

ХАМИТОВА АЙСЫЛУ ФАРИЗОВНА

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У
ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПОМОЩЬЮ СОВРЕМЕННЫХ
БИОМАРКЕРОВ

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2020

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Загидуллин Науфаль Шамилевич

Официальные оппоненты:

Верткин Аркадий Львович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, заведующий кафедрой

Погосова Нана (Гоар) Вачиковна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научной работе и профилактической кардиологии ФГБУ НМИЦ кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

«Тюменский кардиологический научный центр» - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Защита диссертации состоится « 08 » сентября 2020 г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.05 при ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1, и на сайте Первого МГМУ им. Сеченова www.sechenov.ru

Автореферат разослан « ___ » _____ 2020г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования и степень её разработанности.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), несмотря на значительные успехи, достигнутые в диагностике, лечении и профилактике данного заболевания, по-прежнему, остается одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии и здравоохранения в целом [Рекомендации ЕОК, 2017]. Основной причиной госпитализаций при ИБС является развитие острого коронарного синдрома (ОКС). Стратификация риска развития осложнений у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) необходима для определения тактики лечения, установления сроков пребывания пациента в стационаре, разработки индивидуальных программ реабилитации и вторичной профилактики [Марков В. А., 2013].

Стратификация риска при ОКС несовершенна, в связи с этим, ведется поиск новых маркеров, в том числе лабораторных, и уточнение роли известных, имеющих высокую прогностическую ценность в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС), течения заболевания, мониторинга результатов лекарственной терапии у больных в периоды обострения ИБС и после стабилизации состояния [Гайковская Л. Б., 2010]. Для улучшения стратификации риска возможно использование биомаркеров, отражающих различные патофизиологические процессы [Morrow D.A., 2007].

Одним из новых и перспективных прогностических биомаркеров является ST2. Это белок, концентрация которого повышается при ишемии миокарда и напряжении его стенок, а также играет определенную роль в ремоделировании сердца после ишемического повреждения. В качестве биомаркеров биомеханического стресса используется мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP). NT-proBNP связывает и активирует рецепторы, вызывая снижение системного сосудистого сопротивления, центрального венозного давления и натрийуреза. Высокий уровень NT-proBNP помогает предвидеть неблагоприятные события после ОКС. ST2 коррелирует с уровнем NT-proBNP, и появились данные, что они способны предсказывать риск летальных исходов и повторных ОКС или развития сердечной недостаточности [Wollert K.C., 2007]. Пентраксин-3 (Ptx-3) – белок острой фазы воспаления, компонент нейтрофильных ловушек, которые способствуют коронаротромбозу. Он был предложен в качестве нового маркера ИМ [Peri G., 2000] и был ассоциирован с развитием как сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса, так и с повышением смертности после ИМ в отдалённом периоде [M. Tomandlova, 2015; Latini R., 2004].

На сегодняшний день, проведено немало исследований, доказывающих прогностическое значение биомаркеров ST2, NT-proBNP, Ptx-3 в отношении развития сердечной недостаточности у пациентов с ИБС. Однако, их прогностическое значение у пациентов,

перенесших ИМ в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как повторный ИМ, инсульт, госпитализации, смерть от сердечно-сосудистых причин, в отдаленном периоде, требует уточнения. Установление прогностических значений исследуемых биомаркеров, а также взаимосвязи между уровнями и развитием НССС в отдаленном периоде, способствует расширению представлений об остром коронарном синдроме.

Цель исследования.

Улучшение диагностики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом в отдалённом периоде с помощью современных сывороточных биомаркеров.

Задачи исследования:

1. Представить клинико-функциональную характеристику и концентрацию современных сывороточных биомаркеров (ST2, NT-proBNP, Ptx-3) пациентов, госпитализированных с диагнозом ОКС.

2. Через 1 год у пациентов после перенесённого ИМ оценить развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ИМ, госпитализации, инсульт, смерть).

3. Изучить прогностическую значимость биомаркеров ST2, NTproBNP и Ptx-3 в диагностике НССС у пациентов с ИМ через 1 год.

4. У пациентов с ИМ разработать модель прогнозирования наступления НССС событий через 1 год на основе современных биомаркеров.

5. Исследовать прогностическую значимость ST2 в развитии систолической дисфункции левого желудочка у пациентов с ИМ через 1 год.

Научная новизна исследования.

Изучена взаимосвязь между уровнями новых биомаркеров (ST2, NTproBNP, Ptx-3) и развитием НССС, таких как сердечно-сосудистая смерть, повторный ИМ, инсульт и госпитализацией у больных с ИМ через 1 год. У пациентов с ИМ определены прогностические значения Ptx-3, NT-proBNP и sST2 в развитии риска смерти и НССС через 1 год. Разработана многофакторная прогностическая модель с использованием новых биомаркеров для оценки риска развития НССС через 1 год после перенесенного ИМ. В данной модели указаны основные факторы риска с учетом вклада каждого в развитие НССС.

Теоретическая и практическая значимость.

На основании анализа историй болезни, результатов обследования, определения уровня новых биомаркеров у пациентов с ОКС, на базе кардиологического и реанимационного отделений ГБУЗ РБ ГKB №21 г. Уфы за 2016-2018 гг., изучена взаимосвязь уровня новых биомаркеров с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИМ, и определены основные факторы, ассоциированные с их развитием. У пациентов с ИМ

определены значимые уровни Ptx-3 в развитии риска смерти и НССС. На основе полученных данных разработана математическая модель оценки риска развития НССС, с созданием программного обеспечения для оптимизации ведения и лечения пациентов с ИМ, получено авторское свидетельство.

Положения, выносимые на защиту:

1. Биомаркеры ST2, NT-proBNP, Ptx-3 имеют прогностическую значимость в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий через 1 год у пациентов с инфарктом миокарда.
2. Пациенты, имеющие такие факторы как старший возраст, наличие ОКСпST, функциональный класс по Killip III и IV, высокие уровни креатинина, МВ-фракция креатининфосфокиназы, NT-proBNP и Ptx-3 ассоциированы с более высоким риском развития НССС.
3. Создана модель многофакторного прогнозирования НССС (ИМ, инсульта, госпитализации и смерти) и смертельного исхода через 1 год после перенесённого ИМ.
4. Разработаны нормативные значения для Ptx-3 в остром периоде ИМ с точки зрения развития смертельных исходов и НССС.
5. Биомаркер ST2 не имеет значимости в прогнозировании развития систолической дисфункции левого желудочка у пациентов с ИМ.

Степень достоверности результатов.

Основные положения диссертационной работы базируются на материалах первичной документации и полностью им соответствуют (№182-а от 29.03.2019 г.). Результаты, полученные автором, свидетельствуют о решении поставленных задач. Высокая степень достоверности и обоснованности выводов, основных научных положений диссертации определяются достаточно большим объемом материала (180 пациентов). Для сравнительного анализа привлечено достаточное количество данных отечественной и зарубежной литературы (более 150 источников). Выводы объективно и полноценно отражают результаты проведенных исследований.

