

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

РЕЗНИЧЕНКО МАРИЯ ФЕДОРОВНА

**Клинико-экономическое обоснование внедрения в медицинскую
практику методов лабораторной диагностики с доказанной
эффективностью**

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Островский Олег Владимирович

Волгоград - 2022

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений	4
Введение	6
ГЛАВА 1. Современные подходы к количественной оценке вклада лабораторного этапа диагностики в стоимость болезни (Обзор литературы).....	17
1.1. Применение методов математического моделирования в медицинской практике.....	17
1.2. Роль доказательной медицины при оценке клинической и экономической эффективности инноваций	17
1.3. Характеристика и диагностическое значение маркеров кардионекроза	20
1.4. Современные аспекты диагностики инфаркта миокарда	24
1.5. Целесообразность проведения скрининга рака предстательной железы	26
1.6. Характеристика и диагностическое значение маркеров и методов исследования рака предстательной железы	27
ГЛАВА 2. Материалы и методы	31
2.1. Дизайн исследования и характеристика групп.....	31
2.2. Поиск исследований	32
2.3. Метод анкетирования	33
2.4. Методы математического моделирования и статистическая обработка	33
ГЛАВА 3. Результаты исследования	40
3.1. Анализ диагностической чувствительности и специфичности экспресс- тестов Тропонин I и сБСЖК	40
3.2. Эпидемиологическая модель острого инфаркта миокарда	42
3.3. Построение математической модели для оценки эффективности диагностического этапа ОИМ.....	47
3.4. Прогноз клинической эффективности диагностических стратегий ОИМ	52
3.5. Оценка информированности врачей о современных требованиях к диагностике инфаркта миокарда	57
3.6. Анализ обеспеченности регионов кардиомаркерами	61

3.7. Анализ «затраты-эффективность» внедрения тропонинового теста в диагностику острого инфаркта миокарда.....	65
3.8. Эпидемиологическая модель рака предстательной железы.....	71
3.9. Прогноз клинической эффективности различных диагностических стратегий при планировании скрининговых программ РПЖ, построение математической модели.....	74
3.10. Анализ «затраты-эффективность» диагностических стратегий скрининга рака предстательной железы.....	83
3.11. «Алгоритм 2-4-3».....	85
Заключение	90
Выводы	94
Практические рекомендации.....	95
Список литературы	96

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИОР	-	Истинно-отрицательный результат
ИПР	-	Истинно-положительный результат
КДЛ	-	Клинико-диагностическая лаборатория
КК	-	Креатинфосфокиназа
КК-МВ	-	Креатинфосфокиназа МВ фракция
КЭА	-	Клинико-экономический анализ
ЛОР	-	Ложноотрицательный результат
ЛПР	-	Ложноположительный результат
НСт	-	Нестабильная стенокардия
ОИМ	-	Острый инфаркт миокарда
ОКС	-	Острый коронарный синдром
ПРИ	-	Пальцевое ректальное исследование
ПСА	-	Простатический специфический антиген
РПЖ	-	Рак предстательной железы
сБСЖК	-	Белок, связывающий жирные кислоты
ТРУЗИ	-	Трансректальное ультразвуковое исследование
ЛДГ	-	Лактатдегидрогеназа
АсАТ	-	Аспаратаминотрансфераза
ПЦОР	-	Прогностическая ценность отрицательного результата
ПЦПР	-	Прогностическая ценность положительного результата
АСРМ	-	American College of Preventive Medicine (Американский колледж профилактической медицины)
ESC	-	European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов)
ESMO	-	European Society for Medical Oncology (Европейское общество медицинской онкологии)
hs-cTn	-	Высокочувствительный тропонин
NCCN	-	National Comprehensive Cancer Center (Национальный

комплексный онкологический центр)

- NSTEMI - Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST на электрокардиограмме
- PHI - Prostate Health Index (индекс здоровья простаты)
- STEMI - Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме
- cTn - Кардиальный тропонин

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Совершенствование средств и методов клинической лабораторной диагностики привело к росту рынка биомаркеров, предлагаемых к внедрению в клиническую практику [82, 100, 166]. Тем не менее, многие из них, не смотря на заявленную коммерческими производителями эффективность, остаются за границами широкого медицинского применения. Это связано в первую очередь с тем, что вклад диагностического звена в исход заболевания далеко не очевиден. Однако с внедрением каждого нового высокоэффективного маркера он становится все более дорогостоящим. При этом результаты диагностической эффективности после клинических исследований, проведенных в рамках коммерческих компаний производителей лабораторных тестов, могут сильно отличаться от результатов, полученных в рутинной лабораторной практике. Учитывая с одной стороны коммерциализацию современной медицины, а с другой непрерывный поток диагностических инноваций, на современном этапе представляется важным разработать методический подход, позволяющий с помощью математической модели оценить важность лабораторного этапа и экономическую целесообразность, как для постановки диагноза, так и для лечения больного в целом.

Развитие технологий, конкуренция среди производителей лабораторных тестов способствуют появлению различных модификаций и усовершенствований уже существующих тестов. Сравнительный анализ тропониновых тестов 4-х различных производителей [142], проведенный в многоцентровом исследовании, позволил объективно оценить диагностический этап и разработать наиболее оптимальные стратегии для различных уровней медицинской помощи. Однако это влечет за собой развитие новой проблемы, связанной с качеством инновационных тестов. В итоге специалист клинической лабораторной диагностики сталкивается со сложным выбором. С одной стороны аналитическая чувствительность или специфичность теста, с другой - простота интерпретации результатов и стандартизации диагностических наборов. Отсутствие критериев оценки

эффективности лабораторного этапа диагностики, таких как общепринятые для клинического исследования критерии (смертность, продолжительность жизни, инвалидизация), тормозит процесс решения данной проблемы.

Среди множества достаточно успешных инновационных технологий в клинической лабораторной диагностике, несомненно, особого внимания заслуживают тропониновый тест и тест на простатический специфический антиген. Внедрение в практику определения тропонинов значительно повысило эффективность диагностики инфаркта миокарда. Известно, что тропониновые тесты первой генерации имели достаточно низкую аналитическую чувствительностью, но относительно высокую диагностическую специфичность [87]. В настоящее время в клиническую лабораторную диагностику внедряется высокочувствительный тропонин (hs-cTn), пятой генерации, с лучшими аналитическими характеристиками. Однако, несмотря на прогресс в аналитических характеристиках тропонинового теста, существует проблема, связанная с интерпретацией результатов теста, что ставит под сомнение его полезность как диагностического теста для подтверждения/опровержения инфаркта миокарда и тормозит процесс внедрения hs-cTn в широкую лабораторную практику. Таким образом, появляется диссонанс между действующими рекомендациями по определению инфаркта миокарда [162] и возможностями реализации их в клинических диагностических лабораториях (КДЛ).

Бесспорно, еще одной из актуальных проблем во всем мире на сегодняшний день является рост числа онкологических заболеваний. Научный интерес изучения проблем ранней диагностики рака предстательной железы, связан с достаточно высокой распространенностью данного заболевания среди мужского населения, 14,9 % всех злокачественных новообразований [15]. По данным мировой статистики за 2018 г. смертность пациентов от РПЖ занимает 8 место [43]. В течение последних 10 лет произошло увеличение онкозаболеваемости мужского населения России практически в 1,5 раза. Для выявления бессимптомных форм на территории России существует государственная

программа скрининга работающих граждан. Однако до сих пор нет оптимального алгоритма для оценки эффективности этих программ.

В связи с этим мы предлагаем использовать методы математического моделирования, которые позволят расширить диапазон диагностической информации для специалистов лабораторной и клинической служб. Адекватные характеру данных о заболевании математические методы позволяют прогнозировать результаты диагностического этапа.

Различные способы моделирования заболеваний для оценки клинических и экономических результатов, связанных с новыми медицинскими вмешательствами становятся в последние десятилетия наиболее актуальными. Например, для хронических и прогрессирующих заболеваний, моделирование необходимо для предсказания долгосрочных клинических результатов [156, 178]. Однако в клинической лабораторной диагностике создание математических моделей практически не встречается. Это наблюдается не только вследствие трудностей экстраполяции обычных критериев для клинического исследования на лабораторные, но и отсутствием однозначного описания взаимосвязи между параметрами лабораторного теста и клиническими состояниями или исходами. Поскольку результат лабораторного теста зависит от различных случайных процессов, которые маскируют реальную значимость диагностического этапа, актуальным представляется использование моделирование с методом Монте-Карло.

С другой стороны, решение проблемы клинической эффективности единичного лабораторного теста или диагностической панели всегда связано с оценкой финансовых рисков. Отсутствие информации об экономической выгоде от внедрения новых лабораторных тестов в диагностику тормозит как производителей, так и потребителей от которых напрямую зависит поток инвестиций. В связи с этим актуальным представляется разработка модели для оценки не только клинической эффективности, но экономической целесообразности лабораторных тестов.

Степень разработанности темы исследования

Прогресс в области развития медицинских средств и технологий повлиял на повышение общей стоимости болезни, которая в клинико-экономическом анализе учитывает все затраты на диагностику и лечение пациента, включая лабораторные исследования. Международная федерация клинической химии и лабораторной медицины (IFCC) 1 раз в 6 месяцев обновляет информацию о клинических и аналитических характеристиках существующих наборов для количественного определения cTn и hs-cTn.

Анализ публикационной активности, последних нескольких десятилетий, показывает, что во многих работах встречаются различные варианты моделирования заболеваний для оценки клинических и экономических результатов [156, 178]. Существующие на сегодняшний день математические модели для оценки эффективности скрининговых процедур при выявлении рака простаты сложно реализуемы в практическом здравоохранении. В первую очередь это связано с мультифакторностью моделей, что предполагает дополнительные трудовые и финансовые затраты. Во-вторых, практически все модели направлены на усложнение диагностической панели, что для масштабных исследований нецелесообразно. Все модели включают оценку только клинической эффективности диагностических процедур и не учитывают экономические затраты [63,76, 88, 137]. В России для решения вопроса об оценке экономической целесообразности любых медицинских вмешательств используется клинико-экономический анализ (КЭА). Но существующие типы КЭА, обозначенные в ГОСТ Р 57525-2017 [12], весьма противоречивы и критерии для проведения сравнения медицинских технологий однозначно не определены. Подобный анализ неоднократно применялся в области терапии и фармакоэкономики, при сравнении результатов лечения самых различных заболеваний [2, 5, 8, 23]. Наряду с этим, важным для определения конкурентоспособности лабораторного теста имеет место оценка его вклада в стоимость болезни. В связи с отсутствием единого алгоритма анализа клинической и экономической эффективности лабораторных тестов была поставлена цель данного исследования.

Цель исследования: На основании анализа чувствительности и специфичности лабораторного теста, а также данных об исходах болезни, разработать математические модели, позволяющие количественно оценить эффективность лабораторного этапа диагностики заболевания.

Задачи исследования:

- 1) На основании анализа литературных данных продемонстрировать возможность создания математической модели объединяющей параметры чувствительности и специфичности лабораторных тестов и исходы заболевания.
- 2) Разработать и апробировать прогностическую модель острого инфаркта миокарда и рассчитать влияние результатов определения hs-cTn, cTn, КК-МВ на исходы заболевания.
- 3) Рассчитать неэффективные затраты на стратегии диагностики острого инфаркта миокарда с применением лабораторных тестов на определение hs-cTn, cTn, КК-МВ.
- 4) Провести анализ информированности о специфичности и чувствительности тестов на кардиомаркеры у врачей клинической лабораторной диагностики и кардиологов.
- 5) Разработать и апробировать прогностическую модель скрининга рака предстательной железы с учетом параметров чувствительности и специфичности лабораторных тестов на определение ПСА, РНІ и данных инструментального обследования ТРУЗИ для трех возрастных групп (55 лет, 65 лет, 75 лет).
- 6) На основании данных прогностической модели рассчитать эффективные затраты на диагностические стратегии с использованием единичного лабораторного теста ПСА или РНІ и их сочетания с инструментальным обследованием ТРУЗИ.
- 7) Разработать рациональный алгоритм, описывающий этапы создания прогностических моделей пригодных для осуществления клинико-

экономического анализа лабораторного этапа диагностики на основании данных о специфичности и чувствительности лабораторных тестов, данных о распространенности и исходах заболевания.

Научная новизна исследования

Научной новизной обладает разработанный математический инструмент, который позволяет оценить стоимость болезни и целесообразность внедрения любого нового лабораторного теста в медицинскую практику. Предложенный математический инструмент включает в себя две прогностические модели: модель острого инфаркта миокарда и модель скрининга рака предстательной железы. Новизной в данной диссертационной работе обладает представленный подход создания математических моделей по типу «белый ящик», которые связывают важнейшие клиничко-лабораторные параметры: чувствительность и специфичность лабораторного теста, распространенность заболевания в популяции и исходы болезни.

Впервые предложены два новых алгоритма расчета затрат на диагностический этап. Первый подход представлен для расчета неэффективных затрат на стратегии диагностики острого инфаркта миокарда с использованием трех лабораторных тестов: hs-сТn, сТn, КК-МВ, с помощью которого показано, что использование КК-МВ в диагностической стратегии в четыре раза экономически менее эффективно по сравнению использованием более дорогостоящего высокочувствительного тропонина. Второй подход описывает расчет эффективных затрат при планировании скрининговой программы рака предстательной железы, с помощью которого установлено, что экономическая выгода определяется разницей стоимости диагностики и лечения пациентов на ранней и поздней стадии болезни.

Теоретическая и практическая значимость:

Представленные подходы по созданию прогностических моделей болезни расширяют теоретические основы для исследований в области лабораторной медицины. Возможность экстраполяции представленного математического

инструмента на лабораторный этап диагностики других патологий имеет высокую теоретическую значимость. В работе продемонстрировано, что наиболее информативным показателем при оценке клинической и экономической эффективности диагностических стратегий является расчет отношения шансов корректных/некорректных диагностических заключений, что позволит повысить эффективность оказания медицинской помощи населению. Создан калькулятор в виде флэш-приложения (swf) и находится по следующему адресу: (<http://edu.volgmed.ru/mod/resource/view.php?id=1017>), с помощью которого можно прогнозировать экономическую эффективность использования лабораторного теста в зависимости от его специфичности и чувствительности. Практическую значимость имеет предложенный подход к созданию прогностических моделей, который позволяет оценить вклад лабораторного этапа диагностики в структуру оказания медицинской помощи. Разработанный «Алгоритм 2-4-3» для выполнения клинико-экономического анализа лабораторного этапа диагностики позволяет учесть эффективные и неэффективные затраты, что чрезвычайно важно при внедрении любого нового лабораторного теста в медицинскую практику. Внедрение данного алгоритма в практическую медицину позволит осуществлять прогнозирование клинических результатов и их экономических последствий. Внедрение данного алгоритма в учебную практику основных образовательных программ клинических специальностей и программы повышения квалификации специалистов лабораторной и клинической служб, позволит повысить конкурентоспособность специалистов указанных отраслей.

В результате диссертационной работы разработано две прогностические модели для острого инфаркта миокарда и рака предстательной железы, что позволит оптимизировать затраты на лабораторное звено ЛПУ. Установлено, что использование более дорогостоящего высокочувствительного тропонинового теста в четыре раза экономически более эффективно по сравнению с определением КК-МВ, у группы пациентов имеющих клиническую картину ОКС, но не имеющих подъема ST на ЭКГ при верификации диагноза ОИМ, что позволяет рекомендовать внедрение hs-cTn в широкую кардиологическую

практику. Практическое значение имеют полученные результаты клинико-экономического анализа для стратегий скрининга рака предстательной железы, согласно которым, наибольшую эффективность имеет стратегия независимого выполнения ПСА и ТРУЗИ всем пациентам старше 55 лет, включенным в скрининг, что позволит оптимизировать скрининговую программу по выявлению данного заболевания.

Методология и методы исследования

Научная работа проводилась с соблюдением всех правил научных исследований и основывалась на принципах биоэтики. Теоретическая и методологическая основа работы состояла в поиске и анализе баз данных и доступных исследований по диагностике и эпидемиологии таких заболеваний как ОИМ и РПЖ. Для реализации цели и задач научной работы и обоснования основных положений, выносимых на защиту, были использованы контент анализ, лабораторные методы исследования, методы математического моделирования, статистическая обработка данных и обобщение полученных результатов.

Научные положения, выносимые на защиту

1) На основании данных о диагностической чувствительности, специфичности биомаркера, стоимости лабораторного теста, распространенности патологии в популяции и исходов заболевания могут быть построены прогностические математические модели, которые позволяют выделить роль лабораторного звена и рассчитать эффективные и неэффективные затраты на диагностику болезней.

2) Высокочувствительный тропониновый тест при достижении соотношения чувствительность/специфичность 98,8/93,8 соответственно позволяет снизить количество смертей от ОИМ через год на 0,9%, и на основании предложенной модели позволяет экономить 120 тыс. руб. на каждую тысячу пациентов с ОКС.

3) Диагностическая стратегия, включающая независимое определение ПСА и ТРУЗИ при скрининге РПЖ в ~ 25 раз увеличивает вероятность принятия корректного диагностического решения, и на основании предложенной модели в 1,3 раза экономически более эффективна по сравнению с использованием единичного ПСА теста.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность диссертационного исследования основана на полном соответствии с запланированным дизайном, достаточным количеством данных включенных в исследование. Применяемые методы статистического анализа полностью соответствуют поставленным задачам. Полученные результаты исследования отвечают современным взглядам на изучаемую проблему и согласуются с отечественными и зарубежными публикациями по данной тематике. Результаты диссертационного исследования были представлены на интерактивной дистанционной конференции (Москва - Санкт-Петербург - Волгоград - Самара - Ставрополь, 2012 г.) «Стандартизация в практике клинко-диагностических лабораторий: опыт и проблемы», 72-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (г. Волгоград, 2014 г.), всероссийской научно-практической конференции «Лабораторная диагностика - клинической медицине: традиции и новации» (г. Санкт-Петербург, 2018 г.), XXIV всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Лабораторная служба в современных реалиях» (г. Москва, 2019 г.), всероссийской научно-практической конференции «Лабораторная диагностика - клинической медицине: традиции и новации», (г. Санкт-Петербург, 2019 г.), IV всероссийской научно-практической конференции «Менеджмент в здравоохранении: вызовы и риски XXI века» (г. Волгоград, 2019 г.), III научно - практической конференции «Клиническая лабораторная диагностика: новые возможности» (г. Волгоград, 2020 г.), XXV всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Лабораторная служба в современных реалиях» (г. Москва, 2020 г.), VIII

Российском конгрессе лабораторной медицины (РКЛМ) в рамках Российского диагностического саммита (г. Москва, 2022 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанный алгоритм для оценки клинической и экономической эффективности лабораторных тестов, внедрен в лекционный курс для студентов, клинических ординаторов и врачей, обучающихся на курсах профессиональной переподготовки на кафедре биологической химии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения. Полученные результаты диссертационного исследования внедрены в организационно-управленческую службу ГУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника № 2» Волгограда.

Личный вклад автора в получение результатов

Автору принадлежит ведущая роль на всех этапах исследования. Диссертантом лично сформулированы цели и задачи исследования, получены и проанализированы результаты. Самостоятельно автором было выполнено определение кардиомаркеров в венозной крови, с помощью экспресс-тестов на базе ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25» г. Волгограда. Автором лично были разработаны две анкеты-опросника для врачей-терапевтов, кардиологов и специалистов лабораторной службы. Диссертантом самостоятельно выполнен расчет стоимости лабораторных тестов hs-cTn, cTn, КК-МВ, ПСА и РНЛ.

Автор лично участвовал в разработке прогностических моделей острого инфаркта миокарда и рака предстательной железы. Самостоятельно диссертантом выполнена оценка клинической и экономической эффективности диагностических стратегий ОИМ и скрининга РПЖ. Совместно с научным руководителем профессором О.В. Островским и научным консультантом доцентом В.Е. Веровским принимал активное участие в разработке «Алгоритма 2-4-3».

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из которых 4 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертационных исследований по специальности «клиническая лабораторная диагностика».

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 3 глав, включающих обзор литературы, описание материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 40 источников отечественной и 145 зарубежной литературы. Диссертационная работа изложена на 114 страницах машинописного текста, содержит 34 рисунка и 14 таблиц.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКЕ ВКЛАДА ЛАБОРАТОРНОГО ЭТАПА ДИАГНОСТИКИ В СТОИМОСТЬ БОЛЕЗНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Применение методов математического моделирования в медицинской практике

В процессе изучения новых подходов к диагностике, врач сталкивается с проблемой обработки большого объема информации. Наиболее сложным является процесс прогнозирования осложнений, который зачастую имеет весьма субъективную точку зрения. В данном случае, рационально внедрять методы математического моделирования визуализации ожидаемых результатов. Большое значение имеет разработка алгоритмов моделирования, поскольку от этого этапа напрямую зависит адекватность предлагаемой модели реальному процессу. В литературе встречается достаточное количество работ, связанных с применением математических методов для прогнозирования заболевания. Спектр данных методов весьма обширный. В ранних работах в основном встречается классический статистический анализ, в более поздних - применение искусственных нейронных сетей [4, 18, 73, 165].

В настоящее время для многих заболеваний уже предложены различные модели, но существует проблема выбора адекватной для условий конкретного ЛПУ или региона. В первую очередь это связано с резким несоответствием реальных данных определенных клинических исследований с обозначенными «конечными точками» в моделях. Поэтому моделирование результата для каждой заявленной точки не представляется возможным. Во-вторых, отсутствие определенных критериев, множественность характеристик и параметров усложняют создание и восприятие модели [156, 184].

1.2. Роль доказательной медицины при оценке клинической и экономической эффективности инноваций

Достижения в области медицинских технологий, породили новые

проблемы, связанные с доказательством применения предлагаемых инноваций в практической деятельности. Поэтому для решения подобных вопросов, были разработаны принципы доказательной медицины (evidence-based medicine), которые могут быть применены к любым областям медицины. Главный постулат доказательной медицины состоит в том, что каждое клиническое решение или выполнение определенной технологической операции при производстве результатов лабораторных анализов должно базироваться на строго доказанных научных фактах [6, 13, 24, 33, 35]. Родоначальником систематизации результатов всех клинических исследований стал английский эпидемиолог Арчи Кокран. В 1992 г. было создано Кокрановское Сотрудничество - международное сообщество исследователей, целью которых является собирать и обобщать результаты всех когда-либо проведенных рандомизированных (т.е. тех, где испытуемых отбирали методом случайной выборки), контролируемых клинических испытаний лечебных вмешательств. Сейчас оно включает 15 международных центров, координирующих работу ученых разных стран. В 1999 г. был открыт российский филиал ассоциации [159].

Существуют различные уровни доказательности [13, 24], описание которых представлено в таблице 1. В последние десятилетия в клинических рекомендациях часто встречается рейтинг доказательности того или иного метода лечения. Несмотря на то, что уровень доказательств и класс рекомендаций формируются для каждого варианта лечения на основе утвержденной классификации, многие специалисты игнорируют данную систему, считая, что она препятствует развитию клинического мышления врача. В развитых странах, внедрение в широкую практику подобных руководств, способствовало модернизации лечебно-диагностических стратегий, что привело к повышению уровня оказания медицинской помощи больным.

Появление альтернативных подходов к диагностике и лечению наиболее распространенных заболеваний создает проблему выбора более эффективного. Зачастую высокая клиническая эффективность сопровождается неприемлемо высокими финансовыми затратами. Поэтому в современном мире, в условиях

финансового кризиса, возрос интерес к решению вопроса создания алгоритма для проведения оценки экономической эффективности стоимости болезни [10, 56, 126].

Таблица 1. Уровни доказательности

Уровень доказательности		Значение
А	Доказательства убедительны	есть веские доказательства в пользу применения данного метода
В	Доказательства относительно убедительны	есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение.
С	Достаточных доказательств нет	имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств.
Д	Достаточно отрицательных доказательств	имеется достаточно доказательств, чтобы рекомендовать отказаться от применения данного метода в определенной ситуации.
Е	Веские отрицательные доказательства	имеются достаточно убедительные доказательства того, чтобы исключить данный метод из рекомендаций.

Анализ исследований за последние 20 лет о развитии области клинико-экономической оценки в лабораторной диагностике. Установлено, что начиная с 2008 г. подобный анализ активно проводится, но в основном в области терапии или фармакологии [1, 2, 3, 5, 30, 39]. В клинической лабораторной диагностике публикаций очень мало [7, 21]. Это может быть связано с отсутствием единого подхода для сочетанной оценки клинической и экономической эффективности медицинских технологий. В настоящее время ГОСТ Р 57525-2017 [12] описывает 5 типов клинико-экономических исследований, но критерии для проведения сравнения однозначно не определены. Согласно определению А.И. Вялкова [9], клинико-экономический анализ «представляет собой проведение сравнительного анализа двух или более медицинских технологий (диагностики, профилактики, лечения и реабилитации) на основе комплексного взаимосвязанного учета

результата медицинских вмешательств и затрат на их выполнение». Во время данного анализа необходимо учитывать как прямые, так и косвенные затраты [8, 12, 56].

Если рассматривать разные типы проведения клинической и экономической оценки, то понятие «эффективность» можно сгруппировать по 2 разнонаправленным координатам: медицинской и экономической. Значимость каждой из координат различна, как для конкретных заболеваний, так и для разных социальных условий. Как известно, в рамках VEN-анализа медицинские технологии делят на V- жизненно-важные (vital), E - необходимые (essential,) и N (non-essential, неважные) [36]. В случае лабораторных технологий подобное деление невозможно применить, поскольку «первичный» эффект оценивается в 4 категориях - долях «истинно-положительных», «истинно-отрицательных», «ложноположительных» и «ложноотрицательных» результатов.

В связи с этим существует необходимость в разработке алгоритма, который позволит максимально связать результаты лабораторной информации, клинические исходы и возможные финансовые последствия.

1.3. Характеристика и диагностическое значение маркеров кардионекроза

Во многих регионах России до сих пор, существуют устаревшие панели лабораторных тестов для диагностики ОИМ, поэтому зачастую он остается незамеченным или слишком поздно диагностированным. Одной из причин данной проблемы является то, что современные стандарты постановки диагноза не всегда принимаются руководством ЛПУ [162, 164]. Появление высокоинформативных лабораторных тестов, таких как тропонины Т и I, позволяет сократить время подтверждения/опровержения диагноза ОИМ. Данные маркеры в норме не определяются или их концентрация не превышает самых минимальных значений, устанавливаемых отдельно для каждой клинической лаборатории. Повышение уровня концентрации тропонинов I и T в крови отмечается при повреждении кардиомиоцитов в первые 2-3 ч. [89, 179] после начала ангинозного приступа и может сохраняться на высоком уровне в течение

двух недель. Определение тропонинов в крови для диагностики ОИМ входит в международные рекомендации с 1999 г. [112, 180].

В настоящее время разработаны тропониновые тесты практически со 100 % чувствительностью - это высокочувствительные тропонины (hs-cTn). Для сравнения: порог чувствительности стандартного тропонинового теста составляет около 1 нг/мл (сTn I) и около 100 пкг/мл (0,1 нг/мл, сTn T) [98], а порог чувствительности современных высокочувствительных тропониновых тестов составляет 40 пкг/мл для сTn I и 30 пкг/мл для сTnT [43, 171]. Однако применение высокочувствительных тестов в широкой медицинской практике имеет спорный вопрос. С другой стороны, имея более высокую чувствительность (83 % - 98 %), современные тропониновые тесты (сTn тесты) уступают традиционным, в специфичности на 3 % - 4 % [43, 90, 127, 132, 149, 168]. Сводные данные о чувствительности и специфичности тестов различных фирм представлены в таблице 2.

Таблица 2. Сравнительная характеристика чувствительности и специфичности сTn теста [127]

	Специфичность	Чувствительность	ПЦОР	ПЦПР
Abbott–Architect Troponin I ¹ 0,01 мкг/л	87	94	98	59
Siemens Troponin I Ultra ¹ 0,006 мкг/л	68	97	99	38
Roche High-Sensitive Troponin T ¹ 0,002 мкг/л	14	100	100	19
Roche Troponin I ¹ 0,100 мкг/л	88	92	98	62
Roche Troponin T 4th Generation ² 0,01 мкг/л	93	83	97	72

Исследования, посвященные сравнительному анализу обычных и высокочувствительных тестов, подтверждают, что использование

¹ *Высокочувствительный тест*

² *Стандартный тест*

высококчувствительного теста повышает точность первичной диагностики ОИМ и позволяет исключить пациентов без ОИМ спустя 1-3 часа после поступления [90, 109, 128]. Решение проблемы выявления пациентов с ОИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ представляет собой большую научно-практическую значимость. Внедрение в диагностическую панель тропониновых тестов не только влияет на повышение выявления количества пациентов с NSTEMI, но также улучшает стратификацию риска смертности в течение 4 лет [117]. Недостатком использования стандартного теста является то, что при первом отрицательном результате требуется повторное определение биомаркера через 6–12 часов от момента госпитализации. Такая задержка, не только повышает риск осложнений ОИМ в случае его подтверждения, но и увеличивает время нахождения в отделении неотложной терапии и неоправданные затраты в случае исключения диагноза. Поэтому hs-cTn тест внедряется в рутинную клиническую практику в качестве стандартного теста [16, 17, 95, 175]. Наряду с этим в некоторых регионах России, в том числе в некоторых ЛПУ г. Волгограда и Волгоградской области до сих пор используют низкоспецифичные маркеры, в качестве подтверждающего фактора наличия/отсутствия заболевания. К таким маркерам относятся миоглобин и КК-МВ фракция.

Известно, что миоглобин обнаруживается в крови через 2 - 4 ч. после ангинозного приступа и сохраняется в течение 24 - 48 ч после него [96, 179]. Но повышение уровня этого маркера связано не только с поражением сердечной мышцы, но может быть вызвано другими причинами такими как, травмы или заболевания скелетных мышц, большая физическая нагрузка, почечная недостаточность, алкоголизм. Поэтому определение концентрации миоглобина в крови является малоинформативным для диагностики ОИМ.

Появление в крови КК-МВ фракции достаточно информативный, но поздний критерий для ОИМ, поскольку активность возрастает только через 4 ч. [96, 179]. Достоверным признаком ОИМ считают повышение активности КК-МВ на 25% в двух пробах, взятых с четырехчасовым интервалом в течение первых суток. В отличие от общей КК, КК-МВ не обнаруживается при повреждении

скелетных мышц, головного мозга и щитовидной железы, но может кратковременно повышаться при проведении кардиохирургических вмешательств. Установлено, что существует прямая зависимость между степенью повышения активности КК-МВ в крови и объемом поражения сердечной мышцы.

