

Звездочетова Н.А.^{1,2}, Королева Л.Ю.¹

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОМПЛЕКСА БИОМАРКЕРОВ В ОЦЕНКЕ ИСХОДОВ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА ДО 12 МЕСЯЦЕВ

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, 603950, Нижний Новгород, Россия

²ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», 603126, Нижний Новгород, Россия

Высокочувствительные тесты для определения уровня сердечного тропонина в крови имеют ряд преимуществ и в настоящее время рекомендованы для использования в клинической практике. С целью своевременной диагностики и выявления пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома принимаются попытки комплексного подхода с применением нескольких биологических маркеров. **Цель** — изучить прогностическую значимость определения высокочувствительного тропонина (high sensitive cardiac troponin — hs-cTnI) в комплексе с натрийуретическим пептидом (NT-proBNP) в оценке исходов острого коронарного синдрома (ОКС). **Материал и методы.** В условиях ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» проведен анализ возможности использования комплекса биологических маркеров у пациентов с ОКС ($n = 120$), экстренно госпитализированных в отделение неотложной кардиологии (РЦ № 2). Группу сравнения составили пациенты с различными функциональными классами стабильной ИБС ($n = 37$), госпитализированные в кардиологическое отделение. Период наблюдения составил 42–72 мес. (с февраля 2014 по февраль 2020 г.). Пациентам проведено общеклиническое обследование, а также исследование уровня тропонина I (cTnI), hs-cTnI, NT-proBNP, выполнены электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), коронароангиография (КАГ). При помощи статистического анализа оценивали прогностическую ценность комплекса биологических маркеров при ОКС. Анализ полученного материала проводился с применением прикладных программ IBM SPSS Statistics for Mac, version 26.0 (IBM Corporation, www.ibm.com) (2019), Microsoft Office Excel for Mac (2016), Prism 8 for macOS, version 8.4.2 (464), April 7, 2020 (1994–2020 GraphPad Software, LLC). **Результаты.** Построена прогностическая модель ближайших исходов ОКС (госпитальных и до 12 мес.), которая включает концентрацию hs-cTnI (количественный показатель), значение NT-proBNP (качественный показатель), элевацию сегмента ST, многососудистое поражение, повышение уровня глюкозы. Значение интегрального показателя «PROGNOSIS FOR ACS+5» $\geq 0,5926$ ассоциируется с высоким риском развития неблагоприятного прогноза ОКС в течение 12 мес., а значение показателя меньше 0,5926 свидетельствует о низком риске развития неблагоприятного прогноза. **Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о высокой значимости прогностической модели в оценке исходов ОКС в течение 12 мес.

Ключевые слова: инфаркт миокарда; острый коронарный синдром; высокочувствительный тропонин (hs-cTn); натрийуретический пептид (NT-proBNP).

Для цитирования: Звездочетова Н.А., Королева Л.Ю. Прогностическое значение комплекса биомаркеров в оценке исходов острого коронарного синдрома до 12 месяцев. *Клиническая медицина*. 2020;98(5):341–348.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-341-348>

Для корреспонденции: Звездочетова Наталья Анатольевна — аспирант кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика Нижегородской государственной медицинской академии, заведующая кардиологическим отделением Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко; e-mail: natzvezdochetova@yandex.ru

Zvezdochetova N.A.^{1,2}, Koroleva L.Yu.¹

THE PROGNOSTIC VALUE OF THE BIOMARKER COMPLEX IN ASSESSING THE OUTCOMES OF ACUTE CORONARY SYNDROME UP TO 12 MONTHS

¹Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 603950, Nizhny Novgorod, Russia

²Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, 603126, Nizhny Novgorod, Russia

Introduction. Highly sensitive tests to determine the level of cardiac troponin in the blood are currently recommended and have a number of advantages. For the purpose of timely diagnosis and identification of patients with a high risk of adverse outcomes of acute coronary syndrome, attempts are made to take a comprehensive approach using several biological markers. **The purpose of the study.** To study the prognostic significance of the determination of highly sensitive troponin (highly sensitive cardiac troponin — hs-cTn) in the complex with natriuretic peptide (NT-proBNP) in assessing the outcomes of acute coronary syndrome (ACS). **Material and methods.** The analysis of the possibility of using a complex of biological markers in patients with ACS ($n = 120$), urgently hospitalized in the State Budgetary Institution of Health Nizhny Novgorod region «Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko. Comparison Group for Existing Patients IHD ($n = 37$), hospitalized in the cardiology department of the State Budgetary Institution of Health Nizhny Novgorod region «Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko». Observation period showed 42–72 months (from February 2014 to August 2016). Patients underwent a general clinical examination, determination of the level of troponin I (cTnI), hs-cTnI, NT-proBNP, electrocardiogram (ECG), echocardiography, coronary angiography. Using statistical analysis, the prognostic value of the complex of biological markers in ACS was evaluated. The analysis of the obtained material was carried out using the application programs IBM SPSS Statistics for Mac, version 26.0 (IBM Corporation, www.ibm.com) (2019), Microsoft Office Excel for Mac (2016), Prism 8 for macOS, version 8.4.2 (464), April 7, 2020 (1994–2020 GraphPad Software, LLC). **Results.** A prognostic model of the immediate outcomes of ACS (hospital and up to 12 months) was constructed, which includes the concentration of hs-cTnI (quantitative), the value of NT-proBNP (qualitative), ST segment elevation, and multi-vessel lesion, hyperglycemia. It is shown that the value of the integral index «PROGNOSIS FOR ACS+5» ≥ 0.5926 is associated with a high risk of poor prognosis in ACS for 12 months, and the index value < 0.5926 indicates a low risk of an adverse forecast. **Conclusion.** The results of the study indicate the high importance of the prognostic model in assessing the outcomes of acute coronary syndrome (ACS) for 12 months.

