

*На правах рукописи*

**ЗВЕЗДОЧЕТОВА НАТАЛЬЯ АНАТОЛЬЕВНА**

**КОМПЛЕКСНЫЙ МУЛЬТИМАРКЕРНЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ  
ИСХОДОВ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА**

3.1.20 – Кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Казань – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, доцент  
Королева Любовь Юрьевна

**Официальные оппоненты:**

**Гиляров Михаил Юрьевич** – доктор медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по терапевтической помощи ГБУЗ города Москвы Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы

**Яковлев Алексей Николаевич** – кандидат медицинских наук, начальник службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, заведующий НИЛ прогнозирования рисков развития сердечно-сосудистых осложнений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита состоится «11» марта 2022 г. в «11.00» часов на заседании диссертационного совета 21.2.012.01 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49 Б и на сайте организации <http://www.kazangmu.ru>.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Гульшат Рапатовна Хасанова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

По данным Всемирной организации здравоохранения сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти населения в мире (Т.Vos et al., 2020). Показатель заболеваемости болезнями системы кровообращения в России в 2019 году составил 35,0 на 1000 населения. Смертность от болезней системы кровообращения в структуре причин смертности по основным классам составила 573,2, стандартизованный показатель смертности был равен 262,2, а коэффициент смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) – 135 на 100 000 населения (Малков П.В. и др., 2019).

Существенный прогресс в диагностике острого инфаркта миокарда (ОИМ) был достигнут после разработки тропониновых тестов высокой чувствительности (Кремнева Л.В. и др., 2016; Giannitsis E. et al., 2010). Доказано, что повреждение миокарда, определяемое повышением сердечного тропонина, часто встречается в клинической практике и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом (Королева Л.Ю. и др., 2017; Eggers K.M., 2017).

Возможность использования оценки уровня BNP/NT-proBNP при остром коронарном синдроме (ОКС) является предметом обсуждения. Отрицательные результаты тропонина и низкий уровень NT-proBNP определяют менее агрессивную тактику лечения с учетом низкой смертности пациентов (Giugliano R.P. et al., 2006). При ОИМ высокие концентрации BNP/NT-proBNP предполагают более высокую вероятность смерти или сердечной недостаточности, независимо от других прогностических переменных, в том числе фракции выброса левого желудочка (Барбараш О.Л. и др., 2010). BNP/NT-proBNP позволяют оценить глобальный риск и могут быть полезны при принятии клинических решений (J.-P. Collet, 2020).

Стандарт диагностики ОКС включает определение уровня тропонина (Приказы МЗ РФ № 612н от 08.07.2021 г., № 158н от 02.03.2021 г.). Всем пациентам с предполагаемым диагнозом хронической сердечной недостаточности рекомендовано исследование BNP/NT-proBNP (Приказ МЗ РФ № 460н

от 05.07.2016 г.). Однако данное обследование не входит в стандарт оказания медицинской помощи больным с ОКС. Предполагается, что комплекс биологических маркеров с разными механизмами высвобождения целесообразно использовать как в диагностике, так и в прогнозировании течения и исходов ОКС.

### **Степень разработанности темы**

Установлено, что повышенные уровни hs-cTn выявляются как у больных с ОИМ, так и при других патологических состояниях вследствие микроповреждений миокарда (Thygesen K. et al., 2019; Adamson P.A. et al., 2018; Sandoval Y. et al., 2016; Masson S. et al., 2013). В ряде случаев данные тесты определяют наличие в крови тропонинов у части практически здоровых лиц (Giannitsis E. et al., 2010).

В настоящее время не установлены оптимальные сроки для отбора проб и оценки уровня BNP/NT-proBNP, изучается их прогностическая ценность при ОКС, не решен вопрос о целесообразности определения указанных маркеров в выборе стратегии лечения пациентов с ОКС (Барбараш О.Л. и др., 2010; Giugliano R.P. et al., 2006).

Необходимость поиска комбинации биомаркеров с различной патофизиологией является основой для прогнозирования исходов ОКС (Барбараш О.Л. и др., 2010). С течением времени появляются показатели, свидетельствующие о тяжести возможного неблагоприятного прогноза ОКС, и возникает вопрос о возможности построения математической модели с новыми параметрами, являющейся конкурентной к имеющимся прогностическим моделям. Учитывая вышеизложенное, было запланировано данное исследование.

### **Цель исследования**

Изучить возможность использования комплексного подхода к прогнозированию течения и исходов острого коронарного синдрома с учетом наиболее информативных лабораторно-инструментальных показателей.

### **Задачи исследования**

1. Сравнить диагностические и прогностические тестовые характеристики (чувствительность, специфичность, положительную прогностическую ценность,

отрицательную прогностическую ценность) уровней hs-cTnI, cTnI и NT-proBNP у больных с различными формами острого коронарного синдрома.

2. Оценить корреляцию hs-cTnI, cTnI и NT-proBNP с параметрами эхокардиографии при остром коронарном синдроме и стабильной ишемической болезни сердца.
3. Провести анализ прогностической значимости уровня глюкозы при остром коронарном синдроме.
4. Разработать на основании комплексного подхода математическую модель для прогнозирования течения и исходов острого коронарного синдрома.