Таблица 3. Чувствительность и специфичность биомаркеров инфаркта миокарда

	Чувствительность			Специфичность	ПЦОР	ПЦПР	Ссылка
	0-3 ч.	3-6 ч.	6-12 ч.				
Миоглобин	26,8	80,5	95,1	70,6	82,8	61,1	Laurino J.P., et al., 1996 [96]
	26,3	78,7	86,5	89,3	-	-	Zimmerman J., et al., 1999 [185]
	62,3	61,4	60,1	86,6	87	60,1	Keller T., et al., 2010 [89]
	61,9	62,4	61,2	86,9	87,3	60,5	Keller T., et al., 2009 [90]
КК-МВ	31,7	85,4	95,1	92,1	86,3	88,5	Laurino J.P., et al., 1996 [96]
	21,1	91,5	96,2	90,1	-	-	Zimmerman J., et al., 1999 [185]
сТnT	43	50	53,1	97,7	88,5	87,2	Keller T., et al., 2010 [89]
	55,2	62,1	64,1	94,1	90,7	81,4	Keller T., et al., 2009 [90]
	35,7	61,7	86,5	96,5	-	-	Zimmerman J., et al., 1999 [185]
сТnI	60,7	89,5	-	100	84	100	Ilva T., 2010 [83]
	35,7	57,5	92,3	94,3	-	-	Zimmerman J., et al., 1999 [185]
hs-сТnT 3 нг/л	100	100	100	34,0	100	25,6	Body R., et al., 2011 [50]
hs-сТnT 14 нг/л	79,7	92,9	96,0	82,4	96,1	52,4	Body R., et al., 2011 [50]
hs-сТnI 0,04 нг/мл	84,0	86,8	88,1	90,2	96,4	76,7	Keller T., et al., 2009 [90]
сБСЖК	60,7	78,9	-	89,2	77	84	Ilva T., 2010 [83]
	73	78	82	61	74	64	McCann C.J., et al., 2008 [107]

Определение этого маркера входило в международные рекомендации с 1999 г. [164, 180] до третьего универсального определения инфаркта миокарда. В новых рекомендациях данный тест предложен как дополнительный [162].

В последние десятилетия встречается много работ, посвященных исследованию сБСЖК, как более раннего маркера повреждения миокарда.

сБСЖК - это низкомолекулярный цитоплазматический белок кардиомиоцитов. Некоторые данные российских и зарубежных исследований заявляют о преимуществе теста на сБСЖК по сравнению с КК-МВ и тропонинами в течение первых 12 ч. от начала ОИМ [31, 34, 79, 84, 115, 148].

Несмотря на это, говорить о диагностической ценности сБСЖК однозначно нельзя, поскольку отсутствуют достоверные данные крупных исследований по определению чувствительности и специфичности данного теста при различных проявлениях ОКС. Исследований, связанных с анализом эффективности и достоверности данных тестов не так много и практически все они выполнены на небольших выборках [40, 44]. Встречаются работы, которые описаны результаты использования комбинации тестов на сБСЖК и один из тропонинов (I или T, традиционный тест) для диагностики ОИМ [49, 108]. Показано, что предлагаемая комбинация тестов на сБСЖК и тропонин дает лучшие результаты по сравнению с отдельно взятыми маркерами [80, 108]. Однако в настоящее время ни один из этих комбинированных тестов не внедрен в широкую практику из-за отсутствия доказательной базы по клинической эффективности.

Золотым стандартом диагностики инфаркта является количественное определение тропонинов в крови [162]. В Стандарт медицинской помощи при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST [27] включено однократное определение анализа на тропонины. Чувствительность и специфичность маркеров ОИМ представлена в таблице 3.

1.4. Современные аспекты диагностики инфаркта миокарда

Эффективность диагностического этапа зависит от правильной сортировки пациентов в течение первых часов от начала появления симптомов. После внедрения hs-cTn в лабораторную практику появились новые стратегии раннего исключения/подтверждения NSTEMI (ОИМ без подъема сегмента ST). Европейское общество кардиологов (ESC) рекомендует 0/1h и 0/3h стратегии, в

которых используется серийное определение уровня hs-cTn в крови пациента. Важно понимать, что все предлагаемые стратегии не могут рассматриваться отдельно от других дополнительных диагностических мероприятий и должны быть включены в стандартные рабочие процедуры оказания медицинской помощи. В зависимости от типа основной стратегии, которой обязательно должно предшествовать проведение ЭКГ, количество пациентов, которых включают в дальнейшее обследование или исключают, варьирует в широких пределах от 9,8% до 77% [128, 158]. Основополагающим фактором любой стратегии для выявления пациентов с ОИМ является безопасность исключения из диагностического этапа. Поэтому эффективность оценивают по показателям чувствительности, специфичности и предсказательной ценности отрицательного и положительного результата для NSTEMI. В Европе начиная с 2011 г. наиболее широко распространена в практике стратегия ESC 0/3h [136, 163]. По данной стратегии NSTEMI исключается в течение трех часов после двукратного определения уровня hs-cTn в случае если его концентрация остается в пределах нормы (ниже 99-го перцентиля для соответствующего анализа). Эффективность данной стратегии раннего исключения пациентов с NSTEMI была подтверждена [169, 177]. В одном из исследований сообщается, что использование данной стратегии позволило в течение 5 часов от момента начала симптомов перевести на амбулаторное лечение более 56% пациентов с болью в груди [177].

Существует несколько различных стратегий ESC 0/2h при которых после двукратного определения уровня hs-cTn в крови с интервалом в 2 ч. проводят или не проводят дополнительную оценку клинических рисков. Установлено, что стратегия без определения дополнительных клинических рисков, более простая в использовании, а также позволяет быстро исключать 60% пациентов с NSTEMI [52, 70, 130]. Предсказательная ценность положительного результата для выявления пациентов с NSTEMI с помощью данного подхода составляет более 75%. Более сложная стратегия ESC 0/2h с определением дополнительных клинических рисков применяется только для исключения пациентов из диагностического этапа для подтверждения ОИМ [110, 158].

Концепция стратегии ESC 0/1h идентична описанной выше 0/2h и основана на исключении пациентов в зависимости от изменений в течение 1 часа уровня hs-cTn [114, 129, 128, 136, 141]. Стратегия ESC 0/1h позволяет безопасно исключать из дополнительных диагностических процедур более 75% пациентов с NSTEMI. Применение данной стратегии возможно даже в учреждениях со средним временем обработки более 1 часа, но потребуются провести второй забор крови до получения результатов первого анализа.

Клиническая ценность алгоритмов раннего безопасного исключения ОИМ помогает врачам-клиницистам выявлять пациентов с очень низким риском NSTEMI. Однако, решение о том какую из стратегий необходимо использовать в клинической практике, должно приниматься каждым учреждением индивидуально учетом типа анализа сTn теста и особенностей интерпретации результатов [51, 136].

1.5. Целесообразность проведения скрининга рака предстательной железы

В мире существует множество медицинских обществ и ассоциаций, которые имеют противоречивые взгляды на проведение скрининга РПЖ [58, 112, 161]. Рекомендации American College of Preventive Medicine (ACPM) указывают на нецелесообразность скрининга, поскольку считают, что использование ПСА и ПРИ приводит к негативным психологическим последствиям для пациентов, из-за высокого уровня ложных диагностических заключений. Данная организация также не рекомендует проводить скрининг из-за дополнительных финансовых затрат на национальную программу [102]. Некоторые медицинские общества, American Academy of Family Physicians, US Preventive Services Task Force, and American College of Physicians приняли для себя рекомендации ACPM [64]. Другие крупные медицинские ассоциации такие как, American Urological Association, American Cancer Society, рекомендуют использовать ПСА для скрининга у мужчин старше 50 лет [45, 160]. Наиболее прогрессивными являются рекомендации National Comprehensive Cancer Center (NCCN), согласно которым скрининг необходимо начинать в 40 лет [116]. Согласно рекомендациям NCCN, в

зависимости от уровня ПСА, расовой принадлежности и отягощенности анамнеза необходимо формировать группы риска.

В настоящее время для выявления рака предстательной железы нет диагностического теста, имеющего одновременно высокую чувствительность и специфичность. Поэтому большинство диагностических программ, базируются на сочетанном использовании трех методов: анализа крови на простатический специфический антиген (ПСА), пальпации предстательной железы через прямую кишку (ПРИ) и ультразвукового исследования ректальным датчиком (ТРУЗИ).

Существуют данные о том, что более 50 % американцев старше 50 и 90 % мужчин врачей в этом возрастном диапазоне делают тест ПСА [62]. Доказано что, относительная пятилетняя выживаемость пациентов с раком простаты увеличилась 25 % после внедрения ПСА [46], а также сократилось на 75 % количество случаев впервые диагностированного РПЖ с наличием метастазов [46, 86, 134].

В России существует программа диспансеризации по которой рекомендовано проводить определение уровня ПСА у мужчин начиная с 45 лет и до 64 включительно [26]. Тем не менее, большинство мужчин работает в частных компаниях, которые не подходят под программу скрининга. Таким образом говорить о том, что Россия полностью приняла программу скрининга РПЖ нельзя. Поскольку вопрос о полезности скрининга РПЖ до сих пор не решен, актуальным представляется изучение данного вопроса с различных сторон.

1.6. Характеристика и диагностическое значение маркеров и методов исследования рака предстательной железы

Основным органоспецифичным маркером РПЖ, как уже было выше указано, является ПСА. Повышение уровня ПСА может происходить не только в результате появления злокачественного новообразования предстательной железы, но и в результате простатита, абсцесса, доброкачественной гиперплазии, а также после урологических манипуляций [53, 65, 78, 94, 124]. Установлено, что существует зависимость уровня ПСА от возраста, которая представлена в таблице

4 [120, 121]. Использование данных ПСА с учетом возраста пациентов способствует увеличению чувствительности и специфичности теста, а также помогает избежать «ненужных» биопсий. Сводные данные о чувствительности и прогностической ценности ПСА теста в сочетании с другими методами обследования представлены в таблице 5.

Таблица 4. Нормы общего ПСА с учетом возраста

Возраст (годы)	Среднее значение (нг/мл)	Средний предел (нг/мл)	Рекомендуемый предел (нг/мл)
40-49	0,7	0,5-1,1	0-2,5
50-59	1,0	0,6-1,4	0-3,5
60-69	1,4	0,9-3,0	0-4,5
70-79	2,0	0,9-3,2	0-6,5

Ежегодно появляется большое количество работ, связанных с поиском новых более чувствительных и специфичных маркеров, которые бы позволили достоверно выявлять РПЖ на ранних стадиях. За последние десять лет были изучены несколько изоформ ПСА, в частности, проПСА и на -2проПСА [60, 61, 111, 153].

В исследованиях начала XXI века большое внимание уделяется маркеру РПЖ РСА3 (Prostate cancer antigen 3). В одной из статей M.J. Roobol et al. опубликовали результаты сравнения определения РСА3 и общего ПСА. Показано, что использование РСА3 достоверно имеет лучшую чувствительность и специфичность по сравнению с общим ПСА [138]. В России вышеупомянутый диагностический тест применяется крайне редко. Это связано с отсутствием рекомендаций по его массовому использованию в медицинской практике, а также с высокой стоимостью данного теста.

Таблица 5. Чувствительность и прогностическая ценность методов скрининга рака предстательной железы и их сочетаний (данные исследования ERSPC [137,

144])

Диагностический показатель	Чувствительность, %	Прогностическая ценность положительного результата, %
ПСА	78	29
ПРИ	51	27
ТРУЗИ	52	24
ПСА + ПРИ	93	23
ПСА + ТРУЗИ	94	22
ПРИ + ТРУЗИ	69	21
ПСА + ПРИ + ТРУЗИ	100	20

В 2012 г. в США был одобрен новый комплексный тест индекс здоровья простаты (РНІ-индекс), который запатентован компанией Beckman Coulter (США) [72, 176]. Данный анализ сочетает в себе определение трех показателей: общего ПСА, свободного ПСА и -2про-ПСА. РНІ индекс математически представляет собой произведение доли -2проПСА во фракции свободного ПСА на корень квадратный из величины общего ПСА:

$$\text{РНІ} = (-2\text{проПСА} / \text{свободный ПСА}) \times \sqrt{\text{общий ПСА}}$$

РНІ индекс может использоваться для определения вероятности рака простаты в диапазоне значений общего ПСА от 4 до 10 нг/мл. Низкие показатели РНІ связаны с меньшей вероятностью обнаружения рака простаты при биопсии, а высокие значения РНІ соответственно с повышенной вероятностью. В таблице 6 представлена вероятность обнаружения РПЖ при повышении уровня ПСА от 4 до 10 нг/мл. [60, 122].

По итогам нескольких мультицентровых исследований зафиксированы преимущества использования РНІ индекса по сравнению с общим ПСА или процентом свободного ПСА [42, 55, 75,97, 153, 154].

Однако в большинстве этих исследований специфичность РНІ индекса не анализировалась для первичной биопсии.

Таблица 6. Вероятность рака предстательной железы на основе результатов РНІ в диапазоне уровня ПСА от 4 до 10 нг/мл [104]

Уровень РНІ	Вероятность рака	95% доверительный интервал
0-26,9	9,8%	5,2-15,4%
27,0-35,9	16,8%	11,3-22,2%
36,0-54,9	33,3%	26,8-39,9%
≥ 55,0	50,1%	39,8-61,0%

Тем не менее, главным компонентом скрининга в настоящее время, является количественное определение в сыворотке крови ПСА. Тест характеризуется хорошей воспроизводимостью, высокой чувствительностью, неинвазивностью, сравнительно небольшой стоимостью и позволяет обследовать многочисленные группы мужского населения. Выполнение теста не требует непосредственного контакта исследуемого с врачом, что делает анализ еще более привлекательным для массового применения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования и характеристика групп

Группы исследования

1 этап проспективное исследование. В исследование было включено 60 человек (39 мужчин и 21 женщина) в возрасте от 27-87 лет, поступивших в отделения кардиореанимации МЗ РФ, ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25», ГУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи № 7» г. Волгограда.

Критерии включения в исследование:

- Мужчины и женщины старше 18 лет
- Наличие типичного приступа ангинозных болей длительностью более 20 мин или его эквивалентов, сопровождающегося или не сопровождающегося изменениями на ЭКГ
- Временной промежуток от 1 до 12 часов от начала ангинозного приступа
- Подписанное информированное согласие на участие в исследовании

Критерии исключения из исследования:

- Перенесенный в предшествующие 30 суток инфаркт миокарда
- Перенесенное ОНМК за 30 дней до включения в исследование
- Тяжелое нарушение функции почек (СКФ менее 30 мл/мин)³
- Хирургические вмешательства за 30 дней до включения в исследование
- Обширные ожоги 2-3 степени, массивные ранения и травмы в предыдущие 30 дней
- Чрескожные коронарные вмешательства или электроимпульсная терапия, выполненные в предшествующие 30 дней до включения в исследование
- Беременность или период лактации³
- Злокачественные новообразования 4 стадии³.

³ Указанные состояния были критериями исключения, только если о них было известно на момент включения в исследование.

В группу сравнения вошли 20 практически здоровых человек без клинических проявлений инфаркта миокарда в возрасте от 30 до 70 лет (12 женщин и 8 мужчин).

Для определения кардиомаркеров, венозной крови, использовались экспресс-тесты Troponin I WB-Check-1 фирмы «Vedalab» (Франция)⁴ и экспресс-тесты КардиоБСЖК фирмы НПО «БиоТест»⁴ (Новосибирск).

2 этап. Ретроспективный анализ

Для анализа были использованы результаты лабораторных и инструментальных методов обследования большого 120 историй болезней пациентов, поступивших в ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25» с болью в груди в период с 01 по 31 декабря 2007 года.

2.2. Поиск исследований

Поиск публикаций осуществлялся в библиографических базах данных:

- HighWirePress (<https://www.highwirepress.com/>),
- PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>),
- PubMed Central (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>).

Данные официальной статистики были получены при использовании Интернет ресурсов из российских и зарубежных статистических баз данных:

- Всемирной Организации Здравоохранения (<http://www.who.int/ru/>),
- Федеральной службы государственной статистики России (<https://rosstat.gov.ru/>),
- Официальная статистика Европы, Eurostat, European Commission Statistical Server (<https://ec.europa.eu/eurostat/>).

Поиск дополнительной информации осуществлялся в неперiodических журналах с помощью поискового сервера Scholar Google (<http://scholar.google.com>).

⁴ Экспресс-тесты предоставлены Российским Научным Медицинским Обществом Терапевтов в рамках Всероссийского исследования по изучению клинической эффективности ранней диагностики инфаркта миокарда, с помощью белка связывающего жирные кислоты (ИСПОЛИН)

В процессе накопления и систематизации данных из текста каждого исследования, а также из дополнительной информации, соответствующих исследований, извлекалась информация по следующим критериям: 1) период публикации; 2) клинические исследования; 3) число пациентов не менее 100; 4) нет ограничений по полу, возрасту и расовой принадлежности; 5) основной диагноз.

2.3. Метод анкетирования

3 этап. - Многоцентровое исследование. Анкетирование врачей-терапевтов, кардиологов и специалистов лабораторной службы выполнялось с помощью оригинально разработанной анкеты - опросника (рисунок 1 и 2). В исследовании принимали участие 96 врачей кардиологической службы г. Волгограда и Волгоградской области и специалисты лабораторной службы из 81 клиничко-диагностической лаборатории (КДЛ) г. Волгограда, г. Волжского, г. Екатеринбург, г. Перми, г. Уфы и районов Волгоградской области.

2.4. Методы математического моделирования и статистическая обработка

В данной работе для накопления, хранения и обработки экспериментальных данных были использованы следующие пакеты программ и программные продукты: Excel из пакета Microsoft Office 2007 («Microsoft», США), Origin 8,5. Для графического описания характера распределения пациентов по группам привлекали медиану, 25 и 75 перцентили, максимальные, минимальные значения. В зависимости от контекста обсуждения, также использовали средние значения и \pm стандартное отклонение.

Затраты на выполнение лабораторного анализа были рассчитаны в соответствии с приложением №13 приказа Минздрава России № 380.

Клинико-экономический анализ «затраты - эффективность» лабораторных тестов проводился согласно ГОСТ Р 57525-2017.

При разработке прогностических моделей привлекали модели близкие к «тестированию белого ящика» [91, 118]. В качестве параметров «белого ящика»

использовали значения распространенности заболевания или состояния пациентов, значения специфичности и чувствительности лабораторных тестов. На входе «белый ящик» представлял из себя группу пациентов с неизвестным состоянием, а выход - количество пациентов с истинно-положительными, ложноположительными, истинно-отрицательными, ложноотрицательными результатами лабораторного теста, а также шансы корректных диагностических заключений, т.е. отношение суммы истинных заключений к ложным.

Прогностическую модель исследовали с привлечением метода Монте-Карло. Распространенность заболевания рассматривали как вероятность наличия заболевания или состояния у конкретного условно больного пациента. Чувствительность рассматривали как вероятность положительного результата теста у каждого условно больного пациента, а специфичность как вероятность отрицательного результата теста у каждого условно здорового пациента. Для каждого параметра генерировались случайные числа в диапазоне 0-1 и отнесение пациента к той или иной группе проводили путем сравнения этого числа со значением данного параметра модели.

Эффективность лабораторного этапа диагностики оценивали с использованием таких количественных показателей как отношение шансов корректных/некорректных диагностических заключений (ОШ) и долевого отношения ложноотрицательных (ЛОР), ложноположительных результатов (ЛПР) единичного лабораторного теста. Показатель ОШ использовали для описания преимуществ/недостатков диагностических стратегий. Для случая $ОШ > 1$ принимали, что вероятность корректного диагностического заключения в n раз превышает ошибочное заключение, показатель выражали в абсолютных числах. Показатель ЛПР был использован при анализе экономической эффективности лабораторного теста при расчете непрямых затрат, значение выражали в денежном эквиваленте (руб.). Показатель ЛОР учитывали по результатам верифицированного диагноза. Для исследования ОИМ мы оценивали смертность, выраженную в абсолютных числах на тысячу пациентов.

Анкета врача

1. Наименование специальности _____
2. Есть ли на ваш взгляд преимущества при использовании в диагностике ОИМ hsTn теста перед обычным Tn тестом
 - да
 - нет
3. Есть ли на ваш взгляд преимущества при использовании в диагностике ОИМ **количественного** Tn теста перед **качественным** экспресс тестом на Tn
 - да
 - нет
4. Какие лабораторные тесты Вы считаете **необходимыми** для выявления пациентов с ОИМ
 - Tn тест (качественный экспресс-тест)
 - hsTn тест (качественный экспресс-тест)
 - Tn тест (количественный тест)
 - hsTn (количественный тест)
 - КФК-МВ
 - АсАТ
 - ЛДГ
 - Миоглобин
5. Какие лабораторные тесты Вы считаете **достаточными** для подтверждения ОИМ
 - Tn тест (качественный экспресс-тест)
 - hsTn тест (качественный экспресс-тест)
 - Tn тест (количественный тест)
 - hsTn (количественный тест)
 - КФК-МВ
 - АсАТ
 - ЛДГ
 - Миоглобин
6. Какие рекомендации, вы используете для диагностики и лечения пациентов с ОИМ
 - Третье универсальное определение инфаркта миокарда
 - Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда
 - Клинические рекомендации Европейского общества кардиологов
 - Клинические рекомендации Американского общества кардиологов
 - Клинические рекомендации Российского кардиологического общества
 - Стандарты специализированной медицинской помощи МЗ РФ
7. Какие стратегии диагностики ОИМ вы считаете наиболее оптимальными для выявления пациентов с ОИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ
 - LoD strategy (Level of Detection) + nonischemic ECG
 - ESC 0/3-h algorithms
 - ESC 0/2-h algorithms
 - ESC 0/1-h algorithms
 - ни одна из выше перечисленных
 - свой вариант _____

Рисунок 1. Анкета для врачей кардиологов и терапевтов

АНКЕТА ДЛЯ ВРАЧА КЛД

1. Укажите тип вашего ЛПУ (название) _____

2. Укажите суммарный объем выполняемых анализов за 2019 г (данные из формы № 30 (годовая) "Сведения о медицинской организации")

3. Определяется в вашей лаборатории:

- TnT hs TnI
 TnI Креатинкиназа-МВ
 hs TnT Миоглобин

4. Какое оборудование и наборы вы используете:

Производитель	Платформа (оборудование)	Метод (набор реагентов)	Какие пороговые значения вы используете (LoD): указать цифрой, нг
<input type="checkbox"/> Abbott	<input type="checkbox"/> Alinity I systems <input type="checkbox"/> ARCHITECT I systems <input type="checkbox"/> Другая (указать какая) _____	<input type="checkbox"/> Alinity i STAT hs Troponin-I <input type="checkbox"/> ARCHITECT STAT hs Troponin-I <input type="checkbox"/> Другая (указать какая) _____	
<input type="checkbox"/> Beckman Coulter	<input type="checkbox"/> Access 2 <input type="checkbox"/> DxI <input type="checkbox"/> Другая (указать какая) _____	<input type="checkbox"/> Access hsTn I <input type="checkbox"/> Другая (указать какая) _____	
<input type="checkbox"/> bioMérieux VIDAS	<input type="checkbox"/> VIDAS <input type="checkbox"/> Другая (указать какая) _____	<input type="checkbox"/> VIDAS hs Troponin I <input type="checkbox"/> Другая (указать какая) _____	
<input type="checkbox"/> ET Healthcare Pylon	<input type="checkbox"/> Pylon <input type="checkbox"/> Другая (указать какая) _____	<input type="checkbox"/> Pylon hsTn I assay <input type="checkbox"/> Другая (указать какая) _____	
<input type="checkbox"/> Fujirebio Lumipulse G1200	<input type="checkbox"/> Lumipulse <input type="checkbox"/> Другая (указать какая) _____	<input type="checkbox"/> Lumipulse hsTn I <input type="checkbox"/> Другая (указать какая) _____	
<input type="checkbox"/> Fujirebio G600II	<input type="checkbox"/> Lumipulse <input type="checkbox"/> Другая (указать какая) _____	<input type="checkbox"/> Lumipulse hsTn I <input type="checkbox"/> Другая (указать какая) _____	
<input type="checkbox"/> LSI Medience Mitsubishi PATHFAST	<input type="checkbox"/> PATHFAST <input type="checkbox"/> Другая (указать какая) _____	<input type="checkbox"/> PATHFAST cTn I <input type="checkbox"/> Другая (указать какая) _____	
<input type="checkbox"/> Ortho	<input type="checkbox"/> VITROS <input type="checkbox"/> Другая (указать какая) _____	<input type="checkbox"/> hsTroponin I <input type="checkbox"/> Другая (указать какая) _____	
<input type="checkbox"/> Roche	<input type="checkbox"/> Cobas e601, e602, E170 <input type="checkbox"/> Другая (указать какая) _____	<input type="checkbox"/> hs cTnT STAT <input type="checkbox"/> Другая (указать какая) _____	

Рисунок 2. Анкета для специалистов клинической лабораторной диагностики

<input type="checkbox"/> Siemens	<input type="checkbox"/> ADVIA Centaur System <input type="checkbox"/> Dimension VISTA System <input type="checkbox"/> Другая (указать какая) _____	<input type="checkbox"/> ADVIA Centaur hs Cardiac Troponin I <input type="checkbox"/> Dimension Vista hs Cardiac Troponin I <input type="checkbox"/> Другая (указать какая) _____	
<input type="checkbox"/> Singulex Clarity cTnI	<input type="checkbox"/> Singulex Clarity cTn I <input type="checkbox"/> Другая (указать какая) _____	<input type="checkbox"/> Singulex Clarity cTn I <input type="checkbox"/> Другая (указать какая) _____	
<input type="checkbox"/> Tosoh CL AIA-PACK cTnI	<input type="checkbox"/> Tosoh CL AIA-PACK cTn I <input type="checkbox"/> Другая (указать какая) _____	<input type="checkbox"/> Tosoh CL AIA-PACK cTn I <input type="checkbox"/> Другая (указать какая) _____	
<input type="checkbox"/> Response Biomedical Corp.	<input type="checkbox"/> RAMP Reader System <input type="checkbox"/> Другая (указать какая) _____	<input type="checkbox"/> RAMP Тропонин I (Response Biomedical Corp.), тест-кассеты (количественный экспресс-анализ) <input type="checkbox"/> Другая (указать какая) _____	
<input type="checkbox"/> Другая (указать какая) _____	<input type="checkbox"/> Другая (указать какая) _____	<input type="checkbox"/> Другая (указать какая) _____	

5. Вы используете:

- 99 перцентиль мкг
 95 перцентиль другое (указать) _____
 нг

6. Информацию о пороговых значениях вы получаете из:

- Сопроводительной документации Определяете самостоятельно
 Рекомендаций IFCC Другое (указать источник) _____

7. Известна ли вам информация о специфичности и чувствительности для используемых вами пороговых значений:

- Да (если да указать значение) Нет
 • Специфичность _____
 • Чувствительность _____

8. Укажите, какие контрольные материалы для тропонинов (и их контрольные пределы) используются в вашей лаборатории

9. Укажите РЕАЛЬНЫЕ значения CV_{20} (по данным контроля качества) для тропонинов в вашей лаборатории _____

10. Укажите количество выполненных количественных тестов на тропонин за период с 01.01.2019 по 31.12.2019г _____

11. Укажите количество выполненных качественных тестов на тропонин за период с 01.01.2019 по 31.12.2019г _____

Рисунок 2. Анкета для специалистов клинической лабораторной диагностики (продолжение)

Дизайн исследования:

Исследование состояло из четырех этапов. На первом этапе проводилось определение кардиомаркеров с использованием экспресс-тестов Troponin I WB-Check-1 фирмы «Vedablab» (Франция) и экспресс-тестов КардиоБСЖК фирмы НПО «БиоТест» (Новосибирск) в венозной крови 60 пациентов (27-87 лет), поступивших в отделения кардиореанимации МЗ РФ, ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25», ГУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи № 7» г. Волгограда в период с 1.06.2011 по 1.07.2011 г., и с 1.10.2011 по 20.11.2011г.

Второй этап – ретроспективный анализ 120 историй болезней пациентов, поступивших в ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25» с болью в груди в период с 01 по 31 декабря 2007 года.

Третий этап - многоцентровое исследование выполнено в период 01.12.2019 г. по 01.06.2020 г. Города участники: г. Волгоград, г. Волжский, г. Екатеринбург, г. Пермь, г. Уфа, районы Волгоградской области. Исследование выполнено методом анкетирования.

Четвертый этап - математический анализ, построение и анализ прогностических моделей болезни. Общая схема четвертого этапа представлена на рисунке 3.



Рисунок 3. Схема дизайна исследования для четвертого этапа

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Анализ диагностической чувствительности и специфичности экспресс-тестов Тропонин I и сБСЖК

Проанализированы образцы венозной крови 60 пациентов (23 женщины и 37 мужчин). Результаты экспресс определения Тропонина I (сTnI) и сБСЖК представлены на рисунке 4. Количество истинно положительных тестов для сTnI и с БСЖК составили 36 и 35, истинно отрицательных 8 и 7, ложноположительных 0 и 1, ложноотрицательных 16 и 17 соответственно.

Чувствительность, специфичность и прогностическую ценность применяемых диагностических тестов рассчитывали по формулам, приведенным ниже.

Таблица 7. Параметры оценки лабораторного теста [19,35]

Параметр	Формула
Диагностическая специфичность (ДС)	$ДС = \frac{ИОР}{ЛПР+ИОР} \times 100\%$
Диагностическая чувствительность (ДЧ)	$ДЧ = \frac{ИПР}{ЛОР+ИПР} \times 100\%$
Диагностическая ценность положительного результата (ДЗ+)	$ДЗ(+)= \frac{ИПР}{ИПР+ЛПР} \times 100\%$
Диагностическая ценность отрицательного результата (ДЗ-)	$ДЗ(-)= \frac{ИОР}{ИОР+ЛОР} \times 100\%$
Диагностическая эффективность теста (ДЭ)	$ДЭ = \frac{ИОР+ИПР}{N} \times 100\%$

Пояснения к формулам: ИПР-истинно положительный результат, ИОР-истинно отрицательный результат, ЛПР-ложно положительный результат, ЛОР-ложно отрицательный результат.

Диагностическая чувствительность экспресс тестов определения сTnI и сБСЖК составили 69,2 % и 67,3 % соответственно, а диагностическая специфичность

100 % и 87,5 % соответственно. Предсказательная ценность положительного результата составила 100 % и 97,2 % для тропонина и сБСЖК соответственно, а предсказательная ценность отрицательного результата - 33,3 % и 29,2 % для тропонина и сБСЖК соответственно. Диагностическая эффективность метода составила 73,3 % и 70 % для тропонина и сБСЖК соответственно.

Различия полученных результатов незначительны. Для получения более достоверных результатов требуется дополнительное исследование на большой группе людей.