Key words: *myocardial infarction; acute coronary syndrome; high-sensitive troponin hs-cTn; natriuretic peptide (NT-proBNP).*

For citation: Zvezdochetova N.A., Koroleva L.Yu. The prognostic value of the biomarker complex in assessing the outcomes of acute coronary syndrome up to 12 months. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(5):341–348.
DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-341-348>

For correspondence: Natalya A. Zvezdochetova — graduate student of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice name after V.G. Vogralika; State Budgetary Institution of Health Nizhny Novgorod region «Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko», Head of the Cardiology Department, e-mail: natzvezdochetova@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Zvezdochetova N.A., ORCID: 0000-0003-1765-5364

Koroleva L.Yu., ORCID: 0000-0001-7843-6128

Received 02.04.20

По данным мировой статистики сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин заболеваемости и смертности в мире. В России коэффициент смертности от болезней системы кровообращения (стандартизованный с устранением влияния возрастной структуры населения) составляет 270 на 100 000 человек населения, из них 140,4 на 100 000 человек населения приходится на смертность от ишемической болезни сердца (ИБС). В США данный коэффициент составляет 133,5 на 100 000 человек населения, из них 79,2 приходится на смертность от ИБС, в Японии — 72,8 на 100 000 человек населения, из них 31,5 на 100 000 человек населения приходится на смертность от ИБС. В странах Европы показатель смертности от болезней системы кровообращения варьирует от 70,6 (Франция), из них 31,0 на 100 000 населения приходится на ИБС, до 393,6 (Румыния), из них 179,4 на 100 000 населения приходится на ИБС [1, 2].

В связи с этим для снижения уровня коэффициентов заболеваемости, смертности от ИБС, инвалидизации населения важны меры профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, а также своевременная диагностика и оценка сердечно-сосудистого риска возможных осложнений и летального исхода [3].

С появлением более чувствительных кардиальных биомаркеров Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology — ESC) совместно с Американской коллегией кардиологов (American College of Cardiology) пересмотрели клинические и лабораторные критерии инфаркта миокарда (ИМ) и указали на повреждение миокарда в условиях острой ишемии миокарда, выявляемое при помощи изменений биомаркеров [4].

Сердечные тропонины I и T (сTnI и сTnT) являются основными биомаркерами, рекомендованными в диагностике ОКС [5–8]. Согласно рекомендациям ведущих кардиологических сообществ, при подозрении на ОКС предпочтительными являются высокочувствительные тропониновые тесты [4, 5, 9–11].

Высокочувствительные кардиальные тропонины (высокочувствительный кардиальный тропонин — high-sensitive cardiac troponin, hs-cTn) показали свою

диагностическую и прогностическую ценность в многочисленных крупных многоцентровых исследованиях [4, 5].

Высокая чувствительность и диагностическая точность hs-cTn для постановки диагноза острого инфаркта миокарда (ОИМ) позволяют сократить временной интервал вторичной оценки hs-cTn. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) по ведению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (2015), рекомендуется использовать утвержденные короткие алгоритмы 0/3 ч, при использовании высокочувствительных тропониновых тестов возможно сокращение сроков до 0/1 ч [10].

Для прогнозирования исходов ОКС созданы различные прогностические модели. Свою эффективность показали шкалы TIMI, GRACE, PURSUIT, РЕКОРД и др. [12–16].

С 1980-х годов проводятся исследования роли натрийуретических пептидов в патогенезе ССЗ. К настоящему времени накоплен опыт использования NT-proBNP в диагностике и определении прогноза при хронической сердечной недостаточности [17]. Однако исследования, касающиеся необходимости определения NT-proBNP при ОКС, обсуждаются. Рекомендации ACC/AHA (2014), ESC (2015) по ведению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST указывают, что определение NT-proBNP должно использоваться для оценки риска у пациентов с ОКС [9, 10].

Ученые предполагают, что использование комплексного подхода в стратификации риска у пациентов с ОКС улучшит прогнозирование исходов [18]. Так, в исследовании Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide — LAMP показана прогностическая ценность NT-proBNP в сравнении с копептином [19]. Dong и соавт. оценивали активность рокиназы в комплексе с NT-proBNP [20]. D. Lindholm и соавт. [21] сделали вывод, что NT-proBNP и фактор дифференцировки роста 15 (GDF-15) улучшают прогнозирование исходов у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST. В исследовании OASIS (2016) NT-proBNP и HbA1C улучшили прогнозирование у пациентов с нестабильной стенокардией (НС) [22]. P.A. Kavsak и соавт. [23] оценивали возможность использования

hs-cTn, уровня глюкозы и расчетной СКФ для выявления 30-дневного риска развития ИМ или смертельного исхода.

Остается ряд вопросов, касающихся интерпретации результатов NT-proBNP при ОКС: отсутствуют данные о краткосрочных изменениях концентрации, оптимальных временных точках для отбора проб, возможных возрастных и гендерных различиях уровней данного маркера.

Учитывая вышеизложенное, была запланирована настоящая работа. Цель — изучить прогностическую значимость определения высокочувствительного тропонина (hs-cTn) в комплексе с натрийуретическим пептидом (NT-proBNP) в оценке исходов острого коронарного синдрома (ОКС).