### **Научная новизна**

Построена прогностическая модель, включающая уровень hs-cTnI (колич.), NT-proBNP (кач.), глюкозы (кач., более 6,1 ммоль/л), элевацию сегмента ST по данным электрокардиографии (ЭКГ), многососудистое поражение коронарных артерий (более двух) по данным коронароангиографии (КАГ), позволяющая верифицировать высокий или низкий риск неблагоприятного прогноза острого коронарного синдрома в ближайший период (госпитальный и в течение 12 месяцев). Продемонстрировано наличие ассоциации высокого риска развития неблагоприятного прогноза острого коронарного синдрома в течение 12 месяцев со значением интегрального показателя модели  $\geq 0,5926$ ; в то же время значение показателя модели менее 0,5926 свидетельствует о низком риске развития неблагоприятного прогноза. Совокупность факторов в полученной прогностической модели ранее не использовалась и позволяет прогнозировать не только случаи сердечно-сосудистой смертности, но и возможность развития следующих ишемических событий: нестабильной стенокардии, рецидивирующего или повторного инфаркта миокарда, ишемического инсульта, случаев повторной реваскуляризации.

Полученные результаты исследования защищены патентом на изобретение «Способ прогнозирования неблагоприятных исходов на период до 12 месяцев у пациентов с острым коронарным синдромом» № 2020120287; заявл. 18.06.2020; опубл. 12.05.2021, Бюл. № 14.

Продемонстрировано наличие ассоциации уровня NT-proBNP со степенью дисфункции левого желудочка у больных с острым инфарктом миокарда и при стабильной ишемической болезни сердца. Показано, что гипергликемия является значимым предиктором неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома в течение 72 месяцев, в меньшей степени – в течение 12 месяцев.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Результаты исследования определяют целесообразность оценки уровня hs-cTnI в сочетании с NT-proBNP в целях последующего извлечения дополнительной прогностической информации и стратификации риска исходов острого коронарного синдрома. Для улучшения качества оказания медицинской помощи разработан способ оценки риска исходов на период до 12 месяцев после острого коронарного синдрома, включающий уровень hs-cTnI, NT-proBNP, глюкозы, элевацию сегмента ST по данным ЭКГ, многососудистое поражение коронарных артерий по данным КАГ, позволяющий рассчитывать высокий или низкий риск развития неблагоприятного прогноза и персонально подходить к ведению пациентов на госпитальном этапе.

В исследовании проведены сравнительный анализ диагностических и прогностических тестовых характеристик маркеров (hs-cTnI, cTnI, NT-proBNP) при остром коронарном синдроме и стабильной ишемической болезни сердца и сравнительная характеристика уровня указанных маркеров при различных формах острого коронарного синдрома (с подъемом и без подъема сегмента ST), результаты которых свидетельствуют о необходимости сочетанного применения маркеров некроза миокарда с NT-proBNP. Продемонстрирована корреляция уровня изучаемых маркеров с параметрами эхокардиографии и анализ их динамики в зависимости от лечебной стратегии за период 12 и 72 месяцев. У больных со стабильной ишемической болезнью сердца отмечена корреляция уровня NT-proBNP и скорости клубочковой фильтрации по СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

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

1. Диагностические и прогностические тестовые характеристики hs-cTnI, cTnI, NT-proBNP (с исходами до 12 и 72 месяцев) свидетельствуют о необходимости совместного использования маркеров некроза миокарда и NT-proBNP при остром коронарном синдроме.
2. Определение уровня NT-proBNP у больных с острым инфарктом миокарда предоставляет дополнительную информацию о наличии дисфункции левого желудочка.
3. Уровень глюкозы более 6,1 ммоль/л является значимым предиктором неблагоприятного прогноза острого коронарного синдрома в течение 72 месяцев, в меньшей степени в течение 12 месяцев.
4. Значение интегрального показателя «PROGNOSIS FOR ACS+5»  $\geq 0,5926$  рассчитанное в период госпитализации на основе пяти факторов – hs-cTnI (колич.), NT-proBNP (кач.), глюкоза (кач., более 6,1 ммоль/л), элевация сегмента ST по данным ЭКГ, многососудистое поражение коронарных артерий (более двух) по данным коронароангиографии в уравнение логистической регрессии, является предиктором высокого риска неблагоприятного прогноза ОКС в течение 12 месяцев, а значение  $< 0,5926$  свидетельствует о низком риске развития неблагоприятного прогноза с чувствительностью 38% (95% ДИ 22–54), специфичностью 93% (95% ДИ 85–100), положительной прогностической ценностью 60% (95% ДИ 44–76), отрицательной прогностической ценностью 83% (95% ДИ 71–95), прогностической мощностью 80% (95% ДИ 67–93).

### **Степень достоверности результатов**

Исследование проведено на клинической базе кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации с использованием достаточного объема клинических данных 157 пациентов, проходивших стационарное лечение в отделении неотложной кардиологии Регионального сосудистого центра № 2

(РСЦ №2), а также в кардиологическом отделении ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко». В диссертационной работе соблюдались принципы доказательной медицины, при обследовании пациентов применялись современные лабораторно-инструментальные методики, лечение проводилось в соответствии с действующими рекомендациями, использовались современные методы статистического анализа данных. В тексте диссертации отсутствуют заимствования без ссылок на авторов и источники. При использовании данных, полученных соискателем ученой степени в соавторстве, указаны ссылки на соавторов научно-исследовательской работы.