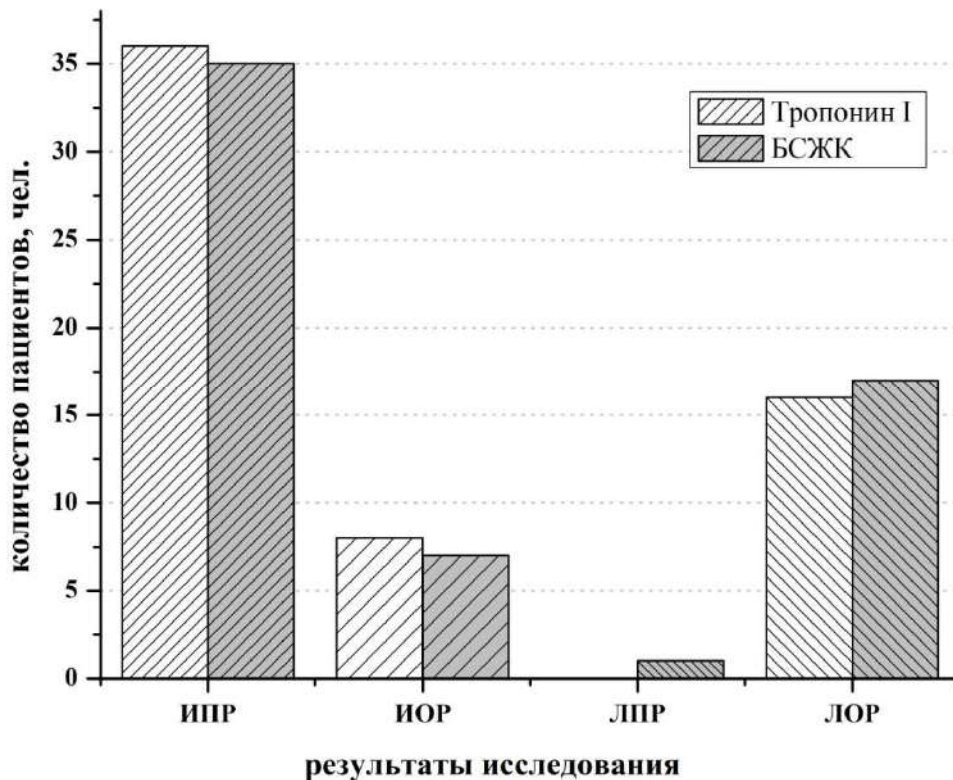


Рисунок 4. Распределение результатов исследования определения Тропонина I и сБСЖК в цельной крови у пациентов с ОИМ экспресс методом, где ИПР-истинно положительный результат, ИОР-истинно отрицательный результат, ЛПР-ложно положительный результат, ЛОР-ложно отрицательный результат.

3.2. Эпидемиологическая модель острого инфаркта миокарда

Проводился поиск информации за период с 1999 по 2009 г. в электронных базах указанных в главе 2. Критериями включения публикаций в метаанализ были: клинические исследования с группой пациентов не менее 100, без ограничений по полу, возрасту и расовой принадлежности. Критериями исключения были исследования, в которых имелись данные о пациентах с болью в груди более 24 ч., с тяжелым нарушением функции почек, злокачественными новообразованиями IV стадии. Для оценки распространенности диагноза ОКС у пациентов, поступающих с болью в груди, поиск исследований проводился по ключевым словам на английском языке: acute coronary syndrome, chest pain, в сочетании с prevalence, incidence, admission.

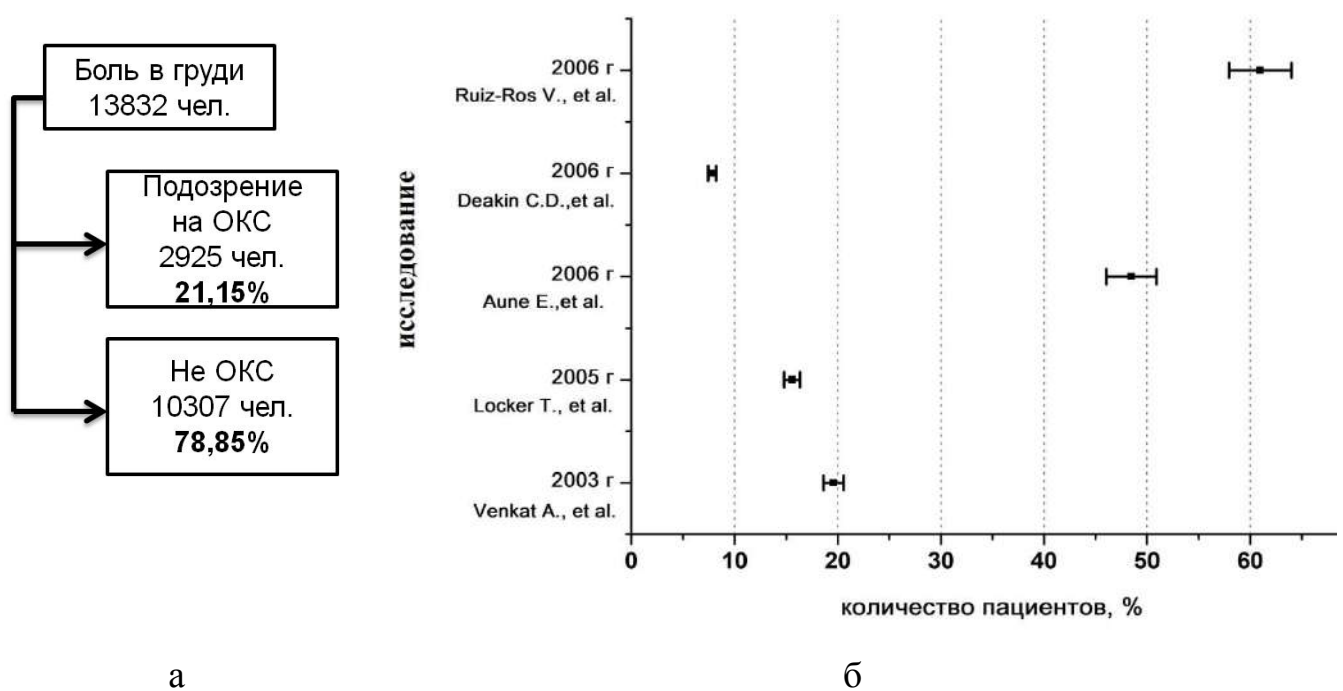


Рисунок 5. Частота встречаемости (а) и доля пациентов (б) с ОКС среди пациентов с болью в груди

Слепым методом было выбрано 50 исследований, из которых критериям выборки соответствовали только 5. Общее количество включенных в метаанализ, составило 13832 пациента с болью в груди, из которых ОКС был верифицирован только у 2925 (21,15 %) пациентов, данные представлены на рисунке 5 а и б [48,

68, 103, 143, 173]. Результаты наиболее крупных исследований располагаются в пределах 20 %, что примерно соответствует среднему значению всех проанализированных источников 21,15 %.

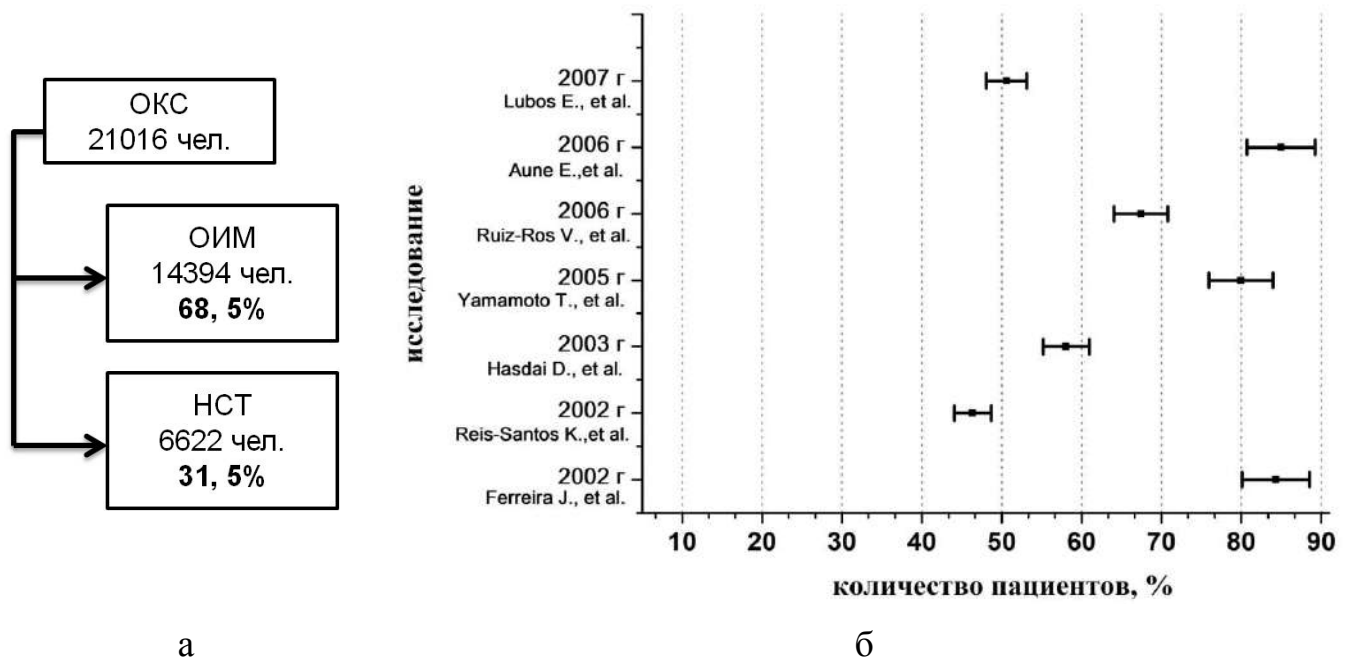


Рисунок 6. Частота встречаемости (а) и доля пациентов (б) с ОИМ среди пациентов, поступивших с ОКС

Поиск информации о распространенности подтвержденного диагноза ОИМ у пациентов, с подозрением на ОКС осуществляли по ключевым словам на английском языке: acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, в сочетании с prevalence, incidence, admission, аналогичным образом из 50 исследований было оставлено 7. Результаты одного из наиболее крупных исследований Hasdai D., et al. [81] расположены в пределах 60 %, что приблизительно соответствует среднему значению, полученному при объединении данных 68,5 %. Вышеуказанное исследование проводилось в период с сентября 2000 года по май 2001 года, в 103 госпиталях 25 стран Европы и Средиземноморья. Одной из целей работы этих ученых было оценить целесообразность применения тропониновых тестов для диагностики ОИМ. Общее количество пациентов, с подтвержденным ОИМ среди пациентов, поступивших с ОКС, представлено на рисунке 6 [48, 74, 81, 106, 131, 143, 182].

Поиск информации о распределении пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST (STEMI) и без подъема сегмента ST на электрокардиограмме (NSTEMI) у пациентов с подтвержденным диагнозом ОИМ проводили по ключевым словам на английском языке: acute myocardial infarction, NSTEMI, STEMI в сочетании с prevalence, incidence, admission. Идентичным образом из 50 исследований согласно критериям включения выбрано 9. Общее количество пациентов со STEMI и NSTEMI представлено на рисунке 7 а и б [41, 48, 67, 69, 99, 106, 93, 135, 179].

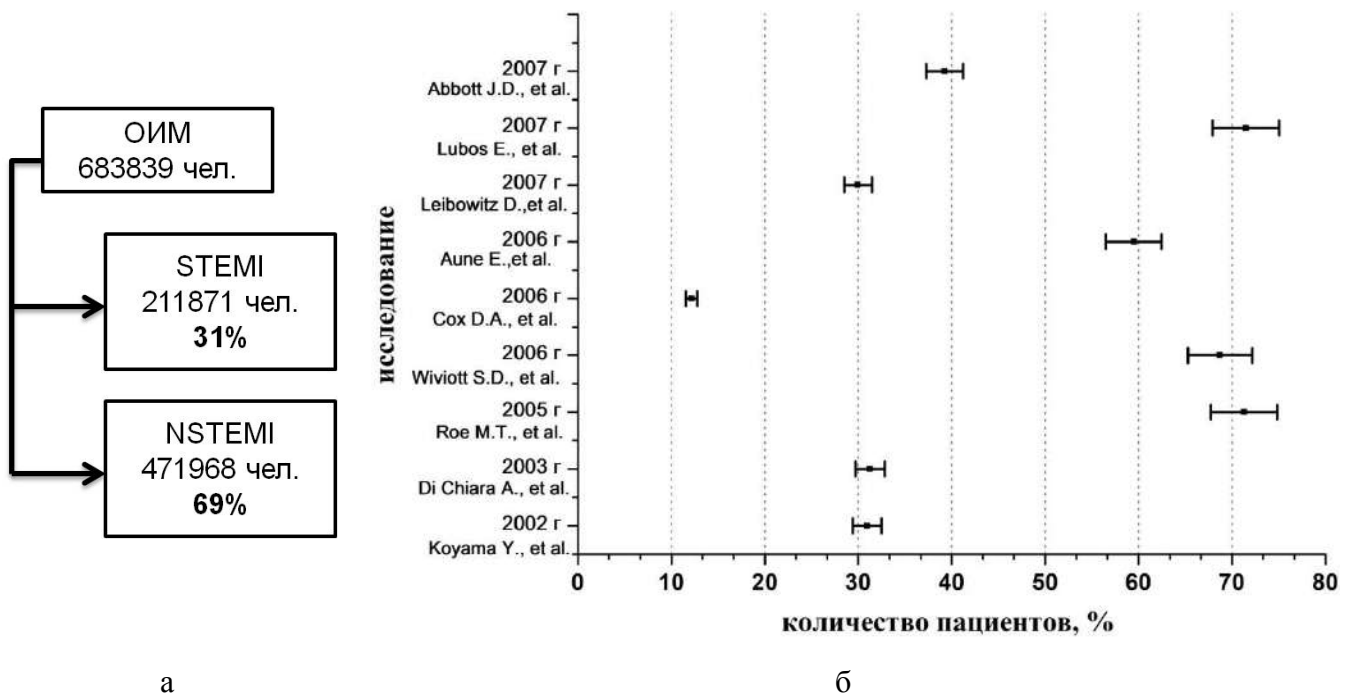
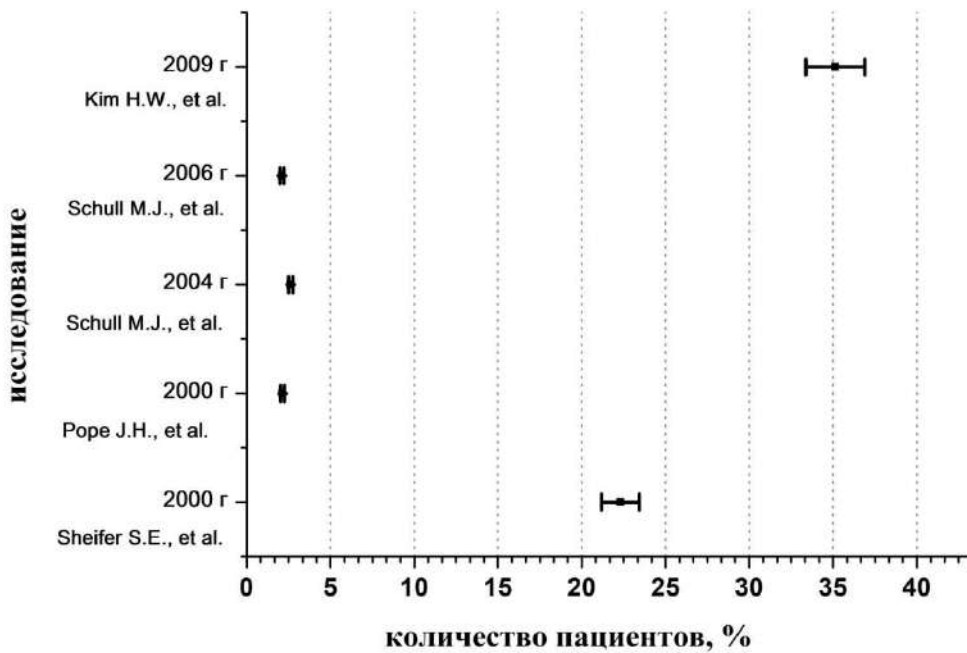
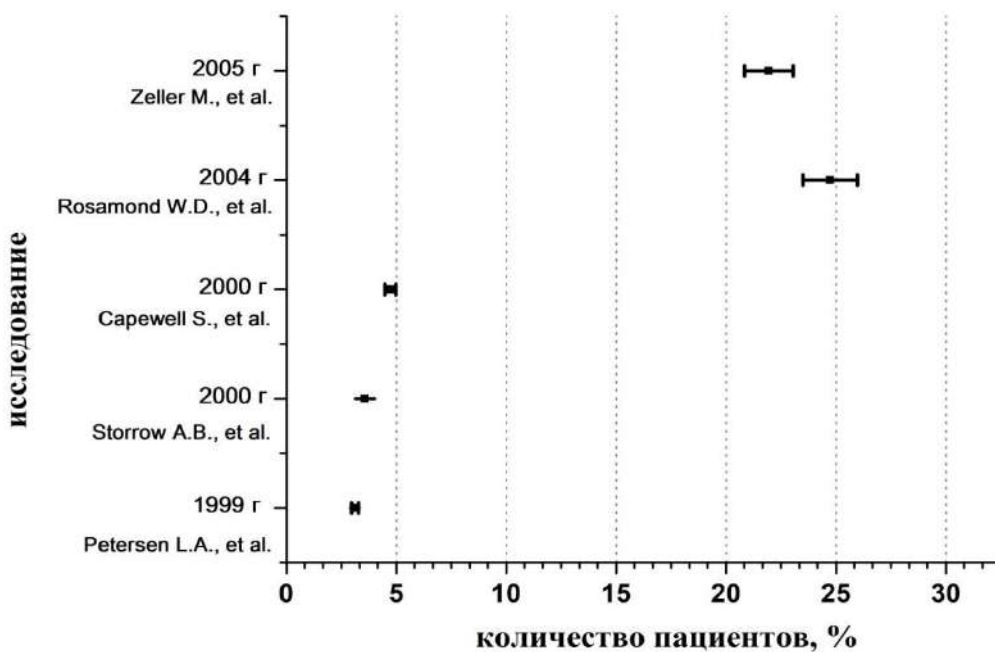


Рисунок 7. Частота встречаемости различных форм ОИМ у пациентов (а) и доля пациентов с NSTEMI среди пациентов с ОИМ (б)

Аналогичным образом проводилась оценка распространенности пропущенных госпитализаций пациентов, имеющих ОИМ и ложных госпитализаций пациентов, не имеющих ОИМ.



а



б

Рисунок 8. Доля пациентов с ОИМ, которых ложно не госпитализировали (а) и доля ложных госпитализаций пациентов без ОИМ (б)

Ключевыми словами на английском языке для первого случая являлись: acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, в сочетании с missed diagnosis и/или unrecognized., для второго: acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, в сочетании с unnecessary hospitalization. Согласно критериям

включения для анализа распространенности ложно не госпитализированных пациентов, имеющих ОИМ выбрано 5 исследований, данные представлены на рисунке 8 а [92, 125, 146, 147, 150] и 5 исследований для анализа распространенности ложно госпитализированных пациентов у которых диагноз ОИМ не был подтвержден, данные представлены на рисунке 8 б [57, 123, 140, 155, 183]. Количество ложно не госпитализированных пациентов, практически во всех вошедших в метаанализ исследованиях, находятся в диапазоне от 2 % до 5 %. Количество ложно госпитализированных в кардиологическое отделение составляет 20,1 %.

Общий вид эпидемиологической модели острого инфаркта миокарда представлен на рисунке 9.

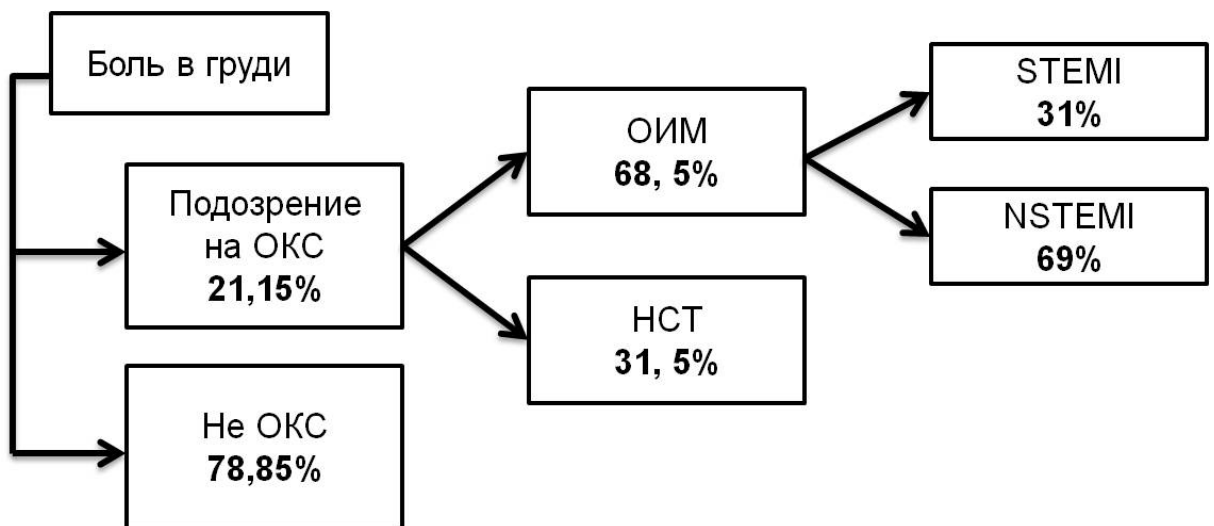


Рисунок 9. Эпидемиологическая модель острого инфаркта миокарда

Проведен ретроспективный анализ историй болезней пациентов, поступивших в отделение кардиореанимации МУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25» в период с 1 по 31 декабря 2007 года. За указанный месяц поступило 120 с болью в груди, 73 пациентам из которых в последствие был поставлен диагноз ИБС, нестабильная стенокардия, 42 пациентам - диагноз ОИМ, а у 5 человек была установлена боль в груди не кардиологического генеза. Распространенность диагноза ОИМ среди пациентов с болью в груди составила 35 %. Установлено, что распространенность

подтвержденных диагнозов ОИМ в МУЗ «ГКБ 25» в два раза меньше по сравнению с результатами клиник развитых стран (по данным метаанализа 68,5 %).

3.3. Построение математической модели для оценки эффективности диагностического этапа ОИМ

Анализ эффективности лабораторного этапа диагностики осуществляли при помощи методов математического моделирования. Модель исследовалась при изменении параметров диагностической чувствительности и специфичности кардиомаркеров в зависимости от диагностического подхода. Проведен сравнительный анализ эффективности четырех диагностических стратегий ОИМ, условно обозначенных как модель 1, 2, 3, 4.

Модель 1 - предполагает всем пациентам, имеющим боль в груди только регистрацию ЭКГ.

Модель 2 - состоит из обязательного проведения ЭКГ и определения сТп в крови пациентов, поступающих с болью в груди. Модель 2 исследовали для двух вариантов параметров чувствительности/специфичности тропонинового теста: модель 2 (а) 98,8/93,8, модель 2 (б) 89,3/91,6 [71].

Модель 3 - проведение ЭКГ и определение креатинкиназы МВ (КК-МВ).

Модель 4 - проведение ЭКГ и определение миоглобина.

Для ЭКГ использованы три уровня чувствительности 20%, 25% и 35% при специфичности 91% [167, 174]. Для биомаркеров креатинкиназы-МВ использованы параметры чувствительности 90% при специфичности 85%, для миоглобина параметры чувствительности 70% при специфичности 61% [47, 185].

Моделирование переходных состояний (ОКС → ОИМ, НСт → STEMI, NSTEMI + НСт) выполняли с использованием метода Монте-Карло. Было сгенерировано 30 случайных выборок из условной 1000 пациентов с ОКС. Установили, что данного количества генераций достаточно для оценки, поскольку колебания значений наблюдаются в диапазоне от 1 до 10. Например, для показателя количества истинно положительных результатов при первой

диагностической стратегии, представленного на рисунке 10, отклонения составляют 1% - 7%.

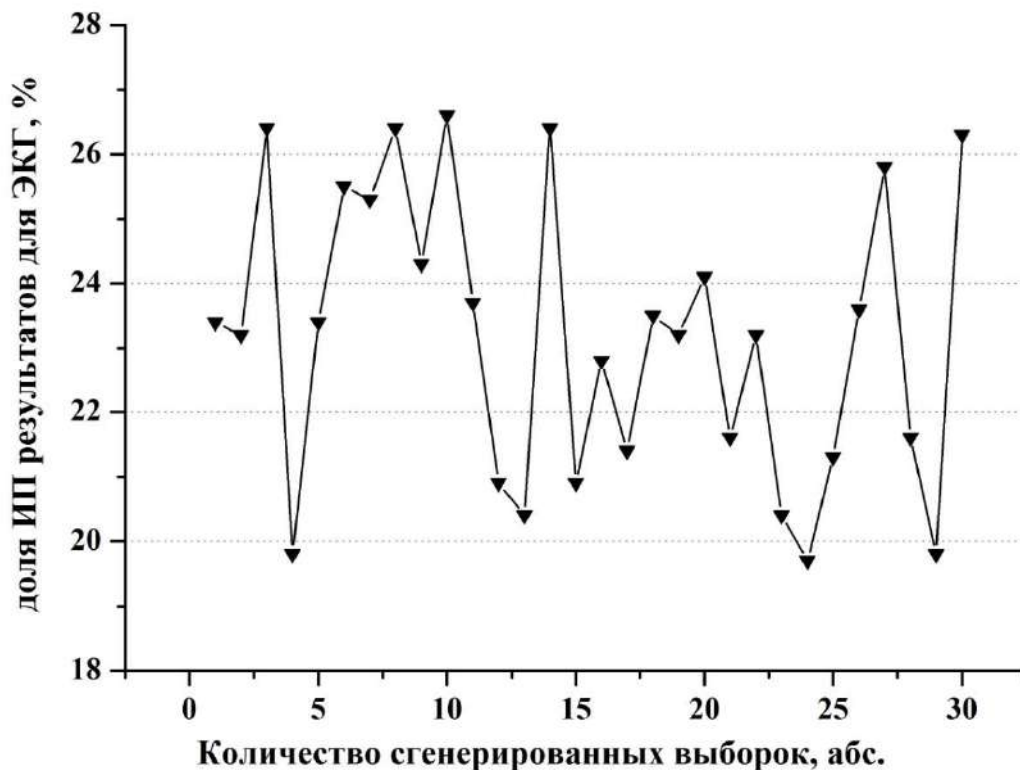


Рисунок 10. Распределение истинно положительных результатов при выполнении ЭКГ пациентам с ОИМ.

На этапе формирования групп пациентов, для определения доли пациентов с ОИМ генерировали случайное число в диапазоне от 0,6 до 0,8 (функция в Excel - СЛЧИС()), на рисунке 11 - случайное число (А)). Диапазон значений выбран из установленной распространенности ОИМ из всех случаев ОКС по доступным источникам литературы [48, 74, 81, 106, 131, 143, 182].

Далее для каждого пациента генерировали случайное число (В), для группы пациентов, у которых ОКС был распознан (рисунок 11). Поскольку пациенты с атипичной картиной ОКС представляют проблему диагностики и зачастую попадают в группу пропущенного диагноза (на рисунке 11 (ПД)), мы исключили данных пациентов из общей группы пациентов с ОКС. Если случайное число (В) оказывалось больше значения нераспознанного ОКС (Г) результат считали положительным и пациент распределялся в группу с распознанным ОКС (рисунок

11, параметр $B = 1$, $D = 1$). Напротив, в случае, когда случайное число (B) оказывалось меньше значения нераспознанного ОКС (Γ) результат считали отрицательным и пациент распределялся в группу с нераспознанным ОКС (ПД).

Формирование групп пациентов

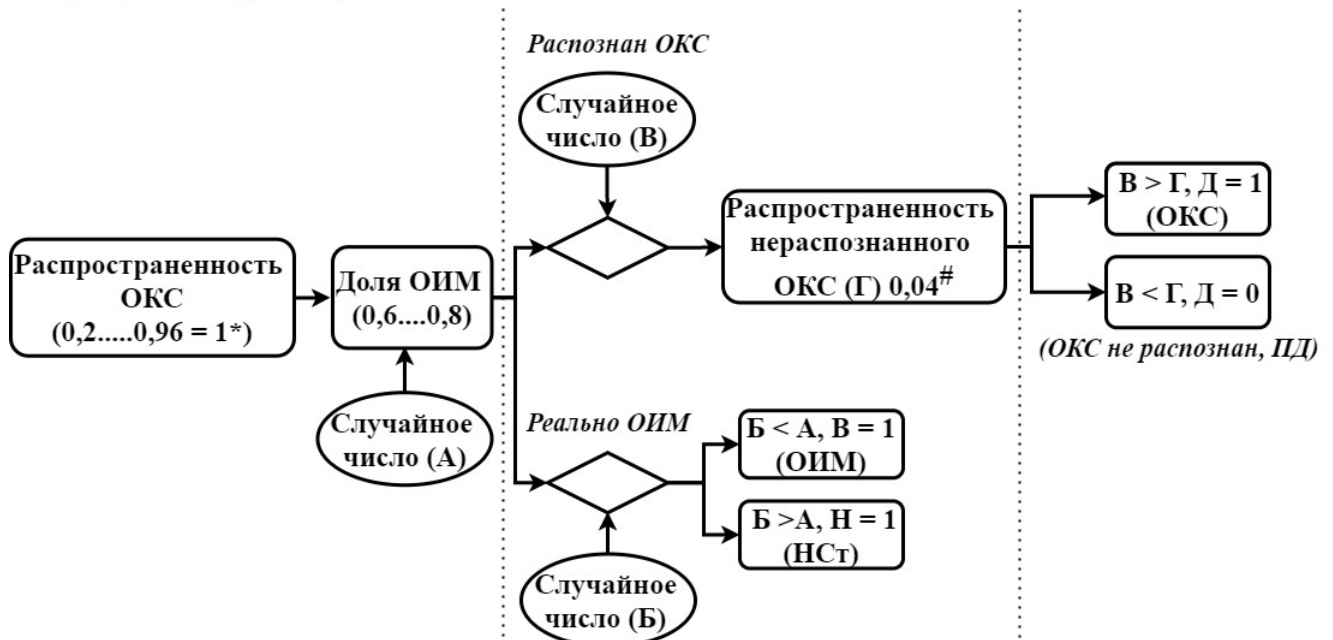


Рисунок 11. Формирование групп пациентов на этапе первичной диагностики.

Примечание: * Распространенность пациентов с ОКС принимали за единицу, поскольку разброс данных варьирует от 20-96% в зависимости от региона и типа лечебного учреждения [48, 68, 103, 143, 173].

Распространенность нераспознанного ОКС принимали за 4% [125, 146, 147].

Для формирования группы пациентов с ОИМ, генерировали случайное число (B) (рисунок 11). При значении случайного числа (B) меньше или равным доли ОИМ, пациент распределялся в группу с ОИМ, в обратном случае, когда случайное число (B) оказывалось больше значения доли ОИМ, пациент распределялся в группу с нестабильной стенокардией (НСт).