Материал и методы

Научное исследование проводилось на базе кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Регионального сосудистого центра № 2 ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» (ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко») и кардиологического отделения ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко». В основную группу проспективного исследования включили 120 пациентов с ОКС, зарегистрированным в период с февраля 2014 г. по август 2016 г. (83 пациента с острым инфарктом миокарда и 37 пациентов с нестабильной стенокардией). Исходную проспективную группу сравнения составили 37 пациентов с ИБС с различными функциональными классами (ФК) стабильной стенокардии. Данная группа сформирована в период с июня 2015 г. по июнь 2016 г.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (протокол № 6 от 28.04.2020). Всеми участниками исследования подписано письменное информированное согласие.

Согласно протоколу в исследовании принимали участие пациенты обоих полов в возрасте старше 18 лет при наличии информированного согласия. **Критериями включения** пациентов в основную группу являлись установленный диагноз ИМ/НС с учетом клинических, электрокардиографических (ЭКГ) и лабораторных критериев [4, 5, 9, 10, 24]; для пациентов группы сравнения: установленный диагноз стабильной ИБС (с различными ФК) на основании клинических критериев и отсутствия острых ишемических изменений по данным ЭКГ [25]; проведение коронароангиографии (КАГ).

Критериями исключения пациентов во всех группах являлись возраст моложе 18 лет; отсутствие информированного согласия пациента на участие в исследо-

вании; невозможность проведения КАГ и чрескожного вмешательства (ЧКВ) или отказ от них; отказ пациента от последующего приема двойной дезагрегантной терапии по любым причинам; возраст более 90 лет (долгожители); острое желудочно-кишечное кровотечение; ДВС-синдром; острые инфекционные заболевания, сепсис; системные аутоиммунные заболевания; психические заболевания; выраженные нарушения функции органов дыхания, хроническая печеночная недостаточность, терминальная почечная недостаточность; онкологические заболевания, диагностированные в период госпитализации.

С учетом вышеуказанных критериев из исследования было исключено 19 человек. Наблюдение за пациентами фактически продолжалось в течение 42–72 мес. Контрольные точки — 6, 12, 24 мес. и более. Проводилось телефонное анкетирование, визиты в клинику осуществлялись в связи с повторными ишемическими эпизодами с выполнением КАГ и в ряде случаев — в связи с повторной реваскуляризацией коронарных артерий. Анализировалась частота развития ишемических событий, случаев повторной реваскуляризации, смертельных исходов от сердечно-сосудистых причин в течение госпитализации, до 12 мес., в период 12–24 мес. и более 24 мес.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, расчет индекса массы тела (ИМТ). Выполнялись исследования биомаркеров некроза миокарда (тропонина I — cTnI, *высокочувствительного тропонина I* — hs-cTnI), *натрийуретического пептида* (NT-proBNP); липидного профиля: общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП); исследование биохимических маркеров (глюкоза, креатинин).

Исследование уровня тропонина I выполняли с помощью диагностического набора для определения тропонина I RAMP на экспресс-анализаторе «Ramp Clinical Reader» (Канада, 2013). Исследование уровня высокочувствительного тропонина I и натрийуретического пептида выполняли с помощью анализатора иммунохемилюминесцентного PATHFAST компании LSI Medience Corporation (Япония, 2015). Учитывались результаты ЭКГ, Эхо-КГ, суточного мониторирования ЭКГ, КАГ. Регистрация ЭКГ проводилась на аппаратах «Электрокардиограф MAC 500» (GE Medical Systems Information Technologies GmbH, Германия, 2015), электрокардиограф многоканальный с автоматическим режимом переносной ЭК12Т модели «E-104» (Россия, 2015), «Cardiofax electrocardiograph ECG 8820K» (Япония, 1995). Эхо-КГ выполнялась на ультразвуковых системах Vivid Q (GE Medical Systems, США, 2012), «Philips iE 33» (Нидерланды, 2014). КАГ выполнялась с помощью ангиографического комплекса «Siemens Artis Zee biplane» (Германия, 2013).

Таблица 1

Сравнительная клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	НС (<i>n</i> = 37)	ОИМ (<i>n</i> = 83)	Контрольная группа (<i>n</i> = 37)	<i>p</i>
Средний возраст мужчин, Ме [P25; P75], годы	61,0 [55,0; 67,0]	58,5 [55,0; 67,8]	63,5 [56,8; 68,3]	0,22
Средний возраст женщин, Ме [P25; P75], годы	70,5 [57,25; 77,0]	70,0 [64,0; 75,0]	71,0 [63,0; 75,0]	0,95
Пол (мужчины/женщины), <i>n</i> (<i>p</i> ± σ%)	25/12 (68 ± 8/32 ± 8)	52/31 (63 ± 5/37 ± 5)	22/15 (60 ± 8/41 ± 8)	0,77
АГ в анамнезе, <i>n</i> (<i>p</i> ± σ%)	34 (92 ± 5)	78 (94 ± 3)	36 (97 ± 3)	—
СД 2-го типа, <i>n</i> (<i>p</i> ± σ%)	15 (41 ± 8)	25 (30 ± 5)	12 (32 ± 8)	0,53
Дислипидемия, <i>n</i> (<i>p</i> ± σ%)	28 (76 ± 7)	56 (67 ± 5)	25 (68 ± 8)	0,64
Постинфарктный кардиосклероз	14 (38 ± 8)	26 (31 ± 5)	21 (57 ± 8)	0,03
ОИМ с зубцом Q	—	47 (57 ± 5)	—	—
ОИМ без зубца Q	—	36 (43 ± 5)	—	—
Тяжесть ХСН по классификации Killip				
I, <i>n</i> (<i>p</i> ± σ%)	—	67 (81 ± 4)	—	—
II, <i>n</i> (<i>p</i> ± σ%)	—	6 (7 ± 3)	—	—
III, <i>n</i> (<i>p</i> ± σ%)	—	2 (2 ± 2)	—	—
IV, <i>n</i> (<i>p</i> ± σ%)	—	8 (10 ± 3)	—	—