Апробация результатов исследования.

Основные положения и материалы работы доложены и обсуждены на доклада на Конгрессе Европейского Общества Атеросклероза (EAS, 2019, Маастрихт, Голландия), на конгрессе «Сердечная недостаточность» (Москва 2018), «Российском национальном конгрессе кардиологов» (Москва, 2018), на 84-ой Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины молодых ученых (Уфа, 2019). Апробация диссертации проведена на совместном

заседании проблемной комиссии по кардиологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России 21 мая 2019 г. Диссертация рекомендована к защите.

Личный вклад автора в выполнение исследования.

Автор непосредственно участвовала в разработке самой идеи, организации и проведении всех этапов исследования, при формулировании цели и задач, выборе методов исследования, обработке медицинского и статистического материала, анализе и интерпретации полученных данных, а также в подготовке публикаций по диссертационной теме. Автором лично проведен осмотр пациентов с ИМ, осуществлен забор биологического материала, заполнение медицинских карт. Автор лично формировал регистр больных с ИМ и осуществлял их мониторинг в течение всего исследования. Автором изучена и проработана отечественная и зарубежная литература по теме диссертации, проведен математический анализ данных, сформулированы результаты и выводы. Результаты исследования опубликованы в рецензируемых журналах и доложены на научных конференциях.

Внедрение.

Созданы практические рекомендации по использованию новых биомаркеров ST2, NTproBNP и Ptx-3 в диагностике и прогнозировании развития НССС у пациентов с ИМ. Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре пропедевтики внутренних болезней БГМУ, внедрены в практическую работу кардиологического отделения ГБУЗ РБ ГКБ №21 г. Уфы. В рамках НТИ Умник в 2020 году будет разработана компьютерная программа, с получением свидетельства о государственной регистрации программы ЭВМ, на основе созданной математической модели.

Соответствие паспорту научной специальности.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.05 – кардиология.

Публикации.

По теме диссертации опубликованы 10 печатных работ, в т.ч. 3 статьи, в журналах, включенных в перечень Высшей Аттестационной Комиссии.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 140 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 170 источников, в том числе 39 отечественных и 131 зарубежных авторов. Текст содержит клинические примеры, иллюстрирован 31 таблицами и 35 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование проводилось на базе отделений кардиологии и интенсивной терапии ГБУЗ РБ ГКБ №21 г. Уфы в период с 2016-2019 гг. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации, и было одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России и ГБУЗ РБ ГКБ №21 г. Уфы. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

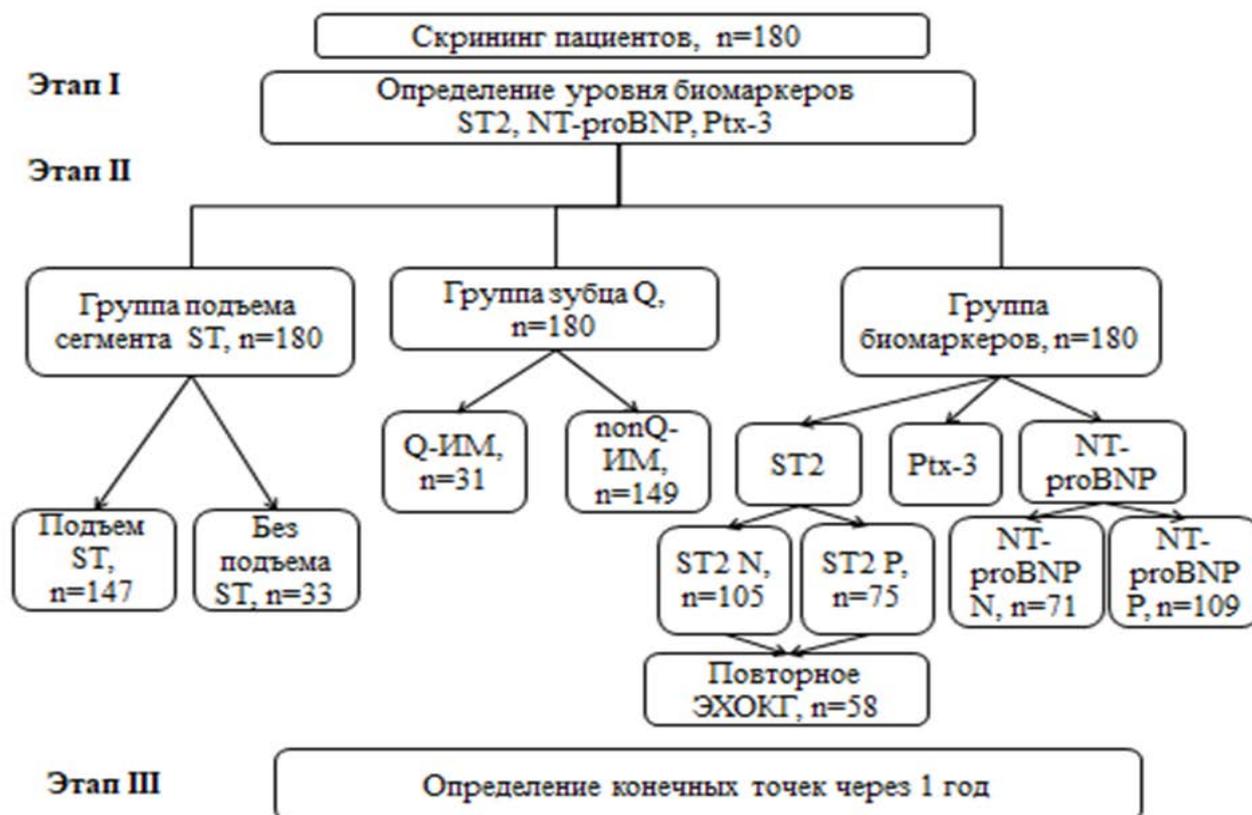


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

Объектом исследования являлись пациенты с диагнозом “ОКС”, у которых в последующем был верифицирован ИМ I типа, с подъемом и без подъема сегмента ST, на основании динамики маркеров некроза миокарда или по данным коронароангиографии (КАГ), таким образом, в исследование включено 180 пациентов. Средний возраст пациентов составил $61,4 \pm 1,7$ лет, из них мужчин - 136, женщин – 44.

Критерии включения в исследование:

1. Возраст старше 18 лет.

2. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

3. Диагноз ОКС с подтвержденным ИМ.

Критерии невключения в исследование:

1. Более 24 часов с момента развития ОКС.
2. Врожденные и приобретенные пороки сердца.
3. Нарушения проводимости сердца: синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада II и III степеней.

4. Хроническая сердечная недостаточность III и IV ФК по NYHA.

5. Хроническая болезнь почек 2а и более степеней тяжести.

6. Тромбоэмболия легочной артерии и злокачественные новообразования в анамнезе.

