта, менее 15 мл/мин).

У 23 больных (13,3%) ТЭЛА риск развития летального исхода расценен как низкий, в связи с чем они были исключены из дальнейшего анализа.

Обследование больных в когортах проспективного наблюдения выполняли при поступлении в стационар, в ходе первичной госпитализации и спустя 12 мес. Всем больным проводили сбор жалоб, данных анамнеза, физикальный осмотр, ЭКГ в 12-ти отведениях, ЭхоКГ, качественную оценку уровня сБСЖК, определение уровня сТн методом обычной чувствительности, *BNP* или *NT-proBNP*, гемоглобина (*Hb*) и функции почек. Функциональный класс сердечной недостаточности при поступлении определяли по классификации *T. Killip* (1967), в последующем – по классификации *NYHA*. Больным когорты 1 также выполняли количественное определение уровней сБСЖК, МВ-КФК, вчТн I и СРБ, оценку риска по шкале *GRACE 2.0*. При наличии показаний пациентам с ОКС обеих когорт проводилась КАГ. У пациентов с ТЭЛА дополнительно выполняли определение уровня *D*-димера, МСКТ с контрастированием ЛА, УЗ ангиосканирование (УЗАС) вен нижних конечностей и оценку риска по шоковому

индексу, шкалам *PESI*, *Bova* и *FAST*. Конечные точки оценивали через 30 суток от момента верификации диагноза ТЭЛА и спустя 12 месяцев.

Методы исследования и сроки их проведения представлены в *таблице 2.1*.

**Таблица 2.1 – Методы исследования и сроки их проведения в когортах проспективного наблюдения**

Методы исследования	Сроки проведения		
	при поступлении	при выписке <sup>1</sup> / через 30 суток <sup>2</sup>	через 12 месяцев
Сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр (рост, вес, ИМТ, ЧСС, АД) <sup>1,2</sup>	+	+	+
ЭКГ в покое <sup>1,2</sup>	+	+	–
Эхокардиографическое исследование <sup>1,2</sup>	+	+/-	–
Коронарография <sup>1</sup>	+	+/-	+/-
МСКТ с контрастированием легочной артерии <sup>2</sup>	+	–	–
УЗ ангиосканирование вен н/к <sup>2</sup>	+	–	–
Клинический анализ крови (определение <i>Hb</i> ) <sup>1,2</sup>	+	–	–
Оценка функции почек (определение креатинина сыворотки, расчет КК и СКФ) <sup>1,2</sup>	+	+	–
Постановка качественных тестов на содержание сБСЖК <sup>1,2</sup>	+	–	–
Количественное определение уровней сТн I, вчТн I, МВ-КФК и сБСЖК <sup>1</sup>	+	–	–
Оценка содержания СРБ <sup>1</sup> , <i>NT-proBNP</i> <sup>1</sup> , <i>BNP</i> <sup>2</sup>	+	–	–
Определение уровня <i>D</i> -димера <sup>2</sup>	+	–	–
Расчет риска по шкалам <i>GRACE 2.0</i> <sup>1</sup> , <i>PESI</i> <sup>2</sup> , <i>Bova</i> <sup>2</sup> , <i>FAST</i> <sup>2</sup> и шокового индекса <sup>2</sup>	+	–	–
Оценка проводимой терапии <sup>1,2</sup>	+	+	+

<sup>1</sup> – в когортах больных с предполагаемым ОКС, <sup>2</sup> – в когорте больных ТЭЛА

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинской Декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования одобрен независимыми этическими комитетами РНИМУ им. Н.И. Пирогова и ГКБ № 15 им. О.М. Филатова.

## 2.2. Критерии верификации диагноза

У пациентов, поступавших с предварительным диагнозом ОКС, диагноз «инфаркт миокарда» устанавливали согласно Третьему универсальному определению инфаркта миокарда (2012) на основании выявления типичной динамики сТн I (высокой или обычной чувствительности) или, в случае невозможности его определения, МВ-КФК, в сочетании хотя бы с одним из следующих признаков: симптомами ишемии миокарда, диагностически значимой элевацией сегмента *ST*, либо впервые выявленной блокадой ЛНПГ, патологическим зубцом *Q* на ЭКГ, появлением зон гипо- или акинеза по данным ЭхоКГ, наличием коронарного тромбоза при КАГ или патологоанатомическом исследовании [260].

Диагноз «нестабильная стенокардия» устанавливали на основании наличия или усугубления симптомов ишемии миокарда и ишемических изменений на ЭКГ при отсутствии повышения уровня кардиоспецифичных ферментов (сердечного тропонина I или МВ-КФК).

При расхождении данных ферментодиагностики по различным маркерам (вчТн I, сТн I, МВ-КФК) предпочтение отдавали результату определения сердечного тропонина I высокочувствительным методом.

За ЭКГ критерии ишемии миокарда принимали:

– новые подъемы сегмента *ST* в точке *J* не менее, чем в двух смежных отведениях  $>0,2$  мВ у мужчин и  $>0,15$  мВ у женщин в отведениях  $V_2-V_3$  или  $>0,1$  мВ в остальных отведениях;

– новые горизонтальные или косонисходящие депрессии сегмента  $ST > 0,05$  мВ и/или инверсия зубца  $T > 0,1$  мВ не менее, чем в двух смежных отведениях, с выраженным зубцом  $R$  или с соотношением  $R/S > 1$ .

Верификацию диагноза «ТЭЛА» проводили в соответствии с рекомендациями *ESC* (2014) [176]. После оценки клинической вероятности наличия ТЭЛА по шкале *Wells* выполняли МСКТ с контрастированием ЛА для выявления тромботического поражения, а в случае невозможности ее проведения (в том числе из-за тяжести состояния больного) – ЭхоКГ с оценкой признаков перегрузки и дисфункции ПЖ.

Сведения об истории настоящего заболевания, сопутствующей патологии и факторах риска получали из данных опроса, а также предоставленной медицинской документации.

При верификации диагнозов использовали актуальные на тот момент общепринятые определения клинических состояний. Во всех сомнительных случаях для уточнения диагноза привлекали опытного независимого исследователя – сертифицированного кардиолога, являющегося сотрудником кафедры госпитальной терапии № 1 РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

## **2.3. Методы исследования**

### **2.3.1. Оценка клинического состояния и определение конечных точек**

Из показателей клинического состояния у больных с предполагаемым ОКС при поступлении оценивали ЧСС, уровни САД и ДАД, наличие и степень выраженности сердечной недостаточности, а при выписке из стационара и через 12 месяцев – наступление летального исхода, развитие ИМ, возвратной стенокардии, умеренной и тяжелой ХСН (II-IV ФК по *NYHA*). В качестве комбинированной конечной точки использовали показатель, включавший в себя смерть от всех причин и/или случаи развития ИМ и/или тяжелой ОСН (III-IV ФК по *Killip*) в стационаре и в течение 12 месяцев наблюдения.

У пациентов с ТЭЛА при поступлении в стационар определяли такие показатели клинического состояния как: уровень сознания, ЧСС, САД, ЧД и насыщение крови кислородом ( $SpO_2$ ). Комбинированная конечная точка у больных ТЭЛА включала наличие, как минимум, одного из следующих осложнений: летальный исход (от всех причин), обструктивный шок и гемодинамически значимый рецидив ТЭЛА, развившихся в первые 30 суток или в течение 12 месяцев наблюдения.

Всем пациентам определяли рост и вес. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле:  $ИМТ = \text{Вес (кг)} / \text{Рост (м}^2\text{)}$ . Под избыточным весом понимали  $ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$ , за ожирение 1 степени принимали значения ИМТ от 30 до  $34,9 \text{ кг/м}^2$ , 2 степени – от 35 до  $39,9 \text{ кг/м}^2$ , 3 степени –  $\geq 40 \text{ кг/м}^2$ .

### **2.3.2. Лабораторные методы исследования**

Качественную оценку уровня сБСЖК проводил независимый исследователь (врач-кардиолог), который на момент выполнения тестов не имел информации о клинико-anamnestических, ЭКГ и лабораторных данных пациентов. Определение уровней *Hb*, креатинина, МВ-КФК, сердечных тропонинов, *BNP*, *NT-proBNP*, СРБ и *D*-димера в крови проводили в клинико-диагностической лаборатории ГКБ № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ. Количественное определение уровня сБСЖК выполняли в Институте биомедицинских исследований Альянса компетенций «Парк активных молекул» (Обнинск).

#### **2.3.2.1. Определение уровня гемоглобина**

Уровень гемоглобина определяли количественным методом на анализаторе *Micros 60 (Horiba ABX, Франция)*. Референсные значения составляли 120-140 г/л для женщин, 130-160 г/л – для мужчин.

#### **2.3.2.2. Определение уровня креатинина сыворотки крови, расчет скорости клубочковой фильтрации и клиренса креатинина**

Креатинин сыворотки крови определяли при поступлении в стационар на анализаторе *Advia 1800 (Siemens, Германия)*. Референсные значения у женщин составляли 44-97 мкмоль/л, у мужчин – 44-115 мкмоль/л. Расчет скорости клубочковой фильтрации проводили по формуле *CKD-EPI Creatinine Equation (2009)*, в модификации 2011 г., стандартизованной по площади поверхности тела в зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности и уровня креатинина, с помощью электронного онлайн калькулятора на сайте <http://ckdepi.org/equations/gfr-calculator/>. Расчет клиренса креатинина (КК) выполняли по формуле Кокрофта-Голта (1976):  $КК = (140 - \text{возраст, лет}) \times \text{масса тела (кг)} \times (1,23 \text{ для мужчин или } 1,05 \text{ для женщин}) / \text{креатинин крови (мкмоль/л)}$ .

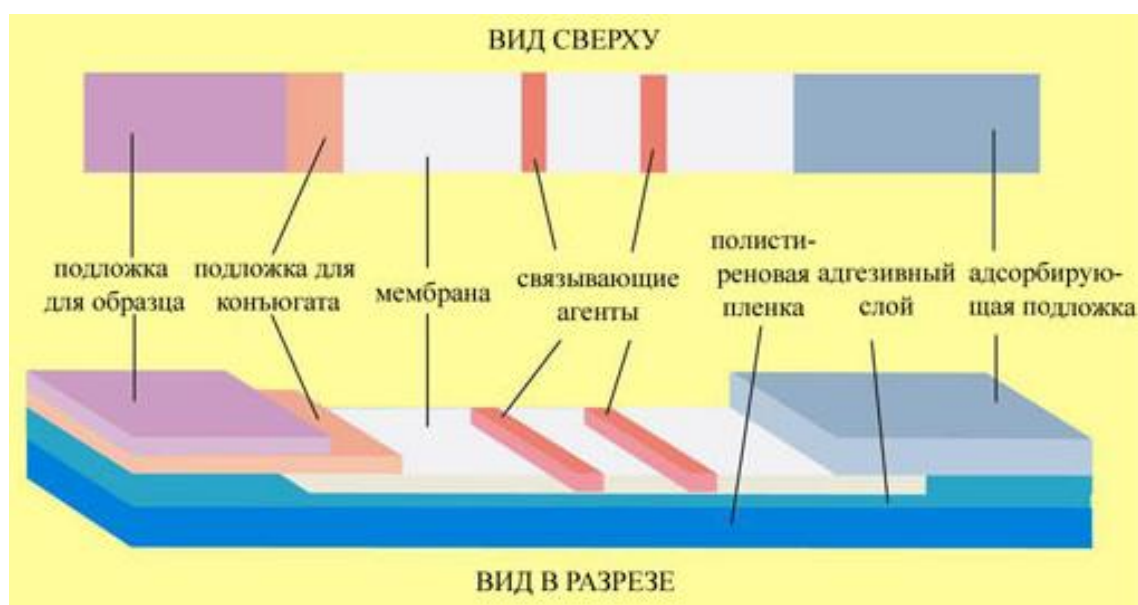
### **2.3.2.3. Определение содержания сердечного белка, связывающего жирные кислоты, с помощью экспресс-теста «КардиоБСЖК»**

Качественную оценку содержания сБСЖК в цельной венозной крови проводили при поступлении в стационар с помощью одностадийных иммунохроматографических тестов «КардиоБСЖК» (ООО НПО «БиоТест», РФ) с аналитической чувствительностью 10 нг/мл (в когорте 1 больных ОКС и у пациентов с ТЭЛА) или 15 нг/мл (в когорте 2).

Тест представляет собой индивидуальную диагностическую панель, состоящую из комбинации пористых материалов и биологических компонентов: фильтрационной подушки для внесения образца, подушки конъюгата, содержащей антитела к сБСЖК, конъюгированные с коллоидным золотом, нитроцеллюлозной мембраны с тестовой и контрольной линиями с иммобилизованными антителами и абсорбирующей подушки (рис. 2.2).

Вносимый образец крови впитывается фильтрационной подушкой. При прохождении подушки конъюгата сБСЖК образца взаимодействует с конъюгатом первого антитела, нанесенного на подушку. В результате образуется окрашенный иммунный комплекс антиген-антитело. Образовавшийся комплекс движется под действием капиллярных сил вдоль нитроцеллюлозной мембраны и взаимодействует с иммобилизованными на тестовой линии вторыми антителами.

При наличии сБСЖК в образце крови выше порогового значения на тестовой линии формируется окрашенная розово-пурпурная полоска. Если образец содержит сБСЖК в концентрации ниже пороговой, тестовая линия остается неокрашенной. Не связавшийся на тестовой линии конъюгат мигрирует вдоль нитроцеллюлозной мембраны и неизбежно взаимодействует с иммобилизованными на контрольной линии антителами. В результате появляется вторая окрашенная пурпурная полоска. Контрольная линия является внутренним контролем теста и, если анализ проведен правильно, проявляется независимо от содержания сБСЖК в образце крови.



**Рисунок 2.2 – Устройство тест-полоски «КардиоБСЖК»**

### **Методика проведения теста «КардиоБСЖК»**

Шприцом для забора крови образец вносится в объеме 100-150 мкл в овальное окно тестовой планшеты до ограничительной риски. Образец должен полностью впитаться. Результат оценивают через 20 мин, хотя при большой концентрации сБСЖК он может проявляться и ранее указанного срока.

### ***Оценка результатов тестирования***

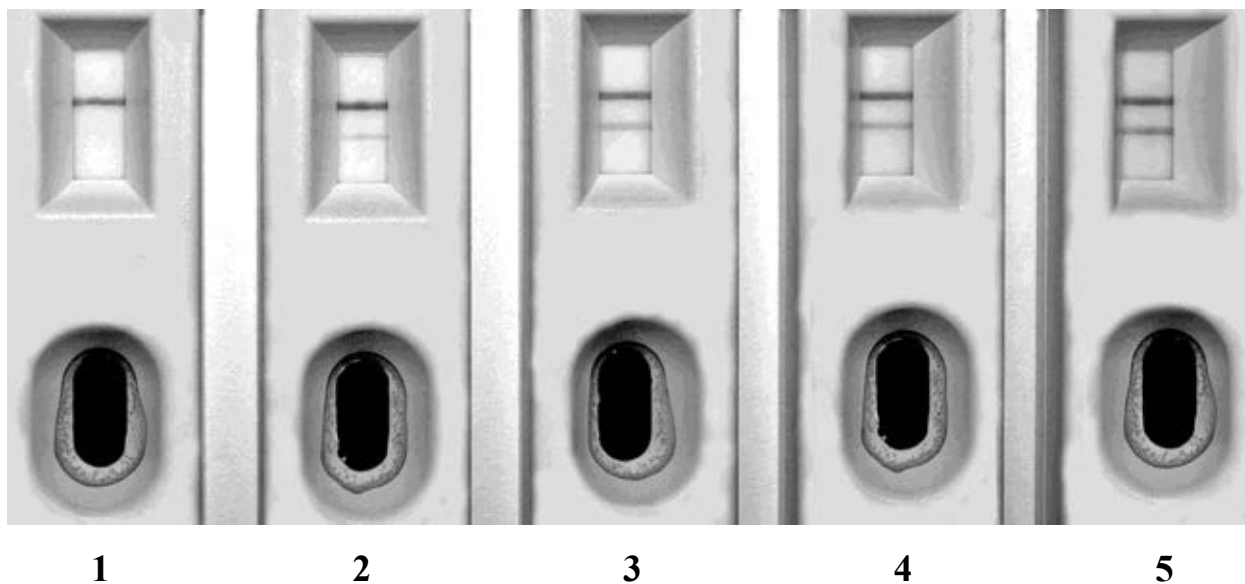
**Положительный:** в окне просмотра результата появляются две окрашенные линии – тестовая и контрольная. При появлении тестовой линии концентрация



сБСЖК в крови выше диагностического уровня некроза миокарда. Контрольная линия удостоверяет правильность использования планшеты. Интенсивность цвета контрольной и тестовой линий может быть различной. Наличие окрашенной розовой тестовой полосы любой интенсивности свидетельствует о положительном результате (рис. 2.3).

Отрицательный: появляется только одна линия – контрольная. Концентрация сБСЖК в крови ниже диагностического уровня.

Неопределённый: если контрольная линия не проявилась, тест считается не прошедшим контроль качества и его результат недействителен. В этом случае рекомендуется повторить анализ с помощью нового тест-набора [43].



1 – тест отрицательный; 2-5 – тесты положительные

**Рисунок 2.3 – Интерпретация результатов экспресс-теста «КардиоБСЖК»**

#### **2.3.2.4. Определение содержания сердечного белка, связывающего жирные кислоты, с помощью тест-набора «КАРД-ИНФО»**

Действие теста «КАРД-ИНФО» (ООО «ОФК-Кардио», РФ) с аналитической чувствительностью 7 нг/мл основано на иммунохроматографической реакции комбинации моно- и поликлональных антител с сБСЖК. Один вид моноклональных антител конъюгирован с коллоидным золотом (красителем),

другой нанесен и иммобилизован в тестовой зоне тест-полоски. При внесении крови жидкость мигрирует вдоль тест-полоски по принципу тонкослойной хроматографии. Вместе с жидкостью движутся и антитела с красителем. Если в пробе присутствует сБСЖК в концентрации выше пороговой, то происходит его связывание с антителами, как конъюгированными с коллоидным золотом, так и нанесенными на мембрану тест-полоски. При этом в тестовой зоне полоски образуется многослойный комплекс первых и вторых антител к сБСЖК («сэндвич»-комплекс), который проявляется в виде розовой линии.

### **Методика проведения теста «КАРД-ИНФО»**

С помощью скарификатора и пипетки производится забор нескольких капель капиллярной крови из пальца руки. В овальное окошко тест-полоски добавляют одну каплю (около 30 мкл) крови из пипетки и 2 капли (около 50 мкл) буферного раствора из одноразовой капельницы. Результат определяют в тестовом окне не позднее, чем через 20 мин после внесения крови (рис. 2.4).



**Рисунок 2.4 – Устройство тест-кассеты «КАРД-ИНФО»**

### ***Интерпретация результата тестирования***

Положительный результат: проявляются две четкие розовые линии: одна линия в тестовой зоне «Т», другая – в контрольной зоне «С». Любой оттенок розового в тестовой зоне «Т» рассматривается как положительный результат тестирования. Интенсивность окраски тестовой линии зависит от концентрации

сБСЖК в крови. При малом его количестве (7-30 нг/мл) тестовая линия может быть тусклой.

Отрицательный результат: проявляется одна розовая линия в контрольной зоне «С». В тестовой зоне «Т» розовая линия не проявляется.

Ошибка тестирования: цветная линия в контрольной зоне «С» не проявляется (вне зависимости от наличия или отсутствия линии в тестовой зоне «Т»). Наиболее частыми причинами ошибки тестирования являются недостаточный или избыточный объем образца крови или буферного раствора, несоблюдение инструкции по применению и условий хранения теста. В этом случае тестирование следует повторить при помощи другого тест-набора.

### **2.3.2.5. Определение содержания сердечного белка, связывающего жирные кислоты, и сердечного тропонина I с помощью теста «КАРД-ИНФО 1+1»**

Качественное одновременное определение содержания двух биомаркеров (сБСЖК и сТн I) выполняли с помощью экспресс-теста «КАРД-ИНФО 1+1» (ООО «КАРДИО-Плюс», Россия) с аналитической чувствительностью к сБСЖК 7 нг/мл, к сТн I – 1,2 нг/мл. Тест обеспечивает выполнение одноэтапного экспресс-анализа *in vitro* для выявления сБСЖК и сТн I в венозной крови, сыворотке или плазме.

Принцип действия теста «КАРД-ИНФО 1+1» основан на методе иммунохроматографического анализа. Тест-полоска, укрепленная в пластиковой кассете, содержит моноклональные мышинные антитела против сБСЖК (клоны F10 и F9) и сТн I (клоны IC19 и IC4). Один клон моноклональных мышинных антител к сБСЖК и к сТн I конъюгирован с коллоидным золотом (красителем), другой – нанесен в виде узких линий в тестовой зоне тест-полоски. При внесении пробы жидкость начинает мигрировать вдоль тест-полоски по принципу тонкослойной хроматографии.

#### **Методика постановки теста «КАРД-ИНФО 1+1»**

С помощью скарификатора и пипетки, входящих в набор, производится забор нескольких капель капиллярной крови из пальца руки, либо забор нескольких мл венозной крови.

В малое окошко овальной формы тест-полоски добавляется одна капля (около 30 мкл) крови из пипетки. Туда же из одноразовой капельницы (флакона) добавляют 2 капли (около 50 мкл) буферного раствора. Результат тестирования определяют в тестовом окошке не позднее, чем через 20 мин с момента внесения крови и буферного раствора (рис. 2.5).

### ***Интерпретация результата тестирования***

Положительная реакция: если в пробе присутствует определяемый антиген (сБСЖК и/или сТн I), то по мере продвижения жидкости происходит взаимодействие с моноклональными мышинными антителами, конъюгированными с коллоидным золотом, и образование специфического комплекса с антигеном. В тестовой зоне происходит связывание иммунного комплекса со вторым клоном моноклональных антител, нанесенными на нитроцеллюлозную мембрану тест-полоски и наблюдается появление окрашенных линий. Проявляются две или три розовые линии: в первой тестовой зоне «Т» появляется линия определяющая наличие сБСЖК, в другой тестовой зоне «Т» – линия, определяющая наличие сТн I, и линия в контрольной зоне «С». Положительный результат теста (две или три розовые линии) проявляется в случае повреждения кардиомиоцитов.

Отрицательная реакция: если в пробе отсутствуют определяемые антигены (сБСЖК и сТн I), то иммунный комплекс не образуется и розовые линии в тестовой зоне отсутствуют. В контрольной зоне тест-полоски нанесены в виде узкой линии поликлональные козы антитела против *IgG* мыши, они взаимодействуют с оставшимися, не связавшимися моноклональными мышинными антителами с конъюгированными с коллоидным золотом, образуя розовую линию в контрольной зоне тест-полоски. При правильном проведении анализа, розовая линия в контрольной зоне должна проявляться независимо от присутствия сБСЖК или сТн I в пробе.

Ошибка тестирования: в том случае, если в течение 10-15 мин в тестовом окне кассеты линии розового цвета не выявляются, результат анализа признается недействительным; при этом определение следует повторить с использованием нового экспресс-теста.



1

2

3

4

1 – тест положителен на сБСЖК и тропонин I

2 – тест положителен на тропонин I

3 – тест положителен на сБСЖК

4 – тест отрицательный

**Рисунок 2.5 – Интерпретация результатов экспресс-теста «КАРД-ИНФО 1+1»**

### **2.3.2.6. Количественное определение содержания сердечного белка, связывающего жирные кислоты**

Забор венозной крови для количественного определения сБСЖК проводили при поступлении в стационар. Образцы выдерживали при комнатной температуре в течение 40-60 мин, после чего центрифугировали в течение 15 мин со скоростью 3000 оборотов в мин. Далее из образцов получали сыворотку и замораживали ее при  $-20^{\circ}\text{C}$  до проведения анализа. Для исследования не использовали образцы сывороток с гемолизом и повторно замороженные образцы.

Анализ проводили с помощью набора реагентов для иммуноферментного выявления белка, связывающего жирные кислоты, в сыворотке крови БСЖК-ИФА-БЕСТ (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). В основе метода лежит «сэндвич»-

вариант твердофазного иммуноферментного анализа на полистироловом планшете.

В соответствующие лунки в дублях по 25 мкл вносили 5 калибровочных образцов, содержащих известные количества сБСЖК – 0; 1; 5; 10; 15 нг/мл и контрольный образец на основе сыворотки человека с известным содержанием сБСЖК (лунки A1A2 – F1F2 – соответственно). В оставшиеся лунки, также в дублях добавляли по 25 мкл анализируемых образцов.

Затем во все используемые лунки вносили по 200 мкл конъюгата. Планшет закрывали пленкой и помещали на инкубацию на 60 мин при температуре 37<sup>0</sup>С со встряхиванием на шейкере с интенсивностью перемешивания – 650 об/мин. По окончании инкубирования планшет промывали раствором 5 раз.

Во все лунки вносили по 100 мкл раствора тетраметилбензидина и планшет повторно инкубировали в тех же условиях 15 мин. Реакцию останавливали добавлением по 100 мкл стоп-реагента в каждую лунку.

В течении 5 мин после остановки реакции измеряли величину оптической плотности на спектрофотометре вертикального сканирования (анализатор иммуноферментных реакций УНИПЛАН) в двухволновом режиме: при основной длине волны 450 нм (по воздуху) и длине волны сравнения в диапазоне 620–655 нм.

Далее рассчитывали средние значения калибраторов для построения графика зависимости оптической плотности от концентрации сБСЖК в калибровочных образцах. Согласно полученному уравнению вычисляли содержание сБСЖК в контрольном образце. Для построения калибровочной кривой и вычисления концентраций исследуемых образцов использовали программу *Microsoft Excel*.

Аналитическая чувствительность метода составляет 0,03 нг/мл, рабочий диапазон измерений – 0-15 нг/мл. Рекомендованным производителем диагностическим порогом для ИМ является уровень сБСЖК 1 нг/мл.

### 2.3.2.7. Определение содержания МВ-фракции креатинфосфокиназы

Содержание МВ-КФК измеряли количественным методом иммуноингибирования с использованием поликлональных антител. Методику выполняли на автоматическом анализаторе *KONE-60* (Финляндия). Диагностически значимыми уровнями МВ-КФК для ИМ считали значения 25 Ед/л и более. Оценку уровня МВ-КФК проводили при поступлении, а также в динамике, минимум двукратно, с интервалом в 6-24 часов.

### 2.3.2.8. Количественное определение уровня сердечного тропонина I

Забор венозной крови для определения содержания сердечного тропонина I методом обычной чувствительности выполняли при поступлении в стационар, а также спустя 3-6 ч. Полученные образцы центрифугировали и производили отделение сыворотки. Для определения количественного содержания сТн I твердофазным двухстадийным хемилюминесцентным иммунометрическим методом использовали 100 мкл сыворотки. Измерение проводили на анализаторе *Immulite 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия)* с использованием тест-системы *Immulite 2000 Troponin I*. Аналитическая чувствительность метода – 0,2 нг/мл, рабочий диапазон измерений 0,2-180 нг/мл. Референсные значения лаборатории, совпадавшие с 99-м перцентилем, соответствовали концентрации сТн I 0,5 нг/мл.

### 2.3.2.9. Качественное определение содержания сердечного тропонина I

Содержание сТн I в цельной венозной крови у пациентов когорты 2 оценивали с помощью качественного экспресс-теста «*Troponin I WB-Check-1*» (*VEDALAB, Франция*) с аналитической чувствительностью к сТн I 1 нг/мл. В тесте используется комбинация конъюгата мышинных моноклональных антител к сТн I с красителем и иммобилизованных в тестовой зоне кассеты поликлональных мышинных антител к сТн I. При прохождении тестируемой пробы через слой адсорбента меченый конъюгат антител с красителем связывается с тропонином пробы, образуя комплекс антиген-антитело. Этот комплекс связывается с

поликлональными антителами к тропонину в тестовой зоне кассеты, образуя пурпурно-розовую полосу, если концентрация тропонина в пробе превышает 1 нг/мл. Если концентрация тропонина ниже, чем 1 нг/мл, окрашенная полоса не образуется. Вне зависимости от результатов теста несвязанный конъюгат, продолжая продвигаться по слою адсорбента, достигает контрольной зоны, где осаждается с образованием контрольной полосы, подтверждающей качество применяемых в тесте реагентов. Результат теста определяли визуально через 20 минут.

#### ***Интерпретация результатов качественного теста на тропонин I***

Положительный: появляются две цветные чётко различимые полосы – одна в контрольной зоне, вторая – в тестовой зоне.

Отрицательный: появляется только одна цветная полоса в контрольной зоне.

Неопределённый: если в контрольной зоне не появилось чёткой цветной полосы, тест считается не прошедшим контроль качества. В этом случае рекомендуется повторить его, взяв новую тестовую кассету.

#### **2.3.2.10. Определение содержания сердечного тропонина I высококчувствительным методом**

Забор венозной крови для количественного определения уровня вчТн I проводили при поступлении в стационар и через 3-6 ч. Для анализа использовали 100 мкл гепаринизированной цельной крови. Процедура проведения анализа основана на методе хемилюминесцентного иммуноферментного анализа с использованием технологии *MAGTRATION*. При данной процедуре моноклональные антитела к вчТн I, связанные со щелочной фосфатазой, и моноклональные антитела к вчТн I на магнитных частицах смешиваются с образцами. ВчТн I образца связывается с антителами к вчТн I, образуя иммунный комплекс с антителами, мечеными ферментом, и антителами на магнитных частицах. После удаления не связавшегося материала, к иммунному комплексу добавляется хемилюминесцентный субстрат. После короткой инкубации под воздействием ферментной реакции в смеси начинается люминесценция,



интенсивность которой зависит от концентрации вчТн I в образце. Расчет результата выполняли по стандартной калибровочной кривой. Измерение проводили на анализаторе *Pathfast* (*Mitsubishi Chemical*, Япония) с использованием набора реагентов *Pathfast cTnI*. Аналитическая чувствительность метода – 0,001 нг/мл, рабочий диапазон измерений 0,001-50 нг/мл. Референсное значение лаборатории, совпадавшее с 99-м перцентилем, соответствовало концентрации 0,02 нг/мл.

#### **2.3.2.11. Определение уровня мозгового натрийуретического пептида и N-концевого фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида**

У больных ТЭЛА определение уровня *BNP* в венозной крови проводили в первые сутки после верификации диагноза количественным методом с помощью экспресс-анализатора «*Triage MeterPro*» (*Biosite inc*, Германия). Референсные значения составляли 0-100 пг/мл.

У пациентов с предполагаемым ОКС забор венозной крови для определения *NT-proBNP* проводили при поступлении в стационар. Полученные образцы центрифугировали и производили отделение плазмы. Для определения количественного содержания *NT-proBNP* твердофазным двухстадийным хемилюминесцентным иммунодметрическим методом использовали 50 мкл обработанной гепарином плазмы. Измерение выполняли на анализаторе *Immulite 2000* (*Siemens Healthcare Diagnostics*, Германия) с помощью тест-системы *Immulite 2000 NT-proBNP*. Аналитическая чувствительность метода – 10 пг/мл, рабочий диапазон измерений 20-35 000 пг/мл. Референсный порог составлял 125 пг/мл у пациентов младше 75 лет и 450 пг/мл для пациентов 75 лет и старше.

#### **2.3.2.12. Определение содержания С-реактивного белка**

Концентрацию СРБ определяли при помощи высокочувствительного иммунотурбидиметрического латекс-теста на аппарате *BM-Hitachi-902* (*Roche Diagnostics*, Германия). Принцип анализа основан на способности сывороточного С-реактивного белка вызывать агглютинацию частиц латекса, покрытых

человеческими антителами к СРБ. Агглютинация прямо пропорциональна концентрации СРБ и измеряется турбидиметрией. За нормальные принимались значения менее 6 мг/л.

### **2.3.2.13. Определение уровня D-димера**

У пациентов с ТЭЛА определение уровня D-димера проводили на коагулометре «*ACL Elite Pro*» (ЗАО «Фирма Гален», РФ). Референсные значения для данного анализатора – 0-232 нг/мл. Положительными, согласно рекомендациям ESC (2014) [176], для пациентов младше 50 лет считали значения более 500 нг/мл; у пациентов 50 лет и старше верхний предел референсного интервала определяли по формуле: возраст x 10 (нг/мл).

## **2.3.3. Инструментальные методы исследования**

### **2.3.3.1. Электрокардиографическое исследование**

Запись электрокардиограммы (ЭКГ) проводили по общепринятой методике в 12 стандартных отведениях с анализом рутинно изучаемых показателей. Снятие ЭКГ выполняли непосредственно при поступлении в стационар, а далее в динамике в зависимости от клинического сценария, но не реже, чем раз в сутки.

### **2.3.3.2. Эхокардиографическое исследование**

ЭхоКГ проводили в первые сутки пребывания больного в стационаре на аппарате «*LOGIQm 400 PRO*» (*GE Medical Systems*, США), секторным датчиком с частотой 3,5 МГц из стандартных позиций (апикальная и парастернальная) в М- и В-режимах. Определяли конечный систолический (КСР) и диастолический размеры (КДР) левого желудочка. Расчёт конечных систолического (КСО) и диастолического (КДО) объемов производили по формуле Тейхольца:  $КСО (КДО) = 7 \times Dd^3 / (2,4 + Dd)$ , где  $Dd$  – соответственно, КДР или КСР. Фракцию выброса (ФВ) левого желудочка рассчитывали по методу *Simpson* как отношение ударного

объема к КДО:  $ФВ = (КДО - КСО) \times 100\% / КДО$ . Также оценивали наличие нарушений локальной сократимости миокарда левого и правого желудочков.

У больных ТЭЛА помимо этого оценивали диаметр правого предсердия (ПП), отношение конечно-диастолических размеров (КДР) ПЖ и ЛЖ, наличие гипокинеза свободной стенки ПЖ, тромбоза правых отделов сердца, парадоксального движения МЖП. За признак дисфункции ПЖ принимали повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) свыше 30 мм рт. ст. в сочетании с увеличением правого желудочка (ПЖ) более 30 мм.

### **2.3.3.3. Ультразвуковое сканирование вен конечностей**

УЗАС вен нижних и верхних конечностей у больных ТЭЛА проводили в первые сутки после верификации диагноза с помощью аппарата «*Sonosite Micromaxx*» (США). Определяли наличие или отсутствие тромботического поражения венозного русла, а при наличии – его уровень.

### **2.3.3.4. Коронароангиография**

Коронароангиографию выполняли по методике *M. Judkiens* (1967) на аппарате «*Bicor-TOP*» (*Siemens*, Германия). Профилактику возможных осложнений осуществляли с помощью мониторинга ЭКГ и АД, оценки клинического состояния больного, внутривенной инфузии нитроглицерина 0,4-0,6 мг/ч для профилактики спазма коронарных артерий (КА), внутриартериального введения 5 тыс. Ед нефракционированного гепарина (НФГ) с целью профилактики тромбоза. Премедикацию проводили назначением 2% раствора промедола за 20-30 мин до начала процедуры.

Введение катетера осуществляли путем чрескожной пункции бедренной артерии (чаще правой) по модифицированной методике Сельдингера или лучевой артерии. Пункцию выполняли в асептических условиях под местной анестезией 0,5% раствором новокаина, односекционной остроконечной иглой размером 18

*inch* под углом 45° к длинной оси сосуда. Использовали интродьюсеры размером 7-8 F.

Для проведения селективной КАГ применяли катетеры Джадкинса: для левой коронарной артерии (ЛКА) JL 3-4,5 6 F, правой (ПКА) – JR 3,5-4,5 6 F, в некоторых случаях – катетеры «Амплац» AR 1-3 6 F, AL 1-4 6 F длиной 1 м. В левую коронарную артерию катетер устанавливали в передней проекции, в правую коронарную артерию – в левой косо́й проекции под углом 40-55°. Съемку ЛКА проводили в 4-5 стандартных проекциях, ПКА – в 3 стандартных проекциях. При недостаточной информативности стандартных проекций оператор проводил дополнительную съемку в оптимальных проекциях.

В качестве контрастного вещества использовали «Ультравист-370» (*Bayer Schering Pharma AG*, Германия) или «Омнипак» 350 мг/мл (*GE Healthcare*, Ирландия). Контрастное вещество через катетер вводили непосредственно в коронарную артерию в объеме 6-10 мл со скоростью 3-4 мл/с вручную или при помощи ангиографического шприца «*Angiomat-600*».

После проведения диагностической процедуры катетеры и интродьюсер удаляли. Гемостаз проводили путем компрессии артерии выше места пункции и наложения асептической, тугой компрессионной повязки не менее чем на 8 ч.

Гемодинамически значимым считали поражение ПКА или ветвей ЛКА со стенозом 70% и более, ствола ЛКА – 50% и более.

### **2.3.3.5. Мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием легочной артерии**

МСКТ выполняли на аппарате «*Aquilion Prime*» (*Toshiba Medical Systems Corp.*, Япония). Толщина среза 0,5 мм, 64 среза. В качестве контрастного вещества использовали «Ультравист-370» (*Bayer Schering Pharma AG*, Германия).

Оценивали наличие и уровень тромботического поражения ЛА. За проксимальное поражение принимали наличие тромботических масс в стволе ЛА, включая область бифуркации, а также главных ветвях легочной артерии. К

дистальным поражениям относили наличие тромботических масс в долевых ветвях и ниже.

#### 2.3.4. Прогностические шкалы

У пациентов с предполагаемым ОКС (когорта 1) оценку риска смерти на госпитальном этапе и в течение последующих 12 месяцев выполняли по шкале *GRACE 2.0*. Расчет производили с помощью электронного онлайн калькулятора на сайте <http://gracescore.org>. За высокий принимали риск смерти в стационаре у больных ОКСпСТ >5%, ОКСбпСТ >3%, в течение 12 месяцев – >11% и >8%, соответственно.

У больных ТЭЛА риск летального исхода и неблагоприятного течения заболевания оценивали с помощью шкал *PESI*, *FAST*, *Bova* и шокового индекса.

При расчете индекса *PESI* для прогнозирования летального исхода в течение 30 суток при поступлении использовали такие показатели как: возраст больного (по 1 баллу за год), мужской пол (10 баллов), наличие онкологического заболевания (30 баллов), хронического заболевания легких (10 баллов), хронической сердечной недостаточности (10 баллов), нарушения сознания (60 баллов), ЧСС  $\geq 110$  в мин (20 баллов), САД <100 мм рт. ст. (30 баллов), насыщение артериальной крови кислородом <90% (20 баллов), ЧД  $\geq 30$  в мин (20 баллов), температура тела <36 °С (20 баллов). К высокому риску относили пациентов с 86 баллами и более.

При оценке риска по шкале *FAST* использовали такие показатели как положительный результат теста на сБСЖК (1,5 балла), ЧСС  $\geq 100$  в минуту (2 балла) и наличие синкопальных состояний (1,5 балла), а по шкале *Bova* – уровень сТн I >0,04 нг/мл, САД  $\leq 100$  мм рт. ст., ЭхоКГ-признаки дисфункции ПЖ, определенные как соотношение размеров ПЖ/ЛЖ >1, СДЛА >30 мм рт. ст. или наличие гипокинеза свободной стенки ПЖ (все – по 2 балла), и ЧСС  $\geq 110$  в мин (1 балл). К высокому риску относили пациентов с  $\geq 3$  баллами по шкале *FAST* или >4 баллов по шкале *Bova*.

Шоковый индекс определяли, как отношение ЧСС к САД. За высокий риск принимали значения индекса >1.

#### 2.4. Статистическая обработка материала

Математическую, статистическую и графическую обработку результатов исследования проводили с использованием стандартных 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 при помощи критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50), а также показателей асимметрии и эксцесса. При нормальном распределении показатели представляли в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), межгрупповые различия оценивали при помощи  $t$ -критерия Стьюдента с учетом теста Ливиня на равенство дисперсий. При несоответствии критериям нормального распределения показатели описывали в виде медианы и межквартильного размаха ( $Me [Q1-Q3]$ ), в этом случае различия между двумя группами анализировали при помощи  $U$  критерия Манна-Уитни, между тремя и более группами – критерия Краскела-Уоллиса. Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение групп по качественным признакам проводили с помощью построения таблиц сопряженности и их анализом с использованием критерия  $\chi^2$  по Пирсону. Для малочисленных признаков применяли критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность (менее 10 хотя бы в одной ячейке таблицы) или двухсторонний точный критерий Фишера (менее 5 хотя бы в одной ячейке), при сравнении более двух признаков – критерий Пирсона. Для сравнения номинальных показателей в зависимых выборках использовали тест  $\chi^2$  по методу МакНемара. При представлении полученных результатов указывали абсолютные частоты, проценты и уровень значимости ( $p$ ). Различия считали достоверными при уровне значимости менее 0,05.

Наличие ассоциаций между признаком и неблагоприятным исходом определяли с вычислением коэффициента корреляции  $r$  по методу Пирсона (в случае количественных показателей, имеющих нормальное распределение) или

Спирмена (для количественных данных с распределением отличным от нормального), между дихотомическими величинами – с построением таблиц сопряженности и расчетом коэффициента  $\phi$ . При значении коэффициента корреляции  $|r|$  или  $|\phi| < 0,3$  – силу корреляции расценивали как слабую;  $0,3 \leq |r|$  или  $|\phi| < 0,7$  – как среднюю и  $|r|$  или  $|\phi| \geq 0,7$  – как сильную.

Для оценки прогноза больные были разделены на группы с благоприятным и неблагоприятным исходом. Для сравнения частот различных вариантов исхода в несвязанных группах вычисляли относительный риск (ОР) в случаях проспективного наблюдения или отношение шансов (ОШ) – при наблюдениях «случай-контроль», с определением 95% доверительного интервала (ДИ).

При построении моделей прогностической значимости признаков в определении течения и исхода заболевания использовали метод бинарной логистической регрессии с графическим отображением в виде *ROC*-кривых с оценкой показателя площади под кривой *AUC* (*Area Under Curve*). Качество модели оценивали, как отличное при показателе *AUC* 0,9-1,0, очень хорошее – при 0,8-0,9, хорошее – при 0,7-0,8, среднее – при 0,6-0,7 и неудовлетворительное – при 0,5-0,6. На основании коэффициентов логистической регрессии была разработана балльная шкала, с помощью *ROC*-анализа выбраны оптимальные пороговые уровни отсечения для различных конечных точек. Статистическая значимость полученных уровней исследована с использованием критерия  $\chi^2$  по Пирсону. Также определяли чувствительность, специфичность и силу корреляционной связи с неблагоприятным исходом.

Для сравнения изучаемых маркеров повреждения миокарда, те из них, которые определяли количественно, преобразовывали в качественные (бинарные). Результаты ниже значимых уровней для диагностики ИМ расценивали как отрицательные, выше диагностических уровней – как положительные. Все результаты определения маркеров повреждения миокарда разделяли на следующие группы:

- истинно положительные (ИП) – положительные результаты определения маркера у больных с верифицированным ИМ;

- истинно отрицательные (ИО) – отрицательные результаты определения маркера у больных без ИМ;
- ложноположительные (ЛП) – положительные результаты определения маркера у больных без ИМ;
- ложноотрицательные (ЛО) – отрицательные результаты определения маркера у больных с верифицированным ИМ.

Для оценки диагностической эффективности исследуемых качественных тестов на содержание сБСЖК и других маркеров повреждения миокарда использовали показатели:

- чувствительность ( $Se$ ) – доля положительных результатов теста у больных ИМ, рассчитывалась по формуле:  $Se = (ИП / (ИП + ЛО)) \times 100\%$ ;
- специфичность ( $Sp$ ) – доля отрицательных результатов теста у больных без ИМ, рассчитывалась по формуле:  $Sp = (ИО / (ИО + ЛП)) \times 100\%$ ;
- диагностическая точность (ДТ) – доля истинно положительных и истинно отрицательных результатов среди всех результатов теста, рассчитывалась по формуле:  $ДТ = ((ИП + ИО) / n) \times 100\%$ , где  $n$  – количество проведенных тестов;
- положительная прогностическая значимость (ППЗ) – вероятность того, что больные с положительным результатом теста действительно имеют ИМ, рассчитывалась по формуле:  $ППЗ = (ИП / (ИП + ЛП)) \times 100\%$ ;
- отрицательная прогностическая значимость (ОПЗ) – вероятность того, что у больных с отрицательным результатом теста действительно нет ИМ, рассчитывалась по формуле:  $ОПЗ = (ИО / (ИО + ЛО)) \times 100\%$ .

При описании диагностических характеристик указывали 95% ДИ, определявшийся по модифицированному методу Вальда.

Сравнение диагностической ценности тестов также осуществляли с помощью *ROC*-анализа и оценкой показателя *AUC* (площади под кривой). Сопоставление показателей *AUC* проводили по методике, предложенной *E.R. DeLong* с соавторами (1988) [113].



Показатели диагностической эффективности оценивали в целом для каждого из маркеров, а также в зависимости от времени, прошедшего от начала клинических проявлений (в интервалах 1-3 ч, от 3 до 6 ч и от 6 до 24 ч), и типа изменений ЭКГ. Для маркеров, которые измеряли серийно, оценку диагностических характеристик проводили по результатам первых значений, определенных при поступлении в стационар.

Для оценки эффективности внедрения в диагностический алгоритм при ОКС качественного определения сБСЖК выполнен клинико-экономический анализ. Анализ осуществляли в соответствии с отраслевым стандартом «Клинико-экономические исследования. Общие положения» ОСТ 91500.14.0001-2002 (Приказ Минздрава России от 27 мая 2002 г. № 163), а также с учетом требований национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р 56044-2014 «Оценка медицинских технологий. Общие положения». Расчет затрат основан на стандарте медицинской помощи больным с острым инфарктом миокарда (приказ Минздравсоцразвития РФ от 6 сентября 2005 года № 548). Экономические потери от госпитализации пациентов без ИМ в моделируемой группе рассчитывали исходя из затрат на выявление 1 случая ИМ с помощью различных тестов (маркеров) и их комбинаций. Затраты на единицу эффективности оценивали по коэффициенту эффективности затрат (cost-effective ratio, CER), который определяли по формуле:  $CER = (DC + IC) / Ef$ , где CER – затраты, приходящиеся на единицу эффективности; DC – прямые затраты; IC – непрямые затраты; Ef – эффективность, за которую при расчетах принимали показатель диагностической точности соответствующего теста (маркера). При расчете затрат принимали во внимание только стоимость соответствующих диагностических тестов, допуская, что остальные прямые и непрямые затраты одинаковы. Для определения эффективности совместного определения маркеров использовали формулу Байеса:  $P(A|B) = (P(B|A) \times P(A)) / (P(B))$ , где P(A) – априорная вероятность гипотезы A; P(A|B) – вероятность гипотезы A при наступлении события B (апостериорная вероятность); P(B|A) – вероятность наступления события B при истинности гипотезы A; P(B) – полная вероятность наступления события B. Для

рассматриваемых случаев  $P(A|B)$  – вероятность наличия ИМ при положительном результате теста;  $P(A)$  – вероятность наличия ИМ при поступлении пациента с предполагаемым диагнозом ОКС;  $P(B|A)$  – вероятность положительного результата теста при наличии ИМ (истинно положительные результаты);  $P(B)$  – вероятность любого положительного результата.

Также рассчитывали экономическую выгоду от выявления дополнительных случаев госпитализации с «ложным» диагнозом пациентов с ОКС и суммарный эффект от снижения числа таких госпитализаций в моделируемой группе при совместном определении сБСЖК и сердечных тропонинов.

## **2.5. Клиническая характеристика больных**

### **2.5.1. Характеристика больных с предполагаемым ОКС**

Основные демографические и анамнестические характеристики больных во всей выборке и отдельно в когортах 1 и 2 представлены в *таблице 2.2*.

Когорты пациентов с предполагаемым ОКС были сопоставимы по большинству демографических и анамнестических характеристик, за исключением частоты предшествующей стенокардии напряжения и гиперхолестеринемии в анамнезе, которые чаще отмечались в когорте 2, а также хронических заболеваний почек и проводившегося ранее хирургического лечения ИБС с большей частотой встречавшиеся в когорте 1.

В общей выборке 34 больных (4,1%) были младше 40 лет, 306 (37%) – в возрасте 40-59 лет, 408 (49,2%) – 60-79 лет и 80 (9,7%) – 80 лет и старше.

При поступлении недостаточная масса тела отмечалась у 3 больных (0,4%), нормальная – у 165 (19,9%), избыточная – у 391 (47,4%). Ожирение 1 степени выявлено у 202 (24,4%) больных, 2 степени – у 57 (6,9%), 3 степени – у 8 (1%).

Время от начала болевого синдрома до поступления в стационар составило во всей выборке – 5,0 ч [2,0-9,0], в когорте 1 – 4,35 ч [2,8-7,0], когорте 2 – 6,0 ч [2,0-9,0] ( $p=0,128$ ).

**Таблица 2.2 – Демографическая и анамнестическая характеристика больных с предполагаемым ОКС ( $n$  (%),  $Me$  [ $Q1-Q3$ ])**

Характеристика	Вся выборка ( $n=828$ )	Когорта 1 ( $n=236$ )	Когорта 2 ( $n=592$ )	$p^*$
Возраст, лет	63 [53-73]	63 [55-73]	62 [53-73]	0,274
Женский пол	296 (35,7%)	80 (33,9%)	216 (36,5%)	0,483
Перенесенный ИМ	228 (27,5%)	71 (30,1%)	157 (26,5%)	0,300
Стенокардия напряжения	368 (44,4%)	75 (31,8%)	293 (49,5%)	<b>&lt;0,001</b>
Артериальная гипертензия	673 (81,3%)	200 (84,7%)	473 (79,9%)	0,107
Предшествующие ЧКВ	80 (9,7%)	37 (15,7%)	42 (7,1%)	<b>&lt;0,001</b>
Перенесенное АКШ	15 (1,8%)	10 (4,2%)	5 (0,8%)	<b>0,003</b>
Хроническая сердечная недостаточность	153 (18,5%)	42 (17,8%)	111 (18,8%)	0,750
Фибрилляция предсердий	127 (15,3%)	45 (19,1%)	83 (14,0%)	0,070
Курение	311 (37,6%)	82 (34,7%)	229 (38,7%)	0,291
Ожирение	267 (32,2%)	86 (36,4%)	181 (30,6%)	0,104
Сахарный диабет 2 типа	162 (19,6%)	44 (18,6%)	118 (19,9%)	0,674
Атеросклероз периферических артерий	33 (4%)	8 (3,4%)	25 (4,2%)	0,722
Гиперхолестеринемия	269 (32,5%)	56 (23,7%)	213 (36%)	<b>&lt;0,001</b>
Перенесенный инсульт/ТИА	80 (9,7%)	28 (11,9%)	52 (8,8%)	0,176
Хронические бронхолегочные заболевания	90 (10,9%)	21 (8,9%)	69 (11,7%)	0,250
Хронические заболевания ЖКТ	183 (22,1%)	44 (18,6%)	139 (23,5%)	0,131
Заболевания почек и мочевыводящих путей	72 (8,7%)	34 (14,4%)	38 (6,4%)	<b>&lt;0,001</b>
Заболевания опорно-двигательного аппарата	85 (10,3%)	25 (10,6%)	60 (10,1%)	0,845
Заболевания щитовидной железы	44 (5,3%)	12 (5,1%)	32 (5,4%)	0,853
Онкологические заболевания	24 (2,9%)	10 (4,2%)	14 (2,3%)	0,148
Анемия	46 (5,6%)	16 (6,8%)	30 (5,1%)	0,332

\* – уровень значимости различий между пациентами когорты 1 и когорты 2.

ЧСС при поступлении составляла 75 [65-88] ударов в минуту, в том числе у 96 больных (11,6%) отмечалась брадикардия (<60 в мин), у 186 (22,5%) – тахикардия ( $\geq 90$  в мин). САД соответствовало 135 [120-150] мм рт. ст., ДАД – 80 [70-90] мм рт. ст. Артериальная гипотензия (САД <90 мм рт. ст.) выявлена у 13 пациентов (1,6%), АГ (АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст.) – у 373 (45%).

Признаки острой сердечной недостаточности (ОСН) при поступлении наблюдались у 171 (20,7%) больного, из них в 103 случаях (12,4% от всей выборки) они соответствовали II ФК, в 20 (2,4%) – III ФК, 48 (5,8%) – IV ФК.

### **2.5.2. Распределение больных с предполагаемым ОКС на группы и характеристика групп**

Проведен анализ клинических характеристик объединенной выборки больных обеих когорт в зависимости от формы предполагаемого ОКС – с подъемом или без подъема сегмента *ST* ЭКГ и времени, прошедшего от начала болевого синдрома (1-3 ч, свыше 3 до 6 ч, больше 6 до 24 ч).

Группа больных с предполагаемым ОКСп*ST*, помимо непосредственно случаев элевации сегмента *ST*, включала пациентов с наличием полной блокады ЛНПГ, желудочковым ЭКС и впервые выявленным зубцом *Q* без изменений сегмента *ST*. К группе больных с предполагаемым ОКСбп*ST* относили всех остальных пациентов, в том числе с транзиторной элевацией сегмента *ST*.

Основные демографические и анамнестические характеристики групп больных с предполагаемым ОКСп*ST* и ОКСбп*ST* представлены в *таблице 2.3*.

В группе пациентов с предполагаемым ОКСбп*ST* в анамнезе чаще отмечалось наличие ИБС (стенокардии напряжения и перенесенного ИМ), предшествующих ЧКВ, АГ, СД 2 типа, фибрилляции предсердий, заболеваний почек, опорно-двигательного аппарата и анемии по сравнению с группой больных с предполагаемым ОКСп*ST*.

У 279 больных (33,7%) длительность клинических проявлений составляла от 1 до 3 ч, у 272 (32,9%) – >3, но  $\leq 6$  ч и у 277 (33,4%) – от 6 до 24 ч.

**Таблица 2.3 – Демографические и анамнестические характеристики больных с предполагаемым ОКСпST и ОКСбпST (*n* (%), *Me* [Q1-Q3])**

Характеристика	ОКС с подъемом сегмента ST ( <i>n</i> =550)	ОКС без подъема сегмента ST ( <i>n</i> =278)	<i>p</i> *
Возраст, лет	63 [53-73]	63 [54-73]	0,253
Женский пол	189 (34,4%)	107 (38,5%)	0,243
Перенесенный ИМ	138 (25,1%)	90 (32,4%)	<b>0,027</b>
Стенокардия напряжения	231 (42%)	137 (49,3%)	<b>0,047</b>
Артериальная гипертензия	432 (78,5%)	241 (86,7%)	<b>0,005</b>
Предшествующие ЧКВ	39 (7,1%)	40 (14,4%)	<b>&lt;0,001</b>
Перенесенное АКШ	7 (1,3%)	8 (2,9%)	0,175
Фибрилляция предсердий	74 (13,5%)	54 (19,4%)	<b>0,025</b>
Курение	218 (39,6%)	93 (33,5%)	0,083
Ожирение	173 (31,5%)	84 (30,2%)	0,716
Сахарный диабет 2 типа	94 (17,1%)	68 (24,5%)	<b>0,012</b>
Атеросклероз периферических артерий	21 (3,8%)	12 (4,3%)	0,730
Гиперхолестеринемия	200 (36,4%)	69 (24,8%)	<b>&lt;0,001</b>
Перенесенный инсульт или ТИА	51 (9,3%)	29 (10,4%)	0,594
Бронхолегочные заболевания	61 (11,1%)	29 (10,4%)	0,774
Заболевания желудочно-кишечного тракта	69 (12,5%)	45 (16,2%)	0,151
Заболевания почек и мочевыводящих путей	37 (6,7%)	35 (12,6%)	<b>0,005</b>
Заболевания опорно-двигательного аппарата	21 (3,8%)	34 (12,2%)	<b>&lt;0,001</b>
Заболевания щитовидной железы	14 (2,5%)	14 (5%)	0,062
Онкологические заболевания	8 (1,5%)	9 (3,2%)	0,148
Анемия	24 (4,4%)	22 (7,9%)	<b>0,036</b>
Время от начала болевого синдрома до поступления, ч	5,2 [2-9]	4,75 [2-9]	0,597

\* – уровень значимости различий между пациентами когорты 1 и когорты 2.

Характеристики групп больных с предполагаемым ОКС в зависимости от времени, прошедшего от начала болевого синдрома, представлены в *таблице 2.4*.