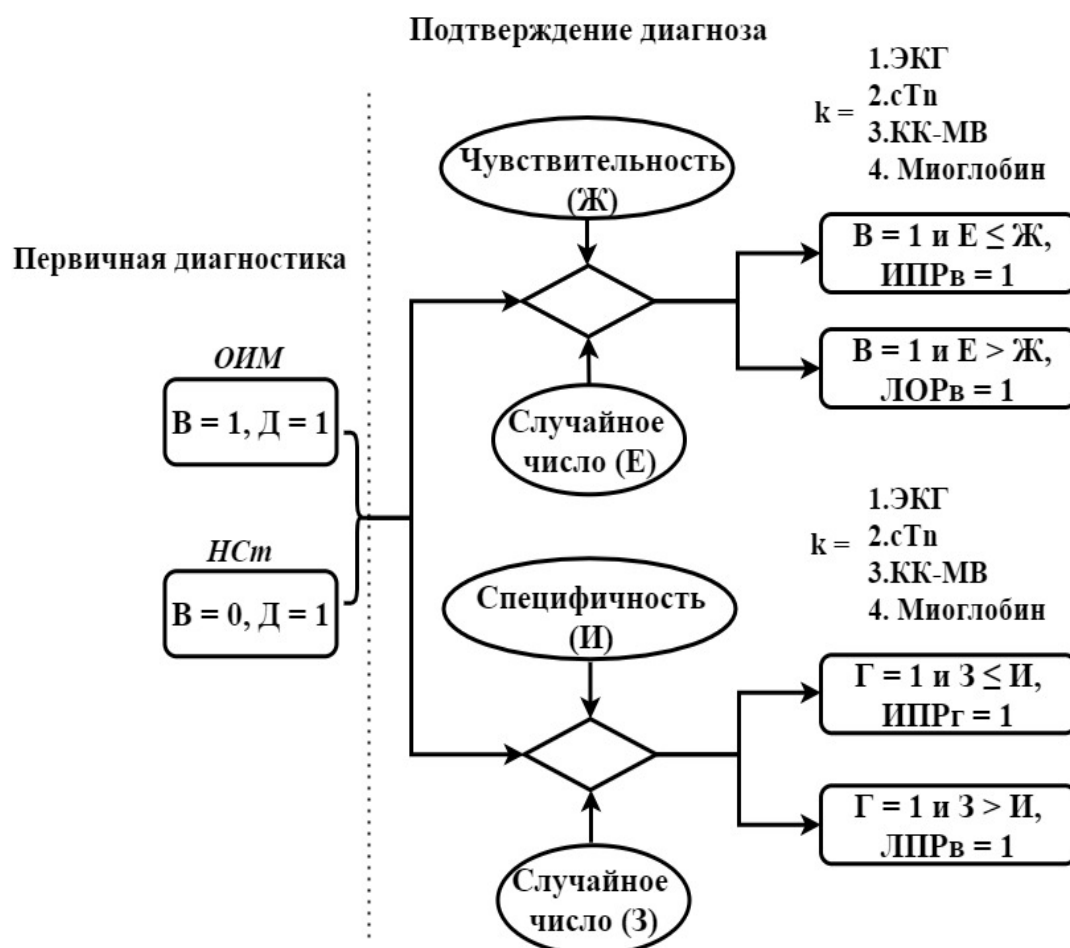


Рисунок 12. Прогнозирование корректного клинического решения в зависимости от диагностической стратегии.

Пояснения: НСт - нестабильная стенокардия, ИПР_В - истинно положительный результат ОИМ, ИПР_Г - истинно положительный результат нестабильная стенокардия, ЛОР_В - ложноотрицательный результат ОИМ, ЛПР_В - ложноположительный результат ОИМ.

На втором этапе моделирования проводили прогнозирование вероятности корректного клинического решения в зависимости от диагностической стратегии (рисунок 12). Принимали во внимание, что решение принимается в течение первых 3 часов от момента поступления пациента в лечебное учреждение, поскольку для условий Российского здравоохранения наиболее приемлема модель ESC 0/3h [136, 163]. Чувствительность лабораторного теста рассматривалась как вероятность истинно-положительного результата для условно больных пациентов (рисунок 12, В = 1), а специфичность - как вероятность ложноположительного

результата для условно здоровых пациентов (рисунок 12, $B = 0$, $\Gamma = 1$).

Для каждой диагностической стратегии (рисунок 12, к) модель 1 (ЭКГ), модель 2 (сTn), модель 3 (КК-МВ), модель 4 (Миоглобин), генерировали случайное число (Е), для выявления пациентов с ОИМ из групп с предполагаемым ОИМ и нестабильной стенокардии. Результат анализа считался истинно-положительным, если значение случайного числа (Е) было меньше или равно значению чувствительности (Ж), пациент распределялся в группу с подтвержденным ОИМ (рисунок 12, $B = 1$ и $E \leq Ж$, ИПв = 1). В группу пропущенных диагнозов ОИМ (рисунок 12, $B = 1$ и $E > Ж$, ЛОв = 1) были включены пациенты, для которых значение случайного числа (Е) было больше значения чувствительности (Ж).

При формировании групп пациентов с нестабильной стенокардией и пропущенным диагнозом генерировали случайное число (З). Если значение случайного числа (З) оказывалось меньше или равным специфичности (И), результат анализа считался истинно - положительным и пациенты включались в группу нестабильной стенокардии (рисунок 12, $\Gamma = 1$, $З \leq И = 1$, ИПг = 1). В противоположном случае, когда значение случайного числа (З) оказывалось больше значения специфичности (И), результат анализа считался ложноположительным, данные пациенты были включены в группу пациентов с ложным диагнозом ОИМ (рисунок 12, $\Gamma = 1$, $З > И$, ЛПв = 1).

Отношение шансов корректных и некорректных клинических заключений рассчитывали по формуле, представленной на рисунке 13.

$$ОШ_k = \frac{ИПР_{ОИМ} + ИПР_{НСТ}}{ЛОР_k + ЛПР_k + ПД}, \text{ где } k = \begin{array}{l} 1. \text{ ЭКГ} \\ 2. \text{ сTn} \\ 3. \text{ КК-МВ} \\ 4. \text{ Миоглобин} \end{array}$$

Рисунок 13. Формула для расчета отношения шансов корректных диагностических заключений.

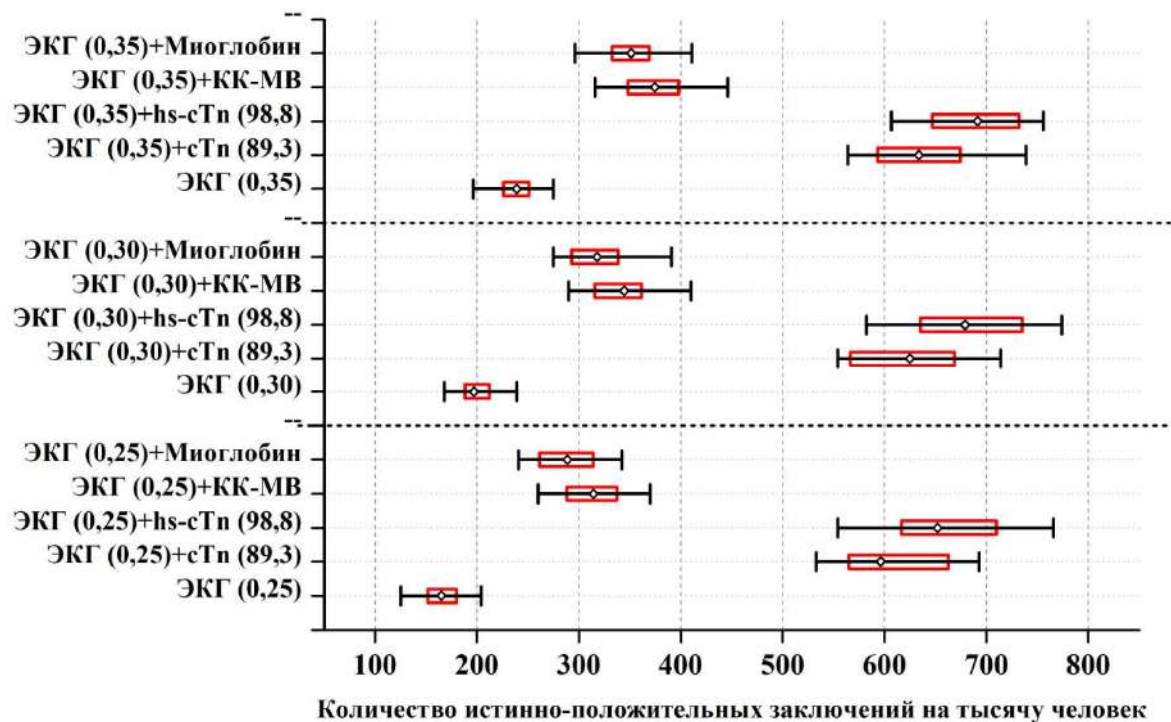
Пояснения: ИПР_{ОИМ} - истинно положительный результат ОИМ, ИПР_{НСТ} - истинно положительный результат нестабильная стенокардия, ЛОР_к - ложноотрицательный результат ОИМ для моделей 1, 2, 3, 4, ЛПР_к -

ложноположительный результат ОИМ для моделей 1, 2, 3, 4, ПД - пропущенный диагноз, ОШ - отношение шансов.

3.4. Прогноз клинической эффективности диагностических стратегий ОИМ

Анализ результатов математической модели диагностических стратегий ОИМ проводили по параметрам: максимальных, минимальных значений, медианы и интерквартильного размаха.

На втором этапе моделирования (рисунок 12) были получены данные о соотношении истинных и ложных диагностических заключений. Установлено, что использование в стратегии сТн и hs-сТн тестов (модель 2а и 2б) более чем в 2 раза эффективнее других кардиомаркеров (рисунок 14).



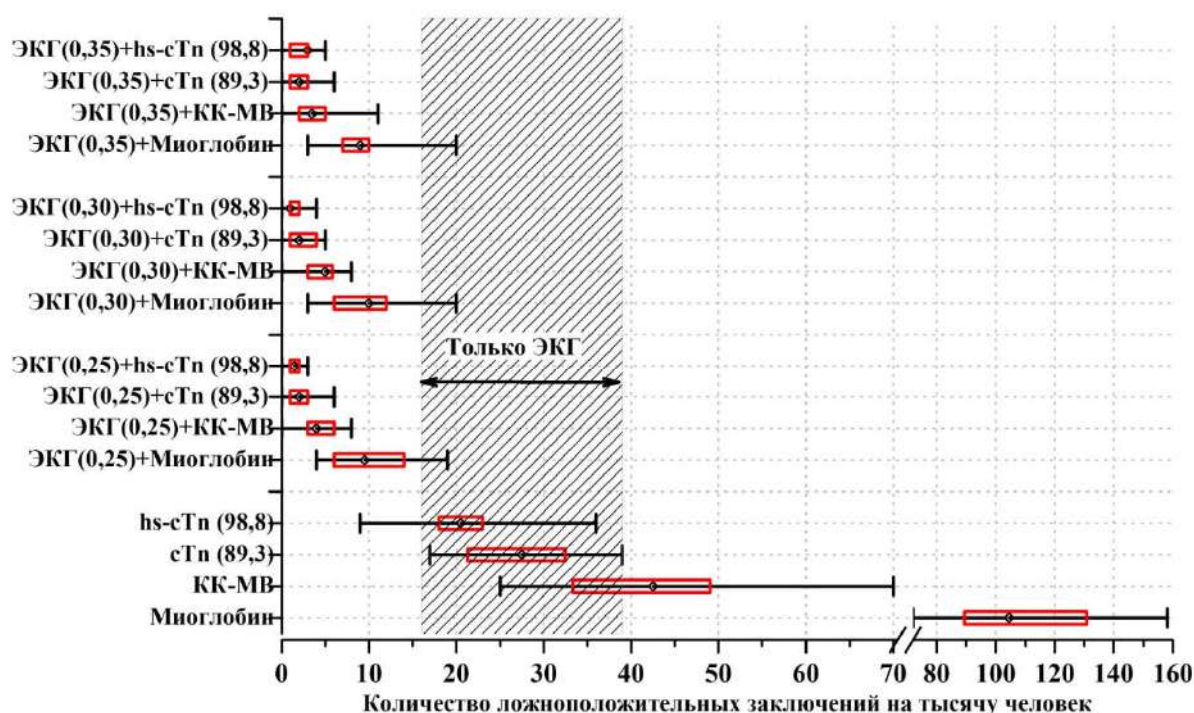
Примечание: \square – медиана; \square – интерквартильный размах [25%;75%]; $|$ $|$ – максимум и минимум

Рисунок 14. Прогноз корректных диагностических заключений в зависимости от стратегии диагностики ОИМ.

Особое значение имеет лабораторная диагностика при выявлении пациентов с ОИМ без подъема ST на ЭКГ. Однако, это может привести к ряду негативных

последствий. Например, повышенный риск неверных диагностических заключений из-за ложноположительных (ЛП) результатов лабораторных тестов.

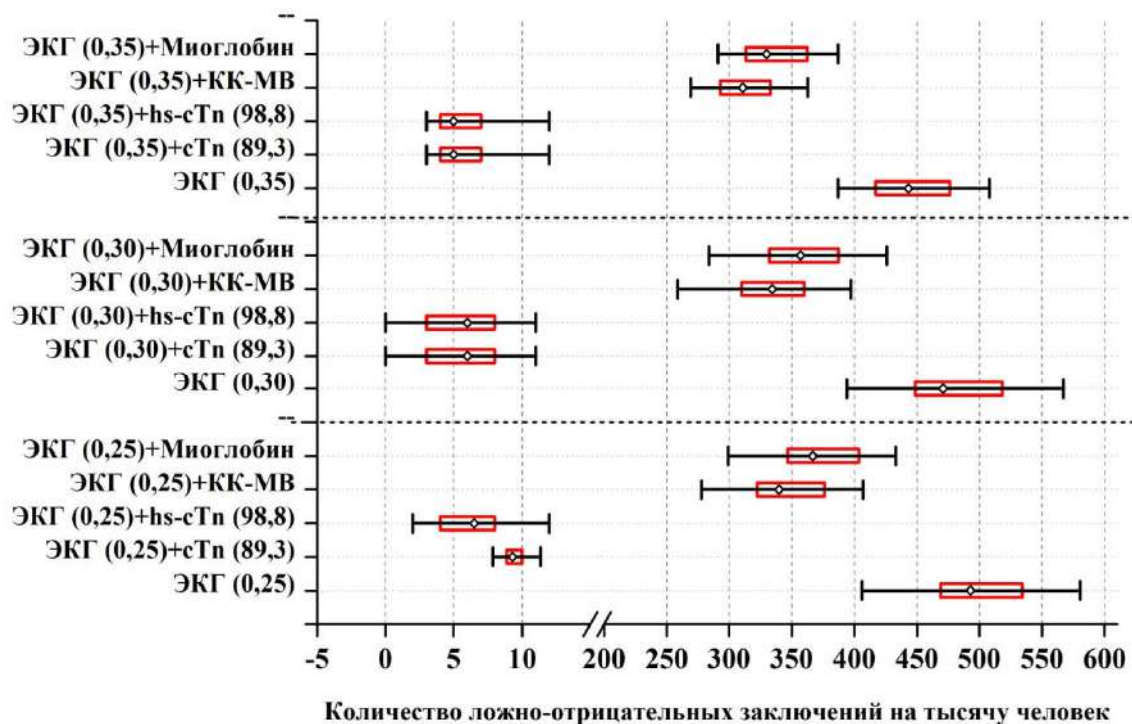
Мы сравнили вероятность появления ложноположительного результата для четырех моделей. При независимом выполнении регистрации ЭКГ и определении маркеров повреждения миокарда всем пациентам с ОКС установлено, что при всех уровнях чувствительности ЭКГ вероятность ЛПР соотносится с таковой для сТn теста двух уровней чувствительности/ специфичности и не превышает 3% (рисунок 15). Для ЭКГ вероятность ЛПР на тысячу пациентов с ОКС составляет $26 \pm 7,16$ человек, для сТn (89,3) теста составляет $27,5 \pm 6,96$, а для hs-сТn (98,8) теста $-21 \pm 5,95$. Уровень ЛПР для усредненного значения чувствительности ЭКГ представлен заштрихованной зоной на рисунке 15. Показано, что диагностическая эффективность модели 2(а) и 2(б) в два раза выше по сравнению с моделью 3 и в 5 раз по сравнению с моделью 4.



Примечание: \square – медиана; \square – интерквартильный размах [25%;75%]; $|$ $|$ – максимум и минимум

Рисунок 15. Прогноз некорректных диагностических заключений в зависимости от стратегии диагностики ОИМ.

Вероятность пропущенного диагноза с использованием сТn тестов (модель 2а и 2б) более чем на 3 порядка ниже по сравнению с другими кардиомаркерами (рисунок 16).



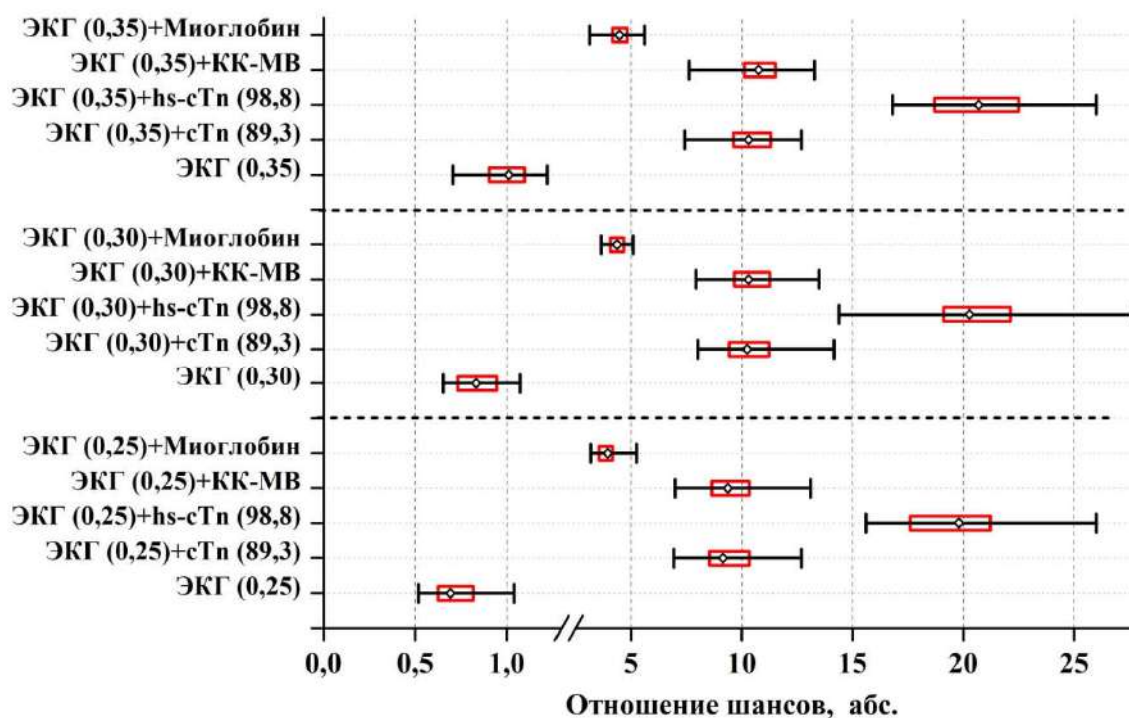
Примечание: \square – медиана; \square – интерквартильный размах [25%;75%]; $|$ $|$ – максимум и минимум

Рисунок 16. Вероятность пропущенных диагнозов у пациентов с ОИМ в зависимости от стратегии диагностики.

Следует отметить, что вероятность принятия верного клинического решения на начальном этапе диагностики с использованием определения КК-МВ (модель 3) и сТn (89,3) (модель 2 (б)) вместе с регистрацией ЭКГ имеет схожий диапазон, однако в два раза ниже чем использование hs-cTn (98,8) теста (модель 2 (а), рисунок 17).

Несмотря на это, отношение шансов корректных/некорректных диагностических заключений имеет достаточно низкий уровень для всех четырех моделей диагностики ОИМ. Причиной данных результатов может являться короткий временной интервал для принятия решения, 0-3ч. от момента начала болевого синдрома. Усредненный показатель отношения шансов принятия

верного диагностического заключения для модели 1 (ЭКГ) составил $0,87 \pm 0,16$, для модели 2(б) сTn (89,3) - $10,1 \pm 1,4$, для модели 2(а) hs-cTn (98,8) - $20,3 \pm 2,8$, для модели 3 (КК-МВ) - $10,2 \pm 1,3$, для модели 4 (миоглобин) - $4,2 \pm 0,5$. Таким образом, вероятность постановки корректного диагноза с использованием в диагностической стратегии высокочувствительного тропонинового теста (модель 2(а)) в 20 раз превышает ошибочный диагноз. Эффективность данной модели по сравнению с моделями 2(б) и 3 в два раза выше и в 5 раз по сравнению с моделью 4.

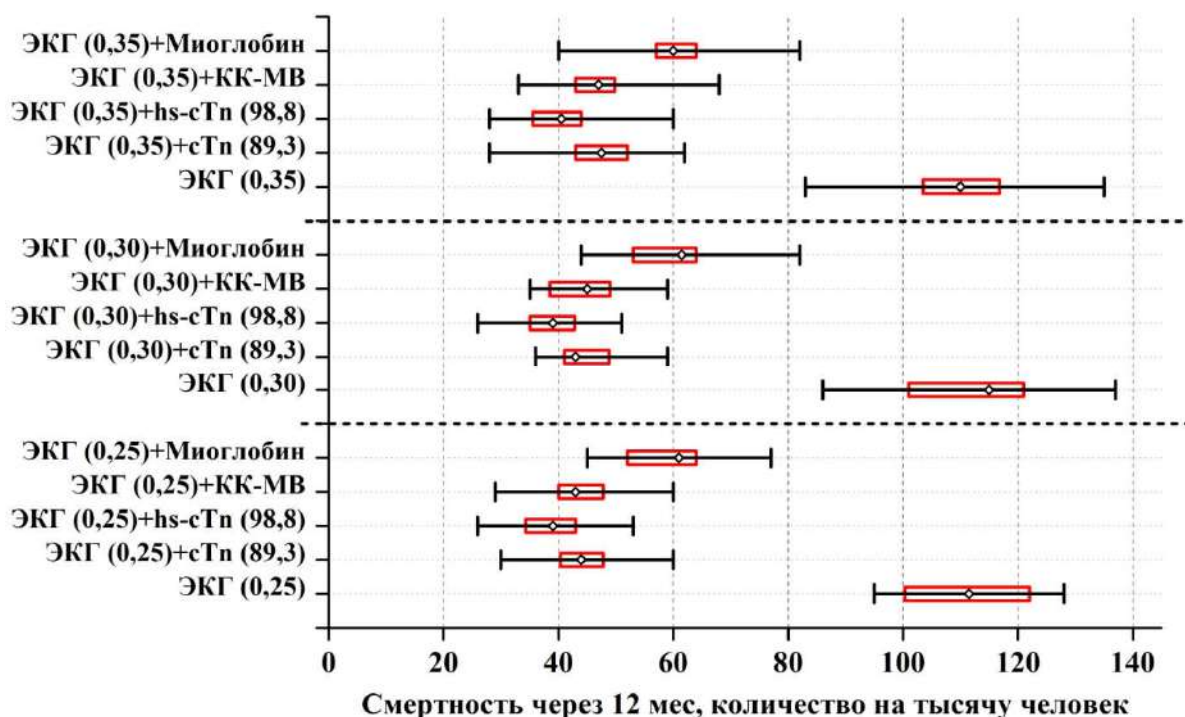


Примечание: \square – медиана; \square – интерквартильный размах [25%;75%]; $|$ $|$ – максимум и минимум

Рисунок 17. Отношение шансов корректных/некорректных диагностических заключений в зависимости от стратегии диагностики ОИМ.

На следующем этапе работы мы проводили прогнозирование осложнений ОИМ в зависимости от первоначальной диагностики с использованием различных лабораторных тестов. Для этого мы воспользовались установленными коэффициентами для корректных диагнозов, в одном крупном британском исследовании [181]. Целью данного исследовательского проекта было выявить

выживаемость пациентов через год после выписки из стационара в зависимости от изменения первоначального диагноза. Авторы отметили, что для пациентов, которым первоначально не был диагностирован NSTEMI, имели уровень смертности в пять раз выше, по сравнению с пациентами у которых первоначально был выявлен STEMI и начато своевременное лечение.



◻ – медиана; ◻ – интерквартильный размах [25%;75%]; | | – максимум и минимум

Рисунок 18. Прогноз смертности спустя 12 месяцев среди пациентов с ОИМ в зависимости от стратегии диагностики.

Самый низкий прогноз годовой смертности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, наблюдается при использовании диагностической модели 2(а) с тестом hs-cTn (98,8). Стоит отметить, что определение КК-МВ и cTn (89,3) для выявления пациентов на начальном этапе диагностике имеют схожие уровни прогнозируемой смертности (рисунок 18). Усредненный показатель прогнозируемой смертности для модели 1 (ЭКГ) составил 112 ± 13 , для модели 2(б) cTn (89,3) - $47 \pm 7,13$, для модели 2(а) hs-cTn (98,8) - $39 \pm 6,9$, для модели 3 (КК-МВ) - $48 \pm 9,54$, для модели 4 (миоглобин) - $61 \pm 9,74$.

3.5. Оценка информированности врачей о современных требованиях к диагностике инфаркта миокарда

В период с 01.12.2019 г. по 01.06.2020 г. проведен опрос 96 врачей-терапевтов и врачей-кардиологов г. Волгограда и Волгоградской области, а также опрос специалистов лабораторной службы из 81 клинико-диагностической лаборатории (КДЛ) г. Волгограда, г. Волжского, г. Екатеринбурга, г. Перми, г. Уфы, а также районов Волгоградской области. Вопросы анкеты для врачей клинической службы были направлены на проверку знаний врачей о преимуществах высокочувствительного и обычного теста на тропонин в диагностике ОИМ, а также о применении различных стратегий диагностики ОИМ. Вопросы для специалистов КДЛ были связаны с проверкой знаний об аналитических характеристиках тестов, а также с выявлением технических возможностей лабораторий реализовать требования четвертого универсального определения ИМ для диагностики ОИМ (рисунок 1 и 2).

Таблица 8. Результаты анкетирования врачей-терапевтов и врачей-кардиологов г. Волгограда и Волгоградской области

Вопрос	Результат, %
1. Есть ли на ваш взгляд преимущества при использовании в диагностике ОИМ hs-cTn теста перед обычным Tn тестом	
да	71
нет	
2. Есть ли на ваш взгляд преимущества при использовании в диагностике ОИМ количественного Tn теста перед качественным экспресс тестом на Tn	
да	67
нет	
3. Какие лабораторные тесты Вы считаете необходимыми для выявления пациентов с ОИМ	

Tn тест (качественный экспересс-тест)	29
hs-cTn тест (качественный экспересс-тест)	33
Tn тест (количественный тест)	48
hs-cTn (количественный тест)	38
КК-МВ	62
АсАТ	29
ЛДГ	38
Миоглобин	48
4. Какие лабораторные тесты Вы считаете достаточными для подтверждения ОИМ	
Tn тест (качественный экспересс-тест)	43
hs-cTn тест (качественный экспересс-тест)	24
Tn тест (количественный тест)	48
hs-cTn (количественный тест)	57
КК-МВ	43
АсАТ	19
ЛДГ	19
Миоглобин	29
5. Какие рекомендации, вы используете для диагностики и лечения пациентов с ОИМ	
Третье универсальное определение инфаркта миокарда	10
Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда	10
Клинические рекомендации Европейского общества кардиологов	24
Клинические рекомендации Американского общества кардиологов	0
Клинические рекомендации Российского кардиологического общества	43
Стандарты специализированной медицинской помощи МЗ РФ	57

6. Какие стратегии диагностики ОИМ вы считаете наиболее оптимальными для выявления пациентов с ОИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ	
LoD strategy (Level of Detection) + nonischemic ECG	14
ESC 0/3-h algorithms	5
ESC 0/2-h algorithms	0
ESC 0/1-h algorithms	0
ни одна из выше перечисленных	71
свой вариант _____	10

После обработки результатов выявлено, что преимущества применения hs-cTn теста по сравнению с обычным cTn тестом для выявления пациентов с ОИМ указали только 71% врачей (из них кардиологи - 43%, терапевты - 29%). Схожая картина наблюдается в распределении мнений и о преимуществах количественного cTn-теста перед качественным: преимущества указали 67% (из них кардиологи - 38%, терапевты - 29%). Практически половина опрошенных специалистов считают, что миоглобин до сих пор является необходимым тестом для выявления инфаркта миокарда, что резко противоречит последним рекомендациям по определению ОИМ. Одним из наиболее трудных был вопрос о применении стратегий диагностики для выявления пациентов с ОИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ. Знание современных рекомендаций указали только 10%, 43% опрошенных, проигнорировали этот вопрос, а, по мнению 33% ни одна из перечисленных стратегий не применяется. Результаты анкетирования представлены в таблице 8.

Очевидно, что интерпретация результатов лабораторных тестов выполняется согласно рекомендациям производителя, о которых врача клинической службы информирует специалист лабораторной службы, выполняющий анализ, а аналитические особенности теста игнорируются. По результатам опроса показано, что многие из врачей не информированы о различных диагностических стратегиях для выявления ОИМ у пациентов, а также

плохо информированы и не понимают актуальных рекомендаций по определению ОИМ [162], не понимают специфики hs-cTn теста и не видят перспектив внедрения новых диагностических алгоритмов ОИМ.

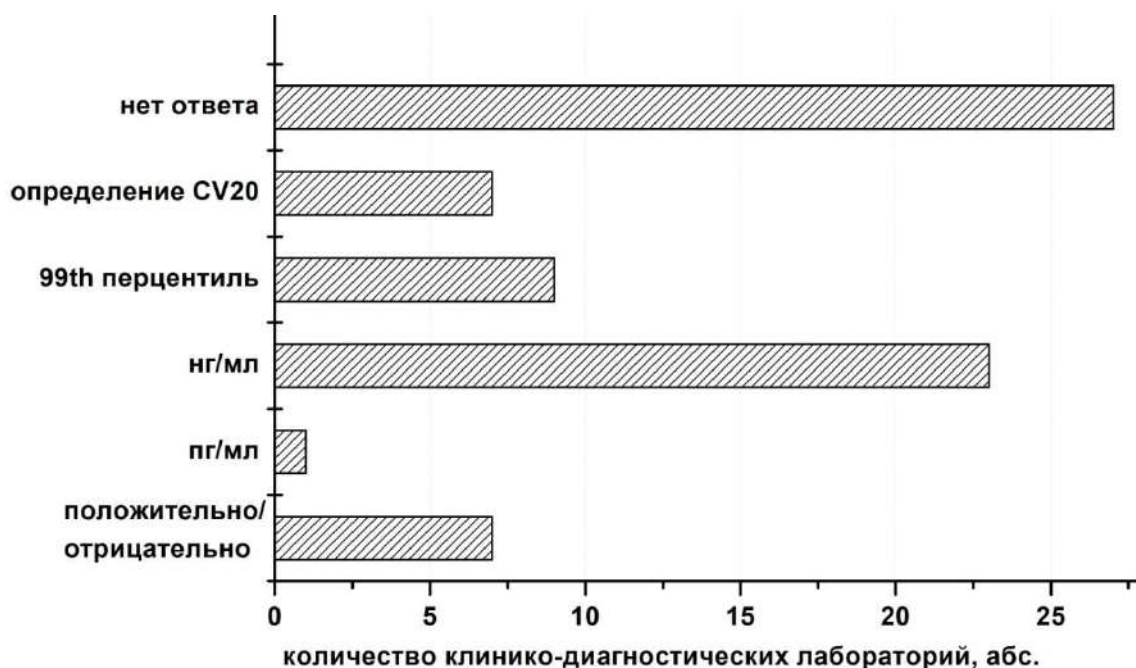


Рисунок 19. Результаты анкетирования специалистов лабораторной службы г. Волгограда, г. Волжского, г. Екатеринбурга, г. Перми, г. Уфы, районов Волгоградской области.