7. Хроническая обструктивная болезнь легких и другие заболевания органов дыхания средней тяжести и более.

8. Острые инфекционные заболевания и обострение хронических заболеваний на момент включения в исследование.

9. Беременность, ранний послеродовой период, период лактации.

Диагноз ИМ устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями ЕОК от 2017 г.

Период наблюдения составил $384,3 \pm 21,2$ дней. В течение всего периода госпитального и постгоспитального наблюдения регистрировались конечные точки: повторный ИМ, госпитализации, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин, также композитная точка или НССС как сумма данных событий. Наблюдение за пациентами после выписки из стационара проводилось посредством отслеживания через программу ПроМед, а также при визитах пациентов в стационар и по результатам выписок из стационаров, и учёта свидетельств о смерти.

Методы исследования

Общеклинические исследования включали сбор жалоб и анамнеза, выявление факторов риска (курение, ожирение, наследственность), наличия в анамнезе гипертонической болезни, ИМ, сахарного диабета (СД), хронической сердечной недостаточности. *Лабораторные методы исследования* включали общеклиническое и биохимическое исследование крови, в том числе определение липидного профиля. У всех пациентов, на момент поступления в стационар, был осуществлен забор крови. Плазма была получена центрифугированием в течение 15 минут при 1000 оборотах не позднее, чем через 30 минут от момента сбора крови, сыворотка была заморожена и хранилась при температуре -70°C . Концентрации ST2 измерялись с помощью

высококчувствительного ИФА для человеческой плазмы, теста Presage ST2, производства Critical Diagnostics (США). Концентрацию NTproBNP определяли с помощью набора реагентов «NTproBNP – ИФА – Бест» (Россия), а Ptx-3 – Hycult biotech (США). Остальные лабораторные параметры были получены в соответствии со стандартным обследованием. КАГ была проведена в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ ГКБ№21 по стандартной методике на ангиографических установках Siemens Artis Zee Ceiling, Siemens Artis Zee Biplane и Philips Allura по показаниям.

Статистические методы

Инструментальными средствами статистического анализа служили пакет обработки Statistica 10.0 и среда статистического моделирования с открытым кодом R Studio. Для оценки формы распределения признаков использовали тест Шапиро-Уилка. При сравнении выборок с нормальным или приближенно нормальным распределением (гауссово) данные были представлены как среднее и стандартное отклонения ($M \pm SD$) с использованием парного критерия Стьюдента. При распределении признака отличного от нормального применяли непараметрические методы анализа, где данные были представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Для сопоставления двух групп по количественным данным использовали U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения зависимых выборок применяли критерий Вилкоксона. Для сравнения качественных данных использовался критерий хи-квадрат (χ^2). Для уточнения оценки различий в функциях выживаемости при группировке по признаку норма/патология значений биомаркеров использовали критерий Кокса-Мантеля. Для оценки качества полученного классификатора наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий использовали анализ матрицы сопряженности и ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика пациентов

Исследование проводилось в отделениях кардиологии и интенсивной терапии ГБУЗ РБ ГКБ № 21 г. Уфы в период с 2016 по 2019 гг. Исследование проводилось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России и ГБУЗ ГКБ № 21 г. Уфы (от 9.12.2016 г.).

Всего в исследование было включено 180 пациентов, госпитализированных с диагнозом ИМ. Через 1 год у них были оценены конечные точки. Среди исследуемых пациентов преобладали мужчины ($n=136$), в сравнении с женщинами ($n=44$), средний возраст пациентов составил $61,4 \pm 1,7$ лет (таблица 1).

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов

<i>Параметры</i>	<i>Значение</i>
ИМ в анамнезе, n (%)	42 (23,3)
ОНМК в анамнезе, n (%)	6 (3,3)
Курение, n (%)	28 (16,0)
Сахарный диабет, n (%)	31 (17,0)
АГ, n (%)	167 (92,0)
Гиперхолестеринемия, n (%)	73 (40,5)
ФВ ЛЖ по Симпсону, (%)	53,35±0,62
ТЛТ терапия, (%)	18 (10)
Догоспитальная ТЛТ и ЧКВ, (%)	30 (16,6)
Пораженные артерии по КАГ:	
Передняя межжелудочковая артерия	51 (38,6%)
Огибающая артерия	12 (9,1%)
Правая коронарная артерия	48 (36,4%)
Левая коронарная артерия	1 (0,8%)
Краевая ветвь	2 (1,5%)
Многососудистое	18 (13,6%)
ХС, ммоль/л	5,37±0,34
ЛПНП, ммоль/л	3,37±0,2
ЛПВП, ммоль/л	1,28±0,06
ТГ, ммоль/л	1,7±0,01
Креатинин, ммоль/л	100,59±19,6
АСТ, ммоль/л	97,5±20,9
КФК МВ, ммоль/л	104,3±4,7
Тропонин I, нг/мл	1477,0±4,7
NT-proBNP, пг/мл	1273,17±25,4
ST2, нг/мл	56,9±2,5
Ptx-3, нг/мл	167,7±6,5

При поступлении у пациентов определяли риск смерти по шкале GRACE. При этом пациенты распределились следующим образом, среди больных с ОКСпST (без разделения по полу), к высокой степени риска отнесли 51%, умеренной – 36,7%, низкий – 12,9%. Пациенты с

ОКСбпST распределились следующим образом: группа высокого риска составила 12,1%, умеренного риска – 48,5%, низкого 39%.

На всем протяжении наблюдения в стационаре проводилась стандартная терапия в соответствии с рекомендациями ЕОК, ВНОК по лечению и ведению пациентов с ОКС.

При проведении сравнения группы с ОКСпST и ОКСбST между собой ИМ в анамнезе встречался чаще в группе с ОКСбST ($p=0,024$)(таблица 2). ХС, ЛПНП и ЛПВП не были факторами риска ни для одной из групп ($p>0,05$). В группе с ОКСпST ST2 и NT-proBNP были достоверно выше ($p<0,001$), в отличие от Ptx-3 ($p=0,068$). При проведении корреляционного анализа между ST2 и NT-proBNP ($r=0,45$, $p=0,023$) и между ST2 и Ptx-3 в группе с ОКСпST была выявлена умеренная корреляционная связь ($p=0,056$). Поскольку подъем сегмента ST характерен для более раннего периода развития ИМ, предполагается, что уровни данных биомаркеров связаны с процессами воспаления и развития эндотелиальной дисфункции.