**Таблица 2.4 – Демографические и анамнестические характеристики больных с предполагаемым ОКС в зависимости от времени, прошедшего от начала болевого синдрома ( $n$  (%),  $Me$  [ $Q1$ - $Q3$ ])**

Характеристика	1-3 ч ( $n=279$ )	3-6 ч ( $n=272$ )	6-24 ч ( $n=277$ )	$p$
Возраст, лет	61 [53-72]	64 [53,3-73,8]	63 [53-74]	0,216
Женский пол	91 (32,6%)	96 (35,3%)	109 (39,4%)	0,250
Перенесенный ИМ	75 (26,9%)	73 (26,8%)	80 (28,9%)	0,829
Стенокардия напряжения	123 (44,1%)	125 (46%)	120 (43,3%)	0,816
Артериальная гипертензия	230 (82,4%)	217 (79,8%)	226 (81,6%)	0,717
Предшествующие ЧКВ	27 (9,7%)	28 (10,3%)	24 (8,7%)	0,806
Перенесенное АКШ	7 (2,5%)	5 (1,8%)	3 (1,1%)	0,452
Фибрилляция предсердий	41 (14,7%)	38 (14%)	49 (17,7%)	0,441
Курение	115 (41,2%)	98 (36%)	98 (35,4%)	0,298
Ожирение	94 (33,7%)	81 (29,8%)	82 (29,6%)	0,501
Сахарный диабет 2 типа	59 (21,1%)	50 (18,4%)	53 (19,1%)	0,699
Гиперхолестеринемия	87 (31,2%)	94 (34,6%)	88 (31,8%)	0,666
Атеросклероз периферических артерий	15 (5,4%)	11 (4%)	7 (2,5%)	0,229
Перенесенный инсульт/ТИА	22 (7,9%)	22 (8,1%)	36 (13%)	0,071
Хронические бронхолегочные заболевания	31 (11,1%)	29 (10,7%)	30 (10,8%)	0,986
Хронические заболевания ЖКТ	39 (14%)	42 (15,4%)	33 (11,9%)	0,484
Заболевания почек и мочевыводящих путей	27 (9,8%)	22 (8,1%)	23 (8,3%)	0,772
Заболевания опорно-двигательного аппарата	20 (7,2%)	17 (6,3%)	18 (6,5%)	0,905
Заболевания щитовидной железы	8 (2,9%)	9 (3,3%)	11 (4%)	0,770
Онкологические заболевания	7 (2,5%)	6 (2,2%)	4 (1,4%)	0,661
Анемия	13 (4,7%)	17 (6,3%)	16 (5,8%)	0,704

Данные *таблицы 2.4.* показывают, что группы больных с предполагаемым ОКС в изученные интервалы времени, прошедшего от начала болевого синдрома, не различались по основным демографическим и анамнестическим характеристикам.

### **2.5.3. Характеристика пациентов с тромбоэмболией легочной артерии**

В анализ включены данные 150 больных ТЭЛА высокого и промежуточного риска, из них 56 (37,3%) мужчин и 94 (62,7%) женщины. Медиана возраста пациентов составила 67 [53-77] лет, при этом 12 пациентов (8%) были младше 40 лет, 38 (25,3%) – в возрасте 40-59 лет, 71 (47,3%) – 60-79 лет и 29 (19,3%) – 80 лет и старше. У 63 больных (34%) заболевание развилось в течение предшествующих 24 ч, у остальных 87 пациентов (66%) время от начала проявлений до верификации диагноза ТЭЛА составило более 24 ч. В 131 случае (87,3%) эпизод ТЭЛА произошел вне стационара, в 19 (12,7%) – во время госпитализации по другому поводу.

Артериальной гипертензией страдали 120 больных (80%), ожирением - 75 (50,0%), в том числе 1 степени – 35 пациентов (23,3%), 2-й – 24 (16%), 3-й – 16 (10,7%). Курильщиками являлись 27 больных (18,0%). Стенокардия напряжения имела у 21 пациента (14%), ИМ перенесли – 22 (14,7%), ОНМК – 25 (16,7%). У 56 больных (37,3%) в анамнезе отмечались признаки ХСН, 34 (22,7%) страдали сахарным диабетом 2 типа, 40 (26,7%) – хроническими заболеваниями легких, 13 (8,7%) – язвенной болезнью желудка или 12-перстной кишки. Фибрилляцию предсердий ранее выявляли у 34 (22,7%) пациентов, варикозное расширение вен нижних конечностей – у 38 (25,3%). Индексная ТЭЛА являлась первым эпизодом ВТЭ в 117 случаях (78,0%), у 33 больных (22,0%) ТГВ и/или ТЭЛА выявляли ранее. 16 больных (10,7%) в анамнезе имели онкологические заболевания, из них у 13 (8,7%) процесс был активным на момент развития ТЭЛА. У 2 пациентов (1,3%) онкопатология выявлена в ходе индексной госпитализации.

Лишь у 5 пациентов (3,3%) отсутствовали предрасполагающие факторы развития ВТЭ (неспровоцированная ТЭЛА), у 12 больных (8,0%) имелся один такой фактор, у 27 (18,0%) – 2, у остальных 106 (70,7%) – 3 и более. При этом в 3

случаях (2%) предрасполагающие факторы относились к обратимым (временным), в 113 (75,3%) – к необратимым (постоянным), а в 29 (19,3%) – отмечалось сочетание временных и постоянных факторов. Наиболее часто встречающимися обратимыми предрасполагающими факторами являлись переломы нижних конечностей – у 11 больных (7,3%), перенесенные оперативные вмешательства – у 10 (6,7%) и инфекции – у 6 (4%). Также выявлены такие временные факторы, как прием оральных контрацептивов – в 3 случаях (2%) и иммобилизация, связанная с длительным путешествием – в 2 (1,3%). Из постоянных предрасполагающих факторов встречались: АГ – в 120 случаях (80%), ожирение – в 74 (49,3%), ХСН – в 55 (36,7%), СД 2 типа – в 34 (22,7%), ВТЭ в анамнезе – в 29 (19,3%), пожилой возраст ( $\geq 80$  лет) – в 29 (19,3%), длительная иммобилизация вследствие хронической соматической патологии – в 24 (16%), онкологические заболевания – в 18 (12%) и аутоиммунные заболевания – в 3 случаях (2%).

При поступлении в отделение реанимации ЧД составила 20 [17-24] в минуту, насыщение артериальной крови кислородом ( $SpO_2$ ) – 93% [88-97], ЧСС – 99,5 [83,5-110] удара в минуту, уровень САД – 120 [100-131,3] мм рт. ст., ИМТ – 29,9 [25,6-35,3] кг/м<sup>2</sup>. Умеренное тахипноэ (21-29 в мин) отмечалось у 59 пациентов (39,3%), выраженное ( $\geq 30$  в мин) – у 13 (8,7%). Снижение  $SpO_2 < 90\%$  выявлено в 39 случаях (26,0%). У 52 больных (34,7%) зафиксирована тахикардия в пределах 90-109 уд. в мин, у 47 (31,3%) – 110 уд. в мин и более. Уровень САД менее 100 мм рт. ст. отмечали в 29 случаях (19,3%), менее 90 мм рт. ст. – в 21 (14,0%). Синкопальные или предсинкопальные состояния до поступления в стационар выявлены у 31 больного (20,7%), спутанное сознание или его отсутствие на момент госпитализации – у 23 (15,3%).

Диагноз ТЭЛА подтвержден данными МСКТ с контрастированием ЛА у 137 пациентов (91,3%), в 12 случаях (8,0%) для верификации диагноза использовали ЭхоКГ, в 1 (0,7%) – сцинтиграфию легких. У 5 умерших больных (3,3%), которым не выполняли МСКТ, диагноз ТЭЛА был верифицирован на секции.



По данным МСКТ в 39 случаях (26% от всей выборки больных ТЭЛА) тромботические массы выявлены в стволе ЛА или в области его бифуркации, в 40 (26,7%) – в главных левой или правой ЛА, в 39 (26%) – в долевыми ветвях и в 19 (12,7%) – на уровне сегментарных или субсегментарных ветвей ЛА.

При УЗАС вен конечностей, выполненного 148 больным (98,7%), признаки тромбоза отмечены в 97 случаях (65,5% от числа обследованных).

По данным ЭхоКГ, проведенного 147 больным (98,0%), признаки дисфункции ПЖ, определенные как повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) свыше 30 мм рт. ст. в сочетании с увеличением размера ПЖ более 30 мм, выявлены у 128 пациентов (87,1% от числа обследованных). Также отмечали такие признаки нарушения функции ПЖ, как гипокинез его свободной стенки – в 41 случае (27,9%), парадоксальное движение МЖП – в 58 (39,5%), соотношение размеров ПЖ к ЛЖ  $>1$  – в 30 (20,0%). Тромбоз правых камер сердца выявлен у 12 больных (8,2%). ФВ ЛЖ составила 64% [55,3-68], СДЛА – 58 [45-67,3] мм рт. ст., размер ПП – 4,7 [4,3-5,1] см, ПЖ – 4,0 [3,6-4,3] см, КДР ЛЖ – 4,6 [4,2-4,9] см.

#### **2.5.4. Распределение пациентов с ТЭЛА на группы**

В зависимости от гемодинамического статуса и риска летального исхода больных ТЭЛА распределяли на группы высокого (26 (17,3%) пациентов), промежуточного высокого (82 (54,7%) пациента) и промежуточного низкого риска (42 (38,0%) пациента). Демографические и анамнестические характеристики больных ТЭЛА в зависимости от риска развития летального исхода приведены в *таблице 2.5*. Больные ТЭЛА высокого риска летального исхода были старше, чаще имели в анамнезе сахарный диабет 2 типа и диагноз им устанавливали в более ранние сроки, чем пациентам промежуточного риска.

В зависимости от наличия осложнений заболевания в краткосрочном (30 суток от момента диагностики ТЭЛА) или отдаленном (в последующие 11 месяцев наблюдения) периодах пациенты были разделены на группы осложненного (неблагоприятного) и неосложненного (благоприятного) течения.

Группу осложненного течения в первые 30 суток составили 53 пациента (35,3%), неосложненного – 97 (64,7%), в отдаленном периоде – 21 (19,3%) и 88 (80,7%).

**Таблица 2.5 – Демографические и анамнестические характеристики больных ТЭЛА в зависимости от риска летального исхода (*n* (%), *Me* [*Q1-Q3*])**

Характеристика	Пациенты высокого риска ( <i>n</i> =26)	Пациенты промежуточного высокого риска ( <i>n</i> =82)	Пациенты промежуточного низкого риска ( <i>n</i> =42)	<i>p</i>
Возраст, лет	75 [58-82]	69,5 [55,8-77,0]	61,5 [41-71]	<b>0,006</b>
Женский пол	16 (61,5%)	52 (63,4%)	26 (61,9%)	0,978
Срок от начала симптомов до диагностики ТЭЛА, дни	1 [1-2]	2 [1-6,3]	3 [1-7]	<b>0,017</b>
Количество факторов риска ВТЭ	3 [3-5]	3 [2-5]	3 [2-4]	0,228
Стенокардия напряжения	3 (11,5%)	14 (17,1%)	4 (9,5%)	0,479
Перенесенный ИМ	6 (23,1%)	12 (14,6%)	4 (9,5%)	0,308
ХСН	13 (50,0%)	29 (35,4%)	13 (31,0%)	0,267
Перенесенный инсульт/ТИА	3 (11,5%)	16 (19,5%)	6 (14,3%)	0,565
Артериальная гипертензия	23 (88,5%)	68 (82,9%)	29 (69,0%)	0,093
Ожирение	10 (38,5%)	43 (52,4%)	21 (50,0%)	0,460
Фибрилляция предсердий	8 (30,8%)	20 (24,4%)	6 (14,3%)	0,247
Сахарный диабет 2 типа	10 (38,5%)	19 (23,2%)	5 (11,9%)	<b>0,039</b>
Курение	2 (7,7%)	12 (14,6%)	12 (28,6%)	0,055
Предшествующие эпизоды ВТЭ	5 (19,2%)	15 (18,3%)	9 (21,4%)	0,916
Варикозная болезнь вен н/к	3 (11,5%)	23 (28,0%)	12 (28,6%)	0,205
Хронические обструктивные заболевания легких	6 (23,1%)	25 (30,5%)	9 (21,4%)	0,503
Язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки	3 (11,5%)	7 (8,5%)	3 (7,1%)	0,820
Онкологические заболевания	4 (15,4%)	9 (11,0%)	4 (9,5%)	0,751

## 2.6. Методы верификации диагноза у больных с предполагаемым ОКС

Методы, использовавшиеся для верификации диагноза у пациентов с предполагаемым ОКС, указаны в *таблице 2.6*.

**Таблица 2.6 – Лабораторно-инструментальные методы, применявшиеся для верификации диагноза у больных с предполагаемым ОКС, *n* (%)**

Метод диагностики	Вся выборка ( <i>n</i> =828)	Когорта 1 ( <i>n</i> =236)	Когорта 2 ( <i>n</i> =592)	<i>p</i> *
<b>Маркеры повреждения миокарда:</b>				
сТн I количественный	653 (78,9%)	236 (100%)	417 (70,4%)	<0,001
сТн I качественный	496 (59,9%)	0	496 (83,8%)	<0,001
вчТн I количественный	204 (24,6%)	204 (86,4%)	0	<0,001
МВ-КФК	780 (94,2%)	227 (96,2%)	553 (93,4%)	0,140
Электрокардиография	828 (100%)	236 (100%)	592 (100%)	1,0
ЭхоКГ	749 (90,5%)	222 (94,1%)	527 (89%)	<b>0,026</b>
<b>Визуализация коронарного русла:</b>				
Коронароангиография	447 (54%)	155 (65,7%)	292 (49,3%)	<0,001
МСКТ коронарных артерий	4 (0,5%)	4 (1,7%)	0	<b>0,006</b>
Аутопсия	51 (6,2%)	16 (6,8%)	35 (5,9%)	0,640

\* – уровень значимости различий между пациентами когорты 1 и когорты 2.

Основные изменения ЭКГ и их локализация, выявленные у обследованных больных при поступлении, представлены в *таблице 2.7*.

В когорте 1 была бóльшая доля больных без подъема сегмента *ST*. Из 490 случаев элевации сегмента *ST*, четыре являлись транзиторными. Среди 32 пациентов с нарушениями внутрижелудочковой проводимости у 23 (71,9%) регистрировали блокаду ЛНПГ (из них 12 случаев расценены как остро развившаяся блокада, у 11 больных она регистрировалась ранее), у 8 (25,0%) – артериальный желудочковый ритм, в 1 случае (3,1%) деформация желудочкового комплекса была обусловлена синдромом Вольфа-Паркинсона-

Уайта. У пациентов с неспецифичными изменениями ЭКГ – в 24 случаях выявляли инверсию зубца T, в 1 – высокий «коронарный» зубец T.

**Таблица 2.7. – Изменения на ЭКГ и их локализация у больных с предполагаемым ОКС, n (%)**

ЭКГ изменения	Во всей выборке (n=828)	Когорта 1 (n=236)	Когорта 2 (n=592)	p*
Элевация сегмента ST	490 (59,2%)	107 (45,3%)	383 (64,7%)	<b>&lt;0,001</b>
Полная блокада ЛНПГ, либо ритм желудочкового ЭКС	32 (3,9%)	12 (5,1%)	20 (3,4%)	0,251
Депрессия сегмента ST	158 (19,1%)	57 (24,2%)	101 (17,1%)	<b>0,020</b>
Впервые выявленный зубец Q без изменений сегмента ST	31 (3,7%)	4 (1,7%)	27 (4,5%)	0,066
Неспецифичные изменения или их отсутствие	117 (14,1%)	56 (23,7%)	61 (10,3%)	<b>&lt;0,001</b>
Локализация ЭКГ изменений:				
– передняя стенка ЛЖ	347 (41,9%)	89 (37,7%)	258 (43,6%)	0,123
– нижняя стенка ЛЖ	250 (30,2%)	57 (24,2%)	193 (32,6%)	<b>0,017</b>
– задняя стенка ЛЖ	75 (9,1%)	11 (4,7%)	64 (10,8%)	<b>0,006</b>
– боковая стенка ЛЖ	296 (35,7%)	62 (26,3%)	234 (39,5%)	<b>&lt;0,001</b>
– правый желудочек	13 (1,6%)	8 (3,4%)	5 (0,8%)	<b>0,013</b>
– циркулярная	7 (0,8%)	3 (1,3%)	4 (0,7%)	0,413

\* – уровень значимости различий между пациентами когорты 1 и когорты 2.

Изолированные изменения в передней стенке ЛЖ отмечали в 167 (20,2%) случаях, в нижней – в 201 (24,3%), задней – в 11 (1,3%), боковой – в 44 (5,3%). В 256 (30,9%) случаях имевшиеся изменения соответствовали вовлечению в процесс нескольких стенок ЛЖ и/или ПЖ.

Помимо указанных в *таблице 2.7.* изменений, на ЭКГ при поступлении регистрировали: фибрилляцию предсердий – в 65 (7,9%) случаях, желудочковую экстрасистолию – в 48 (5,8%), наджелудочковую экстрасистолию – в 17 (2,1%), атриовентрикулярную (АВ) блокаду 2-3 степени – в 23 (2,8%), признаки синдрома ранней реполяризации желудочков – в 5 (0,6%), ритм из АВ-соединения и

трепетание предсердий – по 2 (0,2%) случая, синоатриальную блокаду 2 степени, наджелудочковую тахикардию и синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта – по 1 (0,1%) случаю.

ЭхоКГ в ходе госпитализации выполнено 749 (90,5%) пациентам. Нарушения локальной сократимости ЛЖ в виде зон гипо- или акинезии выявлены у 604 больных (80,6% от числа обследованных). Участки дискинезии, характерные для аневризмы ЛЖ, наблюдали у 140 пациентов (18,7%). ФВ ЛЖ составила 50% [44-59,5]. Умеренное снижение ФВ ЛЖ (40-49%) отмечали у 252 (33,6%) больных, выраженное (менее 40%) – у 100 (13,4%).

В течение первичной госпитализации 447 (54,0%) пациентам проведена КАГ. В 8 (1,0%) случаях данные о состоянии коронарного русла получены из анамнеза на основании результатов КАГ, выполненной в предшествующие несколько месяцев перед настоящей госпитализацией, еще 4 (0,5%) больным проводили МСКТ коронарных артерий с контрастированием. У 1 (0,1%) пациента попытка проведения КАГ была неудачной из-за извитости и тяжелого атеросклероза бедренных артерий. Поражение трех и более ветвей коронарных артерий отмечено в 129 случаях (28,1%), двух коронарных сосудов – в 132 (28,8%), одного – в 154 (33,6%). В 44 случаях (9,6%) гемодинамически значимого поражения КА не выявлено.

По данным КАГ окклюзия одной или нескольких КА выявлена у 222 (49,8%) больных (в 194 (43,5%) случаях она расценена как острая, в 28 (6,3%) – как хроническая), субокклюзия – у 87 пациентов (19,5%), пристеночный неокклюзирующий тромбоз – у 21 (4,7%). Наиболее часто поражения отмечали в бассейне ПМЖВ – в 288 (62,9% от числа обследованных) случаях и ПКА – в 245 (53,5%). Гемодинамически значимые поражения ОВ выявлены у 174 пациентов (37,8%), промежуточной артерии – у 8 (1,7%), ствола ЛКА – у 25 (5,2%). У пациентов без значимого атеросклеротического поражения коронарного русла в 24 (54,6%) случаях КА были интактны, у 8 (18,2%) больных наблюдалось необструктивное поражение КА, у 7 (15,9%) – выраженный вазоспазм, в 3 (6,8%)

случаях выявлено замедление коронарного кровотока без стенотического поражения, в 2 (4,5%) – мышечные мостики.

### **2.7. Результаты верификации диагноза у больных с предполагаемым ОКС**

По результатам обследования диагноз «инфаркт миокарда» был установлен 569 (68,7%) больным (в том числе 137 – когорты 1 (58% пациентов от общего числа в когорте) и 432 (73%) – когорты 2). Диагноз «нестабильная стенокардия» верифицирован у 183 (22,1%) пациентов (76 (32,2%) – в когорте 1 и 107 (18,1%) – в когорте 2). У 11 (4,7%) пациентов из когорты 1 и 28 (4,7%) когорты 2 в качестве окончательного диагноза определены другие заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе в 16 случаях установлен диагноз «гипертонический криз», в 15 – «стенокардия напряжения», в 3 – декомпенсация ХСН, в 2 – расслоение аорты и по 1 случаю пришлось на миокардит, постинфарктный кардиосклероз и ФП. В 37 (4,5%) случаях (у 12 (5,1%) больных в когорте 1 и у 25 (4,2%) – в когорте 2) причиной болевого синдрома в грудной клетке являлась внесердечная патология: в 19 – дорсопатия с корешковым синдромом, в 12 – патология пищевода и/или желудка, в 3 – пневмония, по 1 – опухоль средостения, ХОБЛ и соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы.

### **2.8. Проведенное лечение больных с предполагаемым ОКС**

Лечение пациентов осуществляли в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи в РФ, а также согласно действовавшим на тот момент российским и европейским рекомендациям по ведению больных ОКС с подъемом и без подъема сегмента *ST* [235, 253].

Реперфузионная терапия проведена 471 (56,9%) больному. Доля пациентов, прошедших реперфузионную терапию в обеих когортах практически не отличалась (55,9% и 58,9%, соответственно,  $p > 0,05$ ), однако, у пациентов первой когорты по сравнению со второй в качестве метода реперфузии чаще выполняли ЧКВ и значительно реже – тромболитическую терапию (табл. 2.8).

**Таблица 2.8 – Проведенная реперфузионная терапия у больных с предполагаемым ОКС, n (%)**

Вид реперфузионной терапии	Во всей выборке (n=828)	Когорта 1 (n=236)	Когорта 2 (n=592)	p
Системный тромболизис	159 (19,2%)	25 (10,6%)	134 (22,6%)	<b>&lt;0,001</b>
Чрескожные коронарные вмешательства:				
Первичные ЧКВ	247 (29,8%)	86 (36,4%)	161 (27,2%)	<b>0,009</b>
Отсроченные ЧКВ	80 (9,7%)	30 (12,7%)	50 (8,4%)	0,061
Все ЧКВ**	322 (38,9%)	114 (48,3%)	208 (35,1%)	<b>&lt;0,001</b>
Аортокоронарное шунтирование	37 (4,5%)	10 (4,2%)	27 (4,6%)	0,839

\* – уровень значимости различий между пациентами когорты 1 и когорты 2. \*\* – двум пациентам когорты 1 и трем – когорты 2 отсроченные ЧКВ проводили после первичных вмешательств.

Из 159 больных, которым в качестве метода реперфузии был выбран системный тромболизис, 40 (25,2%) в ходе дальнейшей госпитализации проведены спасительные или отсроченные ЧКВ, еще трем (1,9%) выполнено АКШ. В качестве тромболитического агента у 16 больных применяли стрептокиназу (Белмедпрепараты, Беларусь), у 109 – альтеплазу (Актилизе, *Boehringer Ingelheim*, Германия), у 28 – рекомбинантную проурокиназу (Пуролаза, Экспериментальное производство медико-биологических препаратов ФГБУ "РКНПК" Минздрава РФ), у 6 – тенектеплазу (Метализе, *Boehringer Ingelheim*, Германия). Тромболитическая терапия была расценена как эффективная (по снижению суммарной элевации сегмента *ST* на 70% и более от исходной величины при ИМ нижней локализации, на 50% и более – при передней локализации) у 97 больных (61%), как неэффективная – у 62 (39%).

Из 247 случаев первичных ЧКВ – в 36 (14,6%) выполнена транслюминальная ангиопластика (ТЛАП), в 203 (82,2%) – ТЛАП со стентированием коронарных артерий, в 7 (2,8%) – прямое стентирование КА и в 1

случае (0,4%) – процедура была прекращена из-за безуспешности механической реканализации. При проведении стентирования коронарных артерий в ходе стационарного лечения 84 (31,2%) больным установлены стенты с лекарственным покрытием, 171 (63,2%) – голометаллические стенты, в 15 случаях (5,6%) имплантированы стенты обоих типов. 230 (85,1%) пациентам имплантировано по одному стенту, 40 (14,9%) – два стента и более. Осложнения ЧКВ отмечены в 44 случаях (13,7% от числа процедур), в том числе диссекция КА – в 14 (4,3%), тромбоз стента – в 8 (2,5%), тяжелые кровотечения – в 8 (2,5%), контрастиндуцированная нефропатия – в 4 (1,2%), дистальная эмболия – в 3 (0,9%), экстравазация, феномен *no-reflow*, ИМ, связанные с процедурой, безуспешная механическая реканализация, жизнеугрожающие нарушения ритма, компрессия боковых ветвей – по 2 (0,6%), летальный исход – в 1 (0,3%). Кровоток *TIMI* 3 восстановлен в 308 случаях (94,8%), *TIMI* 2 и 1 – по 3 (1,8%), в 11 случаях (3,4%) восстановить проходимость коронарных артерий не удалось.

Медикаментозная терапия у больных с предполагаемым ОКС во всей выборке, а также отдельно в когортах 1 и 2 представлена в *таблице 2.9*.

**Таблица 2.9 – Проведенная медикаментозная терапия у больных с предполагаемым ОКС, *n* (%)**

Группа препаратов	Вся выборка ( <i>n</i> =828)	Когорта 1 ( <i>n</i> =236)	Когорта 2 ( <i>n</i> =592)	<i>p</i> *
<b>Антиагреганты:</b>				
Ацетилсалициловая кислота	816 (98,6%)	228 (96,6%)	588 (99,3%)	<b>0,006</b>
Ингибиторы $P_2Y_{12}$ рецепторов	626 (75,6%)	223 (94,5%)	403 (68,1%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Антикоагулянты:</b>				
Нефракционированный гепарин	424 (51,5%)	94 (40,6%)	330 (55,7%)	<b>&lt;0,001</b>
Низкомолекулярные гепарины	300 (36,5%)	63 (27,2%)	237 (40%)	<b>&lt;0,001</b>
Фондапаринукс	65 (7,9%)	45 (19,7%)	20 (3,4%)	<b>&lt;0,001</b>
Оральные антикоагулянты	н.д.	39 (16,5%)	н.д.	–
Бета-адреноблокаторы	777 (93,8%)	215 (91,1%)	562 (94,9%)	<b>0,039</b>
Ингибиторы АПФ	685 (82,7%)	178 (75,4%)	507 (85,7%)	<b>&lt;0,001</b>
Блокаторы ангиотензиновых	52 (6,3%)	44 (18,6%)	8 (1,4%)	<b>&lt;0,001</b>



рецепторов				
Петлевые диуретики	183 (22,1%)	67 (28,4%)	116 (19,6%)	<b>0,006</b>
Антагонисты минерал-кортикоидных рецепторов	172 (20,8%)	68 (28,8%)	104 (17,5%)	<b>&lt;0,001</b>
Статины	769 (92,9%)	224 (94,9%)	545 (92%)	0,150
Антиаритмические средства	78 (9,4%)	22 (9,3%)	56 (9,5%)	0,952

\* – уровень значимости различий между пациентами когорты 1 и когорты 2.

Обращает на себя внимание более частое применение ингибиторов  $P_2Y_{12}$  рецепторов, фондапаринукса, блокаторов рецепторов к ангиотензину II и диуретиков, и более редкое назначение ацетилсалициловой кислоты, НФГ и низкомолекулярных гепаринов, бета-блокаторов и ингибиторов АПФ у пациентов когорты 1 по сравнению с когортой 2.

## 2.9. Проведенное лечение пациентов с ТЭЛА

Лечение больных ТЭЛА осуществлялось в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи в РФ и действовавшими российскими и европейскими рекомендациями [6, 176].

В течение стационарного периода системный тромболизис выполнен 44 больным ТЭЛА (29,3%). Двум пациентам (1,3%) в связи с рецидивом ТЭЛА потребовалось повторное проведение ТЛТ. Использовали следующие тромболитические агенты: альтеплаза (Актилизе, *Boehringer Ingelheim*, Германия) – в 25 случаях (54,3%), урокиназа (Урокиназа медак, *Green Cross Corp.*, Республика Корея) – 16 (34,8%), тенектеплаза (Метализе, *Boehringer Ingelheim*, Германия) – в 5 (10,9%). В одном случае (0,7%) пациентке с рецидивом заболевания выполнена эндоваскулярная эмболэктомия.

Антикоагулянтную терапию в различных схемах проводили 149 пациентам (99,3%). В 123 случаях (82,6%) в качестве инициального лечения использовали парентеральные препараты (НФГ – в 99 случаях (80,5%), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин) – в 18 (14,6%), фондапаринукс – в 6 (4,9%)). В 26 (17,4%)

случаях терапию сразу начинали с назначения прямых оральных антикоагулянтов (у 25 больных с этой целью применяли ривароксабан, у 1 – дабигатран). Пациентам, которым проводилась парентеральная антикоагулянтная терапия, в последующем в 18 случаях (19,6%) были назначены антагонисты витамина К (варфарин), в 74 случаях (80,4%) – прямые оральные антикоагулянты: ривароксабан – 60 больным (65,2%), дабигатран – 14 (15,2%). В 31 случае парентеральную антикоагулянтную терапию продолжали до выписки пациента из стационара, либо наступления летального исхода. В одном случае (0,7%) из-за крайне высокого риска кровотечений антикоагулянтную терапию не проводили. Четырём пациентам (2,7%) с высоким риском рецидива ТЭЛА и развившимися кровотечениями на фоне приема оральных антикоагулянтов выполнили имплантацию кава-фильтров.

После выписки из стационара прием антикоагулянтов продолжили 102 (84,3% от числа выписанных) пациента (75 из них принимали ривароксабан, 13 – дабигатран, 10 – варфарин, 4 – НМГ). 2 пациента (1,7%) прекратили прием антикоагулянтов сразу после выписки. В 17 случаях (14,0%) получить информацию о продолжении антикоагулянтной терапии не удалось.

Помимо антитромботической терапии, пациентам назначали другие препараты в зависимости от сопутствующих заболеваний или развившихся осложнений, в частности, 31 больному (20,7%) проводили инотропную поддержку прессорными аминами.

### Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1. Клиническое течение и исходы у больных с предполагаемым ОКС

В ходе госпитализации у 54 (6,5%) больных, поступавших с предполагаемым ОКС, отмечалась ранняя постинфарктная стенокардия, у 25 (3%) пациентов с ИМ течение заболевания имело рецидивирующий характер, у 12 (1,4%) – развились жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма сердца (фибрилляция желудочков или желудочковая тахикардия) с успешными реанимационными мероприятиями, у 10 (1,2%) – тяжелые нарушения проводимости (полная АВ-блокада).

В течение стационарного периода лечения произошли 76 летальных исходов (9,2%). Причинами смерти являлись: ОСН – в 41 случае (53,9% в структуре смертности), 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 (ХОБЛ) – по 1 случаю (1,3%). Причины летальных исходов подтверждены данными аутопсии в 51 случае (67,1%), в остальных случаях вскрытие не проводили. Летальный исход произошел в первые сутки после поступления – в 26 случаях (34,2%), на 2-5 сутки – в 15 (19,7%), в более поздние сроки (на 6-39 сутки) – в 35 (46,1%) случаях.

Продолжительность госпитализации во всей выборке больных с предполагаемым ОКС составила 12 [8-17] суток, в когорте 1 – 9 [7-11] суток, в когорте 2 – 16 [13-20] ( $p < 0,001$ ).

Данные по частоте возникновения осложнений в когортах больных с предполагаемым ОКС в течение стационарного периода представлены в *таблице 3.1*. У больных с предполагаемым ОКС когорты 1 в течение стационарного периода лечения достоверно реже отмечалось развитие ранней постинфарктной стенокардии ( $p < 0,001$ ) и выраженной ОСН ( $p < 0,001$ ) по сравнению когортой 2.

**Таблица 3.1 – Клиническое течение и исходы у больных с предполагаемым ОКС за период стационарного наблюдения, n (%)**

Осложнения	Вся выборка (n=828)	Когорта 1 (n=236)	Когорта 2 (n=592)	p*
Ранняя постинфарктная стенокардия	54 (6,5%)	3 (1,3%)	51 (8,6%)	<b>&lt;0,001</b>
Рецидив ИМ	25 (3,0%)	3 (1,3%)	22 (3,7%)	0,103
Нефатальная ЖТ/ФЖ	12 (1,4%)	1 (0,4%)	9 (1,5%)	0,342
Полная АВ-блокада	10 (1,2%)	6 (2,5%)	4 (0,7%)	0,062
ОСН II-IV ФК по Killip	171 (20,7%)	26 (11,1%)	145 (24,5%)	<b>&lt;0,001</b>
Смерть	76 (9,2%)	17 (7,2%)	59 (10,0%)	0,214

\* – уровень значимости различий между группами пациентов когорт 1 и 2.

Через 12 месяцев сведения об отдаленном течении заболевания получены о 306 пациентах (40,7% от числа выписанных после инициальной госпитализации больных), в том числе 195 пациентах (89,9%) из когорты 1 и 111 (20,8%) – из когорты 2. После выписки из стационара в течение периода наблюдения летальный исход произошел у 8 больных. Причинами смерти являлись – повторный ИМ и ХСН – по 2 случая, ТЭЛА и злокачественное новообразование – по 1 случаю, 2 больных умерли внезапно, вероятнее всего, вследствие нарушений ритма сердца. Таким образом, у больных, поступавших с предполагаемым ОКС, показатель летальности в течение 12 мес. от всех причин составил 22,0%. В отдаленном периоде наблюдения повторные ишемические события произошли у 62 больных (ИМ развился у 26 больных (8,5%), нестабильная стенокардия – у 36 (11,8%)), признаки ХСН II-IV ФК (по NYHA) выявлены у 140 пациентов (45,8%).

Данные по частоте развития осложнений в когортах больных с предполагаемым ОКС после выписки из стационара в течение 12-месячного наблюдения представлены в *таблице 3.2*.

**Таблица 3.2 – Клиническое течение и исходы у больных с предполагаемым ОКС после выписки из стационара в течение 12-месячного наблюдения, n (%)**

Осложнения	Вся выборка (n=306)	Когорта 1 (n=195)	Когорта 2 (n=111)	p*
Возвратная стенокардия	36 (11,8%)	20 (10,3%)	16 (14,4%)	0,286
Инфаркт миокарда	26 (8,5%)	10 (5,1%)	16 (14,4%)	<b>0,006</b>
ХСН II-IV ФК по <i>NYHA</i>	140 (45,8%)	73 (37,4%)	67 (60,4%)	<b>&lt;0,001</b>
Смерть	8 (2,6%)	6 (3,1%)	2 (1,8%)	0,760

\* – уровень значимости различий между группами пациентов когорт 1 и 2.

У больных когорты 1 достоверно реже отмечалось развитие ИМ ( $p=0,006$ ) и выраженной ХСН ( $p<0,001$ ) в течение 12 месяцев по сравнению с когортой 2.

### **3.2. Результаты определения маркеров повреждения миокарда у больных с предполагаемым ОКС**

#### **3.2.1. Результаты проведения теста «КАРД-ИНФО»**

Качественная оценка содержания сБСЖК с помощью тест-набора «КАРД-ИНФО» выполнена всем пациентам когорты 1. Результаты тестирования расценены как положительные в 110 (46,6%) случаях (в том числе в 79 (71,8%) – как отчетливо положительные, в 31 (28,2%) – слабо положительные), отрицательные – в 126 (53,4%). В 2 (0,8%) случаях реакция в виде появления контрольной полоски отсутствовала, что потребовало проведения повторного тестирования. Среднее время от момента внесения образца крови до появления отчетливого результата в тестовом окне составило  $10,5 \pm 2,2$  мин.

Для определения возможных ассоциаций результатов теста «КАРД-ИНФО» с клиническо-anamnestическими и лабораторно-инструментальными характеристиками проведен корреляционный анализ. Проанализированы следующие характеристики: пол, возраст, ИМТ, факторы риска и сопутствующие

заболевания, наличие, тип и локализация ЭКГ изменений, промежуток времени от начала симптомов до забора крови для проведения теста, клинические показатели (ЧСС, САД, ДАД и наличие признаков ОСН при поступлении), лабораторные показатели (уровни *Hb*, *NT-proBNP*, СРБ, креатинина, СКФ, КК, сБСЖК, определенного количественным методом, сТн I и вчТн I), данные ЭхоКГ (наличие зон нарушения локальной сократимости ЛЖ, уровень ФВ ЛЖ), КАГ (количество пораженных КА и наличие их окклюзии) и подтвержденный диагноз ИМ.

Выявлено наличие сильной достоверной положительной ассоциации результата теста «КАРД-ИНФО» с уровнем сБСЖК, определенного количественным методом ( $r=0,711$ ;  $p<0,001$ ), средней силы – с наличием элевации сегмента *ST* ( $\varphi=0,497$ ;  $p<0,001$ ) или неспецифичными изменениями (либо их отсутствием) на ЭКГ ( $\varphi=-0,401$ ;  $p<0,001$ ), уровнем вчТн I ( $r=0,578$ ;  $p<0,001$ ) и МВ-КФК ( $r=0,428$ ;  $p<0,001$ ) при поступлении, наличием окклюзии, субокклюзии и/или тромбоза КА ( $\varphi=0,333$ ;  $p<0,001$ ), зон нарушения локальной сократимости ЛЖ по данным ЭхоКГ ( $\varphi=0,333$ ;  $p<0,001$ ) и верифицированным диагнозом ИМ ( $\varphi=0,657$ ;  $p<0,001$ ). Отмечены достоверные ассоциации слабой силы результатов теста с наличием в анамнезе гиперхолестеринемии ( $\varphi=0,138$ ;  $p=0,034$ ), блокады ЛНПГ/ритма желудочкового ЭКС ( $\varphi=-0,139$ ;  $p=0,033$ ), показателем СКФ ( $r=-0,133$ ;  $p=0,042$ ), уровнями *NT-proBNP* ( $r=0,208$ ;  $p=0,003$ ) и сТн I при поступлении ( $r=0,287$ ;  $p<0,001$ ), наличием ОСН ( $\varphi=0,241$ ;  $p<0,001$ ) и показателем ФВ ЛЖ ( $r=-0,212$ ;  $p=0,001$ ). Ассоциации результата теста «КАРД-ИНФО» с остальными характеристиками являлись слабыми и недостоверными ( $p>0,05$ ).

Данные корреляционного анализа указывали на возможную взаимосвязь результатов теста «КАРД-ИНФО», прежде всего, с наличием ИМ, его основными лабораторными и инструментальными маркерами, а также гиперхолестеринемией, состоянием функции почек и уровнем *NT-proBNP*. Для подтверждения этой связи проведен многофакторный анализ методом бинарной логистической регрессии. В качестве зависимой использовали дихотомическую переменную «результат теста «КАРД-ИНФО»», а в качестве ковариаций вводили переменные, показавшие наличие достоверных ассоциаций с результатами теста

по данным корреляционного анализа. Полученная регрессионная модель корректно сгруппировала 85,0% наблюдений ( $p < 0,001$ ), что показывает ее очень хорошее качество. Установлена достоверная независимая связь между результатом теста «КАРД-ИНФО» и наличием ИМ ( $p < 0,001$ ), элевации сегмента *ST* ЭКГ ( $p = 0,026$ ), ОСН ( $p = 0,020$ ), а также уровнем СКФ ( $p = 0,014$ ) и сБСЖК, определенного количественным методом ( $p < 0,001$ ). С остальными показателями значимые ассоциации отсутствовали, что свидетельствует о высокой достоверности результатов теста «КАРД-ИНФО» в отношении ИМ и такого его осложнения, как ОСН, соответствии качественного и количественного методов определения сБСЖК, а также наличия связи результата теста и функции почек. Значимость переменных уравнения модели и показатель статистики Вальда приведены в *таблице 3.3*.

**Таблица 3.3 – Показатели модели логистической регрессии для оценки значимости ассоциаций результата теста «КАРД-ИНФО» с клинико-анамнестическими и лабораторно-инструментальными характеристиками пациентов с предполагаемым ОКС**

Характеристики	Статистика Вальда	<i>p</i>
Гиперхолестеринемия в анамнезе	0,031	0,861
Наличие ОСН	5,379	<b>0,020</b>
Элевация сегмента <i>ST</i>	4,967	<b>0,026</b>
Блокада ЛНПГ / ритм ЭКС	1,161	0,281
Неспецифичные изменения ЭКГ / их отсутствие	0,657	0,418
Зоны нарушения локальной сократимости ЛЖ на ЭхоКГ	0,088	0,767
ФВ ЛЖ	1,116	0,291
СКФ	6,030	<b>0,014</b>
Концентрация <i>NT-proBNP</i>	0,148	0,700
Уровень сБСЖК, определенного	12,401	<b>&lt;0,001</b>

количественным методом		
сТн I	1,430	0,232
вчТн I	0,675	0,411
МВ-КФК	0,580	0,446
Верифицированный диагноз ИМ	13,325	<b>&lt;0,001</b>

В соответствии с установленными диагнозами, 102 (43,2%) результата теста расценены как истинно положительные, 8 (3,4%) – ложноположительные (ЛП), 91 (38,6%) – истинно отрицательные и 35 (14,8%) – ложноотрицательные. Таким образом, чувствительность теста составила 74,5% (95% ДИ: 67,1-80,9%), специфичность – 91,9% (95% ДИ: 86,0-95,8%), точность – 81,8% (95% ДИ: 76,7-86,1%), ППЗ – 92,7% (95% ДИ: 87,3-96,2%), ОПЗ – 72,2% (95% ДИ: 64,4-79,1%). Выявлена бóльшая частота получения положительных результатов теста «КАРД-ИНФО» у пациентов с ИМ (в 102 случаях (74,5%) из 137) по сравнению с нестабильной стенокардией (4 случая (5,3%) из 76) ( $p < 0,001$ ).

Диагностические характеристики набора «КАРД-ИНФО» в зависимости от предполагаемой формы ОКС и времени от начала болевого синдрома до постановки теста представлены в *таблице 3.4*.

При сопоставлении результатов теста «КАРД-ИНФО» у пациентов с предполагаемым ОКСпST наблюдалась бóльшая чувствительность ( $p=0,004$ ), ППЗ ( $p=0,002$ ) и меньшая ОПЗ ( $p < 0,001$ ) по сравнению с ОКСбпST, в то время как показатели специфичности ( $p=1,0$ ) и диагностической точности ( $p=0,678$ ) в зависимости от типа изменений ЭКГ не различались.

Показатель чувствительности теста «КАРД-ИНФО» был максимальным во временном интервале от 3 до 6 ч после начала болевого синдрома, снижаясь в более поздние сроки. Чувствительность теста в ранние сроки ОКС (1-3 ч) была ниже, чем через 3-6 ч от начала заболевания ( $p=0,021$ ). Значимых различий в показателях специфичности, точности, ППЗ и ОПЗ в изученные интервалы времени не отмечено ( $p > 0,05$ ).



**Таблица 3.4 – Диагностические характеристики набора «КАРД-ИНФО» у пациентов с предполагаемым ОКС в зависимости от ЭКГ-изменений и времени от начала болевого синдрома, % (95% ДИ)**

Характеристика	<i>Se</i>	<i>Sp</i>	Точность	ППЗ	ОПЗ
ОКС <sub>пST</sub> ( <i>n</i> =122)	81,0* (73,1-87,3)	90,9 (77,2-97,1)	82,8 (75,8-88,3)	97,6* (93,5-99,2)	51,3 (37,2-65,2)
ОКС <sub>бпST</sub> ( <i>n</i> =114)	56,8 (42,1-70,5)	92,2 (85,5-96,3)	80,7 (73,2-86,8)	77,8 (61,9-88,9)	81,6* (73,2-88,2)
1-3 ч ( <i>n</i> =78)	63,0 (49,8-74,9)	96,9 (89,1-99,2)	76,9 (67,4-84,7)	96,7 (88,4-99,2)	64,6 (51,6-76,0)
3,1-6 ч ( <i>n</i> =83)	85,7** (75,2-92,7)	91,2 (80,3-96,7)	88,0 (80,4-93,2)	93,3 (84,9-97,5)	81,6 (68,7-90,4)
Более 6 ч ( <i>n</i> =75)	73,8 (60,5-84,3)	87,9 (75,7-94,9)	80,0 (70,7-87,3)	88,6 (76,9-95,2)	72,5 (58,8-83,4)
Всего ( <i>n</i> =236)	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)

\* -  $p < 0,05$  между группами больных с предполагаемым ОКС<sub>пST</sub> и ОКС<sub>бпST</sub>; \*\* -  $p < 0,05$  между группами больных с длительностью клинических проявлений в интервалах 1-3 ч и 3,1-6 ч.

### **3.2.1.1. Анализ причин и прогностической значимости положительных результатов теста «КАРД-ИНФО» у пациентов с исключенным диагнозом инфаркта миокарда**

Зарегистрировано 8 случаев положительных результатов теста «КАРД-ИНФО» при исключенном по данным обследования диагнозе ИМ, что составило 3,4% от числа выполненных тестов. Окончательный диагноз у этих пациентов сформулирован как нестабильная стенокардия – в 4 случаях (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%). В двух из этих случаев отмечалось повышение уровня сТн I, в двух других – вчТн I.

Для поиска возможных связей положительного результата теста «КАРД-ИНФО» при отсутствии ИМ с изученными клинико-анамнестическими и лабораторно-инструментальными показателями проведен корреляционный анализ. Выявлено наличие достоверной ассоциации средней силы результата теста с полом больных ( $\varphi=-0,323$ ;  $p=0,001$ ), наличием в анамнезе заболеваний почек ( $\varphi=0,518$ ;  $p<0,001$ ), онкологических заболеваний ( $\varphi=0,439$ ;  $p<0,001$ ), анемии ( $\varphi=0,320$ ;  $p=0,002$ ) и уровнем СКФ ( $r=-0,303$ ;  $p<0,001$ ); слабой силы – с возрастом больных ( $r=0,185$ ;  $p=0,027$ ), наличием в анамнезе фибрилляции предсердий ( $\varphi=0,244$ ;  $p=0,016$ ) и уровнем гемоглобина при поступлении ( $r=-0,295$ ;  $p<0,001$ ).

Отдельно проанализированы результаты теста в зависимости от уровней гемоглобина и СКФ. Доля ЛП результатов теста «КАРД-ИНФО» у пациентов с уровнем  $Hb \geq 120$  г/л составила 2,6%, 90-119 г/л – 20%,  $<90$  г/л – 50%. Выявлены достоверные различия в частоте ЛП результатов у пациентов с уровнем  $Hb$  90-119 г/л и  $\geq 120$  г/л (ОШ 9,5 (95% ДИ: 1,4-62,9),  $p=0,028$ ), а также  $<90$  г/л и  $\geq 120$  г/л (ОШ 38,0 (95% ДИ: 4,5-319,4),  $p=0,002$ ). У больных с уровнем  $Hb$  90-119 г/л и  $<90$  г/л различия в частоте ЛП результатов не обнаружено ( $p=0,291$ ). Отмечены различия в частоте ЛП результатов теста у больных с  $Hb \geq 120$  г/л и  $<120$  г/л (ОШ 15,2 (95% ДИ: 2,8-82,7),  $p=0,001$ ) и  $\geq 90$  г/л по сравнению с  $<90$  г/л (ОШ 17,6 (95% ДИ: 2,8-110,4),  $p=0,006$ ).

У пациентов с уровнем СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, а также 15-29 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> ЛП результаты теста «КАРД-ИНФО» не зафиксированы. Доля ЛП результатов у больных с СКФ 30-59 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> составила 14,7%. У всех 3 пациентов без ИМ и СКФ  $<15$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> результат теста «КАРД-ИНФО» был положительным. У этих больных также отмечено повышение уровня сБСЖК, определенного количественным методом, и вчТн I, что может свидетельствовать о наличии хронического повреждения миокарда на фоне тяжелой ХБП. Выявлены достоверные различия в частоте ЛП результатов у пациентов с уровнем СКФ  $\geq 60$

мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и 30-59 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> ( $p=0,005$ ),  $\geq 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> по сравнению с  $<15$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> ( $p<0,001$ ), а также с СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и  $<60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> ( $p<0,001$ ).

Таким образом, со снижением уровня гемоглобина и СКФ увеличивается вероятность получения положительного результата теста «КАРД-ИНФО», что может быть обусловлено наличием хронического повреждения миокарда, связанного с анемией и ХБП.

У 5 больных (62,5%) с ЛП результатом теста «КАРД-ИНФО» выявлено значительное повышение уровня *NT-proBNP* ( $>1000$  пг/мл). В этих случаях положительная реакция на сБСЖК, по-видимому, связана с повреждением миокарда вследствие выраженной ХСН.

Еще у 2 больных (25,0%) причинами получения положительного результата теста могли служить гипертонический криз и фибрилляция предсердий.

Для изучения прогностической значимости положительных результатов теста «КАРД-ИНФО» у пациентов без ИМ проанализированы клинические исходы в течение госпитализации и последующего 12-месячного наблюдения у больных с «ложноположительным» и «истинно отрицательным» результатом тестирования.

За время стационарного лечения умерло 2 пациента с ЛП результатом теста «КАРД-ИНФО» и 3 – с истинно отрицательным. Госпитальная летальность составила 25% и 3,3%, соответственно (ОР 7,58 (95% ДИ: 1,48-39,97),  $p=0,051$ ). Продолжительность госпитализации у больных с ЛП результатом теста была 10,0 [8,5-26,6] суток, с истинно отрицательным – 8,0 [5,0-10,0] ( $p=0,026$ ).

В течение 12 месяцев наблюдения в группе больных с ЛП результатом теста «КАРД-ИНФО» произошел еще 1 летальный исход, в группе пациентов с истинно отрицательным результатом теста – 2. Показатель летальности в течение 12 месяцев составил 37,5% у пациентов с ЛП результатом теста и 5,5% – с истинно отрицательным (ОР 6,83 (95% ДИ: 1,98-23,47),  $p=0,016$ ). Причинами смерти больных с ЛП результатом теста «КАРД-ИНФО» являлись: тяжелая сердечная недостаточность (в 2 случаях) и терминальная ХПН (у 1 больной).

### 3.2.2. Результаты проведения экспресс-теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл)

Качественное определение сБСЖК с помощью экспресс-теста «КардиоБСЖК» (с порогом чувствительности к маркеру 10 нг/мл) выполнено 204 пациентам когорты 1. Результаты тестирования идентифицированы как положительные в 135 (66,2%) случаях (в том числе в 109 (80,7%) – отчетливо положительные, в 26 (19,3%) – слабо положительные), отрицательные – в 69 (33,8%). В 1 (0,5%) случае реакция в виде появления контрольной полоски отсутствовала, что потребовало проведения повторного тестирования. Время от внесения образца крови в тест-полоску до появления отчетливого результата в тестовом окне составило  $6,8 \pm 1,9$  мин.

Для определения возможных ассоциаций результатов теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) с клинико-anamnestическими и лабораторно-инструментальными характеристиками, выполнен корреляционный анализ. Проанализированы такие характеристики как пол, возраст, ИМТ, сопутствующие заболевания, наличие, тип и локализация ЭКГ изменений, промежуток времени от начала клинических проявлений до проведения теста, клинические показатели (ЧСС, САД, ДАД и наличие признаков ОН при поступлении), лабораторные показатели (уровни *Hb*, *NT-proBNP*, СРБ, креатинина сыворотки, СКФ, КК, сБСЖК, определенного количественным методом, сТн I и вчТн I), данные ЭхоКГ (наличие зон нарушения локальной сократимости ЛЖ, уровень ФВ ЛЖ), КАГ (количество пораженных КА, наличие окклюзии КА) и подтвержденный диагноз ИМ.

Выявлено наличие достоверной положительной ассоциации средней силы результата теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) с уровнем сБСЖК, определенного количественным методом ( $r=0,501$ ;  $p<0,001$ ), наличием элевации сегмента *ST* ( $\varphi=0,385$ ;  $p<0,001$ ), уровнями сТн I ( $r=0,387$ ;  $p<0,001$ ) и вчТн I ( $r=0,473$ ;  $p<0,001$ ) при поступлении, наличием окклюзии, субокклюзии и/или тромбоза КА ( $\varphi=0,355$ ;  $p<0,001$ ) и диагнозом ИМ ( $\varphi=0,596$ ;  $p<0,001$ ), отрицательной ассоциации средней силы – с неспецифичными изменениями (или их отсутствием) на ЭКГ ( $\varphi=-0,363$ ;  $p<0,001$ ). Также выявлены достоверные слабые ассоциации результатов теста с показателем ИМТ ( $r=0,146$ ;  $p=0,038$ ), наличием в анамнезе стенокардии

напряжения ( $\varphi=-0,142$ ;  $p=0,043$ ), ХСН ( $\varphi=-0,147$ ;  $p=0,035$ ), ФП ( $\varphi=-0,195$ ;  $p=0,005$ ) и гиперхолестеринемии ( $\varphi=0,166$ ;  $p=0,018$ ), блокадой ЛНПГ/желудочковым ЭКС ( $\varphi=-0,15$ ;  $p=0,032$ ), уровнями креатинина ( $r=0,145$ ;  $p=0,038$ ), СКФ ( $r=-0,149$ ;  $p=0,033$ ), МВ-КФК при поступлении ( $r=0,28$ ;  $p<0,001$ ), наличием зон нарушения локальной сократимости ЛЖ по данным ЭхоКГ ( $\varphi=0,178$ ;  $p=0,014$ ). Ассоциации результата теста «КардиоБСЖК» с остальными изученными характеристиками являлись слабыми и недостоверными ( $p>0,05$ ).

Данные корреляционного анализа показали возможную взаимосвязь результатов теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) с ИМ и его основными лабораторно-инструментальными маркерами, показателем ИМТ, наличием в анамнезе стенокардии напряжения, ХСН, ФП и гиперхолестеринемии, а также функцией почек. Для подтверждения наличия этой связи выполнен многофакторный анализ методом бинарной логистической регрессии. За зависимую принимали дихотомическую переменную «результат теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл)», а в качестве ковариаций вводили переменные, имевшие достоверные ассоциации с результатами теста по данным корреляционного анализа. Полученная модель корректно сгруппировала 83,0% наблюдений ( $p<0,001$ ), что указывает на ее очень хорошее качество. Установлена достоверная независимая связь результата теста «КардиоБСЖК» с подтвержденным диагнозом ИМ ( $p<0,001$ ), уровнем ИМТ ( $p=0,020$ ), наличием в анамнезе ФП ( $p=0,001$ ) и показателем СКФ ( $p=0,001$ ). С остальными показателями значимые ассоциации отсутствовали, что свидетельствует о высокой достоверности результатов теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) в отношении ИМ независимо от его ЭКГ-проявлений, а также наличие связи результатов теста с уровнем ИМТ, наличием ФП и функцией почек. Значимость переменных уравнения модели и показатели статистики Вальда приведены в *таблице 3.5*.

Согласно окончательным диагнозам, 104 (51%) результата теста расценены как истинно положительные, 31 (15,2%) – ложноположительные, 59 (28,9%) – истинно отрицательные и 10 (4,9%) – ложноотрицательные. Чувствительность теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) составила 91,2% (95% ДИ: 85,5-95,1%),

специфичность – 65,6% (95% ДИ: 55,9-74,3%), ДТ – 79,9% (95% ДИ: 74,3-84,7%), ППЗ – 77,0% (95% ДИ: 69,8-83,2%), ОПЗ – 85,5% (95% ДИ: 76,7-91,8%). У пациентов с ИМ отмечена бóльшая частота положительных результатов теста по сравнению с нестабильной стенокардией – 104 случая из 114 (91,2%) против 21 из 69 (30,4%) ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 3.5 – Показатели модели логистической регрессии для оценки значимости ассоциаций результата экспресс-теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) с клинико-anamnestическими и лабораторно-инструментальными характеристиками пациентов с предполагаемым ОКС**

Характеристики	Статистика Вальда	<i>p</i>
Индекс массы тела	5,374	<b>0,020</b>
Стенокардия напряжения в анамнезе	2,999	0,083
ХСН в анамнезе	0,259	0,611
Фибрилляция предсердий в анамнезе	10,212	<b>0,001</b>
Гиперхолестеринемия в анамнезе	0,189	0,663
Элевация сегмента <i>ST</i>	0,238	0,625
Блокада ЛНПГ / ритм ЭКС	0,494	0,482
Неспецифичные изменения ЭКГ / их отсутствие	0,840	0,359
Зоны нарушения локальной сократимости ЛЖ по ЭхоКГ	1,387	0,239
Креатинин	1,102	0,294
СКФ	11,903	<b>0,001</b>
сТн I	0,187	0,665
вчТн I	0,775	0,379
МВ-КФК	3,764	0,052
сБСЖК, определенный количественным методом	1,524	0,217
Верифицированный диагноз ИМ	34,766	<0,001

Показатели диагностической эффективности теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) в зависимости от предполагаемой формы ОКС и времени, прошедшего от начала болевого синдрома до постановки теста, представлены в *таблице 3.6*.