### **Апробация результатов исследования**

Материалы диссертации были представлены на IV международной конференции Евразийской Ассоциации терапевтов, (Россия, г. Нижний Новгород, 2016), кардиологическом форуме Средневолжского научно-образовательного медицинского кластера Приволжского федерального округа при поддержке Российского кардиологического общества «Практическая кардиология: достижения и перспективы» (г. Нижний Новгород, 2017); межрегиональной научно-практической конференции «Сердце и мозг 2017: новые горизонты в лечении сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Нижний Новгород, 2017); Четвертом съезде терапевтов Приволжского федерального округа «Мультидисциплинарный больной» (г. Нижний Новгород, 2017); Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» Всероссийской конференции молодых терапевтов (г. Москва, 2017); Российском Национальном Конгрессе кардиологов с международным участием (г. Санкт-Петербург, 2017); XVII Национальном конгрессе терапевтов (г. Москва, 2017); IV Всероссийской научно-практической конференции Российского кардиологического общества «Нижегородская зима», кардиологическом форуме «Практическая кардиология: достижения и перспективы» (г. Нижний Новгород, 2020).

### **Публикации результатов диссертации**

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них две статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований и один патент на изобретение «Способ прогнозирования неблагоприятных исходов на период до 12 месяцев у пациентов с острым коронарным синдромом».

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты проведенного научного исследования введены в практику работы отделения неотложной кардиологии РСЦ №2 ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», в учебный процесс кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики имени В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Нижний Новгород) в форме лекций и практических занятий для ординаторов кафедры по специальностям «Кардиология» и «Внутренние болезни», а также студентов 5 и 6 курса лечебного факультета в рамках изучения дисциплины «Госпитальная терапия, эндокринология».

### **Личный вклад автора**

В диссертации проанализирована доказательная научная база, содержащаяся в литературных источниках, были определены цель и задачи научного исследования, разработан дизайн исследования. Автором работы самостоятельно проведен сбор информации о пациентах с последующей статистической обработкой данных, разработана прогностическая математическая модель, подготовлены к печати публикации по результатам исследования.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 182 страницах, включает 5 глав: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», главу с описательной характеристикой и статистическим анализом результатов исследования, «Обсуждение», а также «Выводы», «Практические рекомендации», «Перспективы дальнейшей разработки темы», «Список сокращений» и «Список литературы», состоящий из 300 источников, в числе которых 50 отечественных и 250 зарубежных источников. Диссертация содержит 43 таблицы и 13 рисунков.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Работа выполнена на клинической базе кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России в отделении неотложной кардиологии РСЦ № 2 и в кардиологическом отделении ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко». Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Протокол № 6 от 28.04.2020 г.). Набор в группы проводился параллельно с единым сбором данных. Основную группу составили пациенты с ОКС (с ОИМ или НС), контрольную – пациенты с различными функциональными классами стабильной ИБС.

**Критерии включения пациентов:** возраст старше 18 лет, мужчины и женщины, наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании, проведение КАГ, для пациентов с ОКС – установленный диагноз ОИМ или нестабильной стенокардии (НС), учитывая клиническую картину, ЭКГ-критерии, уровень биомаркеров; для пациентов из контрольной группы – диагноз стабильной ИБС на основании клинических критериев и отсутствия острых ишемических изменений по данным ЭКГ.

**Критерии исключения пациентов:** возраст моложе 18 лет, отсутствие информированного согласия пациента на участие в исследовании, невозможность проведения КАГ/ЧКВ или отказ от них, отказ пациента от последующего приема двойной дезагрегантной терапии по любым причинам, возраст более 90 лет, острое желудочно-кишечное кровотечение, ДВС-синдром, острое инфекционное заболевание, сепсис, системные аутоиммунные заболевания, психические заболевания, выраженные нарушения функции органов дыхания, хроническая печеночная недостаточность, терминальная почечная недостаточность, установленный диагноз онкологического заболевания.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

В исследование были включены 157 человек. Контрольные точки – 6, 12, 24 и более месяцев (макс. 72 месяца). Проводилось телефонное анкетирование,

визиты в клинику были связаны с повторными ишемическими эпизодами с выполнением КАГ и в ряде случаев – с целью повторной реваскуляризации коронарных артерий.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

**Первичные конечные точки (ПКТ):** ишемические события (инфаркт миокарда повторный или рецидивирующий, НС, ишемический инсульт), случаи повторной реваскуляризации, смерть от сосудистых причин. При статистическом анализе учитывали только первый наступивший исход.

Статистическая обработка результатов работы выполнена с применением прикладного программного обеспечения IBM SPSS Statistics for Mac, version 26.0

(IBM Corporation, www.ibm.com (2019), Microsoft Office Excel for Mac (2016), а также Prism 8 for macOS, version 8.4.2 (464), April 7, 2020 (1994–2020 GraphPad Software, LLC). Характер распределения величин оценивался при помощи критериев Шапиро-Уилка. При нормальном распределении признака (значение  $p > 0,05$ ) проводился расчет средних арифметических величин ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $\pm SD$ ), при ненормальном – медианы ( $Me$ ) и межквартильного интервала (25-й; 75-й). Статистическая значимость различий количественных показателей при нормальном распределении оценивалась при помощи однофакторного дисперсионного анализа (F-критерий Фишера), а в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных – U-критерий Манна-Уитни. Критерий Краскела-Уоллиса использовался для множественных межгрупповых сравнений, при статистически значимых различиях между группами проводилось парное сравнение совокупностей при помощи апостериорного критерия Данна. Для множественных критериев проводился расчет поправки Бонферрони. Независимость выборок оценивали с помощью таблиц сопряженности, частотного критерия Пирсона ( $\chi^2$ ) и двустороннего критерия Фишера. ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) проводился для определения характеристик полученной математической модели с построением ROC-кривой и указанием площади под кривой AUC – Area Under the Curve (Ланг Т.А., Сесик М., 2016).