Таблица 2 - Характеристика пациентов в группе от наличия подъема сегмента ST

Параметр	ОКСбST	ОКСпST	p
n	33	147	
Возраст, лет	63(56;70)	62(54;67)	0,0107*
Пол, м/ж	18/15	112/29	0,1150
ИМ в анамнезе, %	8(24,2)	34 (23,1)	0,024*
ФВ ЛЖ по Симпсону, %	58(53;61)	53(49;58)	0,1457
ХС, ммоль/л, среднее	5,2(4,2;5,6)	5,2(4,6; 6,3)	0,7771
ЛПНП, ммоль/л	3,27(2,7;3,6)	3,2(2,68;4)	0,9420
ЛПВП, ммоль/л	1,2 (1,1;1,3)	1,2(1;1,5)	0,5381
Глюкоза, ммоль/л	6(5,2;8,1)	6,4(5; 8,125)	0,0191
СД, n (%)	8 (24,24)	23 (15,65)	0,484
Креатинин, ммоль/л	92 (78,5;102)	90 (76;107,75)	0,109
Тропонин, нг/мл	41 (12,75;632,5)	851,35(53,02;2418,75)	0,0744
АСТ, Ед/л	34(25;72)	65(39,5;135,5)	0,2110
АЛТ, Ед/л	23(16;36)	41(26,5;62)	0,0592
ST2, нг/мл	28,9(25,5;48,8)	44,1(24,8;56,9)	<0,001***
Ptx-3, нг/мл	123(111;145)	133(110,5;168,5)	0,0675
NTproBNP, пг/мл	294(39,4;1703)	624(56,4;2220)	<0,001***

Прим.: * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$.

Число пациентов с Q-ИМ составило 149 человек (82,1%), с non-Q ИМ – 31 человек (17,2 %). Высокий уровень ХС и ЛПНП были факторами риска для Q-ИМ ($p=0,0275$ и $p=0,042$ соответственно), но не с non-Q-ИМ. Также концентрация стандартных маркеров повреждения (тропонин Т, КФК МВ, АСТ и АЛТ) была значительно больше в группе с Q-ИМ ($p<0,05$). В тоже время биомаркеры ST2 и Ptx-3 не различались между группами, в отличие от NT-proBNP ($p=0,013$), который был больше в группе с Q-ИМ. В группе с non-Q ИМ выявлена сильная корреляционная взаимосвязь между ST2 и NT-proBNP ($r=0,75$, $p=0,034$), средней силы – между NT-proBNP и Ptx-3 ($r=0,52$, $p=0,023$), также средней силы и обратная между NT-proBNP и ФВ ЛЖ ($r=0,56$, $p=0,034$), умеренная - между ST2 и Ptx-3 ($r=0,45$, $p=0,066$) и сывороточным уровнем глюкозы и NT-proBNP ($r=0,48$, $p=0,013$). Как известно, Q-ИМ характеризуется большим объемом повреждения миокарда, и повышение NT-proBNP в группе с Q-ИМ вероятно связано как с ишемическим повреждением кардиомиоцитов, так и с началом процессов ремоделирования в миокарде [Nilsson L., 2013].

В группе нормального уровня ST2 число пациентов с ИМпST составило 83, а ИМбпST – 22. Частота ИМ и инсультов не различалась между группами ($p>0,05$), также, как и «стандартные» биомаркеры (АСТ, АЛТ, КФК МВ), холестерин и его фракции ($p>0,05$), но различия определялись в «новых» биомаркерах - ST2 ($p<0,001$) и Ptx-3 ($p<0,001$). В группе с повышенным уровнем ST2 между ST2 и NT-proBNP выявлена прямая корреляционная связь средней силы ($r=0,51$, $p<0,001$) и обратная - между NT-proBNP и ФВ ЛЖ ($r=-0,51$, $p<0,001$). В группе с нормальными значениями ST2 определена корреляция умеренной силы между NT-proBNP и сывороточной глюкозой ($r=0,5$, $p<0,001$). Умеренное увеличение концентрации ST2 носит, вероятно, защитный характер, что ярче проявляется у больных с благоприятным течением заболевания [Груздева О.В., 2015; Jenkins W.S., 2017]. В то же время, при ИМ происходит активация гуморального и клеточного звеньев иммунного ответа, являющегося необходимым условием для рубцевания зоны некроза и способствующего увеличению уровня ST2 [Sabatine M. S., 2008; Soejima H., 2003]. Увеличение концентрации стимулирующего фактора, по-видимому, обусловлено выраженной декомпенсацией гемодинамики и активацией провоспалительного статуса в условиях ишемии/реперфузии [Kohli P., 2012]. По той же причине, значение Ptx-3 оказалось значимым в этой подгруппе. Повышенный уровень биомаркеров ST2 и NT-proBNP в данной группе лишь подтверждает тот факт, что ST2 является маркером не только гемодинамического стресса, но может отражать воспаление, фиброз, так и процессы неблагоприятного ремоделирования миокарда [Jenkins W.S., 2017].

В группе с патологическим уровнем NT-proBNP пациенты были значительно старше, чем в группе с нормальным показателем ($55,94\pm 2,16$ против $64,98\pm 2,24$ лет, $p<0,001$). ХС, ЛПНП и ЛПВП были сравнимы между группами ($p>0,05$). Глюкоза была выше в группе с

высокой NT-proBNP ($p=0,015$), что соответствует разнице в частоте встречаемости частоте СД между группами (9,84% против 22,01%, $p=0,172$). Если среди «стандартных» биомаркеров только АСТ был больше в группе высокого NT-proBNP, то все 3 «новых» биомаркера достоверно отличались между собой ($p<0,05$). В группе с высоким NT-proBNP определена умеренная корреляционная взаимосвязь между ST2 и NT-proBNP ($r=0,45$, $p=0,018$). Такая корреляция в группе NT-proBNP скорее всего, говорит о том, что он является более специфичным и чувствительным биомаркером, уровень которого изменяется совместно с новыми и традиционными биомаркерами. В литературе отмечается низкая специфичность ST2 – в исследовании CLARITY-TIMI 28 сравнивали NT-proBNP и уровень ST2: ST2 лишь умеренно коррелировал с NT-proBNP ($r=0,14$). При совместном анализе ST2 с NT-proBNP статистическая достоверность повысилась с 0,82 (95 % ДИ 0,77-0,87) до 0,86 (95 % ДИ 0,81-0,90, $p = 0,017$) [Sabatine M. S., 2008].