**Таблица 3.6 – Диагностические характеристики экспресс-теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) у больных с предполагаемым ОКС в зависимости от ЭКГ-изменений и времени от начала болевого синдрома, % (95% ДИ)**

Характеристика	<i>Se</i>	<i>Sp</i>	Точность	ППЗ	ОПЗ
ОКСпST ( <i>n</i> =104)	91,6 (84,9-95,7)	61,9 (43,0-78,2)	85,6* (78,4-90,9)	90,5* (83,6-95,0)	65,0 (45,7-80,9)
ОКСбпST ( <i>n</i> =100)	90,3 (78,6-96,4)	66,7 (55,8-76,3)	74,0 (65,3-81,4)	54,9 (42,2-67,1)	93,9* (86,0-97,7)
1-3 ч ( <i>n</i> =67)	94,7 (86,2-98,3)	79,3** (64,2-89,7)	88,1** (79,7-93,7)	85,7** (74,4-93,0)	92,0 (79,6-97,5)
3,1-6 ч ( <i>n</i> =71)	90,2 (80,1-95,9)	66,7 (50,6-80,1)	80,3 (70,7-87,7)	78,7 (66,7-87,7)	83,3 (67,6-92,9)
Более 6 ч ( <i>n</i> =66)	88,6 (76,9-95,2)	51,6 (36,0-66,9)	71,2 (60,4-80,4)	67,4 (54,2-78,6)	80,0 (62,1-91,3)
Всего ( <i>n</i> =204)	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)

\* -  $p < 0,05$  между группами больных с предполагаемым ОКСпST и ОКСбпST; \*\* -  $p < 0,05$  между группами больных с длительностью клинических проявлений в интервалах 1-3 ч и >6 ч.

Данные *таблицы 3.6* показывают, что у пациентов с предполагаемым ОКСпST и ОКСбпST значимых различий в показателях чувствительности ( $p=1,0$ ) и специфичности ( $p=0,889$ ) теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) не выявлено, при этом ДТ ( $p=0,039$ ) и ППЗ ( $p < 0,001$ ) были выше при ОКСпST, а ОПЗ при ОКСбпST ( $p=0,004$ ).

Показатели чувствительности теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) достоверно не различались в изученных интервалах времени от начала болевого синдрома, как и показатели специфичности, ДТ, ППЗ и ОПЗ у пациентов с длительностью симптоматики 1-3 ч и 3,1-6 ч ( $p>0,05$ ). Показатели специфичности ( $p=0,048$ ), ДТ ( $p=0,028$ ) и ППЗ ( $p=0,041$ ) были достоверно выше при проведении тестирования в сроки 1-3 ч по сравнению с  $>6-24$  ч от начала клинических проявлений.

### **3.2.2.1. Анализ причин и прогностической значимости положительных результатов теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) у пациентов с исключенным диагнозом инфаркта миокарда**

При проведении теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) зарегистрирован 31 случай положительного результата при отсутствии ИМ, что составило 15,2% от числа проведенных тестов. В качестве диагноза у этих пациентов была верифицирована «нестабильная стенокардия» – в 21 случае (67,7%), гипертонический криз – в 4 (12,9%), дорсопатия грудного отдела позвоночника – в 3 (9,7%), декомпенсация ХСН, ХТИН с развитием терминальной ХПН и ЖКК с развитием острой постгеморрагической анемии – по 1 (3,2%). В 11 случаях (35,5%) также отмечалось повышение уровня сТн I, а в 5 (16,1%) – вчТн I. У 1 пациента, умершего в стационаре, на аутопсии были выявлены очаги ишемии миокарда вследствие острой постгеморрагической анемии.

Для поиска возможных ассоциаций получения ЛП результата тестирования с изученными клиничко-anamnestическими и лабораторно-инструментальными показателями проведен корреляционный анализ. Выявлено наличие достоверных ассоциаций слабой силы результата теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) с полом ( $\varphi=0,255$ ;  $p=0,016$ ), ИМТ ( $r=0,177$ ;  $p=0,043$ ), наличием в анамнезе сахарного диабета 2 типа ( $\varphi=0,213$ ;  $p=0,044$ ), заболеваний почек ( $\varphi=0,27$ ;  $p=0,011$ ), анемии ( $\varphi=0,267$ ;  $p=0,012$ ), длительностью болевого синдрома ( $r=0,206$ ;  $p=0,02$ ), уровнем гемоглобина при поступлении ( $r=-0,241$ ;  $p=0,006$ ) и СКФ ( $r=-0,259$ ;  $p=0,003$ ).

Отдельно проанализированы результаты теста в зависимости от уровня гемоглобина и СКФ. Доля ЛП результатов теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) у



пациентов с уровнем гемоглобина  $\geq 120$  г/л составила 27,5%, 90-119 г/л – 46,7%,  $< 90$  г/л – 83,3%. Выявлены достоверные различия в частоте ЛП результатов у пациентов с уровнем  $Hb \geq 120$  г/л и  $< 90$  г/л (ОШ 13,2 (95% ДИ: 1,4-120,1),  $p=0,011$ ). У больных с уровнем  $Hb \geq 120$  г/л и 90-119 г/л, а также 90-119 г/л и  $< 90$  г/л различия в частоте ЛП результатов не обнаружено ( $p > 0,05$ ), однако выявлены различия в частоте ЛП результатов теста у больных с  $Hb \geq 120$  г/л и  $< 120$  г/л (ОШ 3,5 (95% ДИ: 1,3-9,7),  $p=0,018$ ) и  $\geq 90$  г/л по сравнению с  $< 90$  г/л (ОШ 11,2 (95% ДИ: 1,2-100,3),  $p=0,017$ ).

Доля ЛП результатов теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) у пациентов с уровнем СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> составила 23,5%, 30-59 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> – 45,5%, 15-29 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> – 33,3%. У трех пациентов без ИМ с СКФ  $< 15$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> результат теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) был положительным. Выявлены достоверные различия в частоте ЛП результатов у пациентов с уровнем СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> по сравнению с  $< 15$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> ( $p=0,018$ ), а также с СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и  $< 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (ОШ 3,1 (95% ДИ: 1,3-7,6),  $p=0,015$ ).

Таким образом, анемия и нарушение функции почек со снижением СКФ являются факторами, ассоциированными с положительным результатом теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) при отсутствии ОКС.

Положительные результаты теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) могли быть обусловлены повреждением миокарда, связанным с выраженной анемией (в 5 случаях), гипертоническим кризом (в 4 случаях), терминальной ХПН (в 3 случаях), а также тяжелой сердечной недостаточностью (11 случаев) и фибрилляцией предсердий (у 5 больных).

Для изучения прогностической значимости положительных результатов теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) у пациентов без ИМ проанализированы клинические исходы в течение госпитализации и 12 месяцев наблюдения у больных с «ложноположительным» и «истинно отрицательным» результатом тестирования.

За время стационарного лечения умерли 4 (12,9%) пациента с ЛП результатом теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) и 1 (1,7%) – с истинно

отрицательным результатом (ОР 7,61 (95% ДИ: 0,89-65,81),  $p=0,046$ ). Продолжительность пребывания в стационаре у больных с ЛП результатом теста составила 8,0 [3,0-10,0] суток, с истинно отрицательным – 8,0 [5,8-10,0] суток ( $p=0,815$ ).

В течение 12-ти месячного наблюдения в группах больных с ЛП и истинно отрицательными результатами теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) произошли еще по 1 летальному исходу. Летальность в течение 12 мес. после ОКС составила 16,1% у пациентов с ЛП результатом теста и 3,4% – с истинно отрицательным (ОР 4,76 (95% ДИ: 1,00-23,13),  $p=0,045$ ). Причинами смерти пациентов с ЛП результатом теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) служили: тяжелая сердечная недостаточность (у 2 больных), терминальная ХПН, массивное ЖКК и ОСН в результате гемотампонады сердца (по 1 случаю).

### **3.2.3. Результаты проведения экспресс-теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл)**

Качественная оценка уровня сБСЖК с помощью теста «КардиоБСЖК» (с порогом чувствительности к маркеру 15 нг/мл) проведена 592 пациентам когорты 2. Результаты тестирования расценены как положительные в 343 (57,9%) случаях (в том числе в 288 (84%) – отчетливо положительные, в 55 (16%) – слабо положительные), отрицательные – в 249 (42,1%). Случаев отсутствия реакции, потребовавших повторного тестирования, не отмечено.

Для определения возможных ассоциаций результатов теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) с клинико-anamnestическими и лабораторно-инструментальными характеристиками больных, проведен корреляционный анализ. Проанализированы такие характеристики как: пол, возраст, ИМТ, анамнез и факторы риска ИБС, сопутствующие заболевания, наличие, тип и локализация ЭКГ изменений, промежуток времени от начала клинических проявлений до проведения теста, клинические показатели (ЧСС, САД, ДАД и наличие признаков ОСН при поступлении), лабораторные показатели (уровни *Hb*, СРБ, креатинина, СКФ, КК, результат качественного определения сТн I), данные ЭхоКГ (наличие

зон нарушения локальной сократимости ЛЖ, уровень ФВ ЛЖ), КАГ (количество пораженных КА, наличие окклюзии КА) и подтвержденный диагноз ИМ.

Выявлено наличие достоверной ассоциации средней силы результата теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) с результатом качественного теста на сТн I ( $\varphi=0,391$ ;  $p<0,001$ ), наличием элевации сегмента *ST* ( $\varphi=0,373$ ;  $p<0,001$ ) и верифицированным диагнозом ИМ ( $\varphi=0,599$ ;  $p<0,001$ ). Также выявлены достоверные ассоциации слабой силы результатов теста с возрастом больных ( $r=0,081$ ;  $p=0,017$ ), наличием в анамнезе ИМ ( $\varphi=-0,131$ ;  $p=0,001$ ), предшествующих ЧКВ ( $\varphi=-0,111$ ;  $p=0,007$ ), хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта ( $\varphi=-0,186$ ;  $p<0,001$ ), заболеваний опорно-двигательного аппарата ( $\varphi=-0,146$ ;  $p<0,001$ ) и щитовидной железы ( $\varphi=-0,111$ ;  $p=0,007$ ), блокадой ЛНПГ/желудочковым ЭКС ( $\varphi=-0,087$ ;  $p=0,035$ ), депрессией сегмента *ST* ( $\varphi=-0,132$ ;  $p=0,001$ ) и неспецифичными изменениями или их отсутствием на ЭКГ ( $\varphi=-0,240$ ;  $p<0,001$ ), уровнями САД ( $r=-0,204$ ;  $p=0,004$ ), ДАД ( $r=-0,164$ ;  $p=0,025$ ) и креатинина сыворотки крови ( $r=0,114$ ;  $p=0,035$ ), показателем ФВ ЛЖ ( $r=-0,252$ ;  $p<0,001$ ), наличием явлений ОСН ( $\varphi=0,159$ ;  $p<0,001$ ), окклюзии, субокклюзии и/или тромбоза на КАГ ( $r=0,228$ ;  $p=0,006$ ), зон нарушения локальной сократимости ЛЖ по ЭхоКГ ( $\varphi=0,212$ ;  $p<0,001$ ). Ассоциации результата теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) с остальными изученными характеристиками являлись слабыми и недостоверными ( $p>0,05$ ).

Для подтверждения связи результатов теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) с указанными характеристиками проведен многофакторный анализ методом бинарной логистической регрессии. В качестве зависимой использовали дихотомическую переменную «результат теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл)», а в качестве ковариаций вводили переменные, показавшие наличие достоверных ассоциаций с результатами теста по данным корреляционного анализа. Полученная регрессионная модель на последнем шаге корректно сгруппировала 80,1% наблюдений ( $p<0,001$ ), что показывает ее очень хорошее качество. Достоверная независимая связь результата теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) определена только с наличием ИМ ( $p<0,001$ ) и заболеваний ЖКТ в анамнезе ( $p=0,041$ ). С остальными показателями значимые ассоциации отсутствовали, что

свидетельствует о высокой достоверности результатов теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) в отношении ИМ независимо от его ЭКГ-проявлений и изученных клиничко-anamнестических и лабораторно-инструментальных характеристик. Основные показатели модели приведены в *таблице 3.7*.

**Таблица 3.7 – Показатели модели логистической регрессии для оценки значимости ассоциаций результата экспресс-теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) с клиничко-anamнестическими и лабораторно-инструментальными характеристиками пациентов с предполагаемым ОКС**

Характеристики	Статистика Вальда	<i>p</i>
Возраст	0,290	0,590
Перенесенный ИМ	<0,001	0,998
ЧКВ в анамнезе	0,284	0,594
Хронические заболевания ЖКТ в анамнезе	4,174	<b>0,041</b>
Заболевания опорно-двигательного аппарата	0,362	0,547
Патология щитовидной железы в анамнезе	1,251	0,263
Элевация сегмента <i>ST</i>	0,030	0,863
Блокада ЛНПГ / ритм ЭКС	0,037	0,847
Депрессия сегмента <i>ST</i>	0,008	0,928
Неспецифичные изменения ЭКГ / их отсутствие	0,336	0,562
Признаки ОСН при поступлении	0,413	0,520
Уровень САД при поступлении	1,853	0,173
Уровень ДАД при поступлении	0,601	0,438
Уровень креатинина сыворотки	0,997	0,318
Зоны асинергии сократимости ЛЖ по ЭхоКГ	3,613	0,057
ФВ ЛЖ	0,379	0,538
Верифицированный диагноз ИМ	18,079	<b>&lt;0,001</b>

Согласно установленным диагнозам, 328 (55,4%) результатов теста расценены как истинно положительные, 15 (2,5%) – ложноположительные, 145 (24,5%) – истинно отрицательные и 104 (17,6%) – ложноотрицательные. Показатель чувствительности теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) составил 75,9% (95% ДИ: 71,9-79,9%), специфичности – 90,6% (95% ДИ: 85,8-94,2%), диагностической точности – 79,9% (95% ДИ: 76,6-82,9%), ППЗ – 95,6% (95% ДИ: 93,2-97,3%), ОПЗ – 58,2% (95% ДИ: 52,2-64,0%). Выявлена бóльшая частота положительных результатов теста у больных ИМ (в 328 случаях (75,9%) из 432) по сравнению с нестабильной стенокардией (12 случаев (11,2%) из 107) ( $p<0,001$ ).

Показатели диагностической эффективности теста «КардиоБСЖК» в зависимости от предполагаемой формы ОКС и времени, прошедшего от начала болевого синдрома до постановки теста, представлены в *таблице 3.8*.

**Таблица 3.8 – Диагностические характеристики экспресс-теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) у больных с предполагаемым ОКС в зависимости от изменений ЭКГ и времени от начала болевого синдрома, % (95% ДИ)**

Характеристика	<i>Se</i>	<i>Sp</i>	Точность	ППЗ	ОПЗ
ОКС <sub>пST</sub> ( <i>n</i> =428)	76,6 (72,2-80,6)	93,4 (86,3-97,3)	79,0 (75,0-82,5)	98,6* (97,0-99,4)	39,9 (32,4-47,7)
ОКС <sub>бпST</sub> ( <i>n</i> =164)	72,3 (61,5-81,4)	88,9 (82,2-93,6)	82,3 (76,3-87,3)	81,0 (70,6-88,8)	83,0* (75,6-88,8)
1–3 ч ( <i>n</i> =201)	71,3 (63,9-77,9)	87,9 (78,8-93,9)	76,1 (70,1-81,4)	93,6 (88,4-96,8)	55,4 (45,8-64,8)
3,1–6 ч ( <i>n</i> =189)	92,4** (87,7-95,7)	93,2 (84,5-97,5)	92,6** (88,5-95,5)	97,8 (94,8-99,2)	78,8** (67,5-87,5)
Более 6 ч ( <i>n</i> =202)	63,9 (56,2-71,1)	91,4 (83,3-96,1)	71,8 (65,6-77,4)	94,8 (89,8-97,7)	50,5 (41,5-59,5)
Всего ( <i>n</i> =592)	75,9 (71,9-79,7)	90,6 (85,8-94,2)	79,9 (76,6-82,9)	95,6 (93,2-97,3)	58,2 (52,2-64,0)

\* -  $p < 0,05$  между группами больных с предполагаемым ОКСпST и ОКСбпST; \*\* -  $p < 0,05$  между группами больных с длительностью клинических проявлений в интервале 3,1-6 ч по сравнению со сроками 1-3 ч и  $> 6$  ч.

Данные *таблицы 3.8.* свидетельствуют об отсутствии значимых различий в показателях чувствительности, специфичности и диагностической точности теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) у пациентов с предполагаемым ОКСпST и ОКСбпST ( $p > 0,05$ ), при этом ППЗ была выше при ОКСпST ( $p < 0,001$ ), а ОПЗ – при ОКСбпST ( $p < 0,001$ ). Показатели чувствительности, ДТ и ОПЗ теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) достигали максимума в промежутке времени от 3 до 6 ч после начала болевого синдрома ( $p < 0,001$ ). Показатели специфичности и ППЗ в изученные интервалы времени не различались ( $p > 0,05$ ).

### **3.2.3.1. Анализ причин и прогностической значимости положительных результатов теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) у пациентов с исключенным диагнозом инфаркта миокарда**

Зафиксировано 15 положительных результатов теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) у пациентов без ИМ, что составило 2,5% от числа проведенных тестирований. Окончательный диагноз у этих пациентов был сформулирован как «нестабильная стенокардия» – в 12 случаях (80,0%), расслаивающая аневризма аорты, фибрилляция предсердий и дорсопатия грудного отдела позвоночника – по 1 (6,7%). У двух из этих больных отмечался положительный результат качественного теста на сТн I.

Для поиска возможных ассоциаций ЛП результатов тестирования с клиничко-анамнестическими и лабораторно-инструментальными показателями проведен корреляционный анализ. Выявлено наличие связи средней силы результата теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) с наличием в анамнезе анемии ( $\varphi = 0,435$ ;  $p < 0,001$ ), а также слабые ассоциации результата теста с наличием в анамнезе операции АКШ ( $\varphi = 0,223$ ;  $p = 0,005$ ), заболеваний почек ( $\varphi = 0,280$ ;

$p < 0,001$ ), уровнем креатинина сыворотки крови ( $r = 0,218$ ;  $p = 0,016$ ), СКФ ( $r = -0,209$ ;  $p = 0,022$ ) и клиренса креатинина ( $r = -0,233$ ;  $p = 0,014$ ).

Доля ЛП результатов теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) у пациентов с уровнем гемоглобина  $\geq 120$  г/л составила 9,0%, 90-119 г/л – 20,0%. Достоверных различий в частоте ЛП результатов у пациентов с уровнем  $Hb \geq 120$  г/л и  $< 120$  г/л не обнаружено ( $p = 0,406$ ).

Доля ЛП результатов теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) у пациентов с уровнем СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> составила 5,6%, 30-59 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> – 13,6%,  $< 15$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> – 80%. Пациенты с СКФ 15-29 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> в когорте 2 отсутствовали. Выявлены достоверные различия в частоте ЛП результатов у пациентов с уровнем СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> по сравнению с  $< 15$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (ОШ 52,0 (95% ДИ: 4,6-582,4),  $p < 0,001$ ), а также с СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и  $< 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (ОШ 4,6 (95% ДИ: 1,2-17,2),  $p = 0,033$ ). Таким образом, нарушение функции почек СКФ является фактором, ассоциированным с положительным результатом теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) при отсутствии ОКС.

Из 15 случаев «ложноположительных» результатов теста, четыре, по всей видимости, связаны с повреждением миокарда, обусловленным критическим нарушением функции почек (со снижением СКФ  $< 15$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), по 2 – расслоением аорты и фибрилляцией предсердий, 1 – тяжелой ХСН. В оставшихся случаях у больных была диагностирована нестабильная стенокардия, а очевидные причины повышения уровня сБСЖК отсутствовали.

Для изучения прогностической значимости положительного результата теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) у пациентов без ИМ проанализированы клинические исходы в течение госпитализации и последующего 12-месячного наблюдения у больных с «ложноположительным» и «истинно отрицательным» результатом тестирования. За время стационарного лечения умерло 3 пациента с ЛП результатом теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) и 4 – с истинно отрицательным результатом. Показатели госпитальной летальности составили 20,0% и 2,8%, соответственно (ОР 7,25 (95% ДИ: 1,79-29,38),  $p = 0,019$ ). Продолжительность

госпитализации у больных с ЛП результатом теста составила 13,5 [12,3-16,8] суток, с истинно отрицательным – 13,0 [12,0-15,5] суток ( $p=0,529$ ).

В течение 12-ти месяцев наблюдения в группах больных с ЛП и истинно отрицательными результатами теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) произошли еще по 4 летальных исхода. Показатель летальности в течение 12 мес. составил 46,7% среди пациентов с ЛП результатом теста и 5,5% – при истинно отрицательным (ОР 8,46 (95% ДИ: 3,57-20,07),  $p<0,001$ ). Причинами летального исхода у больных с ЛП результатом теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) являлись: повторный ИМ (в 2 случаях), ОН, разрыв аорты и желудочковые нарушения ритма сердца (по 1 случаю). Причину смерти еще 2 пациентов, умерших после выписки из стационара выяснить не удалось.

#### **3.2.4. Результаты количественного определения сБСЖК**

Количественное определение уровня сБСЖК выполнено у 235 (99,6%) пациентов когорты 1. В одном случае анализ на сБСЖК не проведен из-за нарушений условий хранения и транспортировки образца крови.

При анализе координатных точек *ROC*-кривой, выявлено, что порог концентрации сБСЖК, ассоциированный с наиболее высоким показателем суммы чувствительности и специфичности в отношении диагноза ИМ, соответствовал 1,45 нг/мл. Концентрация биомаркера, превышавшая пороговое значение, была выявлена в 94 (40,0%) случаях. Уровень сБСЖК выше порогового отмечался у 84 из 136 больных (61,8%) с верифицированным диагнозом ИМ и у 10 из 99 пациентов (10,1%) – без ИМ.

Из 10 случаев повышенного уровня сБСЖК у пациентов без ИМ, в трех (30,0%) отмечалось тяжелое нарушение функции почек, со снижением СКФ  $<15$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, в 2 (20,0%) – выявлены заболевания щитовидной железы, по 1 (10,0%) – ТЭЛА и выраженная СН с повышением уровня *NT-proBNP*  $>1000$  пг/мл. В 8 из 10 случаев «ложноположительного» результата определения сБСЖК окончательный диагноз был сформулирован как «нестабильная стенокардия».



Чувствительность количественного метода определения сБСЖК составила 61,8% (95% ДИ: 53,4-69,5%), специфичность – 89,9% (95% ДИ: 82,2-94,6%), диагностическая точность – 73,6% (95% ДИ: 67,6-78,9%), ППЗ – 89,4% (95% ДИ: 81,3-94,3%), ОПЗ – 63,1% (95% ДИ: 54,9-70,7%). При ROC-анализе показатель площади под кривой для количественного определения сБСЖК составил  $0,826 \pm 0,026$  (95% ДИ: 0,774-0,878;  $p < 0,001$ ).

Проведенный корреляционный анализ показал наличие ассоциаций высокой силы между уровнем сБСЖК и результатом качественного определения маркера с помощью набора «КАРД-ИНФО» ( $r=0,711$ ;  $p < 0,001$ ), средней силы – с результатом теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) ( $r=0,501$ ;  $p < 0,001$ ), уровнями вЧТн I ( $r=0,569$ ;  $p < 0,001$ ) и МВ-КФК ( $r=0,435$ ;  $p < 0,001$ ), наличием ИМ ( $r=0,558$ ;  $p < 0,001$ ), элевации сегмента *ST* на ЭКГ ( $r=0,403$ ;  $p < 0,001$ ), тромбоза, окклюзии или субокклюзии по данным КАГ ( $r=0,375$ ;  $p < 0,001$ ) и отсутствием ЭКГ-изменений ( $r=-0,333$ ;  $p < 0,001$ ). Корреляции слабой силы с концентрацией сБСЖК отмечены у таких показателей, как наличие в анамнезе АГ ( $r=-0,128$ ;  $p=0,050$ ), ФП ( $r=-0,191$ ;  $p=0,003$ ), гиперхолестеринемии ( $r=0,139$ ;  $p=0,033$ ) и заболеваний опорно-двигательного аппарата ( $r=0,130$ ;  $p=0,046$ ), промежутком времени от начала болевого синдрома до определения сБСЖК ( $r=0,135$ ;  $p=0,038$ ), ЧСС при поступлении ( $r=0,178$ ;  $p=0,006$ ), уровнем сТн I ( $r=0,241$ ;  $p < 0,001$ ), наличием зон асинергии по ЭхоКГ ( $r=0,257$ ;  $p < 0,001$ ), явлений ОН на момент поступления ( $r=0,176$ ;  $p=0,007$ ) и ФВ ЛЖ ( $r=-0,203$ ;  $p < 0,003$ ). Ассоциации концентрации сБСЖК с остальными изученными характеристиками (в том числе уровнями *Нв*, креатинина, СКФ, КК и *NT-proBNP*) являлись слабыми и недостоверными ( $p > 0,05$ ).

У больных с повышением уровня сБСЖК  $\geq 7$  нг/мл положительный результат теста «КАРД-ИНФО» получен в 98,4% случаев, теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) – в 97,6%. С другой стороны, у пациентов с положительным результатом качественного теста «КАРД-ИНФО» уровень сБСЖК  $\geq 7$  нг/мл отмечался лишь в 61 случае из 109 (56%), а теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) – в 41 из 134 (30,6%), что позволяет предположить возможность обоих экспресс-

тестов выявлять наличие биомаркера при его субпороговых концентрациях. Соответствие качественного и количественного методов определения сБСЖК подтверждено путем расчета меры согласия каппа ( $\kappa$ ), которая составила 0,568 в случае использования набора «КАРД-ИНФО» ( $p < 0,001$ ) и 0,220 – при применении теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) ( $p < 0,001$ ).

### **3.2.5. Результаты определения сердечных тропонинов методами обычной и высокой чувствительности**

Определение уровня сТн I количественным методом обычной чувствительности выполнено у всех пациентов когорты 1. Повышенное содержание биомаркера (более 0,5 нг/мл) при поступлении в стационар выявлено в 103 случаях (43,6% от всех измерений), в том числе у 83 из 137 больных с верифицированным диагнозом ИМ. У пациентов с исключенным диагнозом ИМ повышение уровня сТн I наблюдалось в 20 случаях из 99. Таким образом, чувствительность сТн I составила 60,6% (95% ДИ: 52,2-68,4%), специфичность – 79,8% (95% ДИ: 70,8-86,6%), диагностическая точность – 68,6% (95% ДИ: 62,5-74,2%), ППЗ – 80,6% (95% ДИ: 71,8-87,1%), ОПЗ – 59,4% (95% ДИ: 50,9-67,4%). При ROC-анализе показатель площади под кривой (*AUC*) для сТн I составил  $0,704 \pm 0,034$  (95% ДИ: 0,638-0,770;  $p < 0,001$ ). При повторном измерении сТн I через 3-6 ч повышенный уровень маркера отмечался в 61,8% случаев.

Определение концентрации сТн I количественным методом высокой чувствительности проведено 204 (86,4%) пациентам когорты 1. Повышенное содержание биомаркера при поступлении в стационар выявлено в 98 случаях (48,0% от всех измерений), в том числе у 89 из 114 больных с верифицированным диагнозом ИМ. У пациентов без ИМ повышение уровня вчТн I наблюдалось в 9 случаях из 90. Чувствительность первого определения вчТн I составила 78,1% (95% ДИ: 69,6-84,7%), специфичность – 90,0% (95% ДИ: 81,9-94,9%), диагностическая точность – 83,3% (95% ДИ: 77,6-87,9%), ППЗ – 90,8% (95% ДИ: 83,3-95,3%), ОПЗ – 76,4% (95% ДИ: 67,5-83,5%). При ROC-анализе показатель

площади под кривой (*AUC*) для вчТн I составил  $0,913 \pm 0,020$  (95% ДИ: 0,873-0,952;  $p < 0,001$ ). При повторном определении содержания вчТн I спустя 3-6 ч после первого измерения повышенный уровень маркера был отмечен в 55,2% случаев.

Качественное определение содержания сТн I проводили всем пациентам когорты 2. Положительный результат теста зафиксирован в 261 случае (44,1%), из них в 257 из 432 – у больных ИМ и в 4 из 160 – без ИМ, отрицательный – в 331 (55,9%). Чувствительность экспресс-теста «*Troponin I WB-Check-1*» составила 59,5% (95% ДИ: 54,8-64,0%), специфичность – 97,5% (95% ДИ: 93,5-99,2%), диагностическая точность – 69,8% (95% ДИ: 65,9-73,3%), ППЗ – 98,5% (95% ДИ: 96,0-99,5%), ОПЗ – 47,1% (95% ДИ: 41,8-52,5%).

### 3.2.6. Результаты определения МВ-фракции КФК

Оценка уровня МВ-КФК проведена у 227 (96,2%) пациентов когорты 1. Повышенное содержание биомаркера ( $\geq 25$  Ед/л) при первом определении в стационаре выявлено в 63 (27,8%) случаях, в том числе у 58 из 130 больных с верифицированным диагнозом ИМ. Также повышение уровня МВ-КФК наблюдалось у 5 из 97 пациентов без ИМ. Показатель чувствительности маркера составил 44,6% (95% ДИ: 36,4-53,2%), специфичности – 94,8% (95% ДИ: 88,2-98,1%), диагностической точности – 66,1% (95% ДИ: 59,7-71,9%), ППЗ – 92,1% (95% ДИ: 82,3-97,0%), ОПЗ – 56,1% (95% ДИ: 48,5-63,5%). По данным *ROC*-анализа показатель *AUC* для МВ-КФК составил  $0,747 \pm 0,032$  (95% ДИ: 0,685-0,810;  $p < 0,001$ ).

Кратко показатели диагностической эффективности всех изученных маркеров в выборке больных с предполагаемым ОКС суммированы в *таблице 3.9*.

**Таблица 3.9 – Диагностические характеристики маркеров повреждения миокарда при различных методах их определения у больных с предполагаемым ОКС в когортах 1 и 2**

Маркер (метод определения)	<i>n</i>	<i>Se</i> , %	<i>Sp</i> , %	ДТ, %	ППЗ, %	ОПЗ, %
сБСЖК (набор «КАРД-ИНФО»)	236	74,5	91,9	81,8	92,7	72,2
сБСЖК (тест «КардиоБСЖК» (10 нг/мл))	204	91,2	65,6	79,9	77,0	85,5
сБСЖК (тест «КардиоБСЖК» (15 нг/мл))	592	75,9	90,6	79,9	95,6	58,2
сБСЖК (количественный)	235	61,8	89,9	73,6	89,4	63,1
сТн I (количественный)	236	60,6	79,8	68,6	80,6	59,4
сТн I (качественный)	592	59,5	97,5	69,8	98,5	47,1
вчТн I (количественный)	204	78,1	90,0	83,3	90,8	76,4
МВ-КФК (количественный)	227	44,6	94,8	66,1	92,1	56,1

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

#### 3.3.1. Сравнение диагностической эффективности качественных тестов на сБСЖК и сердечного тропонина I обычной чувствительности

При сравнении диагностических характеристик качественных тестов на сБСЖК с сТн I, определенным методом обычной чувствительности, в когорте 1 использовали результаты количественной оценки маркера с помощью тест-

системы «Immulite 2000 Troponin I», в когорте 2 – качественного экспресс-теста «Troponin I WB-Check-1» (VEDALAB, Франция).

### 3.3.1.1. Сравнение диагностической эффективности теста «КАРД-ИНФО» и сТн I

Сравнение диагностической эффективности набора «КАРД-ИНФО» и сТн I проведено по данным 213 пациентов когорты 1 с подтвержденным диагнозом ОКС, у 137 (64,3%) из которых выявлен ИМ, у 76 (35,7%) – нестабильная стенокардия. Диагностические характеристики теста «КАРД-ИНФО» и сТн I, определенного при поступлении пациентов в стационар, во всей выборке, а также в зависимости от формы ОКС и времени от момента появления болевого синдрома до забора образцов крови для оценки содержания биомаркеров представлены в *таблице 3.10*.

Тест «КАРД-ИНФО» по сравнению с количественным определением сТн I обладал бóльшей чувствительностью (74,5% против 60,6%,  $p=0,017$ ), специфичностью (94,7% против 81,6%,  $p=0,013$ ) и диагностической точностью (81,7% против 68,1%,  $p=0,001$ ) во всей выборке больных ОКС когорты 1. Основные преимущества в диагностической эффективности теста «КАРД-ИНФО» наблюдались в ранние сроки (1-6 ч) от начала болевого синдрома и при ОКСпST.

Показатель ППЗ теста «КАРД-ИНФО» составил 96,2% (95% ДИ: 90,4-98,8%), сТн I – 85,6% (95% ДИ: 77,1-91,3%) ( $p=0,016$ ), ОПЗ – 67,3% (95% ДИ: 57,9-75,5%) и 53,5% (95% ДИ: 44,4-62,3%) ( $p=0,035$ ), соответственно. В сроки 1-6 ч от развития болевого синдрома ППЗ теста «КАРД-ИНФО» достигла 100,0% (95% ДИ: 93,9-100,0%), сТн I – 87,7% (95% ДИ: 76,5-94,2%) ( $p=0,003$ ), ОПЗ – 68,4% (95% ДИ: 57,3-77,8%) и 50,0% (95% ДИ: 39,9-60,1%) ( $p=0,017$ ).

Преимущество теста «КАРД-ИНФО» перед количественным определением сТн I в дифференциальной диагностике ОКС подтверждено результатами ROC-анализа – показатель *AUC* теста был достоверно выше во всей выборке ( $p<0,001$ ) и в первые 6 ч ( $p<0,001$ ) после появления ангинозного приступа.

**Таблица 3.10 – Диагностические характеристики теста «КАРД-ИНФО» и сТн I у больных ОКС**

Диагностическая характеристика	Тест «КАРД-ИНФО»	сТн I	<i>p</i>
<b>Чувствительность, % (95% ДИ)</b>			
ОКСпСТ ( <i>n</i> =100)	81,0 (72,8-88,3)	59,0 (49,5-69,0)	<b>0,001</b>
ОКСбпСТ ( <i>n</i> =37)	56,8 (38,9-72,2)	64,9 (47,5-80,5)	0,607
1-3 ч ( <i>n</i> =46)	63,0 (48,4-76,5)	47,8 (33,3-62,0)	0,210
3-6 ч ( <i>n</i> =49)	85,7 (74,5-95,2)	57,1 (42,2-70,7)	<b>0,001</b>
6-24 ч ( <i>n</i> =42)	73,8 (59,5-85,4)	78,6 (65,8-90,6)	0,815
1-6 ч ( <i>n</i> =95)	74,7 (65,2-83,0)	52,6 (42,6-61,8)	<b>0,001</b>
Всего ( <i>n</i> =137)	74,5 (67,1-82,0)	60,6 (52,2-68,8)	<b>0,017</b>
<b>Специфичность, % (95% ДИ)</b>			
ОКСпСТ ( <i>n</i> =15)	86,7 (60,9-97,5)	86,7 (60,9-97,5)	1,0
ОКСбпСТ ( <i>n</i> =61)	96,7 (88,2-99,8)	80,3 (68,5-88,5)	<b>0,006</b>
1-3 ч ( <i>n</i> =26)	100,0 (84,8-100,0)	88,5 (70,2-96,8)	0,250
3-6 ч ( <i>n</i> =26)	100,0 (84,8-100,0)	84,6 (65,9-94,5)	0,125
6-24 ч ( <i>n</i> =24)	83,3 (63,5-93,9)	70,8 (50,6-85,3)	0,453
1-6 ч ( <i>n</i> =52)	100,0 (91,8-100,0)	86,5 (74,4-93,6)	<b>0,016</b>
Всего ( <i>n</i> =76)	94,7 (86,8-98,3)	81,6 (71,3-88,8)	<b>0,013</b>
<b>Точность, % (95% ДИ)</b>			
ОКСпСТ ( <i>n</i> =115)	81,7 (73,6-87,8)	62,6 (53,5-70,9)	<b>0,002</b>
ОКСбпСТ ( <i>n</i> =98)	81,6 (72,7-88,1)	74,5 (65,0-82,1)	0,248
1-3 ч ( <i>n</i> =72)	76,4 (65,3-84,8)	62,5 (50,9-72,8)	0,078
3-6 ч ( <i>n</i> =75)	90,7 (81,7-95,7)	66,7 (55,4-76,3)	<b>&lt;0,001</b>
6-24 ч ( <i>n</i> =66)	77,3 (65,7-85,8)	75,8 (64,1-84,6)	1,0
1-6 ч ( <i>n</i> =147)	83,7 (76,8-88,8)	64,6 (56,6-71,9)	<b>&lt;0,001</b>
Вся выборка ( <i>n</i> =213)	81,7 (75,9-86,3)	68,1 (61,5-74,0)	<b>0,001</b>
<b>Площадь под кривой, (95% ДИ)</b>			
ОКСпСТ ( <i>n</i> =115)	0,838 (0,758-0,900)	0,728 (0,637-0,807)	0,056
ОКСбпСТ ( <i>n</i> =98)	0,767 (0,671-0,847)	0,726 (0,627-0,811)	0,482
1-3 ч ( <i>n</i> =72)	0,815 (0,706-0,897)	0,681 (0,561-0,786)	<b>0,027</b>
3-6 ч ( <i>n</i> =75)	0,929 (0,845-0,975)	0,709 (0,592-0,808)	<b>&lt;0,001</b>
6-24 ч ( <i>n</i> =66)	0,786 (0,667-0,877)	0,747 (0,625-0,846)	0,605
1-6 ч ( <i>n</i> =147)	0,874 (0,809-0,923)	0,696 (0,615-0,769)	<b>&lt;0,001</b>
Вся выборка ( <i>n</i> =213)	0,846 (0,790-0,892)	0,711 (0,645-0,771)	<b>&lt;0,001</b>

### 3.3.1.2. Сравнение диагностической эффективности экспресс-теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) и сТн I

Диагностические характеристики теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) и сТн I изучены по данным 183 больных ОКС когорты 1 (из них у 114 (62,3%) диагностирован ИМ, у 69 (37,7%) – нестабильная стенокардия). Результаты сравнения характеристик маркеров во всей выборке, в зависимости от формы ОКС и времени от начала болевого синдрома приведены в *таблице 3.11*.

**Таблица 3.11 – Сравнение диагностических характеристик экспресс-теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) и сТн I у больных ОКС**

Диагностическая характеристика	Тест «КардиоБСЖК» (10 нг/мл)	сТн I	<i>p</i>
<b>Чувствительность, % (95% ДИ)</b>			
ОКСпСТ ( <i>n</i> =83)	91,6 (84,7-97,3)	63,9 (52,9-74,0)	<0,001
ОКСбпСТ ( <i>n</i> =31)	90,3 (79,2-100,0)	74,2 (58,8-89,3)	0,125
1-3 ч ( <i>n</i> =38)	94,7 (86,8-100,0)	55,3 (38,6-71,4)	<0,001
3-6 ч ( <i>n</i> =41)	90,2 (80,0-97,8)	61,0 (45,5-75,0)	0,002
6-24 ч ( <i>n</i> =35)	88,6 (76,9-97,6)	85,7 (73,2-96,8)	1,0
1-6 ч ( <i>n</i> =79)	92,4 (86,1-97,5)	58,2 (47,1-68,7)	<0,001
Всего ( <i>n</i> =114)	91,2 (85,7-96,1)	66,7 (57,5-75,0)	<0,001
<b>Специфичность, % (95% ДИ)</b>			
ОКСпСТ ( <i>n</i> =14)	71,4 (45,0-88,7)	85,7 (58,8-97,2)	0,500
ОКСбпСТ ( <i>n</i> =55)	69,1 (55,9-79,8)	78,2 (65,5-87,2)	0,302
1-3 ч ( <i>n</i> =23)	87,0 (67,0-96,3)	87,0 (67,0-96,3)	1,0
3-6 ч ( <i>n</i> =24)	75,0 (54,8-88,3)	83,3 (63,5-93,9)	0,688
6-24 ч ( <i>n</i> =22)	45,5 (26,9-65,4)	68,2 (47,2-83,8)	0,125
1-6 ч ( <i>n</i> =47)	80,9 (67,2-89,8)	85,1 (72,0-92,9)	0,754
Всего ( <i>n</i> =69)	69,6 (57,9-79,2)	79,7 (68,7-87,6)	0,143
<b>Точность, % (95% ДИ)</b>			
ОКСпСТ ( <i>n</i> =97)	88,7 (80,7-93,7)	67,0 (57,1-75,6)	<0,001
ОКСбпСТ ( <i>n</i> =86)	76,7 (66,7-84,5)	76,7 (66,7-84,5)	1,0
1-3 ч ( <i>n</i> =61)	91,8 (81,8-96,8)	67,2 (54,7-77,7)	0,001
3-6 ч ( <i>n</i> =65)	84,6 (73,8-91,6)	69,2 (57,2-79,2)	0,041
6-24 ч ( <i>n</i> =57)	71,9 (59,1-82,0)	78,9 (66,6-87,7)	0,388

1-6 ч ( $n=126$ )	88,1 (81,2-92,8)	68,3 (59,7-75,8)	<b>&lt;0,001</b>
Вся выборка ( $n=183$ )	83,1 (76,9-87,8)	71,6 (64,6-77,6)	<b>0,006</b>
<b>Площадь под кривой, (95% ДИ)</b>			
ОКСпСТ ( $n=97$ )	0,815 (0,723-0,887)	0,748 (0,649-0,831)	0,234
ОКСбпСТ ( $n=86$ )	0,797 (0,697-0,876)	0,762 (0,658-0,847)	0,513
1-3 ч ( $n=61$ )	0,908 (0,807-0,967)	0,711 (0,581-0,820)	<b>0,002</b>
3-6 ч ( $n=65$ )	0,826 (0,712-0,909)	0,722 (0,596-0,826)	0,108
6-24 ч ( $n=57$ )	0,670 (0,533-0,789)	0,769 (0,639-0,871)	0,126
1-6 ч ( $n=126$ )	0,866 (0,794-0,920)	0,717 (0,630-0,793)	<b>&lt;0,001</b>
Вся выборка ( $n=183$ )	0,804 (0,739-0,859)	0,732 (0,662-0,795)	0,057

Тест «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) по сравнению с сТн I обладал значительно большей чувствительностью и ДТ в целом ( $p<0,001$  и  $p=0,006$ , соответственно), при ОКСпСТ ( $p<0,001$ ) и в срок от 1 до 6 ч от начала болевого синдрома ( $p<0,001$ ), не уступая ему в специфичности ( $p>0,05$ ).

ППЗ теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) составила 83,2% (95% ДИ: 76,6-88,8%), сТн I – 84,4% (95% ДИ: 74,4-90,6%) ( $p=0,808$ ), ОПЗ – 82,8% (95% ДИ: 70,9-90,6%) и 59,1% (95% ДИ: 49,0-68,6%) ( $p=0,003$ ), соответственно. В интервале 1-6 ч после начала симптомов показатель ППЗ теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) соответствовал 89,0% (95% ДИ: 80,2-94,3%), сТн I – 86,8% (95% ДИ: 74,9-93,8%) ( $p=0,906$ ), ОПЗ – 86,4% (95% ДИ: 72,9-94,0%) и 54,8% (95% ДИ: 43,4-65,7%) ( $p<0,001$ ).

Преимущество теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) перед сТн I в диагностике ОКС в сроки 1-6 ч от начала симптомов подтверждено результатами ROC-анализа – показатель  $AUC$  у теста был достоверно выше (0,866 против 0,717;  $p<0,001$ ).

### 3.3.1.3. Сравнение диагностической эффективности экспресс-теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) и сТн I

Диагностические характеристики теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) и качественного теста «Troponin I WB-Check-1» (VEDALAB, Франция) изучены у 539 больных ОКС когорты 2, у 432 (80,1%) из которых был верифицирован ИМ, у 107



(19,9%) – нестабильная стенокардия. Сравнение диагностических характеристик тестов на сБСЖК и сТн во всей выборке, в зависимости от формы ОКС и времени, прошедшего от начала болевого синдрома, представлено в *таблице 3.12*.

**Таблица 3.12 – Сравнение диагностических характеристик экспресс-теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) и сТн I у больных ОКС**

Диагностическая характеристика	Тест «КардиоБСЖК» (15 нг/мл)	Экспресс-тест на сТн I (1 нг/мл)	<i>p</i>
<b>Чувствительность, % (95% ДИ)</b>			
ОКСпST ( <i>n</i> =367)	76,6 (72,3-80,6)	59,9 (55,1-65,1)	<0,001
ОКСбпST ( <i>n</i> =65)	72,3 (61,3-83,8)	56,9 (43,7-68,8)	0,100
1-3 ч ( <i>n</i> =143)	71,3 (63,0-78,3)	34,3 (26,1-43,0)	<0,001
3-6 ч ( <i>n</i> =145)	92,4 (87,7-96,5)	68,3 (60,7-75,2)	<0,001
6-24 ч ( <i>n</i> =144)	63,9 (55,8-72,5)	75,7 (67,7-82,4)	0,026
1-6 ч ( <i>n</i> =288)	81,9 (77,1-86,0)	51,4 (45,6-57,1)	<0,001
Всего ( <i>n</i> =432)	75,9 (71,9-79,9)	59,5 (55,0-64,0)	<0,001
<b>Специфичность, % (95% ДИ)</b>			
ОКСпST ( <i>n</i> =41)	92,7 (86,6-98,5)	97,6 (94,3-100,0)	0,625
ОКСбпST ( <i>n</i> =66)	86,4 (82,2-94,4)	97,0 (93,1-100,0)	0,039
1-3 ч ( <i>n</i> =36)	88,9 (78,7-95,9)	94,4 (88,3-100,0)	0,688
3-6 ч ( <i>n</i> =31)	90,3 (85,1-100,0)	100,0 (100,0-100,0)	0,250
6-24 ч ( <i>n</i> =40)	87,5 (83,9-98,1)	97,5 (94,1-100,0)	0,125
1-6 ч ( <i>n</i> =67)	89,6 (79,7-95,1)	97,0 (89,1-99,8)	0,180
Всего ( <i>n</i> =107)	88,8 (85,8-94,7)	97,2 (94,8-99,4)	0,022
<b>Точность, % (95% ДИ)</b>			
ОКСпST ( <i>n</i> =408)	78,2 (74,9-82,5)	63,7 (60,6-69,6)	<0,001
ОКСбпST ( <i>n</i> =131)	79,4 (76,2-88,0)	77,1 (75,3-86,9)	0,749
1-3 ч ( <i>n</i> =179)	74,9 (70,1-82,1)	46,4 (44,5-59,1)	<0,001
3-6 ч ( <i>n</i> =176)	92,0 (88,5-96,1)	73,9 (68,8-81,7)	<0,001
6-24 ч ( <i>n</i> =184)	69,0 (65,2-78,0)	80,4 (76,8-87,2)	0,016
1-6 ч ( <i>n</i> =355)	83,4 (79,1-86,9)	60,0 (54,8-65,0)	<0,001
Вся выборка ( <i>n</i> =539)	78,5 (76,5-83,1)	67,0 (66,0-73,3)	<0,001
<b>Площадь под кривой, (95% ДИ)</b>			
ОКСпST ( <i>n</i> =408)	0,846 (0,808-0,880)	0,788 (0,745-0,826)	0,043

ОКСбпST ( $n=131$ )	0,793 (0,714-0,859)	0,769 (0,688-0,839)	0,610
1-3 ч ( $n=179$ )	0,801 (0,735-0,857)	0,644 (0,569-0,714)	<0,001
3-6 ч ( $n=176$ )	0,914 (0,862-0,951)	0,841 (0,779-0,892)	0,032
6-24 ч ( $n=184$ )	0,757 (0,688-0,817)	0,866 (0,808-0,912)	0,003
1-6 ч ( $n=355$ )	0,857 (0,817-0,892)	0,742 (0,693-0,787)	<0,001
Вся выборка ( $n=539$ )	0,824 (0,789-0,855)	0,783 (0,746-0,818)	0,069

Тест «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) по сравнению с тестом на сТн I обладает бóльшей чувствительностью и диагностической точностью во всей выборке, при ОКСпST и в сроки 1-6 ч от начала болевого синдрома ( $p<0,001$ ), уступая в специфичности в целом ( $p=0,022$ ) и у пациентов ОКСбпST ( $p=0,039$ ), а также в чувствительности ( $p=0,026$ ) и диагностической точности ( $p=0,016$ ) в более поздние сроки (6-24 ч) после появления клинических проявлений.

ППЗ теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) составила 96,5% (95% ДИ: 93,9-98,0%), теста на сТн I – 98,9% (95% ДИ: 96,5-99,8%) ( $p=0,071$ ), ОПЗ – 47,4% (95% ДИ: 40,9-54,7%) и 37,3% (95% ДИ: 31,8-43,1%) ( $p=0,023$ ), соответственно. В интервале 1-6 ч после появления болевого синдрома показатель ППЗ теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) соответствовал 97,1% (95% ДИ: 94,1-98,7%), сТн I – 98,7% (95% ДИ: 95,0-99,9%) ( $p=0,492$ ), ОПЗ – 53,6% (95% ДИ: 44,4-62,5%) и 31,7% (95% ДИ: 25,7-38,4%) ( $p<0,001$ ).

Показатель *AUC* теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) был выше в первые 1-6 ч от начала болевого синдрома ( $p<0,001$ ) и при ОКСпST ( $p=0,043$ ), тропонинового теста – в интервале 6-24 ч после возникновения симптомов ( $p=0,003$ ).

### 3.3.2. Сравнение диагностической эффективности качественных тестов на БСЖК и сердечных тропонинов высокой чувствительности

Оценка диагностических характеристик тестов «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) с вТн I проводилась по данным 183 пациентов с ОКС когорты 1, в том числе 114 больных ИМ (62,3%) и 69 (37,7%) – с нестабильной стенокардией. Результаты сравнения характеристик тестов во всей выборке, а

также в зависимости от формы ОКС и времени, прошедшего от момента развития болевого синдрома приведены в *таблице 3.13*.

**Таблица 3.13 – Диагностические характеристики тестов «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) в сравнении с вчТн I у больных ОКС**

Диагностическая характеристика	Тест «КАРД-ИНФО» (7 нг/мл)	Тест «КардиоБСЖК» (10 нг/мл)	вчТн I	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
	1	2	3		
<b>Se, % (95% ДИ)</b>					
ОКСпST ( $n=83$ )	78,3 (69,2-85,6)	91,6 (84,9-95,7)	75,9 (66,2-85,1)	0,832	<b>0,007</b>
ОКСбпST ( $n=31$ )	54,8 (39,1-69,8)	90,3 (78,6-96,4)	83,9 (69,6-96,3)	<b>0,012</b>	0,727
1-3 ч ( $n=38$ )	57,9 (43,4-71,4)	94,7 (86,2-98,3)	60,5 (43,9-75,6)	1,0	<b>0,001</b>
3-6 ч ( $n=41$ )	82,9 (70,8-91,2)	90,2 (80,1-95,9)	80,5 (66,7-92,7)	1,0	0,289
6-24 ч ( $n=35$ )	74,3 (59,9-85,4)	88,6 (76,9-95,2)	94,3 (84,6-100,0)	<b>0,039</b>	0,688
1-6 ч ( $n=79$ )	70,9 (61,0-80,3)	92,4 (86,1-97,7)	70,9 (61,0-81,7)	1,0	<b>&lt;0,001</b>
Всего ( $n=114$ )	71,9 (63,7-79,2)	91,2 (85,5-95,1)	78,1 (70,3-85,6)	0,296	<b>0,009</b>
<b>Sp, % (95% ДИ)</b>					
ОКСпST ( $n=14$ )	85,7 (58,8-96,1)	71,4 (45,0-88,7)	85,7 (58,8-96,1)	1,0	0,500
ОКСбпST ( $n=55$ )	96,4 (87,0-99,7)	69,1 (55,9-79,8)	94,5 (84,6-98,7)	1,0	<b>0,001</b>
1-3 ч ( $n=23$ )	100,0 (83,1-100,0)	87,0 (67,0-96,3)	95,7 (77,3-100,0)	1,0	0,500
3-6 ч ( $n=24$ )	100,0 (83,7-100,0)	75,0 (54,8-88,3)	100,0 (83,7-100,0)	1,0	<b>0,031</b>
6-24 ч ( $n=22$ )	81,8 (60,9-93,3)	45,5 (26,9-65,4)	81,8 (60,9-93,3)	1,0	<b>0,039</b>
1-6 ч ( $n=47$ )	100,0 (91,0-100,0)	80,9 (67,2-89,8)	97,9 (87,9-100,0)	1,0	<b>0,008</b>
Всего ( $n=69$ )	94,2 (85,6-98,2)	69,6 (57,9-79,2)	92,8 (83,8-97,2)	1,0	<b>&lt;0,001</b>
<b>ДТ, % (95% ДИ)</b>					
ОКСпST ( $n=97$ )	79,4 (70,2-86,3)	88,7 (80,7-93,7)	77,3 (68,0-84,6)	0,839	<b>0,035</b>
ОКСбпST ( $n=86$ )	81,4 (71,8-88,3)	76,7 (66,7-84,5)	90,7 (82,5-95,4)	0,077	<b>0,031</b>
1-3 ч ( $n=61$ )	73,8 (61,5-83,3)	91,8 (81,8-96,8)	73,8 (61,5-83,3)	1,0	<b>0,013</b>
3-6 ч ( $n=65$ )	89,2 (79,1-95,0)	84,6 (73,8-91,6)	87,7 (77,3-93,9)	1,0	0,791
6-24 ч ( $n=57$ )	77,2 (64,7-86,3)	71,9 (59,1-82,0)	89,5 (78,5-95,4)	0,118	<b>0,031</b>
1-6 ч ( $n=126$ )	81,7 (74,0-87,6)	88,1 (81,2-92,8)	81,0 (73,2-86,9)	1,0	0,151
Всего ( $n=183$ )	80,3 (73,9-85,5)	83,1 (76,9-87,8)	83,6 (77,5-88,3)	0,429	1,0
<b>AUC, (95% ДИ)</b>					

ОКСпСТ ( $n=97$ )	0,820 (0,729-0,891)	0,815 (0,723-0,887)	0,808 (0,716-0,881)	0,840	0,901
ОКСбпСТ ( $n=86$ )	0,756 (0,651-0,842)	0,797 (0,697-0,876)	0,892 (0,807-0,949)	<b>0,009</b>	0,100
1-3 ч ( $n=61$ )	0,789 (0,666-0,883)	0,908 (0,807-0,967)	0,781 (0,657-0,877)	0,885	<b>0,016</b>
3-6 ч ( $n=65$ )	0,915 (0,819-0,970)	0,826 (0,712-0,909)	0,902 (0,803-0,962)	0,708	0,178
6-24 ч ( $n=57$ )	0,781 (0,651-0,879)	0,670 (0,533-0,789)	0,881 (0,767-0,951)	0,151	<b>0,007</b>
1-6 ч ( $n=126$ )	0,854 (0,781-0,911)	0,866 (0,794-0,920)	0,844 (0,768-0,902)	0,750	0,568
Всего ( $n=183$ )	0,831 (0,768-0,882)	0,804 (0,739-0,859)	0,854 (0,795-0,902)	0,459	0,179

*Se* - чувствительность, *Sp* - специфичность, *AUC* – площадь под *ROC*-кривой

Качественное определение уровня сБСЖК с помощью набора «КАРД-ИНФО» не уступало в специфичности и точности количественному тесту на вчТн I во все изученные интервалы времени и при любом типе ЭКГ-изменений ( $p>0,05$ ), однако, обладало меньшей чувствительностью при ОКСбпСТ ( $p=0,012$ ) и в срок 6-24 ч от начала болевого синдрома ( $p=0,039$ ). Тест «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) по сравнению с вчТн I имел более высокую чувствительность в целом ( $p=0,009$ ), а также при ОКСпСТ ( $p=0,007$ ) и в первые 1-6 ч от начала ангинозного приступа ( $p<0,001$ ), уступая в специфичности в целом ( $p<0,001$ ), при ОКСбпСТ ( $p=0,001$ ) и длительности проявлений от 3 до 24 ч.