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Группы были сопоставимы по полу, возрасту и сопутствующим заболеваниям, в них преобладали мужчины ( $p > 0,05$ ). По классификации Всемирной организации здравоохранения (2012) лица пожилого возраста (60–74 лет) встречались чаще. Среди факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний преимущественно зарегистрированы артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет 2-го типа, ожирение и избыточная масса тела ( $p > 0,05$ ). В контрольной группе фибрилляция предсердий и постинфарктный кардиосклероз отмечались чаще ( $p < 0,05$ ).

Сравнительная лабораторная характеристика групп приведена в Таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика изучаемых маркеров при ОКС

Маркер	ОКС без элевации сегмента ST	ОКС с элевацией сегмента ST	p-значение
hs-cTnI (нг/мл)	n=55; 0,08 [0,01; 2,77]	n=42; 8,73 [0,95; 34,26]	<b>&lt;0,001</b>
cTnI (нг/мл)	n=51; 0,25 [0,00; 1,7]	n=41; 0,96 [0,09; 15,82]	<b>0,02</b>
NT-proBNP (пг/мл)	n=32; 121 [53; 512]	n=23; 570 [190; 1602]	<b>0,01</b>

Примечание. Данные представлены в виде числа пациентов (n) и в виде медианы (Me) и кватрилей (P25; P75), где P25 и P75 – нижний и верхний кватрили.

Более высокие уровни *hs-cTnI* и *cTnI* при госпитализации и через 2 ч были при ОИМ ( $p < 0,0001$ ). Уровень *hs-cTnI* и *cTnI* при НС в сравнении с контрольной группой не отличался ( $p > 0,05$ ). Наибольший уровень *NT-proBNP* наблюдался при стабильной ИБС ( $p < 0,05$ ). У больных с ОИМ *NT-proBNP* был более повышен vs. с НС ( $p < 0,05$ ). Уровень *NT-proBNP* у пациентов с ОИМ vs. с контрольной группой не различался ( $p > 0,05$ ). Медиана сроков анализа крови на уровень *NT-proBNP* в группе ОИМ составила 1,0 [1,0; 4,0] день, в группе НС – 1,0 [1,0; 1,0] день ( $p > 0,05$ ).

Более высокие значения глюкозы крови определялись у пациентов с острыми формами ИБС (среднее значение при ОИМ составило  $6,9 \pm 3,0$ , при НС –  $6,5 \pm 3,1$  ммоль/л), у пациентов со стабильной ИБС –  $6,1 \pm 2,4$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ). Уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ по СКД-ЕР1) в большей степени был снижен при стабильной ИБС –  $62,8 \pm 18,7$  мл/мин, при ОИМ уровень СКФ был  $63,6 \pm 20,8$  мл/мин, с НС –  $67,8 \pm 18,9$  мл/мин ( $p > 0,05$ ).

Также в контрольной группе наблюдалось нарастание уровня *NT-proBNP* в зависимости от стадии шкалы оценки клинического состояния (коэффициент Спирмена 0,6). При I ФК медиана *NT-proBNP* составила 102 [55; 501,3] нг/мл, при II ФК – 785,5 [233,3; 2807,5] нг/мл, при III ФК – 1473 [754,0; 12355,5] нг/мл, при IV ФК среднее значение составило  $17172,5 \pm 4909,4$  нг/мл ( $p < 0,05$ ).

Тестовые характеристики маркеров представлены в Таблицах 3 и 4.

При сравнении параметров эхокардиографии значимые различия в группах отмечались по фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ,  $p < 0,05$ ). В группе НС и в контрольной группе в большинстве случаев ФВ ЛЖ была более 50%, у пациентов с ОИМ – преимущественно в диапазоне 40–50% ( $47,3 \pm 7,6\%$ ).

Таблица 2 – Сравнительная характеристика групп по лабораторным параметрам

Показатель	Нестабильная стенокардия (n=37)	Острый инфаркт миокарда (n=83)	Контрольная группа (n=37)	p	Критерий Краскела-Уоллиса	Критери й Манна-Уитни
Общий холестерин, ммоль/л	4,9 [4,1; 5,6]	4,6 [3,7; 5,9]	3,9 [3,4; 4,8]	<b>0,008</b>	9,672	–
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	2,1 [1,7; 2,9]	2,5 [1,5; 3,3]	2,0 [1,7; 2,8]	0,6	1,026	–
Глюкоза, ммоль/л	6,5±3,1	6,9±3,0	6,1±2,4	0,8	0,5	–
СКФ (СКД-ЕРІ, мл/мин)	67,8±18,9	63,6±20,8	62,8±18,7	0,59	1,1	–
hs-cTnI (колич.), нг/мл	n=26; 0,01 [0,0; 0,023]	n=63; 0,72 [0,040; 7,4]	n=35; 0,0 [0,0; 0,01]	<b>&lt;0,0001</b>	58,56	–
hs-cTnI через 2 ч. (колич.), нг/мл	n=18; 0,0029 [0,028; 0,17]	n=49; 5,1 [0,51; 23]	–	<b>&lt;0,0001</b>	–	135,5
cTnI (колич.), нг/мл	n=26; 0,0 [0,0; 0,023]	n=61; 0,27 [0,050; 2,0]	n=37; 0,0 [0,0; 0,1]	<b>&lt;0,0001</b>	44,01	–
cTnI через 2 ч. (колич.), нг/мл	n=18; 0,035 [0,0; 0,28]	n=38; 2,0 [0,35; 11]	–	<b>&lt;0,0001</b>	–	110
NT-proBNP (колич.), пг/мл	n=15; 77 [43; 243]	n=40; 467 [121; 1435]	n=35; 952 [153; 3394]	<b>0,002</b>	12,93	–
Срок NT-proBNP, дни	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 3,8]	–	0,17	–	231