Отдаленные результаты наблюдения больных с перенесенным инфарктом миокарда

За время наблюдения ($384,3\pm 21,2$ дней) летальный исход от сердечно-сосудистых причин был зарегистрирован у 22 пациентов, повторный ИМ – у 32, ОНМК – у 5, госпитализаций в связи с ухудшением течения ИБС – 52 и НССС соответственно 111. Анализ отдаленных результатов также проводился в группах сравнения: в группе ОКSpST и ОКCbST частота изученных конечных точек была достоверно выше в группе с ИМсST: смертей (10,5 % против 1,6 %, $p<0,001$), повторного ИМ (15 % против 2,7 %, $p<0,001$), госпитализаций (24,4 % против 4,4 %, $p<0,001$) и ОНМК (1,6 % против 1,1 % $p=0,009$). Аналогичная ситуация в группе с Q-ИМ достоверно выше (все $p<0,001$). Поскольку подъем сегмента ST характерен для более раннего периода развития ИМ, предполагается, что уровни данных маркеров связаны с процессами воспаления и развития эндотелиальной дисфункции, что способствует как развитию внутрикоронарного тромбоза, так и его дестабилизации. Это, в свою очередь, приводит к развитию ИМ, причем чаще всего, трансмурального, который характеризуется на ЭКГ появлением зубца Q [Рекомендации ЕОК, 2017]. Соответственно, нами были получены сходные результаты по исходам с группой с Q ИМ: достоверное повышение частоты смерти, повторного ИМ и госпитализаций (все $p<0,01$). Q-ИМ миокарда характеризуется большим объемом и площадью повреждения миокарда, что уменьшает сократительную способность миокарда ЛЖ (ФВ ЛЖ меньше при Q-ИМ, $p=0,041$), увеличивает скорость развития сердечной недостаточности, риска развития фибрилляции желудочков [Рекомендации ЕОК, 2017]. В настоящем исследовании было показано увеличение повторных ИМ, госпитализаций и смертей через 1 год в данной группе (все $p<0,001$).

Отмечена тенденция к повышению НССС в группе с патологическим ST2 ($p=0,005$) (таблица 3). Известно, что трансмембранная форма ST2 защищает миокард от перегрузки, в то время как растворимая форма ST2 препятствует этому защитному механизму, связывая интерлейкин-33, и блокирует его кардиопротекторное действие [Villacorta H., 2016].

Таблица 3 - Исходы в группе с нормальным / патологическим ST2

	Все	ST2 в норме	ST2 выше нормы	p
n	180	105	75	
Умершие, n	22	6 (3,3%)	16 (8,9%)	0,052
ИМ, n	32	15 (8,3%)	17 (9,4%)	0,98
ОНМК, n	5	1 (0,5%)	4 (2,2 %)	0,226
Госпитализации, n	52	23 (12,7%)	29 (16,1%)	0,0387

В работе Bayes-Genis A. et al. (2015) ST2 продемонстрировал корреляцию с риском неблагоприятных событий у пациентов при различных концентрациях биомаркеров в сыворотке крови. В нашем исследовании высокий уровень ST2 показал слабый уровень корреляции с исследуемыми конечными точками ($p>0,05$).

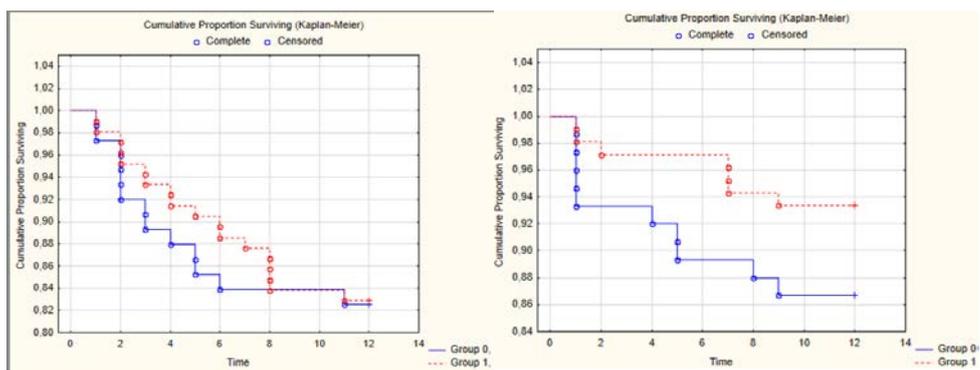
В группе с повышенным уровнем NT-proBNP частота встречаемости конечных сердечно-сосудистых точек в этой группе была выше, чем в группе, где NT-proBNP был в норме, однако достоверно частота конечных точек различалась только по показателю смертности (11,1 % против 1,1 %, $p=0,002$) (таблица 4). NT-proBNP из всех конечных точек показал прогностическое значение только для смертности ($p=0,002$), а для остальных конечных точек была характерна тенденция к их повышению ($p>0,05$). Отмечена низкая специфичность ST2 в отношении конечных точек после ИМ [Sabatine M. S., 2008].

Таблица 4 - Исходы в группах с нормальным / патологическим NTproBNP

	Все	NTproBNP>	NTproBNP в норме	p
n		109	71	
Умершие, n	22	20 (11,1%)	2 (1,1%)	0,002*
ИМ, n	32	22 (12,2%)	10 (5,5 %)	0,296
ОНМК, n	5	3 (1,6%)	2 (1,1 %)	0,972
Госпитализации, n	52	30 (16,6%)	22 (12,2 %)	0,956

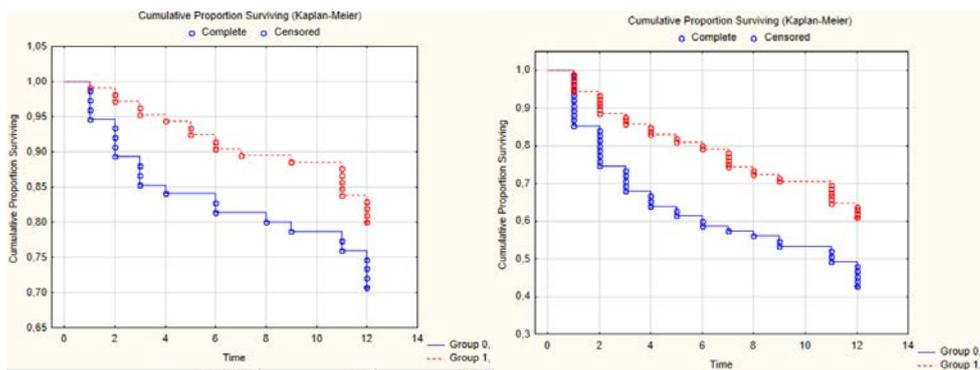
Прим.: * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$.

Для определения прогностической значимости новых биомаркеров в развитии НССС у пациентов с ИМ в отдаленном периоде, были построены кривые выживаемости. На рисунке 2 представлены кривые выживаемости Каплана-Майера, у больных с ИМ в зависимости от нормального / патологического значения биомаркера ST2. Для всех конечных точек (ИМ, смерть, госпитализация, НССС) отмечались различия в кривых выживаемости в зависимости от данного биомаркера (все $p < 0,05$).



а) для события ИМ;

б) для события смерть;



в) для события госпитализация;

г) для НССС.

Рисунок 2 - Кривые выживаемости Каплана-Майера больных для наступления различных событий в период до года при нормальном и патологическом значении биомаркера ST2.

Для событий смерть, ИМ и НССС в период до 12 месяцев наблюдения отмечались различия в кривых выживаемости у пациентов с нормальными и патологическими значениями биомаркера NT-proBNP ($p < 0,05$).