Показатель ППЗ теста «КАРД-ИНФО» составил 95,3% (95% ДИ: 88,3-98,5%), «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) – 83,2% (95% ДИ: 75,6-88,8%), вчТн I – 94,7% (95% ДИ: 87,9-98,0%), ОПЗ – 67,0% (95% ДИ: 57,1-75,6%), 82,8% (95% ДИ: 70,9-90,6%) и 71,9% (95% ДИ: 61,8-80,2%), соответственно. В интервале 1-6 ч от начала болевого синдрома ППЗ теста «КАРД-ИНФО» достигала 100,0% (95% ДИ: 92,3-100,0%), «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) – 89,0% (95% ДИ: 80,2-94,3%), вчТн I – 98,2% (95% ДИ: 89,8-100,0%), ОПЗ – 67,1% (95% ДИ: 55,5-77,0%), 86,4% (95% ДИ: 72,9-94,0%) и 66,7% (95% ДИ: 54,9-76,7%). При парном сравнении ППЗ теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) уступала таковой у набора «КАРД-ИНФО» и вчТн I в целом ( $p=0,008$  и  $p=0,017$ ) и в первые 1-6 ч ОКС ( $p=0,027$  и  $p=0,047$ ). ОПЗ теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл), напротив, достоверно выше, чем у теста «КАРД-ИНФО» ( $p=0,039$ ) и вчТн I ( $p=0,035$ ) в ранние сроки ОКС (1-6 ч).

ROC-анализ подтвердил бóльшую диагностическую ценность теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) по сравнению с определением вчТн I в первые 3 ч ОКС ( $p=0,016$ ) и меньшую - в сроки более 6 ч от начала болевого синдрома ( $p=0,007$ ), а также преимущество вчТн I перед тестом «КАРД-ИНФО» при ОКСбпST ( $p=0,009$ ).

### **3.3.3. Сравнение диагностической эффективности качественных тестов на сБСЖК и МВ-КФК**

Сравнение диагностической эффективности качественного определения сБСЖК и количественного определения МВ-КФК проводилось у пациентов когорты 1.

#### **3.3.3.1. Сравнение диагностической эффективности теста «КАРД-ИНФО» и МВ-КФК**

Диагностические характеристики набора «КАРД-ИНФО» и МВ-КФК изучены на 204 больных ОКС когорты 1 (из них у 130 диагностирован ИМ, у 74 – нестабильная стенокардия). Результаты сравнения характеристик биомаркеров во всей выборке, а также в зависимости от формы ОКС и времени от начала болевого синдрома приведены в *таблице 3.14*.

Тест «КАРД-ИНФО» имел более высокую чувствительность и точность по сравнению с определением МВ-КФК во все интервалы времени и при всех типах ЭКГ изменений, не уступая в показателе специфичности. Показатель ППЗ набора «КАРД-ИНФО» составил 96,1% (95% ДИ: 90,0-98,8%), МВ-КФК – 92,1% (95% ДИ: 82,3-97,0%) ( $p=0,304$ ), ОПЗ – 68,6% (95% ДИ: 59,1-76,8%) и 48,9% (95% ДИ: 40,8-57,1%) ( $p=0,003$ ), соответственно. В срок 1-6 ч от начала болевого синдрома ППЗ теста «КАРД-ИНФО» соответствовала 100,0% (95% ДИ: 93,8-100,0%), МВ-КФК – 95,4% (95% ДИ: 83,7-99,6%) ( $p=0,248$ ), ОПЗ – 68,9% (95% ДИ: 57,6-78,4%) и 48,5% (95% ДИ: 39,0-58,1%) ( $p=0,008$ ).

**Таблица 3.14 – Диагностические характеристики теста «КАРД-ИНФО» и МВ-КФК у больных ОКС**

Диагностическая характеристика	Тест «КАРД-ИНФО»	МВ-КФК	<i>p</i>
<b>Чувствительность, % (95% ДИ)</b>			
ОКСпСТ ( <i>n</i> =95)	82,1 (74,2-89,8)	49,5 (39,1-59,1)	<b>&lt;0,001</b>
ОКСбпСТ ( <i>n</i> =35)	57,1 (40,5-74,2)	25,7 (11,4-40,5)	<b>0,007</b>
1-3 ч ( <i>n</i> =45)	64,4 (50,0-78,6)	31,1 (18,2-45,2)	<b>0,004</b>
3-6 ч ( <i>n</i> =48)	85,4 (75,5-94,7)	52,1 (38,0-65,9)	<b>&lt;0,001</b>
6-24 ч ( <i>n</i> =37)	75,7 (61,0-88,9)	45,9 (29,0-62,2)	<b>0,003</b>
1-6 ч ( <i>n</i> =93)	75,3 (66,7-83,7)	41,9 (32,2-52,2)	<b>&lt;0,001</b>
Всего ( <i>n</i> =130)	75,4 (68,1-82,6)	43,1 (34,8-51,5)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Специфичность, % (95% ДИ)</b>			
ОКСпСТ ( <i>n</i> =14)	85,7 (58,8-97,2)	92,9 (66,5-100,0)	1,0
ОКСбпСТ ( <i>n</i> =60)	96,7 (88,0-99,8)	93,3 (83,6-97,8)	0,688
1-3 ч ( <i>n</i> =25)	100,0 (84,2-100,0)	92,0 (73,9-98,9)	0,500
3-6 ч ( <i>n</i> =26)	100,0 (84,8-100,0)	100,0 (84,8-100,0)	1,0
6-24 ч ( <i>n</i> =23)	82,6 (62,3-93,6)	87,0 (67,0-96,3)	1,0
1-6 ч ( <i>n</i> =51)	100,0 (91,6-100,0)	96,1 (86,0-99,7)	0,500
Всего ( <i>n</i> =74)	94,6 (86,5-98,3)	93,2 (84,8-97,4)	1,0
<b>Точность, % (95% ДИ)</b>			
ОКСпСТ ( <i>n</i> =109)	82,6 (74,3-88,6)	55,0 (45,7-64,1)	<b>&lt;0,001</b>
ОКСбпСТ ( <i>n</i> =95)	82,1 (73,1-88,6)	68,4 (58,5-76,9)	<b>0,007</b>
1-3 ч ( <i>n</i> =70)	77,1 (66,0-85,5)	52,9 (41,3-64,1)	<b>0,002</b>
3-6 ч ( <i>n</i> =74)	90,5 (81,5-95,6)	68,9 (57,6-78,4)	<b>&lt;0,001</b>
6-24 ч ( <i>n</i> =60)	78,3 (66,3-87,0)	61,7 (49,0-72,9)	<b>0,031</b>
1-6 ч ( <i>n</i> =144)	84,0 (77,1-89,2)	61,1 (53,0-68,7)	<b>&lt;0,001</b>
Вся выборка ( <i>n</i> =204)	82,4 (76,5-87,0)	61,3 (54,4-67,7)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Площадь под кривой, (95% ДИ)</b>			
ОКСпСТ ( <i>n</i> =109)	0,839 (0,756-0,902)	0,722 (0,628-0,804)	<b>0,012</b>
ОКСбпСТ ( <i>n</i> =95)	0,769 (0,671-0,849)	0,595 (0,490-0,695)	<b>0,001</b>
1-3 ч ( <i>n</i> =70)	0,822 (0,712-0,903)	0,638 (0,514-0,749)	<b>0,002</b>
3-6 ч ( <i>n</i> =74)	0,927 (0,842-0,975)	0,760 (0,647-0,852)	<b>&lt;0,001</b>
6-24 ч ( <i>n</i> =60)	0,791 (0,667-0,886)	0,665 (0,531-0,781)	0,053
1-6 ч ( <i>n</i> =144)	0,876 (0,811-0,925)	0,701 (0,619-0,774)	<b>&lt;0,001</b>
Вся выборка ( <i>n</i> =204)	0,850 (0,793-0,896)	0,689 (0,621-0,752)	<b>&lt;0,001</b>

Более высокая диагностическая ценность теста «КАРД-ИНФО» по сравнению с МВ-КФК подтверждена результатами *ROC*-анализа – площадь под кривой (*AUC*) у теста была больше при обоих типах ЭКГ изменений и во все изученные интервалы времени, за исключением периода свыше 6 ч от начала симптомов.

### **3.3.3.2. Сравнение диагностической эффективности экспресс-теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) и МВ-КФК**

Для оценки диагностических характеристик теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) и МВ-КФК использовали данные 174 пациентов с ОКС когорты 1, среди которых 107 больных (61,5%) ИМ и 67 (38,5%) – нестабильной стенокардией. Данные сравнения биомаркеров во всей выборке, а также в зависимости от типа ЭКГ-изменений и промежутка времени, прошедшего от начала болевого синдрома, представлены в *таблице 3.15*.

Результаты сравнения показали, что тест «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) имел значительно более высокую чувствительность по сравнению с определением МВ-КФК во все рассмотренные интервалы времени и при всех типах ЭКГ изменений ( $p < 0,001$ ), уступая при этом в специфичности у больных ОКСбпST и после 3 ч от начала заболевания. Точность диагностики с помощью теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) была выше в целом, у пациентов с ОКСпST и в первые 6 ч заболевания ( $p < 0,001$ ). Показатель ППЗ теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) составил 82,4% (95% ДИ: 74,4-88,2%), для МВ-КФК – 93,0% (95% ДИ: 80,7-98,3%) ( $p = 0,132$ ), ОПЗ – 83,6% (95% ДИ: 71,5-91,4%) и 48,9% (95% ДИ: 40,5-57,3%) ( $p < 0,001$ ), соответственно. В срок 1-6 ч от начала болевого синдрома ППЗ теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) соответствовала 88,8% (95% ДИ: 79,8-94,2%), МВ-КФК – 100,0% (95% ДИ: 85,7-100,0%) ( $p = 0,146$ ), ОПЗ – 86,1% (95% ДИ: 72,4-93,8%) и 48,4% (95% ДИ: 38,6-58,3%) ( $p < 0,001$ ).

Данные *ROC*-анализа подтвердили преимущество теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) перед МВ-КФК в дифференциальной диагностике форм ОКС во всей выборке, у пациентов с ОКСбпST и в первые 1-6 ч заболевания ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 3.15 – Диагностические характеристики экспресс-теста  
«КардиоБСЖК» (10 нг/мл) и МВ-КФК у больных ОКС**

Диагностическая характеристика	Тест «КардиоБСЖК» (10 нг/мл)	МВ-КФК	<i>p</i>
<b>Чувствительность, % (95% ДИ)</b>			
ОКСпСТ ( <i>n</i> =78)	92,3 (86,1-97,5)	44,9 (33,8-56,2)	<b>&lt;0,001</b>
ОКСбпСТ ( <i>n</i> =29)	89,7 (75,0-100,0)	10,3 (0,0-24,1)	<b>&lt;0,001</b>
1-3 ч ( <i>n</i> =37)	94,6 (85,7-100,0)	24,3 (10,7-39,0)	<b>&lt;0,001</b>
3-6 ч ( <i>n</i> =40)	90,0 (79,3-97,8)	42,5 (26,2-57,5)	<b>&lt;0,001</b>
6-24 ч ( <i>n</i> =30)	90,0 (78,3-100,0)	40,0 (22,2-55,9)	<b>&lt;0,001</b>
1-6 ч ( <i>n</i> =77)	92,2 (85,5-97,4)	33,8 (23,3-43,9)	<b>&lt;0,001</b>
Всего ( <i>n</i> =107)	91,6 (86,0-96,6)	35,5 (26,7-44,6)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Специфичность, % (95% ДИ)</b>			
ОКСпСТ ( <i>n</i> =13)	69,2 (42,0-87,7)	92,3 (64,6-100,0)	0,250
ОКСбпСТ ( <i>n</i> =54)	68,5 (55,2-79,4)	96,3 (86,7-99,7)	<b>&lt;0,001</b>
1-3 ч ( <i>n</i> =22)	86,4 (65,8-96,1)	100,0 (82,5-100,0)	0,250
3-6 ч ( <i>n</i> =24)	75,0 (54,8-88,3)	100,0 (83,7-100,0)	<b>0,031</b>
6-24 ч ( <i>n</i> =21)	42,9 (24,4-63,5)	85,7 (64,5-95,9)	<b>0,012</b>
1-6 ч ( <i>n</i> =46)	80,4 (66,6-89,6)	100,0 (90,8-100,0)	<b>0,004</b>
Всего ( <i>n</i> =67)	68,7 (56,8-78,5)	95,5 (87,1-99,0)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Точность, % (95% ДИ)</b>			
ОКСпСТ ( <i>n</i> =91)	89,0 (80,8-94,1)	51,6 (41,5-61,6)	<b>&lt;0,001</b>
ОКСбпСТ ( <i>n</i> =83)	75,9 (65,6-83,9)	66,3 (55,6-75,5)	0,268
1-3 ч ( <i>n</i> =59)	91,5 (81,3-96,7)	52,5 (40,0-64,7)	<b>&lt;0,001</b>
3-6 ч ( <i>n</i> =64)	84,4 (73,4-91,5)	64,1 (51,8-74,7)	<b>0,021</b>
6-24 ч ( <i>n</i> =51)	70,6 (56,9-81,4)	58,8 (45,2-71,3)	0,345
1-6 ч ( <i>n</i> =123)	87,8 (80,7-92,6)	58,5 (49,7-66,9)	<b>&lt;0,001</b>
Вся выборка ( <i>n</i> =174)	82,8 (76,4-87,7)	58,6 (51,2-65,7)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Площадь под кривой, (95% ДИ)</b>			
ОКСпСТ ( <i>n</i> =91)	0,808 (0,712-0,883)	0,699 (0,594-0,791)	0,111
ОКСбпСТ ( <i>n</i> =83)	0,791 (0,688-0,872)	0,533 (0,420-0,644)	<b>&lt;0,001</b>
1-3 ч ( <i>n</i> =59)	0,905 (0,800-0,966)	0,649 (0,513-0,768)	<b>&lt;0,001</b>
3-6 ч ( <i>n</i> =64)	0,825 (0,710-0,909)	0,713 (0,586-0,819)	0,074
6-24 ч ( <i>n</i> =51)	0,664 (0,518-0,790)	0,629 (0,482-0,760)	0,669
1-6 ч ( <i>n</i> =123)	0,863 (0,790-0,919)	0,682 (0,592-0,763)	<b>&lt;0,001</b>
Вся выборка ( <i>n</i> =174)	0,801 (0,734-0,858)	0,665 (0,589-0,734)	<b>&lt;0,001</b>



### **3.4. Применение мультимаркерного подхода в дифференциальной диагностике ОКС**

#### **3.4.1. Совместное определение сБСЖК и сердечного тропонина I стандартной чувствительности у больных ОКС**

##### **3.4.1.1. Определение уровня сБСЖК с помощью теста «КАРД-ИНФО» в сочетании с оценкой содержания сТн I количественным методом**

Эффективность совместного количественного определения сТн I и сБСЖК, оцененного с помощью теста «КАРД-ИНФО», изучена на данных 213 пациентов когорты 1 с верифицированным диагнозом ОКС, из которых у 137 пациентов (64,3%) выявлен ИМ, у 76 (35,7%) – нестабильная стенокардия.

Сравнение показателей диагностической эффективности определения сТн I и совместного определения сТн I и сБСЖК (с помощью набора «КАРД-ИНФО») у больных ОКС во всей выборке, а также в зависимости от типа ЭКГ-изменений и времени, прошедшего от начала болевого синдрома представлено в *таблице 3.16*.

Проведение теста «КАРД-ИНФО» в дополнение к количественному анализу сТн I при поступлении в стационар позволило выявить на 46% больше случаев ИМ (у 121 больного вместо 83). Чувствительность совместного определения биомаркеров увеличилась до 88,3% по сравнению с 74,5% при использовании только набора «КАРД-ИНФО» и 60,6% при оценке только сТн I ( $p < 0,001$ ). Большая чувствительность мультимаркерного подхода отмечена как при ОКСпST, так и при ОКСбпST, и во все изученные интервалы времени от начала ангинозного приступа.

Специфичность совместной оценки уровня сБСЖК с помощью набора «КАРД-ИНФО» и сТн I составила 78,9%, что недостоверно ниже ( $p > 0,05$ ), чем при использовании только теста «КАРД-ИНФО» (94,7%) или сТн I (81,6%). При сопоставлении показателя специфичности совместного определения сТн I и сБСЖК (с помощью теста «КАРД-ИНФО») и оценки только сТн I в различных подгруппах больных ОКС значимые различия также отсутствовали ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 3.16 – Показатели диагностической эффективности определения сТн I и совместного определения сТн I и сБСЖК с помощью качественного теста «КАРД-ИНФО» у больных ОКС**

Диагностическая характеристика	сТн I	сТн I + сБСЖК (тест «КАРД-ИНФО»)	<i>p</i>
<b>Чувствительность, % (95% ДИ)</b>			
ОКСпСТ ( <i>n</i> =100)	59,0 (49,5-69,0)	91,0 (83,6-95,4)	<b>&lt;0,001</b>
ОКСбпСТ ( <i>n</i> =37)	64,9 (47,5-80,5)	81,1 (65,5-90,8)	<b>0,031</b>
1-3 ч ( <i>n</i> =46)	47,8 (33,3-62,0)	80,4 (66,6-89,6)	<b>&lt;0,001</b>
3-6 ч ( <i>n</i> =49)	57,1 (42,2-70,7)	87,8 (75,4-94,6)	<b>&lt;0,001</b>
6-24 ч ( <i>n</i> =42)	78,6 (65,8-90,6)	97,6 (86,6-100,0)	<b>0,008</b>
1-6 ч ( <i>n</i> =95)	52,6 (42,6-61,8)	84,2 (75,5-90,3)	<b>&lt;0,001</b>
Вся выборка ( <i>n</i> =137)	60,6 (52,2-68,8)	88,3 (81,8-92,8)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Специфичность, % (95% ДИ)</b>			
ОКСпСТ ( <i>n</i> =15)	86,7 (60,9-97,5)	80,0 (54,1-93,7)	1,0
ОКСбпСТ ( <i>n</i> =61)	80,3 (68,5-88,5)	78,7 (66,7-87,2)	1,0
1-3 ч ( <i>n</i> =26)	88,5 (70,2-96,8)	88,5 (70,2-96,8)	1,0
3-6 ч ( <i>n</i> =26)	84,6 (65,9-94,5)	84,6 (65,9-94,5)	1,0
6-24 ч ( <i>n</i> =24)	70,8 (50,6-85,3)	62,5 (42,6-78,9)	0,500
1-6 ч ( <i>n</i> =52)	86,5 (74,4-93,6)	86,5 (74,4-93,6)	1,0
Вся выборка ( <i>n</i> =76)	81,6 (71,3-88,8)	78,9 (68,4-86,7)	0,500
<b>Точность, % (95% ДИ)</b>			
ОКСпСТ ( <i>n</i> =115)	62,6 (53,5-70,9)	89,6 (82,5-94,1)	<b>&lt;0,001</b>
ОКСбпСТ ( <i>n</i> =98)	74,5 (65,0-82,1)	79,6 (70,5-86,5)	0,125
1-3 ч ( <i>n</i> =72)	62,5 (50,9-72,8)	83,3 (72,9-90,4)	<b>&lt;0,001</b>
3-6 ч ( <i>n</i> =75)	66,7 (55,4-76,3)	86,7 (77,0-92,8)	<b>&lt;0,001</b>
6-24 ч ( <i>n</i> =66)	75,8 (64,1-84,6)	84,8 (74,1-91,8)	0,109
1-6 ч ( <i>n</i> =147)	64,6 (56,6-71,9)	85,0 (78,3-90,0)	<b>&lt;0,001</b>
Вся выборка ( <i>n</i> =213)	68,1 (61,5-74,0)	85,0 (79,5-89,2)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Площадь под кривой, 95% ДИ</b>			
ОКСпСТ ( <i>n</i> =115)	0,728 (0,637-0,807)	0,855 (0,637-0,807)	<b>0,002</b>
ОКСбпСТ ( <i>n</i> =98)	0,726 (0,627-0,811)	0,799 (0,706-0,873)	<b>0,022</b>
1-3 ч ( <i>n</i> =72)	0,681 (0,561-0,786)	0,844 (0,740-0,919)	<b>&lt;0,001</b>
3-6 ч ( <i>n</i> =75)	0,709 (0,592-0,808)	0,862 (0,763-0,931)	<b>&lt;0,001</b>
6-24 ч ( <i>n</i> =66)	0,747 (0,625-0,846)	0,801 (0,684-0,889)	0,203
1-6 ч ( <i>n</i> =147)	0,696 (0,615-0,769)	0,854 (0,786-0,907)	<b>&lt;0,001</b>
Вся выборка ( <i>n</i> =213)	0,711 (0,645-0,771)	0,836 (0,780-0,883)	<b>&lt;0,001</b>

Диагностическая точность совместного определения сБСЖК набором «КАРД-ИНФО» и сТн I достигла 85,0% по сравнению с 81,7% при применении теста «КАРД-ИНФО» ( $p>0,05$ ) и 68,1% при оценке только сТн I ( $p<0,001$ ). Преимущества мультимаркерного подхода по сравнению с определением только сТн I по показателю точности отмечались во всей выборке, у пациентов с ОКСпST и в первые 1-6 ч от начала заболевания.

Показатель ППЗ сТн I составил 85,6% (95% ДИ: 77,1-91,3%), а совместного определения сТн I и сБСЖК с помощью набора «КАРД-ИНФО» – 88,3% (95% ДИ: 81,8-92,8%) ( $p=0,105$ ), ОПЗ – 53,5% (95% ДИ: 44,4-62,3%) и 79,0% (95% ДИ: 68,4-86,7%) ( $p<0,001$ ), соответственно. В интервале времени 1-6 ч от начала болевого синдрома ППЗ сТн I соответствовала 87,7% (95% ДИ: 76,5-94,2%), комбинации сТн I и теста «КАРД-ИНФО» – 92,0% (95% ДИ: 84,1-96,3%) ( $p=0,055$ ), а ОПЗ – 50,0% (95% ДИ: 39,9-60,1%) и 75,0% (95% ДИ: 62,7-84,3%) ( $p<0,001$ ), соответственно.

Площадь под ROC-кривой при совместном определении сБСЖК (с помощью теста «КАРД-ИНФО») и сТн I была достоверно больше, чем при оценке только сТн I (0,836 против 0,711;  $p<0,001$ ). Большой показатель *AUC* при ROC-анализе был выявлен во всей выборке, при ОКСпST и ОКСбпST, а также в сроки 1-6 ч от начала клинических проявлений. Ни по одному изученному показателю диагностической эффективности мономаркерный подход с определением сТн I не имел преимуществ перед мультимаркерным с оценкой сТн I и сБСЖК (с помощью набора «КАРД-ИНФО»).

Таким образом, проведение теста «КАРД-ИНФО» в сочетании с определением уровня сТн I у больных ОКС при поступлении в стационар представляется значительно более эффективным для выявления ИМ (на 27,7% в абсолютном значении) без значимого увеличения числа случаев гипердиагностики заболевания.

### 3.4.1.2. Определение уровня сБСЖК с помощью экспресс-теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) в сочетании с оценкой содержания сТн I количественным методом

Изучение эффективности совместного определения сБСЖК, оцененного с помощью теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл), и сТн I, измеренного количественным методом, проводилось у 183 больных ОКС когорты 1 (из них у 114 был диагностирован ИМ, у 69 – нестабильная стенокардия). Результаты применения мультимаркерного подхода по сравнению с оценкой только сТн I во всей выборке, а также в зависимости от формы ОКС и времени, прошедшего от начала болевого синдрома, представлены в *таблице 3.17*.

Определение содержания сБСЖК с помощью теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) в дополнение к анализу на сТн I при поступлении в стационар у пациентов с ОКС позволило выявить на 42% больше случаев ИМ (у 108 больных вместо 76). Чувствительность совместного определения маркеров увеличилась до 94,7% по сравнению с 91,2% при проведении только теста «КардиоБСЖК» 10 нг/мл ( $p>0,05$ ) и 66,7% при оценке только сТн I ( $p<0,001$ ). Большая чувствительность совместного определения биомаркеров отмечена у пациентов с ОКСпST ( $p<0,001$ ) и ОКСбпST ( $p=0,031$ ), а также в первые 1-6 ч от начала болевого синдрома.

Специфичность совместной оценки уровня сБСЖК с помощью теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) и сТн I составила 63,8%, что значительно меньше ( $p=0,003$ ), чем при определении только сТн I (79,7%). Более низкая специфичность мультимаркерного подхода отмечена у пациентов с ОКСбпST ( $p=0,012$ ) и в первые 1-6 ч от начала болевого синдрома ( $p=0,031$ ).

При сопоставлении показателей диагностической точности совместного определения сТн I и сБСЖК с помощью теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) выявлено его превосходство перед определением только сТн I во всей выборке ( $p=0,003$ ), у пациентов ОКСпST ( $p<0,001$ ) и в ранние (1-6 ч) сроки заболевания ( $p<0,001$ ).

**Таблица 3.17 – Показатели диагностической эффективности определения сТн I и совместного определения сТн I и сБСЖК с помощью качественного теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) у больных ОКС**

Диагностическая характеристика	сТн I	сТн I + сБСЖК («КардиоБСЖК» (10 нг/мл))	<i>p</i>
<b>Чувствительность, % (95% ДИ)</b>			
ОКСпСТ ( <i>n</i> =83)	63,9 (52,9-74,0)	95,2 (87,9-98,5)	<b>&lt;0,001</b>
ОКСбпСТ ( <i>n</i> =31)	74,2 (58,8-89,3)	93,5 (78,3-99,2)	<b>0,031</b>
1-3 ч ( <i>n</i> =38)	55,3 (38,6-71,4)	97,4 (85,3-100,0)	<b>&lt;0,001</b>
3-6 ч ( <i>n</i> =41)	61,0 (45,5-75,0)	92,7 (79,9-98,2)	<b>&lt;0,001</b>
6-24 ч ( <i>n</i> =35)	85,7 (73,2-96,8)	94,3 (80,4-99,4)	0,250
1-6 ч ( <i>n</i> =79)	58,2 (47,1-68,7)	94,9 (87,3-98,4)	<b>&lt;0,001</b>
Вся выборка ( <i>n</i> =114)	66,7 (57,5-75,0)	94,7 (88,8-97,8)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Специфичность, % (95% ДИ)</b>			
ОКСпСТ ( <i>n</i> =14)	85,7 (58,8-97,2)	71,4 (45,0-88,7)	0,500
ОКСбпСТ ( <i>n</i> =55)	78,2 (65,5-87,2)	61,8 (48,6-73,5)	<b>0,012</b>
1-3 ч ( <i>n</i> =23)	87,0 (67,0-96,3)	78,3 (57,7-90,8)	0,500
3-6 ч ( <i>n</i> =24)	83,3 (63,5-93,9)	66,7 (54,8-88,3)	0,125
6-24 ч ( <i>n</i> =22)	68,2 (47,2-83,8)	45,5 (26,9-65,4)	0,125
1-6 ч ( <i>n</i> =47)	85,1 (72,0-92,9)	72,3 (58,1-83,2)	<b>0,031</b>
Вся выборка ( <i>n</i> =69)	79,7 (68,7-87,6)	63,8 (52,0-74,1)	<b>0,003</b>
<b>Точность, % (95% ДИ)</b>			
ОКСпСТ ( <i>n</i> =97)	67,0 (57,1-75,6)	91,8 (84,4-96,0)	<b>&lt;0,001</b>
ОКСбпСТ ( <i>n</i> =86)	76,7 (66,7-84,5)	73,3 (63,0-81,5)	0,629
1-3 ч ( <i>n</i> =61)	67,2 (54,7-77,7)	90,2 (79,8-95,8)	<b>0,001</b>
3-6 ч ( <i>n</i> =65)	69,2 (57,2-79,2)	83,1 (72,0-90,5)	<b>0,049</b>
6-24 ч ( <i>n</i> =57)	78,9 (66,6-87,7)	75,4 (62,8-84,9)	0,754
1-6 ч ( <i>n</i> =126)	68,3 (59,7-75,8)	86,5 (79,4-91,5)	<b>&lt;0,001</b>
Вся выборка ( <i>n</i> =183)	71,6 (64,6-77,6)	83,1 (76,9-87,8)	<b>0,003</b>
<b>Площадь под кривой, 95% ДИ</b>			
ОКСпСТ ( <i>n</i> =97)	0,748 (0,649-0,831)	0,833 (0,744-0,901)	0,121
ОКСбпСТ ( <i>n</i> =86)	0,762 (0,658-0,847)	0,777 (0,674-0,847)	0,744
1-3 ч ( <i>n</i> =61)	0,711 (0,581-0,820)	0,878 (0,769-0,948)	<b>0,001</b>

3-6 ч ( $n=65$ )	0,722 (0,596-0,826)	0,797 (0,679-0,886)	0,160
6-24 ч ( $n=57$ )	0,769 (0,639-0,871)	0,699 (0,563-0,813)	0,248
1-6 ч ( $n=126$ )	0,717 (0,630-0,793)	0,836 (0,760-0,896)	<b>0,001</b>
Вся выборка ( $n=183$ )	0,732 (0,662-0,795)	0,793 (0,727-0,849)	0,061

ППЗ определения сТн I при поступлении в стационар у пациентов с ОКС составила 84,4% (95% ДИ: 75,4-90,6%), совместного определения сТн I и сБСЖК с помощью теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) – 81,2% (95% ДИ: 73,7-87,0%) ( $p=0,201$ ), ОПЗ – 59,1% (95% ДИ: 49,0-68,6%) и 88,0% (95% ДИ: 75,8-94,8%) ( $p<0,003$ ), соответственно. В интервале от 1 до 6 ч от начала болевого синдрома показатель ППЗ сТн I соответствовал 86,8% (95% ДИ: 74,9-93,8%), комбинации сТн I и теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) – 85,2% (95% ДИ: 76,2-91,3%), ( $p=0,058$ ), ОПЗ – 54,8% (95% ДИ: 43,4-65,7%) и 89,5% (95% ДИ: 75,3-96,4%) ( $p<0,001$ ).

По данным ROC-анализа бóльшая эффективность определения обоих маркеров по показателю площади под кривой отмечена у пациентов с ОКС в промежутке 1-6 ч от начала болевого синдрома (0,836 против 0,717,  $p=0,001$ ).

Таким образом, проведение теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) в сочетании с определением уровня сТн I у больных ОКС позволяет значительно увеличить частоту выявления ИМ (на 28% в абсолютном значении), но значимо (на 15,9%) повышает количество случаев его гипердиагностики по сравнению с определением одного сТн I. Преимущества мультимаркерного подхода с определением сТн I и сБСЖК с помощью теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) отмечаются только в ранние (1-6 ч от момента появления симптомов) сроки ОКС.

#### **3.4.2. Совместное определение сБСЖК и сердечного тропонина I высокой чувствительности у больных ОКС**

Эффективность совместного определения вчТн I, измеренного количественным методом, и сБСЖК, оцененного с помощью тестов «КАРДИ-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (10 нг/мл), изучена в выборке 183 больных ОКС когорты 1 (у 114 из них диагностирован ИМ, у 69 – нестабильная стенокардия).

Результаты применения мультимаркерного подхода по сравнению с оценкой только вчТн I в целом по выборке, а также в зависимости от формы ОКС и времени от начала болевого синдрома, представлены в *таблице 3.18*.

Определение содержания сБСЖК с помощью набора «КАРД-ИНФО» в дополнении к анализу на вчТн I при поступлении в стационар позволило выявить на 11,4% в абсолютном значении больше случаев ИМ (у 102 больных вместо 89). Чувствительность совместного определения биомаркеров увеличилась до 89,5% по сравнению с 71,9% при использовании только теста «КАРД-ИНФО» и 78,1% при оценке только вчТн I ( $p < 0,001$ ). Превосходство мультимаркерного подхода с определением вчТн I и набора «КАРД-ИНФО» перед оценкой только вчТн I также отмечено у пациентов с ОКСпST и в сроки 1-6 ч от начала симптомов ( $p < 0,001$ ).

Определение содержания сБСЖК с помощью теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) в дополнении к анализу на вчТн I при поступлении в стационар позволило выявить на 19,3% больше случаев ИМ (у 111 больных вместо 89). Чувствительность совместного определения биомаркеров увеличилась до 97,4% по сравнению с 91,2% при проведении только теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) и 78,1% при оценке только вчТн I ( $p < 0,001$ ). Более высокая чувствительность мультимаркерного подхода также отмечена у пациентов с ОКСпST и в первые 1-6 ч от момента развития болевого синдрома ( $p < 0,001$ ).

Добавление к определению вчТн I оценки уровня сБСЖК с помощью набора «КАРД-ИНФО» не привело к значимому снижению показателя специфичности, как в целом в выборке, так и при разных формах ОКС и интервалах времени от начала заболевания ( $p > 0,05$ ). Специфичность совместной оценки уровня сБСЖК с помощью теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) и сТн I составила 66,7%, что ниже, чем при использовании одного теста «КардиоБСЖК» (69,6%) или только вчТн I (92,8%). Подобная тенденция отмечалась при ОКСбпST и в сроки позднее 3 ч от начала клинических проявлений.

**Таблица 3.18 – 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**

Диагностическая характеристика	вЧТн I	вЧТн I + сБСЖК («КАРД-ИНФО»)	вЧТн I + сБСЖК («КардиоБСЖК» (10 нг/мл))	$p_{1-2}$	$p_{1-3}$
	1	2	3		
<b>Se, % (95% ДИ)</b>					
ОКСпСТ ( $n=83$ )	75,9 (66,2-85,1)	90,4 (81,9-95,3)	96,4 (89,5-99,2)	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
ОКСбпСТ ( $n=31$ )	83,9 (69,6-96,3)	87,1 (70,5-95,5)	100,0 (86,9-100,0)	1,0	0,063
1-3 ч ( $n=38$ )	60,5 (43,9-75,6)	81,6 (66,3-91,1)	97,4 (85,3-100,0)	<b>0,008</b>	<b>&lt;0,001</b>
3-6 ч ( $n=41$ )	80,5 (66,7-92,7)	90,2 (76,9-96,7)	95,1 (83,0-99,5)	0,125	<b>0,031</b>
6-24 ч ( $n=35$ )	94,3 (84,6-100,0)	97,1 (84,2-100,0)	100,0 (88,2-100,0)	1,0	0,500
1-6 ч ( $n=79$ )	70,9 (61,0-81,7)	86,1 (76,6-92,2)	96,2 (89,0-99,2)	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Всего ( $n=114$ )	78,1 (70,3-85,6)	89,5 (82,4-94,0)	97,4 (92,2-99,4)	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Sp, % (95% ДИ)</b>					
ОКСпСТ ( $n=14$ )	85,7 (58,8-96,1)	78,6 (51,7-93,2)	71,4 (45,0-88,7)	1,0	0,500
ОКСбпСТ ( $n=55$ )	94,5 (84,6-98,7)	90,9 (80,0-96,5)	65,5 (52,2-76,7)	0,500	<b>&lt;0,001</b>
1-3 ч ( $n=23$ )	95,7 (77,3-100,0)	95,7 (77,3-100,0)	87,0 (67,0-96,3)	1,0	0,500
3-6 ч ( $n=24$ )	100,0 (83,7-100,0)	100,0 (83,7-100,0)	75,0 (54,8-88,3)	1,0	<b>0,031</b>
6-24 ч ( $n=22$ )	81,8 (60,9-93,3)	68,2 (47,2-83,8)	36,4 (26,9-65,4)	0,250	<b>0,002</b>
1-6 ч ( $n=47$ )	97,9 (87,9-100,0)	97,9 (87,9-100,0)	80,9 (67,2-89,8)	1,0	<b>0,008</b>
Всего ( $n=69$ )	92,8 (83,8-97,2)	88,4 (78,5-94,3)	66,7 (54,9-76,7)	0,250	<b>&lt;0,001</b>
<b>ДТ, % (95% ДИ)</b>					
ОКСпСТ ( $n=97$ )	77,3 (68,0-84,6)	88,7 (80,7-93,7)	92,8 (85,6-96,7)	<b>0,003</b>	<b>0,001</b>
ОКСбпСТ ( $n=86$ )	90,7 (82,5-95,4)	89,5 (81,1-94,6)	77,9 (68,0-85,5)	1,0	<b>0,027</b>
1-3 ч ( $n=61$ )	73,8 (61,5-83,3)	86,9 (75,9-93,5)	93,4 (83,9-97,9)	<b>0,008</b>	<b>0,004</b>
3-6 ч ( $n=65$ )	87,7 (77,3-93,9)	93,8 (84,8-98,0)	87,7 (77,3-93,9)	0,125	1,0
6-24 ч ( $n=57$ )	89,5 (78,5-95,4)	86,0 (74,4-93,0)	75,4 (62,8-84,9)	0,625	<b>0,039</b>
1-6 ч ( $n=126$ )	81,0 (73,2-86,9)	90,5 (84,0-94,6)	90,5 (84,0-94,6)	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Всего ( $n=183$ )	83,6 (77,5-88,3)	89,1 (83,7-92,9)	85,8 (79,9-90,2)	<b>0,021</b>	0,635
<b>AUC (95% ДИ)</b>					
ОКСпСТ ( $n=97$ )	0,808 (0,716-0,881)	0,845 (0,757-0,910)	0,839 (0,751-0,906)	0,368	0,580



ОКСбпST ( <i>n</i> =86)	0,892 (0,807-0,949)	0,890 (0,804-0,947)	0,827 (0,731-0,900)	0,924	0,156
1-3 ч ( <i>n</i> =61)	0,781 (0,657-0,877)	0,886 (0,779-0,953)	0,922 (0,824-0,975)	<b>0,002</b>	<b>0,005</b>
3-6 ч ( <i>n</i> =65)	0,902 (0,803-0,962)	0,951 (0,867-0,989)	0,851 (0,740-0,927)	<b>0,038</b>	0,329
6-24 ч ( <i>n</i> =57)	0,881 (0,767-0,951)	0,827 (0,703-0,914)	0,682 (0,545-0,799)	0,179	<b>&lt;0,001</b>
1-6 ч ( <i>n</i> =126)	0,844 (0,768-0,902)	0,920 (0,858-0,961)	0,885 (0,816-0,935)	<b>&lt;0,001</b>	0,263
Всего ( <i>n</i> =183)	0,854 (0,795-0,902)	0,889 (0,835-0,931)	0,820 (0,757-0,873)	0,069	0,296

*Se* - чувствительность, *Sp* - специфичность, *AUC* – площадь под *ROC*-кривой

Диагностическая точность совместного определения сБСЖК набором «КАРД-ИНФО» и вчТн I во всей выборке достигла 89,1%, по сравнению с 80,4% при применении теста «КАРД-ИНФО» и 83,6% при оценке только вчТн I ( $p=0,021$ ). Преимущества мультимаркерного подхода в точности диагностики отмечались в случае ОКСпST ( $p=0,003$ ) и в первые 1-6 ч от начала болевого синдрома ( $p<0,001$ ). Точность совместного определения сБСЖК тестом «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) и вчТн I по сравнению с оценкой только вчТн I была выше у пациентов с ОКСпST ( $p=0,001$ ) и в ранние (1-6 ч) сроки заболевания ( $p<0,001$ ), но ниже у больных ОКСбпST ( $p=0,027$ ) и интервале времени более 6 ч от начала болевого синдрома ( $p=0,039$ ).

ППЗ определения вчТн I при поступлении в стационар у пациентов с ОКС составила 94,7% (95% ДИ: 87,9-98,0%), совместного определения вчТн I и сБСЖК с помощью набора «КАРД-ИНФО» – 92,7% (95% ДИ: 86,1-96,5%) ( $p=0,593$ ), а комбинации вчТн I и теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) – 82,8% (95% ДИ: 75,5-88,4%) ( $p=0,250$ ). ОПЗ составила 71,9% (95% ДИ: 61,8-80,2%), 83,6% (95% ДИ: 73,3-90,5%) ( $p=0,023$ ) и 93,9% (95% ДИ: 82,9-98,5%) ( $p<0,001$ ), соответственно. В интервале 1-6 ч от начала болевого синдрома показатель ППЗ вчТн I соответствовал 98,2% (95% ДИ: 89,8-100,0%), комбинации определения вчТн I и теста «КАРД-ИНФО» – 98,6% (95% ДИ: 91,5-100,0%), ( $p=0,348$ ), вчТн I и теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) – 89,4% (95% ДИ: 80,9-94,5%), ( $p=0,119$ ). ОПЗ составила 66,7% (95% ДИ: 54,9-76,7%), 80,7% (95% ДИ: 68,5-89,0%) ( $p=0,032$ ) и 92,7% (95% ДИ: 79,9-98,2%) ( $p=0,004$ ), соответственно.

Показатель *AUC* при совместном определении вчТн I и сБСЖК (с помощью набора «КАРД-ИНФО») был достоверно выше по сравнению с определением только вчТн I в сроки 1-3 ч ( $p=0,002$ ) и 3-6 ч ( $p=0,038$ ) после появления болевого синдрома, а комбинации вчТн I с тестом «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) – только в сроки 1-3 ч ( $p=0,005$ ) от начала симптомов.

Таким образом, проведение теста «КАРД-ИНФО» в дополнение к определению уровня вчТн I при поступлении в стационар у больных ОКС позволяет достоверно увеличить частоту выявления ИМ (на 11,4%), без значимого снижения специфичности по сравнению с определением одного вчТн I. Наиболее оправдано применение данного подхода у больных в первые 1-6 ч ОКС и в случае ОКСпST. Совместное определение вчТн I и сБСЖК (с помощью теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл)) у больных ОКС позволяет еще больше увеличить частоту выявления ИМ (на 19,3%), но существенно повышает частоту случаев его гипердиагностики (на 26,1%) по сравнению с определением одного вчТн I. Тем не менее, мультимаркерный подход с проведением теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) в дополнение к определению вчТн I является оправданным для исключения ИМ и у пациентов с ОКС и длительностью болевого синдрома 1-3 часа.

### **3.4.3. Результаты проведения экспресс-теста «КАРД-ИНФО 1+1» для одновременного определения содержания сБСЖК и сТн I у больных с предполагаемым ОКС**

Тест «КАРД-ИНФО 1+1», позволяющий качественно оценить уровень сразу двух маркеров – сБСЖК и сТн I, проведен 184 пациентам когорты 1, у 109 из которых (59,2%) был верифицирован ИМ, у 59 (32,1%) – нестабильная стенокардия, у 9 (4,9%) – другие сердечно-сосудистые заболевания и у 7 (3,8%) – заболевания других систем органов. Результат теста расценен как положительный в 106 (57,6%) случаях (в том числе положительный результат определения сБСЖК отмечался у 104 (56,5%) больных, сТн I – у 63 (34,2%), оба маркера дали положительную реакцию в 61 (33,2%) случае), как отрицательный – в 78 (42,4%).

Отмечен 1 случай (0,5%) отсутствия реакции, потребовавший проведения повторного тестирования.

Согласно окончательным диагнозам, 96 (52,2%) результатов теста классифицированы как истинно положительные, 10 (5,4%) – ложноположительные, 65 (35,3%) – истинно отрицательные и 13 (7,1%) – ложноотрицательные. Таким образом, чувствительность комбинированного теста составила 88,1% (95% ДИ: 80,5-93,0%), специфичность – 86,7% (95% ДИ: 77,0-92,8%), диагностическая точность – 87,5% (95% ДИ: 81,9-91,6%), ППЗ – 90,6% (95% ДИ: 83,3-95,0%), ОПЗ – 83,3% (95% ДИ: 73,4-90,1%).

Среди пациентов с подтвержденным диагнозом ОКС результат теста «КАРД-ИНФО 1+1» расценен как положительный в 102 (60,7%) случаях (в том числе положительная реакция теста на сБСЖК отмечалась у 100 (59,5%) больных, на сТн I – у 61 (36,3%), оба маркера дали положительную реакцию в 59 (35,1%) случаях), отрицательный – в 66 (39,3%). 96 (57,1%) результатов теста интерпретированы как истинно положительные, 6 (3,6%) – ложноположительные, 53 (31,5%) – истинно отрицательные и 13 (7,7%) – ложноотрицательные. Чувствительность теста с определением двух маркеров составила 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%). Из 6 случаев, интерпретированных как «ложноположительные», положительная реакция на сБСЖК наблюдалась во всех случаях, на сТн I – в 4 (66,7%).

Сравнение показателей диагностической эффективности теста «КАРД-ИНФО 1+1» и каждого из маркеров в отдельности в зависимости от типа ЭКГ-изменений у больных ОКС представлено в *таблице 3.19*.

Значимых различий по показателям чувствительности, специфичности и диагностической точности теста «КАРД-ИНФО 1+1» между группами больных ОКС<sub>пСТ</sub> и ОКС<sub>бпСТ</sub> не выявлено ( $p>0,05$ ), за исключением большей точности определения сТн I при ОКС<sub>бпСТ</sub> ( $p<0,001$ ).

Показатель ППЗ теста у пациентов с ОКС<sub>пСТ</sub> составил 98,6% (95% ДИ: 91,8-100,0), ОКС<sub>бпСТ</sub> – 83,3% (95% ДИ: 67,0-93,1) ( $p=0,008$ ). ОПЗ у больных

ОКСпST соответствовала 44,4% (95% ДИ: 25,5-66,3), ОКСбпST – 93,8% (95% ДИ: 82,5-98,5) ( $p<0,001$ ). Различия в показателях прогностической значимости, по всей видимости, обусловлены относительно небольшим количеством больных без ИМ при ОКСпST и, наоборот, преобладанием пациентов без ИМ при ОКСбпST. При сопоставлении показателей каждого из биомаркеров, определяемых экспресс-тестом, отмечена более высокая чувствительность сБСЖК по сравнению с сТн I, как при ОКСпST ( $p<0,001$ ), так и при ОКСбпST ( $p=0,071$ ), при сопоставимой специфичности ( $p>0,05$ ).

**Таблица 3.19 – Показатели диагностической эффективности теста «КАРД-ИНФО 1+1» и каждого из маркеров в зависимости от формы ОКС**

Диагностическая характеристика	Определяемый маркер/ интерпретация теста	ОКСпST (n=90)	ОКСбпST (n=78)	p
Чувствительность, % (95% ДИ)	Тестовая зона сБСЖК	86,4 (77,1-92,4)	85,7 (67,9-94,9)	1,0
	Тестовая зона сТн I	49,4 (38,8-60,1)	60,7 (42,4-76,5)	0,301
	Интерпретация теста «КАРД-ИНФО 1+1»	87,7 (78,6-93,3)	89,3 (72,0-97,1)	1,0
Специфичность, % (95% ДИ)	Тестовая зона сБСЖК	88,9 (54,3-99,9)	90,0 (78,2-96,1)	1,0
	Тестовая зона сТн I	88,9 (54,3-99,9)	94,0 (83,2-98,6)	0,494
	Интерпретация теста «КАРД-ИНФО 1+1»	88,9 (54,3-99,9)	90,0 (78,2-96,1)	1,0
Диагностическая точность, % (95% ДИ)	Тестовая зона сБСЖК	86,7 (78,0-92,4)	88,5 (79,3-94,0)	0,907
	Тестовая зона сТн I	53,3 (43,1-63,3)	82,1 (72,0-89,1)	<b>&lt;0,001</b>
	Интерпретация теста «КАРД-ИНФО 1+1»	87,8 (79,3-93,2)	89,7 (80,8-95,0)	0,876

Показатели диагностической эффективности теста «КАРД-ИНФО 1+1» и каждого из определяемых им маркеров у больных ОКС в зависимости от интервала времени, прошедшего от начала болевого синдрома, приведены в *таблице 3.20*.

**Таблица 3.20 – Показатели диагностической эффективности теста «КАРД-ИНФО 1+1» и каждого из маркеров в отдельности в зависимости от времени, прошедшего от начала болевого синдрома до проведения тестирования**

Диагностическая характеристика	Определяемый маркер / интерпретация теста	1-3 ч (n=58)	3,1-6 ч (n=59)	Более 6 ч (n=51)	<i>p</i>
Чувствительность, % (95% ДИ)	Тестовая зона сБСЖК	84,2 (69,2-92,9)	92,3 (79,0-98,1)	81,3 (64,3-91,5)	0,366
	Тестовая зона сТн I	44,7 (30,1-60,3)	46,2 (31,6-61,4)	68,8 (51,3-82,2)	0,085
	Интерпретация теста «КАРД-ИНФО 1+1»	86,8 (72,2-94,7)	92,3 (79,0-98,1)	84,4 (67,2-94,7)	0,567
Специфичность, % (95% ДИ)	Тестовая зона сБСЖК	100,0 (81,0-100,0)	90,0 (68,7-98,4)	78,9 (56,1-92,1)	0,095
	Тестовая зона сТн I	100,0 (81,0-100,0)	100,0 (81,0-100,0)	78,9 (56,1-92,1)	0,095
	Интерпретация теста «КАРД-ИНФО 1+1»	100,0 (81,0-100,0)	90,0 (68,7-98,4)	78,9 (56,1-92,1)	0,095
Диагностическая точность, % (95% ДИ)	Тестовая зона сБСЖК	89,7 (78,9-95,5)	91,5 (81,3-96,7)	80,4 (67,4-89,2)	0,176
	Тестовая зона сТн I	63,8 (50,9-75,0)	64,4 (51,6-75,4)	72,5 (59,0-83,0)	0,565
	Интерпретация теста «КАРД-ИНФО 1+1»	91,4 (81,0-96,7)	91,5 (81,3-96,7)	82,4 (69,5-90,7)	0,231

Чувствительность теста «КАРД-ИНФО 1+1» достигала максимума в интервале между 3 и 6 ч от начала болевого синдрома. Показатель специфичности имел тенденцию к снижению, что, по-видимому, обусловлено небольшим количеством больных без ИМ с длительностью проявлений более 6 ч. Необходимо отметить бóльшую чувствительность и диагностическую точность сБСЖК по сравнению с сТн I в интервалах 1-3 ч и 3-6 ч от начала клинических проявлений до проведения тестирования ( $p < 0,001$  в обоих случаях), при отсутствии различий в специфичности ( $p > 0,05$ ). Показатели ППЗ в изученные

интервалы времени составили 100% (95% ДИ: 87,6-100,0), 94,7% (95% ДИ: 81,8-99,5) и 87,1% (95% ДИ: 63,9-97,2), ОПЗ – 80,0% (95% ДИ: 60,4-91,6), 85,7% (95% ДИ: 64,5-95,9) и 75,0% (95% ДИ: 52,8-89,2), соответственно ( $p>0,05$  для всех сравнений).

### **3.4.3.1. Сравнение диагностической эффективности экспресс-теста «КАРД-ИНФО 1+1» и сердечных тропонинов стандартной и высокой чувствительности**

В выборке из 168 больных с верифицированным ОКС когорты 1 проведено сравнение диагностических характеристик теста «КАРД-ИНФО 1+1» с количественно определенными сердечными тропонинами I обычной и высокой чувствительности. Результаты сравнения во всей выборке, а также в зависимости от типа ЭКГ-изменений и времени, прошедшему от начала клинических проявлений, представлены в *таблице 3.21*.

Проведенный анализ показал, что тест с комбинацией биомаркеров обладает более высокой чувствительностью, по сравнению с количественным определением сТн I в целом ( $p=0,002$ ), у больных ОКСпST ( $p=0,002$ ) и в ранние сроки (1-6 ч) от начала заболевания ( $p<0,001$ ). 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 от момента появления симптомов ( $p=0,001$ ).

По показателю специфичности качественное определение обоих биомаркеров (сТн I и сБСЖК) не уступает количественной оценке сТн I и вчТн I ( $p>0,05$  для всех сравнений).

Диагностическая точность теста «КАРД-ИНФО 1+1» превосходила определение сТн I в целом ( $p<0,001$ ), при ОКСпST ( $p=0,001$ ) и в сроки от 1 до 6 ч от возникновения болевого синдрома ( $p<0,001$ ), а вчТн I – только в ранние (1-6 ч) сроки заболевания ( $p=0,007$ ).

**Таблица 3.21 – Показатели диагностической эффективности определения сТн I, вчТн I и совместного качественного определения сТн I и сБСЖК с помощью экспресс-теста «КАРД-ИНФО 1+1» у больных ОКС**

Диагностическая характеристика	сТн I	вчТн I	сТн I + сБСЖК («КАРД-ИНФО 1+1»)	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
	1	2	3		
<b>Se, % (95% ДИ)</b>					
ОКСпСТ ( $n=81$ )	65,4 (54,6-74,9)	75,3 (64,9-83,5)	87,7 (78,6-93,3)	<b>0,002</b>	0,064
ОКСбпСТ ( $n=28$ )	82,1 (63,9-92,6)	82,1 (63,9-92,6)	89,3 (72,0-97,1)	0,727	0,727
1-3 ч ( $n=38$ )	55,3 (39,7-69,9)	60,5 (44,7-74,4)	86,8 (72,2-94,7)	<b>0,012</b>	<b>0,013</b>
3-6 ч ( $n=39$ )	64,1 (48,4-77,3)	79,5 (64,2-89,5)	92,3 (79,0-98,1)	<b>0,003</b>	0,125
6-24 ч ( $n=32$ )	93,8 (78,8-99,3)	93,8 (78,8-99,3)	84,4 (67,2-94,7)	0,453	0,453
1-6 ч ( $n=77$ )	59,7 (48,6-70,0)	70,1 (59,1-79,2)	89,6 (80,6-94,9)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>
Всего ( $n=109$ )	69,7 (60,5-77,6)	77,1 (68,3-84,0)	88,1 (80,5-93,0)	<b>0,002</b>	<b>0,038</b>
<b>Sp, % (95% ДИ)</b>					
ОКСпСТ ( $n=9$ )	77,8 (44,3-94,7)	88,9 (54,3-99,9)	88,9 (54,3-99,9)	1,0	1,0
ОКСбпСТ ( $n=50$ )	76,0 (62,5-85,8)	94,0 (83,2-98,6)	90,0 (78,2-96,1)	0,092	0,688
1-3 ч ( $n=20$ )	85,0 (63,1-95,6)	95,0 (74,6-99,9)	100,0 (81,0-100)	0,250	1,0
3-6 ч ( $n=20$ )	80,0 (57,8-92,5)	100,0 (81,0-100)	90,0 (68,7-98,4)	0,625	0,500
6-24 ч ( $n=19$ )	63,2 (40,9-81,0)	84,2 (61,6-95,3)	79,0 (56,1-92,1)	0,453	1,0
1-6 ч ( $n=40$ )	82,5 (67,7-91,6)	97,5 (86,0-100,0)	95,0 (82,6-99,5)	0,125	1,0
Всего ( $n=59$ )	76,3 (63,9-85,4)	93,2 (83,4-97,8)	89,8 (79,2-95,6)	0,057	0,727
<b>ДТ, % (95% ДИ)</b>					
ОКСпСТ ( $n=90$ )	66,7 (58,1-75,6)	76,7 (66,9-84,3)	87,8 (79,3-93,2)	<b>0,001</b>	0,078
ОКСбпСТ ( $n=78$ )	78,2 (67,8-86,0)	89,7 (80,8-95,0)	89,7 (80,8-95,0)	0,078	1,0
1-3 ч ( $n=58$ )	65,5 (52,6-76,5)	72,4 (59,7-82,3)	91,4 (81,0-96,7)	<b>0,003</b>	<b>0,007</b>
3-6 ч ( $n=59$ )	69,5 (56,8-79,8)	86,4 (75,2-93,2)	91,5 (81,3-96,7)	<b>0,002</b>	0,508
6-24 ч ( $n=51$ )	82,4 (69,5-90,7)	90,2 (78,6-96,2)	82,4 (69,5-90,7)	1,0	0,388
1-6 ч ( $n=117$ )	67,5 (58,6-75,4)	79,5 (71,2-85,9)	91,5 (84,8-95,5)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,007</b>
Всего ( $n=168$ )	72,0 (64,8-78,3)	82,7 (76,3-87,8)	88,7 (82,9-92,7)	<b>&lt;0,001</b>	0,134
<b>AUC, 95% ДИ</b>					
ОКСпСТ ( $n=90$ )	0,716 (0,611-0,806)	0,821 (0,726-0,894)	0,883 (0,798-0,941)	<b>0,009</b>	0,485

ОКСбпST ( $n=78$ )	0,791 (0,684-0,875)	0,881 (0,788-0,943)	0,896 (0,807-0,954)	0,087	0,717
1-3 ч ( $n=58$ )	0,701 (0,567-0,814)	0,778 (0,649-0,876)	0,934 (0,837-0,983)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>
3-6 ч ( $n=59$ )	0,721 (0,588-0,830)	0,897 (0,791-0,961)	0,912 (0,808-0,970)	<b>0,003</b>	0,767
6-24 ч ( $n=51$ )	0,785 (0,647-0,887)	0,890 (0,771-0,960)	0,817 (0,683-0,911)	0,678	0,315
1-6 ч ( $n=117$ )	0,711 (0,620-0,791)	0,838 (0,759-0,900)	0,923 (0,859-0,964)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,016</b>
Всего ( $n=168$ )	0,730 (0,656-0,795)	0,851 (0,788-0,902)	0,890 (0,832-0,933)	<b>&lt;0,001</b>	0,260

*Se* - чувствительность, *Sp* - специфичность, *AUC* – площадь под *ROC*-кривой

Большая диагностическая эффективность теста «КАРД-ИНФО 1+1» у больных ОКС подтверждена данными *ROC*-анализа: площади под кривой у теста превосходят таковые у сТн I в целом ( $p<0,001$ ), при ОКСпST ( $p=0,009$ ) и в интервале 1-6 ч от начала симптомов ( $p<0,001$ ). По сравнению с вчТн I тест с комбинацией биомаркеров имел больший показатель *AUC* в первые 1-6 ч ОКС ( $p=0,016$ ).