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (*n*) и (процентных долей и стандартного отклонения процентных долей в виде *p* ± σ%) или в виде медианы (Ме) и квартилей (P25; P75), где P25 и P75 — нижний и верхний квартили. Сокращения: АГ — артериальная гипертензия; НС — нестабильная стенокардия; ОИМ — острый инфаркт миокарда; СД 2-го типа — сахарный диабет 2-го типа; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Риск летального исхода в группе ОИМ оценивался с применением шкалы GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Risk Score 1.0 [26–28]. В контрольной группе использовалась российская шкала оценки клинического состояния больного ХСН (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева (2000) для более точной оценки тяжести клинических проявлений болезни [29]. Все пациенты получали лечение согласно действующим стандартам^{1–4}.

Статистическая обработка полученного материала проводилась с применением прикладных программ IBM SPSS Statistics for Mac, version 26.0 (IBM Corporation, www.ibm.com (2019), Microsoft Office Excel for Mac (2016), 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. Значение *p* > 0,05 соответствовало нормальному характеру распределения. При нормальном распределении признака проводился расчет средних арифметических величин (*M*) и стандартных отклонений (±SD). Непараметрические

методы статистического анализа применялись при ненормальном распределении признака, для количественных показателей рассчитывались медиана (Ме) и интерквартильный размах (25-й квартиль; 75-й квартиль). Для сравнения несвязанных групп при отсутствии признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна–Уитни. Для множественных межгрупповых сравнений использовался критерий Краскела–Уоллиса. Независимость выборок оценивали с помощью таблиц сопряженности, частотного критерия Пирсона (χ^2) и двустороннего критерия Фишера. Итоговый отчет по логистическому регрессионному анализу включил следующие данные: общее количество наблюдений, регрессионный коэффициент, *p*-значение, отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ), который соответствовал каждой предикторной переменной, и стандартная ошибка (σ), связанная с ним. ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) проводился для определения характеристик полученной математической модели (с построением ROC-кривой (ROC-curve) и указанием площади под кривой AUC (Area Under the Curve)) [30].

Результаты

Клиническая характеристика пациентов с ОИМ, НС и контрольной группы представлена в табл. 1. Во всех группах преобладали лица пожилого возраста (*p* > 0,05, 60–74 лет по классификации ВОЗ, 2012); гендерный состав не отличался, во всех группах преобладали мужчины (*p* > 0,05).

В группах пациентов с ОИМ и НС среди факторов сердечно-сосудистого риска преобладали АГ — 92 ± 5% в группе НС, 94 ± 3% в группе ОИМ; дислипидемия — 76 ± 7% в группе НС, 67 ± 5% в группе ОИМ (*p* > 0,05); СД 2-го типа — 41 ± 8% в группе

¹ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.07.2015 № 404ан «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром инфаркте миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы)».

² Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.07.2015 № 405ан «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при нестабильной стенокардии, остром и повторном инфаркте миокарда (без подъема сегмента ST электрокардиограммы)».

³ Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 20.04.2007 № 288 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным со стабильной стенокардией».

⁴ Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 05.07.2016 № 460н «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при сердечной недостаточности».

НС, $30 \pm 5\%$ в группе ОИМ ($p > 0,05$). Постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) в анамнезе зарегистрирован у $38 \pm 8\%$ пациентов в группе с НС и $31 \pm 5\%$ пациентов в группе ОИМ ($p = 0,03$). В группе ОИМ преобладали пациенты с ИМ с зубцом Q по данным ЭКГ ($57 \pm 5\%$), у $43 \pm 5\%$ пациентов зарегистрирован ИМ без зубца Q по данным ЭКГ. В группе ОИМ тяжесть острой сердечной недостаточности по классификации Killip (1967) распределялась следующим образом: I ФК — $81 \pm 4\%$, IV ФК наблюдался у $10 \pm 3\%$ пациентов, в меньшей степени II ФК — $7 \pm 3\%$ пациентов и III ФК — $2 \pm 2\%$ пациентов [29].

В контрольной группе пациентов факторы риска преобладали в той же последовательности, что и в основной группе (АГ — в $97 \pm 3\%$, дислипидемия — в $68 \pm 8\%$, СД 2-го типа — в $32 \pm 8\%$ случаев); диагноз ПИКС в анамнезе зарегистрирован у $57 \pm 8\%$ пациентов.

Согласно рекомендациям АСС/АНА (2005) проводилась ангиографическая классификация стенозов [31]. Ангиографическая характеристика больных основной и контрольной групп представлена в табл. 2.

По характеру поражения коронарного русла группы не отличались ($p > 0,05$). В период госпитализации не проводилось стентирование пациентов из группы сравнения. В группе НС стентирование проведено 17 пациентам ($46 \pm 8\%$), в группе ОИМ — 62 пациентам ($75 \pm 5\%$), $p = 0,003$.