Таблица 3 – Сравнение диагностических тестовых характеристик маркеров (%)

Параметры	hs-cTnI	cTnI	NT-proBNP
Чувствительность	92%	83%	72%
Специфичность	60%	73%	67%
Положительная прогностическая ценность	85%	91%	85%
Отрицательная прогностическая ценность	77%	56%	48%
Диагностическая точность	83%	81%	70%

Таблица 4 – Сравнение прогностических тестовых характеристик маркеров (%)

Параметры	Исходы до 12 месяцев			Исходы до 72 месяцев		
	hs-cTnI	cTnI	NT-proBNP	hs-cTnI	cTnI	NT-proBNP
Чувствительность	37%	37%	26%	87%	73%	69%
Специфичность	76%	57%	72%	23%	35%	58%
Положительная прогностическая ценность	86%	61%	44%	56%	62%	64%
Отрицательная прогностическая ценность	23%	33%	54%	63%	48%	63%
Прогностическая точность	45%	44%	51%	57%	57%	64%

В группе ОИМ при снижении ФВ ЛЖ (более 50%, 49–40%, менее 40%) уровни hs-cTnI и NT-proBNP нарастали ( $p < 0,05$ ). Уровень hs-cTnI составил  $17,86 \pm 19,9$  нг/мл,  $21,0 \pm 10,03$  нг/мл,  $34,74 \pm 22,0$  нг/мл, NT-proBNP –  $275$  [70,9; 438,0] нг/мл,  $570$  [128; 1452] нг/мл,  $4003$  [1193; 7087,5] нг/мл соответственно. Корреляции динамики ФВ и уровня cTnI не отмечено ( $p > 0,05$ ). В группе НС сравнение не проводили (малая выборка).

При стабильной ИБС снижение ФВ ЛЖ сопровождалось нарастанием NT-proBNP, составив  $906,5 \pm 1147,6$  нг/мл,  $1473$  [451; 3750] нг/мл,  $4432,3 \pm 6186,02$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). Также в данной группе отмечалась умеренная корреляция СКФ и NT-proBNP. При снижении СКФ уровень NT-proBNP нарастал (коэффициент Спирмена составил  $-0,6$ ,  $p < 0,0001$ ).

В работе проведен анализ динамики изучаемых маркеров в зависимости от лечебной стратегии. У больных при ОИМ с чрезкожным вмешательством (ЧКВ) уровень hs-cTnI при госпитализации и через 2 ч был выше по сравнению с пациентами при ОИМ с консервативной терапией –  $1,2$  [0,1; 11,8] нг/мл vs.  $0,03$  [0,0057; 1,76] нг/мл и  $6,53$  [0,8; 23,77] нг/мл vs.  $0,05$  [0,016; 0,361] нг/мл соответственно ( $p < 0,0001$ ). По уровню NT-proBNP в группе ОИМ корреляции в зависимости от тактики лечения не отмечено ( $p > 0,05$ ). У пациентов с НС уровень изучаемых маркеров в зависимости от тактики лечения не отличался.

Смертность *в течение 12 месяцев* в группе ОИМ с ЧКВ не отличалась от ОИМ с консервативной терапией ( $p > 0,05$ ). Однако в группе ОИМ с ЧКВ смертность регистрировалась только в стационаре (все пациенты были с высоким риском по шкале GRACE), а при консервативной терапии – в течение всего года. *В течение 72 месяцев* в группе ОИМ с ЧКВ четыре случая зарегистрированы в стационаре, пять – в последующие 18–40 месяцев, а в группе ОИМ с консервативной терапией смертность регистрировалась в течение первых 20 месяцев. Временной интервал выживаемости после выписки из стационара в группе ОИМ с ЧКВ был больший vs. с пациентами с консервативной терапией. В группе НС сравнение не проводилось (малая выборка пациентов).

Анализ сроков возникновения ПКТ при ОКСпСТ в зависимости от лечебной стратегии выявил, что их сроки на фоне консервативной терапии были более ранними, в среднем они наступали на 26-м месяце после ОКС (95% ДИ 9,66–42,996). При ОКСпСТ с ЧКВ средний срок возникновения неблагоприятных исходов был на 43-м месяце (95% ДИ 32,7–53,58). У пациентов с ОКСбпСТ частота ПКТ не различалась и не наблюдалось зависимости от выбранной тактики лечения по сроку возникновения ПКТ ( $p>0,05$ ).

Анализ корреляционных взаимодействий с исходами ОКС до 12 месяцев показал наибольшую значимость общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, элевации сегмента ST, многососудистого поражения коронарных артерий. Менее значимы были hs-cTnI, NT-proBNP, глюкоза, ФВ ЛЖ и ЧКВ. Наибольшую значимость с исходами ОКС до 72 месяцев показали глюкоза и многососудистое поражение коронарных артерий. Менее значимы были hs-cTnI, NT-proBNP, общий холестерин, ЛПНП, ФВ ЛЖ, элевация сегмента ST и ЧКВ. ROC-анализ однофакторной модели глюкозы с исходами до 72 месяцев: AUC=0,607; 95% ДИ 0,505–0,710), с исходами до 12 месяцев: AUC=0,602; 95% ДИ 0,371–0,833.