Таким образом, тест для качественного одномоментного определения сБСЖК и сТн I позволяет более точно выявлять случаи ИМ по сравнению с определением только сердечных тропонинов (сТн I - на 18,4%) и вчТн I (на 11,0%), без значимого увеличения случаев его гипердиагностики. Основные преимущества теста «КАРД-ИНФО 1+1» наблюдаются в ранние (от 1 до 6 ч) сроки заболевания и при ОКСпST. Ни по одному изученному диагностическому показателю комбинированный тест не уступал сердечным тропонинам I обычной и высокой чувствительности.

### **3.4.5. Подтверждение или исключение наличия инфаркта миокарда по совокупности данных ЭКГ и ферментодиагностики**

Возможность выявления или исключения наличия ИМ также изучена с помощью совокупной оценки результатов определения биомаркеров и данных ЭКГ. Для этой цели использовали результаты первого измерения уровня сБСЖК, сТн I, вчТн I и МВ-КФК в сочетании с наличием или отсутствием признаков



ишемии и/или некроза миокарда на ЭКГ, зарегистрированной при поступлении в стационар.

Наличие характерных ЭКГ-признаков ишемии/некроза миокарда в виде значимых изменений сегмента *ST*, инверсии зубца *T*, появления нового зубца *Q* или блокады ЛНПГ и положительного результата теста «КАРД-ИНФО» отмечалось у 98 больных ИМ из 103 (95,1%), госпитализированных с предварительным диагнозом ОКС, теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) – у 99 из 121 (81,8%), «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) – у 319 из 330 (96,7%), «КАРД-ИНФО 1+1» – у 91 из 99 (91,9%), качественного теста на сТн I – у 252 из 254 (99,2%), повышенного уровня сБСЖК, определенного количественным методом, – у 82 из 89 (92,1%), сТн I – у 80 из 93 (86,0%), вчТн I – у 84 из 87 (96,6%), МВ-КФК – у 57 из 60 (95,0%). Комбинация ЭКГ-признаков ишемии или некроза миокарда с положительным результатом качественного определения сТн I показала достоверно более высокую положительную прогностическую значимость в отношении предсказания наличия ИМ по сравнению с сочетаниями ЭКГ и других маркеров ( $p < 0,05$  для всех парных сравнений), за исключением вчТн ( $p = 0,107$ ).

В случае отсутствия признаков ишемии/некроза миокарда на ЭКГ и отрицательного результата теста «КАРД-ИНФО» у пациентов с предполагаемым ОКС диагноз ИМ не подтвердился в 29 случаях из 31 (93,5%), «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) – в 21 из 21 (100,0%), «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) – в 39 из 42 (92,9%), «КАРД-ИНФО 1+1» – в 21 из 21 (100,0%), качественного теста на сТн I – в 41 из 47 (87,2%), нормального уровня сБСЖК, определенного количественным методом, – в 29 из 33 (87,9%), сТн I – в 25 из 27 (92,6%), вчТн I – в 23 из 24 (95,8%), МВ-КФК – в 30 из 35 (85,7%). Таким образом, отсутствие ЭКГ-признаков ишемии или некроза миокарда в сочетании с отрицательным результатом тестов «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) или «КАРД-ИНФО 1+1» позволило исключить наличие у пациента ИМ в 100% случаев, однако значимость различий по сравнению с остальными комбинациями не достигала уровня достоверности ( $p > 0,05$  для всех парных сравнений).

### 3.5. Прогнозирование клинического течения ОКС

#### 3.5.1. Возможности тестов «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) в прогнозировании клинического течения ОКС

За неблагоприятное (осложненное) течение ОКС у больных в когорте 1 была принята комбинированная конечная точка, включающие случаи летального исхода и/или развития ИМ и/или тяжелой ОСН (III-IV ФК по *Killip*) за период стационарного лечения и в течение 12 месяцев наблюдения. В группу осложненного течения ОКС за период госпитализации вошли 18 пациентов (8,5%), неосложненного – 195 (91,5%). При оценке отдаленного периода группу неблагоприятного течения заболевания составил 31 больной (16,3%), благоприятного – 159 (83,7%).

Для определения возможных ассоциаций неблагоприятного течения заболевания в краткосрочном и отдаленном периодах с клинико-анамнестическими и лабораторно-инструментальными характеристиками обследованных больных, проведен корреляционный анализ. Проанализированы такие характеристики как: пол, возраст, ИМТ, анамнез и факторы риска ИБС, сопутствующие заболевания, наличие, тип и локализация ЭКГ изменений, промежуток времени от начала клинических проявлений до забора крови для проведения тестов на определение биомаркеров, клинические показатели (ЧСС, САД и ДАД при поступлении), лабораторные показатели (уровни *Hb*, *NT-proBNP*, *СРБ*, креатинина сыворотки, СКФ, КК, сБСЖК, определенного количественным методом, сТн I и вчТн I), данные ЭхоКГ (наличие зон нарушения локальной сократимости ЛЖ, уровень ФВ ЛЖ) и КАГ (количество пораженных КА и наличие их окклюзии или тромбоза).

Для комбинированной конечной точки летальный исход и/или развитие ИМ и/или тяжелой ОСН в течение госпитализации выявлены значимые корреляции слабой силы с показателями женский пол ( $\varphi=0,175$ ;  $p=0,010$ ), возраст ( $r=0,232$ ;  $p=0,001$ ), стенокардия напряжения ( $\varphi=0,143$ ;  $p=0,037$ ) и ОНМК/ТИА в анамнезе ( $\varphi=0,212$ ;  $p=0,002$ ), уровни креатинина сыворотки крови, СКФ и КК ( $r=0,141$ ;

$p=0,039$ ,  $r=-0,248$ ;  $p<0,001$  и  $r=-0,228$ ;  $p=0,001$ , соответственно), концентрации *NT-proBNP* ( $r=0,187$ ;  $p=0,012$ ), сБСЖК, определенного количественным методом ( $r=0,279$ ;  $p<0,001$ ), вчТн I ( $r=0,151$ ;  $p=0,041$ ), результаты тестов «КАРД-ИНФО» ( $\varphi=0,204$ ;  $p=0,003$ ) и «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) ( $\varphi=0,152$ ;  $p=0,040$ ), наличие окклюзии и/или тромбоза по КАГ ( $\varphi=0,179$ ;  $p=0,025$ ). Ассоциации летального исхода в течение стационарного периода с остальными характеристиками являлись слабыми и недостоверными ( $p>0,05$ ).

Для комбинированной конечной точки летальный исход и/или развитие ИМ и/или тяжелой ОСН в течение 12 месяцев наблюдения выявлены достоверные корреляции слабой силы с показателями возраст ( $r=0,302$ ;  $p<0,001$ ), перенесенный ИМ ( $\varphi=0,179$ ;  $p=0,014$ ), стенокардия напряжения ( $\varphi=0,151$ ;  $p=0,037$ ) и курение в анамнезе ( $\varphi=-0,173$ ;  $p=0,017$ ), наличие зон нарушения локальной сократимости ЛЖ по данным ЭхоКГ ( $\varphi=0,177$ ;  $p=0,018$ ) и окклюзии или тромбоза коронарных артерий по данным КАГ ( $\varphi=0,181$ ;  $p=0,030$ ), уровни СКФ и КК ( $r=-0,245$ ;  $p=0,001$  и  $r=-0,286$ ;  $p<0,001$ , соответственно), *NT-proBNP* ( $r=0,239$ ;  $p=0,002$ ), сБСЖК, определенного количественным методом ( $r=0,246$ ;  $p=0,001$ ), МВ-КФК ( $r=0,160$ ;  $p=0,031$ ), результат теста «КАРД-ИНФО» ( $\varphi=0,190$ ;  $p=0,009$ ) и показатель ФВ ЛЖ ( $r=-0,187$ ;  $p=0,013$ ). Ассоциации конечной точки с остальными характеристиками являлись слабыми и недостоверными ( $p>0,05$ ).

Для количественных переменных «возраст», «креатинин при поступлении», «СКФ при поступлении», «КК при поступлении», «*NT-proBNP*», «уровень сБСЖК», «уровень вчТн I», «уровень МВ-КФК» и «ФВ ЛЖ» с помощью *ROC*-анализа и оценки координат кривой определены пороговые значения, ассоциированные с развитием осложнений. Полученные значения в отношении каждой из конечных точек указаны в *таблице 3.22*.

**Таблица 3.22 – Пороговые значения количественных показателей в отношении конечных точек в течение стационарного и отдаленного периода наблюдения у больных ОКС когорты 1**

Показатель	Летальный исход, ИМ и/или тяжелая ОСН в стационаре	Летальный исход, ИМ и/или тяжелая ОСН в течение 12 мес.
Возраст, лет	67,5	66,5
Креатинин, мкмоль/л	98,5	–
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	63,5	63,5
КК, мл/мин	65,5	67,5
<i>NT-proBNP</i> , пг/мл	162,0	162,0
сБСЖК, нг/мл	13,63	13,63
вчТн I, нг/мл	0,029	–
МВ-КФК, Ед/л	–	17,5
ФВ ЛЖ, %	–	51,0

В соответствии с полученными пороговыми значениями, указанные количественные показатели были переведены в бинарные и выполнен расчет ОР и коэффициентов корреляции в отношении развития осложненного течения ОКС в течение периода госпитализации (*таблица 3.23*).

**Таблица 3.23 – Относительный риск и коэффициенты корреляции показателей в отношении развития осложненного течения ОКС в течение периода госпитализации**

Показатель	ОР	95% ДИ	$\varphi$	$p$
Женский пол	3,08	1,25-7,60	0,175	0,010
Возраст >67 лет	7,99	2,39-26,75	0,280	<0,001
Стенокардия напряжения в анамнезе	2,50	1,03-6,06	0,143	0,037
ОНМК/ТИА в анамнезе	12,20	4,96-30,03	0,212	0,002
Креатинин сыворотки крови >98 мкмоль/л	2,78	1,03-7,52	0,145	0,034
СКФ <64 мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	9,94	2,34-42,15	0,271	<0,001
КК <66 мл/мин	5,05	1,51-16,93	0,231	0,001
<i>NT-proBNP</i> >162 пг/мл	6,79	1,56-29,45	0,226	0,002
сБСЖК, определенный количественным	7,68	3,20-18,47	0,358	<0,001

методом >13,6 нг/мл				
вчТн I >0,029 нг/мл	6,62	1,52-28,75	0,220	0,003
Положительный результат теста «КАРД-ИНФО»	5,05	1,51-16,93	0,204	0,003
Положительный результат теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл)	6,03	0,81-45,02	0,152	0,040
Наличие окклюзии и/или тромбоза по КАГ	6,11	0,83-44,87	0,179	0,025

Для подтверждения наличия связи между развитием комбинированной конечной точки в течение госпитализации с изученными показателями проведен многофакторный анализ методом бинарной логистической регрессии. В качестве зависимой использовали дихотомическую переменную «комбинированная конечная точка в стационаре», а в качестве ковариаций – переменные «пол», «возраст >67 лет», «стенокардия напряжения в анамнезе» и «ОНМК/ТИА в анамнезе», «креатинин сыворотки крови при поступлении >98 мкмоль/л», «СКФ при поступлении <64 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>» и «КК при поступлении <66 мл/мин», «концентрация *NT-proBNP* >162 пг/мл» и «результат теста «КАРД-ИНФО». Показатели «сБСЖК, определенный количественным методом», «вчТн I» и «результат теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл)» в анализ включены не были из-за наличия выраженных ассоциаций с переменной «результат теста «КАРД-ИНФО» ( $r=0,457$ ,  $r=0,551$  и  $r=0,571$ ,  $p<0,001$ , соответственно).

Полученная регрессионная модель корректно сгруппировала 92,5% наблюдений ( $p<0,001$ ), что говорит об ее очень высоком качестве. Установлена достоверная независимая связь развития комбинированной конечной точки в стационаре с переменными «возраст >67 лет», «наличие в анамнезе перенесенного ОНМК/ТИА» и «результат теста «КАРД-ИНФО». С остальными переменными связь была недостоверной ( $p>0,05$ ). Параметры прогностической модели приведены в *таблице 3.24*.

**Таблица 3.24 – Параметры модели прогнозирования развития конечной точки (летальный исход и/или развитие ИМ и/или тяжелой сердечной недостаточности в течение госпитализации) у больных ОКС когорты 1, полученные методом бинарной логистической регрессии**

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

Аналогичным образом выполнен расчет ОР и коэффициентов корреляции в отношении развития осложненного течения ОКС по данным 12 месяцев наблюдения (таблица 3.25).

Для подтверждения наличия связи между развитием комбинированной конечной точки в течение 12-ти месяцев наблюдения с изученными показателями проведен многофакторный анализ методом бинарной логистической регрессии. В качестве зависимой использовали дихотомическую переменную «комбинированная конечная точка в течение 12 месяцев наблюдения», а в качестве ковариаций вводили такие переменные, как «возраст >66 лет», «перенесенный ИМ», «стенокардия напряжения в анамнезе» и «курение в анамнезе», «СКФ при поступлении <64 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>» и «КК при поступлении <68 мл/мин», «концентрация *NT-proBNP* >162 пг/мл», «уровень МВ-КФК >17 Ед/л», «результат теста «КАРД-ИНФО», «наличие зон нарушения локальной сократимости ЛЖ по данным ЭхоКГ», «ФВ ЛЖ ≤50%» и «окклюзия или тромбоз коронарных артерий по данным КАГ». Показатель «сБСЖК, определенный количественным методом» в анализ включен не был из-за наличия выраженной ассоциации с показателем «результат теста «КАРД-ИНФО» ( $r=0,467$ ,  $p<0,001$ ).

**Таблица 3.25 – Относительный риск и коэффициенты корреляции показателей в отношении развития осложненного течения ОКС по данным 12-месячного наблюдения**

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

Полученная регрессионная модель корректно сгруппировала 89,3% наблюдений ( $p < 0,001$ ). Установлена достоверная независимая связь между возникновением данной конечной точки с переменными «возраст >66 лет», «ФВ ЛЖ ≤50%» и «результат теста «КАРД-ИНФО»». С остальными переменными связь была недостоверной ( $p > 0,05$ ). Коэффициенты регрессии, среднеквадратичные ошибки и показатели статистики Вальда последнего шага модели приведены в *таблице 3.26*.

Таким образом, положительный результат качественного определения сБСЖК с помощью теста «КАРД-ИНФО» является независимым предиктором развития осложненного течения ОКС, а именно комбинированной конечной точки (летальный исход и/или развитие ИМ и/или тяжелой сердечной недостаточности), как в течение госпитализации, так и последующего 12-месячного наблюдения.

**Таблица 3.26 – Параметры модели прогнозирования развития конечной точки (летальность и/или развитие ИМ и/или тяжелой сердечной недостаточности в течение 12 месяцев) у больных ОКС когорты 1, полученные методом бинарной логистической регрессии**

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

### **3.5.2. Прогнозирование течения ОКС с помощью экспресс-теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл)**

Прогнозирование течения ОКС проводили в выборке из 539 пациентов когорты 2 с верифицированным диагнозом ИМ или нестабильной стенокардии. В качестве конечной точки использовали комбинацию таких событий, как летальный исход и/или развитие ИМ и/или кардиогенный шок в течение периода госпитализации.

Для определения возможных ассоциаций клиничко-анамнестических и лабораторно-инструментальных характеристик больных с развитием конечной точки проведен корреляционный анализ. Проанализированы такие показатели как: пол, возраст, рост, вес, ИМТ, анамнез и факторы риска ИБС, сопутствующие заболевания, наличие, тип и локализация ЭКГ изменений, промежуток времени от начала клинических проявлений до забора крови для проведения тестов на определение биомаркеров, клинические показатели (ЧСС, САД, ДАД, наличие и тяжесть ОСН при поступлении), лабораторные показатели (уровни гемоглобина, креатинина сыворотки, СКФ, КК, сБСЖК и сТн I, определенных качественным методом), данные ЭхоКГ (наличие зон нарушения локальной сократимости ЛЖ, уровень ФВ ЛЖ) и КАГ (количество пораженных КА, наличие окклюзии КА).



Показатели, для которых было выявлено наличие достоверной ассоциации с выбранными конечными точками в течение стационарного периода и их значимость приведены в *таблице 3.27*. Ассоциации всех остальных изученных характеристик с развитием конечных точек являлись слабыми и недостоверными ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 3.27 – Коэффициенты корреляции и уровень значимости в отношении различных конечных точек у больных ОКС в когорте 2**

Показатель	Летальный исход в стационаре		Летальный исход и ИМ в стационаре		Летальный исход, ИМ и кардиогенный шок в стационаре	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>R</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Мужской пол	-0,168	<0,001	-0,171	<0,001	-0,116	0,007
Возраст	0,304	<0,001	0,294	<0,001	0,260	<0,001
АГ в анамнезе	–	–	–	–	0,087	0,043
ИМ в анамнезе	0,147	0,001	0,120	0,005	–	–
Курение	-0,143	0,001	-0,173	<0,001	-0,159	<0,001
СД 2 типа в анамнезе	0,169	<0,001	0,232	<0,001	0,218	<0,001
Болезни ЖКТ в анамнезе	-0,112	0,009	-0,126	0,003	-0,105	0,014
Масса тела	–	–	–	–	0,103	0,018
Индекс массы тела	–	–	0,100	0,023	0,107	0,014
САД при поступлении	–	–	–	–	-0,255	0,002
ДАД при поступлении	–	–	–	–	-0,209	0,013
Креатинин при поступлении	–	–	–	–	0,149	0,027
Результат теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл)	0,136	0,001	0,177	<0,001	0,205	<0,001
Результат теста на сТн I	–	–	–	–	0,088	0,040
Наличие ОСН при поступлении	0,352	<0,001	0,307	<0,001	0,398	<0,001
Наличие ОСН III-IV ФК по Killip	0,584	<0,001	0,527	<0,001	0,678	<0,001
ФВ ЛЖ при поступлении	-0,181	<0,001	-0,140	0,003	-0,139	0,003

Для количественных переменных «возраст», «масса тела», «индекс массы тела», «САД при поступлении», «ДАД при поступлении», «креатинин при поступлении» и «ФВ ЛЖ» с помощью *ROC*-анализа и оценки координат кривой были определены пороговые значения, ассоциированные с развитием выбранных осложнений. Полученные значения в отношении каждой из конечных точек указаны в *таблице 3.28*.

**Таблица 3.28 – Пороговые значения количественных показателей в отношении различных конечных точек у больных ОКС в когорте 2**

Показатель	Летальный исход в стационаре	Летальный исход и развитие ИМ в стационаре	Летальный исход, развитие ИМ и/или кардиогенного шока в стационаре
Возраст, лет	70,5	70,5	69,5
Масса тела, кг	–	–	95,5
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	–	–	28,7
САД, мм рт. ст.	–	–	131,0
ДАД, мм рт. ст.	–	–	72,5
Креатинин, мкмоль/л	–	–	112,5
ФВ ЛЖ, %	50,5	50,5	50,5

Для подтверждения наличия связи между развитием летального исхода в течение инициальной госпитализации с изученными показателями был проведен многофакторный анализ методом бинарной логистической регрессии. В качестве зависимой использовалась дихотомическая переменная «летальный исход в стационаре», а в качестве ковариаций были введены такие переменные, как «пол», «возраст >70 лет», наличие перенесенного ИМ, сахарного диабета 2 типа и заболеваний ЖКТ в анамнезе, курение, результат теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл), наличие ОН III-IV ФК (по *Killip*) и ФВ ЛЖ  $\leq 50\%$ . Полученная регрессионная модель корректно сгруппировала 96,8% наблюдений ( $p < 0,001$ ). Установлена достоверная независимая связь развития летального исхода в

стационаре с возрастом  $>70$  лет ( $p=0,006$ ) и наличием при поступлении ОН III-IV ФК ( $p<0,001$ ). С остальными переменными связь была недостоверной ( $p>0,05$ ).

Аналогичным образом проведен многофакторный анализ связи отобранных переменных с развитием комбинированной конечной точки, включавшей летальный исход и возникновение ИМ в стационаре. Полученная регрессионная модель корректно сгруппировала 92,0% наблюдений ( $p<0,001$ ). Установлена достоверная независимая связь между возникновением данной конечной точки и возрастом  $>70$  лет ( $p<0,001$ ), присутствием в анамнезе СД 2 типа ( $p<0,001$ ), положительным результатом теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) ( $p=0,008$ ) и наличием явлений ОН III-IV ФК ( $p<0,001$ ). Коэффициенты регрессии, среднеквадратичные ошибки и показатели статистики Вальда модели приведены в таблице 3.29.

**Таблица 3.29 – Параметры модели прогнозирования развития конечной точки (летальный исход и/или развитие ИМ в течение госпитализации), полученные методом бинарной логистической регрессии, у больных ОКС когорты 2**

Показатель	Коэффициент $b$	Среднеквадратичная ошибка	Статистика Вальда	$p$
Возраст $>70$ лет	1,492	0,358	17,336	$<0,001$
Сахарный диабет 2 типа	1,414	0,367	14,876	$<0,001$
Положительный результат теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл)	1,151	0,433	7,073	0,008
ОН III-IV ФК (по Killip)	2,730	0,375	53,038	$<0,001$
Константа	-4,734	0,485	95,090	$<0,001$

Также выполнен многофакторный анализ связи отобранных переменных с развитием комбинированной конечной точки, включавшей летальный исход, возникновение ИМ и/или кардиогенного шока в стационаре. Полученная регрессионная модель корректно сгруппировала 92,1% наблюдений ( $p<0,001$ ). Установлена достоверная независимая связь между возникновением данной конечной точки и наличием в анамнезе СД 2 типа ( $p=0,001$ ), ИМТ  $>28$  кг/м<sup>2</sup>

( $p=0,013$ ), признаков ОН при поступлении ( $p=0,009$ ) и положительным результатом теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) ( $p=0,004$ ). Коэффициенты регрессии, среднеквадратичные ошибки и показатели статистики Вальда модели приведены в *таблице 3.30*.

**Таблица 3.30 – Параметры модели прогнозирования развития конечной точки (летальный исход и/или развитие ИМ и/или кардиогенного шока в течение госпитализации), полученные методом бинарной логистической регрессии, у больных ОКС когорты 2**

Показатель	Коэффициент $b$	Среднеквадратичная ошибка	Статистика Вальда	$p$
Возраст >70 лет	0,756	0,405	3,494	0,062
Сахарный диабет 2 типа	1,440	0,422	11,645	0,001
Индекс массы тела >28,7 кг/м <sup>2</sup>	1,058	0,426	6,162	0,013
Положительный результат теста «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 качественного определения сБСЖК с помощью теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) является независимым предиктором осложненного течения ОКС, а именно комбинированных конечных точек - летальный исход и развитие ИМ в стационаре и летальный исход, развитие ИМ и/или кардиогенного шока в стационаре.

### **3.5.3. Оценка эффективности шкалы GRACE 2.0 у больных ОКС в зависимости от выбранного маркера повреждения миокарда**

Шкала GRACE 2.0, разработанная для прогнозирования краткосрочного (в течение госпитализации) и отдаленного периодов ОКС, учитывает такие показатели, как возраст, ЧСС, САД, класс ОН по классификации Killip, уровень креатинина и маркеров некроза миокарда, наличие изменений сегмента ST ЭКГ и остановки сердца. Проведен сравнительный анализ эффективности данной шкалы

в зависимости от выбранного кардиомаркера и метода его определения (количественных методов оценки содержания сТн I, вчТн I, сБСЖК и качественных тестов «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (10 нг/мл)). Пациентам когорты 1 с подтвержденным диагнозом ОКС проводили расчет риска летального исхода в стационаре и в течение 12 месяцев наблюдения, а также комбинированной конечной точки, включающей летальный исход и развитие ИМ в течение 12 месяцев, с использованием различных биомаркеров. Эффективность шкалы оценивали с помощью *ROC*-анализа с определением и сопоставлением соответствующих показателей площади под кривой (*AUC*).

Результаты *ROC*-анализа эффективности шкалы *GRACE 2.0* в прогнозировании летального исхода в стационаре с помощью каждого из изученных маркеров и различных методов их определения у больных ОКС когорты 1 представлены в *таблице 3.31*.

**Таблица 3.31 – Результаты *ROC*-анализа эффективности шкалы *GRACE 2.0* в прогнозировании летального исхода в течение госпитализации у больных ОКС с использованием различных маркеров повреждения миокарда и методов их определения**

Маркер (метод определения)	Площадь под кривой ( <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 моделей прогнозирования летального исхода в течение госпитализации с помощью шкалы *GRACE 2.0* для каждого из маркеров ( $p < 0,001$ ).

При парном сравнении показателей  $AUC$  всех изученных маркеров повреждения миокарда достоверных различий выявлено не было ( $p < 0,05$ ).

Результаты проведенного  $ROC$ -анализа эффективности шкалы  $GRACE 2.0$  в прогнозировании летального исхода в течение 12-ти месячного наблюдения для каждого из изученных маркеров у больных ОКС когорты 1 представлены в *таблице 3.32*.

**Таблица 3.32 – Результаты  $ROC$ -анализа эффективности шкалы  $GRACE 2.0$  в прогнозировании летального исхода в течение 12 месяцев после ОКС с использованием различных маркеров повреждения миокарда и методов их определения**

Маркер (метод определения)	Площадь под кривой ( $AUC$ )	Стандартная ошибка	95% ДИ	$p$
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 величины показателей площади под кривой указывают на очень хорошее качество моделей прогнозирования летального исхода в течение 12 месяцев после ОКС с помощью шкалы  $GRACE 2.0$  при включении в нее результатов определения любого из маркеров ( $p < 0,001$ ). Парное сравнение полученных показателей  $AUC$  всех изученных маркеров повреждения миокарда различий между ними не выявило ( $p < 0,05$ ).

Также изучена возможность включения в шкалу  $GRACE 2.0$  изучаемых маркеров и экспресс-тестов для прогнозирования развития комбинированной конечной точки, включающей в себя летальный исход и случаи возникновения ИМ в течение 12 мес. Результаты проведенного  $ROC$ -анализа для каждого из маркеров у больных ОКС когорты 1 представлены в *таблице 3.33*.

**Таблица 3.33 – Результаты *ROC*-анализа эффективности шкалы *GRACE 2.0* в прогнозировании летального исхода и развития ИМ в течение 12 месяцев после ОКС с использованием различных маркеров повреждения миокарда и методов их определения**

Маркер (метод определения)	Площадь под кривой ( <i>AUC</i> )	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 прогнозирования развития летального исхода и/или ИМ в течение 12 месяцев после перенесенного ОКС с помощью шкалы *GRACE 2.0* при включении в нее результатов определения любого из маркеров повреждения миокарда. При парном сравнении показателей площади под кривой изученных биомаркеров достоверные различия между ними также отсутствовали ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, проведенный анализ показал, что включение в шкалу *GRACE 2.0* сБСЖК, определенного как количественным, так и качественным методами, по эффективности прогнозирования летального исхода в течение госпитализации и 12 месяцев наблюдения, а также летального исхода и развития ИМ в течение 12 месяцев после ОКС, не уступает традиционным маркерам повреждения миокарда (сердечным тропонинам обычной и высокой чувствительности и МВ-КФК). Значимых различий в прогнозировании смерти и развития ИМ с помощью шкалы *GRACE 2.0* при включении в нее результатов определения изученных маркеров выявлено не было.

### 3.6. Клинико-экономический анализ эффективности качественного определения сБСЖК в диагностике ОКС

Клинико-экономический анализ проведен с целью сравнения затратной эффективности качественного определения сБСЖК с сердечными тропонинами в диагностике ОКС, как при самостоятельном определении, так и в рамках мультимаркерного подхода. Данные о параметрах моделей основывались на результатах исследования, полученных в когортах пациентов с предварительным диагнозом ОКС. В качестве исходов выступали затраты на диагностику и лечение ИМ в условиях стационара, а также эффективность используемых тестов. По каждой ветви моделей рассчитаны условные вероятности и соответствующие ожидаемые затраты. Стоимость проведения одного исследования с использованием теста «КАРД-ИНФО» составляет 330 рублей, «КардиоБСЖК» – 500 рублей, «КАРД-ИНФО 1+1» – 550 рублей, определение сТн I методом обычной чувствительности – 40 рублей, высокочувствительным методом – 590 рублей (по состоянию на декабрь 2019 г.). Параметры, используемые в аналитических моделях, представлены в *таблице 3.34*.

**Таблица 3.34 – Параметры моделей для расчета ожидаемых затрат при различных методах диагностики ИМ**

Параметры модели	Значение
Общее количество больных с предварительным диагнозом ОКС	828 чел. (100%)
Из них число больных с верифицированным ОКС	752 чел. (90,8%)
Из них число больных с диагнозом ИМ	569 чел. (68,7%)
Стоимость койко-дня в реанимационном отделении	25000 руб.
Стоимость койко-дня в отделении кардиологического профиля	7500 руб.
Среднее количество дней, проведенное пациентом с ИМ в реанимационном отделении	2
Среднее количество дней, проведенное пациентом с ИМ в отделении кардиологического профиля	12
Экономические потери от необоснованной госпитализации одного пациента без ИМ (при условии, что пациент до момента установления диагноза находится в отделении интенсивной терапии)	30000 руб.



Результаты анализа экономической эффективности различных тестов на сБСЖК и количественного определения сТн методами обычной и высокой чувствительности представлены в *таблице 3.35*. 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 (метода). В качестве показателя эффективности теста/метода использовали диагностическую точность каждого из них в соответствующей выборке больных с предполагаемым ОКС.

**Таблица 3.35 – Экономическая эффективность использования различных маркеров и тестов для диагностики ИМ в интервале 1-24 ч.**

Показатели	КАРД-ИНФО	КардиоБСЖК (10 нг/мл)	КардиоБСЖК (15 нг/мл)	сТн I	вчТнI
Затраты на выявление 1 случая ИМ, руб.	330	500	500	40	590
Экономические 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

CER – коэффициент затрат на единицу эффективности

Данные анализа показывают, что наименьший показатель затрат на единицу эффективности имеет количественное определение сТн I методом обычной чувствительности, что связано с его низкой стоимостью в сравнении с другими методиками. Тест «КАРД-ИНФО» уступает определению сТн I по коэффициенту CER, но имеет значительно меньший (почти в 2,5 раза) показатель экономических потерь от необоснованной госпитализации пациентов без ИМ. Все тесты на сБСЖК имеют лучший коэффициент эффективности затрат, а тесты «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) еще и меньшие показатели потерь, чем анализ на вчТн I. Тест «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) характеризуется

промежуточным коэффициентом CER, но самыми большими показателями экономических потерь от необоснованной госпитализации, обусловленными его более низкой специфичностью (65,6%) и, соответственно, высокой долей «ложноположительных» результатов.

Учитывая то, что сБСЖК является ранним маркером повреждения миокарда и имеет бóльшую диагностическую эффективность в первые 1-6 ч. после начала ИМ, проведен анализ экономической эффективности применения тестов для качественного определения сБСЖК в этом временном интервале. Объем моделируемой выборки составил 168 пациентов. Результаты анализа представлены в *таблице 3.36*.

**Таблица 3.36 – Экономическая эффективность использования различных маркеров и тестов для диагностики ИМ в сроки 1-6 ч. от начала заболевания**

Показатели	КАРД-ИНФО	КардиоБСЖК (10 нг/мл)	КардиоБСЖК (15 нг/мл)	сТн I	вчТнI
Затраты на выявление 1 случая ИМ, руб.	330	500	500	40	590
Экономические потери от госпитализации пациентов без ИМ в моделируемой группе, тыс. руб.	300	1380	480	750	330
Эффективность теста	82,6%	84,1%	84,1%	65,8%	79,0%
Коэффициент CER	4,0	5,9	5,9	0,6	7,5

CER – коэффициент затрат на единицу эффективности

Тест «КАРД-ИНФО» имеет лучшее соотношение коэффициента эффективности затрат и экономических потерь от необоснованной госпитализации пациентов без ИМ среди тестов на сБСЖК и превосходит по этим показателям определение вчТн I. Оба теста «КардиоБСЖК» имеют меньший показатель затрат на единицу эффективности, чем вчТн I, но сопряжены с большими экономическими потерями.

Аналогичным образом изучена экономическая эффективность мультимаркерного подхода для повышения качества диагностики ИМ в

моделируемых группах больных с длительностью 1-24 ч ( $n=99$ ) и 1-6 ч ( $n=66$ ) от начала болевого синдрома когорты 1 (табл. 3.37 и 3.38).

**Таблица 3.37 – Экономическая эффективность использования комбинаций маркеров для диагностики ИМ в интервале 1-24 ч.**

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

CER – коэффициент затрат на единицу эффективности

**Таблица 3.38 – Экономическая эффективность использования комбинаций маркеров для диагностики ИМ в интервале 1-6 ч.**

Показатели	«КАРД-ИНФО» + сТн I	«КардиоБСЖК» (10 нг/мл) + сТн I	«КАРД-ИНФО» + вчТн I	«КардиоБСЖК» (10 нг/мл) + вчТн I	«КАРД-ИНФО 1+1»
Затраты на выявление 1 случая ИМ, руб.	370	540	920	1090	550
Экономические потери от госпитализации пациентов без ИМ в моделируемой группе, тыс. руб.	420	750	180	570	240
Эффективность теста/метода	78,8%	62,7%	89,8%	71,2%	79,2%
Коэффициент CER	4,7	8,6	10,2	15,3	6,9

CER – коэффициент затрат на единицу эффективности

В обоих случаях наименьший показатель затрат на единицу эффективности имеет совместное определение «КАРД-ИНФО» и сТн I, что связано с диагностической эффективностью тестов в сочетании с их 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».

Также рассчитана экономическая выгода от выявления дополнительных случаев госпитализации с «ложным» диагнозом пациентов с ОКС и суммарный эффект от снижения числа госпитализаций с «ложным» диагнозом в моделируемой группе при совместном определении сБСЖК и сердечных тропонинов (табл. 3.39).

**Таблица 3.39 – Экономическая эффективность от снижения числа госпитализаций с «ложным» диагнозом у пациентов с ОКС при мультимаркерном подходе**

Показатели	«КАРД-ИНФО» + сТн I	«КардиоБСЖК» (10 нг/мл) + сТн I	«КАРД-ИНФО» + вчТн I	«КардиоБСЖК» (10 нг/мл) + вчТн I	«КАРД-ИНФО 1+1»
Истинно положительный результат	+27,7%*	+28,0%*	+14,4%* *	+25,0%**	+18,4%**
Ложноположительный результат	+2,7%*	+15,9%*	+4,4%**	+26,1%**	+2,1%**
Экономическая выгода от снижения числа госпитализаций с «ложным» диагнозом в моделируемой группе, тыс. руб.	3 335	1 595	1 305	-145	1 160
Затраты на проведение тестов в моделируемой группе, тыс. руб.	135,4	197,8	336,7	398,9	201,3
Суммарный экономический эффект, тыс. руб.	3199,6	1397,2	968,3	-543,9	958,7

\* - в сравнении с определением только сТн I, \*\* - в сравнении с определением только вчТн I

При расчете исходили из того, что из общего числа пациентов, поступивших в стационар с ОКС, у 24,3% (183 чел.) не подтвердился ИМ, а установлен диагноз «нестабильная стенокардия». Затраты на лечение 1 пациента с ИМ в среднем составляют 140 тыс. рублей, а лечение пациента с нестабильной стенокардией обходится в 67,5 тыс. рублей. Следовательно, при совместном определении сБСЖК с помощью «КАРД-ИНФО» и сТн I удастся избежать 46 случаев госпитализации пациентов с «ложным» диагнозом, что позволит получить экономическую выгоду в размере  $46 \times (140000 - 67500) = 3,335$  млн. руб. При комбинации теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) и сТн I число случаев ложной госпитализации уменьшится на 22, а экономический эффект составит 1,595 млн. руб. Совместное проведение теста «КАРД-ИНФО» и определение вчТн I позволит выявить дополнительно 18 случаев необоснованной госпитализации с экономической выгодой 1,305 млн. руб. Тест «КАРД-ИНФО 1+1» позволит выявить дополнительно 16 случаев, при этом экономическая выгода составит 1,160 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 от использования мультимаркерного подхода в диагностике ОКС свидетельствует о значительном превышении экономической выгоды от предупреждения необоснованной госпитализации над затратами на проведение тестов во всех случаях, кроме совместного определения «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) и вчТн I. При этом наиболее выгодной с экономической точки зрения является комбинация теста «КАРД-ИНФО» с сТн I и экспресс-тест «КАРД-ИНФО 1+1».

Таким образом, при выполнении клинико-экономического анализа установлено, что тесты для качественного определения сБСЖК «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (10 и 15 нг/мл) имеют меньшие показатели затрат на единицу эффективности по сравнению с вчТн I. Однако вследствие низкой специфичности

тест КардиоБСЖК (10 нг/мл) имеет большие показатели экономических потерь от необоснованной госпитализации пациентов с ОКС.

Использование мультимаркерного подхода с постановкой теста «КАРД-ИНФО» и определением сТн I дает значимые экономические преимущества при одновременном повышении качества диагностики ИМ, а экспресс-тест «КАРД-ИНФО 1+1» для одномоментного определения содержания сБСЖК и сТн I является экономически выгодным и наиболее удобным в выполнении.

### **3.7. Клиническое течение и исходы ТЭЛА**

Течение ТЭЛА в первые 30 суток от момента диагностики заболевания осложнилось развитием обструктивного шока у 39 больных (26,0%), рецидива тромбоэмболии – у 13 (8,7%), инфарктной пневмонии – у 48 (32,0%), летального исхода – у 29 (19,3%). 121 пациент (80,7%) после проведенного лечения был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии.

Обструктивный шок наиболее часто – в 29 случаях (74,4%) развивался в первые сутки после диагностики ТЭЛА, в 7 (17,9%) – на 2-3 сутки и в 3 (7,7%) – в более поздние сроки.

Рецидив ТЭЛА отмечался 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%) рецидивирования заболевания, сопровождавшиеся гемодинамическими нарушениями, расценены как жизнеугрожающие состояния.

Летальный исход произошел в первые сутки после диагностики ТЭЛА в 1 случае (3,4%), на 2-3 сутки – в 7 случаях (24,1%), 4-7 суток – в 8 (27,6%) и 8-30 суток – в 13 (44,8%). В 25 случаях (86,2%) смерть наступила до окончания госпитализации, в 4 (13,8%) – после выписки из стационара. По данным аутопсии ТЭЛА расценена как непосредственная причина смерти в 20 случаях (69,0%), в 4 случаях (13,8%) выявлены конкурирующие с ТЭЛА в танатогенезе состояния, в 5 случаях (17,2%) секция не проведена.

При оценке отдаленного исхода (через 12 месяцев наблюдения) получены данные о 109 (90,1%) выписанном из стационара пациенте. 12 больных (9,9%)

были потеряны для наблюдения. В течение отдаленного периода наблюдения произошло еще 17 летальных исходов. Таким образом, показатель общей летальности в течение 12 месяцев 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 точную причину смерти установить не удалось. У 6 больных развился повторный эпизод ТЭЛА, в том числе в двух случаях – фатальный.

Кровотечения различной степени тяжести на фоне проводимой антитромботической терапии отмечались за время наблюдения у 50 больных (33,3%), в том числе желудочно-кишечные – в 13 (26%) случаях, носовые – в 10 (20%), подкожные гематомы – в 9 (18%), маточные – в 5 (10%), гематурия – в 4 (8%), из десен – в 3 (6%), субарахноидальное и внутрисуставное – по 1 (2%), из нескольких источников – в 4 (8%). В 14 (28%) случаях эпизод кровотечения регистрировался в ходе первичной госпитализации, в 31 (62%) – после выписки из стационара, у 5 больных (10%) эпизоды возникали как в стационаре, так и после выписки. 8 (16%) случаев кровотечений расценены как клинически значимые.

### **3.7.1. Сравнительный анализ групп осложненного и неосложненного течения ТЭЛА в первые 30 суток от момента постановки диагноза**

В качестве осложненного (неблагоприятного) течения ТЭЛА была выбрана комбинированная конечная точка, включающая в себя, как минимум, одно из следующих осложнений, случившихся в первые 30 суток после верификации диагноза: летальный исход (от всех причин), обструктивный шок и/или клинически значимый рецидив ТЭЛА. В группу осложненного течения (группа 1) вошли 53 пациента (35,3%), с неосложненным (благоприятным) течением (группа 2) – 97 больных (64,7%).

#### **3.7.1.1. Сравнительный анализ демографических и анамнестических характеристик в группах осложненного и неосложненного течения ТЭЛА**

Сравнительный анализ демографических и анамнестических характеристик групп больных ТЭЛА в зависимости от наличия жизнеугрожающих осложнений заболевания представлен в *таблице 3.40*.

**Таблица 3.40 – Сравнение демографических и анамнестических характеристик групп осложненного и неосложненного течения ТЭЛА в первые 30 суток от момента верификации диагноза (*n* (%), *Me* [*Q1-Q3*])**

Характеристика	Группа 1 (пациенты с осложненным течением ТЭЛА)	Группа 2 (пациенты с неосложненным течением ТЭЛА)	<i>p</i>
Количество больных	53	97	–
Возраст, лет	75 [59,5-82,0]	65 [51,5-75,0]	<b>0,012</b>
Женский пол	33 (62,3%)	61 (62,9%)	0,940
Срок с момента появления симптомов до верификации диагноза ТЭЛА, дней	2 [1-3]	2 [1-7]	<b>0,036</b>
Количество факторов риска ВТЭ	4 [3-5]	3 [2-4]	<b>0,001</b>
Стенокардия напряжения	7 (13,2%)	14 (14,4%)	0,836
Перенесенный ИМ	14 (26,4%)	8 (8,2%)	<b>0,003</b>
ХСН	26 (49,1%)	29 (29,9%)	<b>0,020</b>
Перенесенный инсульт или ТИА	11 (20,8%)	14 (14,4%)	0,321
Артериальная гипертензия	47 (88,7%)	73 (75,3%)	<b>0,049</b>
Ожирение	22 (41,5%)	52 (53,6%)	0,157
Фибрилляция предсердий	22 (41,5%)	12 (12,4%)	<b>&lt;0,001</b>
Сахарный диабет 2 типа	22 (41,5%)	12 (12,4%)	<b>&lt;0,001</b>
Активные курильщики	4 (7,5%)	22 (22,7%)	<b>0,023</b>
Предшествующие эпизоды ВТЭ	11 (20,8%)	18 (18,6%)	0,745
Варикозная болезнь вен н/к	6 (11,3%)	32 (33,0%)	<b>0,004</b>
Хронические обструктивные заболевания легких	11 (20,8%)	29 (29,9%)	0,226
Язвенная болезнь желудка или 12 п.-к.	5 (9,4%)	8 (8,2%)	0,805
Онкологические заболевания	8 (15,1%)	9 (9,3%)	0,283
Синкопальные состояния при манифестации ТЭЛА	13 (24,5%)	23 (23,7%)	0,911



Анализ данных показал, что пациенты с осложненным течением ТЭЛА были в среднем на 10 лет старше, имели меньшие сроки от момента появления клинических проявлений до постановки диагноза и большее количество факторов риска ВТЭ. В группе осложненного течения заболевания чаще в анамнезе отмечался перенесенный ИМ (ОР 2,09 (95% ДИ: 1,39-3,15),  $p=0,003$ ), признаки 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),  $p=0,023$ ).

Для переменных «возраст», «количество факторов риска ВТЭ» и «срок с момента появления симптомов до верификации диагноза ТЭЛА» с помощью ROC-анализа и оценки координат кривой были определены пороговые значения, ассоциированные с развитием осложненного течения заболевания. В группе неблагоприятного течения ТЭЛА чаще отмечался возраст  $\geq 75$  лет (27 (50,0%) против 26 (27,1%), ОР 1,85 (95% ДИ: 1,21-2,82),  $p=0,005$ ), срок до постановки диагноза  $\leq 2$  суток (38 (43,7%) против 15 (23,8%), ОР 1,83 (95% ДИ: 1,11-3,03),  $p=0,012$ ) и количество факторов риска ВТЭ  $\geq 4$  (23 (53,5%) против 30 (28,0%), ОР 1,91 (95% ДИ: 1,26-2,88),  $p=0,003$ ).

При корреляционном анализе выявлено наличие ассоциаций слабой силы между неблагоприятным исходом и возрастом больных  $\geq 75$  лет ( $\varphi=0,230$ ;  $p=0,005$ ), сроком до постановки диагноза ТЭЛА  $\leq 2$  дней ( $\varphi=0,205$ ;  $p=0,012$ ), количеством ФР ВТЭ  $\geq 4$  ( $\varphi=0,241$ ;  $p=0,003$ ), наличием в анамнезе перенесенного ИМ ( $\varphi=0,245$ ;  $p=0,003$ ), АГ ( $\varphi=0,160$ ;  $p=0,049$ ), ХСН ( $\varphi=0,190$ ;  $p=0,02$ ), варикозной болезни вен н/к ( $\varphi=-0,238$ ;  $p=0,003$ ) и курением ( $\varphi=-0,191$ ;  $p=0,019$ ), средней положительной связи - между наличием у пациентов сопутствующего СД 2 типа ( $\varphi=0,333$ ;  $p<0,001$ ) и ФП ( $\varphi=0,333$ ;  $p<0,001$ ). По остальным анамнестическим характеристикам различий между группами осложненного и неосложненного течения ТЭЛА не выявлено ( $p>0,05$ ).

### 3.7.1.2. Сравнительный анализ клинических характеристик в группах осложненного и неосложненного течения ТЭЛА

При сравнении клинических характеристик, определенных при поступлении, выявлено, что у больных с неблагоприятным течением заболевания отмечались более высокие показатели ЧД и ЧСС и более низкие уровни  $SpO_2$  и САД (табл. 3.41).

**Таблица 3.41 – Сравнение клинических характеристик групп осложненного и неосложненного течения ТЭЛА в первые 30 суток от момента верификации диагноза, Me [Q1-Q3]**

Характеристика	Группа 1 (пациенты с осложненным течением ТЭЛА)	Группа 2 (пациенты с неосложненным течением ТЭЛА)	<i>p</i>
Рост, см	167 [161,5-175]	168 [160,5-176]	0,779
Масса тела, кг	80 [70-100]	85 [75-101,5]	0,234
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,0 [24,9-34,7]	31,1 [26,0-35,9]	0,149
ЧД, в минуту	24 [20-28]	19 [16-23]	<b>&lt;0,001</b>
$SpO_2$ , %	90 [81,0-93,5]	95 [91-97]	<b>&lt;0,001</b>
ЧСС, ударов в минуту	106 [90-114]	95 [80-108]	<b>0,001</b>
Систолическое АД, мм рт. ст.	100 [80,0-124,5]	130 [114,5-140,0]	<b>&lt;0,001</b>

Проведенный ROC-анализ с оценкой координат кривой позволил определить пороговые значения указанных характеристик, ассоциированные с осложненным течением заболевания. В группе неблагоприятного течения ТЭЛА чаще отмечалась ЧД  $\geq 22$  в мин (37 (53,6%) против 14 (17,7%), ОР 3,03 (95% ДИ: 1,79-5,11),  $p < 0,001$ ,  $\phi = 0,377$ ),  $SpO_2 \leq 90\%$  (31 (58,5%) против 18 (20,2%), ОР 2,89 (95% ДИ: 1,81-4,63),  $p < 0,001$ ,  $\phi = 0,389$ ), ЧСС  $\geq 110$  уд/мин (25 (53,2%) и 27 (26,5%), ОР 2,01 (95% ДИ: 1,32-3,06),  $p = 0,001$ ,  $\phi = 0,261$ ) и значение САД  $< 100$  мм рт. ст. (24 (44,4%) и 16 (23,9%), ОР 4,02 (95% ДИ: 2,82-5,73),  $p < 0,001$ ,  $\phi = 0,556$ ).

### 3.7.1.3. Анализ лабораторных показателей в группах осложненного и неосложненного течения ТЭЛА

#### 3.7.1.3.1. Результаты качественного определения сБСЖК с помощью экспресс-теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл)

Положительный результат теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) зафиксирован у 86 из 146 пациентов (58,9%), в том числе слабоположительный – у 24, отчетливо положительный – у 62, отрицательный – у 60 (41,1% от числа обследованных). В 1 (0,7%) случае реакция в виде появления контрольной полоски отсутствовала, в связи с чем было проведено повторное тестирование с помощью другого тест-набора. У пациентов высокого риска летального исхода положительный результат экспресс-теста зарегистрирован в 21 из 25 случаев (84%), промежуточного высокого – в 54 из 80 (67,5%), промежуточного низкого – в 11 из 41 (26,8%). Таким образом, выявлена прямая корреляция средней силы положительного результата теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) с риском летального исхода, оцененного по алгоритму ESC ( $\phi=0,425$ ;  $p<0,001$ ).

Для определения возможных ассоциаций результата теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) с клинико-anamnestическими и лабораторно-инструментальными характеристиками больных проведен корреляционный анализ. Проанализированы такие характеристики как: пол, возраст, ИМТ, факторы риска и сопутствующие заболевания, время от начала клинических проявлений, клинические показатели (ЧД,  $SpO_2$ , ЧСС, САД), лабораторные показатели (уровни гемоглобина, *BNP*, *D*-димера, креатинина сыворотки, КК, СКФ, сТн I), данные ЭхоКГ (уровни ФВ ЛЖ, СДЛА, размеры ПП, ПЖ, ВТПЖ, КДР ЛЖ, соотношение ПЖ/ЛЖ, наличие гипокинеза ПЖ, тромбоза правых отделов сердца, парадоксального движения МЖП) и МСКТ (уровень тромботического поражения легочного русла).

Выявлено наличие ассоциации средней силы результата теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) с возрастом больных ( $r=0,378$ ;  $p<0,001$ ), уровнями  $SpO_2$  ( $r=-0,306$ ;  $p<0,001$ ), КК ( $r=-0,377$ ;  $p<0,001$ ), СКФ ( $r=-0,354$ ;  $p<0,001$ ) и повышенным уровнем сТн I ( $\phi=0,374$ ;  $p<0,001$ ). Также отмечены достоверные

слабые ассоциации результата теста с количеством факторов риска ВТЭ ( $r=0,281$ ;  $p=0,001$ ), наличием в анамнезе перенесенного ИМ ( $\varphi=0,196$ ;  $p=0,018$ ), ХСН ( $\varphi=0,247$ ;  $p=0,003$ ), АГ ( $\varphi=0,177$ ;  $p=0,032$ ), ФП ( $\varphi=0,263$ ;  $p=0,002$ ) и СД 2 типа ( $\varphi=0,197$ ;  $p=0,017$ ), курением ( $\varphi=-0,23$ ;  $p=0,005$ ), уровнями ЧД ( $r=0,242$ ;  $p=0,003$ ), САД ( $r=-0,266$ ;  $p=0,001$ ), креатинина ( $r=0,247$ ;  $p=0,003$ ), *BNP* ( $r=0,264$ ;  $p=0,004$ ), размерами ПП ( $r=0,236$ ;  $p=0,005$ ), ПЖ ( $r=0,166$ ;  $p=0,049$ ), ВТПЖ ( $r=0,226$ ;  $p=0,017$ ), наличием зон гипокинеза ПЖ ( $\varphi=0,183$ ;  $p=0,029$ ), соотношением размеров ПЖ и ЛЖ ( $r=0,203$ ;  $p=0,016$ ) по данным ЭхоКГ и уровнем поражения легочного русла по данным МСКТ ( $r=-0,205$ ;  $p=0,018$ ). Ассоциации результата теста «КардиоБСЖК» с остальными характеристиками являлись слабыми и недостоверными ( $p>0,05$ ).

Для подтверждения наличия взаимосвязи результатов теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) с изученными характеристиками выполнен многофакторный анализ методом бинарной логистической регрессии. В качестве зависимой использовали дихотомическую переменную «результат теста «КардиоБСЖК»», а в качестве ковариаций вводили переменные «возраст», уровни  $SpO_2$  и КК, «повышенный уровень сТн I», «количество факторов риска ВТЭ», «ИМ в анамнезе», «АГ», «фибрилляция предсердий», «сахарный диабет 2 типа», «курение», уровни ЧД, САД, креатинина, *BNP*, размеры ПП, ПЖ, ВТПЖ, «наличие зон гипокинеза ПЖ», «соотношение размеров ПЖ и ЛЖ» и «уровень поражения легочного русла по данным МСКТ».

Полученная регрессионная модель корректно сгруппировала 75,3% наблюдений ( $p<0,001$ ), что показывает ее хорошее качество. Установлена достоверная независимая связь результата теста «КардиоБСЖК» с ЧД ( $p=0,041$ ), повышенным уровнем сТн I ( $p=0,002$ ) и показателем КК ( $p=0,045$ ). С остальными показателями значимые ассоциации отсутствовали, что свидетельствует о высокой достоверности результатов теста независимо от изученных демографических и анамнестических характеристик, а также большинства лабораторно-инструментальных показателей. Доказано наличие связи результата теста с повреждением миокарда, выявленным тропониновым тестом, тяжестью

ТЭЛА (характеризующуюся степенью дыхательных нарушений) и функцией почек. Основные показатели модели приведены в *таблице 3.42*.

**Таблица 3.42 – Показатели модели логистической регрессии для оценки значимости ассоциаций результата теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) с клинико-anamнестическими и лабораторно-инструментальными характеристиками пациентов с ТЭЛА**

Характеристики	Статистика Вальда	<i>p</i>
Возраст	0,009	0,923
Количество факторов риска ВТЭ	0,001	0,972
Перенесенный ИМ в анамнезе	1,718	0,190
АГ в анамнезе	1,333	0,248
Фибрилляция предсердий в анамнезе	0,666	0,414
Сахарный диабет 2 типа в анамнезе	0,168	0,682
Курение в анамнезе	0,013	0,910
Число дыханий	4,188	<b>0,041</b>
Систолическое АД	0,361	0,548
<i>SpO<sub>2</sub></i>	0,086	0,769
Уровень креатинина	0,073	0,786
Клиренс креатинина	4,035	<b>0,045</b>
Уровень <i>BNP</i>	1,801	0,180
Повышенный уровень сТн I	9,278	<b>0,002</b>
Размер ПП по данным ЭхоКГ	0,021	0,886
Размер ПЖ	0,056	0,814
Размер ВТПЖ	1,920	0,166
Наличие зон гипокинеза ПЖ	0,435	0,510
Соотношение размеров ПЖ и ЛЖ	1,060	0,303
Уровень поражения легочного русла	1,818	0,178

При проведении корреляционного анализа выявлены ассоциации средней силы результата теста на сБСЖК с возникновением таких осложнений ТЭЛА, как обструктивный шок ( $r=0,337$ ;  $p<0,001$ ) и летальный исход в течение 30 суток ( $r=0,336$ ;  $p<0,001$ ). Ассоциации результата теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) с развитием рецидива ТЭЛА и инфарктной пневмонии были слабыми и недостоверными ( $p<0,05$ ).

### 3.7.1.3.2. Сравнительный анализ лабораторных показателей в группах осложненного и неосложненного течения ТЭЛА

Оценивали такие показатели, как уровень гемоглобина, креатинина, *D*-димера, *BNP*, сТн I и сБСЖК. Функцию почек определяли путем расчета КК и СКФ. Сравнительный анализ изученных лабораторных показателей представлен в *таблице 3.43*. Для проведения сравнения результаты определения сТн I и теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) были преобразованы в бинарные признаки (выше или не выше референсных значений – для сТн I, положительный или отрицательный – для экспресс-теста на сБСЖК) с последующим их частотным анализом.