В последующем был проведен корреляционный анализ с целью выявления значимых корреляционных связей между различными факторами и развитием неблагоприятного прогноза до 12 месяцев, наиболее значимые из них представлены в табл. 3.

С учетом вышеуказанных факторов была построена прогностическая модель логистической регрессии, в анализ вошло 35 пациентов. Параметры данной модели представлены в табл. 4.

Прогностическая точность модели составила 77,1%, прогностическая мощность — 80,0%. Чувствительность модели составила 38%, специфичность — 93%, отрицательная прогностическая ценность 83%, положительная прогностическая ценность 60%. Результаты ROC-анализа показали, что в нашей выборке

Таблица 2

Сравнительная ангиографическая характеристика пациентов

Параметры коронароангиографии	Группа с НС ($n = 37$)	Группа с ОИМ ($n = 83$)	Контрольная группа ($n = 37$)	p
Многососудистое поражение, n ($p \pm \sigma\%$)	9 (24 ± 7)	28 (34 ± 8)	9 (24 ± 7)	0,43
Хроническая окклюзия, n ($p \pm \sigma\%$)	8 (22 ± 7)	19 (23 ± 5)	13 (35 ± 8)	0,30
ЧКВ в стационаре, n ($p \pm \sigma\%$)	17 (46 ± 8)	62 (75 ± 5)	0	0,003
ЧКВ первичное/отсроченное, n ($p \pm \sigma\%$)	15 (88 ± 5)/2 (12 ± 5)	52 (84 ± 4)/10 (16 ± 4)	—	

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа пациентов и процентных долей со стандартным отклонением процентных долей ($p \pm \sigma\%$). НС — нестабильная стенокардия, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ЧКВ — чрескожное вмешательство.

Таблица 3

Корреляционные взаимодействия между независимыми предикторами и развитием неблагоприятного прогноза ОКС в течение 12 мес. от начала ОКС

Факторы	Хи-квадрат независимости Пирсона	Критерий Фишера	ϕ -коэффициент	V Крамера
Общий холестерин	0,004	0,008	0,3	0,3
ЛПНП	0,009	0,009	0,25	0,25
Подъем сегмента ST	0,034	0,045	0,2	0,2
ЧКВ в период госпитализации	0,489	0,646	0,07	0,07
Многососудистое поражение	0,003	0,004	0,278	0,278
Глюкоза	0,272	0,283	0,104	0,104

Таблица 4

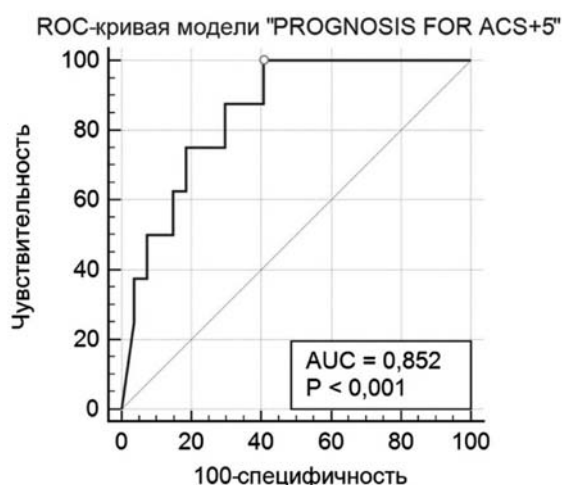
Параметры модели логистической регрессии для прогнозирования исходов в течение 12 мес. от начала ОКС ($n = 35$)

Переменная	Регрессионный коэффициент	Стандарт. ошибка (σ)	p	ОШ	Wald	95% ДИ
hs-cTn I	0,109	0,050	0,031	1,115	4,669	1,010–1,231
NT-proBNP	3,080	2,046	0,132	21,749	2,265	0,394–1200,193
Элевация сегмента ST	–1,521	1,228	0,216	0,219	1,533	0,020–2,428
Многососудистое поражение	–3,727	2,055	0,070	0,024	3,289	0–1,351
Глюкоза	0,549	1,188	0,644	1,732	0,214	0,169–17,790
Константа	–0,619	1,130	0,584	0,538	0,300	

интегральный показатель данной модели выступает в качестве значимого предиктора развития неблагоприятного прогноза у пациентов с ОКС как в госпитальном периоде, так и в течение 12 мес. (AUC-0,852; 95% ДИ 0,721–0,983, $p < 0,0001$).

ROC-кривая модели с предикторными переменными (hs-cTnI количественный, NT-proBNP качественный, элевация сегмента ST, многососудистое поражение, гипергликемия) для прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов с ОКС в течение 12 мес.