В исследовании предполагалось создание модели логистической регрессии для прогнозирования исходов ОКС с оценкой тестовых характеристик и параметров ROC-кривых полученных моделей. Интегральный показатель модели *hs-cTnI колич. и NT-proBNP колич. (исходы в течение 72 месяцев)* был незначимым: AUC=0,626 (95% ДИ 0,458–0,793;  $p=0,159$ ); отношение шансов (ОШ) 3,167 (95% ДИ 0,694–14,457).

Модель с переменными *hs-cTnI колич., NT-proBNP кач., глюкоза кач., многососудистое поражение коронарных артерий (исходы ОКС в течение 72 месяцев)* показала свою значимость в нашей выборке (Рисунок 2). По результатам ROC-анализа: AUC – 0,843 (95% ДИ 0,724–0,962;  $p<0,0001$ ), ОШ – 6,5 (95% ДИ 1,594–26,512).

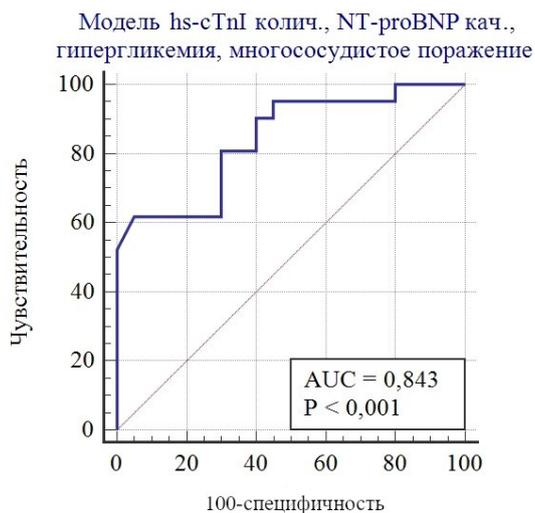


Рисунок 2 – ROC-кривая модели hs-cTnI колич., NT-proBNP кач., глюкоза кач., многососудистое поражение коронарных артерий (исходы ОКС в течение 72 мес)

Чувствительность модели составила 62% (95% ДИ 47–77), специфичность – 73% (95% ДИ 59–87), положительная прогностическая ценность – 76% (95% ДИ 63–89), отрицательная прогностическая ценность – 67% (95% ДИ 53–81), прогностическая мощность – 71% (95% ДИ 57–85).

На Рисунке 3 продемонстрирован ROC-анализ оценки эффективности модели hs-cTnI колич., NT-proBNP кач., глюкоза кач., элевация сегмента ST, многососудистое поражение коронарных артерий с исходами в течение 12 месяцев: AUC – 0,852 (95% ДИ 0,721–0,983;  $p < 0,001$ ), ОШ 7,5 (95% ДИ 0,984–57,140).

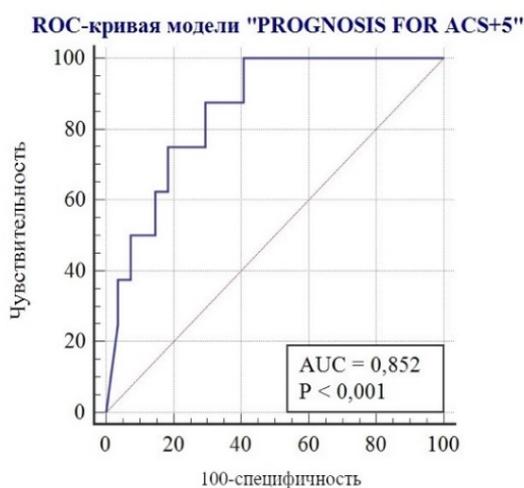


Рисунок 3 – ROC-кривая модели hs-cTnI колич., NT-proBNP кач., глюкоза кач., элевация сегмента ST, многососудистое поражение коронарных артерий (исходы ОКС в течение 12 мес)

Чувствительность модели составила 38% (95% ДИ 22–54), специфичность – 93% (95% ДИ 85–100), положительная прогностическая ценность – 60% (95% ДИ 44–76), отрицательная прогностическая ценность – 83% (95% ДИ 71–95), прогностическая мощность – 80% (95% ДИ 68–92).

С учетом вышеуказанных данных построено уравнение логистической регрессии для прогнозирования риска развития неблагоприятного исхода у пациентов с ОКС в течение 12 месяцев (1).

$$\ln \frac{\text{Неблагоприятный исход}}{\text{Благоприятный исход}} = -0,619 + (0,109 \times X1) + 3,080 \times (1 - X2) - 1,521 \times (1 - X3) - 3,727 \times (1 - X4) + 0,549 \times (1 - X5), \quad (1),$$

где  $\ln$  – натуральный логарифм отношения вероятности неблагоприятного исхода к благоприятному исходу,  $X1$ ,  $X2$ ,  $X3$ ,  $X4$ ,  $X5$  – предикторные переменные.  $X1$  – концентрация hs-cTnI (нг/мл).  $X2$  – уровень NT-proBNP с учетом возрастных референсных интервалов (выше 125 пг/мл – у пациентов до 75 лет, выше 450 пг/мл – у пациентов старше 75 лет).  $X3$  – элевация сегмента ST по данным ЭКГ – в двух смежных отведениях  $\geq 2,5$  мм у мужчин  $< 40$  лет,  $\geq 2$  мм у мужчин  $\geq 40$  лет, или  $\geq 1,5$  мм у женщин в отведениях V2–V3 и/или  $\geq 1$  мм в других отведениях, при отсутствии гипертрофии левого желудочка или блокады левой ножки пучка Гиса.  $X4$  – многососудистое поражение (стеноз или окклюзия более двух коронарных артерий) по данным КАГ.  $X5$  – уровень глюкозы (более 6,1 ммоль/л). При наличии признака  $X=1$ , при отсутствии признака –  $X=0$ .