При анализе данных анкетирования специалистов КДЛ выявлено, что 90% (73) КДЛ городского и районного уровня при выполнении анализа используют информацию об аналитических характеристиках (специфичность, чувствительность, пороговые значения) из сопроводительной документации к набору. Определение коэффициента вариации (CV20) указали 8,6% (7) КДЛ из крупных городов. Внутрибольнично полученные величины 99-го перцентиля для принятия клинического решения при ОИМ применяют 11% (9) КДЛ, о качественной интерпретации результатов без информации о пороге определения (LOQ) заявили 8,6% (7) КДЛ, специалисты 27 КДЛ испытывали затруднения при ответе на этот вопрос, данные представлены рисунке 19. Следует отметить, что 16 КДЛ из 5 вышеуказанных регионов, указали выполнение лабораторных тестов, не рекомендованных для диагностики ОИМ (миоглобин).

3.6. Анализ обеспеченности регионов кардиомаркерами

Возможность реализовать требования современных рекомендаций диагностики ОИМ была заявлена в 23 лечебно-диагностических учреждениях г.Волгограда и г.Волжского. Установлено, что количественное определение тропонинов в крови проводится только в крупных стационарах.

При сравнительном анализе объема предоставления услуг в регионах значительных различий не выявлено: во всех городах проводится 15-20 анализов на 1000 населения, что составляет 1-2% от общего количества анализов в КДЛ клиник, предоставивших информацию. Однако существенные различия выявлены в качественном обеспечении регионов. Объем выполнения количественного и качественного определения тропонинов в г.Уфе и г.Перми представлены примерно одинаково, в то время как в г.Волгограде и г.Волжском качественное определение тропонинов в крови составляет всего 11% (таблица 9).

Отметим, что во всех регионах в крупных стационарах количественное определение cTn и hs-cTn выполняется с использованием оборудования и наборов реагентов с известными клиническими и аналитическими характеристиками, информация о которых постоянно актуализируется специализированным комитетом IFCC [<http://www.ifcc.org/ifcc-education-division/emd-committees/committee-on-clinical-applications-of-cardiac-bio-markers-c-cb>] (таблица 9). Однако объем анализов на платформах других производителей колеблется в зависимости от региона (таблица 10).

Информация о возможности определения тропонинов в крови была получена от 32 лечебных учреждений 31 района Волгоградской области (вкл. г.Камышин). Техническая возможность количественного определения hs-cTn заявлена только в 3 КДЛ центральных районных больниц (менее 10%). Стоит отметить, что на момент проведения анкетирования в 5 КДЛ центральных районных больниц (15,2%) возможность определения тропонинов отсутствовала. Специалисты лабораторной службы из 8 КДЛ (24,2%) затруднились указать метод, которым проводится качественный анализ.

Таблица 9. Количество исследований и варианты анализа тропонинов в крупных лечебных учреждениях городов.

Количество лечебно-диагностических учреждений, предоставивших информацию	Население	Общее количество анализов	Тропонины, всего исследований и доля в общем количестве анализов		Тропонины на 1000 населения	
			Количественное определение	Качественное определение	Количественное определение	Качественное определение
г. Волгоград и г. Волжский						
15	1337072	15401441	23228 0,15%	2958 0,02%	17,4	2,2 (11%)
Из них в больницах СМП*			10659	-		
Уфа						
6	1124226	19520059	7374 0,038%	10107,0 0,05%	6,6	9,0
Из них в больницах СМП*			1800	7629		
Пермь						
10	1053936	8464314	15087 0,18%	7676 0,09%	14,3	7,3
Екатеринбург						
1	1483119	3011908	6127 0,20%	-	4,1	-
*-СМП-скорая медицинская помощь						

Таблица 10. Доля количественных анализов сТп, которые проводятся на платформах различных производителей в крупных лечебных учреждениях городов.

Город	Волгоград и Волжский		Пермь		Уфа	
платформа	Количество исследований сТп в 2019 г.					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мониторируемые IFCC						
Beckman Coulter	7159	37,6	-	-	1800	24,4
LSI Med. Mitsubishi PATHFAST	7313	38,5	4967	41,1	-	-
Roche Diagnostics	4353	22,9	-	-	5419	73,5
Tosoh CL AIA-PACK сТпI	176	9	-	-	-	-
Abbott ARCHITECT (+iSTAT)	-	-	-	-	4163	36,6
Ortho VITROS	-	-	1463	18	-	-
Нет данных в IFCC						
Response Biomedical Corp. RAMP	17	1	7108	58,9	-	-
Siemens IMMULITE 2000	-	-	199	1,4	-	-

Распределение объема выполненных тропониновых тестов, в КДЛ центральных районных больниц Волгоградской области за 2019 год, представлены на рисунке 20. Показано, что обеспеченность и готовность реализовать современные требования определения ОИМ в районах Волгоградской области на несколько порядков ниже, чем в городах. Число количественных тестов в пересчете на 1000 населения составило всего 61, а их доля в общем числе анализов на тропонин - всего 18,2%, а в г. Волгограде и г.Волжском 89%. Качественное определение тропонинов в крови выполняется с использованием оборудования и наборов реагентов, которые не мониторируются IFCC. Следовательно, при интерпретации результатов определяющее значение имеет достоверность информации, предоставляемой производителем в сопроводительной документации. Некоторые участники анкетирования не

предоставили информацию о типе реагентов и оборудовании, на котором выполнен анализ, для 1099 (35%) качественных анализов и 200 (6,3%) количественных анализов. Подобная ситуация может свидетельствовать о недостаточной компетентности персонала.

Всего проведено анализов: Тп тест количественный - 573 (18,2%) - 0,61 на 1000 населения
Тп тест качественный - 2578 - 2,74 на 1000 населения

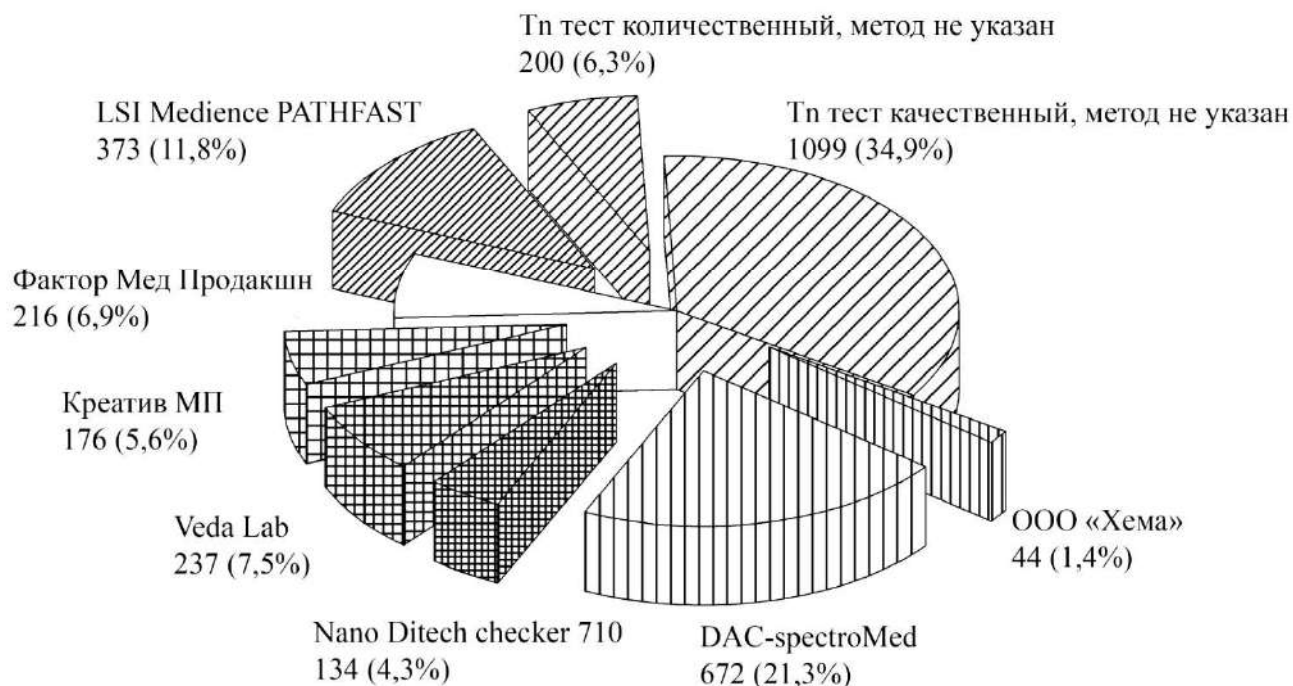


Рисунок 20. Количество исследований тропонина, проведенных на различных аналитических платформах в 2019 г. в районах Волгоградской области.

Таким образом, несмотря на недостаточную информированность врачей клинической службы о современных подходах к лабораторной диагностике ОИМ, в крупных городах эта проблема успешно решается на уровне лабораторного звена - лечащие врачи получают от КДЛ диагностическую информацию, в основном удовлетворяющую требованиям четвертого определения инфаркта миокарда.

3.7. Анализ «затраты-эффективность» внедрения тропонинового теста в диагностику острого инфаркта миокарда

В ходе исследования мы установили, что регионах существует проблема обеспеченности «качественными» кардиамаркерами из перечня актуальных на сегодняшний день рекомендаций [66, 162]. Кроме того, как упоминалось ранее, серьезную проблему составляет группа пациентов с NSTEMI, для выявления которых рекомендовано определение именно hs-cTn [66], обеспеченность которым в Волгоградской области достаточно низкая. В целях повышения качества функционирования лабораторно диагностического звена нашей области необходимо внести изменения в существующий диагностический этап для пациентов с подозрением на ОКС. Однако для этого требуется обоснование не только клинической, но и экономической целесообразности предлагаемых к внедрениям инноваций. В связи с этим мы провели экономическую оценку для описанных ранее стратегий диагностики ОИМ. Поскольку для выявления пациентов с ОИМ как обязательные лабораторные тесты рекомендованы только тропонины и как дополнительный тест креатинкиназа-MB, а миоглобин не рекомендован, расчет себестоимости лабораторного анализа проводили для первых двух тестов.

Себестоимость определения тропонинов и креатинкиназы-MB в крови рассчитывали в соответствии с приложением №13 приказа Минздрава России № 380 [28]. Формулы для расчета себестоимости лабораторных исследований указаны в таблице 11.

В ходе анализа цен на территории г.Волгограда установлено, что суммарная стоимость количественного определения тропонина составляет от 480 руб. до 833 руб., а экспресс теста - 288 руб., креатинкиназы-MB от 280 руб. до 540 руб. (по ценам на июнь 2021 г.). Стоимость диагностики и лечения пациентов с ОИМ без подъема ST (Приказ МЗ РФ № 158н, 2021 г.) и с подъемом ST на ЭКГ (Приказ МЗ № 612н, 2021 г.) рассчитывали с использованием прайс-листов двух крупных больниц г. Волгограда. В первом случае реальные затраты на полный курс

лечения 1 пациента в ВОККЦ составляют 77576,60 руб., а в ГКБ № 25 -86470,50 руб. (без учета стоимости осмотра врачей узких специальностей), а во втором, 150574,80 руб. и 158568,70 руб. соответственно. Затраты на диагностический этап с округлением до целого числа составляют 11500 руб.

Таблица 11. Формулы для расчета себестоимости лабораторного теста

№	Формула	Обоснование
1.	$S = V + A_{(M)} + Э + M + П$	Общая себестоимость исследования
2.	$V = (A \times n(a) \times B \times n(b)) \times (I + C) \times (I + d) \times (I + f)$	Оплата труда медицинского персонала
3.	$f = (F + Q) / (3 - E)$	Коэффициент накладных расходов
4.	$A_{(M)} = (i(o) / N1) + (i(b) / -N)$	Амортизационные отчисления на оборудование
5.	$Э = O / N$	Эксплуатационные расходы как составляющая стоимости анализа
6.	$M = p + R$	Материальные затраты
7.	$p = Д / N$	Затраты на расходные материалы
8.	$R = W / N + m / n$	Затраты на реактивы

Подписи к таблице:

A - годовой фонд заработной платы (ГФЗП) врачебных должностей; **B** - ГФЗП должностей со средним медицинским образованием; **C** - отношение ГФЗП всех работников лаборатории, не участвующих непосредственно в проведении исследований, к ГФЗП работников, выполняющих исследования; **d** - коэффициент отчислений на социальные нужды; **f** - коэффициент накладных расходов; **i(o)** - амортизационные отчисления на основное оборудование; **i(b)** - амортизационные отчисления на вспомогательное оборудование; **m** - расходы на контрольные материалы; **N** - число исследований данного вида; **n** - число исследований, при которых используются данные контрольные материалы; **N1** - число исследований, выполненных на основном оборудовании; **n(a)**, **n(b)** - отношение затрат времени на выполнение исследования к годовому бюджету рабочего времени соответствующей должности; **Q** - сумма расходов по статьям сметы доходов и

расходов учреждения; **R** - затраты на реактивы; **S** - общая себестоимость исследования; **V** - оплата труда медицинского персонала; **W** - стоимость набора реактивов; **A(м)** - амортизационные отчисления на оборудование; **Д** - затраты на лабораторное стекло, пластмассовые изделия, термобумагу и т.д.; **Е** - зарплата административно-хозяйственного персонала учреждения с отчислениями на социальные нужды; **З** - заработанная плата всего персонала учреждения, включая премии, выплаты стимулирующего характера по системным положениям; **М** - материальные затраты; **О** - затраты на содержание оборудования; **П** - прочие расходы; **р** - затраты на расходные материалы, как составляющая стоимости анализа; **Э** - эксплуатационные расходы на содержание оборудования и инвентаря.

Расчет проводили для набора реактивов определения Тп I в венозной крови фирмы «Vedallab», Франция стоимостью 10 951,01 руб. за набор из 20 тестов (с учетом НДС на момент 01.06.2021 г.). В качестве расходных материалов для проведения теста использовались вакуумные пробирки «vacuette ЭДТА», стоимостью 625 руб. за 50 шт. (с учетом НДС на момент 01.06.2021 г.). Таким образом, материальные затраты на реактивы для определения тропонинов (М) составили 560,05 руб.

Оплата труда медицинского персонала была рассчитана с учетом, что время выполнения 1 анализа составляет 20 минут (включая инкубацию, фиксацию результатов и измерение на приборе), а заработная плата медицинского работника в соответствие с приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 28 августа 2008 г. N 462н [<http://docs.cntd.ru/document/438872468>] составляет 19625 руб. (дата обращения к документу: 01.06.2020 г.). Затраты на оплату труда медицинского персонала (V) составили 38 руб. Общая себестоимость одного определения тропонинов в венозной крови, с применением набора реактивов фирмы «Vedallab», составила 598,05 руб.

Для определения себестоимости анализа креатинкиназы-МВ, проводили расчет для набора реактивов фирмы «Ольвекс диагностикум», Россия стоимостью 18732 руб. за набор на 100 определений (с учетом НДС на момент 01.06.2021 г.).

В качестве расходных материалов для проведения теста использовались контрольные сыворотки N (нормальный уровень) P (патологический уровень), стоимостью 7951 руб. за набор на 100 определений (с учетом НДС на момент 01.06.2020 г.). Таким образом, материальные затраты на реактивы для определения креатинкиназы-МВ (М) составили 203,22 руб. Дополнительные затраты на расходные материалы (кюветы, наконечники, дозаторы, пр.) составили 15,85 руб.

Оплата труда медицинского персонала была рассчитана с учетом, что время выполнения 1 анализа составляет 10 минут (включая инкубацию, фиксацию результатов и измерение на приборе). Затраты на оплату труда медицинского персонала (V) составили 19 руб. Общая себестоимость одного определения креатинкиназы-МВ в сыворотке крови, с применением набора реактивов фирмы «Ольвекс диагностикум», составила 238,11 руб.

Ранее мы проводили подобный расчет (по ценам 2007 г.), где затраты на проведение сTn теста 1 пациенту составляли 268,58 руб., а стоимость диагностики и лечения (Приказ МЗ и СР РФ от 06.09.2005 № 548) составляла 25788,00 руб. (Резниченко М.Ф., 2013). Следует отметить, что в течение последних 10 лет произошел значительный рост стоимости лекарств и диагностических процедур, что негативно сказывается на совершенствовании лабораторно-диагностического этапа оказания медицинской помощи.

Принимали во внимание, что hs-cTn тест рекомендован только для группы пациентов с ОКС без подъема ST на ЭКГ [66]. Затраты на однократное определение hs-cTn теста в вышеуказанной группе ($766 \pm 28,6$) составляют ~ 458 тыс. рублей, на трехкратное - 1,37 млн. рублей. Однако необоснованные потери на лечение пациентов, не имеющих ОИМ в 4 раза меньше по сравнению с диагностической стратегией, включающей определение КК-МВ. Основные показатели клинической и экономической эффективности диагностических стратегий ОИМ представлены в таблице 12. Таким образом, hs-cTn тесты, не смотря на дороговизну экономически более выгодны, чем иные кардиомаркеры. При общих затратах ~ 458 тыс. рублей использование hs-cTn теста позволяет

снизить показатель годовой смертности на 0,9% (рисунок 16). Экономическая эффективность стратегии с использованием hs-cTn теста подтверждается снижением показателя ложноположительных результатов, что позволяет экономить ~120 тыс. рублей на каждую условную тысячу пациентов с ОКС, по сравнению со стратегией, в которой используется КК-МВ. Однако при внедрении hs-cTn теста в широкую практику следует учитывать взаимодействие врачей клиницистов и специалистов лаборатории.

Выплаты по ОМС на единичный законченный случай госпитализации пациента с ОИМ составляют 32082,20 руб. (по тарифам на 2020 г). Таким образом наблюдается расхождение данных между государственным обеспечением и реальными затратами на лечение в стационаре пациентов с ОИМ. Все это подтверждает важность проведения клинической и экономической оценки предлагаемых инноваций в широкую лабораторную практику.

Таблица 12. Основные показатели клинической и экономической эффективности диагностических стратегий ОИМ

	Модель 1	Модель 2 (а)	Модель 2 (б)	Модель 3	Модель 4
Количество пациентов с ОКС, чел.	961 ± 6,06				
Количество пациентов с ОИМ с подъемом ST на ЭКГ, чел.	195 ± 34,6	193 ± 35,7	197 ± 33,5	195 ± 34,6	195 ± 34,6
Количество пациентов с ОИМ без подъема ST на ЭКГ, чел.	465 ± 48,9	455 ± 42,3	424 ± 47,9	421 ± 44,7	328 ± 36,3
Количество пропущенных диагнозов ОИМ, чел.	465 ± 48,9	7 ± 2,9	71,5 ± 11,3	55 ± 14,6	160 ± 46,9
Количество ложных положительных диагнозов ОИМ, чел.	26 ± 7,2	1 ± 1,1	2 ± 1,5	4 ± 1,9	10 ± 3,8
Потери от лечения пациентов с ложноположительным диагнозом ОИМ в течение 24 часов (Приказ МЗ РФ N 158н, 2021 г.), руб.	-	39,9 ± 43,9 тыс.	79,8 ± 59,9 тыс.	159,6 ± 75,8 тыс.	399 ± 151,6 тыс.

Выполнены расчеты затрат на диагностический этап для 1 пациента (Приказ МЗ РФ N 158н, 2021 г.), которые составили 11,5 тыс руб. (по тарифам на июнь

2021 г). Расчет затрат на 1 день лечения 1 пациента (Приказ МЗ РФ N 158н, 2021 г.), составил 28,4 тыс. руб. (по тарифам на июнь 2021 г.).

В связи с тем, что математические расчеты данной модели представляются весьма громоздкими мы разработали калькулятор (рисунок 21) в виде флэш-приложения (swf), который располагается по адресу: (<http://edu.volgmed.ru/mod/resource/view.php?id=1017>). Данный инструмент облегчает восприятие математической модели. В основе его создания лежит принцип, который базируется на теореме Байеса [11].



Рисунок 21. Калькулятор для оценки полезности использования лабораторного теста в практике.

Данный калькулятор позволяет наглядно демонстрировать не только изменение количества ложных диагностических заключений, в зависимости от параметров чувствительности и специфичности теста, но и такие величины как: а)

предполагаемые экономические затраты, связанные с использованием изучаемого лабораторного теста, б) предполагаемую выгоду (или ее отсутствие) при использовании изучаемого лабораторного теста в практике конкретного лечебного учреждения (или региона).

Для того чтобы воспользоваться калькулятором необходимо:

- 1) Сформировать подробную эпидемиологическую модель группы пациентов, к которой будет применяться изучаемый лабораторный тест;
- 2) Провести анализ данных по чувствительности и специфичности изучаемого лабораторно теста;
- 3) Провести математический расчет стоимости диагностики и лечения 1 дня исследуемой нозологической группы согласно действующим приказам диагностики и лечения;
- 4) Провести математический расчет себестоимости единичного лабораторного теста.

3.8. Эпидемиологическая модель рака предстательной железы

Поиск информации о заболеваемости раком предстательной железы, распространенности различных стадий РПЖ у мужчин, выживаемости и смертности при различных стадиях РПЖ осуществляли в источниках, перечисленных в главе 2.

При анализе риска развития РПЖ в разных возрастных группах России и других развитых стран, установлен более высокий показатель для России по сравнению с мировой статистикой [15, 20, 151, 152]. Результаты представлены на рисунке 22.

В России за последние 10 лет заболеваемость РПЖ возросла в 1,5 раза [15]. Установлено, что выявление РПЖ на ранних стадиях T0 и T1 повышает эффективность лечения и снижает риск летального исхода. В урологических клиниках развитых стран Европы РПЖ распространенных и метастатических форм составляет менее 10%, в России более половины всех случаев РПЖ имеют метастазы [22, 38]. Распространенность клинических форм РПЖ в России в

зависимости от стадии представлена на рисунке 23.

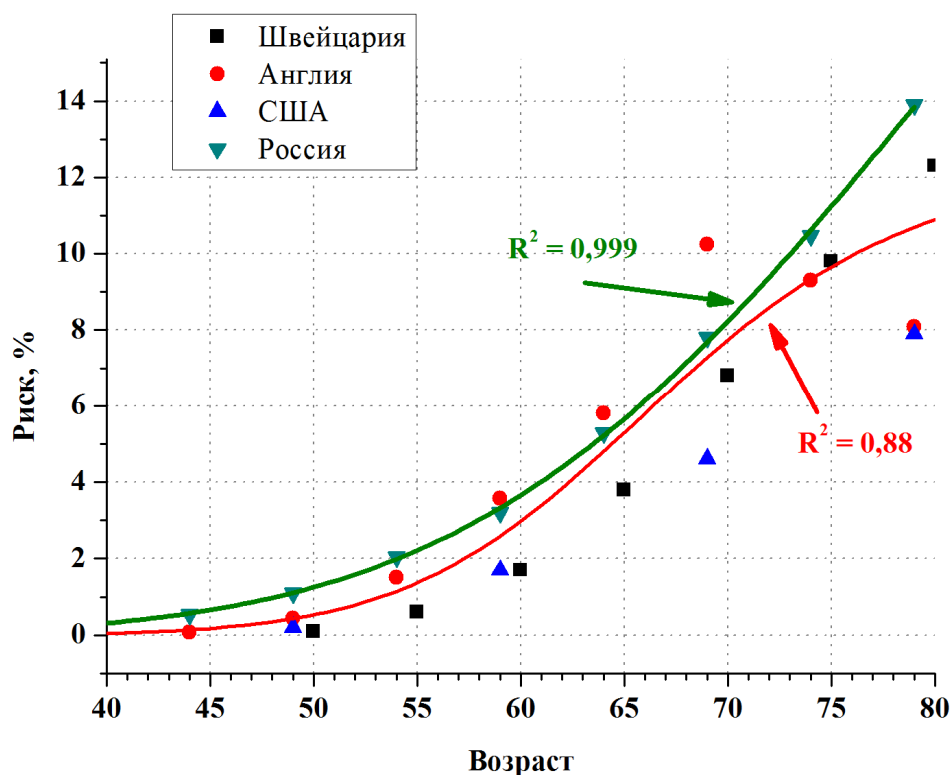


Рисунок 22. Риск развития РПЖ в различных возрастных группах



Рисунок 23. Распространенность рака предстательной железы в России в зависимости от стадии онкологического процесса.

Поскольку вопрос о целесообразности скрининга РПЖ однозначно до сих пор не решен, мы разработали стратегию для оценки его клинической и

экономической эффективности. Предложенный к скринингу ПСА тест имеет очень низкую специфичность, поэтому вероятность появления ложноположительных результатов достаточно высока. В результате пациенты включаются в мероприятия по дополнительному обследованию, что приводит к различным осложнениям, особенно это относится к «ненужной» биопсии. Выборку пациентов формировали в зависимости о наличии данных подтвержденного диагноза РПЖ, на основании установленного для данной возрастной группы уровня ПСА и результатов биопсии [15, 20, 151, 152]. Эпидемиологическая модель рака предстательной железы представлена на рисунке 24.

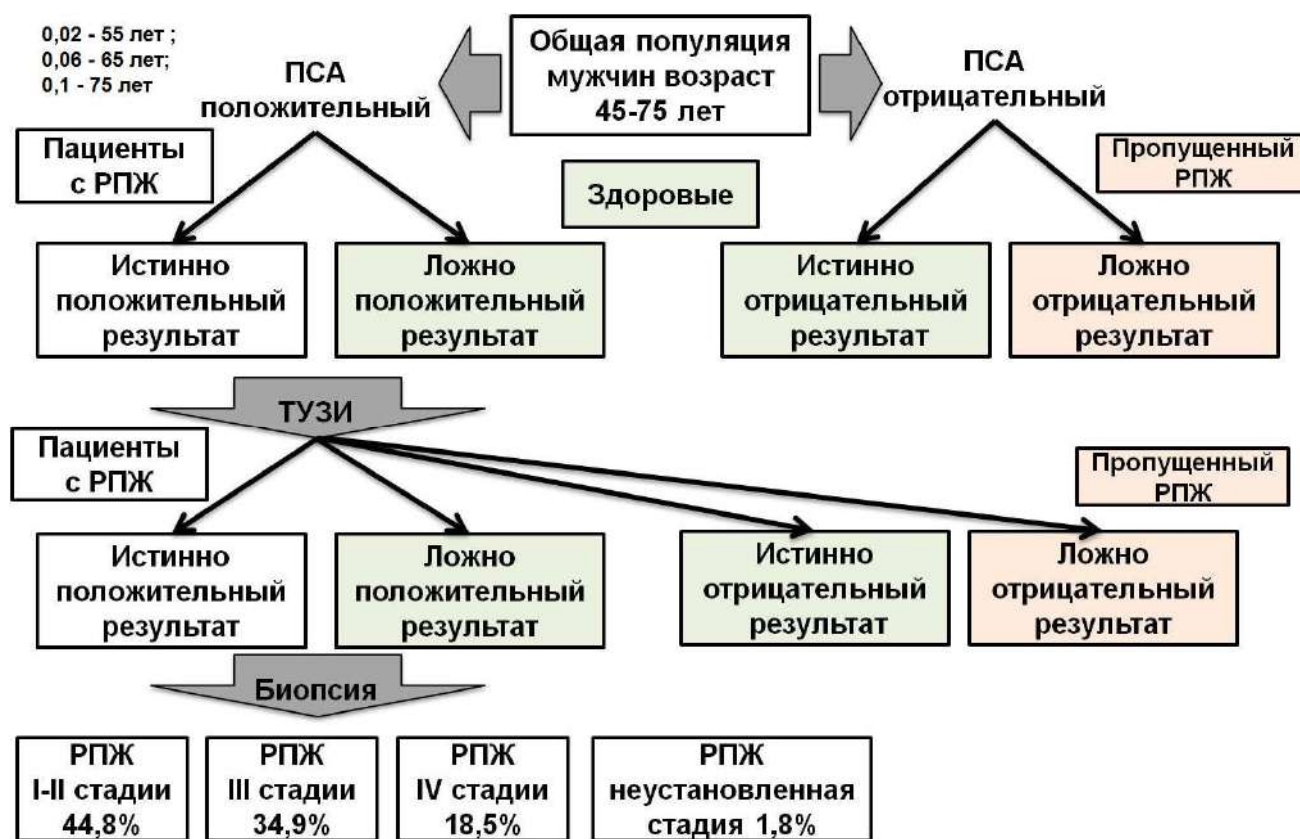


Рисунок 24. Эпидемиологическая модель рака предстательной железы

Прогностическую модель строили из предположения, что значения чувствительности и специфичности отражают вероятность появления истинно-положительных результатов у больных и истинно-отрицательных результатов у здоровых. Рассматривали гипотетическую ситуацию посещения тысячи

пациентов с вероятностью заболевания соответствующей распространенности для пациентов данного возраста. Расчеты проводили для трех возрастных групп 55 лет, 65 лет, 75 лет. Значение распространенности для группы 55 лет принимали равным 2%, для группы 65 лет - 6% и для группы 75 лет - 10% (рисунок 22).

3.9. Прогноз клинической эффективности различных диагностических стратегий при планировании скрининговых программ РПЖ, построение математической модели

В России скрининг рекомендовано проводить, начиная с возраста 45 лет, с кратностью 1 раз в 5 лет. (Приказ МЗ РФ от 13.03.2019 г. № 124н). Для скрининга рекомендовано определение общего ПСА в крови. В настоящее время для диагностики РПЖ предлагаются другие формы ПСА или его комбинаций. Однако клиническая и экономическая эффективность использования их в качестве скрининговых тестов не проводилась. Поэтому одной из задач данного исследования было количественно оценить эффективность исследуемых диагностических стратегий с помощью математических моделей.

Сравнительный анализ эффективности проводили для пяти диагностических стратегий, условно обозначенных как модель 1, модель 2, модель 3, модель 4, модель 5.

Модель 1 - предполагает количественное определение уровня только общего ПСА в сыворотке крови у всех пациентов, вовлеченных в скрининг.

Модель 2 - включает в себя определение индекса здоровья простаты (PHI), всем пациентам, вовлеченным в скрининг.

Модель 3 - инструментальное обследование всех пациентов, вовлеченных в скрининг (ТРУЗИ).

Модель 4 - независимый анализ, предполагает количественное определение уровня общего ПСА в сыворотке крови и выполнение ТРУЗИ всем пациентам, вовлеченным в скрининг.

Модель 5 - последовательная диагностическая стратегия (ПСА → ТРУЗИ),

предполагает количественное определение уровня общего ПСА в сыворотке крови всем пациентам, вовлеченным в скрининг с последующим выполнением ТРУЗИ, только пациентам с положительным результатом ПСА теста.