На основании данных, указанных в табл. 4, принято решение построить уравнение логистической регрессии, позволяющее прогнозировать риск развития неблагоприятного исхода у пациентов с ОКС в течение 12 мес.,



где:

- (неблагоприятный исход)/(благоприятный исход) — натуральный логарифм отношения вероятности неблагоприятного исхода к благоприятному исходу;
- переменная X1 — концентрация hs-cTnI (нг/мл);
- переменная X2 — уровень NT-proBNP (X2 = 1, если NT-proBNP повышен);
- X2 = 0, если NT-proBNP не повышен с учетом возрастных референсных интервалов (выше 125 пг/мл — у пациентов до 75 лет, выше 450 пг/мл — у пациентов старше 75 лет);
- переменная X3 — элевация сегмента ST по данным ЭКГ — в двух смежных отведениях $\geq 2,5$ мм у мужчин < 40 лет, ≥ 2 мм у мужчин ≥ 40 лет либо $\geq 1,5$ мм у женщин в отведениях V2-V3 и/или ≥ 1 мм в других отведениях при отсутствии гипертрофии ЛЖ или блокады левой ножки пучка Гиса (X4 = 1, если элевация сегмента ST присутствует, X4 = 0, если элевация сегмента ST отсутствует);
- переменная X4 — многососудистое поражение коронарных артерий (более 2) по данным коронароангиографии (X5 = 1, если многососудистое поражение присутствует, X5 = 0, если многососудистое поражение отсутствует);

- переменная X5 — гипергликемия (повышение уровня глюкозы $> 6,1$ ммоль/л (X3 = 1, если гипергликемия присутствует, X2 = 0, если гипергликемия отсутствует). Полученному интегральному показателю присвоено имя «PROGNOSIS FOR ACS+5».

При значении интегрального показателя «PROGNOSIS FOR ACS+5» $\geq 0,5926$ риск развития неблагоприятного прогноза в течение 12 мес. 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 ($n = 60$), госпитализированных с марта по апрель 2019 г. Ретроспективно у 29 пациентов прогноз был неблагоприятный, из них у 26 неблагоприятный прогноз в течение 12 мес. был подтвержден.

На заключительном этапе проведено сравнение параметров полученной модели «PROGNOSIS FOR ACS+5» с известными прогностическими моделями. У пациентов с ОКС при прогнозировании неблагоприятных исходов в течение 12 мес. в нашей выборке незначимыми были интегральные показатели следующих моделей: GRACE (AUC — 0,648; 95% ДИ 0,511–0,786, $p = 0,03$); PEKOPD (AUC — 0,651; 95% ДИ 0,531–0,772, $p = 0,014$); FRISC (AUC — 0,654; 95% ДИ 0,493–0,814, $p = 0,08$); PERSUIT (AUC — 0,666; 95% ДИ 0,562–0,770, $p = 0,002$).

Интегральный показатель модели CADILLAC показал свою значимость при прогнозировании неблагоприятных исходов ОКС в течение 12 мес. (AUC — 0,837; 95% ДИ 0,711–0,963, $p < 0,0001$).

Обсуждение

Проведенное исследование демонстрирует положительные результаты и перспективы использования комплексного мультимаркерного подхода в прогнозировании исходов ОКС для персонального подхода в ведении пациентов высокого риска. Расширение использования комплекса биомаркеров в клинической практике является актуальными в настоящее время. Полученные результаты требуют валидации на других независимых когортах пациентов с ОКС.

Заключение

Обобщая вышеизложенное, можно сделать вывод о необходимости дальнейшего научного поиска в отношении оптимальных временных интервалов наибольшей активности комплекса маркеров, их гендерных и возрастных взаимодействий для оптимальной риск-стратификации пациентов с ОКС. Модель включает 5 независимых предикторов: 1) концентрацию hs-cTnI (нг/мл); 2) уровень NT-proBNP (повышен/не повышен); 3) элевацию сегмента ST по данным ЭКГ; 4) многососудистое поражение коронарных артерий (более 2); 5) гипергликемию (более 6,1 ммоль/л).