**Таблица 3.43 – Сравнение лабораторных показателей в группах осложненного и неосложненного течения ТЭЛА в первые 30 суток от момента верификации диагноза ( $n$  (%),  $Me$  [ $Q1$ - $Q3$ ])**

Характеристика	Группа 1 (пациенты с осложненным течением ТЭЛА)	Группа 2 (пациенты с неосложненным течением ТЭЛА)	<i>p</i>
Гемоглобин, г/л	123,0 [98,5-145,5]	127,0 [113,5-138,5]	0,707
Креатинин, мкмоль/л	128,0 [95,5-171,0]	97,0 [82,5-126,0]	<b>0,002</b>
Клиренс креатинина, мл/мин	53,7 [36,5-72,2]	76,7 [43,7-106,4]	<b>&lt;0,001</b>
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	45,0 [31,0-59,0]	60,0 [41,0-76,5]	<b>0,001</b>
<i>D</i> -димер, нг/мл	3000 [2766-3410]	2999 [1075,3-3582,5]	0,244
<i>BNP</i> , пг/мл	949,5 [259,5-4387,3]	411 [106-1532]	<b>0,014</b>
сТн I >0,2 нг/мл	28 (60,9%)	43 (47,3%)	0,132
Положительный тест на сБСЖК	44 (84,6%)	42 (44,7%)	<b>&lt;0,001</b>

Полученные данные показывают, что у больных с осложненным течением ТЭЛА при поступлении были выше уровни креатинина и *BNP*, ниже - значения КК и СКФ, и чаще отмечался положительный результат теста «КардиоБСЖК» по сравнению с группой пациентов с неосложненным течением. С помощью *ROC*-анализа и оценки координат кривой определены пороговые значения данных лабораторных показателей, ассоциированные с развитием осложненного течения заболевания. В группе неблагоприятного течения ТЭЛА чаще отмечалось повышение уровня креатинина  $\geq 127$  мкмоль/л (27 (54,0%) против 26 (26,0%), ОР 2,08 (95% ДИ: 1,37-3,16),  $p=0,001$ ), КК  $< 80$  мл/мин (44 (84,6%) против 50 (51,5%), ОР 3,22 (95% ДИ: 1,64-6,33),  $p<0,001$ ), СКФ  $< 58$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (40 (75,5%) против 46 (47,4%), ОР 2,29 (95% ДИ: 1,34-3,91),  $p=0,001$ ), *BNP*  $> 750$  пг/мл (24 (54,0%) против 16 (23,9%), ОР 1,86 (95% ДИ: 1,11-3,13),  $p=0,017$ ) и положительный результат качественного определения сБСЖК (44 (84,6%) против 42 (44,7%), ОР 3,84 (95% ДИ: 1,95-7,55),  $p<0,001$ ).

При корреляционном анализе выявлено наличие ассоциаций слабой силы осложненного течения ТЭЛА с уровнем *BNP* ( $r=0,217$ ;  $p=0,017$ ), креатинина ( $r=0,276$ ;  $p=0,001$ ) и СКФ ( $r=0,271$ ;  $p=0,001$ ), средней силы - с КК ( $r=-0,302$ ;  $p<0,001$ ) и результатом теста на сБСЖК ( $\phi=0,389$ ;  $p<0,001$ ).

#### **3.7.1.4. Сравнительный анализ инструментальных показателей в группах осложненного и неосложненного течения ТЭЛА**

Эхокардиографическое исследование проведено 147 пациентам (98%). Оценивали такие показатели как СДЛА, размеры ПП, ПЖ, ВТПЖ, КДР ЛЖ, соотношение размеров ПЖ и ЛЖ, наличие гипокинеза ПЖ, парадоксального движения МЖП и тромботических масс в правых отделах сердца. Полученные данные в зависимости от наличия или отсутствия осложнений заболевания представлены в *таблице 3.44*.

При сравнении данных ЭхоКГ достоверные различия отмечены только по показателю ФВ ЛЖ, которая была ниже в группе больных с осложненным течением ТЭЛА ( $p=0,009$ ). При корреляционном анализе выявлена слабая

обратная связь между показателем ФВ ЛЖ и неблагоприятным течением заболевания ( $r=-0,219$ ). При оценке координат кривой, полученной с помощью ROC-анализа, определено пороговое значение данного показателя равное 52%. Однако его ассоциация с исходом заболевания являлась слабой и недостоверной ( $\phi=0,070$ ;  $p=0,399$ ), в связи с чем эта переменная была исключена из последующего анализа.

**Таблица 3.44 – Сравнение показателей ЭхоКГ в группах осложненного и неосложненного течения ТЭЛА в первые 30 суток от момента верификации диагноза ( $n$  (%),  $Me$  [ $Q1-Q3$ ])**

Характеристика	Группа 1 (пациенты с осложненным течением ТЭЛА)	Группа 2 (пациенты с неосложненным течением ТЭЛА)	$p$
Количество исследований, $n$ (% в группе)	52 (98,1%)	95 (97,9%)	–
ФВ ЛЖ, %	59,5 [49,8-68,0]	65 [59-68]	<b>0,009</b>
СДЛА, мм рт. ст.	60,9±16,1	55,6±16,4	0,081
Размер ПП, см	4,9 [4,4-5,3]	4,6 [4,3-5,0]	0,116
Размер ПЖ, см	4,0 [3,8-4,3]	4,0 [3,5-4,2]	0,320
ВТПЖ, см	3,5 [3,1-3,9]	3,3 [3,1-3,7]	0,280
КДР ЛЖ, см	4,6 [4,1-5,1]	4,6 [4,2-4,8]	0,840
Соотношение ПЖ/ЛЖ	0,89±0,17	0,87±0,19	0,589
Гипокинез ПЖ	16 (30,8%)	25 (26,3%)	0,565
Тромбоз правых отделов сердца	6 (11,5%)	6 (6,3%)	0,269
Парадоксальное движение МЖП	22 (42,3%)	36 (37,9%)	0,601

МСКТ с контрастированием легочных артерий выполнена 137 больным (91,3%). При сопоставлении полученных результатов исследования различий в уровне поражения сосудистого русла между группами пациентов с осложненным и неосложненным течением заболевания выявлено не было ( $p>0,05$ ), хотя наблюдалась тенденция к более проксимальной локализации тромботических масс в легочной артерии в случае наличия осложнений (табл. 3.45).



**Таблица 3.45 – Сравнение данных МСКТ в группах осложненного и неосложненного течения ТЭЛА в первые 30 суток от момента верификации диагноза, *n* (% в группе)**

Характеристика	Группа 1 (пациенты с осложненным течением ТЭЛА)	Группа 2 (пациенты с неосложненным течением ТЭЛА)	<i>p</i>
Количество исследований	46 (86,8%)	91 (93,8%)	–
Поражение ствола и бифуркации ЛА	15 (32,6%)	24 (26,4%)	0,446
Поражение главных ЛА	16 (34,8%)	24 (26,4%)	0,307
Поражение долевых ЛА	10 (21,7%)	29 (31,9%)	0,215
Поражение сегментарных и субсегментарных ветвей ЛА	5 (10,9%)	14 (15,4%)	0,646

Ультразвуковое ангиосканирование выполнено 148 больным (98,7%). Достоверных различий между группами сравнения по частоте и локализации тромботического поражения венозного русла выявлено не было (табл. 3.46).

**Таблица 3.46 – Сравнение данных ультразвукового сканирования вен в группах осложненного и неосложненного течения ТЭЛА в первые 30 суток от момента верификации диагноза, *n* (% в группе)**

Характеристика	Группа 1 (пациенты с осложненным течением ТЭЛА)	Группа 2 (пациенты с неосложненным течением ТЭЛА)	<i>p</i>
Количество исследований	52 (98,1%)	96 (99,0%)	–
Отсутствие тромботического поражения	19 (36,5%)	32 (33,3%)	0,696
Поражение глубоких вен голени	16 (30,8%)	34 (35,4%)	0,569
Поражение глубоких вен бедра	15 (28,8%)	26 (27,1%)	0,820
Поражение поверхностных вен бедра	0	2 (2,1%)	0,763
Поражение нижней полой вены	0	1 (1,0%)	0,755
Поражение вен малого таза	0	1 (1,0%)	0,755
Поражение вен верхних конечностей	2 (3,8%)	0	0,235

### 3.8. Прогностические индексы и шкалы у больных ТЭЛА

При оценке показателя шокового индекса у больных ТЭЛА высокий риск (ШИ >1) отмечался у 42 пациентов (28,0%), низкий – у 107 (71,3%), в 1 случае (0,7%) ШИ не был рассчитан, поскольку АД не определялось.

При оценке риска по шкале *PESI* классу I соответствовали 27 больных (18,0%), II – 21 (14,0%), III – 39 (26,0%), IV – 27 (18,0%) и V – 33 (22,0%). В 3 случаях (2,0%) оценку риска по данной шкале не выполняли из-за отсутствия сведений по каким-либо из ее компонентов.

Шкалы *FAST* и *Bova* разработаны для гемодинамически стабильных больных, однако в нашей работе на первом этапе изучена их прогностическая значимость во всей выборке пациентов с ТЭЛА. К группе высокого риска по шкале *FAST* ( $\geq 3$  баллов) были отнесены 58 пациентов (38,7%), низкого риска – 92 (61,3%). По шкале *Bova* группе высокого риска ( $>4$  баллов) соответствовали 42 больных (28,0%), низкого – 102 (68,0%). В 6 случаях (4,0%) риск по шкале *Bova* не оценивали из-за отсутствия данных по какому-либо из ее компонентов.

Результаты сравнительного анализа прогностических шкал в группах осложненного и неосложненного течения ТЭЛА представлены в *таблице 3.47*.

**Таблица 3.47 – Сравнительный анализ прогностических шкал в группах осложненного и неосложненного течения ТЭЛА**

Показатели	ШИ >1	<i>PESI</i> $\geq$ III класса	<i>FAST</i> $\geq 3$ баллов	<i>Bova</i> $>4$ баллов
Группа 1, n (%)	12 (12,4%)	51 (53,7%)	27 (27,8%)	18 (18,9%)
Группа 2, n (%)	30 (57,7%)	48 (92,3%)	31 (58,5%)	24 (49,0%)
Число измерений	149	147	150	144
ОР	3,47	5,82	2,24	2,33
95% ДИ	2,29-5,28	2,23-15,20	1,45-3,46	1,52-3,58
<i>Se</i> , %	57,7	92,3	58,5	49,0
<i>Sp</i> , %	87,6	46,3	72,2	81,1
$\varphi$	0,480	0,394	0,301	0,313
<i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

При сопоставлении полученных данных шкалы ШИ, *FAST* и *Bova* имели схожие показатели с более высокой специфичностью, нежели чувствительностью, что свидетельствует об их большей эффективности в прогнозировании развития осложнений ТЭЛА. Шкала *PESI*, наоборот, характеризуется высокой чувствительностью и низкой специфичностью, что показывает ее преимущества для выявления пациентов низкого риска. Наилучшее соотношение показателей чувствительности и специфичности отмечено у ШИ.

### 3.8.1. Разработка оригинальной прогностической модели

Для разработки модели прогнозирования течения ТЭЛА были отобраны переменные, у которых имелась связь с развитием осложнений заболевания, а именно: возраст  $\geq 75$  лет, срок до постановки диагноза ТЭЛА  $\leq 2$  дней, количеством ФР ВТЭ  $\geq 4$ , наличие в анамнезе перенесенного ИМ, АГ, ХСН, варикозной болезни вен н/к, СД 2 типа и ФП, курение, ЧД  $\geq 22$  в мин, уровень  $SpO_2 \leq 90\%$ , ЧСС  $\geq 110$  уд/мин, САД  $< 100$  мм рт. ст.,  $BNP > 750$  пг/мл, креатинин  $\geq 127$  мкмоль/л, КК  $< 80$  мл/мин, СКФ  $< 58$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и положительный результат качественного теста на сБСЖК.

При корреляционном анализе выявлена ассоциация между наличием ХСН и четырьмя анамнестическими показателями – перенесенный ИМ ( $\varphi=0,310$ ;  $p<0,001$ ), АГ ( $\varphi=0,311$ ;  $p<0,001$ ), СД 2 типа ( $\varphi=0,216$ ;  $p=0,008$ ) и ФП ( $\varphi=0,381$ ;  $p<0,001$ ), в связи с чем данная переменная была исключена из дальнейшего анализа, как зависимая от других. Из трех показателей, отражающих функцию почек (уровень креатинина, КК и СКФ), для анализа была отобрана переменная «КК», как показавшая наиболее сильную ассоциацию с исходом заболевания.

Предсказательная значимость оставшихся независимых переменных в отношении развития осложнений ТЭЛА в течение 30 суток от момента постановки диагноза исследована путем многофакторной логистической регрессии обратным методом Вальда. В качестве зависимой использовалась переменная «Осложненное течение ТЭЛА в течение 30 суток от момента верификации диагноза», а как ковариаты – отобранные биномиальные факторы

риска. На последнем шаге регрессии получена модель, в которую вошли 5 переменных: наличие в анамнезе сахарного диабета 2 типа, фибрилляции предсердий, уровень систолического АД <100 мм рт. ст., положительный результат теста на сБСЖК и клиренс креатинина <80 мл/мин.

Основные параметры полученной модели представлены в *таблице 3.48*.

**Таблица 3.48 – Параметры уравнения переменных, полученные методом бинарной логистической регрессии, в отношении прогнозирования течения ТЭЛА**

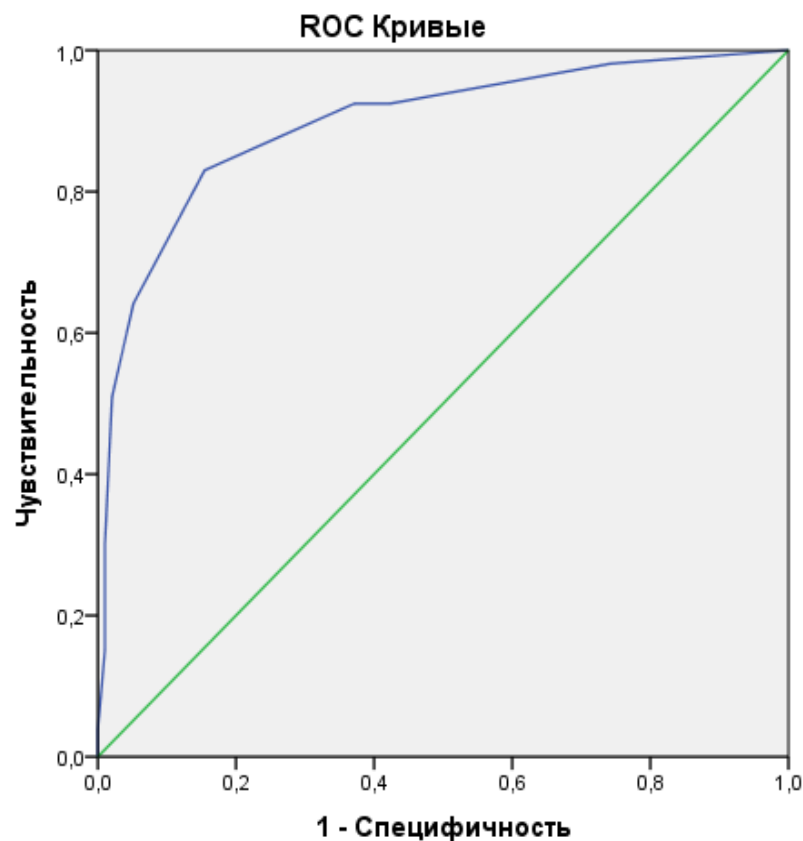
Показатель	Коэффициент <i>b</i>	Среднеквадратичная ошибка	Статистика Вальда	<i>p</i>
Сахарный диабет 2 типа	1,801	0,647	7,762	0,005
Фибрилляция предсердий	1,356	0,603	5,056	0,025
Систолическое АД <100 мм рт. ст.	3,749	0,869	18,610	<0,001
Положительный тест на сБСЖК	1,483	0,661	5,037	0,025
Клиренс креатинина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

Критерий  $\chi^2$  данной модели составляет 86,4 ( $p < 0,001$ ), процент правильных предсказаний соответствует 85,3% (94,4% при неосложненном течении заболевания, 67,4% – при осложненном).

В соответствии с полученными коэффициентами логистической регрессии была разработана прогностическая 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.

Качество полученной модели оценено с помощью *ROC*-анализа (Рис. 3.1). Показатель площади под кривой (*AUC*) составил 0,896, что позволяет расценивать предсказательную значимость модели как очень хорошую. С помощью *ROC*-анализа и оценки координат кривой было определено пороговое значение шкалы, ассоциированное с развитием осложненного течения ТЭЛА, соответствующее 3,5 баллам. Полученное пороговое значение значимо коррелировало с развитием осложненного течения заболевания ( $r=0,661$ ,  $p<0,001$ ), сила связи средняя. В группе осложненного течения ТЭЛА доля пациентов с  $\geq 3,5$  баллами по разработанной прогностической шкале была достоверно выше (44 (83,0%) против 15 (15,5%), ОР 7,54 (95% ДИ: 3,99-14,27),  $p<0,001$ ).

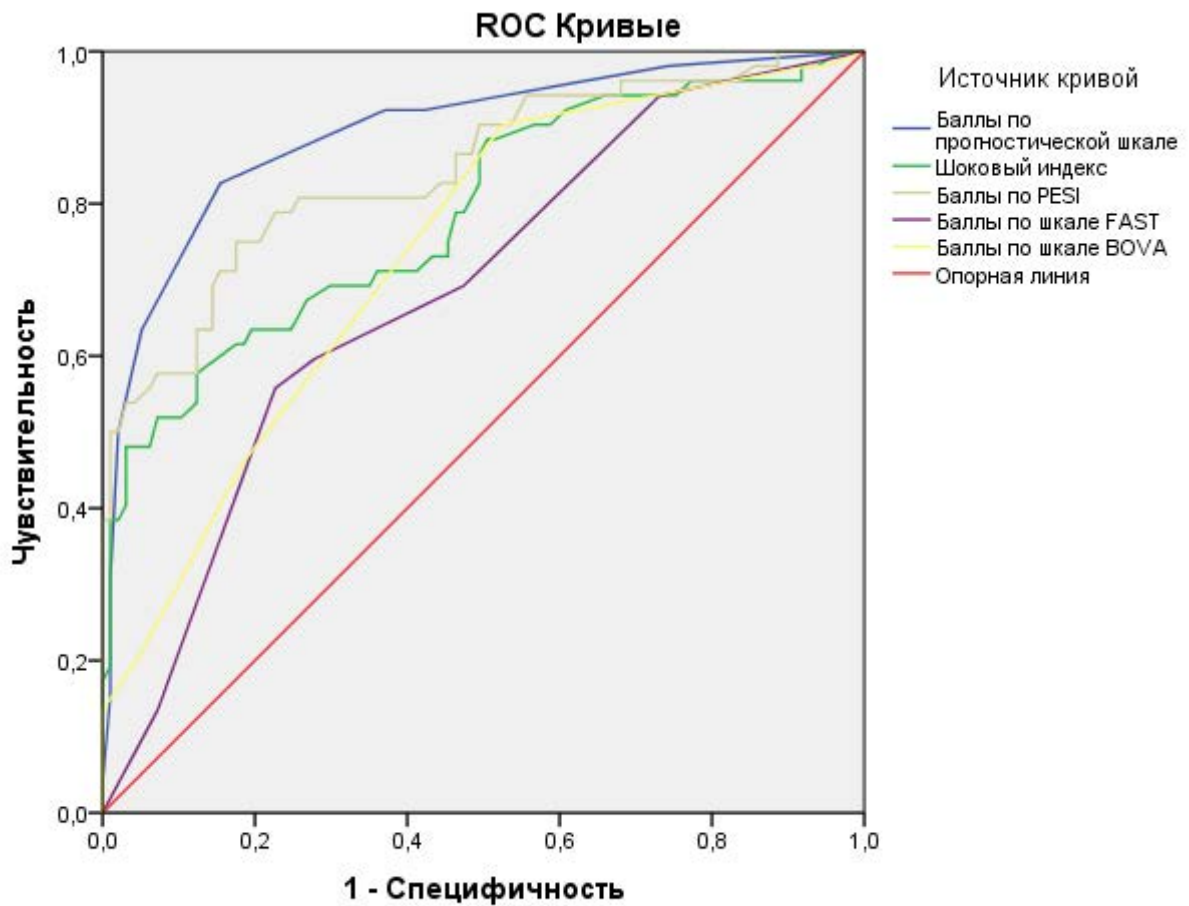


Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

**Рисунок 3.1 – ROC-кривая оригинальной шкалы в отношении прогнозирования осложненного течения ТЭЛА**

### 3.8.2. Сравнение оригинальной шкалы с другими шкалами и индексами

Проведен сравнительный *ROC*-анализ разработанной шкалы с другими прогностическими шкалами (ШИ, *PESI*, *Bova* и *FAST*) в исследуемой выборке. Полученные кривые и показатели площади под кривой (*AUC*) представлены на рисунке 3.2. и в таблице 3.49. Как видно из приведенных данных, разработанная оригинальная шкала имеет высокую предсказательную значимость у больных ТЭЛА, превосходя по показателю *AUC* распространенные в настоящее время прогностические шкалы и модели.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

**Рисунок 3.2 – ROC-кривая оригинальной шкалы и других шкал в отношении прогнозирования осложненного течения ТЭЛА**

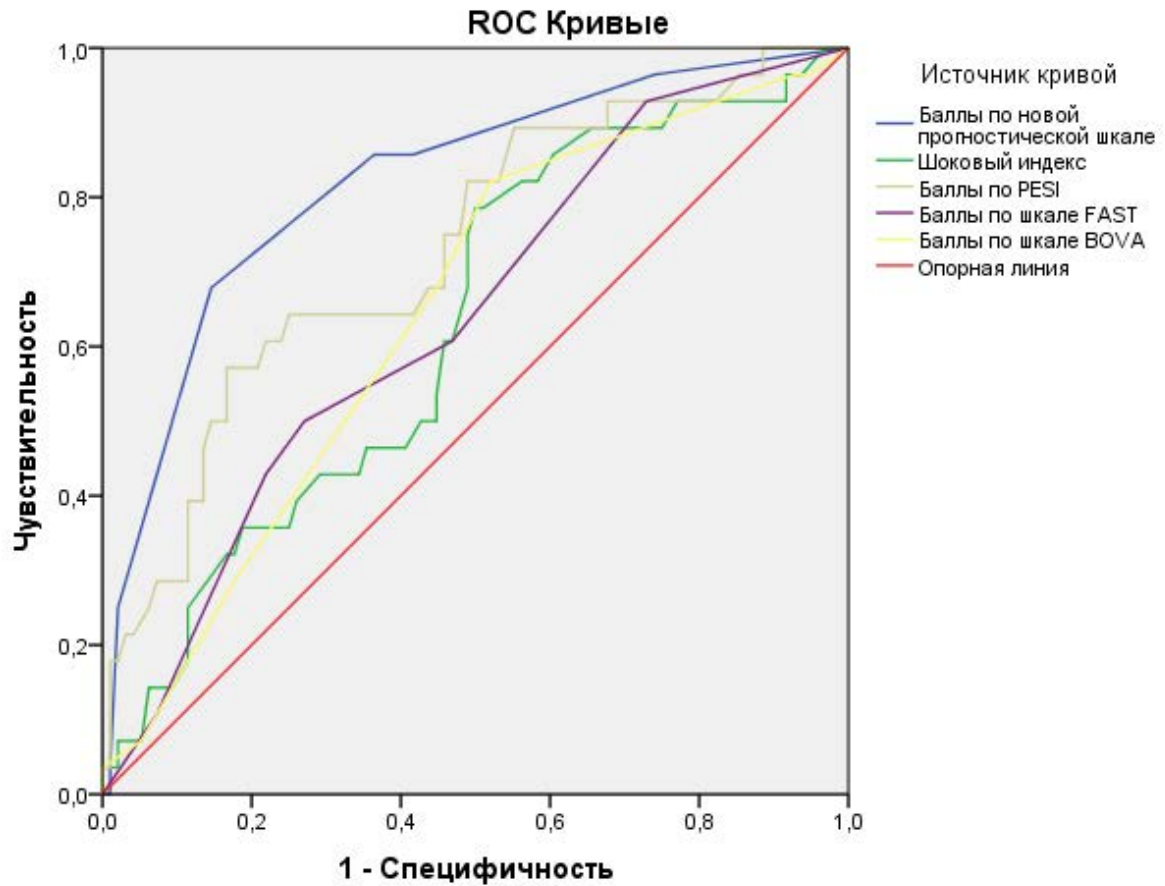
**Таблица 3.49 – Сравнение показателей *AUC* оригинальной шкалы и наиболее распространенных шкал для прогнозирования течения ТЭЛА**

Шкала	Показатель <i>AUC</i>	Стандартная ошибка	95% ДИ
ШИ	0,787	0,041	0,708-0,867
<i>PESI</i>	0,845	0,035	0,776-0,914
<i>FAST</i>	0,685	0,045	0,597-0,774
<i>Bova</i>	0,736	0,042	0,654-0,818
Оригинальная шкала	0,895	0,029	0,838-0,951

### **3.8.3. Эффективность оригинальной шкалы в прогнозировании течения ТЭЛА у пациентов промежуточного риска**

Эффективность разработанной шкалы изучена в группе больных ТЭЛА промежуточного риска летального исхода ( $n=124$ ). Оптимальное пороговое значение шкалы, ассоциированное с развитием осложненного течения ТЭЛА, у данной группы пациентов также соответствовало 3,5 баллам. Полученное пороговое значение 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 прогностической шкале была достоверно больше (19 (67,9%) против 14 (14,6%), ОР 5,82 (95% ДИ: 2,93-11,56),  $p<0,001$ ).

По результатам *ROC*-анализа показатель *AUC* данной шкалы составил 0,822, что выше, чем у других используемых шкал (Рис. 3.3 и табл. 3.50).



Диagonальные сегменты, сгенерированные связями.

**Рисунок 3.3 – ROC-кривые оригинальной шкалы и наиболее распространенных шкал в отношении прогнозирования осложненного течения ТЭЛА у пациентов промежуточного риска**

**Таблица 3.50 – Показатели *AUC* оригинальной шкалы и наиболее распространенных шкал для прогнозирования течения ТЭЛА у пациентов промежуточного риска**

Шкала	Показатель <i>AUC</i>	Стандартная ошибка	95% ДИ
ШИ	0,628	0,047	0,515-0,741
<i>PESI</i>	0,731	0,055	0,624-0,838
<i>FAST</i>	0,638	0,057	0,525-0,750
<i>Bova</i>	0,644	0,056	0,534-0,755
Оригинальная шкала	0,822	0,047	0,731-0,913



При применении разработанной прогностической шкалы в группе гемодинамически стабильных больных в подгруппу промежуточного высокого риска ( $\geq 3,5$  баллов по шкале) были классифицированы 33 пациента (26,6%), промежуточного низкого (менее 3,5 баллов) – 91 (73,4%). Проведено сравнение частоты развития осложнений ТЭЛА в подгруппах больных промежуточного высокого и промежуточного низкого риска в зависимости от способа их идентификации (с помощью оригинальной шкалы или алгоритма, предложенного экспертами ESC [176]). Результаты сравнения представлены в *таблице 3.51*.

**Таблица 3.51 – Сравнительный анализ эффективности нового алгоритма и алгоритма, рекомендованного ESC (2014) в отношении прогнозирования осложнений у гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА,  $n$  (%)**

Осложнение	Алгоритм ESC (2014)			Собственная шкала		
	Подгруппа ПВ риска ( $n=82$ )	Подгруппа ПН риска ( $n=42$ )	$p$	Подгруппа ПВ риска ( $n=33$ )	Подгруппа ПН риска ( $n=91$ )	$p$
Все осложнения	22 (26,8%)	6 (14,3%)	0,172	19 (57,6%)	9 (9,9%)	<0,001
Летальный исход в течение 30 суток	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 риск ЛИ, ПН – промежуточный низкий риск ЛИ

Данные *таблицы 3.47* показывают, что разработанная шкала позволяет более эффективно идентифицировать пациентов промежуточного высокого и промежуточного низкого риска в исследованной выборке гемодинамически стабильных больных ТЭЛА, чем принятый алгоритм ESC.

#### **3.8.4. Сравнительный анализ групп осложненного и неосложненного течения ТЭЛА в отдаленном периоде заболевания**

В качестве осложненного течения ТЭЛА в отдаленном периоде выбрана комбинированная конечная точка, включавшая летальный исход (от всех причин) и/или повторный эпизод ТЭЛА, случившиеся в интервале от 30 суток до 12 месяцев после верификации диагноза. В группу осложненного течения (группа 1)

вошел 21 пациент (19,3%), неосложненного (группа 2) – 88 (80,7%). Сравнение демографических и анамнестических характеристик групп представлено в *Таблице 3.52*.

**Таблица 3.52 – Демографические и анамнестические характеристики групп больных ТЭЛА в зависимости от наличия осложнений в отдаленном периоде**  
(*n* (%), *Me* [*Q1-Q3*])

Характеристика	Группа 1 (пациенты с осложненным отдаленным течением)	Группа 2 (пациенты с неосложненным отдаленным течением)	<i>p</i>
Количество больных	21	88	–
Возраст, лет	67 [60,5-74]	66 [51-77]	0,487
Мужской пол	11 (52,4%)	33 (37,5%)	0,212
Срок от момента появления симптомов до верификации диагноза ТЭЛА, дней	3 [1-10,5]	2 [1-6,8]	0,502
Количество факторов риска ВТЭ	3 [2-4,5]	3 [2-4]	0,885
Стенокардия напряжения	1 (4,8%)	16 (18,2%)	0,185
Перенесенный ИМ	1 (4,8%)	10 (11,4%)	0,687
ХСН	5 (23,8%)	33 (37,5%)	0,311
Перенесенный инсульт или ТИА	1 (4,8%)	12 (13,6%)	0,456
Артериальная гипертензия	17 (81,0%)	71 (80,7%)	1,0
Ожирение	10 (47,6%)	44 (50,0%)	0,845
Фибрилляция предсердий	3 (14,3%)	15 (17,0%)	1,0
Сахарный диабет	3 (14,3%)	18 (20,5%)	0,759
Активные курильщики	2 (9,5%)	21 (23,9%)	0,233
Предшествующие эпизоды ВТЭ	7 (33,3%)	16 (18,2%)	0,143
Варикозная болезнь вен н/к	8 (38,1%)	25 (28,4%)	0,432
Хронические обструктивные заболевания легких	9 (42,9%)	22 (25,0%)	0,114
Язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки	1 (4,8%)	9 (10,2%)	0,683
Онкологические заболевания	8 (38,1%)	7 (8,0%)	<b>0,001</b>
Синкопальные состояния при манифестации ТЭЛА	4 (19,0%)	23 (26,1%)	0,693

Группы осложненного и неосложненного отдаленного течения ТЭЛА различались только по наличию в анамнезе онкологической патологии ( $p=0,001$ ). Следует отметить, что при обследовании в ходе индексной госпитализации, у 2 больных (1,3%) выявили недиагностированные ранее онкозаболевания, а еще у 7 (4,7%) – злокачественные новообразования обнаружены в течение периода наблюдения. Таким образом, связь между наличием опухолевых заболеваний и развитием ТЭЛА прослеживается у 23 больных (15,3%).

При сравнении групп по клиническим показателям при поступлении в стационар, достоверных различий не отмечено (табл. 3.53).

**Таблица 3.53 – Клинические характеристики групп больных ТЭЛА в зависимости от наличия осложнений в отдаленном периоде (Ме [Q1-Q3])**

Характеристика	Группа 1 (пациенты с осложненным отдаленным течением ТЭЛА)	Группа 2 (пациенты с неосложненным отдаленным течением ТЭЛА)	<i>p</i>
Рост, см	170 [165-176]	170 [160-176]	0,735
Масса тела, кг	86 [64-104,5]	84 [75-100]	0,863
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,0 [23,2-37,4]	29,9 [26,0-34,7]	0,635
ЧД, в минуту	20 [16-25,5]	20 [17-24]	0,623
SpO <sub>2</sub> , %	92 [88,3-96,8]	93,5 [90-96,8]	0,527
ЧСС, ударов в минуту	106 [89,5-116]	97 [81,3-109,8]	0,128
Систолическое АД, мм рт. ст.	125 [105-136]	121,5 [110,0-138,8]	0,880

Также не выявлено различий по лабораторным показателям, определенным при поступлении (табл. 3.54). Однако отмечено, что у пациентов с наличием осложнений в отдаленном периоде наблюдения, чаще имелась анемия – в 14 случаях (66,7%) против 36 (40,9%) ( $p=0,05$ ). Результаты теста на сБСЖК в группах сравнения были практически идентичными (50,0% и 50,6% положительных результатов, соответственно).

**Таблица 3.54 – Лабораторные показатели у больных ТЭЛА в зависимости от наличия осложнений в отдаленном периоде ( $n$  (%),  $Me$  [Q1-Q3])**

Характеристика	Группа 1 (пациенты с осложненным отдаленным течением)	Группа 2 (пациенты с неосложненным отдаленным течением)	$p$
Гемоглобин, г/л	121 [110-135]	129 [114,5-139,0]	0,174
Креатинин, мкмоль/л	99 [87-147,5]	104 [85-133,5]	0,511
Клиренс креатинина, мл/мин	67,2 [46-80,5]	74,1 [41,0-104,1]	0,445
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	52 [37,5-69]	55 [38,5-76,0]	0,604
D-димер, нг/мл	3000 [1456-3189]	3000 [1146,5-3823,3]	0,974
BNP, пг/мл	605,5 [183-2242,3]	394 [104,3-1446,8]	0,315
cTn I >0,2 нг/мл	8 (40,0%)	38 (46,3%)	0,803
Положительный тест на сБСЖК	10 (50,0%)	44 (50,6%)	0,963

При сравнении данных инструментальных исследований в группах осложненного и неосложненного течения отдаленного периода ТЭЛА отмечено различие по показателю КДР ЛЖ ( $p=0,031$ ) и тенденция, практически достигающей статистической значимости, по размеру выносящего тракта ПЖ ( $p=0,051$ ). По остальным изученным показателям инструментальных методов исследования отличий не выявлено (табл. 3.55).

**Таблица 3.55 – Сравнение данных инструментальных методов исследования у пациентов с ТЭЛА в зависимости от наличия или отсутствия отдаленных осложнений ( $n$  (%),  $Me$  [Q1-Q3])**

Характеристика	Группа 1 (пациенты с осложненным отдаленным течением)	Группа 2 (пациенты с неосложненным отдаленным течением)	$p$
<b>Эхокардиографическое исследование</b>			
ФВ ЛЖ, %	66 [54,5-70]	65 [58-68]	0,750
СДЛА, мм рт. ст.	60,0 [47,3-70]	56,5 [43,5-65,0]	0,217
Размер ПП, см	4,7 [4,4-5,1]	4,7 [4,3-5,1]	0,747
Размер ПЖ, см	3,9 [3,7-4,2]	4,0 [3,4-4,2]	0,881
ВТПЖ, см	3,5 [3,3-4,0]	3,3 [3,1-3,5]	0,051

КДР ЛЖ, см	4,3 [4,0-4,7]	4,6 [4,2-4,9]	<b>0,031</b>
Соотношение ПЖ/ЛЖ	0,93 [0,85-1,03]	0,88 [0,72-0,97]	0,144
Гипокинез ПЖ	7 (33,3%)	22 (25,6%)	0,584
Тромбоз правых отделов сердца	1 (4,8%)	6 (7,0%)	1,0
Парадоксальное движение МЖП	12 (57,1%)	32 (37,2%)	0,137
<b>МСКТ с контрастированием легочных артерий</b>			
Проксимальное поражение ЛА	11 (61,1%)	46 (55,4%)	0,858
Дистальное поражение ЛА	7 (38,9%)	37 (44,6%)	0,858
<b>УЗАС вен</b>			
Наличие тромботических масс	16 (76,2%)	53 (60,9%)	0,292
Отсутствие тромботического поражения	5 (23,8%)	34 (39,1%)	0,292

При сопоставлении прогностических шкал выявлено, что у пациентов с наличием отдаленных осложнений, было большее количество баллов по шкале *PESI* – 104 [90-127,5] против 93,5 [67,3-110,8],  $p=0,019$ . По остальным изученным шкалам (включая разработанную нами для прогнозирования краткосрочных осложнений ТЭЛА) значимых различий не выявлено (табл. 3.56).

**Таблица 3.56 – Сравнительный анализ прогностических шкал в группах осложненного и неосложненного отдаленного течения ТЭЛА (*Me* [*Q1-Q3*])**

Шкала	Группа 1 (пациенты с осложненным отдаленным течением)	Группа 2 (пациенты с неосложненным отдаленным течением)	<i>p</i>
ШИ, показатель индекса	0,88 [0,64-1,06]	0,77 [0,62-1,00]	0,325
<i>PESI</i> , количество баллов	104 [90-127,5]	93,5 [67,3-110,8]	<b>0,019</b>
<i>FAST</i> , количество баллов	2,0 [1,5-3,5]	2,0 [0,38-3,5]	0,433
<i>Bova</i> , количество баллов	2,0 [1,5-3,5]	4,0 [2,0-4,0]	0,578
Оригинальная шкала, количество баллов	3,0 [1,5-3,3]	2,0 [1,5-4,3]	0,479

При сравнении групп по наличию осложнений ТЭЛА в краткосрочном периоде и продолжительности исходной госпитализации значимых различий выявлено не было (табл. 3.57).

**Таблица 3.57 – Сравнение групп осложненного и неосложненного отдаленного течения ТЭЛА в зависимости от наличия осложнений в краткосрочном периоде и продолжительности госпитализации ( $n$  (%),  $Me$  [Q1-Q3])**

Характеристика	Группа 1 (пациенты с осложненным отдаленным течением)	Группа 2 (пациенты с неосложненным отдаленным течением)	$p$
Обструктивный шок	5 (23,8%)	16 (18,2%)	0,780
Нефатальный рецидив ТЭЛА	0	4 (4,5%)	1,0
Инфарктная пневмония	6 (28,6%)	29 (33,0%)	0,90
Продолжительность исходной госпитализации, сутки	13 [11-15,8]	14 [11-17]	0,366

Таким образом, из всех изученных показателей группы осложненного и неосложненного течения отдаленного периода после перенесенной ТЭЛА различались лишь по наличию в анамнезе онкопатологии, доле пациентов с анемией, конечно-диастолическому размеру ЛЖ и количеству баллов по шкале *PESI*. При корреляционном анализе отмечено наличие связи средней силы между развитием отдаленных осложнений и имевшимся онкологическим заболеванием ( $\varphi=0,345$ ;  $p=0,001$ ), слабой силы – с наличием анемии ( $\varphi=0,204$ ;  $p=0,033$ ), КДР ЛЖ ( $r=-0,209$ ;  $p=0,031$ ) и количеством баллов по шкале *PESI* ( $r=0,225$ ;  $p=0,019$ ).

#### Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В нашей работе впервые изучены диагностические характеристики всех доступных в настоящее время отечественных качественных иммунохроматографических тестов для оценки содержания сБСЖК у больных, поступавших в стационар с направительным диагнозом «острый коронарный синдром»: «КАРД-ИНФО» (с аналитической чувствительностью к маркеру 7 нг/мл), «КардиоБСЖК» (с аналитической чувствительностью 10 нг/мл) и «КАРД-ИНФО 1+1» – для качественного одновременного определения содержания сБСЖК и сТн I (с аналитической чувствительностью к сБСЖК 7 нг/мл, сТн I – 1,2 нг/мл). Кроме того, был проведен дополнительный анализ многоцентрового исследования ИСПОЛИН, в котором применялся экспресс-тест «КардиоБСЖК» (с аналитической чувствительностью к сБСЖК 15 нг/мл). Также впервые было изучено применение теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) с целью выявления повреждения миокарда ПЖ и оценки прогностической значимости результатов теста у больных ТЭЛА высокого и промежуточного риска летального исхода.

Для этой цели нами были сформированы три когорты больных. Две когорты составили пациенты, госпитализированные с предварительным диагнозом ОКС: когорта проспективного наблюдения (236 человек), в которой были изучены тесты «КАРД-ИНФО», «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) и «КАРД-ИНФО 1+1» и когорта проспективного наблюдения с ретроспективным анализом данных (592 больных), в которой использовался тест «КардиоБСЖК» (15 нг/мл). В третью когорту вошли 173 больных с верифицированным диагнозом ТЭЛА, из которых для анализа были отобраны 150 пациентов, имевшие высокий или промежуточный риск развития летального исхода, согласно алгоритму ESC (2014) [176].

Из 828 пациентов когорт 1 и 2, диагноз ОКС был подтвержден в 752 (90,8%) случаях – у 569 больных по результатам проведенного обследования был выявлен острый инфаркт миокарда, у 183 – диагностирована нестабильная стенокардия. У 39 больных (4,7%) в качестве окончательного диагноза были определены другие

заболевания сердечно-сосудистой системы, а еще в 37 (4,5%) случаях причиной болевого синдрома в грудной клетке являлась внесердечная патология. Соотношение пациентов с подтвержденным и исключенным диагнозом ОКС в нашей выборке больных было значительно выше, чем в большинстве работ зарубежных авторов [137, 160, 277]. Необходимо отметить высокое качество производства всех изученных экспресс-тестов, не уступающее иностранным аналогам, – проведение повторного тестирования из-за отсутствия реакции потребовалось лишь в четырех случаях (0,4%), а доля слабо положительных (сомнительных) результатов, которые могли быть неоднозначно интерпретированы, колебалось в интервале от 16% (у теста «КардиоБСЖК» 15 нг/мл) до 29,3% (у теста «КАРД-ИНФО 1+1»). Исследователи качественного экспресс-теста «*CardioDetect*» (Германия) приводят данные о частоте отсутствия реакции, достигавшей 10%, а случаев, потребовавших повторной постановки теста, в пределах 13,6-21% [71, 88, 198]. Все случаи, в которых результаты тестирования вызывали сомнения, учитывая большой риск гиподиагностики, в нашем исследовании расценивали как положительные.

С учетом того, что когорту 1 составили больные, госпитализированные в стационар в 2015-2018 гг., а когорту 2 – в 2011-2012 гг., важным представлялось сопоставление проведенного обследования и лечения, а также исходов заболевания по результатам краткосрочного (в течение госпитализации) и более длительного (в течение 12 месяцев) наблюдения. Выполненный анализ показал, что произошедшие за эти годы коренные преобразования в вопросах оказания медицинской помощи больным ОКС (маршрутизация лечения больных, создание специализированных сосудистых центров, внедрение новых технологий диагностики и лечения), позволили значительно улучшить прогноз. Так, у больных когорты 1 по сравнению с когортой 2 в диагностике заболевания значительно чаще использовалось определение сердечных тропонинов (в том числе, высокочувствительным методом) вместо МВ-КФК, чаще выполнялось эхокардиографическое исследование (94,1% против 89,0%) и коронароангиография (65,7% против 49,3%), а в лечении резко выросла доля



пациентов, которым в качестве метода реперфузии проводилось ЧКВ (48,3% против 35,1%), назначались ингибиторы  $P_2Y_{12}$  рецепторов (94,5% против 68,1%), фондапаринукс (19,7% против 3,4%), блокаторы ангиотензиновых рецепторов (18,6% против 1,4%) и антагонисты минералкортикоидных рецепторов (28,8% против 17,5%). В результате, в течение периода госпитализации в когорте 1 выявлена более низкая частота развития ранней постинфарктной стенокардии (1,3% против 8,6%), умеренной и выраженной ОН (II-IV ФК по классификации Killip) – 11,1% против 24,5%, отмечена тенденция к уменьшению числа случаев рецидива ИМ (с 3,7% до 1,3%) и снижению уровня летальности (с 10,0% до 7,2%), а по данным 12 месяцев наблюдения – сокращению частоты развития ИМ (с 14,4% до 5,2%) и ХСН (с 60,4% до 37,1%).

На первом этапе исследования, нами были изучены диагностические характеристики тестов для качественного определения сБСЖК во всей выборке больных соответствующей когорты, а также проведено сопоставление результатов качественного и количественного методов оценки содержания сБСЖК у больных когорты 1. Было выявлено, что результаты тестов «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) достоверно коррелируют с данными количественного определения содержания сБСЖК ( $r=0,711$  и  $r=0,501$ , соответственно;  $p<0,001$ ). Соответствие качественного и количественного методов определения сБСЖК также подтверждено путем расчета меры согласия каппа, которая была больше для набора «КАРД-ИНФО» по сравнению с тестом «КардиоБСЖК» (10 нг/мл). Чувствительность набора «КАРД-ИНФО» в диагностике ИМ составила 74,5%, экспресс-теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) – 91,2%, «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) – 75,9%. Показатель специфичности для изучаемых тестов равнялся 91,9%, 65,6% и 90,6%, соответственно. Несмотря на различия в показателях чувствительности и специфичности, все три теста имели близкую диагностическую точность, соответствовавшую 81,8% – у набора «КАРД-ИНФО» и по 79,9% – у тестов «КардиоБСЖК» (10 и 15 нг/мл). Положительная прогностическая значимость определения сБСЖК у больных с предполагаемым ОКС с помощью набора «КАРД-ИНФО» составила 92,7%,

экспресс-теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) – 77,0%, «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) – 95,6%, отрицательная прогностическая значимость – 72,2%, 85,5% и 58,2%, соответственно. Учитывая показатели прогностической значимости, можно заключить, что тесты «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) обладают лучшей способностью подтверждать наличие ИМ, в то время как тест «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) позволяет с большей надежностью исключать его. Тем не менее, абсолютные значения указанных показателей не позволяют использовать самостоятельное однократное проведение изученных тестов для принятия решения об окончательном диагнозе.

Неожиданной находкой в нашей работе стала бóльшая чувствительность и меньшая специфичность теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) по сравнению с набором «КАРД-ИНФО», имеющего более низкий порог определения сБСЖК (7 нг/мл). Это может быть связано, с одной стороны, с тем, что оценка диагностических характеристик и верификация окончательного диагноза проводились по результатам определения вЧТн I, таким образом, различия в показателях чувствительности и специфичности тестов на сБСЖК обусловлены именно степенью соответствия высокочувствительному тропониновому тесту. Другим возможным объяснением данного феномена являются технологические особенности экспресс-тестов. Оценка результата теста выполняется визуально, и во многом зависит от уровня контрастности тестовой линии полоски, которая определяется степенью очистки коллоидного золота (красителя), конъюгированного с антителами к сБСЖК. В начале исследования мы обратили внимание на меньшую контрастность тестовой линии в наборе «КАРД-ИНФО», в результате чего производителем были внесены изменения в технологию производства тест-полоски, позволившие улучшить восприятие результатов тестирования. При анализе литературных источников, мы выявили, что в ряде случаев прослеживается аналогичная тенденция. Так, в работе *R.T. Willemsen* с соавторами показатель чувствительности экспресс-теста с порогом определения сБСЖК 4 нг/мл составлял всего 25,8%, а специфичности – 97,3%, в то время как

У. Seino с соавторами для теста, позволяющего определять концентрации сБСЖК  $\geq 6,2$  нг/мл эти показатели составили 89% и 52%, соответственно [245, 277].

Полученные нами результаты диагностических характеристик отечественных тестов для качественного определения сБСЖК, в целом, соответствуют таковым у зарубежных аналогов. Так в исследованиях наиболее распространенного экспресс-теста «*CardioDetect*» (*Rennesens GmbH*, Германия), имеющего такой же порог чувствительности к сБСЖК (7 нг/мл), что и набор «КАРД-ИНФО», чувствительность метода колебалась в пределах 14-98%, а специфичность варьировала между 19% и 100% [61, 88, 121, 123, 187, 190, 198, 212, 278]. Столь большой разброс данных по диагностическим показателям может быть обусловлен выраженной неоднородностью выборок по количеству больных, времени, прошедшему от начала клинических проявлений, форме ОКС и соотношению пациентов с ИМ и без него. В 15 из 18 доступных работ по данному тесту показатель чувствительности находился в интервале от 62 до 98%, а в 16 из 18 специфичность теста составляла 74-100%, что соответствует полученным в нашей работе характеристикам набора «КАРД-ИНФО». Еще один экспресс-тест с тем же порогом определения биомаркера «*H-FABP Kit*» (*Wuhan Easydiagnosis Medicine*, Китай) в исследовании с участием 227 пациентов с предполагаемым диагнозом ОКС имел большую чувствительность (93% против 74,5%) и меньшую специфичность (84% против 91,9%) по сравнению с набором «КАРД-ИНФО» [188].

Работ по клиническому применению экспресс-тестов с более высоким порогом определения сБСЖК, которые соответствовали бы тестам «КардиоБСЖК» (10 и 15 нг/мл), в зарубежных источниках нами найдено не было. Тем не менее, показатели их диагностических характеристик укладываются в пределы, полученные для тестов, определяющих более низкие концентрации биомаркера. В работах отечественных авторов по применению экспресс-теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл), включивших в сумме более 3200 пациентов, показатель чувствительности колебался в интервале 72,5-96,3%, а специфичность

составляла 80-100%, что полностью соответствует полученным нами данным [3, 10, 12, 14, 20, 22].

Как и в имеющихся литературных источниках, показатели чувствительности тестов «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) у больных ИМ были наивысшими в промежутке времени от 3 до 6 ч после начала болевого синдрома (85,7% и 92,4%, соответственно), постепенно снижаясь в более поздние сроки [131, 172]. Для теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) максимальная чувствительность к ИМ отмечена в первые 1-3 ч от начала заболевания (94,7%) с последующим постепенным снижением (до 88,6%). Это подтверждает сложившееся представление о том, что сБСЖК является ранним маркером диагностики повреждения миокарда [94, 129, 139, 203].

Верификация диагноза ИМ представляет большие затруднения в случае отсутствия стойкой элевации сегмента *ST* ЭКГ. В нашей работе было показано, что для обоих тестов «КардиоБСЖК» показатели чувствительности у пациентов с ОКСп*ST* и ОКСбп*ST* достоверно не различались, в то время, как для набора «КАРД-ИНФО» наблюдалась большая эффективность диагностики ИМ в случае ОКСп*ST*, что, вероятно, связано с его технологическими характеристиками, позволяющими лучше выявлять более высокие концентрации маркера при больших по объему повреждениях миокарда. В то время, как большинство авторов не выявили различий в диагностических характеристиках сБСЖК у больных ОКСп*ST* и ОКСбп*ST*, в нескольких исследованиях была отмечена меньшая эффективность определения сБСЖК при ОКСбп*ST*, что также объяснялось менее выраженным высвобождением биомаркера из кардиомиоцитов у таких больных [96, 118, 139, 241, 242].

Особое внимание в нашей работе было уделено изучению причин и прогностической значимости положительных результатов тестов для качественного определения сБСЖК в случаях, когда наличие ИМ было исключено данными динамики других биомаркеров, прежде всего, сердечных тропонинов. Всего было зафиксировано 54 таких случая (8 – для набора «КАРД-ИНФО», 31 – для теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) и 15 – для теста

«КардиоБСЖК» (15 нг/мл)), что составило 5,2% от числа всех проведенных тестирований. В 37 случаях (68,5%) окончательный диагноз был классифицирован как «нестабильная стенокардия», в 9 – «другие заболевания сердечно-сосудистой системы» и в 8 – как «внесердечная патология». Выполненный анализ показал, что наиболее частой причиной получения положительного результата тестов у больных без ИМ, являлось вероятное острое или хроническое повреждение миокарда вследствие нестабильной стенокардии или некоронарогенных причин (гипертонического криза, тяжелой сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца, ТЭЛА, расслаивающей аневризмы грудного отдела аорты, выраженной анемии и терминальной почечной недостаточности). Выявленные нами причины повышения концентрации сБСЖК у пациентов без ИМ соответствуют описанным другими исследователями [41, 134, 163, 213]. Данные корреляционного анализа показали наличие ассоциации результатов изученных тестов с уровнем гемоглобина и функцией почек, при этом, чем более выражено снижение данных показателей, тем выше шанс получения «ложноположительного» результата, что требует более тщательной верификации диагноза и осторожной интерпретации результатов определения сБСЖК в случае наличия у больных выраженной анемии или почечной недостаточности. При изучении ближайшего и отдаленного прогноза выявлено, что ОР летального исхода в течение исходной госпитализации у пациентов без ИМ и положительным результатом качественного определения сБСЖК составил для набора «КАРД-ИНФО» 7,58 ( $p=0,051$ ), теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) – 7,61 ( $p=0,046$ ), «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) – 7,25 ( $p=0,019$ ), а в течение последующих 12 месяцев – 6,83 ( $p=0,016$ ), 4,76 ( $p=0,045$ ) и 8,46 ( $p<0,001$ ), соответственно.

Таким образом, положительный результат всех изученных тестов ассоциировался с повышенным риском летального исхода как в ранние, так и отдаленные сроки, и может рассматриваться как неблагоприятный прогностический фактор у пациентов с исключенным диагнозом ИМ. Поскольку основными маркерами для верификации диагноза в нашем исследовании являлись сердечные тропонины, можно предположить, что сБСЖК позволяет выявлять

минимальные поражения миокарда, которые не сопровождаются значимым изменением концентрации сТн, в том числе, у больных нестабильной стенокардией. Эта концепция согласуется с результатами работ ряда авторов, выявивших повышение концентрации сБСЖК у пациентов с ОКС и нормальным уровнем сТн [41, 132, 264]. Проведенный ими анализ серийных образцов плазмы крови у пациентов с нестабильной стенокардией показал наличие характерного подъема и снижения уровня сБСЖК, подобного отмечаемому при ИМ, но с более низкими пиковыми концентрациями биомаркера, что отражает высокую чувствительность сБСЖК к повреждению миокарда и не должно рассматриваться как ложноположительный результат. Пациенты с таким минимальным повреждением миокарда имеют неблагоприятный прогноз, что требует проведения им более тщательного наблюдения и активного лечения.

Второй этап нашего исследования включал в себя сравнение диагностических характеристик тестов для качественного определения сБСЖК и общепринятых маркеров повреждения и некроза миокарда в группе пациентов с верифицированным диагнозом ОКС. Было отмечено, что частота получения положительных результатов всех изученных нами тестов на сБСЖК у больных ИМ была достоверно выше, чем у пациентов с нестабильной стенокардией.

При сопоставлении показателей диагностической эффективности качественных тестов для оценки содержания сБСЖК с другими кардиальными маркерами (сТн I стандартной и высокой чувствительности, МВ-КФК) использовались результаты только их первого определения, проведенного при поступлении в стационар.

Тест «КАРД-ИНФО» обладает более высокой чувствительностью, диагностической точностью и площадью под кривой (*AUC*) при *ROC*-анализе по сравнению с сТн I и МВ-КФК, не уступая им в специфичности. Основные преимущества применения набора «КАРД-ИНФО» наблюдались в ранние (1-6 ч) сроки с момента начала болевого синдрома, а также при ОКСпST, к которому, помимо случаев элевации сегмента ST, мы относили пациентов с полной блокадой ЛНПГ, имплантированным желудочковым ЭКС и впервые выявленным зубцом Q

без изменений сегмента *ST*. При сравнении теста «КАРД-ИНФО» с МВ-КФК также отмечено его превосходство в показателях чувствительности, точности и *AUC* в группе больных ОКСбп*ST*. Сравнение диагностических характеристик качественного определения сБСЖК с помощью набора «КАРД-ИНФО» с вчТн I показало отсутствие значимых различий между ними, за исключением более высоких показателей чувствительности (83,9% против 54,8%,  $p=0,012$ ) и *AUC* (0,892 против 0,756,  $p=0,009$ ) последнего в группе больных ОКСбп*ST*. Результаты сравнения свидетельствуют о том, что применение теста «КАРД-ИНФО» имеет преимущества перед определением сТн I стандартной чувствительности и МВ-КФК в выявлении и исключении ИМ у пациентов в интервале времени 1-6 ч от момента возникновения клинических проявлений, но таковые отсутствуют в случае определения сТн методом высокой чувствительности.

Экспресс-тест «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) имел более высокую чувствительность, диагностическую точность и площадь под кривой (*AUC*) при *ROC*-анализе по сравнению с сТн I стандартной чувствительности и МВ-КФК в дифференциальной диагностике ОКС. Показатель специфичности для теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) не уступал сТн I и был достоверно ниже, чем у МВ-КФК. Как и в случае с набором «КАРД-ИНФО» основное преимущество по диагностическим характеристикам теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) наблюдалось в первые 1-6 ч ОКС и при ОКСп*ST*. ППЗ качественного определения сБСЖК с помощью экспресс-теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) не уступала оценке сТн I и МВ-КФК, а ОПЗ достоверно превышала таковую для данных маркеров, как в ранние (1-6 ч), так и в более поздние (до 24 ч) сроки с момента появления клинических проявлений, не достигая, однако и том, и в другом случае уровня 90%. Сопоставление диагностической эффективности теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) и определения концентрации вчТн I, показало, большую чувствительность теста в первые 6 ч ОКС, при большей специфичности определения вчТн I в сроки позднее 3 ч от момента начала болевого синдрома. Более высокая точность и показатель *AUC* экспресс-теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) по сравнению с вчТн I в интервале от 1 до 3 ч от начала ОКС, также указывают на то, что данный тест

имеет преимущество в диагностике заболевания в очень ранние сроки. Однако полученные показатели прогностической значимости показывают, что однократный результат тестирования не может являться достаточным основанием для подтверждения или исключения диагноза ИМ.