Полученному интегральному показателю присвоено название «**PROGNOSIS FOR ACS+5**». При значении интегрального показателя  $\geq 0,5926$  риск развития неблагоприятного прогноза в течение 12 месяцев у пациентов с ОКС увеличивается и расценивается как высокий, а значение показателя  $< 0,5926$  свидетельствует о низком риске развития неблагоприятного прогноза.

Модель «**PROGNOSIS FOR ACS+5**» была протестирована в период с мая по июнь 2020 г. у пациентов с ОКС ( $n=60$ ), госпитализированных в период с марта по апрель 2019 г. Ретроспективно у 29 пациентов выявлен

неблагоприятный прогноз, который в течение 12 месяцев подтвердился у 26 пациентов.

На заключительном этапе проведено сравнение параметров полученной модели «PROGNOSIS FOR ACS+5» с известными прогностическими моделями: **GRACE** (AUC – 0,648; 95% ДИ 0,511–0,786,  $p=0,03$ ); **FRISC** (AUC – 0,654; 95% ДИ 0,493–0,814,  $p=0,08$ ); **PERSUIT** (AUC – 0,666; 95% ДИ 0,562–0,770,  $p=0,002$ ).

Модель **CADILLAC** (AUC – 0,837; 95% ДИ 0,711–0,963,  $p<0,001$ ) и **РЕКОРД** (AUC – 0,651; 95% ДИ 0,531 – 0,772,  $p=0,014$ ) показали свою *значимость* при прогнозировании неблагоприятных исходов ОКС в течение 12 месяцев.

В ходе исследования для практического применения была разработана электронная форма шкалы оценки риска неблагоприятного прогноза на период до 12 месяцев после ОКС, позволяющая рассчитывать значения интегрального показателя «PROGNOSIS FOR ACS+5»: <http://progacs.info>. Система предоставляет возможность регистрации и сохранения базы данных пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. Диагностические тестовые характеристики изучаемых маркеров у больных с ОКС свидетельствуют о наибольшей чувствительности, отрицательной прогностической ценности и диагностической точности у hs-cTnI – 92%, 77% и 83% соответственно. Положительная прогностическая ценность hs-cTnI и NT-proBNP была сопоставима и составила 85%. Прогностические тестовые характеристики с исходами до 12 месяцев указывают на сопоставимую специфичность hs-cTnI и NT-proBNP (76% и 72% соответственно), наибольшая положительная прогностическая ценность была у hs-cTnI – 86%. За период до 72 месяцев наибольшая чувствительность отмечалась у hs-cTnI – 87%, специфичность и положительная прогностическая ценность – у NT-proBNP (58% и 64% соответственно). Отрицательная прогностическая ценность hs-cTnI и NT-proBNP была сопоставима и составила 63%. Прогностическая точность каждого из маркеров в отдельности с исходами до 12 и 72 месяцев была сопоставима – 64% у NT-proBNP, 57% у hs-cTnI и cTnI.

2. У больных с острым инфарктом миокарда, а также со стабильной ИБС при снижении фракции выброса левого желудочка уровень NT-proBNP нарастает, свидетельствуя о дисфункции левого желудочка. Наибольшие уровни NT-proBNP зарегистрированы у больных со стабильной ИБС. Индекс асинергии левого желудочка у больных с ОИМ также коррелирует с уровнем NT-proBNP.
3. Уровень глюкозы крови был выше у пациентов с острыми формами ИБС и являлся значимым предиктором неблагоприятных исходов ОКС в течение 72 месяцев (AUC=0,607; 95% ДИ 0,505–0,710), в меньшей степени – в течение 12 месяцев (AUC=0,602; 95% ДИ 0,371–0,833).
4. Прогностическая модель «PROGNOSIS FOR ACS+5», включающая пять предикторов, позволяет оценить высокий или низкий риск развития неблагоприятных исходов (рецидивирующего или повторного ИМ, нестабильной стенокардии, ишемического инсульта, случаев повторной реваскуляризации) в госпитальном периоде и до 12 месяцев после ОКС в нашей выборке (AUC=0,852; 95% ДИ 0,721–0,983,  $p<0,001$ ). Чувствительность модели составляет 38% (95% ДИ 22–54), специфичность – 93% (95% ДИ 85–100), положительная прогностическая ценность – 60% (95% ДИ 44–76), отрицательная прогностическая ценность – 83% (95% ДИ 71–95), прогностическая мощность – 80% (95% ДИ 67–93).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

У пациентов с ОКС рекомендуется определение уровня hs-cTnI в сочетании с NT-proBNP для получения дополнительной прогностической информации, стратификации риска исходов ОКС и последующего своевременного проведения мероприятий, направленных на улучшение прогноза при данной нозологии. В период госпитализации у пациентов с ОКС для обеспечения персонального подхода рекомендуется рассчитывать прогностический показатель «PROGNOSIS FOR ACS+5» и распределять пациентов на группы высокого или низкого риска (электронная форма шкалы оценки риска неблагоприятного прогноза на период

до 12 месяцев после ОКС, позволяющая рассчитывать значения интегрального показателя «PROGNOSIS FOR ACS+5» – <http://progacs.info>).