Диапазоны возможных результатов анализа для тысячи пациентов оценивались с привлечением метода Монте-Карло. На первом этапе формировали группу условно больных пациентов. Распространенность заболевания в конкретной возрастной группе расценивалась как вероятность наличия заболевания у каждого пациента (рисунок 25, таблица 13).

Таблица 13. Характеристика параметров, используемых в моделях [77, 101]

Параметр	Чувствительность, %	Специфичность, %
общий ПСА	95	11
индекса здоровья простаты (PHI)	95	41
ТРУЗИ	64	83

Далее для каждого пациента генерировалось случайное число в диапазоне от 0 до 1 (функция в Excel - СЛЧИС(), на рисунке 25 - случайное число (Б)). При значении случайного числа (Б) меньше распространенности (А), пациент считался больным (рисунок 25, параметр В = 1).

На втором этапе чувствительность теста рассматривалась как вероятность истинно-положительного результата для условно больных пациентов (рисунок 25, В = 1), а специфичность - как вероятность ложноположительного результата для условно здоровых пациентов (рисунок 25, В = 0). Для каждой модели с единичным диагностическим тестом модель 1 (ПСА), модель 2 (PHI), модель 3 (ТРУЗИ), генерировали случайное число (Е), для группы больных. При значении случайного числа (Е) меньше или равном чувствительности (Ж), результат анализа считался истинно-положительным (рисунок 25, $E \leq Ж \neq 1$, ИПР = 1). Если значение случайного числа (Е) оказывалось больше чем значение чувствительности (Ж), результат анализа считался ложноотрицательным (рисунок 23, $E > Ж$, ЛОР = 1). Аналогичные расчеты проводились для группы пациентов,

которых считали условно здоровыми. Для каждого пациента данной группы генерировали случайное число (Γ). При значении случайного числа (Γ) меньше или равном специфичности (Δ), результат анализа считался истинно-отрицательным (рисунок 25, $\Gamma \leq \Delta = 1$, ИОР = 1). В противоположном случае, если значение случайного числа (Γ) оказывалось больше чем значение специфичности (Δ), результат анализа считался ложноположительным (рисунок 25, $\Gamma > \Delta$, ЛПР = 1).

Далее рассчитывали количество корректных заключений, некорректных заключений и отношение шансов корректных и некорректных заключений.

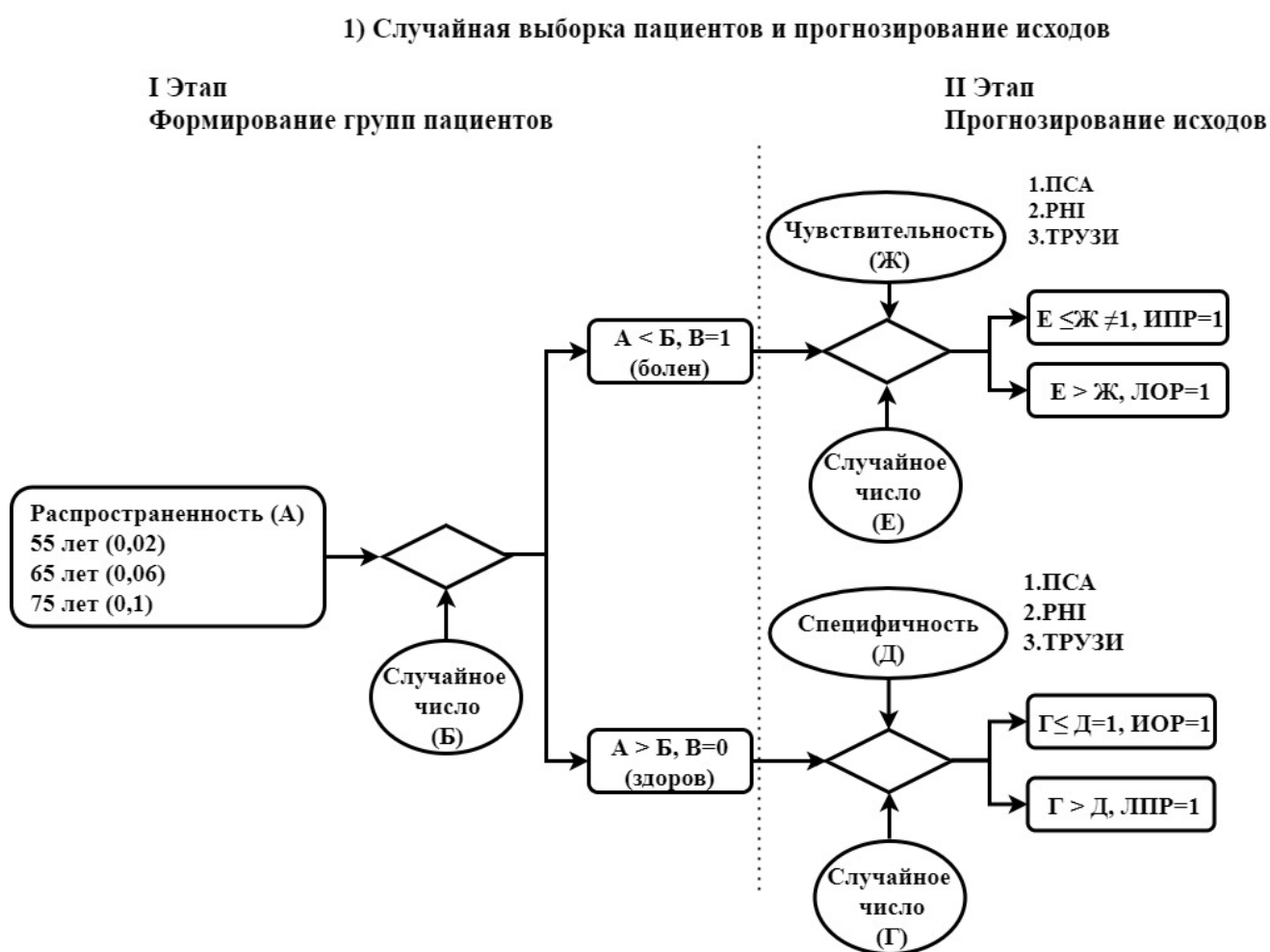


Рисунок 25. Случайная выборка пациентов и прогнозирование исходов, для модели 1, модели 2, модели 3.

Для каждой диагностической стратегии и возрастной категории выборку из

тысячи пациентов генерировали 30 раз. Установили, что данного количества генераций достаточно для оценки, поскольку колебания значений наблюдаются в диапазоне от 0,1 до 1,0. Например, для показателя количества истинно положительных результатов при первой диагностической стратегии, представленного на рисунке 26, отклонения составляют 0,1-0,6.

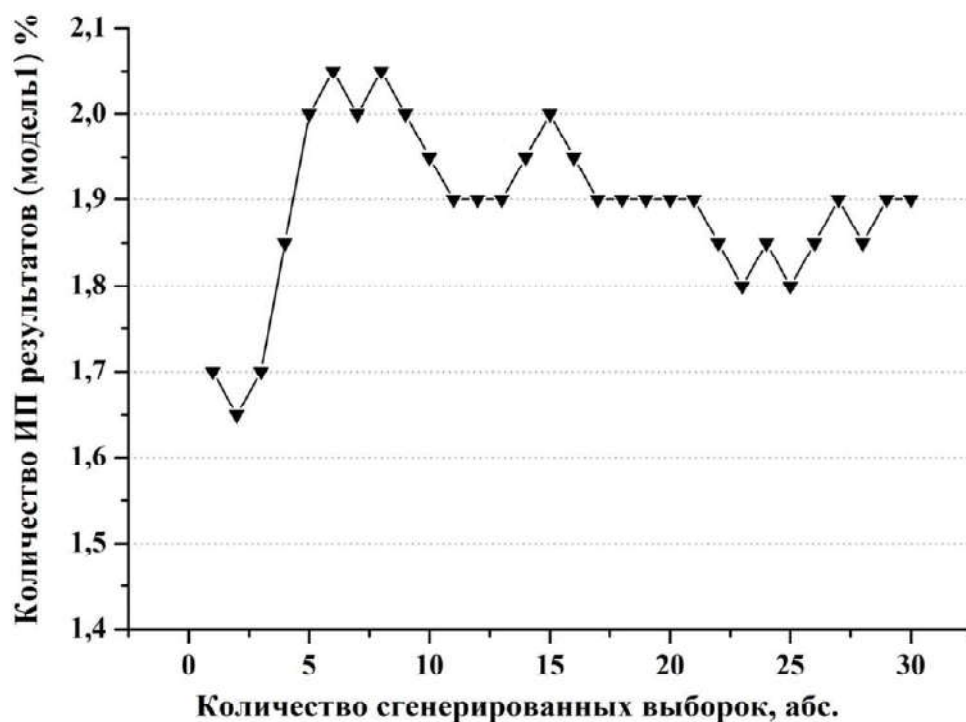


Рисунок 26. Распределение истинно положительных результатов при первой диагностической стратегии диагностики РПЖ.

Для прогнозирования корректных диагностических решений при проведении комплексного исследования, включающего определение уровня общего ПСА в сыворотке крови и выполнение ТРУЗИ, были исследованы две модели 4 и 5. В первом случае (модель 4), поскольку диагностические тесты проводятся независимо друг от друга, результат считали истинно-положительным, если результат ПСА или ТРУЗИ был положительный. Вероятность появления положительного результата одного теста и отрицательного результата второго теста - представлена как противоречивый результат (рисунок 27). Отношение шансов рассчитывали по отношению суммы истинно положительных и истинно отрицательных результатов

2) Независимый анализ

$$\text{ИПР}_{\text{на}} = (\text{ИПР}_{\text{пса}} = 1 \text{ или } \text{ИПР}_{\text{трузи}} = 1) = 1$$

$$\text{ЛОР}_{\text{на}} = (\text{ЛОР}_{\text{пса}} = 1 \text{ и } \text{ЛОР}_{\text{трузи}} = 1) = 1$$

$$\text{ЛПР}_{\text{на}} = (\text{ЛПР}_{\text{пса}} = 1 \text{ и } \text{ЛПР}_{\text{трузи}} = 1) = 1$$

$$\text{ИОР}_{\text{на}} = (\text{ИОР}_{\text{пса}} = 1 \text{ и } \text{ИОР}_{\text{трузи}} = 1) = 1$$

$$\text{ПР} = (\text{ЛПР}_{\text{пса}} \neq \text{ЛПР}_{\text{трузи}}) = 1$$

Отношение шансов (ОШ)

$$\text{ОШ} = \frac{\text{ИПР}_{\text{на}} + \text{ИОР}_{\text{на}} + \text{ПР}}{\text{ЛОР} + \text{ЛПР}}$$

Пояснения: ПР - противоречивый результат, на- независимый анализ, ОШ - отношение шансов.

Рисунок 27. Независимый анализ диагностических тестов, модель 4.

Для второго случая комплексной диагностики (модель 5), в исследуемую группу (на рисунке 28, обозначена как n) включены пациенты из группы больных и группы здоровых, имеющие положительный результат ПСА (модель 1). Для данной группы генерировали случайное число (З). При значении случайного числа (З) меньше или равном чувствительности (И), результат анализа считался истинно-положительным, в обратном случае ложноотрицательным. Далее генерировали случайное число (Л), при значении случайного числа (Л) меньше или равном специфичности (К), результат анализа считался истинно-отрицательным, в противоположном случае - ложноположительным.

Прогноз корректных и некорректных диагностических заключений, и отношение шансов корректных и некорректных заключений рассчитывали по формулам, которые представлены на рисунке 28.

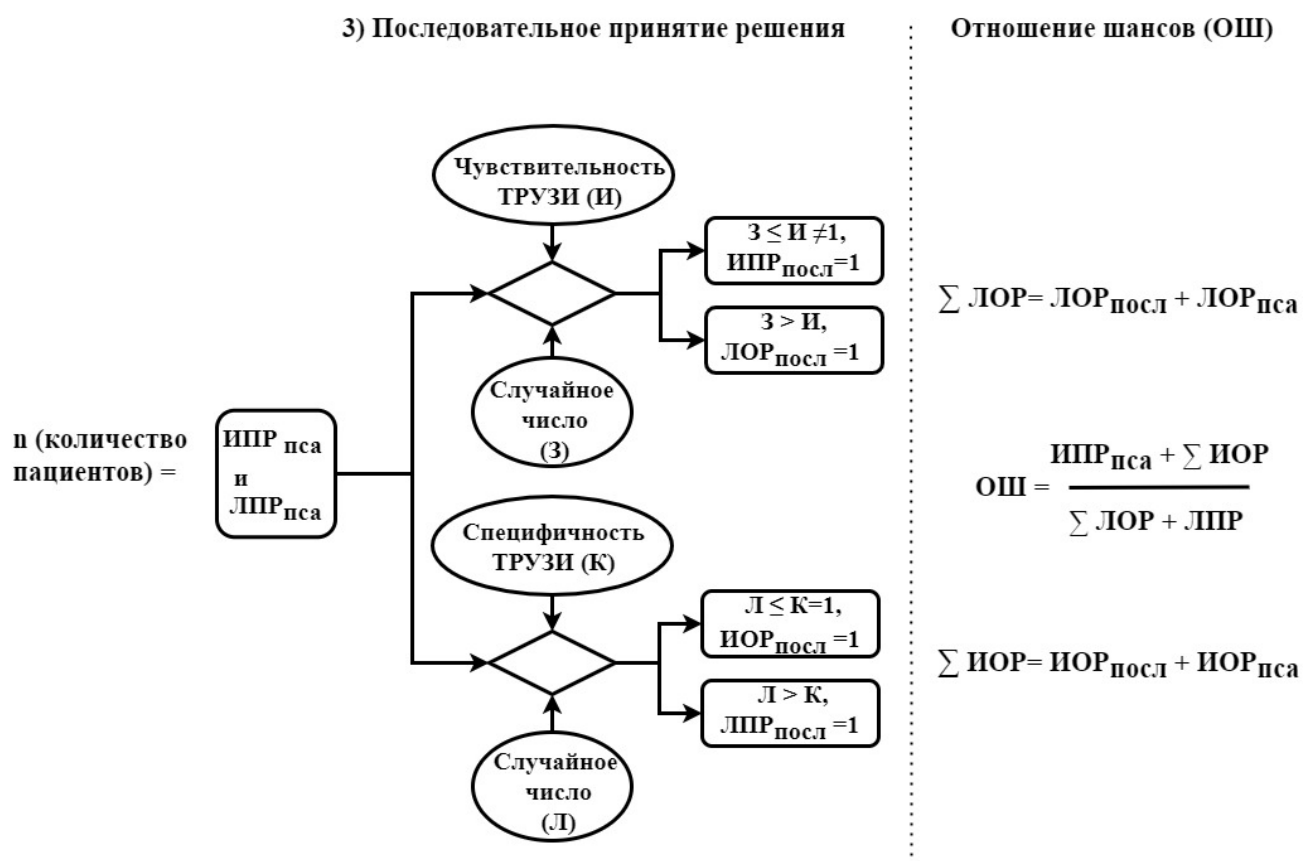
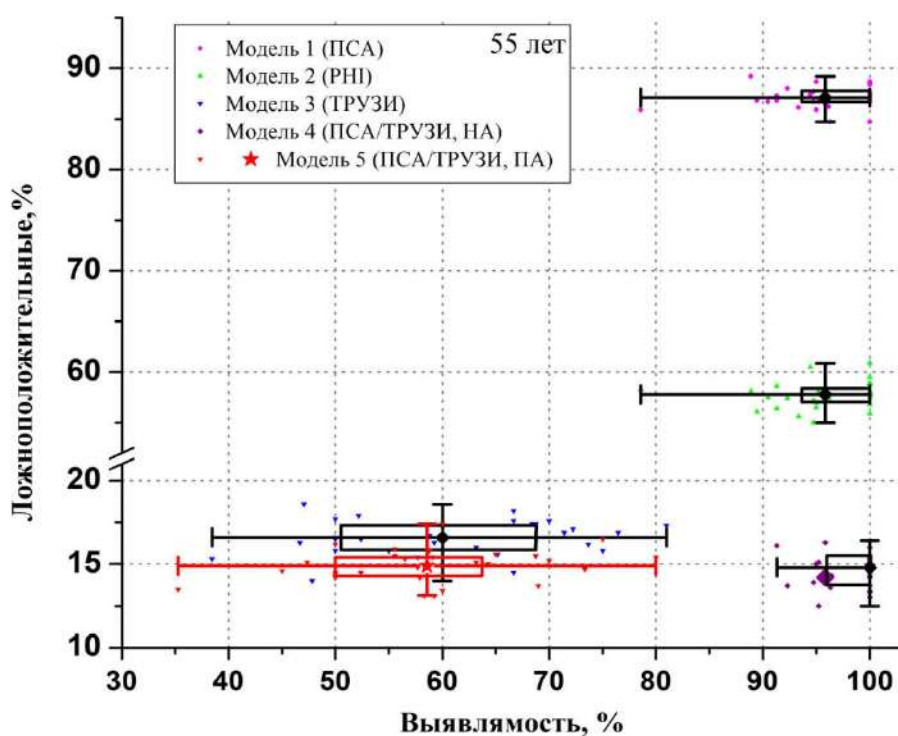


Рисунок 28. Последовательная диагностическая стратегия, модель 5.

Сравнение результатов корректных и некорректных заключений для пяти диагностических стратегий проводилось по параметрам: максимальных, минимальных значений, медианы и интерквартильного размаха.

Установлено, что среди пациентов возрастных групп 55 лет и 65 лет (рисунок 29 и 30) использование ПСА теста (модель 1) позволяет выявлять РПЖ у пациентов в диапазоне значений 78% - 100%, а для группы 75 лет (рисунок 31) в диапазоне значений 85% - 100%. Однако доля ложноположительных результатов в первых двух возрастных групп достигает 90%, а для третьей возрастной группы не превышает 85%.

Для второй диагностической стратегии (модель 2) использование РНТ теста позволяет выявлять РПЖ у пациентов возрастных групп 55 лет и 65 лет (рисунки 29 и 30) в диапазоне значений 78% - 100%, для группы 75 лет (рисунок 31) в диапазоне значений 90% - 100%, а доля ложноположительных результатов для всех возрастных групп не превышает 60%.



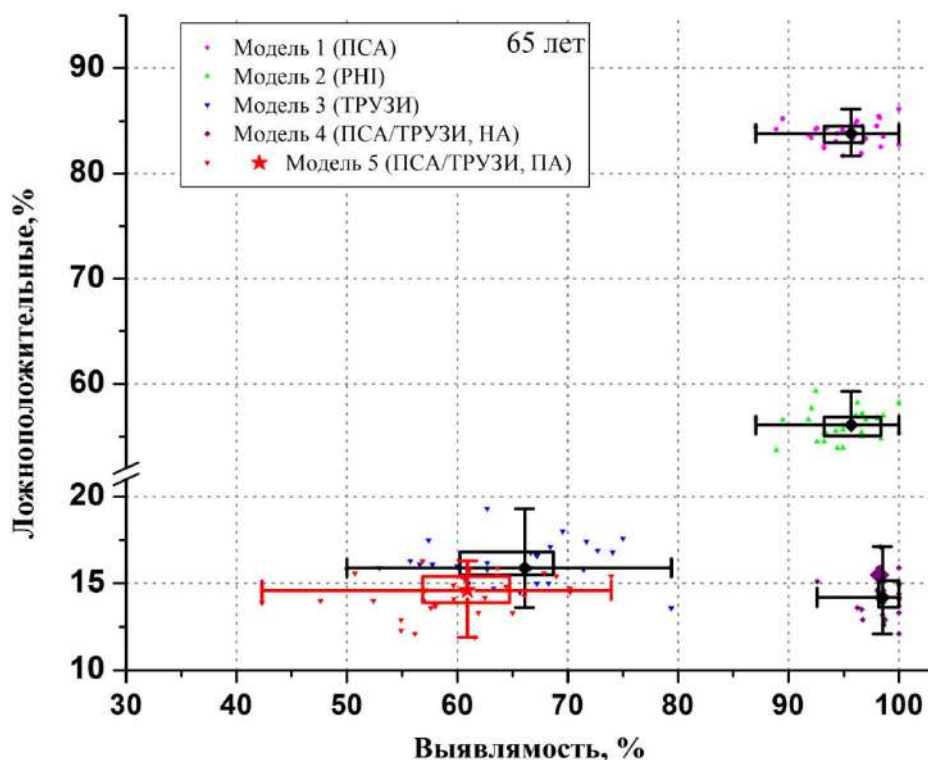
Примечание: \square – медиана; \square – интерквартильный размах [25%;75%]; $|$ и \perp – максимум и минимум; (\dots) – сгенерированные значения

Рисунок 29. Распределение ложноположительных результатов среди пациентов возрастной группы 55 лет, для пяти диагностических стратегий диагностики РПЖ.

Проведение пациентам обследования ТРУЗИ (модель 3) позволяет выявлять РПЖ у пациентов трех возрастных групп (рисунки 29, 30, 31) в широком диапазоне значений 40% - 80%. Вероятность ложноположительного результата для всех возрастных групп находится в диапазоне 15% - 20%.

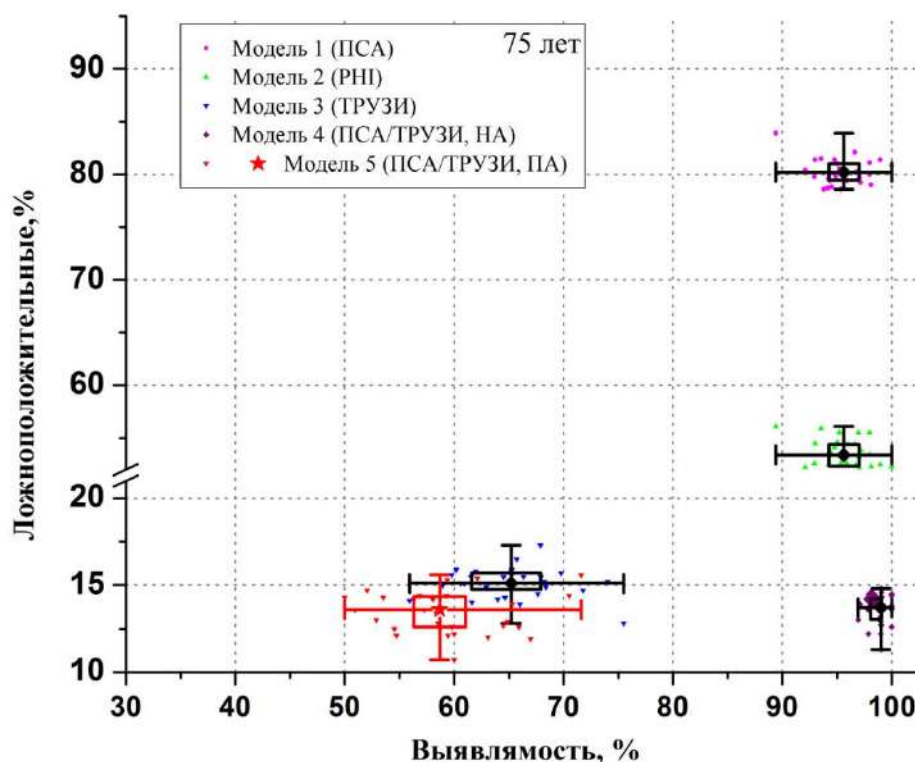
Комплексный диагностический подход для скрининга РПЖ (модель 4 и модель 5) при независимом выполнении диагностических тестов всем пациентам, включенным в скрининг (модель 4) имеет наибольшую клиническую эффективность. Данная стратегия позволяет выявлять РПЖ у пациентов трех возрастных групп (рисунки 29, 30, 31) в узком диапазоне значений 91% - 100%. Вероятность ложноположительных результатов для всех возрастных групп колеблется в пределах 11% - 17%. Результаты обследования согласно последовательной комплексной стратегии (модель 5) имеют схожую картину со стратегией независимого обследования ТРУЗИ (модель 3).

Вероятность обнаружения РПЖ у пациентов трех возрастных групп (рисунки 29, 30, 31) колеблется в очень широком диапазоне значений. Для группы 55 лет составляет 35% - 80%, для группы 65 лет - 42% - 74%, группы 75 лет составляет 50% - 72%. Однако доля ложноположительного результата для всех возрастных групп находится в диапазоне значений, как и для независимого комплексного обследования 11% - 17%.



Примечание: \square – медиана; \square – интерквартильный размах [25%;75%]; $|$ $|$ и \top \perp – максимум и минимум; (\dots) – сгенерированные значения

Рисунок 30. Распределение ложноположительных результатов среди пациентов возрастной группы 65 лет, для пяти диагностических стратегий диагностики РПЖ.



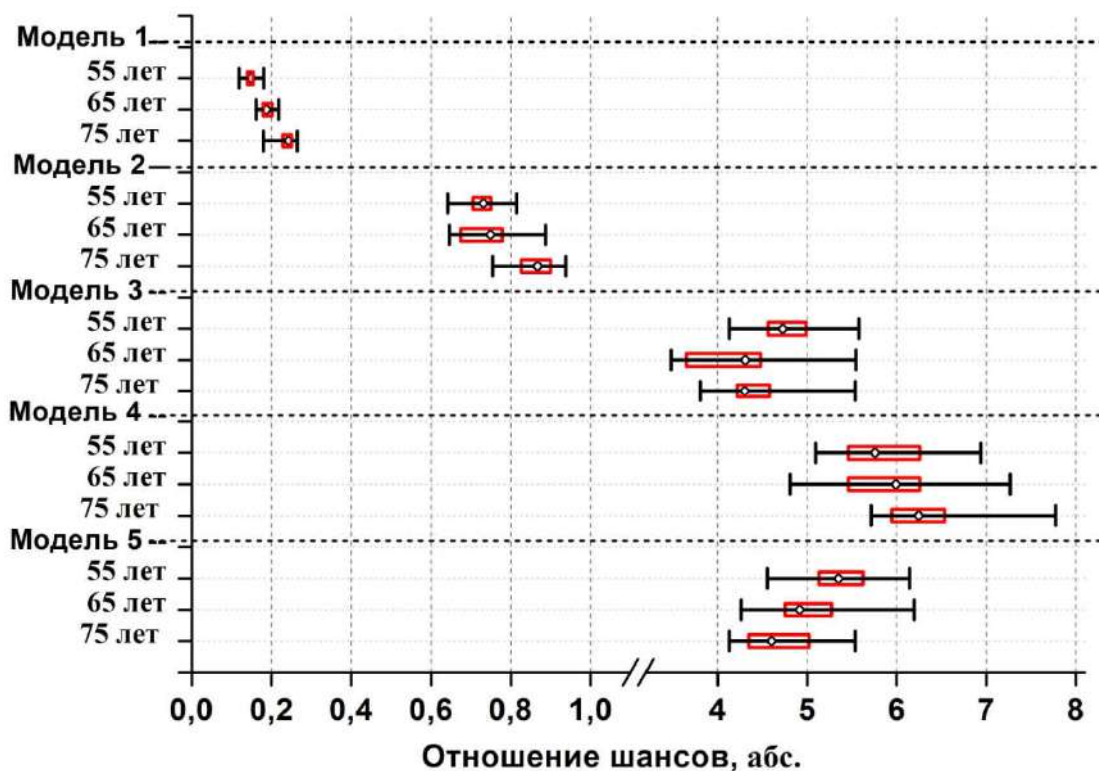
Примечание: \square – медиана; \square – интерквартильный размах [25%;75%]; $|$ $|$ и \top \perp – максимум и минимум; (\dots) – сгенерированные значения

Рисунок 31. Распределение ложноположительных результатов среди пациентов возрастной группы 75 лет, для пяти диагностических стратегий диагностики РПЖ.

Установлено что вероятность принятия верного клинического решения с использованием всех моделей достаточно низкая (рисунок 32). При использовании в скрининговой программе только ПСА теста (модель 1) отношение шансов корректных/некорректных диагностических заключений не превышает 0,3 ($0,15-0,24 \pm 0,03$). Таким образом вероятность корректного диагноза при использовании только ПСА теста в 3,33 раза ниже ошибочного диагноза. При независимом выполнении всем обследуемым ТРУЗИ (модель 4), вероятность принятия корректного диагностического решения возрастает более чем в 25 раз ($5,76-6,25 \pm 1,18$).

Для третьей и пятой диагностических стратегий (модель 3, модель 5) отношения шансов принятия верного диагностического решения на один порядок

ниже, чем для модели 4 ($4,6-5,3 \pm 1,3$).



Примечание: \square – медиана; \square – интерквартильный размах [25%;75%]; $|$ $|$ – максимум и минимум

Рисунок 32. Отношение шансов корректных диагностических заключений для пациентов разных возрастных групп, для пяти диагностических стратегий скрининга РПЖ.

3.10. Анализ «затраты-эффективность» диагностических стратегий скрининга рака предстательной железы

Рассчитанная стоимость курса лечения 1 пациента на стадии онкологического процесса M0 составила 100515 руб., а стоимость курса лечения 1 пациента на стадии онкологического процесса M1 составила 286618 руб. (МЗ РФ № 1224н от 24.11.2020г.; по тарифам на 01.03.2021 г.). Расчет произведен без учета стоимости хирургического вмешательства и лучевой терапии.

Экономическую эффективность скрининговых исследований анализировали по разнице затрат на лечение пациентов имеющих онкологический процесс на

ранней и поздней стадии. Показатели клинической и экономической эффективности диагностических стратегий скрининга РПЖ для трех возрастных групп представлены в таблице 14.

Таблица 14. Основные показатели клинической и экономической эффективности диагностических стратегий скрининга РПЖ

	Возраст, лет	модель 1	модель 2	модель 3	модель 4	модель 5
Количество пациентов с истинно положительным результатом, на усл.тыс. населения	55	19±4,2	19±4,2	12±2,1	20±4,1	11±4,1
	65	58±6,6	58±6,6	39±5,6	59±6,5	37±5,6
	75	95±9,8	95±9,8	64±6,8	99±10,1	60±6,5
Количество пациентов с ложноположительным результатом, на усл.тыс. населения	55	873±11,2	582±17,4	168±10,5	150±8,9	152±11,8
	65	838±10,7	552±16,8	159±11,5	145±11,3	142±11,2
	75	801±15,6	538±16,1	149±12,7	132±13,1	135±11,5
Количество пропущенных диагнозов РПЖ, на усл.тыс. населения	55	1±0,9	1±0,9	7±3,6	9±0,8	8±3,2
	65	3±1,6	3±1,6	23±3,6	1±0,9	22±5,1
	75	5±2,3	5±2,3	38±6,8	2±1,6	42±7,8
Общие затраты, руб.	55	300 тыс	8 млн	1 млн	1,3 млн	463 тыс
	65	300 тыс	8 млн	1 млн	1,3 млн	470 тыс
	75	300 тыс	8 млн	1 млн	1,3 млн	496 тыс
Неэффективные затраты, руб.	55	262 тыс	4,7 млн	168 тыс	195 тыс	197 тыс
	65	251 тыс	4,4 млн	159 тыс	189 тыс	185 тыс
	75	240 тыс	4,3 млн	149 тыс	172 тыс	177 тыс

Показано, что проведение регулярных скрининговых исследований с экономической точки зрения малоэффективно. Однако эффективность ранней диагностики будет более чем в 2,8 раза в случае выявления пациентов на начальных стадиях онкологического процесса. Для случая скрининга РПЖ эффективность оценивали по снижению показателя ЛПР, ЛОР и отношения шансов корректных диагностических заключений. Несмотря на то, что экономические затраты на выполнение комбинации двух тестов ПСА и ТРУЗИ (модель 4) всем обследуемым в 4,3 раза больше по сравнению с единичным ПСА тестом (модель 1), эффективность модели 4 более чем в 25 раз выше по сравнению с моделью 1 (рисунок 32). При сравнении стратегий с использованием

комбинации двух тестов ПСА и ТРУЗИ независимо (модель 4) или последовательно (модель 5), показано, что затраты на независимый анализ в 2, 8 раза больше затрат на последовательное выполнение тестов. Однако, эффективность независимого анализа со стороны принятия верного диагностического заключения на один порядок выше по сравнению со стратегией последовательного выполнения тестов (рисунок 32). Определение индекса здоровья простаты более чем в 6 раз дороже выполнения комбинации двух тестов ПСА и ТРУЗИ (модель 4) всем обследуемым и более чем в 8 раз менее эффективно.