Оценку диагностической эффективности теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) проводили по сравнению с качественным определением содержания сТн I, выполненным с помощью качественного экспресс-теста «Troponin I WB-Check-1» (VEDALAB, Франция) у пациентов с ОКС в когорте 2. Отмечены преимущества теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) по показателям чувствительности, диагностической точности и площади под кривой в ранние сроки с момента развития заболевания (1-6 ч) и у пациентов с ОКСпST. Специфичность тропонинового теста была достоверно выше, чем теста на сБСЖК, преимущественно за счет больных ОКСбпST.

Таким образом, проведенный нами анализ подтверждает полученные многими авторами данные, что сБСЖК является более ранним маркером повреждения и некроза миокарда по сравнению с сердечными тропонинами и МВ-КФК [56, 94, 141, 158, 211, 228, 264]. Тем не менее, его самостоятельное однократное определение имеет ограниченные возможности в диагностике ОКС, как с целью исключения, так и подтверждения наличия ИМ.

Третий этап нашего исследования был посвящен изучению возможности улучшения диагностики ОКС с использованием мультимаркерного подхода, включающего в себя одномоментное определение содержания сердечных тропонинов и сБСЖК. Более поздняя верификация диагноза влечет за собой задержку проведения необходимого лечения, что сопряжено с ухудшением клинического течения заболевания. Как было показано D.C. Corteville и соавторами, у пациентов с ИМбпST и отрицательным результатом первого определения сТн проводилось менее агрессивное лечение, чем в случае первого позитивного теста, что привело к двукратному увеличению частоты повторных ИМ в течение 6 месяцев [103]. Положительный результат определения сБСЖК, как более раннего маркера повреждения миокарда, в таких случаях может



способствовать выбору более активной тактики ведения, тем самым улучшая отдаленный прогноз. Другими преимуществами мультимаркерного подхода являются расширение «диагностического окна» по сравнению с имеющимся у каждого из маркеров в отдельности, возможность более раннего исключения диагноза ИМ, что позволяет избежать необоснованного обследования и пребывания больного в стационаре, и отсутствие необходимости в ряде случаев повторного определения сТн.

Совместное проведение теста «КАРД-ИНФО» и определение уровня сТн I у больных ОКС при поступлении в стационар позволяет значительно увеличить выявляемость ИМ (на 27,7% в абсолютном значении,  $p < 0,001$ ) без значимого увеличения числа случаев гипердиагностики заболевания (показатель специфичности снизился всего на 2,7% ( $p = 0,50$ )). В случае проведения теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) в дополнение к определению уровня сТн I частота выявления случаев ИМ повышается на 28% ( $p < 0,001$ ), но также значимо (на 15,9%,  $p = 0,003$ ) увеличивается количество случаев его гипердиагностики по сравнению с определением одного сТн I. Преимущества совместного определения двух биомаркеров отмечено как в случае ОКСпST, так и ОКСбпST, но только в первые 6 ч от момента появления симптомов.

Определение содержания БСЖК с помощью набора «КАРД-ИНФО» в дополнении к количественному анализу вчТн I при поступлении в стационар у пациентов с ОКС в когорте 1 позволило выявить на 14,4% ( $p < 0,001$ ), а с помощью теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) – на 25,0% ( $p < 0,001$ ) в абсолютном значении больше случаев ИМ в первые 1-6 ч от начала заболевания по сравнению с оценкой содержания только вчТн I. Важно отметить, что проведение теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) в сочетании с количественным определением вчТн I позволило выявить 100% случаев ИМ в группе пациентов с ОКСбпST уже при поступлении в стационар. В случае с тестом «КАРД-ИНФО» повышение показателя чувствительности совместного определения биомаркеров не сопровождалось значимым снижением специфичности (88,4% против 92,8% при определении только вчТн I ( $p = 0,250$ )). Совместная оценка БСЖК с помощью

теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) и вчТн I имела достоверно меньшую специфичность по сравнению с определением вчТн I во все сроки позднее 3 ч от момента появления симптомов (66,7% против 92,8% ( $p < 0,001$ ) во всей выборке). Проведение качественных тестов на БСЖК в сочетании с определением вчТн I недостоверно снижало показатель ППЗ, однако значимо увеличивало ОПЗ, которая в случае применения теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) достигала уровня 93,9%, а во всей выборке пациентов когорты 1 – 94,8%. Эти значения, вероятно, в силу недостаточной статистической мощности, лишь немного не достигают рекомендованного порога в 97-98% для того, чтобы быть отнесены к надежному методу исключения наличия ИМ.

Возможность улучшения дифференциальной диагностики ОКС с помощью мультимаркерного подхода в нашей работе была также изучена путем апробации экспресс-теста для качественного одновременного определения содержания БСЖК и сТн I «КАРД-ИНФО 1+1». Диагностические характеристики экспресс-теста оценены в выборке из 184 пациентов когорты 1. Показатель диагностической точности комбинированного теста среди больных с верифицированным ОКС составил 88,7%, что выше, чем у всех изученных маркеров (сТн стандартной и высокой чувствительности, МВ-КФК и БСЖК, определенного как количественным, так и качественным методами) в отдельности. Экспресс-тест «КАРД-ИНФО 1+1» позволяет выявлять большее количество случаев ИМ по сравнению с первым количественным определением сТн I на 18,4%, а вчТн I – на 11,0%, без значимого снижения специфичности. Основные преимущества теста «КАРД-ИНФО 1+1» наблюдались в ранние (1-6 ч) сроки от момента появления болевого синдрома и при ОКСпST. Ни по одному показателю диагностической эффективности экспресс-тест с комбинацией биомаркеров не уступал сердечным тропонинам I стандартной и высокой чувствительности. В литературе нами были найдены данные только по одному аналогичному тесту для совместного качественного определения БСЖК и сТн I. R. Alcalai с соавторами в выборке из 138 больных ОКС и 87 пациентов с болевым синдромом в груди неишемического генеза, изучили диагностические

характеристики экспресс-теста «*SensAheart*» (*Novamed*, Израиль) с порогом определения сБСЖК 5 нг/мл и сТн – 1 нг/мл. Было показано, что данный тест имеет значительно большую чувствительность в сроки 1-4 ч от момента возникновения симптомов по сравнению с определением вчТн Т – 78,4% против 50,0%, однако в целом несколько уступает изученному нами тесту «КАРД-ИНФО 1+1» по показателям чувствительности (80,4% против 88,1%) и специфичности (86,2% против 89,8%) [45, 59].

Возможность подтверждения или исключения ИМ непосредственно при поступлении в стационар также изучена на совместной оценке данных ЭКГ и результатов определения биомаркеров. Было выявлено, что наиболее высокой ППЗ обладала комбинация ЭКГ-признаков ишемии/некроза миокарда и положительного результата качественного теста на сТн I, позволявшая определить наличие ИМ в 99,2%. Отмечено статистически значимое преимущество данной комбинации перед всеми остальными сочетаниями ЭКГ-признаков и маркеров повреждения и/или некроза миокарда, за исключением вчТн I. С практической точки зрения, не менее важной задачей является своевременное исключение наличия ИМ, позволяющее в ряде случаев провести раннюю выписку пациентов из стационара и снизить расходы на госпитализацию. Отрицательная прогностическая значимость отсутствия проявлений ишемии/некроза миокарда на ЭКГ и негативного результата качественного определения сБСЖК с помощью экспресс-теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) или теста для одномоментного определения содержания сБСЖК и сТн I «КАРД-ИНФО 1+1» составила 100%, не достигнув, однако, значимых различий с другими комбинациями отсутствия ЭКГ-признаков и содержания биомаркеров, вероятно, в силу недостаточного объема выборки.

В исследовании FAME-ER было показано, что оценка содержания сБСЖК, как количественным, так и качественным методами, улучшает диагностическую точность в дополнение к клиническим данным и ЭКГ у пациентов с ОКС, однако не имеет дополнительной диагностической ценности в случаях, когда доступно определение вчТн Т. Авторы приходят к выводу, что, тем не менее, сБСЖК,

наряду с  $vчТн$ , может играть важную роль в ранней стратегии исключения диагноза ИМ у пациентов с низким и средним риском, оцененным по данным клинической картины и ЭКГ [71]. Необходимо дальнейшее изучение возможностей данного подхода, в том числе, на догоспитальном этапе и в условиях отделений неотложной помощи.

На четвертом этапе исследования мы изучили возможность использования результатов качественного определения содержания сБСЖК для прогнозирования течения ОКС во время госпитализации и последующих 12 месяцев наблюдения. Серия выполненных ранее работ показала высокую прогностическую значимость определения сБСЖК в предсказании исходов ОКС [48, 84, 126, 147, 216, 239, 255]. *S.K. Ho* с соавторами показали, что сБСЖК является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий и у больных со стабильными формами ИБС, прежде всего, смерти и госпитализаций, обусловленных острой сердечной недостаточностью, а *Y. Otaki* с соавторами отметили, что более высокие концентрации сБСЖК при наличии у больных сердечно-сосудистых факторов риска, ассоциированы с повышенным риском сердечно-сосудистой и общей смертности, что может быть полезным для раннего выявления субъектов высокого риска в общей популяции [142, 221]. В нашей работе за осложненное течение заболевания была выбрана комбинированная конечная точка, включавшая в себя летальный исход и/или случаи развития ИМ и/или тяжелой ОСН (III-IV ФК по *Killip*). Проведенный корреляционный анализ позволил выявить показатели, ассоциированные с наличием осложнений в течение госпитализации и отдаленном периоде. С помощью выполненного методом бинарной логистической регрессии многофакторного анализа, была установлена достоверная независимая связь развития комбинированной конечной точки в стационаре с переменными «возраст >67 лет», «наличие в анамнезе перенесенного ОНМК/ТИА» и «результат теста «КАРД-ИНФО», а в течение 12 месяцев – с переменными «возраст >66 лет», «ФВ ЛЖ  $\leq 50\%$ » и «результат теста «КАРД-ИНФО». Таким образом, нами был сделан вывод о том, что положительный результат качественного определения сБСЖК с помощью теста «КАРД-ИНФО»

может служить независимым предиктором развития осложненного течения ОКС, а именно комбинированной конечной точки – летальный исход и/или развитие ИМ и/или тяжелой сердечной недостаточности, как в течение госпитализации (ОР 5,05 (95% ДИ: 1,51-16,93),  $p=0,003$ ), так и последующего 12-месячного наблюдения (ОР 2,50 (95% ДИ: 1,21-5,14),  $p=0,009$ ).

Еще одним направлением нашего исследования стала оценка эффективности включения результата качественного определения сБСЖК в прогностическую шкалу *GRACE* 2.0 вместо традиционных маркеров повреждения и некроза миокарда у пациентов с ОКС. Шкала *GRACE* является наиболее распространенной и признанной для стратификации риска неблагоприятных событий у больных ОКС, а одним из ее компонентов является уровень биомаркеров некроза миокарда. В регистре *Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)*, проводившимся в 1999-2009 гг., в качестве таких маркеров использовались МВ-КФК, КФК и сердечные тропонины I и T, определенные методом стандартной чувствительности [122]. Сведений о применении сБСЖК в качестве маркера повреждения миокарда в составе данной шкалы нам найти не удалось, однако в работе *T. Onda* с соавторами было отмечено, что добавление к шкале *GRACE* результатов определения сБСЖК и мозгового натрийуретического пептида повышало точность прогнозирования осложнений ОКС по сравнению с применением только шкалы *GRACE* [219]. Для оценки эффективности прогнозирования течения ОКС с помощью шкалы *GRACE* 2.0 при включении в нее различных кардиальных маркеров (МВ-КФК, сТн I, вчТн I и сБСЖК, определенного качественным и количественным способом) пациентам когорты 1 с подтвержденным диагнозом ОКС был проведен расчет риска летального исхода за период госпитализации и в течение 12 месяцев наблюдения, а также комбинированной конечной точки (летальный исход и/или развитие ИМ) в течение 12 месяцев, с поочередным использованием результатов оценки содержания различных маркеров повреждения и некроза миокарда. Эффективность прогностической шкалы оценивалась с помощью *ROC*-анализа с определением и сопоставлением соответствующих показателей площади под

кривой (*AUC*). Выполненный анализ с попарным сравнением показателей *AUC* показал их близкие значения и отсутствие достоверных различий в прогнозировании развития всех конечных точек при использовании разных маркеров, что подтверждает возможность использовать результат определения сБСЖК, как количественным, так и качественным методами, в составе данной шкалы при расчете риска летального исхода в течение госпитализации и 12 месяцев наблюдения, а также летального исхода и развития ИМ в течение 12 месяцев после ОКС.

Для оценки экономической целесообразности внедрения качественного определения сБСЖК в диагностический процесс при подозрении на ОКС был проведен клинико-экономический анализ с определением коэффициента затрат на единицу эффективности, экономических потерь от госпитализации пациентов без ИМ, экономической выгоды от выявления дополнительных случаев госпитализации с «неправильным» диагнозом и суммарный эффект от снижения числа таких госпитализаций. Наименьший показатель затрат на единицу эффективности имеет количественное определение сТн I, что связано с его наименьшей стоимостью. Тест «КАРД-ИНФО» уступает определению сТн I по коэффициенту эффективности затрат, но имеет значительно меньший показатель экономических потерь от необоснованной госпитализации пациентов без ИМ. Все тесты на сБСЖК имеют лучший коэффициент эффективности затрат, чем вчТн I, а тесты «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) еще и меньшие показатели потерь. При оценке мультимаркерного подхода наименьший коэффициент затрат на единицу эффективности имела комбинация теста «КАРД-ИНФО» и сТн I, однако оптимальное соотношение данного показателя и уровня экономических потерь от госпитализации пациентов без ИМ отмечено у комбинированного теста «КАРД-ИНФО 1+1». Суммарный эффект от использования 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 постановкой теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл).

Следует отметить, что при проведении клинико-экономического анализа, нами был сделан ряд допущений, которые могли повлиять на его результат, прежде всего, оценка экономической целесообразности лишь по однократному определению маркеров повреждения миокарда, а также то, что расчет затрат выполняли исходя только из стоимости соответствующих диагностических тестов, предполагая, что остальные прямые и косвенные затраты одинаковы.

Результаты клинико-экономического анализа согласуются с концепцией, выдвинутой *J.F. Glatz* с соавторами (2014), о том, что качественное определение сБСЖК наряду с сердечными тропонинами в ранние сроки после появления симптомов улучшает стратификацию риска пациентов с подозрением на ОКС экономически эффективным способом, позволяя исключать наличие ИМ без необходимости их госпитализации [132]. В литературе нами обнаружена лишь одна работа, в которой проведен экономический анализ дополнительных затрат на год жизни с поправкой на качество (*QALY*) различных стратегий измерения биомаркеров, включая сБСЖК, для диагностики ИМ [100]. Авторы пришли к выводу, что оптимальным с экономической точки зрения подходом у пациентов с болевым синдромом в грудной клетке является серийное определение вчТн, но только в случае, если сразу после получения второго отрицательного их результата больные будут выписаны из стационара. Дополнительные измерения миоглобина, МВ-КФК, копептина или *NTproBNP* не являются ни клинически, ни экономически эффективными. Из всех изученных маркеров только сБСЖК в комбинации с вчТн обеспечивает некоторое улучшение диагностической эффективности, которое также может быть экономически эффективным, что, однако, требует дальнейшего подтверждения.

Одной из задач нашей работы являлось изучение возможности использования сБСЖК, определенного качественным методом, в качестве маркера повреждения миокарда правого желудочка у пациентов с ТЭЛА. Согласно рекомендациям *ESC* (2014) тактика ведения у больных ТЭЛА строится на основании стратификации риска летального исхода, который подразделяют на высокий, промежуточный и низкий, а в группе промежуточного риска, в

зависимости от наличия признаков дисфункции и/или уровня маркеров повреждения ПЖ, выделяют пациентов промежуточного высокого и промежуточного низкого риска. С учетом того, что низкий риск летального исхода определяется по отсутствию признаков гемодинамической нестабильности, повышения маркеров повреждения и признаков дисфункции миокарда ПЖ, такие пациенты были нами исключены из анализа. Уровень летальности от всех причин в течение 30 дней у больных ТЭЛА в нашем исследовании составил 19,3% (в том числе, 50% – в группе высокого риска летального исхода, 15,9% – в группе промежуточного высокого и 7,1% – промежуточного низкого риска), что примерно соответствует отечественным данным (22%), но выше, чем приводится в настоящее время в зарубежных источниках, в которых этот показатель колеблется в пределах 3-12% [7, 79, 151, 175]. Это, по-видимому, объясняется отсутствием пациентов низкого риска в нашей популяции, а также включением в исследование больных с тяжелыми коморбидными состояниями.

Серия работ, проведенных в последнее десятилетие, показала высокую эффективность применения сБСЖК с целью прогнозирования развития краткосрочных и отдаленных осложнений, как среди всех, так и отдельно нормотензивных пациентов с ТЭЛА [86, 111, 226]. Метаанализ 11 исследований подтвердил данные о том, что концентрация сБСЖК  $\geq 6$  нг/мл ассоциирована с развитием осложнений в ранние сроки (первые 30 суток) заболевания, а также смерти от всех причин, однако лишь в 2 работах определение биомаркера проводилось с помощью качественных экспресс-тестов (в обоих случаях они имели аналитическую чувствительность к сБСЖК 7 нг/мл) [69, 136, 181]. Нами была изучена прогностическая значимость сБСЖК у больных ТЭЛА, для оценки содержания которого использовали экспресс-тест «КардиоБСЖК» с порогом определения биомаркера 10 нг/мл. Когорту наблюдения составили 150 больных с верифицированным диагнозом ТЭЛА высокого и промежуточного риска летального исхода. Было выявлено, что частота положительных результатов качественного определения сБСЖК прогрессивно увеличивается по мере



повышения расчётного риска летального исхода, и составляет 26,8% – в группе пациентов промежуточного низкого, 67,5% – промежуточного высокого и 84,0% – высокого риска. При проведении корреляционного анализа выявлены ассоциации средней силы результата качественного теста на сБСЖК с возникновением таких осложнений ТЭЛА, как обструктивный шок ( $r=0,337$ ;  $p<0,001$ ) и летальный исход в течение 30 дней ( $r=0,336$ ;  $p<0,001$ ).

Для дальнейшего анализа больные ТЭЛА были распределены на группы неосложненного и осложненного течения заболевания в первые 30 суток от момента установления диагноза и в последующие 11 месяцев. За осложненное течение принимали наличие хотя бы одного из следующих осложнений: летальный исход от всех причин, обструктивный шок и/или клинически значимый рецидив ТЭЛА. Сравнение клинико-anamнестических и лабораторно-инструментальных показателей позволило выявить те из них, которые были ассоциированы с осложненным течением ТЭЛА. В частности, у пациентов с неблагоприятным течением заболевания значительно чаще отмечался положительный результат качественного определения сБСЖК – в 44 (84,6%) случаях против 42 (44,7%) – в группе неосложненного течения (ОР 3,84;  $p<0,001$ ). Предсказательная значимость независимых переменных в отношении развития осложнений ТЭЛА была исследована путем проведения многофакторной логистической регрессии, по результатам которой построена прогностическая модель, в которую вошли 5 переменных: «сахарный диабет 2 типа в анамнезе», «фибрилляция предсердий в анамнезе или при осмотре», «систолическое АД  $<100$  мм рт. ст.», «результат качественного теста на сБСЖК» и «клиренс креатинина  $<80$  мл/мин». Полученная модель корректно сгруппировала 85,3% наблюдений (94,4% при неосложненном течении заболевания, 67,4% – при осложненном) ( $p<0,001$ ). В соответствии с коэффициентами логистической регрессии была разработана шкала для оценки риска развития осложнений в течение 30 суток у больных с верифицированной ТЭЛА: уровень САД  $<100$  мм рт. ст. – 3,5 балла, наличие СД 2 типа – 2 балла, наличие ФП, уровень КК  $<80$  мл/мин и положительный тест на сБСЖК – каждый по 1,5 балла. Показатель площади под

кривой (*AUC*) предложенной модели по данным ROC-анализа составил 0,896, что позволяет расценивать ее качество как очень хорошее. Пороговое значение шкалы ( $\geq 3,5$  балла) значимо коррелировало с наличием осложненного течения заболевания ( $r=0,661$ ,  $p<0,001$ ).

Включенные в оригинальную прогностическую модель показатели достаточно хорошо изучены у больных ТЭЛА, однако имеющиеся по ним данные в ряде случаев противоречивы. Артериальная гипотензия является одним из наиболее признанных факторов риска неблагоприятного исхода ТЭЛА, а уровень САД используется в шкалах *PESI*, *Bova*, *GPS* и *ICOPER*. В нашем исследовании уровень САД  $<100$  мм рт. ст. являлся самым сильным предиктором развития осложненного течения заболевания в первые 30 суток (ОР 4,02;  $p<0,001$ ).

В международном регистре *RIETE* наличие сахарного диабета у больных ТЭЛА ассоциировалось с риском развития смерти от всех причин (ОР 1,45; 95% ДИ: 1,25-1,67), но не являлось независимым фактором риска летального исхода, однако данные госпитального регистра г. Томска, в который были включены 893 пациента, показали влияние СД 2 типа на частоту летальных исходов [7, 110]. Наши результаты подтверждают эту гипотезу – СД 2 типа служил независимым предиктором осложненного течения заболевания (ОР 2,42;  $p<0,001$ ).

Ассоциация фибрилляции предсердий с неблагоприятным исходом ТЭЛА длительное время была малоизучена, однако *A.C. Ng* с соавторами (2016) отметили значительно более высокую отдаленную летальность у пациентов, имевших на момент эпизода тромбоэмболии ФП (59% против 35% у пациентов без ФП) по данным 5-летнего наблюдения [214]. Полученные нами результаты согласуются с данной концепцией – наличие в анамнезе или при осмотре в стационаре фибрилляции предсердий значимо коррелировало с неблагоприятным исходом ТЭЛА (ОР 2,42;  $p<0,001$ ).

Взаимосвязь между функциональным состоянием почек и исходом ТЭЛА была доказана в ряде зарубежных работ. *F. Uresandi* с соавторами предложили шкалу прогнозирования исхода ТЭЛА, включающую в себя оценку содержания креатинина сыворотки [263]. *M. Kostrubiec* с соавторами показали, что снижение

СКФ у больных ТЭЛА, наряду с повышением уровня цистатина С и липокалина, ассоциированного с желатиной нейтрофилов, указывает на острое повреждение почек и неблагоприятный прогноз заболевания [177]. По данным *A. Ouat* с соавторами, сочетание снижения функции почек, оцененной по уровню СКФ, с дисфункцией ПЖ у пациентов с нефатальной ТЭЛА ассоциировалось с высокой летальностью в течение последующих 2 лет, а *B. Altinsoy* с соавторами выявили, что определение СКФ по формуле *CKD-EPI* позволяет предсказывать неблагоприятные исходы у нормотензивных пациентов с ТЭЛА точнее, чем уровень мочевины или СКФ, рассчитанная по формуле *MDRD* [62, 222]. Наши данные подтвердили наличие корреляции уровней креатинина, КК и СКФ с осложненным течением ТЭЛА, при этом наиболее сильная ассоциация с исходом заболевания наблюдалась у показателя КК, в связи с чем именно он был включен в построение прогностической модели. Полученные результаты соответствуют представлениям об ишемическом повреждении почек при развитии гемодинамической перегрузки ПЖ и обструктивного шока, хотя порог КК, коррелировавший с развитием осложнений (80 мл/мин) в нашей работе был выше, чем у других авторов.

Наконец, повышенный уровень сБСЖК, оцененный с помощью качественного экспресс-теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл), по нашим данным оказался более сильным предиктором развития осложненного течения ТЭЛА в краткосрочном (30 суток) периоде (ОР 3,84;  $p < 0,001$ ), чем содержание *BNP* (ОР 1,86;  $p = 0,017$ ) и сТн I (ОР 1,29;  $p = 0,132$ ). Оценка уровня сБСЖК является одним из компонентов шкалы *FAST*, но его пороговая концентрация в этом случае была ниже (7 нг/мл), чем в нашем исследовании [183].

Проведенный *ROC*-анализ показал, что разработанная нами шкала имеет более высокую предсказательную значимость (определенную по показателю *AUC*) во всей выборке больных ТЭЛА, чем принятые в настоящее время прогностические шкалы и модели (*PESI*, *Bova*, *FAST* и ШИ). Одной из возможных причин этого является то, что шкалы *Bova* и *FAST* были разработаны для популяции нормотензивных пациентов с ТЭЛА, а мы на первом этапе оценивали

их эффективность и в группе больных с артериальной гипотензией. Индекс *PESI*, как и шоковый индекс, прогнозирует развитие смерти в течение 30 дней, в то время как в нашей работе использовалась комбинированная конечная точка, включавшая в себя летальный исход от всех причин и/или развитие обструктивного шока и/или клинически значимый рецидив ТЭЛА.

Эффективность разработанной шкалы была изучена у пациентов ТЭЛА промежуточного риска с целью выявления больных промежуточного высокого риска. В группе осложненного течения ТЭЛА доля гемодинамически стабильных пациентов с  $\geq 3,5$  баллами по разработанной шкале была достоверно больше, чем в группе без осложнений – 67,9% против 14,6% (ОР 5,82;  $p < 0,001$ ). Показатель *AUC* оригинальной шкалы по данным ROC-анализа был значимо выше, чем у остальных шкал, а алгоритм с применением разработанной шкалы позволил более точно идентифицировать пациентов промежуточного высокого и промежуточного низкого риска в исследованной выборке гемодинамически стабильных больных ТЭЛА, чем используемый алгоритм *ESC*. Эффективность предложенной шкалы в прогнозировании развития отдаленных осложнений ТЭЛА (в интервале 30 суток – 12 месяцев от момента верификации диагноза) являлась недостаточной. Наибольшее значение для прогнозирования развития осложненного течения заболевания в отдаленном периоде принадлежит таким факторам, как наличие онкологической патологии и анемии, КДР ЛЖ по данным ЭхоКГ и количеству баллов по шкале *PESI*.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная диагностика и стратификация риска являются важнейшими задачами ведения больных с острым коронарным синдромом и с ТЭЛА, позволяя значительно улучшить прогноз. Вопросы ранней диагностики этих заболеваний, как на догоспитальном этапе, так и в стационаре, сохраняют особую актуальность.

Одним из наиболее ранних маркеров повреждения миокарда является сердечный белок, связывающий жирные кислоты. По своим диагностическим характеристикам (прежде всего, чувствительности) сБСЖК превосходит в первые 1-6 ч после появления болевого синдрома миоглобин, МВ-КФК и сТн обычной чувствительности. Результаты сравнения эффективности сБСЖК и вчТн крайне противоречивы.

Качественные методы оценки содержания сБСЖК находят большее практическое применение при ОКС, чем количественные методики, и могут выполняться непосредственно у постели больного. Их использование наиболее целесообразно в случаях ОКС без подъема сегмента *ST*, атипичных клинических проявлениях, состояниях, затрудняющих интерпретацию ЭКГ, и при отсутствии возможности определения вчТн. Учитывая высокие показатели чувствительности определения сБСЖК и меньшую специфичность, применение данного маркера имеет большую значимость для исключения диагноза ИМ, чем его подтверждения.

Результаты нашей работы показывают, что отечественные тесты для определения сБСЖК, позволяют улучшить диагностику ОКС, особенно в ранние сроки заболевания, как при самостоятельном определении, так и в сочетании с сердечными тропонинами. Изученные экспресс-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 максимальная диагностическая эффективность отмечается в сроки от 1 до 6 ч после появления симптомов.

Несмотря на выявленное преимущество перед остальными маркерами повреждения миокарда, однократное качественное определение сБСЖК не позволяет полностью исключить или подтвердить наличие ИМ. В связи с этим, более перспективным представляется «мультимаркерный» подход с одномоментным определением содержания нескольких биомаркеров, а также сочетание оценки сБСЖК с другими лабораторно-инструментальными методами диагностики. В нашей работе показано, что совместное проведение качественных тестов на сБСЖК с количественным определением сердечных тропонинов как стандартной, так и высокой чувствительности, у больных ОКС при поступлении в стационар позволяет выявить достоверно большее число случаев инфаркта миокарда, чем оценка содержания только тропонинов, но в ряде случаев сопряжено с гипердиагностикой заболевания. Отсутствие ЭКГ-признаков ишемии или некроза миокарда в сочетании с отрицательным результатом определения сБСЖК с помощью тестов «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) или «КАРД-ИНФО 1+1» позволило исключить наличие ИМ в 100%, однако значимость различий по сравнению с другими комбинациями, вероятно, в силу небольшого объема выборки, не достигла уровня достоверности.

Изученные тесты для качественного определения сБСЖК имели некоторые отличия по своим диагностическим характеристикам. Тест «КАРД-ИНФО» оказался близок по показателям чувствительности и специфичности к вчТн I, в то время как тест «КардиоБСЖК» с порогом определения биомаркера 10 нг/мл отличался большей чувствительностью, но уступал в специфичности. Тем не менее, именно комбинация определения вчТн I с проведением теста «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) позволяет с наибольшей вероятностью исключать диагноз инфаркта миокарда непосредственно при поступлении в стационар, по сравнению с другими сочетаниями биомаркеров.

Особый интерес в нашей работе был уделен новому тесту для одномоментного определения содержания сБСЖК и сТн I «КАРД-ИНФО 1+1», проведение которого у больных ОКС при поступлении в стационар позволило выявить больше случаев ИМ по сравнению с оценкой содержания сТн I обычной

и высокой чувствительности без существенного увеличения случаев его гипердиагностики.

Доказано, что положительный результат качественного определения сБСЖК может служить независимым предиктором развития осложненного течения ОКС на стационарном этапе лечения и в течение 12 месяцев наблюдения, а включение его вместо традиционных маркеров повреждения миокарда в шкалу *GRACE 2.0*, не приводит к снижению прогностической значимости данной шкалы в отношении прогнозирования исхода заболевания.

Были определены наиболее частые причины получения положительного результата тестов для качественного определения сБСЖК у больных без ИМ, к числу которых относятся нарушение функции почек, анемия, тяжелая сердечная недостаточность, гипертонический криз и фибрилляция предсердий. Многократно повышенный риск летального исхода в течение госпитализации и 12 месяцев наблюдения у таких пациентов, заставляет усомниться с их трактовкой как «ложноположительных» и предположить возможность сБСЖК выявлять минимальные повреждения миокарда, не определяемые другими маркерами.

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

сБСЖК доказал свою значимость в качестве маркера повреждения миокарда правого желудочка у пациентов с ТЭЛА и может использоваться как предиктор развития ее осложнений. Определение сБСЖК у больных ТЭЛА является перспективным для выявления группы промежуточного высокого риска летального исхода и выбора более агрессивной тактики их ведения. Данное предположение получило подтверждение в нашей работе, а 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.

**Ограничения интерпретации исследования** обусловлены относительно небольшими объемами выборок больных, а также допущениями, принятыми при сравнении прогностических шкал и проведении клинико-экономического анализа.

**Конфликт интересов** в данном исследовании отсутствует.



## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы мы видим в изучении диагностической и прогностической роли сердечного белка, связывающего жирные кислоты, при рецидивах инфаркта миокарда, кардиохирургических и эндоваскулярных вмешательствах, других причинах повреждения миокарда.

Крайне актуальным и неясным вопросом остается целесообразность проведения тестов на сБСЖК в амбулаторных условиях для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения и необходимости госпитализации.

Большим шагом вперед может стать разработанная, но еще не апробированная в клинических условиях методика цифровой фоторегистрации, которая позволяет количественно оценить содержание биомаркера по результатам его качественного определения.

Перспективным также представляется изучение содержания сБСЖК у пациентов с ТЭЛА низкого риска летального исхода, который в настоящее время оценивается с помощью шкалы *PESI* и оценки содержания других биомаркеров (сТн и *BNP*).

## 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 при нестабильной стенокардии. 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 варьируют в пределах 69,6-94,7%.
3. Показатели чувствительности тестов «КардиоБСЖК» (10 и 15 нг/мл) у пациентов с предполагаемым ОКСпST и ОКСбпST достоверно не различаются, в то время, как для теста «КАРД-ИНФО» отмечена большая эффективность выявления инфаркта миокарда при ОКСпST.
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 обычной чувствительности и МВ-КФК, а тест «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) – по сравнению с качественным тестом на сТн I, в сроки от 1 до 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 сроки 1-6 ч от начала заболевания.

5. Совместное проведение качественного теста на сБСЖК с количественным определением уровня сТн I обычной чувствительности у больных ОКС при поступлении в стационар позволяет выявить 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 сТн 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 периода госпитализации и 12 месяцев 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 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 суток после 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 большей 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 амбулаторном звене для принятия решения о дальнейшей тактике ведения.
4. Проведение качественного определения сБСЖК у больных ОКС является нецелесообразным 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 правого желудочка и прогнозирования клинического течения заболевания.
6. Для выявления пациентов высокого риска развития осложнений ТЭЛА среди гемодинамически стабильных больных рекомендуется использовать разработанную прогностическую шкалу, включающую оценку содержания

сБСЖК. Наличие 3,5 и более баллов по данной шкале требует более длительного интенсивного наблюдения и тщательного контроля за проводимой антикоагулянтной терапией.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АКШ – аортокоронарное шунтирование

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов

ВТПЖ – выносящий тракт правого желудочка

ВТЭ – венозная тромбоземболия

вчТн – высокочувствительный тропонин

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ДТ – диагностическая точность

ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение

ЖТ – желудочковая тахикардия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМА – ишемически модифицированный альбумин

ИМТ – индекс массы тела

ИО – истинно отрицательный

ИП – истинно положительный

ИСПОЛИН – Исследования По изучению клинической эффективности ранней диагностики острого инфаркта миокарда, с помощью белка, связывающего жирные кислоты

ИТДМ – иммунотурбодиметрический метод

ИФА – иммуноферментный анализ

ИХГМ – иммунохроматографический метод

КА – коронарная артерия

КАГ – коронароангиография  
КДО – конечный диастолический объем  
КДР – конечный диастолический размер  
КК – клиренс креатинина  
КСО – конечный систолический объем  
КСР – конечный систолический размер  
КФК – креатинфосфокиназа  
ЛА – легочная артерия  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛИ – летальный исход  
ЛКА – левая коронарная артерия  
ЛНПГ – левая ножка пучка Гиса  
ЛО – ложноотрицательный  
ЛП – ложноположительный  
МВ-КФК – МВ-фракция креатинфосфокиназы  
МЖП – межжелудочковая перегородка  
МПО – миелопероксидаза  
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография  
НМГ – низкомолекулярные гепарины  
НФГ – нефракционированный гепарин  
ОВ – огибающая ветвь левой коронарной артерии  
ОКС – острый коронарный синдром  
ОКСп $ST$  – острый коронарный синдром с подъемом сегмента  $ST$  ЭКГ  
ОКСбп $ST$  – острый коронарный синдром без подъема сегмента  $ST$  ЭКГ  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ОПЗ – отрицательная прогностическая значимость  
ОР – относительный риск  
ОСН – острая сердечная недостаточность  
ОШ – отношение шансов  
ПА – промежуточная артерия



ПВ – промежуточно-высокий  
ПЖ – правый желудочек  
ПКА – правая коронарная артерия  
ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии  
ПН – промежуточно-низкий  
ПП – правое предсердие  
ППЗ – положительная прогностическая значимость  
РФ – Российская Федерация  
САД – систолическое артериальное давление  
сБСЖК – сердечный белок, связывающий жирные кислоты  
СД – сахарный диабет  
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СЛР – сердечно-легочная реанимация  
СМП – скорая и неотложная медицинская помощь  
СР – саркоплазматический ретикулум  
СРБ – С-реактивный белок  
сТн – сердечный тропонин  
ТГВ – тромбоз глубоких вен  
ТИА – транзиторная ишемическая атака  
ТЛАП – транслюминальная баллонная ангиопластика  
ТЛТ – тромболитическая терапия  
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии  
УЗАС – ультразвуковое ангиосканирование сосудов  
ФВ – фракция выброса  
ФЖ – фибрилляция желудочков  
ФК – функциональный класс  
ФП – фибрилляция предсердий  
ФР – фактор риска  
ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧД – частота дыханий

ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШИ – шоковый индекс

ЭКГ – электрокардиография

ЭКС – электрокардиостимулятор

ЭхоКГ – эхокардиографическое исследование

АСС – Американская коллегия кардиологов (American College of Cardiology)

АНА – Американская ассоциация сердца (American Heart Association)

AUC – площадь под ROC-кривой (area under curve)

BNP – мозговой натрийуретический пептид (Brain natriuretic peptide)

cMyC – сердечный миозин-связывающий белок C (Cardiac myosin-binding protein C)

DNAse1 – дезоксирибонуклеаза I типа (Deoxyribonuclease 1)

ESC – Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology)

FDA – Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration)

GCP – надлежащая клиническая практика (Good Clinical Practice)

GP-BB – BB изоформа гликогенфосфорилазы (Glycogen phosphorylase isoenzyme BB)

GRACE – Глобальный регистр острых коронарных событий (Global Registry of Acute Coronary Events)

Hb – гемоглобин

Me – медиана

MLC-1 – легкие цепи миозина 1 типа (Myosin Light Chain type 1)

NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида

NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца (New York Heart Association)

PESI – индекс тяжести легочной эмболии (Pulmonary Embolism Severity Index)

ROC – операционная характеристика приёмника (Receiver Operating Characteristic)

Se – чувствительность (sensitivity)

Sp – специфичность (specificity)

SpO<sub>2</sub> – насыщение крови кислородом

TIMI – тромболитический индекс при инфаркте миокарда (Thrombolysis in Myocardial Infarction)

WHF – Всемирная Федерация сердца (World Heart Federation)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Андрюков, Б.Г. Исследование в крови уровня белка, связывающего жирные кислоты, как предиктора осложнений острого инфаркта миокарда / Б.Г. Андрюков, В.Г. Сейидов, Т.П. Габасова [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2012. – № 4 (40). – С. 79-81.
2. Арутюнов, Г.П. Национальные рекомендации. Ранняя экспресс-диагностика острого инфаркта миокарда / Г.П. Арутюнов, С.Н. Велиев, М.И. Воевода [и др.] // Терапия. – 2015. – № 3 (3). – С. 13-26.
3. Батурина, О.В. Сочетанное применение тестов на биомаркеры для ранней диагностики острого инфаркта миокарда: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Батурина Оксана Владимировна. – Москва, 2015. – 25 с.
4. Бернс, С.А. Роль сердечной фракции белка, связывающего жирные кислоты, у пациентов с острым коронарным синдромом в отдаленном прогнозе / С.А. Бернс, В.А. Захарова // В сборнике: Актуальные вопросы современной науки. Сборник статей по материалам XI международной научно-практической конференции. В 2-х частях. 2018. – С. 194-198.
5. Бернс, С.А. Прогностическая роль сердечной фракции белка, связывающего жирные кислоты, у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа / С.А. Бернс, В.А. Захарова, Е.А. Шмидт [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. - № 3 (18). – С. 30-34.
6. Бокерия, Л.А. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО) / Л.А. Бокерия, И.И. Затевахин, А.И. Кириенко [и др.] // Флебология. – 2015. – № 4–2 (9). – С. 1-52.
7. Васильцева, О.Я. Закономерности возникновения, клинического течения и исходов тромбоемболии легочной артерии по данным госпитального регистра патологии: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.05, 14.01.04 / Васильцева Оксана Ярославна. – Томск, 2014. – 341 с.

8. Воевода, М.И. Белковые маркеры кардионекроза в динамике острого коронарного синдрома / М.И. Воевода, Н.Н. Ярошно, М.В. Кручинина [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2018. – № 6 (38). – С. 44-48.
9. Гафаров, В.В. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда» как наиболее адекватный инструмент аудита в оценке заболеваемости населения инфарктом миокарда и оказания медицинской помощи заболевшим / В.В. Гафаров, А.В. Гафарова // Будущее – за пациентоориентированной кардиологией. Материалы VII съезда кардиологов Сибирского федерального округа совместно с VII Всероссийской научно-практической конференцией. «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани» (5-7 октября 2017 г., Омск, Россия). – с. 26-28.
10. Головенкин, С.Е. Диагностическая значимость экспресс-теста "КардиоБСЖК" при ранней диагностики некроза миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом / С.Е. Головенкин, В.А. Шульман, В.Н. Симулин, В.В. Радионов // Врач скорой помощи. – 2010. – № 12. – С. 25–32.
11. Головенкин, С.Е. Возможности экспресс-теста «КардиоБСЖК» при диагностике острого инфаркта миокарда / С.Е. Головенкин, В.А. Шульман, Е.Ю. Пелипецкая [и др.] // Врач скорой помощи. – 2011. – № 11. – С. 25-30.
12. Груздева, О.В. Оценка эффективности применения экспресс-теста «КардиоБСЖК» в диагностике острого коронарного синдрома / О.В. Груздева, О.Л. Барбараш, А.А. Кузьмина // Материалы конгресса кардиологов СФО. Кемерово, 2011.
13. Дементьева, И.И. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, в оценке повреждений миокарда в кардиологии и кардиохирургии / И.И. Дементьева, Ю.А. Морозов, М.А. Чарная // Врач скорой помощи. – 2010. – № 1. – С. 53-58.
14. Деревянных, Е.В. Оценка эффективности применения экспресс-теста "КардиоБСЖК" для больных с сердечно-сосудистой патологией при диагностике острого инфаркта миокарда / Е.В. Деревянных, Л.С. Поликарпов, О.А. Штегман [и др.] // Врач скорой помощи. – 2010. – № 9. – С. 67-72.

15. Дзантиев, Б.Б. Иммунохроматографический анализ двух кардиомаркеров для экспрессной диагностики инфаркта миокарда / Б.Б. Дзантиев, Н.А. Бызова, А.В. Жердев [и др.] // В сборнике: Биотехнология: состояние и перспективы развития. Материалы VIII Московского Международного Конгресса. ЗАО «Экспо-биохим-технологии», РХТУ им. Д.И. Менделеева. 2015. С. 130-132.
16. Дымова, О.В. Современные биомаркеры в кардиологии / О.В. Дымова // Медицинский совет. – 2018. – № 16. – С. 118-123.
17. Заболеваемость взрослого населения России в 2017 году: Статистические материалы. Часть III. – М., 2018. – 160 с.
18. Здравоохранение в России. 2017: Статистический сборник. – Росстат. – М., 2017. – 170 с.
19. Зырянова, А.В. Эффективность иммунохроматографического метода определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, при ранней дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома / А.В. Зырянова, Н.Н. Ярошно, К.Ю. Николаев // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – № 4. – С. 12-16.
20. Зырянова, А.В. Диагностическая ценность качественного иммунохроматографического метода определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, в ранней верификации острого инфаркта миокарда: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Зырянова Анна Владимировна. – Новосибирск, 2010. – 24 с.
21. Калиниченко, Р.М. Возможности качественного экспресс-теста на белок, связывающий жирные кислоты, для ранней диагностики острого коронарного синдрома на догоспитальном этапе // Р.М. Калиниченко, Ф.Ю. Копылов, А.Л. Сыркин // Скорая медицинская помощь. – 2013. – № 1 (14). – С. 14-18.
22. Калиниченко, Р.М. Результаты применения качественного экспресс-теста на белок, связывающий жирные кислоты, у пациентов в ранние сроки острого коронарного синдрома / Р.М. Калиниченко, Ф.Ю. Копылов, А.Л. Сыркин [и др.] // Клиническая медицина. – 2013. – № 1. – С. 32-37.

23. Каштанова, Е.В. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, при остром коронарном синдроме / Е.В. Каштанова, М.И. Воевода, А.Д. Куимов // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 1 (93). – С. 31-34.
24. Копица, Н.П. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, у пациентов с разными формами острого коронарного синдрома / Н.П. Копица, О.В. Петюнина, Л.Л. Петенева [и др.] // Украинский терапевтический журнал. – 2014. – № 1 (40). – С. 38-41.
25. Королева, Л.Ю. Высокочувствительный тропонин в диагностике инфаркта миокарда: реальная диагностическая ценность или переоцененные возможности? / Л.Ю. Королева, Н.А. Голицына, В.П. Носов [и др.] // Медицинский альманах. – 2017. – № 3 (48). – С. 165-168.
26. Кремнева, Л.В. Свободные жирные кислоты и сердечный белок, связывающий жирные кислоты, в диагностике ишемии и инфаркта миокарда / Л.В. Кремнева // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – № 3 (19). – С. 72-75.
27. Курбанова, М.Д. Диагностическое значение белка, связывающего жирные кислоты при остром коронарном синдроме: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Курбанова, Мавджуда Джурабоевна. – Москва, 2005. – 26 с.
28. Ложкина, Н.Г. Острый коронарный синдром: клинические, биохимические и молекулярно-генетические аспекты отдаленного прогнозирования: автореферат дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.05 / Ложкина Наталья Геннадьевна. – Новосибирск, 2015. – 42 с.
29. 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 [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 3 (95). – С. 7-11.
30. Округин, С.А. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: эпидемиологический мониторинг острых коронарных катастроф / С.А. Округин, Е.А. Кужелева, А.А. Гарганеева // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – № 7 (1). – С. 76-83.

31. Орликов, С.П. Первый опыт применения российской экспресс-диагностики неотложной кардиологии на догоспитальном этапе / С.П. Орликов, А.А. Чевелюк, С.П. Герасимов // Врач скорой помощи. – 2010. – № 5. – С. 25-28.
32. Пархоменко, А.Н. Роль биологических маркеров в неотложной кардиологии / А.Н. Пархоменко, О.И. Иркин, Я.М. Лутай // Журнал «Медицина неотложных состояний». – 2011. – № 7-8. – С. 38-39.
33. Плавунов, Н.Ф. Апробация теста «КардиоБСЖК» в практике скорой медицинской помощи при дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома / Н.Ф. Плавунов, В.А. Кадышев, А.Ю. Соколов [и др.] // Скорая медицинская помощь. – 2014. – № 4. – С. 31-36.
34. Поликарпов, Л.С. Обзор российских исследований эффективности «КардиоБСЖК» для диагностики инфаркта миокарда / Л.С. Поликарпов, Е.В. Деревянных, Е.В. Козлов [и др.] // Справочник врача общей практики. – 2012. – № 8. – С. 7-12.
35. Родионова, В.А. Клиническое значение маркера поражения миокарда "КардиоБСЖК" для диагностики ОИМ у онкологических больных после хирургического лечения / В.А. Родионова, А.И. Лысенко, Е.В. Фролова [и др.] // В сборнике: Новые технологии в онкологии сборник материалов ежегодной научно-практической конференции. – 2016. – С. 109-110.
36. Руда, М.Я. Диагностика и лечение больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Часть 1 / М.Я. Руда, О.В. Аверков, Е.П. Панченко, И.С. Явелов // Кардиология. – 2017. – № 8 (57). – С. 80-100.
37. Рябов, В.В. Определение белка переносчика жирных кислот в диагностике инфаркта миокарда: опыт НИИ кардиологии / В.В. Рябов, Т.Е. Сусллова, А.И. Максимов [и др.] // Кардиоангиология и ревматология. – 2010. – № 1 (2). – С. 17-21.
38. Рябов, В.В. Использование экспресс-теста для определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, в диагностике острого инфаркта миокарда /



- В.В. Рябов, М.А. Киргизова, В.А. Марков // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 2 (106). – С. 84-88.
39. Сальников, А.С. Белок, связывающий жирные кислоты, – серологический маркер поражений миокарда / А.С. Сальников, Н.Н. Сорокина, М.Ю. Рукавишников, В.И. Офицеров // Бюллетень СО РАМН. – 2012. – № 1 (32). – С. 86-92.
40. Титов, В.Н. Диагностическое значение содержания в плазме крови тропонина и белка кардиомиоцитов, связывающего жирные кислоты при остром коронарном синдроме / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – № 10 (61). – С. 672-680.
41. Трифонов, И.Р. Характеристика сердечного белка, связывающего жирные кислоты, как маркера некроза миокарда в часто встречающихся клинических ситуациях: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.06 / Трифонов Игорь Рудольфович. – Москва, 2009. – 50 с.
42. Трифонов, И.Р. Диагностическое значение совместного определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, и сердечного тропонина I при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST / И.Р. Трифонов, А.В. Березникова, А.Д. Эрлих [и др.] // Журнал им. Н. В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2012. – № 2. – С. 42-47.
43. Челобанов, Б.П. Применение теста «КардиоБСЖК» в клинической практике: Методические рекомендации / Б.П. Челобанов, Г.Н. Афиногенова, С.Н. Велиев // ООО НПО «БИОТЕСТ», Новосибирск, 2010. 20 с.
44. Чобану, Л.М. Иммуноферментный метод выявления Ca<sup>2+</sup> АТФазы саркоплазматического ретикулума нового биологического маркера острого инфаркта миокарда / Л.М. Чобану, С.И. Сырбу, И.М. Попович [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 5. – С. 39-42.
45. Шалмиев, Г. Диагностическое значение быстрого экспресс-анализа SensAheart (Новамед, Израиль) у пациентов с установленным или возможным острым коронарным синдромом (ОКС) / Г. Шалмиев // Главный врач Юга России. – 2017. – № 2 (54). – С. 12-14.

46. Штегман, О.А. Результаты обсуждения проблем использования маркеров некроза миокарда в рамках российского национального конгресса кардиологов (20-23 сентября 2016 года) / О.А. Штегман, М.М. Петрова, В.А. Марков // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – № 4 (106). – С. 81-85.
47. Штегман, О.А. Проблемы взаимодействия догоспитального и стационарного этапов при подозрении на острый коронарный синдром в реальной практике / О.А. Штегман, А.А. Харитонов, С.А. Скрипкин, С.А. Креков // Скорая медицинская помощь. – 2018. – № 2 (19). – С. 21-27.
48. Эрлих, А.Д. Прогностическое значение сердечной формы белка, связывающего жирные кислоты у больных с острым коронарным синдромом без подъемов сегмента ST на ЭКГ: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Эрлих Алексей Дмитриевич. – Москва, 2006. – 175 с.
49. Яковлева, Е.А. Иммунохроматографический экспресс-анализ белка, связывающего жирные кислоты, для диагностики острого инфаркта миокарда / Е.А. Яковлева, И.П. Андреева, В.Г. Григоренко, А.П. Осипов // Вестник Московского университета. – 2011. – № 6 (52). – С. 432-437.
50. Ярошно, Н.Н. Определение сердечного белка, связывающего жирные кислоты при остром инфаркте миокарда с помощью качественного теста / Н.Н. Ярошно, А.В. Зырянова, К.Ю. Николаев // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2009. – № 4. – С. 24-27.
51. Ярошно, Н.Н. Оценка эффективности ранней стратификации риска с применением сердечного белка, связывающего жирные кислоты, у больных с подозрением на острый коронарный синдром без подъема сегмента ST в условиях скорой медицинской помощи / Н.Н. Ярошно, И.А. Большакова, А.В. Балабушевич [и др.] // Врач скорой помощи. – 2013. – № 6. – С. 21-25.
52. Abbasi, W.A. Utility of heart type fatty acid binding protein (H-FABP) point of care test in the early hours of STEMI compared with troponin-I in Pakistani population / W.A. Abbasi, M. Saleem, S. Rasheed, A.M. Kiyani // Journal of Ayub Medical College, Abbottabad. – 2017. – Vol. 29, Iss. 1. – P. 107-111.

53. Agnello, L. Heart-type fatty acid binding protein is a sensitive biomarker for early AMI detection in troponin negative patients: a pilot study / L. Agnello, G. Bivona, G. Novo [et al.] // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. – 2017. – Vol. 77, Iss. 6. – P. 428-432.
54. Agterof, M.J. A prognostic model for short term adverse events in normotensive patients with pulmonary embolism / M.J. Agterof, R.E. Schutgens, N. Moumli [et al.] // *American Journal of Hematology*. – 2011. – Vol. 86, Iss. 8. – P. 646-649.
55. Ahmad, M.I. Biomarkers in acute myocardial infarction / M.I. Ahmad, N. Sharma // *Journal of Clinical and Experimental Cardiology*. – 2012. – Vol. 3, Iss. 11. – P. 222.
56. Al-Hadi, H.A. Heart-type fatty acid-binding protein in the early diagnosis of acute myocardial infarction. The potential for influencing patient management / H.A. Al-Hadi, K.A. Fox // *Sultan Qaboos University Medical Journal*. – 2010. – Vol. 10. – P. 41-49.
57. Al-Hadi, H.A. Serum level of heart-type fatty acid-binding protein in patients with chronic renal failure / H.A. Al-Hadi, B. William, K.A. Fox // *Sultan Qaboos University Medical Journal*. – 2009. – Vol. 9, Iss. 3. – P. 311-314.
58. Al-Maskari, M. Troponin testing in the emergency department: real world experience / M. Al-Maskari, M. Al-Makhdami, H. Al-Lawati [et al.] // *Sultan Qaboos University Medical Journal*. – 2017. – Vol. 17, Iss. 4. – P. e398-e403.
59. Alcalai, R. Diagnostic performance of Novameds Sens-A-Heart point of care qualitative assay compared with high sensitivity cardiac troponin T for the diagnosis of acute coronary syndrome / R. Alcalai, B. Varshitzky, A. Marhig [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. Vol. 73, Iss. 9. – P. 73.
60. Aldous, S. Heart fatty acid binding protein and myoglobin do not improve early rule out of acute myocardial infarction when highly sensitive troponin assays are used / S. Aldous, C. Pemberton, R. Troughton [et al.] // *Resuscitation*. – 2012. – Vol. 83. – P. e27-e28.
61. Alhashemi, J.A. Diagnostic accuracy of a bedside qualitative immunochromatographic test for acute myocardial infarction / J.A. Alhashemi // *American Journal of Emergency Medicine*. – 2006. – Vol. 24, Iss. 2. – P. 149-155.

62. Altinsoy, B. Prognostic value of renal dysfunction indicators in normotensive patients with acute pulmonary embolism / B. Altinsoy, İ.İ. Öz, T. Örnek [et al.] // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2016. – Vol. 23, Iss. 6. – P. 554-561.
63. Apple, F.S. Counterpoint: Standardization of cardiac troponin I assays will not occur in my lifetime / F.S. Apple // *Clinical Chemistry*. – 2012. – Vol. 58, Iss. 1. – P. 169-171.
64. Arnalich, F. Plasma levels of mitochondrial and nuclear DNA in patients with massive pulmonary embolism in the emergency department: a prospective cohort study / F. Arnalich, M.C. Maldifassi, E. Ciria [et al.] // *Critical Care*. – 2013. – Vol. 17, Iss. 3. – P. R90.
65. Atay, E. Role of Gal-3 and H-FABP in the early diagnosis of acute coronary syndrome / E. Atay, M. Guzel, R. Amanvermez [et al.] // *Bratislavské lekárske listy*. – 2019. – Vol. 120, Iss. 2. – P. 124-130.
66. Ates, H. A novel clinical index for the assessment of RVD in acute pulmonary embolism: Blood pressure index / H. Ates, I. Ates, H. Kundi [et al.] // *American Journal of Emergency Medicine*. – 2017. – Vol. 35, Iss. 10. – P. 1400-1403.
67. Bagai, A. Use of troponin assay 99th percentile as the decision level for myocardial infarction diagnosis / A. Bagai, K.P. Alexander, J.S. Berger [et al.] // *American Heart Journal*. – 2017. – Vol. 190. – P. 135-139.
68. Bajaj, A. Prognostic value of biomarkers in acute non-massive pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis / A. Bajaj, P. Rathor, V. Sehgal [et al.] // *Lung*. – 2015. – Vol. 193, Iss. 5. – P. 639-651.
69. Bajaj, A. Risk stratification in acute pulmonary embolism with heart-type fatty acid-binding protein: A meta-analysis / A. Bajaj, P. Rathor, V. Sehgal [et al.] // *Journal of Critical Care*. – 2015. – Vol. 30, Iss. 5. – P. 1151.e1-7.
70. Bajaj, A. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: A meta-analysis / A. Bajaj, M. Saleeb, P. Rathor [et al.] // *Heart & Lung*. – 2015. – Vol. 44, Iss. 4. – P. 327-334.