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Перспективными направлениями являются научные исследования, касающиеся изучения уровня NT-proBNP в различные периоды ОКС, уточнения оптимальных временных интервалов для отбора проб NT-proBNP у пациентов с ОКС, поиска «новых» маркеров, позволяющих эффективно прогнозировать исходы у пациентов с ОКС, оценки эффективности использования данных маркеров для выбора оптимальной лечебной стратегии, а также валидации полученных прогностических моделей в исследовании на независимых когортах пациентов с ОКС.

### **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

#### **Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК**

1. Боровков, Н. Н. Значение определения высокочувствительного тропонина в ранней диагностике острого инфаркта миокарда / Н. Н. Боровков, **Н. А. Голицына** // Клиническая медицина. – 2018. – Т. 96, № 1. – С. 25–29.

2. Высокочувствительный тропонин в диагностике инфаркта миокарда: реальная диагностическая ценность или переоцененные возможности? / Л. Ю. Королева, **Н. А. Голицына**, В. П. Носов, М. В. Злобин, Ю. Н. Соболев, Е. В. Гурвич // Медицинский альманах. – 2017. – № 3. – С. 165–168.

3. Способ прогнозирования неблагоприятных исходов на период до 12 месяцев у пациентов с острым коронарным синдромом : патент № 2747693 РФ, МПК А61В 5/0205 : № 2020120287 : заявл. 18.06.2020 : опубл. 12.05.2021, Бюл. № 14 / Звездочетова Н. А., Королева Л. Ю., Вознюк Д. А. ; заявитель ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России // Федеральный институт промышленной собственности : [сайт]. – URL: <https://www1.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=5315f282210c92c03212d07c93f36930> (дата обращения: 02.11.2021).

#### **Публикации в других изданиях**

1. Боровков, Н. Н. Высокочувствительный и общий тропонин в дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома / Н. Н. Боровков,

**Н. А. Голицына** // Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации : материалы Российского национального конгресса кардиологов (с международным участием) (Санкт-Петербург, 24-27 октября 2017 г.). – СПб., 2017. – С. 658.

2. Боровкова, Н. Ю. Диагностика острого инфаркта миокарда с помощью современных диагностических тестов / Н. Ю. Боровкова, А. С. Ильина, **Н. А. Звездочетова** // XII Национальный конгресс терапевтов (Москва, 22-24 ноября 2017 г.) : сборник тезисов. – М., 2017. – С. 24.

3. **Голицына, Н. А.** Высококчувствительный тропонин в диагностике острого инфаркта миокарда: реальная диагностическая ценность или переоцененные возможности? / Н. А. Голицына, М. В. Буянова // IV Международная конференция Евразийской Ассоциации Терапевтов (Нижний Новгород, 25-26 октября 2016 г.) : сборник тезисов. – Н. Новгород, 2016. – С. 23.

4. **Голицына, Н. А.** Диагностика острого инфаркта миокарда с помощью высококчувствительных тестов / Н. А. Голицына // Практическая кардиология: достижения и перспективы : материалы I Кардиологического форума Средневолжского научно-образовательного медицинского кластера Приволжского федерального округа при поддержке Российского кардиологического общества (Нижний Новгород, 9-10 февраля 2017 г.). – Н. Новгород, 2017. – С. 27.

5. **Голицына, Н. А.** Клиническая значимость определения высококчувствительного тропонина в дифференциальной диагностике острого инфаркта миокарда при остром коронарном синдроме / Н. А. Голицына // Сборник тезисов IV Съезда терапевтов Приволжского федерального округа (Нижний Новгород, 20-21 апреля 2017 г.). – Н. Новгород, 2017. – С. 76.

6. **Голицына, Н. А.** Сравнение высококчувствительного и общего тропонинов в диагностике острого инфаркта миокарда / Н. А. Голицына // Мультидисциплинарный больной : сборник материалов терапевтического форума Всероссийской конференции молодых терапевтов (Москва, 16-17 мая 2017 г.). – М., 2017. – С. 122.

7. **Звездочетова, Н. А.** Дополнительные возможности в дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома / Н. А. Звездочетова // Практическая кардиология: достижения и перспективы : материалы IV Всероссийской научно-практической конференции Российского кардиологического общества «Нижегородская зима» (Нижний Новгород, 7-8 февраля 2020 г.). – Н. Новгород, 2020. – С. 23.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КАГ – коронароангиография

НС – нестабильная стенокардия

ОКС – острый коронарный синдром

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКСпST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST

ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST

ОШ – отношение шансов

ПКТ – первичная конечная точка

РСЦ – региональный сосудистый центр

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ЧКВ – чрезкожное вмешательство

ШОКС – шкала оценки клинического состояния

ЭКГ – электрокардиография

ЭКГ–МТ – ЭКГ–мониторирование

СКД-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

cTnI – тропонин I

hs-cTnI – high sensitivity troponin I (высокочувствительный тропонин I)

NT-proBNP – N-терминальный фрагмент натрийуретического пептида мозгового

Vs. – в сравнении