С целью сравнения выживаемости в группах с патологическими и нормальными значениями биомаркеров ST2 и NT-proBNP проводился тест Кокса-Мантеля (таблица 5). Анализ результатов теста Кокса-Мантеля показывает, что для маркера ST2 имеются существенные статистически значимые при $p < 0,05$ различия в выживаемости, повторной госпитализации, в наступлении ОИМ и наступлении НССС в течение 12 месяцев для пациентов с нормальным и патологическим значением соответствующего биомаркера.

Такие же статистически значимые различия имеются и для биомаркера NT-proBNP, за исключением события госпитализация.

Таблица 5 - Результаты теста Кокса-Мантеля сравнения выживаемости в группах с патологическими и нормальными значениями биомаркеров

Событие	Биомаркер ST2	Биомаркер NT-proBNP
ИМ	$t=-2,133^*, p=0,039$	$t=2,362^*, p=0,037$
Смерть	$t=-2,297^{**}, p=0,002$	$t=2,589^{**}, p=0,009$
Госпитализации	$t=-2,562^{**}, p=0,001$	$t=-0,448, p=0,654$
НССС	$t=-2,681^{**}, p=0,007$	$t=2,081^*, p=0,044$

При проведении анализа кривых выживаемости Каплана-Майера ST2 продемонстрировал прогностическую значимость в развитии всех НССС у пациентов с ИМ через 1 год: повторный ИМ ($p=0,039$), смерти ($p=0,002$), госпитализации ($p=0,001$) и НССС ($p=0,007$). ST2 является информативным маркером оценки риска развития осложнений ИМ [Shimpo M., 2004; Ciccone M.M, 2013]. Повышенные концентрации NT-proBNP, являются предиктором развития повторного ИМ ($p=0,037$), смерти от сердечно-сосудистых причин ($p=0,009$), и НССС ($p=0,044$), что подтверждалось в исследованиях OPUS-TIMI 16, GUSTO-IV.

Математическая модель наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с инфарктом миокарда в отдаленном периоде.

Для расчета риска наступления НССС в отдаленном периоде использовался метод бинарной регрессии. На ее основе были разработаны математические модели для каждого неблагоприятного исхода и рассчитана их точность (таблица 6).

Таблица 6 – Показатели качества моделей, полученных для прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Модель	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %	AUC
ИМ	62,5	43,24	46,67	0,691
Инсульт	0	79,07	75,56	<0,5
Риск смерти	85,71	62,16	65,91	0,574
НССС	71,43	35,48	46,67	0,615

В результате были получены следующие формулы для вычисления вероятностей наступления НССС:

1. Для наступления сердечно-сосудистой смерти:

$$P(\text{Смерть}_i) = \frac{1}{1 + e^{-(1,519x_9 + 1,71x_{11} + 0,02x_{13} + 0,001x_{14} + 0,001x_{16} + 0,004x_{18} + 0,859)}}$$

2. Для наступления всех НССС:

$$P(\text{НССС}_i) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \cdot \int_0^{0,027x_2+0,76x_4+1,25x_5+0,008x_{13}+0,003x_{15}+0,001x_{16}+0,003x_{18}-2,437} e^{-\frac{z^2}{2}}$$

Во всех формулах в качестве предикторов наступления НССС рассматривались: x_1 – пол пациента; x_2 – возраст; x_3 – индекс массы тела; x_4 – ОКСПСТ; x_5 – ФК СН по Killip; x_6 – наличие ОНМК в анамнезе; x_7 – отсутствие ИМ в анамнезе; x_8 – частота сердечных сокращений (ЧСС); x_9 – артериальной гипертензии; x_{10} – наличие желудочковой тахикардии (ЖТ); x_{11} – наличие СД; x_{12} – уровень холестерина в сыворотке крови; x_{13} – уровень креатинина; x_{14} – уровень тропонина в сыворотке крови; x_{15} – уровень КФК МВ; x_{16} – уровень биомаркера NTproBNP; x_{17} – биомаркера ST2; x_{18} – Ptx-3; x_{19} – ФВ ЛЖ. Для формирования шкалы оценки риска наступления НССС полученные по формулам вероятности риска соотносились со шкалой качественных оценок: вероятность меньше 0,3 – «низкий риск»; вероятность в пределах 0,3-0,5 – «средний риск», вероятность 0,5-0,7 – «высокий риск», вероятность более 0,7 – «очень высокий риск».

Анализ наступления смерти и НССС у пациентов с перенесенным ИМ в зависимости концентрации новых биомаркеров.

При проведении ROC-анализа, концентрация Ptx-3 при ИМ более 43,9 нг / мл была предиктором смертельного исхода с чувствительностью 70,0% и специфичностью 52,9%, ($p=0,001$) (рисунок 3); ST2 – более 27,2 нг/мл (96,4%, 42,1%, $p<0,0022$); NTproBNP – более 1500 пг/мл (71,4%, 74,3%, $p < 0,001$).

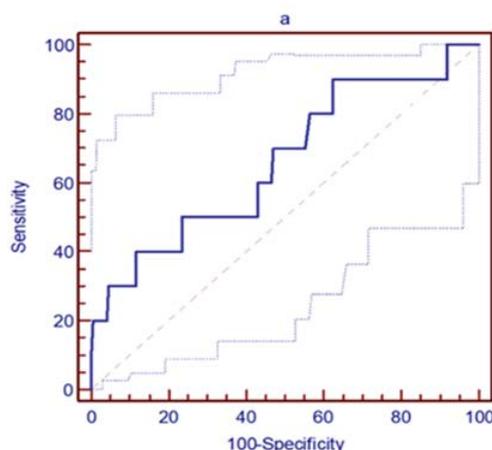


Рисунок 3 - ROC-анализ для определения точки отсечения по Ptx-3 по выживаемости через 1 год после ИМ (> 43,9 нг/мл, чувствительность 70,0 %, специфичность 52,9 %, имели AUC 0,66 с 95% ДИ: 0,586-0,729; $p=0,001$).

В соответствии с данными зарубежных исследований пороговый уровень ST2 составляет 35 нг/мл, выше которого резко повышается риск смертности в течение одного года [Sabatine M.S., 2008]. Однако в нашей работе уровень ST2 отличается, видимо значение имеет не только уровень ST2, но и наличие других факторов. Концентрация Ptx-3 при ИМ $>122 \pm 0,046$ нг/мл (65,0%, 51,4%, $p=0,40$) с меньшей точностью была предиктором развития НССС, для NT-proBNP более 463 пг/мл (59,1%, 62,9%, $p=0,0013$) и для ST2 - более 47,2 нг/мл (50,0%, 72,9%, $p=0,016$) (рисунок 4).