Эффективность модели 4 можно продемонстрировать с позиции снижения показателя ЛОР. Главная задача скрининга выявить онкологический процесс на ранней стадии. Наибольший интерес для экономики представляет группа работоспособного возраста (55 лет и 65 лет). Показано, что при использовании последовательного выполнения ПСА и ТРУЗИ вероятность ЛОР в указанных группах в 3 раза выше по сравнению со стратегией независимого анализа. Таким образом, при последующем обследовании возрастает вероятность выявления РПЖ на поздней стадии у лиц с пропущенным диагнозом. Как следствие, происходит увеличение затрат на оказание медицинской помощи более чем в 2,8 раза.

3.11. «Алгоритм 2-4-3»

В современных условиях деятельность клиничко-диагностических лабораторий и перспективы внедрения новых лабораторных тестов или технологий должны быть количественно оценены. Поскольку только количественная оценка позволяет достаточно просто сравнивать лабораторные инновации и выбирать лучшие из них. Особенно важным это представляется при внедрении в практику новых лабораторных тестов или технологий, для которых клиническая оценка должна быть сопряжена с экономической выгодой. В свою очередь доступность к клинической оценке и экономической выгоде определяет качество предоставления лабораторных услуг. В настоящее время основополагающим документом для оценки качества предоставления услуг, в том

числе медицинских, является ISO 9001:2015 «Система менеджмента качества». Однако процесс проведения процедуры оценки качества в нем описывается в достаточно общих терминах. А при имплементации процессорного подхода из ISO 9001:2015 в деятельность лабораторной службы (рисунок 33) необходимо учитывать особенности конкретного процесса. В связи с этим мы сочли логичным использовать показатель отношения шансов корректных/некорректных заключений для количественного выражения клинической эффективности лабораторного теста. Данный показатель демонстрирует, во сколько раз повышается или понижается вероятность принятия верного диагностического заключения. Для количественной оценки краткосрочных/долгосрочных исходов, а также для оценки экономической целесообразности лабораторных тестов или технологий мы использовали количество ложных заключений (ЛОР и ЛПП).

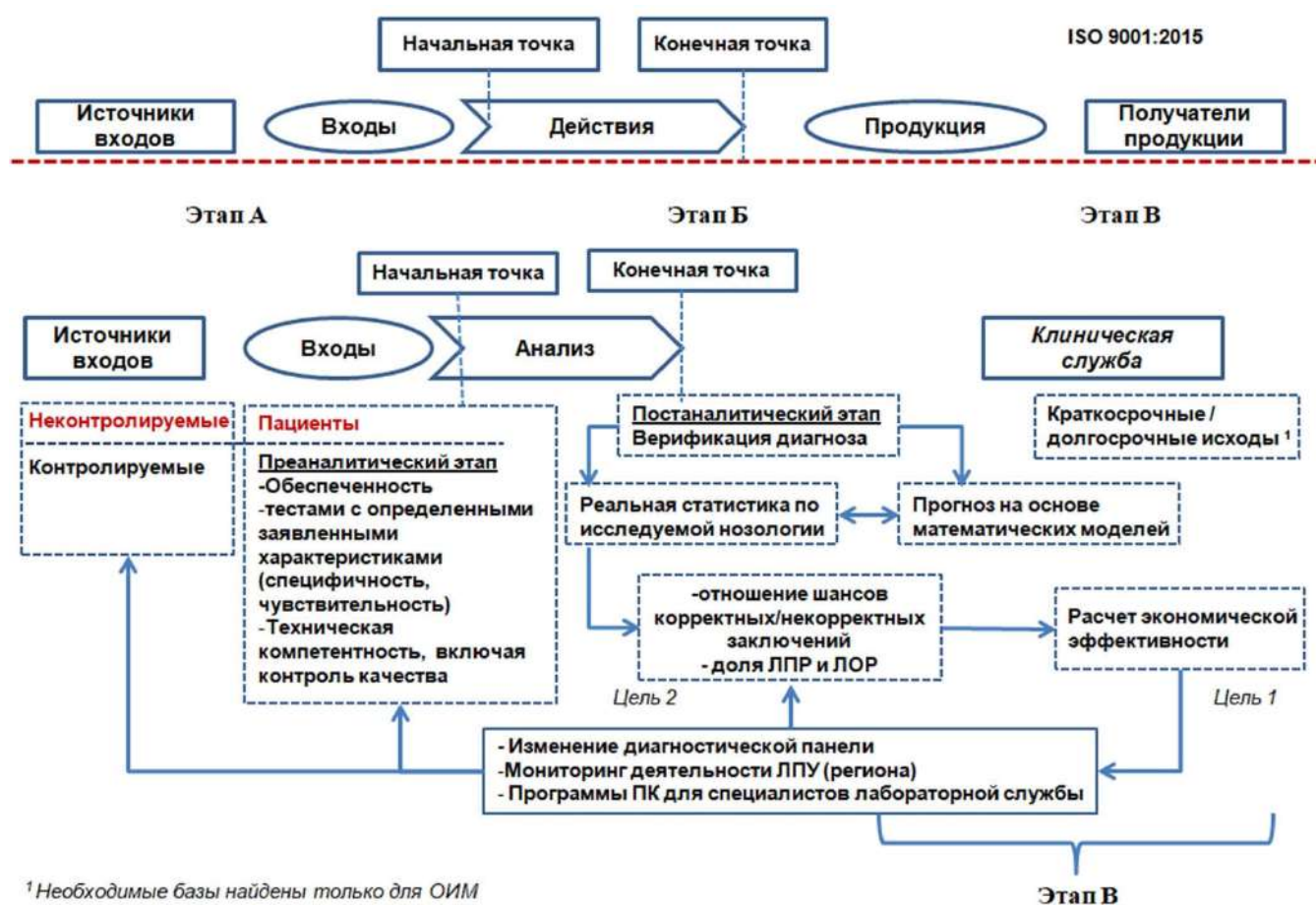


Рисунок 33. Имплементация ISO 9001:2015 в деятельность лабораторной службы.

Таким образом, мы разработали обобщенный алгоритм, который на наш взгляд позволяет дать количественную оценку качества лабораторного этапа диагностики и рассчитать его экономическую выгоду. Условно мы назвали его «Алгоритм 2-4-3» (рисунок 34). Предлагаемый алгоритм включает в себя две цели (цифра «2» в названии).

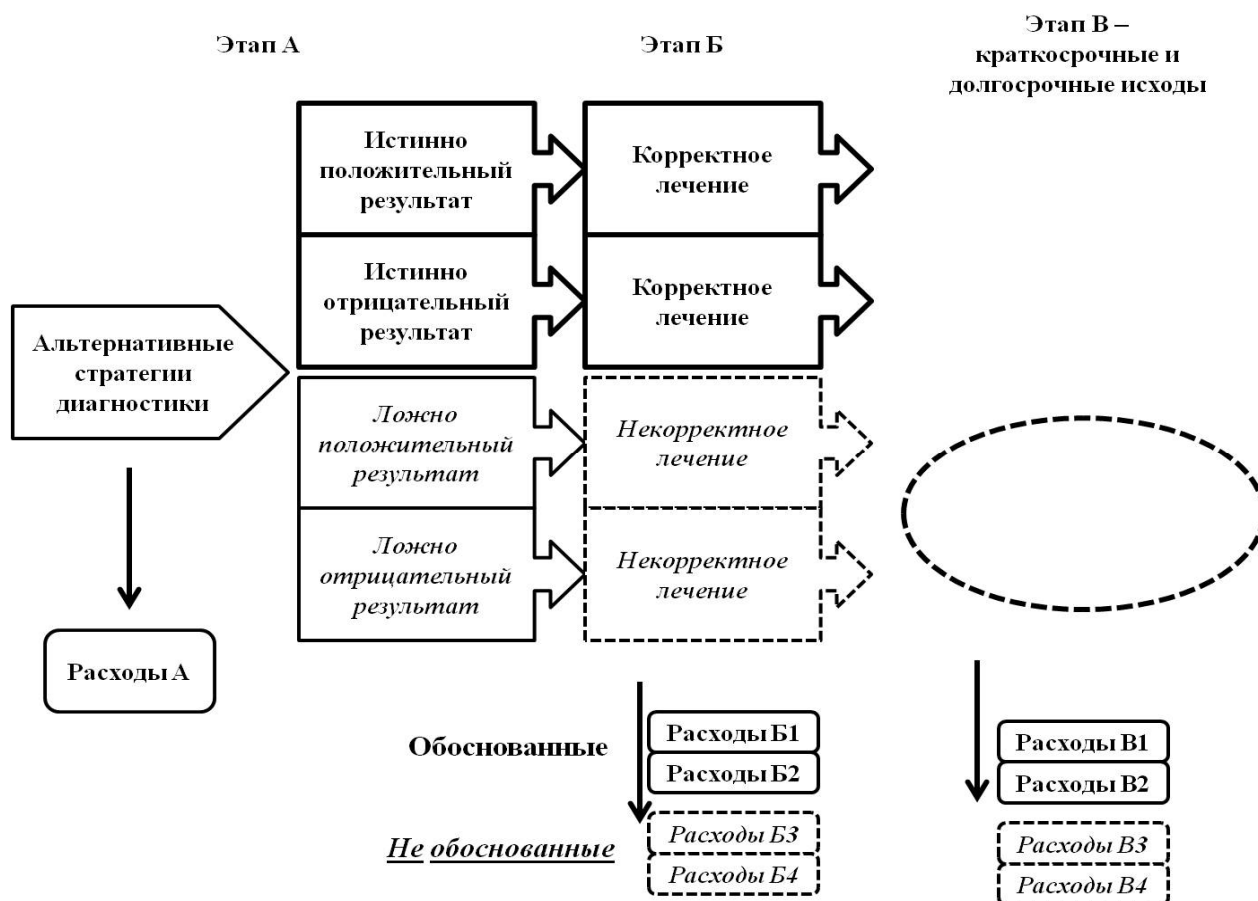


Рисунок 34. общий «Алгоритм 2-4-3» проведения оценки клинической и экономической эффективности лабораторной диагностики.

Первая цель - это прогноз клинических результатов и, соответственно, их экономических последствий. Вторая цель - это мониторинг деятельности лечебных учреждений путем сравнения прогноза с реальными результатами конкретного учреждения или региона. Каждая цель предполагает решение четырех задач (цифра «4» в названии) для определения истинных и ложных результатов по известным характеристикам лабораторного теста. Полная оценка эффективности формируется в три этапа (цифра «3» в названии).

Первый этап предполагает создание и анализ альтернативных стратегий

диагностики. На этом этапе необходимо изучить информацию об аналитических и диагностических характеристиках предлагаемых лабораторных тестов. Важным аспектом является глубокий анализ статистических данных о заболеваемости, смертности, инвалидности и тд. среди изучаемой нозологической группы пациентов, к которой будет применяться лабораторный тест. Для выполнения экономического анализа требуется анализ рынка коммерческих предложений в исследуемом регионе.

На примере диагностики острой патологии мы рассматривали варианты комбинации тестов на кардиомаркеры с различной чувствительностью и специфичностью с ЭКГ, применяемые для выявления пациентов с ОИМ, среди группы пациентов, поступающих в медицинское учреждение с болью в груди. Для случая массового обследования мы рассматривали стратегии для раннего выявления РПЖ среди мужского населения.

Для анализа изучаемых стратегий мы предлагаем использовать методы математического моделирования. Выбор типа математической модели строго индивидуален в зависимости от параметров заболевания или состояния пациента. Для случая, когда на «входе» пациент с неизвестным состоянием мы предлагаем вариант моделей по типу «тестирования белого ящика». Далее анализ модели проводили с использованием метода Монте-Карло. Данный подход достаточно легко реализуется в программе Excel из пакета Microsoft Office.

Второй этап алгоритма связан с прогнозированием вероятности принятия корректных/некорректных диагностических заключений. Данный этап базируется на доле не только истинных и ложных результатов, но и/или противоречивых результатов. Как, например, в случае исследуемых нами диагностических стратегий РПЖ, мы учитывали вариант появления положительного результата одного теста и отрицательного результата второго теста в комплексной модели, как противоречивый результат. Это было необходимо, чтобы учесть полный диапазон шансов верного или неверного диагностического заключения.

Третий этап связан с оценкой краткосрочных/долгосрочных исходов, таких как смертность, инвалидность и тд. Очевидно, что данный анализ можно

осуществлять только при наличии полноценных статистических данных.

Экономическая эффективность может оцениваться с позиции изменения показателей корректных диагностических заключений или исходов при внедрении нового теста в диагностическую стратегию. Разработанный алгоритм может быть использован для исследования лабораторных тестов любых патологических состояний. Однако предварительно необходимо создать и проанализировать эпидемиологическую модель исследуемого заболевания. Важность данного этапа обусловлена правильным выбором адекватных входных параметров, необходимых для дальнейшего построения и исследования прогностической модели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Количественная оценка эффективности лабораторных инноваций является актуальным направлением современной медицины при модернизации диагностического этапа. Реальная роль лабораторной информации маскируется эффективностью фармацевтических препаратов или терапевтическими манипуляциями. Главным образом, это связано с трудностями подхода к визуализации влияния лабораторного этапа диагностики на исходы заболевания. Как правило, исследования в области КЛД включают только прямое сравнение лабораторных тестов по аналитическим характеристикам [7, 14]. Однако комплексная количественная оценка не проводится, в результате чего роль лабораторного этапа остается недооценена. В эпоху внедрения цифровых технологий в медицинскую практику применение различных математических методов в исследованиях становится популярным. Область лабораторной службы не является исключением и в своем исследовании мы показали возможность использования математических моделей для планирования диагностического этапа. В ходе диссертационного исследования был разработан математический инструмент, направленный как оценку стоимости болезни, так и анализ целесообразности внедрения любого нового лабораторного теста в медицинскую практику. Описанный математический инструмент рассмотрен для двух принципиально отличающихся диагностических подходов. Автором были построены прогностические модели для острого инфаркта миокарда и для скрининга рака предстательной железы. Указанные выше модели разрабатывались на основе математических моделей типа «белый ящик». Показано, что оптимальным представляется выполнять анализ моделей методом Монте-Карло, поскольку результат лабораторного теста зависит от различных случайных факторов, которые вуалируют реальный вклад лабораторного этапа в общую структуру болезни. Данный подход наиболее адекватно позволил нам связать основны клинико-лабораторные параметры: чувствительность и специфичность лабораторного теста, распространенность заболевания в популяции и исходы

болезни и тем самым доказать важную роль лабораторного этапа диагностики.

При исследовании эффективности диагностических стратегий ОИМ с использованием различных кардиомаркеров, показано, что количественное определение cTn и hs-cTn в два раза более эффективно по сравнению с определением КК-МВ. Установлено, что основную проблему в диагностике ОИМ представляют пациенты с признаками ОКС, но без подъема ST на ЭКГ. Использование КК-МВ для данной группы пациентов с клинической и экономической точки зрения малоэффективно. Это обусловлено двукратным повышением доли ложноположительных результатов, что влечет за собой дополнительные затраты на подтверждение/опровержение диагноза и некорректное лечение. Включение в лабораторный этап hs-cTn теста пациентам с NSTEMI позволит обследовать на 252 ± 53 чел. больше по сравнению с использованием КК-МВ. При расчете неэффективных затрат лабораторного этапа диагностики острого инфаркта миокарда с использованием hs-cTn, cTn и КК-МВ, выявлено, что использование КК-МВ в диагностической стратегии в четыре раза экономически менее эффективно по сравнению с использованием более дорогостоящего hs-cTn. Таким образом, несмотря на то, что hs-cTn тест дороже других кардиомаркеров, а также требует более сложной технологии интерпретации результатов, внедрение его в диагностический этап для пациентов NSTEMI позволит повысить шансы корректных диагностических заключений и снизить смертность в течение первого года после ОИМ.

Большую роль при внедрении любого нового лабораторного теста в практику следует учитывать взаимодействие врачей клиницистов и специалистов клинической лабораторной диагностики. Было проведено многоцентровое исследование, для которого разработаны две специализированные анкеты для врачей лабораторной и клинической служб. Основные вопросы анкеты были направлены на анализ знаний врачей о кардиомаркерах, используемых для выявления пациентов с ОИМ, согласно существующим на сегодняшний день требованиям четвертого универсального определения ИМ, и их аналитических характеристиках. Мы провели исследование среди врачей кардиологов г.

Волгограда о диагностике пациентов с ОИМ, которое подтвердило, что врачи плохо информированы и не понимают актуальное на сегодняшний день «четвертое универсальное определение ИМ» [162]. По результатам опроса специалистов лабораторной службы было выявлено, что одна из проблем диагностики пациентов с ОИМ в районных больницах Волгоградской области связана с трудностями в стандартизации hs-cTn тестов и восприятием врачами их аналитических характеристик. Таким образом, для решения существующей проблемы, необходимо своевременно обеспечивать врачей актуальной надежной доступной информацией. Включение данных аспектов в программы повышения квалификаций специалистов лабораторной и клинической служб позволит повысить конкурентоспособность специалистов указанных отраслей, а также улучшить качество предоставляемой медицинской помощи.

Проблема целесообразности скрининга РПЖ до настоящего времени не решена. В данной диссертационной работе с помощью прогностической модели мы проанализировали эффективность скрининга РПЖ. В связи с тем, что в возрасте 45 лет распространенность достаточно низкая и доля ложноположительных результатов стремится к 100%, то первичный анализ в данной возрастной группе не представляет диагностической ценности.

Выполнен клинико-экономический анализ для пяти диагностических стратегий скрининга рака предстательной железы. Установлено, что при комплексной стратегии скрининга (ПСА и ТРУЗИ) увеличивается количество пропущенных диагнозов, однако, наряду с этим отмечается значительное снижение (до 15%) количества ложноположительных результатов. Таким образом, можно предположить, что на биопсию необоснованно будет отправлено меньше пациентов, что существенно позволит снизить неэффективные затраты и улучшить организацию оказания медицинской помощи. В данной диссертационной работе предложен подход расчета эффективных затрат для скрининговой программы рака предстательной железы, с помощью которого установлено, что экономическая выгода определяется разницей между стоимостью диагностики и лечения пациентов на ранней и поздней стадиях

заболевания. Мы рассчитали, что стоимость лечения пациентов на начальных стадиях онкологического процесса в 2,8 раза дешевле лечения поздних метастатических стадий. Поэтому, несмотря на то, что проведение регулярных скрининговых исследований с экономической точки зрения малоэффективно, выявление РПЖ на ранних стадиях для каждого индивидуального случая имеет высокую клиническую и экономическую эффективность.

Для повышения эффективности скрининга РПЖ требуется поиск более специфичного биомаркера с обязательной оценкой его эффективности, например по предложенному алгоритму, с применением методов математического моделирования.

Мы разработали последовательный алгоритм для проведения количественной оценки вклада лабораторного этапа диагностики в стоимость болезни. Используя простые математические модели можно визуализировать в виде прогноза влияние лабораторной информации на исход заболевания. С помощью показателя отношения шансов корректных/некорректных диагностических заключений количественно оценивали эффективность диагностических стратегий острого инфаркта миокарда и скрининга рака предстательной железы. Показатель ложных диагностических заключений использовался для расчета экономической выгоды единичного лабораторного теста или комбинации тестов.

Таким образом, в диссертационном исследовании на основании анализа чувствительности и специфичности лабораторных тестов hs-cTn, cTn, КК-МВ, ПСА и РН1, а также данных об исходах острого инфаркта миокарда и выявляемости рака предстательной железы были разработаны математические модели, которые позволили количественно оценить эффективность лабораторного этапа диагностики вышеуказанных заболеваний.

ВЫВОДЫ

1) Доказана возможность построения прогностических моделей исходов заболевания на основании параметров чувствительности и специфичности лабораторного теста.

2) Разработанная прогностическая модель острого инфаркта миокарда доказывает, что использование в диагностической стратегии высокочувствительного тропонина при достижении соотношения 98,8/93,8, позволяет повысить в два раза показатель отношения шансов корректных диагностических решений по сравнению с менее чувствительными тропониновыми тестами и креатинкиназой-МВ, а также снизить показатель годовой смертности на 0,9 %.

3) Установлено, что неэффективные затраты на стратегию диагностики ОИМ с использованием креатинкиназы-МВ в четыре раза выше чем при использовании высокочувствительного тропонина.

4) В ходе многоцентрового исследования, во всех регионах-участниках, выявлена недостаточная осведомленность врачей лабораторной и кардиологической служб о преимуществах высокочувствительного тропонина в диагностике инфаркта миокарда.

5) Прогностическая модель рака простаты, построенная на определении ПСА и РН1 и распространенности заболевания в разных возрастных группах, доказывает, что наибольшую диагностическую эффективность имеет стратегия независимого выполнения ПСА и ТРУЗИ всем пациентам, включенным в скрининг. Данная стратегия позволяет выявлять РПЖ у пациентов трех возрастных групп (55 лет, 65 лет, 75 лет) в узком диапазоне значений 91% - 100% с долей ошибочного диагноза 11% - 17%.

6) Установлено, что эффективные затраты на диагностическую стратегию с выполнением двух тестов ПСА и ТРУЗИ при скрининге РПЖ в 1,3 раза меньше затрат на диагностическую стратегию с единичным определением ПСА теста, что в свою очередь позволяет увеличить на 20% количество пациентов вовлекаемых в

скрининг.

7) Разработан обобщенный «Алгоритм 2-4-3» для количественной оценки вклада лабораторного этапа диагностики в исходы заболевания, который позволяет выбрать наиболее экономически обоснованную диагностическую стратегию.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Специалистам клинической лабораторной диагностики, врачам клинических служб, специалистам территориальных органов управления и организации здравоохранения рекомендовано:

1) Технология построения прогностических моделей может быть рекомендована для клинико-экономического анализа диагностического этапа при выборе экономически эффективных алгоритмов диагностики болезней.

2) При скрининге рака предстательной железы рекомендуется включить в диагностическую стратегию сочетанное определение уровня ПСА и инструментального исследования ТРУЗИ всем мужчинам старше 55 лет. Не рекомендуется выполнять первичный анализ ПСА в возрасте 45 -54 лет, поскольку он не представляет диагностической ценности в связи с низкой распространенностью РПЖ в этой возрастной группе, доля ложных положительных результатов здесь близка к 100%.

3) Результаты клинико-экономического анализа лабораторного этапа диагностики необходимо включить в программы повышения квалификаций специалистов лабораторной и клинической служб.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аполихин, О. И. Клинико-экономический анализ результатов оперативного лечения рака предстательной железы / О. И. Аполихин, М. И. Катибов // Социальные аспекты здоровья населения. - 2011. - № 4. - С. 12.
2. Афонин, А. В. Клинико-экономический анализ спазмолитиков для купирования абдоминальной боли, вызванной спазмом кишки / А. В. Афонин [и др.] // РМЖ.- 2010. - № 13. -Т. 18. - С. 845-849.
3. Баво, М. Клинико-экономический анализ ведения больных с хронической обструктивной болезнью легких / М. Баво, А. Л. Хохлов, Е. Г. Лилеева // Фарматека. - 2009. - № 19. - С. 64-68.
4. Башир Абас, С. Использование интерактивных методов классификации для решения задач медицинского прогнозирования / С. Абас Башир [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2014. - № 1. - С.33-37.
5. Бездетко, Н. В. Клинико-экономический анализ фармакотерапии пожилых больных с первичной открытоугольной глаукомой в областной клинической больнице г. Харькова / Н. В. Бездетко, П. А. Бездетко, Е. П. Мужичук // Проблемы стандартизации в здравоохранении. - 2008. - № 3. - С.13-17.
6. Власов, В. В. Введение в доказательную медицину / В. В. Власов. - М. - Медиасфера, 2001. - 392 с.
7. Воробьев, П. А. Разработка модели для проведения клинико-экономического анализа эффективности селективного скрининга на тромбофилию среди населения красноярского края / П. А. Воробьев, И. А. Ольховский, О. В. Борисенко // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2011. - № 2. - С. 34-41.
8. Воробьев, П. А. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / П. А. Воробьев.– М.: Нью-диамед, 2000. - 80 с.
9. Вялков, А. И. Управление и экономика здравоохранения: учебное пособие. Под ред. А. И. Вялкова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 658 с.
10. Гиляревский, С. Р. Использование анализа эффективности лечения для принятия клинического решения в кардиологии / С. Р. Гиляревский, В. А. Орлов

// Кардиология. - 1997. - Т.9. - С.70-80.

11. Гмурман, В. Е. Теория вероятностей и математическая статистика / В. Е. Гмурман. - М.: Высшая школа, 2003.- С.479.

12. ГОСТ Р 57525-2017 «Клинико-экономические исследования. Общие требования». - Введ. 01.06.18. - М.: Госстандарт России: Стандартинформ, 2017. - 23 с.

13. Гринхальх, Т. Г. Основы доказательной медицины / Т. Г. Гринхальх; пер. с англ., под ред. И. Н. Денисова, К. И. Сайткулова, В. П. Леонова. - М., ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 336 с. 4-е изд., испр. и доп.

14. Исхакова, Р.С. Оценка диагностической эффективности лабораторных тестов почечного повреждения при дистанционной литотрипсии / Р.С. Исхакова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. - 2019. № 1. - С.15-18.

15. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2019. – 250 с.

16. Клинические рекомендации Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы / разработчик: Российское кардиологическое общество и ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Рекомендации утверждены МЗ РФ 2020.

17. Клинические рекомендации Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы / разработчик: Российское кардиологическое общество и ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Рекомендации утверждены МЗ РФ 2020.

18. Корневский, Н. А. Метод прогнозирования и диагностики состояния здоровья на основе коллективов нечетких решающих правил / Н.А. Корневский, Р.В. Рущкой, С. Д. Долженков // Системный анализ и управление в биомедицинских системах - 2013. - Т.12. - №4. - С.905-909.

19. Маршалл, В. Д. Клиническая биохимия / В. Д. Маршалл. - М.: Бином, 2001.- 373с.

20. Население России по полу и возрасту: статистика, распределение : [сайт] URL: http://www.statdata.ru/nasel_pol_vozr (Дата обращения 02.03.2020)
21. Островский, О. В. Определение тропонина в диагностике острого инфаркта миокарда в практике: клинико-экономический анализ / Островский О. В., Брезгина М. Ф., Зайцев В. Г. // Клиническая лабораторная диагностика. - 2009. - № 7. - С. 7-9.
22. Официальный сайт Европейской статистики: [сайт] URL: http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page?_pageid=1090,30070682,1090_33076576&_dad=portal&_schema=PORTAL (Дата обращения 12.08.2016).
23. Петров В. И. Практическая фармакоэкономика (коллективная монография) / под ред. В. И. Петрова. - М. - «ГЭОТАР-МЕД», 2004.
24. Петров В. И. , Негода С. В. Медицина, основанная на доказательствах. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 141 с.
25. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 2 марта 2021 г. №158ан «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST электрокардиограммы» (диагностика, лечение, диспансерное наблюдение).- Зарегистрирован 12.04.2021 № 63094.
26. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.03.2019 № 124н (с изменениями на 2 декабря 2020 года) "Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения". - Зарегистрирован 22.12.2020. - № 61693.
27. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.06.2021 № 612н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы» (диагностика, лечение, диспансерное наблюдение). - Зарегистрирован 08.07.2021. - № 64164.
28. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 25.12.1997 №380 «О состоянии и мерах по совершенствованию лабораторного обеспечения диагностики и лечения пациентов в учреждениях здравоохранения Российской Федерации», Приложение №13 «Расчет себестоимости лабораторного анализа».

29. Пушкарь, Д.Ю. Простат-специфический антиген и биопсия предстательной железы / Д.Ю. Пушкарь. М. : МЕДпресс-информ, 2003. - 159 с.
30. Рачина, С. А. Сравнительный клинико-экономический анализ различных режимов антибактериальной терапии госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией / С. А. Рачина [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2012. -Т.14. - № 3. - С. 209-221.
31. Рябов, В. В. Определение белка, связывающего жирные кислоты, в диагностике острого инфаркта миокарда / В. В. Рябов, Т. Е. Сулова, В. А. Марков // Бюллетень СО РАМН. - 2005. - №3.- С.117.
32. Статистика UK: [сайт] URL: <https://www.cancerresearchuk.org> (Дата обращения 02.03.2020)
33. Страус Ш. Е. Медицина, основанная на доказательствах / Ш.Е. Страус [и др.], пер. с англ. под ред. В.В. Власова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 309 с.
34. Трифонов, И. Р. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST на ЭКГ. Диагностическое значение сердечного белка, связывающего жирные кислоты / И. Р. Трифонов [и др.] // Кардиология. - 2003. - №5. - С.4 - 8.
35. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы Доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. - М.: Медиа-Сфера, 1998. - 352 с.
36. Фролов, М. Ю. Методика проведения ABC/VEN-анализа / М. Ю. Фролов, О. Н. Барканова // Лекарственный вестник. - 2012. - Т.6. -№ 6. - С. 3 - 6.
37. Чиссов, В. И. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации / В. И. Чиссов, И. Г. Русаков // Экспериментальная и клиническая урология. - 2011. - № 2-3.
38. Чиссов, В. И. Злокачественные новообразования в России в 2009 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России». 2011. 260 с.
39. Шилова, А. Н. Контролируемая антитромботическая профилактика онкотромбозов: клинико-экономический анализ / А. Н. Шилова, [и др.] // Сибирский онкологический журнал. - 2008. - № 3. - С. 74-76.