В нашей выборке предсказательная ценность модели «PROGNOSIS FOR ACS+5» была выше по сравнению с моделями GRACE, РЕКОРД, FRISC, PERSUIT и CADILLAC. Использование комплекса биомаркеров может быть полезным в развитии стратегии персонального подхода в медицине.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малков П.В., Баранов Э.Ф., Безбородова Т.С. и др. *Российский статистический ежегодник. Крат. стат. сб. Росстат.* М., 2019; 549 с. Doi: <https://gks.ru/storage/mediabank/rus19.pdf>
2. Theo V. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390(10100): 1211–59. Doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2
3. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. и др. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). *Российский кардиологический журнал.* 2017;6(146):7–85.
4. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. и др. Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(3):107–38. Doi: 10.15829/1560-4071-2019-3-107-138.
5. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. и др. Третье универсальное определение инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал.* 2013;2(100), прил. 1:1–16.
6. Thygesen K., Mair J., Giannitsis E. et al. Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur. Heart J.* 2012;(33):2252–7.
7. Rittou D., Jones A., Lecky B., Neithercut D. Elevation of cardiac troponin T, but not cardiac troponin I, in patients with neuromuscular diseases: Implications for the diagnosis of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;(63):2411–20. Doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.027.
8. Goodman S.G., Steg P.G., Eagle K.A. et al. GRACE Investigators. The diagnostic and prognostic impact of the redefinition of acute myocardial infarction: Lessons from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am. Heart J.* 2006;151:654–60. Doi: 10.1016/j.ahj.2005.05.014.
9. Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G. et al. 2014 AHA/ACC Guidelines for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2014;130:344–426. Doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.017.
10. Roffi M., Patrono C., Collet J.-P. et al. Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2015. *Российский кардиологический журнал.* 2016;(3):9–63.
11. Wu A.H.B., Christenson R.H., Greene D.N. et al. Clinical Laboratory Practice Recommendations for the Use of Cardiac Troponin in Acute Coronary Syndrome: Expert Opinion from the Academy of the American Association for Clinical Chemistry and the Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clinical Chemistry.* 2018;64(4):645–55. Doi: 10.1373/clinchem.2017.277186.
12. Kavsak P.A., Neumann J.T., Cullen L., Than M., Shortt C., Greenslade J.H. et al. Clinical chemistry score versus high-sensitivity cardiac troponin I and T tests alone to identify patients at low or high risk for myocardial infarction or death at presentation to the emergency department. *CMAJ.* 2018;190(33):974–84. Doi: 10.1503/cmaj.180144.
13. Morrow D.A., Antman E.M., Charlesworth A. et al. TIMI Risk Score for ST-Elevation Myocardial Infarction: A Convenient, Bedside, Clinical Score for Risk Assessment at Presentation. An Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early II Trial Substudy. *Circulation.* 2000;102(17):2031–7. Doi: 10.1161/01.CIR.102.17.2031.
14. Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O. et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch. Intern. Med.* 2003;163(19):2345–53. Doi: 10.1001/archinte.163.19.2345.
15. Boersma E., Pieper K.S., Steyerberg E.W. et al. Predictors of Outcome in Patients With Acute Coronary Syndromes Without Persistent ST-segment Elevation. Results From an International Trial of 9461 Patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation.* 2000;101(22):2557–67. Doi: 10.1161/01.CIR.101.22.2557.
16. Эрлих А.Д. Шкала для ранней оценки риска смерти и развития инфаркта миокарда в период пребывания в стационаре больных с острыми коронарными синдромами (на основе данных регистра РЕКОРД). *Кардиология.* 2010;50(10):11–6.
17. Gaggin H.K., Januzzi J.L. Natriuretic peptides in heart failure and acute coronary syndrome. *Clin. Lab. Med.* 2014;34(1):43–58. Doi: 10.1016/j.cl.2013.11.007.
18. Хафизов Р.Р., Загидуллин Б.И., Загидуллин Н.Ш. и др. «Новые» биомаркеры при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. *Практическая медицина.* 2014;6(82):48–52.
19. Khan S.Q., Dhillon O., Kelly D. et al. Plasma N-Terminal B-Type Natriuretic Peptide as an Indicator of Long-Term Survival After Acute Myocardial Infarction: Comparison With Plasma Midregional Pro-Atrial Natriuretic Peptide. *JACC.* 2008;51(19):1857–64. Doi: 10.1016/j.jacc.2008.01.041.
20. Dong M.A., Liao J.K., Yan B. et al. A combination of increased Rho kinase activity and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts worse cardiovascular outcome in patients with acute coronary syndrome. *Int. J. Cardiol.* 2013;167(6):2813–9. Doi: 10.1016/j.ijcard.2012.07.007.
21. Lindholm D., James S.K., Bertilsson M. et al. Biomarkers and Coronary Lesions Predict Outcomes after Revascularization in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Clin. Chem.* 2017;63(2):573–84. Doi: 10.1373/clinchem.2016.261271.
22. Shamir R.M., Eikelbpm J.W., Rao-Melacini P. et al. A Risk Assessment Tool Incorporating New Biomarkers for Cardiovascular Events in Acute Coronary Syndromes: The Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes (OASIS) Risk Score Canadian Journal of Cardiology. *Can. J. Card.* 2016;32(11):1332–9. Doi: 10.1016/j.cjca.2016.01.029.
23. Kavsak P.A., Neumann J.T., Cullen L. et al. Clinical chemistry score versus high-sensitivity cardiac troponin I and T tests alone to identify patients at low or high risk for myocardial infarction or death at presentation to the emergency department. *CMAJ.* 2018;190(33):974–84. Doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.180144>.
24. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017. *Российский кардиологический журнал.* 2018;23(5):103–58. Doi: 10.15829/1560-4071-2018-5-103-158.
25. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2014;7(111):7–79.
26. The Center for Outcomes Research (COR). Risk Assessment Models. University of Massachusetts Medical School. [сайт: https://www.outcomes-umassmed.org/risk_models_grace_orig.aspx].
27. Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O. et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch. Intern. Med.* 2003;163(19):2345–53. Doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.163.19.2345>.
28. Fox K.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J. et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ.* 2006;(333):1091. Doi: 10.1136/bmj.38985.646481.55.
29. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018;58(6S):8–158. Doi: 10.18087/cardio.2475.
30. Ланг Т.А., Сесик М. *Как описывать статистику в медицине: руководство для авторов, редакторов и рецензентов.* пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. М.: *Практическая медицина*, 2016; 480 с. ISBN 978-1-930513-69-3.
31. Smith S.C., Feldman T.E., Hirshfeld J.W. et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI

Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47(1):1–121. Doi: 10.1016/j.jacc.2005.12.001