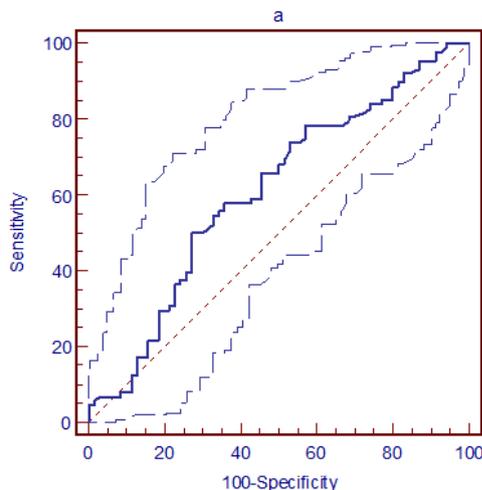


Рисунок 4 - ROC анализ по ST2 для наступления НССС у пациентов с ИМ в отдаленном периоде (точка отсечения $>47,2$ нг/мл, чувствительность 50,0%, специфичность - 72,9%, AUC $0,608 \pm 0,045$, $p < 0,0156$).

Прогнозирование изменения сократительной способности миокарда левого желудочка после инфаркта миокарда в отдаленном периоде

Для определения прогностической значимости ST2 в развитии сократительной дисфункции миокарда ЛЖ в группе с нормальным и патологическим уровнем ST2 было отобрано 58 пациентов. Группа с нормальным уровнем ST2 включала в себя 30 пациентов, средний возраст которых составил $61,6 \pm 2,98$, с преобладанием мужчин в 3 раза (22\8), в группе с патологическим уровнем ST2 средний возраст составил $62,1 \pm 4,07$, число мужчин преобладало в 2 раза (18/10).

Сравнивались результаты ЭхоКГ при поступлении и через 12 месяцев, где снижение ФВ ЛЖ в обеих группах было вторичной конечной точкой. ЭхоКГ проведенное через 1 год, в группе с низким ST2 показало достоверные различия в сторону увеличения по следующим показателям: КДО (с $119 \pm 35,29$ до $131,3 \pm 41,02$), КДР (с $49,6 \pm 1,83$ до $51,6 \pm 2,23$), УО (с $64,4 \pm 10,41$ до $70,7 \pm 13,34$) и ТЗЛЖ (с $9,7 \pm 1,87$ до $10,3 \pm 1,36$), где $p < 0,05$ между группами (таблица 7).

Таблица 7 - Динамика ЭхоКГ у пациентов с низким уровнем ST2

Параметры	При поступлении $m \pm \sigma$	Через 12 месяцев $m \pm \sigma$	Результаты теста	
			Вилкоксона	
N	30		Z-статистика; p-уровень	
КДО, мл	119,2±35,29	131,3±41,02	Z=2,57**	p=0,01
КСО, мл	56,7±23,35	60,2±32,61	Z=1,475	p=0,14
КДР	49,6±1,83	51,6±2,23	Z=2,57**	p=0,01
КСР	35,5±1,98	36,8±2,49	Z=1,371	p=0,17
УО, мл	64,4±10,41	70,7±13,34	Z=2,773**	p=0,005
СДЛА	31,3±12,81	29,6±9,84	Z=0,893	p=0,372
ТЗЛЖ	9,7±1,87	10,3±1,36	Z=2,224*	p=0,026
ТМЖП	11,5±2,21	11,3±2,29	Z=0,392	p=0,695
ФВ по Симп, %	54,7±7,09	54,8±8,28	Z=0,091	p=0,927

Прим.: - p <0,1; * - p <0,05; ** - p <0,01; *** - p <0,001.

В группе с высоким уровнем ST2 достоверные различия выявлены в показателях КДР, УО, СДЛА, ТЗЛЖ (все p <0,05). Результаты поведения ЭхоКГ у пациентов с повышенным уровнем ST2 представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Динамика ЭхоКГ у пациентов с высоким уровнем ST2

Параметры	При поступлении $m \pm \sigma$	Через 12 месяцев $m \pm \sigma$	Результаты теста	
			Вилкоксона	
N	28		Z-статистика; p-уровень	
КДО, мл	114,8±29,18	126,4±46,89	Z=1,857	p=0,063
КСО, мл	54,0±15,94	58,0±33,71	Z=0,343	p=0,732
КДР	49,3±2,1	51,8±2,79	Z=2,434*	p=0,013
КСР	35,8±1,73	36,3±2,8	Z=0,016	p=0,987
УО, мл	60,8±16,26	67,6±14,42	Z=2,03*	p=0,042
СДЛА	31,7±9,63	25,9±4,84	Z=3,557***	p=0,0003
ТЗЛЖ	9,3±1,14	10,2±1,27	Z=2,971**	p=0,003
ТМЖП	11,6±1,80	11,4±2,01	Z=0,075	p=0,941
ФВ, %	52,7±5,84	55,4±7,82	Z=1,946.	p=0,052

Прим.: - p <0,1; * - p <0,05; ** - p <0,01; *** - p <0,001.

В обеих группах не выявлено развитие систолической дисфункции ЛЖ. Изменение этих показателей служит подтверждением, развития адаптивного постинфарктного ремоделирования в миокарде ЛЖ [Перуцкий Д.Н, 2003]. Возможно, это объясняется гибернирующим миокардом, так как определение биомаркеров и проведение ЭхоКГ в стационаре проводилось на момент поступления и на 4 сутки после ИМ соответственно.

По данным ЭхоКГ проведенной в стационаре, пациенты обеих групп имели сохранную ФВ. Именно быстрое и своевременное восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии положительно влияет на процессы ремоделирования после ИМ [ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization, 2014]. В нашем исследовании, у пациентов с инфарктом миокарда не наблюдалось развития систолической дисфункции ЛЖ.

Таким образом, у пациентов с ИМ с подъёмом сегмента ST и с Q-инфарктом миокарда, наряду с традиционными биомаркерами, определялось значительное повышение ST2, NT-proBNP и Ptx-3. Данные биомаркеры увеличивают прогностическую значимость оценки риска неблагоприятных событий в особенности NT-proBNP и Ptx-3. На их основе созданы математические предикторные модели развития риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смерти в отдалённом периоде. Определены концентрации Ptx-3, ST2 и NTproBNP, которые являются предикторами смертельного исхода и НССС через 1 год после инфаркта миокарда. Биомаркер ST2 не продемонстрировал значимости в прогнозировании изменения систолической функции ЛЖ. Дальнейшее изучение биомаркеров будет способствовать использованию мультимаркерных шкал в практической деятельности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и с Q-инфарктом миокарда, наряду с традиционными биомаркерами, определялось повышение ST2, NT-proBNP и Ptx-3 ($p < 0,05$).

2. Основными факторами риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий через 1 год после инфаркта миокарда явились пожилой возраст, наличие подъема сегмента ST, функциональный класс по Killip $> II$, уровень креатинина > 180 ммоль/л, МВ КФК > 148 ммоль/л, NT-proBNP > 1037 пг/мл и Ptx-3 > 263 ммоль/л.

3. Биомаркеры ST2, NT-proBNP и Ptx-3 при инфаркте миокарда увеличивают прогностическую значимость оценки риска неблагоприятных событий. Повышение NT-proBNP увеличивает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в 1,3 раз (95% ДИ: 1,01-4,25%) и Ptx-3 – в 1,8 раз (95% ДИ: 2,4-13,9%).