71. Bank, I.E. Suspected acute coronary syndrome in the emergency room: Limited added value of heart type fatty acid binding protein point of care or ELISA tests: The FAME-ER (Fatty Acid binding protein in Myocardial infarction Evaluation in the Emergency Room) study / I.E. Bank, M.S. Dekker, A.W. Hoes [et al.] // *European Heart Journal – Acute Cardiovascular Care.* – 2016. – Vol. 5, Iss. 4. – P. 364-374.
72. Banu, K.Y. Value of heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) for emergency department patients with suspected acute coronary syndrome / K.Y. Banu, O.D. Niyazi, C. Erdem [et al.] // *African Health Sciences.* – 2014. – Vol. 14, Iss. 3. – P. 757-762.
73. Banu, S. Comparative study of high sensitivity troponin T and heart-type fatty acid-binding protein in STEMI patients / S. Banu, S. Tanveer, C.N. Manjunath // *Saudi Journal of Biological Sciences.* – 2015. – Vol. 22, Iss. 1. – P. 56-61.
74. Bariteau, A. Systematic review and meta-analysis of outcomes of patients with subsegmental pulmonary embolism with and without anticoagulation treatment / A. Bariteau, L.K. Stewart, T.W. Emmett, J.A. Kline // *Academic Emergency Medicine.* – 2018. – Vol. 25, Iss. 7. – P. 828-835.
75. Bathia, D.P. Serum 99th centile values for two heart-type fatty acid binding protein assays / D.P. Bathia, D.R. Carless, K. Viswanathan [et al.] // *Annals of Clinical Biochemistry.* – 2009. – Vol. 46, Pt 6. – P. 464-467.
76. Becattini, C. Acute pulmonary embolism: external validation of an integrated risk stratification model / C. Becattini, F. Casazza, C. Forgiione [et al.] // *Chest.* – 2013. – Vol. 144, Iss. 5. – P. 1539-1545.
77. Becattini, C. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis / C. Becattini, M.C. Vedovati, G. Agnelli // *Circulation.* – 2007. – Vol. 116, Iss. 4. – P. 427-433.
78. Beuerle, J.R. Characteristics of myoglobin, carbonic anhydrase III and the myoglobin/carbonic anhydrase III ratio in trauma, exercise, and myocardial infarction patients / J.R. Beuerle, H.M. Azzazy, G. Styba [et al.] // *Clinica Chimica Acta.* – 2000. – Vol. 294, Iss. 1-2. – P. 115-128.

79. Bikdeli, B. Pulmonary embolism hospitalization, readmission, and mortality rates in US older adults, 1999-2015 / B. Bikdeli, Y. Wang, D. Jimenez [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2019. – Vol. 322, Iss. 6. – P. 574-576.
80. Bivona, G. Diagnostic and prognostic value of H-FABP in acute coronary syndrome: Still evidence to bring / G. Bivona, L. Agnello, C. Bellia [et al.] // *Clinical Biochemistry*. – 2018. – Vol. 58. – P. 1-4.
81. Body, R. The Manchester Acute Coronary Syndromes (MACS) decision rule: validation with a new automated assay for heart-type fatty acid binding protein / R. Body, G. Burrows, S. Carley, P.S. Lewis // *Emergency Medicine Journal*. – 2015. – Vol. 32, Iss. 10. – P. 769-774.
82. Body, R. Understanding cardiac troponin part 1: avoiding troponinitis / R. Body, E. Carlton // *Emergency Medicine Journal*. – 2018. – Vol. 35, Iss. 2. – P. 120-125.
83. Body, R. Economic evaluation of a heart-type fatty acid binding protein based protocol for rapid chest pain assessment / R. Body, D. Dixon, G. Burrows [et al.] // *14th International Conference on Emergency Medicine. Academic Emergency Medicine*. – 2012. – Vol. 19, Iss. 6. – P. 746-747.
84. Body, R. Cardiac biomarkers in emergency care / R. Body, C. Hendry // *Cardiology Clinics*. – 2018. – Vol. 36, Iss. 1. – P. 27-36.
85. Body, R. A FABP-ulous 'rule out' strategy? Heart fatty acid binding protein and troponin for rapid exclusion of acute myocardial infarction / R. Body, G. McDowell, S. Carley [et al.] // *Resuscitation*. – 2011. – Vol. 82, Iss. 8. – P. 1041-1046.
86. Boscheri, A. Correlation of heart-type fatty acid-binding protein with mortality and echocardiographic data in patients with pulmonary embolism at intermediate risk / A. Boscheri, C. Wunderlich, M. Langer [et al.] // *American Heart Journal*. – 2010. – Vol. 160, Iss. 2. – P. 294-300.
87. Bova, C. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism / C. Bova, O. Sanchez, P. Prandoni [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2014. – Vol. 44, Iss. 3. – P. 694-703.
88. Bruins Slot, M.H. Diagnostic value of a heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) bedside test in suspected acute coronary syndrome in primary care / M.H.

- Bruins Slot, F.H. Rutten, G.J. van der Heijden [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 168, Iss. 2. – P. 1485-1489.
89. Cappellini, F. Heart-type fatty acid-binding protein may exclude acute myocardial infarction on admission to emergency department for chest pain / F. Cappellini, S. Da Molin, S. Signorini [et al.] // *Acute Card Care*. – 2013. – Vol. 15, Iss. 4. – P. 83-87.
90. Carless, D.R. Clinical and analytical evaluation of an immunoturbidimetric heart-type fatty acid-binding protein assay / D.R. Carless, M. Wnek, C. Knox [et al.] // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. – 2013. – Vol. 73. – P. 48-53.
91. Carroll, C. Heart-type fatty acid binding protein as an early marker for myocardial infarction: systematic review and meta-analysis / C. Carroll, M. Al Khalaf, J.W. Stevens [et al.] // *Emergency Medicine Journal*. – 2013. – Vol. 30, Iss. 4. – P. 280-286.
92. Cete, Y. The value of point-of-care fatty acid binding protein in patients with chest pain in determining myocardial infarction in the emergency setting / Y. Cete, C. Eken, O. Eray [et al.] // *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*. – 2010. – Vol. 17. – P. 224-229.
93. Chacko, S. The role of biomarkers in the diagnosis and risk stratification of acute coronary syndrome / S. Chacko, S. Haseeb, B.M. Glover, D. Wallbridge, A. Harper // *Future Science OA*. – 2017. – Vol. 4, Iss. 1. – P. FSO251.
94. Chan, C.P. A superior early myocardial infarction marker. Human heart-type fatty acid-binding protein / C.P. Chan, J.E. Sanderson, J.F. Glatz [et al.] // *Zeitschrift für Kardiologie*. – 2004. – Vol. 93, Iss. 5. – P. 388-397.
95. Chandran, P.A. Diagnosis of non-ST-elevation acute coronary syndrome by the measurement of heart-type fatty acid binding protein in serum: a prospective case control study / P.A. Chandran, B.A. Wani, O.S. Satish, N. Mohammed // *Journal of Biomarkers*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 624930.
96. Charpentier, S. Diagnostic accuracy of quantitative heart-fatty acid binding protein assays compared with CardioDetect in the early detection of acute coronary

- syndrome / S. Charpentier, F. Maupas-Schwalm, M. Cournot [et al.] // Archives of Cardiovascular Diseases. – 2011. – Vol. 104, Iss. 10. – P. 524-529.
97. Chen, K. Increment of HFABP level in coronary artery in-stent restenosis segments in diabetic and nondiabetic minipigs: HFABP overexpression promotes multiple pathway-related inflammation, growth and migration in human vascular smooth muscle cells / K. Chen, Q.J. Chen, L.J. Wang [et al.] // Journal of Vascular Research. – 2016. – Vol. 53. – P. 27-38.
98. Chen, Y.X. The prognostic and risk-stratified value of heart-type fatty acid-binding protein in septic patients in the emergency department / Y.X. Chen, C.S. Li // Journal of Critical Care. – 2014. – Vol. 29. – P. 512-516.
99. Choi, K.J. Prognostic implications of computed tomographic right ventricular dilation in patients with acute pulmonary embolism / K.J. Choi, S.I. Cha, K.M. Shin [et al.] // Thrombosis Research. – 2014. – Vol. 133. – P. 182-186.
100. Collinson, P.O. Randomised assessment of treatment using panel assay of cardiac markers - contemporary biomarker evaluation (RATPAC CBE) / P.O. Collinson, D.C. Gaze, P. Thokala, S. Goodacre // Health Technology Assessment. – 2013. – Vol. 17, Iss. 15. – P. 1-122.
101. Collinson, P.O. Heart fatty acid binding protein for the diagnosis of myocardial ischemia and infarction / P.O. Collinson, J. Hersey, R. Bray [et al.] // Journal of Applied Laboratory Medicine. – 2017. – Vol. 1, Iss. 6. – P. 702-710.
102. Connolly, M. Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) and highly sensitive troponin T (hsTnT) as markers of myocardial injury and cardiovascular events in elective percutaneous coronary intervention (PCI) / M. Connolly, J. Shand, M. Kinnin [et al.] // International Journal of Medicine. – 2018. – Vol. 111, Iss. 1. – P. 33-38.
103. Corteville, D.C. Treatment and outcomes of first troponin-negative non-ST-segment elevation myocardial infarction / D.C. Corteville, D.F. Armstrong, D.G. Montgomery [et al.] // American Journal of Cardiology. – 2011. – Vol. 107. – P. 24-29.



104. Cubranic, Z. Diagnostic accuracy of heart fatty acid binding protein (H-FABP) and glycogen phosphorylase isoenzyme BB (GPBB) in diagnosis of acute myocardial infarction in patients with acute coronary syndrome / Z. Cubranic, Z. Madzar, S. Matijevic [et al.] // *Biochemia Medica*. – 2012. – Vol. 22, Iss. 2. – P. 225-236.
105. Cullen, L.A. Early rule-out and rule-in strategies for myocardial infarction / L.A. Cullen, N.L. Mills, S. Mahler [et al.] // *Clinical Chemistry*. – 2017. – Vol. 63, Iss. 1. – P. 129-139.
106. Çavuşoğlu, Y. Diagnostic value of heart-type fatty acid binding protein determined by the rapid qualitative chromatographic immunoassay method for the detection of minor myocardial damage in patients presenting with non-ST elevation acute coronary syndrome / Y. Çavuşoğlu, B. Gök, C. Demirüstü [et al.] // *Anatolian journal of cardiology*. – 2012. – Vol. 12, Iss. 7. – P. 584-590.
107. Da Molin, S. Verification of an immunoturbidimetric assay for heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) on a clinical chemistry platform and establishment of the upper reference limit / S. Da Molin, F. Cappellini, R. Falbo [et al.] // *Clinical Biochemistry*. – 2014. – Vol. 47, Iss. 16-17. – P. 247-249.
108. Darwish, O.S. Cardiac troponins in low-risk pulmonary embolism patients: a systematic review and meta-analysis / O.S. Darwish, A. Mahayni, M. Patel, A. Amin // *Journal of Hospital Medicine*. – 2018. – Vol. 13, Iss. 10. – P. 706-712.
109. Das, U.N. Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) and coronary heart disease / U.N. Das // *Indian Heart Journal*. – 2016. – Vol. 68, Iss. 1. – P. 16-18.
110. De Miguel-Díez, J. Mortality after pulmonary embolism in patients with diabetes. Findings from the RIETE registry / J. De Miguel-Díez, A. López-de-Andrés, I. Jiménez-Trujillo [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. – 2019. – Vol. 59. – P. 46-52.
111. Dellas, C. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism / C. Dellas, M. Puls, M. Lankeit [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55, Iss. 19. – P. 2150-2157.

112. Dellas, C. A novel H-FABP assay and a fast prognostic score for risk assessment of normotensive pulmonary embolism / C. Dellas, M. Tschepe, V. Seeber [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2014. – Vol. 111, Iss. 5. – P. 996-1003.
113. DeLong, E.R. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach / E.R. DeLong, D.M. DeLong, D.L. Clarke-Pearson // *Biometrics*. – 1988. – Vol. 44. – P. 837-845.
114. Dobric, M. Glycogen phosphorylase BB in myocardial infarction / M. Dobric, M. Ostojic, V. Giga [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2015. – Vol. 438. – P. 107-111.
115. Dupuy, A.M. Performances of the heart fatty acid protein assay for the rapid diagnosis of acute myocardial infarction in ED patients / A.M. Dupuy, J.P. Cristol, N. Kuster [et al.] // *American Journal of Emergency Medicine*. – 2015. – Vol. 33, Iss. 3. – P. 326-330.
116. Dursunoğlu, N. Evaluation of cardiac biomarkers and right ventricular dysfunction in patients with acute pulmonary embolism / N. Dursunoğlu, D. Dursunoğlu, A.İ. Yildiz, S. Rota // *Anatolian journal of cardiology*. – 2016. – Vol. 16, Iss. 4. – P. 276-282.
117. Eggers, K.M. High-sensitive cardiac troponin T outperforms novel diagnostic biomarkers in patients with acute chest pain / K.M. Eggers, P. Venge, B. Lindahl // *Clinica Chimica Acta*. – 2012. – Vol. 413. – P. 1135-1140.
118. El Missiri, A. Heart-type fatty acid-binding protein detects more patients with non-ST segment elevation myocardial infarction compared to troponin-T / A. El Missiri, N. Okasha, T. Badr // *Egyptian Heart Journal*. – 2016. – Vol. 68, Iss. 1. – P. 11-16.
119. Elias, A. Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis / A. Elias, S. Mallett, M. Daoud-Elias [et al.] // *BMJ Open*. – 2016. – Vol. 6, Iss. 4. – P. e010324.
120. Erenler, A.K. Usefulness of heart-type fatty acid binding protein in the emergency department / A.K. Erenler, T. Yardan, L. Duran, A. Baydin // *Journal of Pakistan Medical Association*. – 2013. – Vol. 63, Iss. 9. – P. 1176-1181.

121. Figiel, L. Direct comparison of the diagnostic value of point-of-care tests detecting heart-type fatty acid binding protein or glycogen phosphorylase isoenzyme BB in patients with acute coronary syndromes with persistent ST-segment elevation / L. Figiel, M. Wraga, Z. Bednarkiewicz [et al.] // *Kardiologia Polska*. – 2011. – Vol. 69, Iss. 1. – P. 1-6.
122. Fox, K.A.A. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score / K.A.A. Fox, G. FitzGerald, E. Puymirat [et al.] // *BMJ Open*. – 2014. – Vol. 4. – P. e004425.
123. Freund, Y. Heart-type fatty acid binding protein and the diagnosis of acute coronary syndrome in the ED / Y. Freund, C. Chenevier-Gobeaux, F. Leumani [et al.] // *American Journal of Emergency Medicine*. – 2012. – Vol. 30, Iss. 8. – P. 1378-1384.
124. Fujibayashi, K. Serum deoxyribonuclease I activity can be a useful diagnostic marker for the early diagnosis of unstable angina pectoris or non-ST-segment elevation myocardial infarction / K. Fujibayashi, Y. Kawai, M. Kitayama [et al.] // *Journal of Cardiology*. – 2012. – Vol. 59, Iss. 3. – P. 258-265.
125. Gami, B.N. Utility of heart-type fatty acid binding protein as a new biochemical marker for the early diagnosis of acute coronary syndrome / B.N. Gami, D.S. Patel, N. Haridas [et al.] // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2015. – Vol. 9, Iss. 1. – P. BC22-24.
126. Garcia-Valdecasas, S. Diagnostic and prognostic value of heart-type fatty acid-binding protein in the early hours of acute myocardial infarction / S. Garcia-Valdecasas, M.J. Ruiz-Alvarez, J. Garcia De Tena [et al.] // *Acta Cardiologica*. – 2011. – Vol. 66, Iss. 3. – P. 315-321.
127. Gerede, D.M. Comparison of a qualitative measurement of heart-type fatty acid-binding protein with other cardiac markers as an early diagnostic marker in the diagnosis of non-ST-segment elevation myocardial infarction / D.M. Gerede, S. Güleç, M. Kiliçkap [et al.] // *Cardiovascular Journal of Africa*. – 2015. – Vol. 26, Iss. 6. – P. 204-209.

128. Giannitsis, E. Biomarkers for clinical decision-making in the management of pulmonary embolism / E. Giannitsis, H.A. Katus // *Clinical Chemistry*. – 2017. – Vol. 63, Iss. 1. – P. 91-100.
129. Glatz, J.F. Plasma reference value of heart-type fatty acid-binding protein, the earliest available plasma biomarker of acute myocardial infarction / J.F. Glatz, R. Mohren // *Health*. – 2013. – Vol. 5. – P. 1206-1209.
130. Glatz, J.F. Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox / J.F. Glatz, M. van Bilsen, R.J. Paulussen [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 1988. – Vol. 961, Iss. 1. – P. 148-152.
131. Glatz, J.F. Fatty acid-binding protein and the early detection of acute myocardial infarction / J.F. Glatz, G.J. van der Vusse, M.L. Simoons [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 1998. – Vol. 272, Iss. 1. – P. 87-92.
132. Glatz, J.F. Added value of H-FABP as a plasma biomarker for the early evaluation of suspected acute coronary syndrome / J.F. Glatz, R. Renneberg // *Clinical Lipidology*. – 2014. – Vol. 9, Iss. 2. – P. 205-220.
133. Goldhaber, S.Z. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) / S.Z. Goldhaber, L. Visani, M. De Rosa // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 1386-1389.
134. Gorski, J. Increased fatty acid-binding protein concentration in plasma of patients with chronic renal failure / J. Gorski, W.T. Hermens, J. Borawski [et al.] // *Clinical Chemistry*. – 1997. – Vol. 43, Iss. 1. – P. 193-195.
135. Greenslade, J.H. Validating the Manchester Acute Coronary Syndromes (MACS) and Troponin-only Manchester Acute Coronary Syndromes (T-MACS) rules for the prediction of acute myocardial infarction in patients presenting to the emergency department with chest pain / J.H. Greenslade, R. Nayer, W. Parsonage [et al.] // *Emergency Medicine Journal*. – 2017. – Vol. 34, Iss. 8. – P. 517-523.
136. Gul, E.E. Thrombolysis in patients with pulmonary embolism and elevated heart-type fatty acid-binding protein levels / E.E. Gul, I. Can, M. Kayrak [et al.] // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2014. – Vol. 37, Iss. 4. – P. 483-489.

137. Gururajan, P. Heart fatty acid binding protein (H-FABP) as a diagnostic biomarker in patients with acute coronary syndrome / P. Gururajan, P. Gurumurthy, P. Nayar [et al.] // Heart, Lung and Circulation. – 2010. – Vol. 19. – P. 660-664.
138. Hai-Long, W. The prognostic value of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndrome / W. Hai-Long, P. Xiao-Hua, Y. Jian-Jun // Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan. – 2018. – Vol. 28, Iss. 1. – P. 56-60.
139. Haltern, G. Comparison of usefulness of heart-type fatty acid binding protein versus cardiac troponin T for diagnosis of acute myocardial infarction / G. Haltern, S. Peiniger, A. Bufe [et al.] // American Journal of Cardiology. – 2010. – Vol. 105, Iss. 1. – P. 1-9.
140. Hamm, C.W. Guidelines for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST segment elevation / C.W. Hamm, J.-P. Bassand, S. Agewall [et al.] // European Heart Journal. – 2011. – Vol. 32. – P. 2999-3054.
141. Hamza, M. Heart-type fatty acid-binding protein as a diagnostic biochemical marker for early detection of myocardial infarction / M. Hamza, S. Demerdash, M. Ibrahim // Acta Cardiologica. – 2016. – Vol. 71, Iss. 5. – P. 537-541.
142. Ho, S.K. The prognostic significance of heart-type fatty acid binding protein in patients with stable coronary heart disease / S.K. Ho, Y.W. Wu, W.K. Tseng [et al.] // Scientific Reports. – 2018. – Vol. 8, Iss. 1. – P. 14410.
143. Hogg, K. Predicting short term mortality after investigation for venous thromboembolism / K. Hogg, E. Hinchliffe, S. Haslam [et al.] // Thrombosis Research. – 2013. – Vol. 131, Iss. 4. – P. e141-146.
144. Huang, C.M. Risk stratification and clinical outcomes in patients with acute pulmonary embolism / C.M. Huang, Y.C. Lin, Y.J. Lin [et al.] // Clinical Biochemistry. – 2011. – Vol. 44. – P. 1110-1115.
145. Ichise, T. Impact of aging on high-sensitivity cardiac troponin T in patients suspected of acute myocardial infarction / T. Ichise, H. Tada, K. Sakata [et al.] // Internal Medicine. – 2017. – Vol. 56, Iss. 16. – P. 2097-2102.

146. Inoue, K. Heart fatty acid-binding protein offers similar diagnostic performance to high-sensitivity troponin T in emergency room patients presenting with chest pain / K. Inoue, S. Suwa, H. Ohta [et al.] // *Circulation Journal*. – 2011. – Vol. 75, Iss. 12. – P. 2813-2820.
147. Ishii, J. Prognostic value of serum concentration of heart-type fatty acid-binding protein relative to cardiac troponin T on admission in the early hours of acute coronary syndrome / J. Ishii, Y. Ozaki, J. Lu [et al.] // *Clinical Chemistry*. – 2005. – Vol. 51. – P. 1397-1404.
148. Ishii, J. Serum concentrations of myoglobin vs human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction / J. Ishii, J.H. Wang, H. Naruse [et al.] // *Clinical Chemistry*. – 1997. – Vol. 43, Iss. 8. – P. 1372-1378.
149. Jacobs, L.H. Rapidly rule out acute myocardial infarction by combining copeptin and heart-type fatty acid-binding protein with cardiac troponin / L.H. Jacobs, M. van Borren, E. Gemen [et al.] // *Annals of Clinical Biochemistry*. – 2015. – Vol. 52, Pt. 5. – P. 550-561.
150. Jenab, Y. Comparing the effect of cardiac biomarkers on the outcome of normotensive patients with acute pulmonary embolism / Y. Jenab, M. Pourjafari, M. Sotoudeh [et al.] // *Monaldi Archives for Chest Disease*. – 2017. – Vol. 87, Iss. 1. – P. 767.
151. Jiménez, D. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: analysis from the RIETE registry / D. Jiménez, J. de Miguel-Díez, R. Guijarro [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – Vol. 67, Iss. 2. – P. 162-170.
152. Jiménez, D. Derivation and validation of multimarker prognostication for normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism / D. Jiménez, D. Kopecna, V. Tapson [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2014. – Vol. 189, Iss. 6. – P. 718-726.

153. Jiménez, D. Risk stratification of patients with acute symptomatic pulmonary embolism / D. Jiménez, J. L. Lobo, D. Barrios [et al.] // *Internal and Emergency Medicine*. – 2016. – Vol. 11, Iss. 1. – P. 11-18.
154. Jimenez, D. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis / D. Jimenez, F. Uresandi, R. Otero [et al.] // *Chest*. – 2009. – Vol. 136, Iss. 4. – P. 974-982.
155. Jo, J.Y. Leukocytes and systemic inflammatory response syndrome as prognostic factors in pulmonary embolism patients / J.Y. Jo, M.Y. Lee, J.W. Lee [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2013. – Vol. 13. – P. 74.
156. Jo, M.S. Comparison between creatine kinase MB, heart-type fatty acid-binding protein, and cardiac troponin T for detecting myocardial ischemic injury after cardiac surgery / M.S. Jo, J. Lee, S.Y. Kim [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2019. – Vol. 488. – P. 174-178.
157. Jones, J.D. The prognostic value of heart type fatty acid binding protein in patients with suspected acute coronary syndrome: A systematic review / J.D. Jones, P.G. Chew, R. Dobson [et al.] // *Current Cardiology Reviews*. – 2017. – Vol. 13, Iss. 3. – P. 189-198.
158. Kabekkodu, S.P. A study on the role of heart type fatty acid binding protein in the diagnosis of acute myocardial infarction / S.P. Kabekkodu, S.R. Mananje, R.P. Saya // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2016. – Vol. 10, Iss. 1. – P. OC07-10.
159. Kaczyńska, A. Plasma heart-type fatty acid-binding protein is superior to troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism / A. Kaczyńska, M.M. Pelters, A. Bochowicz [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2006. – Vol. 371, Iss. 1-2. – P. 117-123.
160. Kagawa, Y. Comparison of heart-type fatty acid binding protein and sensitive troponin for the diagnosis of early acute myocardial infarction / Y. Kagawa, M. Toyofuku, Y. Masaoka [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 166, Iss. 2. – P. 347-351.

161. Kaier, T.E. Direct comparison of cardiac myosin-binding protein C with cardiac troponins for the early diagnosis of acute myocardial infarction / T.E. Kaier, R. Twerenbold, C. Puelacher [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 136. – P. 1495-1508.
162. Kaier, T.E. Response by Kaier et al to letter regarding article, “Direct comparison of cardiac myosin-binding protein C with cardiac troponins for the early diagnosis of acute myocardial infarction” / T.E. Kaier, R. Twerenbold, C. Puelacher [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 138, Iss. 5. – P. 544-545.
163. Kazimierczyk, E. Persistently elevated plasma heart-type fatty acid binding protein concentration is related with poor outcome in acute decompensated heart failure patients / E. Kazimierczyk, R. Kazimierczyk, E. Harasim-Symbor [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2018. – Vol. 487. – P. 48-53.
164. Kellens, S. Point-of-care heart-type fatty acid binding protein versus high-sensitivity troponin T testing in emergency patients at high risk for acute coronary syndrome / S. Kellens, F.H. Verbrugge, M. Vanmechelen [et al.] // *European Heart Journal - Acute Cardiovascular Care*. – 2016. – Vol. 5, Iss. 2. – P. 177-184.
165. Keller, P.F. Autoantibodies against apolipoprotein A-1 and phosphorylcholine for diagnosis of non-ST-segment elevation myocardial infarction / P.F. Keller, S. Pagano, P. Roux-Lombard [et al.] // *Journal of Internal Medicine*. – 2012. – Vol. 271, Iss. 5. – P. 451-462.
166. Keller, T. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction / T. Keller, S. Tzikas, T. Zeller [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55. – P. 2096-2106.
167. Keller, T. Serial changes in highly sensitive troponin I assays and early diagnosis of myocardial infarction / T. Keller, T. Zeller, F.M. Ojeda [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2011. – Vol. 306. – P. 2684-2693.
168. Kilcullen, N. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality after acute coronary syndrome and identifies high-risk patients across the range of troponin values / N. Kilcullen, K. Viswanathan, R. Das [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – Vol. 50. – P. 2061-2067.



169. Kim, K.S. Heart-type fatty acid binding protein as an adjunct to cardiac troponin-I for the diagnosis of myocardial infarction / K.S. Kim, H.J. Lee, K. Kim [et al.] // Journal of Korean Medical Science. – 2011. – Vol. 26. – P. 47-52.
170. Kip, M.M. Using expert elicitation to estimate the potential impact of improved diagnostic performance of laboratory tests: a case study on rapid discharge of suspected non-ST elevation myocardial infarction patients / M.M. Kip, L.M. Steuten, H. Koffijberg [et al.] // Journal of Evaluation in Clinical Practice. – 2018. – Vol. 24, Iss. 1. – P. 31-41.
171. Kitamura, M. Different characteristics of cardiac biomarkers to decide and predict the culprit lesions in patients with suspicious acute coronary syndrome / M. Kitamura, N. Hata, T. Takayama [et al.] // Heart and Vessels. – 2016. – Vol. 31, Iss. 6. – P. 907-917.
172. Kleine, A.H. Release of heart fatty acid-binding protein after acute myocardial infarction in man / A.H. Kleine, J.F. Glatz, F.A. van Nieuwenhoven, G.J. van der Vusse // Molecular and Cellular Biochemistry. – 1992. – Vol. 116, Iss. 1-2. – P. 155-162.
173. Kline, J.A. Derivation and validation of a multivariate model to predict mortality from pulmonary embolism with cancer: The POMPE-C tool / J.A. Kline, P.M. Roy, M.P. Than [et al.] // Thrombosis Research. – 2012. – Vol. 129, Iss. 5. – P. e194-199.
174. Kohn, C.G. Prognostic accuracy of clinical prediction rules for early post-pulmonary embolism all-cause mortality: a bivariate meta-analysis / C.G. Kohn, E.S. Mearns, M.W. Parker [et al.] // Chest. – 2015. – Vol. 147. – P. 1043-1062.
175. Konstantinides, S.V. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) / S.V. Konstantinides, G. Meyer, C. Becattini [et al.] // European Heart Journal. – 2019. – Vol. 41, Iss. 4. – P. 543-603.
176. Konstantinides, S.V. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of

- Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) / S.V. Konstantinides, A. Torbicki, G. Agnelli [et al.] // *European Heart Journal*. – 2014. – Vol. 35. – P. 3033-3080.
177. Kostrubiec, M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C and eGFR indicate acute kidney injury and predict prognosis of patients with acute pulmonary embolism / M. Kostrubiec, A. Łabyk, J. Pedowska-Włoszek [et al.] // *Heart*. – 2012. Vol. 98. – P. 1221e8.
178. Kurz, K. Comparison of the new high sensitivity cardiac troponin T with myoglobin, h-FABP and cTnT for early identification of myocardial necrosis in the acute coronary syndrome / K. Kurz, E. Giannitsis, M. Becker [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2011. – Vol. 100. – P. 209-215.
179. Lackner, K.J. Laboratory diagnostics of myocardial infarction - troponins and beyond / K.J. Lackner // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2013. – Vol. 51, Iss. 1. – P. 83-89.
180. Langer, M. Heart-type fatty acid-binding protein and myocardial creatine kinase enable rapid risk stratification in normotensive patients with pulmonary embolism / M. Langer, M. Forkmann, U. Richter [et al.] // *Journal of Critical Care*. – 2016. – Vol. 35. – P. 174-179.
181. Lankeit, M. The predictive value of heart-type fatty acid-binding protein is independent from symptom duration in normotensive patients with pulmonary embolism / M. Lankeit, C. Dellas, V. Benz [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2013. – Vol. 132, Iss. 5. – P. 543-547.
182. Lankeit, M. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism / M. Lankeit, D. Friesen, J. Aschoff [et al.] // *European Heart Journal*. – 2010. – Vol. 31, Iss. 15. – P. 1836-1844.
183. Lankeit, M. A simple score for rapid risk assessment of non-high-risk pulmonary embolism / M. Lankeit, D. Friesen, K. Schafer [et al.] // *Clinical Research in Cardiology*. – 2013. – Vol. 102, Iss. 1. – P. 73-80.
184. Lankeit, M. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified pulmonary embolism severity index in hemodynamically stable patients

- with acute pulmonary embolism: a prospective validation study / M. Lankeit, D. Jimenez, M. Kostrubiec [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124, Iss. 24. – P. 2716-2724.
185. Lauque, D. Predictive value of the heart-type fatty acid-binding protein and the Pulmonary Embolism Severity Index in patients with acute pulmonary embolism in the emergency department / D. Lauque, F. Maupas-Schwalm, V. Bounes [et al.] // *Academic Emergency Medicine*. – 2014. – Vol. 21, Iss. 10. – P. 1143-1150.
186. Lee, Y.W. Application of albumin-adjusted ischemia modified albumin index as an early screening marker for acute coronary syndrome / Y.W. Lee, H.J. Kim, Y.H. Cho [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2007. – Vol. 384, Iss. 1-2. – P. 24-27.
187. Leung, Y.K. Early exclusion of major adverse cardiac events in emergency department chest pain patients: a prospective observational study / Y.K. Leung, N.M. Cheng, C.P. Chan [et al.] // *The Journal of Emergency Medicine*. – 2017. – Vol. 53, Iss. 3. – P. 287-294.
188. Li, C.J. Point-of-care test of heart-type fatty acid-binding protein for the diagnosis of early acute myocardial infarction / C.J. Li, J.Q. Li, X.F. Liang [et al.] // *Acta Pharmacologica Sinica*. – 2010. – Vol. 31, Iss. 3. – P. 307-312.
189. Liebetrau, C. Release kinetics of early ischaemic biomarkers in a clinical model of acute myocardial infarction / C. Liebetrau, H.M. Nef, O. Dörr [et al.] // *Heart*. – 2014. – Vol. 100, Iss. 8. – P. 652-657.
190. Limon, O. Serial measurement of heart-type fatty acid binding protein for the rapid diagnosis of acute coronary syndromes in the emergency department / O. Limon, R. Atilla, N. Oray [et al.] // *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*. – 2014. – Vol. 21, Iss. 4. – P. 213-221.
191. Liou, K. Heart-type fatty acid binding protein in early diagnosis of myocardial infarction in the era of high-sensitivity troponin: a systematic review and meta-analysis / K. Liou, S. Ho, S.Y. Ooi // *Annals of Clinical Biochemistry*. – 2015. – Vol. 52, Pt. 3. – P. 370-381.
192. Lippi, G. Ischemia-modified albumin in the era of high-sensitivity troponin immunoassays: useful or hype? / G. Lippi, G. Cervellin, M. Plebani // *Scandinavian*

- Journal of Clinical and Laboratory Investigation. – 2013. – Vol. 73, Iss. 7. – P. 598-599.
193. Lippi, G. Heart-type fatty acid-binding protein after ultramarathon running and relationship with high-sensitivity troponin I / G. Lippi, M. Dipalo, R. Aloe [et al.] // Journal of Cardiovascular Medicine. – 2016. – Vol. 17, Suppl. 2. – P. e252-e253.
194. Lippi, G. Critical review and meta-analysis on the combination of heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) and troponin for early diagnosis of acute myocardial infarction / G. Lippi, C. Mattiuzzi, G. Cervellin // Clinical Biochemistry. – 2013. – Vol. 46, Iss. 1-2. – P. 26-30.
195. Lippi, G. Glycogen phosphorylase isoenzyme BB in the diagnosis of acute myocardial infarction: a meta-analysis / G. Lippi, C. Mattiuzzi, I. Comelli, G. Cervellin // Biochimica Medica. – 2013. – Vol. 23, Iss. 1. – P. 78-82.
196. Liu, M. Prognostic role of heart-type fatty acid binding protein in pulmonary embolism: a meta-analysis / M. Liu, X. Yuan, X. Qiu [et al.] // Thrombosis Research. – 2015. – Vol. 135, Iss. 1. – P. 20-25.
197. Liu, Y. Evaluation of a heart-type fatty acid-binding protein detection kit for diagnosis of acute coronary syndrome / Y. Liu, M. Tian, X. Jiang [et al.] // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2014. – Vol. 34, Iss. 6. – P. 901-903.
198. Mad, P. Human heart-type fatty-acid-binding protein as a point-of-care test in the early diagnosis of acute myocardial infarction / P. Mad, H. Domanovits, C. Fazelnia [et al.] // International Journal of Medicine. – 2007. – Vol. 100, Iss. 4. – P. 203-210.
199. Maisel, A. Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: primary results of the CHOPIN trial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial INfarction) / A. Maisel, C. Mueller, S.X. Neath [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 62. – P. 150-160.
200. Masri, W. Troponin elevation in other conditions than acute coronary syndromes / W. Masri, E. Le Guillou, E. Hamdi [et al.] // Annales De Biologie Clinique. – 2017. – Vol. 75, Iss. 4. – P. 411-419.

201. Matsumoto, S. Elevated serum heart-type fatty acid-binding protein in the convalescent stage predicts long-term outcome in patients surviving acute myocardial infarction / S. Matsumoto, D. Nakatani, Y. Sakata [et al.] // *Circulation Journal*. – 2013. – Vol. 77. – P. 1026-1032.
202. Maznyczka, A. Troponins and other biomarkers in the early diagnosis of acute myocardial infarction / A. Maznyczka, T. Kaier, M. Marber // *Postgraduate Medical Journal*. – 2015. – Vol. 91. – P. 322-330.
203. McCann, C.J. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T / C.J. McCann, B.M. Glover, I.B. Menown [et al.] // *European Heart Journal*. – 2008. – Vol. 29, Iss. 23. – P. 2843-2850.
204. McCann, C.J. Prognostic value of a multimarker approach for patients presenting to hospital with acute chest pain / C.J. McCann, B.M. Glover, I.B. Menown [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2009. – Vol. 103, Iss. 1. – P. 22-28.
205. McMahan, C.G. Diagnostic accuracy of heart-type fatty acid-binding protein for the early diagnosis of acute myocardial infarction / C.G. McMahan, J.V. Lamont, E. Curtin [et al.] // *American Journal of Emergency Medicine*. – 2012. – Vol. 30, Iss. 2. – P. 267-274.
206. McKie, P.M. Defining high-sensitivity cardiac troponin concentrations in the community / P.M. McKie, D.M. Heublein, C.G. Scott [et al.] // *Clinical Chemistry*. – 2013. – Vol. 59. – P. 1099-1107.
207. Mocatta, T.J. Plasma concentrations of myeloperoxidase predict mortality after myocardial infarction / T.J. Mocatta, A.P. Pilbrow, V.A. Cameron [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – Vol. 49, Iss. 20. – P. 1993-2000.
208. Mockel, M. Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study / M. Mockel, J. Searle, C. Hamm [et al.] // *European Heart Journal*. – 2015. – Vol. 36. – P. 369-376.
209. Moores, L. Pulmonary Embolism Severity Index and troponin testing for the selection of low-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism / L.

- Moores, D. Aujesky, D. Jimenez [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2010. – Vol. 8. – P. 517-522.
210. Morrow, D.A. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes / D.A. Morrow, C.P. Cannon, R.L. Jesse [et al.] // *Clinical Chemistry*. – 2007. – Vol. 53. – P. 552-574.
211. Nakata, T. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndrome / T. Nakata, A. Hashimoto, M. Hase [et al.] // *Cardiology*. – 2003. – Vol. 99, Iss. 2. – P. 96-104.
212. Naroo, G. Elevated heart-type fatty acid-binding protein predicts early myocardial injury and aids in the diagnosis of non-ST elevation myocardial infarction / G. Naroo, S.M. Ali, V. Butros [et al.] // *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*. – 2009. – Vol. 16, Iss. 3. – P. 141-147.
213. Nayashida, N. Influence of renal function on serum and urinary heart fatty acid-binding protein levels / N. Nayashida, S. Chihara, E. Tayama [et al.] // *Journal of Cardiovascular Surgery*. – 2001. – Vol. 42, Iss. 6. – P. 735-740.
214. Ng, A.C. The prevalence and incidence of atrial fibrillation in patients with acute pulmonary embolism / A.C. Ng, D. Adikari, D. Yuan [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, Iss. 3. – P. e0150448.
215. Nursalim, A. Potential clinical application of novel cardiac biomarkers for acute myocardial infarction / A. Nursalim, M. Suryaatmadja, M. Panggabean // *Acta Medica Indonesiana*. – 2013. – Vol. 45, Iss. 3. – P. 240-250.
216. O'Donoghue, M. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes / M. O'Donoghue, J.A. de Lemos, D.A. Morrow [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114, Iss. 6. – P. 550-557.
217. Odqvist, M. High-sensitivity troponins and outcomes after myocardial infarction / M. Odqvist, P.O. Andersson, H. Tygesen [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 71, Iss. 23. – P. 2616-2624.
218. Okamoto, F. Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein (H-FABP) for the diagnosis of acute myocardial infarction. Clinical evaluation of H-FABP in

- comparison with myoglobin and creatine kinase isoenzyme MB / F. Okamoto, K. Sohmiya, Y. Ohkaru [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2000. – Vol. 38, Iss. 3. – P. 231-238.
219. Onda, T. Reevaluation of cardiac risk scores and multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death in the drug-eluting stent era / T. Onda, K. Inoue, S. Suwa [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 219. – P. 180-185.
220. Otaki, Y. Heart-type fatty acid-binding protein in cardiovascular disease: A systemic review / Y. Otaki, T. Watanabe, I. Kubota // *Clinica Chimica Acta*. – 2017. – Vol. 474. – P. 44-53.
221. Otaki, Y. Association of heart-type fatty acid-binding protein with cardiovascular risk factors and all-cause mortality in the general population: the Takahata study / Y. Otaki, T. Watanabe, H. Takahashi [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9. – P. e94834.
222. Ouatu, A. Chronic kidney disease: Prognostic marker of nonfatal pulmonary thromboembolism / A. Ouatu, D.M. Tănase, M. Floria [et al.] // *Anatolian journal of cardiology*. – 2015. – Vol. 15, Iss. 11. – P. 938-943.
223. Palmieri, V. Troponin I and right ventricular dysfunction for risk assessment in patients with nonmassive pulmonary embolism in the Emergency Department in combination with clinically based risk score / V. Palmieri, G. Gallotta, D. Rendina [et al.] // *Internal and Emergency Medicine*. – 2008. – Vol. 3. – P. 131-138.
224. Patel, J.H. Influence of presenting electrocardiographic findings on the treatment and outcomes of patients with non-ST segment elevation myocardial infarction / J.H. Patel, R. Gupta, M.T. Roe [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 113. – P. 256-261.
225. Pearson, I.R. In acute coronary syndromes, heart-type fatty acid binding protein is a more accurate predictor of long term prognosis than troponin / I.R. Pearson, A.S. Hall, C.P. Gale [et al.] // *Heart*. – 2011. – Vol. 97, Suppl. 1. – A8.

226. Puls, M. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism / M. Puls, C. Dellas, M. Lankeit [et al.] // *European Heart Journal*. – 2007. – Vol. 28. – P. 224-229.
227. Puymirat, E. Determinants of improved one-year survival in non-ST segment elevation myocardial infarction: insights from the French FAST-MI program over 15 years / E. Puymirat, F. Schiele, P.G. Steg [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 177. – P. 281-286.
228. Pyati, A.K. Heart-type fatty acid binding protein: a better cardiac biomarker than CK-MB and myoglobin in the early diagnosis of acute myocardial infarction / A.K. Pyati, B.B. Devaranavadagi, S.L. Sajjannar [et al.] // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2015. – Vol. 9, Iss. 10. – P. BC08-11.
229. Qian, H.Y. Heart-type fatty acid binding protein in the assessment of acute pulmonary embolism / H.Y. Qian, J. Huang, Y.J. Yang [et al.] // *American Journal of the Medical Sciences*. – 2016. – Vol. 352, Iss. 6. – P. 557-562.
230. Raslan, I.A. Rates of overtreatment and treatment-related adverse effects among patients with subsegmental pulmonary embolism / I.A. Raslan, J. Chong, B. Gallix [et al.] // *JAMA Internal Medicine*. – 2018. – Vol. 178, Iss. 9. – P. 1272-1274.
231. Reddy, L.L. Troponin T and heart type fatty acid binding protein (H-FABP) as biomarkers in patients presenting with chest pain / L.L. Reddy, S.A. Shah, A.J. Dherai [et al.] // *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. – 2016. – Vol. 31, Iss. 1. – P. 87-92.
232. Reiser, H. Circulating FABP4 is a prognostic biomarker in patients with acute coronary syndrome but not in asymptomatic individuals / H. Reiser, R. Klingenberg, D. Hof [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2015. – Vol. 35, Iss. 8. – P. 1872-1879.
233. Reiter, M. Heart-type fatty acid-binding protein in the early diagnosis of acute myocardial infarction / M. Reiter, R. Twerenbold, T. Reichlin [et al.] // *Heart*. – 2013. – Vol. 99, Iss. 10. – P. 708-714.
234. Reynard, C. BET 1: Can the Manchester Acute Coronary Syndromes and Troponin-only Manchester Acute Coronary Syndromes decision aids rule out acute



- coronary syndromes in the emergency department? / C. Reynard, H. Ismail, N. Hadden // *Emergency Medicine Journal*. – 2017. – Vol. 34, Iss. 12. – P. 852-854.
235. Roffi, M. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology / M. Roffi, C. Patrono, J.P. Collet [et al.] // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37, Iss. 3. – P. 267-315.
236. Ruan, L.B. Prognostic value of plasma heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis / L.B. Ruan, L. He, S. Zhao [et al.] // *Chest*. – 2014. – Vol. 146, Iss. 6. – P. 1462-1467.
237. Rubini Gimenez, M. Diagnostic and prognostic value of autoantibodies anti-apolipoprotein A-1 and anti-phosphorylcholine in acute non-ST elevation myocardial infarction / M. Rubini Gimenez, S. Pagano, J. Virzi [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2015. – Vol. 45, Iss. 4. – P. 369-379.
238. Ruff, C.T. Evaluation of the diagnostic performance of heart-type fatty acid binding protein in the BWH-TIMI ED chest pain study / C.T. Ruff, M.P. Bonaca, J.M. Kosowsky [et al.] // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2013. – Vol. 36, Iss. 4. – P. 361-367.
239. Sabatine, M. Heart-type fatty acid binding protein is an independent predictor of death and major cardiac events in acute coronary syndromes / M. Sabatine, J. de Lemos, D. Morrow [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106, Iss. 19, Supl II:5. – Abstract 2259.
240. Sanchez, O. Prognostic factors for pulmonary embolism: the PREP study, a prospective multicenter cohort study / O. Sanchez, L. Trinquart, V. Caille [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2010. – Vol. 181. – P. 168-173.
241. Scherthaner, C. Multibiomarker analysis in patients with acute myocardial infarction / C. Scherthaner, M. Lichtenauer, B. Wernly [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2017. – Vol. 47, Iss. 9. – P. 638-648.
242. Schoenenberger, A.W. Incremental value of heart-type fatty acid-binding protein in suspected acute myocardial infarction early after symptom onset / A.W.

- Schoenenberger, F. Stallone, B. Walz [et al.] // *European Heart Journal - Acute Cardiovascular Care*. – 2016. – Vol. 5, Iss. 2. – P. 185-192.
243. Schols, A.M.R. Point-of-care testing in primary care patients with acute cardiopulmonary symptoms: a systematic review / A.M.R. Schols, J.P.G. Stakenborg, G.J. Dinant [et al.] // *Family Practice*. – 2018. – Vol. 35, Iss. 1. – P. 4-12.
244. Seino, Y. Use of a whole blood rapid panel test for heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute chest pain: comparison with rapid troponin T and myoglobin tests / Y. Seino, K. Ogata, T. Takano [et al.] // *American Journal of Medicine*. – 2003. – Vol. 15, Iss. 3. – P. 185-190.
245. Seino, Y. Office cardiologists cooperative study on whole blood rapid panel tests in patients with suspicious acute myocardial infarction: comparison between heart-type fatty acid-binding protein and troponin T tests / Y. Seino, Y. Tomita, T. Takano, K. Ohbayashi // *Circulation Journal*. – 2004. – Vol. 68, Iss. 2. – P. 144-148.
246. Shabaiek, A. Role of cardiac myocytes heart fatty acid binding protein depletion (H-FABP) in early myocardial infarction in human heart (autopsy study) / A. Shabaiek, N.-H. Ismael, S. Elsheikh, H.A. Amin // *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. – 2016. – Vol. 4, Iss. 1. – P. 17-21.
247. Shah, A.S.V. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial / A.S.V. Shah, A. Anand, F.E. Strachan [et al.] // *Lancet*. – 2018. – Vol. 392, Iss. 10151. – P. 919-928.
248. Shortt, C.R. Comparison of hs-cTnI, hs-cTnT, hFABP and GPBB for identifying early adverse cardiac events in patients presenting within six hours of chest pain-onset / C.R. Shortt, A. Worster, S.A. Hill, P.A. Kavsak // *Clinica Chimica Acta*. – 2013. – Vol. 419. – P. 39-41.
249. Sotoudeh Anvari, M. Complementary diagnostic value of heart type fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction / M. Sotoudeh Anvari, M. Karimi, A. Shafiee [et al.] // *Critical Pathways in Cardiology*. – 2018. – Vol. 17, Iss. 1. – P. 43-46.

250. Spirk, D. Cardiac troponin testing and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index. The SWISS Venous Thromboembolism Registry (SWIVTER) / D. Spirk, D. Aujesky, M. Husmann [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2011. – Vol. 106, Iss. 5. – P. 978-984.
251. Squizzato, A. Prognostic clinical prediction rules to identify a low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis / A. Squizzato, M.P. Donadini, L. Galli [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2012. – Vol. 10. – P. 1276-1290.
252. Stamm, J.A. Risk stratification in acute pulmonary embolism: frequency and impact on treatment decisions and outcomes / J.A. Stamm, J.L. Long, H.L. Kirchner [et al.] // *The Southern Medical Journal*. – 2014. – Vol. 107, Iss. 2. – P. 72-78.
253. Steg, P.G. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) / P.G. Steg, S.K. James, D. Atar [et al.] // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33, Iss. 20. – P. 2569-2619.
254. Sun, Y.P. Effect of carvedilol on serum heart-type fatty acid-binding protein, brain natriuretic peptide, and cardiac function in patients with chronic heart failure / Y.P. Sun, C.P. Wei, S.C. Ma [et al.] // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 2015. – Vol. 65. – P. 480-484.
255. Suzuki, M. Prognostic value of a qualitative test for heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute coronary syndrome / M. Suzuki, S. Hori, S. Noma, K. Kobayashi // *International Heart Journal*. – 2005. – Vol. 40. – P. 601-606.
256. Sygitowicz, G. Ischaemia modified albumin in patients with acute coronary syndrome and negative cardiac troponin I / G. Sygitowicz, J. Janas, S. Bialek [et al.] // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. – 2013. – Vol. 73, Iss. 2. – P. 130-134.
257. Tanaka, T. Serum and urinary human heart fatty acid-binding protein in acute myocardial infarction / T. Tanaka, Y. Hirota, K. Sohmiya // *Clinical Biochemistry*. – 1991. – Vol. 24, Iss. 2. – P. 195-201.

258. Thielmann, M. Heart-type fatty acid binding protein and ischemia-modified albumin for detection of myocardial infarction after coronary artery bypass graft surgery / M. Thielmann, S. Pasa, T. Holst [et al.] // *Annals of Thoracic Surgery*. – 2017. – Vol. 104, Iss. 1. – P. 130-137.
259. Thygesen K. Fourth universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 138, Iss. 20. – P. e618-e651.
260. Thygesen K. Third universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe [et al.] // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33. – P. 2551-2567.
261. Tong, C. Evaluation factors of pulmonary embolism severity and prognosis / C. Tong, Z. Zhang // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2015. – Vol. 21, Iss. 3. – P. 273-284.
262. Uitterdijk, A. Serial measurement of hFABP and high-sensitivity troponin I post-PCI in STEMI: how fast and accurate can myocardial infarct size and no-reflow be predicted? / A. Uitterdijk, S. Sneep, R.W. van Duin [et al.] // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2013. – Vol. 305, Iss. 7. – P. H1104-1110.
263. Uresandi, F. A clinical prediction rule for identifying short-term risk of adverse events in patients with pulmonary thromboembolism / F. Uresandi, R. Otero, A. Cayuela [et al.] // *Archivos de Bronconeumología*. – 2007. – Vol. 43, Iss. 11. – P. 617-622.
264. Valle, H.A. Clinical assessment of heart-type fatty acid binding protein in early diagnosis of acute coronary syndrome / H.A. Valle, L.G. Riesgo, M.S. Bel [et al.] // *European Journal of Emergency Medicine*. – 2008. – Vol. 15, Iss. 3. – P. 140-144.
265. Vigen, R. Evaluation of a novel rule-out myocardial infarction protocol incorporating high-sensitivity troponin T in a US hospital / R. Vigen, P. Kutscher, F. Fernandez [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 138, Iss. 18. – P. 2061-2063.

266. Vilela, E.M. Anti-cardiac troponin antibodies in clinical human disease: a systematic review / E.M. Vilela, R. Bettencourt-Silva, J.T. da Costa [et al.] // *Annals of Translational Medicine*. – 2017. – Vol. 15, Iss. 5. – P. 307.
267. Viswanathan, K. An evidence-based approach to the assessment of heart-type fatty acid binding protein in acute coronary syndrome / K. Viswanathan, A.S. Hall, J.H. Barth // *Clinical Biochemist Reviews*. – 2012. – Vol. 33, Iss. 1. – P. 3-11.
268. Viswanathan, K. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality and re-infarction in consecutive patients with suspected acute coronary syndrome who are troponin-negative / K. Viswanathan, N. Kilcullen, C. Morrell [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55. – P. 2590-2598.
269. Volschan, A. Predictors of hospital mortality in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism / A. Volschan, D. Albuquerque, B.R. Tura [et al.] // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. – 2009. – Vol. 93, Iss. 2. – P. 135-140.
270. Vuilleumier, N. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study / N. Vuilleumier, G. Le Gal, F. Verschuren [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2009. – Vol. 7, Iss. 3. – P. 391-398.
271. Vuotikka, P. Serum myoglobin/carbonic anhydrase III ratio as a marker of reperfusion after myocardial infarction / P. Vuotikka, P. Uusimaa, M. Niemelä [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2003. – Vol. 91, Iss. 2-3. – P. 137-144.
272. Vupputuri, A. Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) as an early diagnostic biomarker in patients with acute chest pain / A. Vupputuri, S. Sekhar, S. Krishnan // *Indian Heart Journal*. – 2015. – Vol. 67, Iss. 6. – P. 538-542.
273. Wang J. Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction / J. Wang, G.J. Tan, L.N. Han [et al.] // *Journal of Geriatric Cardiology*. – 2017. – Vol. 14, Iss. 2. – P. 135-150.
274. Wicki, J. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score / J. Wicki, A. Perrier, T.V. Perneger [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2000. – Vol. 84. – P. 548-552.

275. Willemsen, R.T. The value of signs, symptoms and plasma heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) in evaluating patients presenting with symptoms possibly matching acute coronary syndrome: background and methods of a diagnostic study in primary care / R.T. Willemsen, F. Buntinx, B. Winkens // *BMC Family Practice*. – 2014. – Vol. 15. – P. 203.
276. Willemsen, R.T. Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) in patients in an emergency department setting, suspected of acute coronary syndrome: optimal cut-off point, diagnostic value and future opportunities in primary care / R.T. Willemsen, E. van Severen, P.M. Vandervoort [et al.] // *European Journal of General Practice*. – 2015. – Vol. 21, Iss. 3. – P. 156-163.
277. Willemsen R.T. Evaluating possible acute coronary syndrome in primary care: the value of signs, symptoms, and plasma heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP). A diagnostic study / R.T. Willemsen, B. Winkens, B.L. Kietselaer [et al.] // *British Journal of General Practice Open*. – 2019. – Vol. 3, Iss. 3: [bjgpopen19X101652](https://doi.org/10.1136/bjgpopen19X101652).
278. Xie, P.Y. A one-step immunotest for rapid detection of heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute coronary syndromes / P.Y. Xie, Y.P. Li, C.P. Chan [et al.] // *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*. – 2010. – Vol. 31, Iss. 1. – P. 24-32.
279. Xu, L.Q. Early diagnostic performance of heart-type fatty acid binding protein in suspected acute myocardial infarction: evidence from a meta-analysis of contemporary studies / L.Q. Xu, Y.M. Yang, H. Tong, C.F. Xu // *Heart, Lung and Circulation*. – 2018. – Vol. 27, Iss. 4. – P. 503-512.
280. Yamaki, T. Presence of lower limb deep vein thrombosis and prognosis in patients with symptomatic pulmonary embolism: preliminary report / T. Yamaki, M. Nozaki, H. Sakurai [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2009. – Vol. 37, Iss. 2. – P. 225-231.
281. Yasuda, T. Clinical applications of DNase I, a genetic marker already used for forensic identification / T. Yasuda, Y. Kawai, M. Ueki, K. Kishi // *Legal Medicine*. – 2005. – Vol. 7, Iss. 4. – P. 274-277.

282. Ye, X.D. Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) as a biomarker for acute myocardial injury and long-term post-ischemic prognosis / X.D. Ye, Y. He, S. Wang [et al.] // *Acta Pharmacologica Sinica*. – 2018. – Vol. 39, Iss. 7. – P. 1155-1163.
283. Young, J.M. Heart fatty acid binding protein and cardiac troponin: development of an optimal rule-out strategy for acute myocardial infarction / J.M. Young, J.W. Pickering, P.M. George [et al.] // *BMC Emergency Medicine*. – 2016. – Vol. 16, Iss. 1. – P. 34.
284. Zeren, G. Relation of heart-type fatty acid-binding protein with the degree and extent of atherosclerosis in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome / G. Zeren, H.B. Erer, T. Kiriş [et al.] // *Archives of the Turkish Society of Cardiology*. – 2013. – Vol. 41, Iss. 7. – P. 610-616.
285. Zhu, L. Prognostic value of right ventricular dysfunction and derivation of a prognostic model for patients with acute pulmonary thromboembolism / L. Zhu, C. Wang, Y.H. Yang [et al.] // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. – 2009. – Vol. 30. – P. 184-188.