REFERENCES

- Malkov P.V., Baranov E.F., Bezborodova T.S. et al. Russian Statistical Yearbook. *Krat. stat. Sat / Rosstat.* M., 2019; 549. (in Russian). Doi: <https://gks.ru/storage/mediabank/rus19.pdf>.
- Theo V. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390(10100):1211–59. Doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
- Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J.* 2016;37(29):2315–81. Doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
- Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019; 40(3): 237–269. Doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
- Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Writing Group on the Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33(20):–67. Doi: 10.1093/eurheartj/ehs184.
- Thygesen K., Mair J., Giannitsis E. et al. Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur. Heart J.* 2012;(33):2252–7.
- Rittoo D., Jones A., Lecky B., Neithercut D. Elevation of cardiac troponin T, but not cardiac troponin I, in patients with neuromuscular diseases: Implications for the diagnosis of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;(63):2411–20. Doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.027.
- Goodman S.G., Steg P.G., Eagle K.A. et al. GRACE Investigators. The diagnostic and prognostic impact of the redefinition of acute myocardial infarction: Lessons from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am. Heart J.* 2006;151:654–60. Doi: 10.1016/j.ahj.2005.05.014.
- Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G. et al. 2014 AHA/ACC Guidelines for the management of patients with non–ST-elevation acute coronary syndrome: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2014;130:344–426. Doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.017.
- Roffi M., Patrono C., Collet J.P. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2016;37(3):267–315. Doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
- Wu A.H.B., Christenson R.H., Greene D.N. et al. Clinical Laboratory Practice Recommendations for the Use of Cardiac Troponin in Acute Coronary Syndrome: Expert Opinion from the Academy of the American Association for Clinical Chemistry and the Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clinical Chemistry.* 2018;64(4):645–55. Doi: 10.1373/clinchem.2017.277186.
- Kavsak P.A., Neumann J.T., Cullen L. et al. Clinical chemistry score versus high-sensitivity cardiac troponin I and T tests alone to identify patients at low or high risk for myocardial infarction or death at presentation to the emergency department. *CMAJ.* 2018;190(33): 74–84. Doi: 10.1503/cmaj.180144.
- Morrow D.A., Antman E.M., Charlesworth A. et al. TIMI Risk Score for ST-Elevation Myocardial Infarction: A Convenient, Bedside, Clinical Score for Risk Assessment at Presentation. An Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early II Trial Substudy. *Circulation.* 2000;102(17):2031–7. Doi: 10.1161/01.CIR.102.17.2031.
- Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O. et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med.* 2003;163(19):2345–53. Doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.163.19.2345>.
- Boersma E., Pieper K.S., Steyerberg E.W. et al. Predictors of Outcome in Patients With Acute Coronary Syndromes Without Persistent ST-segment Elevation. Results From an International Trial of 9461 Patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation.* 2000;101(22):2557–67. Doi: 10.1161/01.CIR.101.22.2557.
- Erlich A.D. Scale for early assessment of the risk of death and the development of myocardial infarction during a hospital stay in patients with acute coronary syndromes (based on RECORD registration data). *Cardiology.* 2010;50(10):11–6. (in Russian)
- Gaggin H.K., Januzzi J.L. Natriuretic peptides in heart failure and acute coronary syndrome. *Clin. Lab. Med.* 2014;34(1):43–58. Doi: 10.1016/j.cll.2013.11.007.
- Khafizov R.R., Zagidullin B.I., Zagidullin N.Sh. et al. «New» biomarkers for myocardial infarction with ST segment elevation. *Practical medicine.* 2014;6(82):48–52. (in Russian)
- Khan S.Q., Dhillon O., Kelly D. et al. Plasma N-Terminal B-Type Natriuretic Peptide as an Indicator of Long-Term Survival After Acute Myocardial Infarction: Comparison With Plasma Midregional Pro-Atrial Natriuretic Peptide. *JACC.* 2008;51(19):1857–64. Doi: 10.1016/j.jacc.2008.01.041.
- Dong M.A., Liao J.K., Yan B. et al. A combination of increased Rho kinase activity and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts worse cardiovascular outcome in patients with acute coronary syndrome. *Int. J. Cardiol.* 2013;167(6):2813–9. Doi: 10.1016/j.ijcard.2012.07.007.
- Lindholm D., James S.K., Bertilsson M. et al. Biomarkers and Coronary Lesions Predict Outcomes after Revascularization in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Clin. Chem.* 2017;63(2):573–84. Doi: 10.1373/clinchem.2016.261271.
- Shamir R.M., Eikelbpm J.W., Rao-Melacini P. et al. A Risk Assessment Tool Incorporating New Biomarkers for Cardiovascular Events in Acute Coronary Syndromes: The Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes (OASIS) Risk Score Canadian Journal of Cardiology. *Can. J. Card.* 2016;32(11):1332–9. Doi: 10.1016/j.cjca.2016.01.029.
- Kavsak P.A., Neumann J.T., Cullen L. et al. Clinical chemistry score versus high-sensitivity cardiac troponin I and T tests alone to identify patients at low or high risk for myocardial infarction or death at presentation to the emergency department. *CMAJ.* 2018;190(33):974–84. Doi: 10.1503/cmaj.180144.
- Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2017;39(2):119–77. Doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2013;34(38):2949–3003. Doi: 10.1093/eurheartj/ehv296.
- The Center for Outcomes Research (COR): [https://www.outcomes-umassmed.org/risk_models_grace_orig.aspx]. Risk Assessment Models. University of Massachusetts Medical School.
- Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O. et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch. Intern. Med.* 2003;163(19):2345–53. Doi: 10.1001/archinte.163.19.2345.
- Fox K.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J. et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ.* 2006;(333)1091. Doi: 10.1136/bmj.38985.646481.55.
- Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Clinical recommendations OSSN-RKO-RNMOT. Heart failure: chronic heart failure (CHF) and acute heart failure (AHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Cardiology.* 2018;58(6S):8–158. Doi: 10.18087/cardio.2475.
- Lang T. A., Sesik M. *How to describe statistics in medicine: The management for authors, editors and reviewers.* The translation for English by Leonov V.P. Moscow: Practical medicine. 2016.. ISBN 978-1-930513-69-3.
- Smith S.C., Feldman T.E., Hirshfeld J.W. et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline update for percutaneous coronary intervention a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47(1):1–121. Doi: 10.1016/j.jacc.2005.12.001.