4. Созданы математические предикторные модели развития риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (чувствительность 71,43%, специфичность 35,48%, AUC 0,615) и сердечно-сосудистой смерти (85,71%, 62,16%, AUC 0,574) через 1 год после инфаркта миокарда на основе факторов риска.

5. Концентрация Ptx-3 > 43,9 нг / мл (чувствительность 70,0% и специфичность 52,9%, $p < 0,001$), ST2 > 27,2 нг/мл (96,4%, 42,1%, $p = 0,0022$) и NTproBNP > 1500 пг/мл (71,4%, 74,3%, $p < 0,001$) являются предиктором смертельного исхода через 1 год после инфаркта миокарда. NT-proBNP > 463 пг/мл (59,1%, 62,9%, $p = 0,0013$) является предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

6. Биомаркер ST2 не продемонстрировал значимости в прогнозировании изменения систолической функции левого желудочка.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Уровень биомаркеров ST2, NT-proBNP, Ptx-3 необходимо определять в сыворотке крови больным с ОКС при поступлении в лечебное учреждение для определения прогноза заболевания через 1 год.

2. У пациентов с инфарктом миокарда возможно использование математической модели расчета риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий через 1 год.

3. Повышение концентрации Ptx-3 > 43,9 нг/мл, ST2 – > 27,2 нг/мл и NTproBNP > 1500 пг/мл при инфаркте миокарда свидетельствуют о высоком риске смерти у пациентов через 1 год; повышение концентрации NT-proBNP > 463 пг/мл, ST2 > 47,2 нг/мл является предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются во внедрении разработанной программы ЭВМ по оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в клиническую практику, в том числе в программу ПроМед, для упрощения работы практикующих врачей.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Хамитова А.Ф.** Значение сывороточных биомаркеров в прогнозировании развития сердечной недостаточности и смертности / А.Ф. Хамитова, С.С.Дождев, Н.Ш. Загидуллин [и др.] // **Артериальная гипертензия.** – 2018. – Т.24 (1). – С.101-107.

2. **Хамитова А.Ф.** Современные кардиоспецифические биомаркеры при разных вариантах инфаркта миокарда / А.Ф. Хамитова, С.С.Дождев, Н.Ш. Загидуллин [и др.] // **Дневник казанской медицинской школы.** – 2018. – Т.22 (№4). – С.40-53.
3. **Хамитова А.Ф.** Новые биомаркеры в диагностике неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и прогрессировании сердечной недостаточности после инфаркта миокарда / Загидуллин Н.Ш., Хамитова А.Ф., Лакман И.А., [и др.] // **Материалы Российского национального конгресса кардиологов, Москва, С.897 (26-28 сентября, 2018, Москва).**
4. **Хамитова А.Ф.** Возможности использования Pentraxin-3 в прогнозировании сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с инфарктом миокарда / А.Ф. Хамитова, И.А. Лакман, Н.Ш. Загидуллин [и др.] // **Материалы конгресса "Сердечная недостаточность' 2018. Москва - <https://congress.ossn.ru/events/thesis/vozmozhnosti-ispolzovaniya-pentraxin-3-v-prognozirovanii-serdechno-sosudistykh-oslozhneniy-u-patsien>. (14-15 декабря, 2018, Москва).**
5. **Хамитова А.Ф.** Прогностическое значение ST2 в диагностике прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с инфарктом миокарда / А.Ф. Хамитова, И.А. Лакман, Н.Ш. Загидуллин [и др.] // **Материалы конгресса "Сердечная недостаточность' 2018. Москва - <https://congress.ossn.ru/events/thesis/prognosticheskoe-znachenie-st2-v-diagnostike-progressirovaniya-serdechnoy-nedostatochnosti-u-patsien>. (14-15 декабря, 2018, Москва).**
6. **Хамитова А.Ф.** Использование современных биомаркеров в диагностике сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом / А.Ф. Хамитова, И.А. Лакман, Н.Ш. Загидуллин [и др.] // **Материалы конгресса "Сердечная недостаточность' 2018. Москва - <https://congress.ossn.ru/events/thesis/ispolzovanie-sovremennykh-biomarkerov-v-diagnostike-serdechno-sosudistykh-sobytiy-u-patsientov-s-ost>. (14-15 декабря, 2018, Москва).**
7. **Хамитова А.Ф.** Анализ сердечно-сосудистых событий в зависимости от биомаркерного профиля у пациентов с инфарктом миокарда / А.Ф. Хамитова, И.А. Лакман, Н.Ш. Загидуллин [и др.] // **Российский кардиологический журнал.** – 2019. – Т.24, №3. – С.24-30.
8. **Хамитова А.Ф.** Возможности ST2 в прогнозировании развития осложнений у пациентов с ОКС через 1 год / А.Ф. Хамитова, С.С. Дождев, И.А. Лакман, А.И. Агадуллина // **Вестник Башкирского государственного медицинского университета.**– 2019. – приложение №1. - С.178-183 (23-24 апреля, 2019, Уфа).
9. N. Zagidullin, A. **Khamitova**, I. Lackman, V. Ionin. New Biomarkers Of Cardiovascular Endpoints And Heart Failure Progression Analysis After Myocardial Infarction. EAS19-0501, Published online: August 05, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.509> Volume 287, Page e168.(26-29 мая, 2019, Маастрихт).

10. **A. Khamitova.** Combining Novel Biomarkers for Risk Stratification of Two-Year Cardiovascular Mortality in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction / N. Zagidullin, A. Khamitova, I. Lackman [et al.] // J. Clin. Med. – 2020. – Т. 9(2). – P. 550. - <https://doi.org/10.3390/jcm9020550>.

Список сокращений и условных обозначений

АГ – артериальная гипертензия
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АЛТ – аланинаминотрансфераза
ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов
ДИ — доверительный интервал
ЕОК – Европейское общество кардиологов
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ОКС — острый коронарный синдром
ИМ — инфаркт миокарда
ИФА - иммуноферментный анализ
КДО – конечно-диастолический объем
КСО – конечно-систолический объем
КДР – конечно-диастолический размер
КСР – конечно-систолический размер
КАГ — коронарная ангиография
КФК – МВ – креатининфосфокиназа МВ-фракция
НССС – неблагоприятные сердечно-сосудистые события
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
СД – сахарный диабет
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
ТГ - триглицериды
ТЗЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
ТЛТ – тромболитическая терапия
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

УО – ударный объем

ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ХС - холестерин

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЭВМ - электронно-вычислительная машина

ЭКГ – электрокардиография

ЭХОКГ – эхокардиография

AUC (area under curve) - значения площади под ROC-кривой

NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide, N-концевой пропептид натрийуретического гормона (В-типа)

НУНА – New York Heart Association, Нью-Йоркская ассоциация сердца

Ptx-3 – пентраксин -3

ST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (for growth Stimulation expressed gene 2)