40. Штегман, О.А. Ведение больных с острым коронарным синдромом с использованием тромболитической терапии. Методические рекомендации Министерства здравоохранения Красноярского края / О.А. Штегман // Врач скорой помощи. - 2010.- №3. - С.46 - 54.
41. Abbott, J. D. Comparison of Outcome in Patients with ST-Elevation Versus Non-ST-Elevation Acute Myocardial Infarction Treated With Percutaneous Coronary Intervention (from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry) / J. D. Abbott [et al.] // AJC. - 2007. - Vol.100.–P.190-195.
42. Abrate, A. Clinical performance of the Prostate Health Index (PHI) for the prediction of prostate cancer in obese men: data from the PROMetheuS project, a multicentre European prospective study / A. Abrate [et al.] // BJU Int. - 2015. - № 4. - Vol. 115. - P. 537-545.
43. Aldous, S.J. Comparison of high sensitivity and contemporary troponin assays for the early detection of acute myocardial infarction in the emergency department / S.J. Aldous [et al.] // Ann. Clin. Biochem.- 2011.- Vol.48.- P. 241 - 248.
44. Alhashemi, J. A. Diagnostic accuracy of a bedside qualitative immunochromatographic test for acute myocardial infarction / J. A. Alhashemi // American Journal of Emergency Medicine. - 2006. - № 2. - Vol. 24. - P.149 - 155.
45. American Cancer Society Guidelines for the early detection of cancer. - 2008. //
46. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures. - 2008. // URL:<http://www.cancer.org/downloads/STT/2008CAFFfinalsecured.pdf>
47. Apple, F. S. Cardiac troponin, CK-MB and myoglobin for the early detection of acute myocardial infarction and monitoring of reperfusion following thrombolytic therapy / F. S. Apple [et al.] // Clin. Chim. Acta. -1995. - Vol. 237. - P.59-66.
48. Aune, E. High mortality rates in conservatively managed patients with acute coronary syndrome / E. Aune [et al.] // Scandinavian Cardiovascular Journal. - 2006. - № 3. - P.137 - 144.
49. Body, R. A FABP-ulous 'rule out' strategy? Heart fatty acid binding protein and troponin for rapid exclusion of acute myocardial infarction / R. Body [et al.] //

Resuscitation. - 2011. - № 8. - V. 82. - P.1041 - 1046.

50. Body, R. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay / R. Body [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2011. - № 13. - V.58. - P.1332 - 1339.

51. Boeddinghaus, J. Direct comparison of 4 very early rule-out strategies for acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I / J. Boeddinghaus, T. Nestelberger, R. Twerenbold // Circulation. - 2017.- Vol.135. - P.1597 - 1611.

52. Boeddinghaus, J. Two-hour algorithm for triage toward rule-out and rule-in of acute myocardial infarction by use of high-sensitivity cardiac troponin I / J. Boeddinghaus [et al.] // Clin. Chem. - 2016. - Vol.62. - P.494–504.

53. Brawer, M. K. The Diagnosis of Prostatic Carcinoma / M. K. Brawer // Cancer (Philad.). - 1993. - № 3. - P.899 - 905.

54. Bray, F. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram // A Cancer Journal for Clinicians. - 2018. - Vol.68, № 6. - P. 394–424.

55. Bruzzese, D. Prostate health index vs % free prostate-specific antigen for prostate cancer detection in men with “gray” prostate-specific antigen levels at first biopsy: systematic review and meta-analysis / D. Bruzzese [et al.] // Transl. Res. - 2014. - № 6. - Vol. 164. - P. 444 - 451.

56. Byford, S. Economic Note Cost of illness studies / B. S. D. J. Torgerson, J. Raftery // BMJ. - 2000. - Vol.320. -P. 1335.

57. Capewell, S. «Chest pain-please admit»: is there an alternative? A rapid cardiological assessment service may prevent unnecessary admissions / S. Capewell, J. McMurray // BMJ. - 2000. - Vol.320. - P.951 - 952.

58. Carter, H. B. American Urological Association (AUA) guideline on prostate cancer detection: process and rationale / H. B. Carter // B.J.U. Int. - 2013. № 5 - Vol. 112. - P. 543 - 547.

59. Carter, H. B. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability / H. B. Carter, L. Ferrucci, A. Kettermann // J. Natl. Cancer. Inst. - 2006. - V.98. - P.1521-1527.

60. Catalona, W. J. A Multicenter Study of [-2]Pro-Prostate Specific Antigen Combined With Prostate Specific Antigen and Free Prostate Specific Antigen for Prostate Cancer Detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml Prostate Specific Antigen Range / W. J. Catalona [et al.] // The Journal of Urology. -2011. - № 5. - Vol. 185. - P. 1650 - 1655.
61. Catalona, W. J. Serum Pro Prostate Specific Antigen Improves Cancer Detection Compared to Free and Complexed Prostate Specific Antigen in Men With Prostate Specific Antigen 2 to 4 Ng/ml / W. J. Catalona [et al.] // The Journal of Urology. - 2003. - № 6. - Vol. 170. - P. 2181-2185.
62. Chan, E. C. Brief report: physicians and their personal prostate cancer-screening practices with prostate-specific antigen / E. C. Chan [et al.] // J. Gen. Intern. Med. - 2006. - Vol. 21. - P. 257 - 259.
63. Chun, F.K.-H. Development and External Validation of an Extended 10-Core Biopsy Nomogram / F.K.-H. Chun [et al.] // European urology. - 2007.- Vol.52. - P.436 - 445.
64. Clinical Guidelines / US Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: recommendation and rationale // Ann Intern Med. - 2002. - Vol.137. - P.915 - 916.
65. Coley, C. M. Clinical guidelines / Part II. Early Detection of Prostate Cancer. Part II: Estimating the Risks, Benefits, and Costs / C. M. Coley [et al.] // Ann Intern Med. - 1997. - V.126. - P.468 - 479.
66. Collet, J-Ph. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / J-Ph. Collet [et al.] // European Heart Journal.- 2021. - V.42. - P.1289 - 1367.
67. Cox, D. A. Griffin Investigators comparative early and late outcomes after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation and non-ST-segment elevation acute myocardial infarction (from the CADILLAC trial) / D. A. Cox [et al.] // Am J Cardiol. - 2006. - Vol.98. - P.331 - 337.
68. Deakin, C. D. Does telephone triage of emergency (999) calls using advanced medical priority dispatch (AMPDS) with Department of Health (DH) call prioritisation effectively identify patients with an acute coronary syndrome? / C. D. Deakin [et al.] //

Emerg Med J. - 2006. - Vol.23. - P.232-235.

69. Di Chiara, A. Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network / A. Di Chiara [et al.] // European Heart Journal. - 2003. - Vol.24. - P.1616-1629.

70. Druey, S. Early rule-out and rule-in of myocardial infarction using sensitive cardiac troponin I / S. Druey [et al.] // Int. J. Cardiol. - 2015. - Vol.198. - P.163-170.

71. Eggers, K. M. High-Sensitivity cardiac troponin-based strategies for the assessment of chest pain patients-a review of validation and clinical implementation studies / K. M. Eggers [et al.] // Clin. Chem. - 2018. - Vol.64. - P.1572 - 1585.

72. FDA Premarket (PMA): P090026. [сайт] URL: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf9/P090026b.pdf (Дата обращения 20.01.2021).

73. Fei, Y. Predicting risk for portal vein thrombosis in acute pancreatitis patients: A comparison of radical basis function artificial neural network and logistic regression models. / Y. Fei [et al.] // J. Crit. Care. - 2017. - №39. - p. 115-123.

74. Ferreira, J. National Registry of Acute Coronary Syndromes: results of the hospital phase in 2002 / J. Ferreira, P. Monteiro, J. Mimoso // Rev. Port. Cardiol. - 2004. - Vol.23. - P.1251 - 1272.

75. Filella, X. Evaluation of [-2] proPSA and Prostate Health Index (phi) for the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis / X. Filella, N. Gimenez // Clin Chem Lab Med. - 2013. - № 4. - Vol. 51. - P. 729 - 739.

76. Finn, P. Algorithms based on prostate-specific antigen (psa), free psa, digital rectal examination and prostate volume reduce false-positive psa results in prostate cancer screening / P. Finn [et al.] // Int. J. Cancer. - 2004. - Vol.111. - P.310 - 315.

77. Fuchsova, R. PHI in the Early Detection of Prostate Cancer / R. Fuchsova [et al.] // J. Anticancer Res. - 2015. - № 9. - Vol.35. - P.4855-4857.

78. Gerber, G. S. Disease Specific Survival Following Routine Prostate Cancer Screening by Digital Rectal Examination / G. S. Gerber, L. M. Thompson, R. Thisted // JAMA. - 1993. - Vol.269. - № 1. - P.61 - 64.

79. Haastrup, B. Biochemical markers of ischemia for early identification of acute myocardial infarction without ST segment elevation / B. Haastrup [et al.] // Cardiology.

- 2000. - № 4. - Vol. 94. - P.254-261.

80. Haltern, G. Comparison of usefulness of heart-type fatty acid binding protein versus cardiac troponin T for diagnosis of acute myocardial infarction / Haltern G. [et al.] // Am. J. Cardiol. - 2010. - №1. - V.105. - P.1-9.

81. Hasdai, D. Cardiac biomarkers and acute coronary syndromes / D. Hasdai [et al.] // E.H.J. - 2003. - Vol.24. - P.1189-1194.

82. Huang, F. Identification of potential diagnostic biomarkers for pneumonia caused by adenovirus infection in children by screening serum exosomal microRNAs / F. Huang [et al.] // Molecular medicine reports. - 2019. - Vol.19, № 5.- P. 4306-4314.

83. Ilva, T. Sensitive Troponin Assays: Diagnostic and Prognostic Use in Cardiology // dissertation. - 2010. - P.68.

84. Ischii, J. Heart fatty-acid-binding protein vs. CK-MB isoform in early detection of acute myocardial infarction / Ischii J. [et al.] // J. Am Coll. Cardiol. - 1997. - V.29.Suppl:451A.

85. Jaffe, A. S. High-Sensitivity Cardiac Troponin: Hype, Help, and Reality / A.S. Jaffe, F. S. Apple // Clinical Chemistry. - 2010. - Vol.56, № 3. - P. 342-344.

86. Jemal, A. Geographic patterns of prostate cancer mortality and variations in access to medical care in the United States / A. Jemal, E. Ward, X. Wu [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. - 2005. - Vol.14. - P.590 - 595.

87. Jesse R.L. On the Relative Value of an Assay Versus That of a Test. A History of Troponin for the Diagnosis of Myocardial Infarction / R.L. Jesse // J. Am. Coll. Cardiol. - 2010.Vol.55, № 19.- P. 2125–2128.

88. Karakiewicz, P. I. development and validation of a nomogram predicting the outcome of prostate biopsy based on patient age, digital rectal examination and serum prostate specific antigen / P. I. Karakiewicz [et al.] // J Urol. 2005. - 2005.-№ 6.- Vol.173. - P.1930 - 1934.

89. Keller, T. Copeptin Improves Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction / T. Keller, S. Tzikas, T. Zeller [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2010.- № 19. - Vol.55.- P.2096 - 2106.

90. Keller, T. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial

infarction / T. Keller, T. Zeller, D. Peetz [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2009.-№ 9.- Vol.361. - P.868 - 877.

91. Khan, M. E. A Comparative Study of White Box, Black Box and Grey Box Testing Techniques / M. E. Khan, F. Khan // *IJACSA*. - 2012. - № 6. - Vol.3.- P.12 - 15.

92. Kim, H. W. Unrecognized Non-Q-Wave Myocardial Infarction: Prevalence and Prognostic Significance in Patients with Suspected Coronary Disease / H. W. Kim [et al.] // *PLoS Med.* - № 4. - Vol.6. e1000057.

93. Koyama, Y. Prevalence of coronary occlusion and outcome of an immediate invasive strategy in suspected acute myocardial infarction with and without ST-segment elevation / Y. Koyama [et al.] // *Am. J. Cardiol.* - 2002. - Vol.90. - P.579 - 584.

94. Kundu, S. D. Prostate specific antigen density correlates with features of prostate cancer aggressiveness / S. D. Kundu [et al.] // *Urology*. - 2007. - Vol.177. - P.505 - 509.

95. Kurz, K. Comparison of the new high sensitive cardiac troponin T with myoglobin, h-FABP and cTnT for early identification of myocardial necrosis in the acute coronary syndrome / K. Kurz [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* - 2011. - № 3. - V.100. - P. 209 - 215.

96. Laurino, J. P. Comparative sensitivities and specificities of the mass measurements of CK-MB2, CK-MB, and myoglobin for diagnosing acute myocardial infarction / J. P. Laurino [et al.] // *Clin. Chem.* - 1996. - № 9. - Vol.42. - P.1454 - 1459.

97. Lazzeri, M. Serum isoform [-2]proPSA derivatives significantly improve prediction of prostate cancer at initial biopsy in a total PSA range of 2–10 ng/ml: a multicentric European study / M. Lazzeri [et al.] // *Eur. Urol.* - 2013. –.№ 6. - Vol. 63. - P. 986-994.

98. Lee-Lewandrowski, E. Evaluation of first-draw whole blood, point-of-care cardiac markers in the context of the universal definition of myocardial infarction: a comparison of a multimarker panel to troponin alone and to testing in the central laboratory / E. Lee-Lewandrowski [et al.] // *Arch. Pathol. Lab. Med.* - 2011.-№4.-Vol. 135.- P.459 - 463.

99. Leibowitz, D. Seasonal variation in myocardial infarction is limited to patients with ST-elevations on admission / D. Leibowitz [et al.] // *Chronobiol. Int.* - 2007. - Vol.24. - P.1241 - 1247.

100. Li, G. Serum mir-146a and mir-150 as potential new biomarkers for hip fracture-

induced acute lung injury / G. Li [et al.] // *Mediators of Inflammation*. - 2018. - Article ID 8101359.

101. Li, H. Prostate cancer: a comparison of the diagnostic performance of transrectal ultrasound versus contrast enhanced transrectal ultrasound in different clinical characteristics / H. Li [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* - 2015. - № 11- Vol. 8. - P.21428-21434.

102. Lim, L. S. Screening for prostate cancer in U.S. men ACPM position statement on preventive practice / L. S. Lim, K. Sherin // *Am. J. Prev. Med.* - 2008. - Vol.34. P.164 - 170.

103. Locker, T. Which diagnostic tests are most useful in a chest pain unit protocol? / T. Locker [et al.] // *BMC Emergency Medicine*. - 2005. - № 5. - P.1-7.

104. Loeb, S. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer / S. Loeb, W. J. Catalona // *Ther Adv. Urol.* - 2014. - № 2. - Vol. 6. - P.74 - 77.

105. Louie, K.S. Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis/ K.S. Louie [et al.] // *Annals of Oncology*. - 2015.- Vol.26. - P.848 - 864.

106. Lubos, E. Acute coronary syndrome and prognosis results from the Athero Gene study / E. Lubos [et al.] // *Atherosclerosis*. - 2007. - № 1. - Vol.193. - P.121 - 128.

107. McCann, C. J. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T / C. J. McCann [et al.] // *Eur.Heart J.* - 2008. - № 23. - V.29. - P.2843 - 2850.

108. McMahan, C. G. Diagnostic accuracy of heart-type fatty acid-binding protein for the early diagnosis of acute myocardial infarction / C.G. McMahan [et al.] // *Am. J. Emerg. Med.* - 2012. - Vol.30. - № 2. - P. 267 - 274.

109. Melki, D. Diagnostic value of high sensitive troponin T in chest pain patients with no persistent ST-elevations / D. Melki [et al.] // *Scand. Cardiovasc. J.* - 2011. - № 4. - Vol. 45.- P. 198 - 204.

110. Meller, B. Accelerated diagnostic protocol using high-sensitivity cardiac troponin T in acute chest pain patients / Meller B. [et al.] // *Int .J.Cardiol.* - 2015. - Vol. 184. - 208 - 215.

111. Mikolajczyk, S. Proenzyme forms of prostate-specific antigen in serum improve the detection of prostate cancer / S. Mikolajczyk [et al.] // Clin. Chem. - 2004. - Vol. 50. - P. 1017–1025.
112. Morrow, D. A. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes / D. A. Morrow [et al.] // Clin.Chem. - 2007. - № 4. - Vol.53 - P.552 - 574.
113. Moyer, V. A. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement / V. A. Moyer // Ann. Intern. Med. - 2012. -№ 2. –Vol. 157. - P.120 -135.
114. Mueller, C. A multicenter evaluation of a 0-hour/1-hour algorithm in the diagnosis of myocardial infarction with high-sensitivity cardiac troponin T / C. Mueller [et al.] // Ann. Emerg. Med. - 2016. - Vol.68. - P.76–87.
115. Nakata, T. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndrome / T. Nakata [et al.] // Cardiology. - 2003. - № 2. - Vol.99. - P.96 - 104.
116. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer. // URL: <https://www.nccn.org/professionals/default.aspx> [дата обращения: 10.01.2021 г]
117. Ndrepepa, G. Comparison of prognostic value of high-sensitivity and conventional troponin T in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes / G. Ndrepepa [et al.] // Clin. Chim. Acta. - 2011.- № 15–16.-Vol.412.- P. 1350 - 1356.
118. Nidhra, S., Black box and white box testing techniques –a literature review / S. Nidhra, J. Dondeti // IJESA. - 2012. - № 2. - Vol.2.- P.29 - 50.
119. Nishigaki, K. Assessment of Acute Myocardial Infarction in Japan by the Japanese Coronary Intervention Study (JCIS) Group / K. Nishigaki, T. Yamazaki // Official journal of the Japanese Circulation Society. - 2004. - Vol.68.- P.6515 - 6519.
120. Oesterling, J. E. Influence of patient age on the serum PSA concentration: an important clinical observation / J.E. Oesterling [et al.] // Urol. Clin. N. Amer. - 1993. - Vol. 20. - P. 671.

121. Oesterling, J. E. Serum Prostate Specific Antigen in a Community / Based Population of Healthy Men / Establishment of Age Specific Reference Ranges / J. E. Oesterling, S. J. Jacobsen, C. G. Chute // JAMA - 1993.- №7.-Vol.270. - P.860 - 864.
122. Pecoraro, V. Clinical utility of the (-2)proPSA and evaluation of the evidence: a systematic review / V. Pecoraro, L. Roli, M. Plebani et al. // Clin. Chem. Lab. Med. - 2015. - № 7. - Vol. 54. - P. 1123 - 1132.
123. Petersen, L. A. Positive predictive value of the diagnosis of acute myocardial infarction in an administrative database / L. A. Petersen, S. Wright, S-L. T. Normand // J. Gen. Intern. Med. - 1999. - Vol.14. -P. 555 - 558.
124. Polascik, T. J. Prostate specific antigen: A decade of discovery—what we have learned and where we are going / T. J. Polascik, J. E. Oesterling, A. W. Partin // Urology. - 1999. - № 2. - Vol.162. - P.293 - 306.
125. Pope, J. H. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department / J. H. Pope [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2000. - Vol.342. - P.1163-1170.
126. Price, C. P. Translational health economics: the key to accountable adoption of in vitro diagnostic technologies / C. P. Price, J. Wolstenholme, P. McGinley // Health Services Management Research. - 2018.-Vol.31, №1.- P. 43–50.
127. Reichlin, T. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays / T. Reichlin [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2009. - № 9. - Vol.361. - P. 858 - 867.
128. Reichlin, T. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T / T. Reichlin [et al.] // Arch. Intern. Med. - 2012. - Vol.172. - P. 1211 - 1218.
129. Reichlin, T. Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay / T. Reichlin, R. Twerenbold, K. Wildi // CMAJ. - 2015.- Vol.187. - P.E243 - E252.
130. Reichlin, T. Two-hour algorithm for triage toward rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T / T. Reichlin [et al.] // Am. J. Med. - 2015.- Vol.128. - P.369 - 379.
131. Reis-Santos, K. Influence of prior medication on mode of presentation and

- prognosis of acute coronary syndromes / K. Reis-Santos [et al.] // Rev. Port. Cardiol. - 2002. - Vol.21. -P.317-326.
132. Reiter, M. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays / M. Reiter [et al.] // Eur. Heart. J. - 2011. - № 11. - Vol. 32.- P.1379 - 1389.
133. Reiter, M. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays / M. Reiter [et al.] // Eur. Heart. J. - 2011. - № 11. - Vol.32. - P.1379 - 1389.
134. Ries, L. A. G. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005 / L. A. G. Ries, D. Melbert, M. Krapcho // National Cancer Institute. - 2007. [сайт] URL: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2005. (Дата обращения 15.12.2020)
135. Roe, M. T. Quality of Care by Classification of Myocardial Infarction / M. T. Roe [et al.] // Archives of Internal Medicine. - 2005. - № 14. - Vol.165. - P.1630 - 1636.
136. Roffi, M. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent STsegment elevation: task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent STSegment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / M. Roffi [et al.] // Eur. Heart. J. - 2016. - Vol. 37. - P. 267 - 315.
137. Roobol M. J. The value of different screening tests in predicting prostate biopsy outcome in screening for prostate cancer data from a multicenter study (ERSPC) / M.J. Roobol [et al.] // Prostate. - 2007. -№ 4 Vol. 67. - P.439 - 446.
138. Roobol, M. J. Performance of the Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3) Gene and Prostate-Specific Antigen in Prescreened Men: Exploring the Value of PCA3 for a First-line Diagnostic Test / M. J. Roobol [et al.] // Eur. Urol. - 2010. - Vol. - 58. - P.475 - 481.
139. Roobol, M.J. Risk-Based Strategy Improves Prostate-Specific Antigen–Driven Detection of Prostate Cancer / M.J. Roobol [et al.] // European urology. - 2010.- Vol.57. - P.79 - 85.
140. Rosamond, W. D. Trends in the Sensitivity, Positive Predictive Value, False-Positive Rate, and Comparability Ratio of Hospital Discharge Diagnosis Codes for

- Acute Myocardial Infarction in Four US Communities, 1987–2000 / W. D. Rosamond [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* - 2004. - Vol.160. - P.1137-1146.
141. Rubini, G. M. One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I / G. M. Rubini [et al.] // *Am. J. Med.* - 2015. - Vol.128. - P.861 - 870.
142. Rubini, M. G. Rapid rule out of acute myocardial infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin / M. G. Rubini [et al.] // *International Journal of Cardiology.* - 2013. - Vol.168. - P.3896 - 3901.
143. Ruiz-Ros, V. Predictive value of chest pain score for the diagnosis of acute coronary syndromes / V. Ruiz-Ros [et al.] // *Med. Clin. (Barc).* - 2006. - Vol.126. - P.1-4.
144. Schröder, F. H. Early Detection of Prostate Cancer in 2007 Part 1: PSA and PSA Kinetics / F.H. Schröder [et al.] // *European Urology.* 2008. - Vol.53. - P.468 - 477.
145. Schroder, F. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up / F. Schroder [et al.] // *New Engl. J. Med.* - 2012. - Vol. 366. - P. 981 - 990.
146. Schull, M. J. Missed diagnosis of acute myocardial infarction in the emergency department varies by region and hospital size / M. J. Schull, M. J. Vermeulen // *ACAD Emerg. Med.* - 2004. - №. 5. - Vol.11. - P.524-525.
147. Schull, M. J. The risk of missed diagnosis of acute myocardial infarction associated with emergency department volume / M. J. Schull, M. J. Vermeulen, T. A. Stukel // *Ann Emerg Med.* - 2006. - Vol. 48. - P. 647-655.
148. Seino, Y. Use of a whole blood rapid panel test for heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute chest pain: comparison with rapid troponin T and myoglobin tests / Y. Seino [et al.] // *American Journal of Medicine.* - 2003. - № 3. - Vol.115. - P.185 - 190.
149. Shand, J. A. A timely diagnosis of myocardial infarction / J. A. Shand, I. B. Menown, D. J. McEneaney // *Biomark. Med.* - 2010. - № 3. - Vol. 4. - P.385 - 393.
150. Sheifer, S. E. Prevalence, predisposing factors, and prognosis of clinically unrecognized myocardial infarction in the elderly // S. E. Sheifer [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2000. - Vol.35. - P.119-126.

151. Siegel, R.L. Cancer statistics, 2019 / R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal // CA Cancer. J. Clin. - 2019. - № 1. - Vol. 69. - P.7-34.
152. Six, J. Age-dependent risk and lifetime risk of developing cancer in Switzerland / J. Six [et al.] // Bulletin Suisse du Cancer. - 2017. - № 3. - Vol. 37. - P.284-291.
153. Sokoll, L. A prospective, multicenter, National Cancer Institute Early Detection Research Network study of [-2]proPSA: improving prostate cancer detection and correlating with cancer aggressiveness / L. Sokoll [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. - 2010. - Vol. 19. - P. 1193 - 1200.
154. Stephan, C. Comparative assessment of urinary prostate cancer antigen 3 and TMPRSS2:ERG gene fusion with the serum [-2]prostate-specific antigen-based prostate health index for detection of prostate cancer / C. Stephan [et al.] // Clin Chem. - 2013. - № 1. - Vol. 59. - P. 280 - 288.
155. Storrow, A. B. Chest pain centers: diagnosis of acute coronary syndromes / Storrow A. B., Gibler W. B. // Ann. Emerg. Med. - 2000. - Vol.35. - P.449-61.
156. Su, Z. T. The Use of Computer Simulation Modeling to Estimate Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Comparative Validation of the Cornerstone Diabetes Simulation Model / Z. T. Su [et al.] // Pharmaco Economics. - 2020. Vol.4, № 1.- P. 37–44.
157. Tan, G.H. Smarter screening for prostate cancer/ G.H. Tan [et al.] // World Journal of Urology. - 2019.- Vol.37. - P.991 - 999.
158. Than, M. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study / M. Than [et al.] // Lancet. - 2011. - Vol. - 377. - P.1077 - 1084.
159. The Cochrane Collaboration: [сайт] URL: <http://www.cochrane.org> (Дата обращения 02.12.2020)
160. Thompson, I. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer / I. Thompson, J. B. Thrasher, G. Aus // Urology. - 2007. - Vol.177. - P.2106 - 2131.

161. Thompson, I. M. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter / I. M. Thompson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - № 22. - Vol. 350. - P. 2239 - 2246.
162. Thygesen, K. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) / K. Thygesen [et al.] // *European Heart Journal.* - 2019. - Vol. 4 № 3.- P. 237–269.
163. Thygesen, K. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care / K. Thygesen [et al.] // *Eur. Heart. J.* - 2012. - Vol. 33. - P. 2252 - 2257.
164. Thygesen, K. on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the redefinition of myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J. S. Alpert, H. D. White // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. Vol.50. - P. 2173 - 2195.
165. Tomatis, S. Late rectal bleeding after 3D-CRT for prostate cancer: development of a neural-network-based predictive model / S. Tomatis [et al.] // *Phys Med Biol.* - 2012. - №57 (5). - p. 1399-412.
166. Townsend, M. H. Potential new biomarkers for endometrial cancer / M. H. Townsend [et al.] // *Cancer Cell International.* - 2019. - № 19. - P.1-18.
167. Trägårdh, E. Detection of acute myocardial infarction using the 12-lead ECG plus inverted leads versus the 16-lead ECG (with additional posterior and right-sided chest electrodes) / E. Trägårdh [et al.] // *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* - 2007. - Vol.27. - P.368-374.
168. Twerenbold, R. High-sensitive cardiac troponin: friend or foe? / R. Twerenbold [et al.] // *Swiss. Med. Wkly.* - 2011.-141:w13202.
169. Twerenbold, R. Impact of high-sensitivity cardiac troponin on use of coronary angiography, cardiac stress testing, and time to discharge in suspected acute myocardial infarction / R. Twerenbold [et al.] // *Eur. Heart. J.* - 2016.- Vol.37.- P. 3324–3332.
170. Twerenbold, R. Impact of high-sensitivity cardiac troponin on use of coronary angiography, cardiac stress testing, and time to discharge in suspected acute myocardial infarction / R. Twerenbold [et al.] // *Eur. Heart. J.* - 2016.- Vol.37.- P. 3324 - 3332.
171. Twerenbold, R. Update on high-sensitivity cardiac troponin in patients with suspected myocardial infarction / R. Twerenbold, J. Boeddinghaus, C. Mueller // *Eur.*

Hear. J. - 2018. - Vol. 20. - P.2 -10.

172. [URL:http://www.cancer.org/docroot/PED/content/PED_2_3X_ACS_Cancer_Detection_Guidelines_36.asp](http://www.cancer.org/docroot/PED/content/PED_2_3X_ACS_Cancer_Detection_Guidelines_36.asp)

173. Venkat, A. The impact of race on the acute management of chest pain / A. Venkat [et al.] // Acad. Emerg. Med. - 2003. - V.10. - P.1199 - 1208.

174. Wang , J. J. Criteria for ECG detection of acute myocardial ischemia: Sensitivity versus specificity / J.J. Wang [et al.] // J. Electrocardiol. - 2018. -Vol.51. - S12-S17.

175. Weber, M. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome / M. Weber [et al.] // Am. Heart. J. - 2011. - Vol. 162. - P. 81 - 88.

176. White, J. Clinical utility of the Prostate Health Index (phi) for biopsy decision management in a large group urology practice setting / J. White [et al.] // Prostate Cancer and Prostatic Diseases. - 2017. - Vol. 21. - P. 78 - 84.

177. Wildi, K. Safety and efficacy of the 0 h/3 h protocol for rapid rule out of myocardial infarction / K. Wildi [et al.] // Am. Heart. J. - 2016. - Vol.181. - P.16 - 25.

178. Willis, M. Validation of economic and health outcomes simulation model of type 2 diabetes mellitus (ECHO-T2DM) / M. Willis, C. Asseburg, J. He // J. Med. Econ. - 2013. - Vol. 16, № 8.- P. 1007–1021.

179. Wiviott, S. D. Application of the Thrombolysis In Myocardial Infarction Risk Index in Non–ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Evaluation of Patients in the National Registry of Myocardial Infarction / S. D. Wiviott [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. - Vol.47. - P.1553 - 1558.

180. Wu, A. H. B. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: Recommendations for the Use of Cardiac Markers in Coronary Artery Diseases / A. H. B. Wu [et al.] // Clinical Chemistry. - 1999. - Vol.45. - № 7. - P.1104 - 1121.

181. Wu, J. Impact of initial hospital diagnosis on mortality for acute myocardial infarction: A national cohort study / J. Wu [et al.] // Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care. - 2018 - № 2. - Vol.7. - P.139-148.

182. Yamamoto, T. Impact of the revised criteria for acute myocardial infarction using

cardiac troponins in a Japanese population with acute coronary syndromes / T. Yamamoto [et al.] // *Circ.J.* - 2005. - № 7. - Vol.69. - P.774 - 779.

183. Zeller, M. Prevalence and impact of metabolic syndrome on hospital outcomes in acute myocardial infarction / M. Zeller [et al.] // *Arch. Intern. Med.* - 2005. - № 10. - Vol.165. - P. 1192 - 1198.

184. Zhang X.-L. Improved Framingham Risk Scores of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the Beijing Community: A 10-Year Prospective Study of the Effects of Multifactorial Interventions on Cardiovascular Risk Factors (The Beijing Communities Diabetes Study 22) / X.-L. Zhang [et al.] // *Diabetes Ther.* - 2020. -№ 4. - P. 885 - 903.

185. Zimmerman, J. Diagnostic Marker Cooperative Study for the Diagnosis of Myocardial Infarction / J. Zimmerman [et al.] // *Circ.* - 1999. -№ 13.- Vol.99. - P.1671 - 1677.