

Пилотный проект по изучению тропонина I в представительной выборке одного из регионов-участников исследования ЭССЕ-РФ: распределение в популяции и ассоциации с факторами риска

Шальнова С. А.¹, Драпкина О. М.¹, Концевая А. В.¹, Яровая Е. Б.^{1,2}, Куценко В. А.^{1,2}, Метельская В. А.¹, Капустина А. В.¹, Баланова Ю. А.¹, Литинская О. А.¹, Покровская М. С.¹

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины. Москва;

²ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова". Москва, Россия

Цель. Оценить распределение сердечного тропонина I (сТпI) в выборке одного из регионов-участников исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации) и изучить его ассоциации с факторами риска (ФР) и европейской шкалой риска SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation).

Материал и методы. Материалом послужила представительная выборка из населения 25-64 лет Вологодского региона (n=1591). Дизайн исследования: наблюдательное одномоментное. В анализ включали пол, возраст, поведенческие и кардиометаболические ФР и биомаркеры, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в анамнезе, SCORE. Уровень статистической значимости между возрастными-половыми группами составил $p < 0,05$.

Результаты. Впервые было построено распределение уровня сТпI на выборке российского населения одного из регионов-участников исследования ЭССЕ-РФ, выявлена его асимметричность. Медиана уровня сТпI в выборке составила 1,5 пг/мл (95% доверительный интервал 0,80-2,50). Обращает на себя внимание высокий уровень 99-го перцентиля сТпI у мужчин в возрасте 45-54 лет (55,3 пг/мл); при этом 99-й перцентиль по всей выборке у мужчин составил 47,7 пг/мл, у женщин — 13,3 пг/мл. Log уровня сТпI статистически значимо увеличивается с возрастом как у мужчин ($p < 0,0001$), так и у женщин ($p < 0,0001$), но у мужчин быстрее. Отмечен более высокий уровень сТпI у мужчин в молодом возрасте сравнительно с уровнем сТпI у их сверстниц. В многофакторном анализе получены значимые ассоциации уровня сТпI с полом, возрастом, содержанием в крови холестерина липопротеинов низкой плотности, абдоминальным ожирением, артериальной гипертензией и концентрацией мозгового натрийуретического пептида. Выявлена недостаточная точность классификации участников исследования по риску SCORE.

Заключение. Распределение сТпI в выборке российского региона из исследования ЭССЕ-РФ резко сдвинуто влево, медиана со-

ставила 1,5 пг/мл. Выявлены более высокие уровни сТпI у молодых мужчин по сравнению со сверстницами. Найдены значимые связи сТпI с ожирением (индексом массы тела, артериальной гипертензией, повышенным холестерином липопротеинов низкой плотности и концентрацией мозгового натрийуретического пептида). Установлено, что SCORE недостаточно точно классифицирует лиц с высоким и умеренным уровнем сТпI.

Ключевые слова: ЭССЕ-РФ, тропонин I, популяция, SCORE, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Отношения и деятельность. Исследование было выполнено при поддержке компании Эбботт (Abbott Diagnostics), США.

Благодарности. Авторы благодарят сотрудников отдела эпидемиологии ХНИЗ, лаборатории "Банк биологического материала" и клинико-диагностической лаборатории НМИЦ ТПМ Минздрава России за подготовку и организацию исследования ЭССЕ-РФ, выполнение биохимических анализов и хранение материала. Особая благодарность Вологодским специалистам, организовавшим сбор данных.

Поступила 17/05-2021

Получена рецензия 03/06-2021

Принята к публикации 10/06-2021



Для цитирования: Шальнова С. А., Драпкина О. М., Концевая А. В., Яровая Е. Б., Куценко В. А., Метельская В. А., Капустина А. В., Баланова Ю. А., Литинская О. А., Покровская М. С. Пилотный проект по изучению тропонина I в представительной выборке одного из регионов-участников исследования ЭССЕ-РФ: распределение в популяции и ассоциации с факторами риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):2940. doi:10.15829/1728-8800-2021-2940

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: svetlanashalnova@yandex.ru

Тел.: +7 (903) 238-87-83

[Шальнова С. А.* — м.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Концевая А. В. — д.м.н., доцент, заместитель директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Яровая Е. Б. — д.ф.-м.н., руководитель лаборатории биостатистики; профессор кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Куценко В. А. — м.н.с. лаборатории биостатистики; аспирант кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Метельская В. А. — д.б.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8665-9129, Капустина А. В. — с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Баланова Ю. А. — к.м.н., в.н.с. отдела, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Литинская О. А. — к.м.н., руководитель клинико-диагностической лаборатории, ORCID: 0000-0002-0003-2681, Покровская М. С. — к.б.н., руководитель лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0001-6985-7131].

A pilot project to study troponin I in a representative sample of the region from the ESSE-RF study: distribution among population and associations with risk factors

Shalnova S. A.¹, Drapkina O. M.¹, Kontsevaya A. V.¹, Yarovaya E. B.^{1,2}, Kutsenko V. A.^{1,2}, Metelskaya V. A.¹, Kapustina A. V.¹, Balanova Yu. A.¹, Litinskaya O. A.¹, Pokrovskaya M. S.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

Aim. To assess the distribution of cardiac troponin I (cTnI) in a sample of the region from the ESSE-RF study and to study its associations with risk factors (RFs) and the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) system.

Material and methods. This observational cross-sectional study includes a representative sample of the population aged 25-64 years of the Vologda region (n=1591). The analysis included sex, age, behavioral and cardiometabolic RFs, biomarkers, prior cardiovascular diseases (CVDs), and SCORE. The differences between age-sex groups were considered significant at p<0,05.

Results. According to study results, asymmetry in cTnI distribution among population was revealed. The median cTnI level in the sample was 1,5 pg/ml (95% confidence interval, 0,80-2,50). Noteworthy is the high level of the 99th percentile of cTnI in men aged 45-54 years (55,3 pg/ml). At the same time, the 99th percentile for the entire sample in men was 47,7 pg/ml, while in women — 13,3 pg/ml. The cTnI level log increases significantly with age in both men (p<0,0001) and women (p<0,0001), but faster in men. There was a higher level of cTnI in young men compared to same-age women. In multivariate analysis, significant associations of cTnI levels with sex, age, blood low-density lipoprotein cholesterol, abdominal obesity, hypertension, and brain natriuretic peptide level were obtained. Insufficient accuracy of classification of study participants by SCORE risk was revealed.

Conclusion. The distribution of cTnI in the sample of the Russian region from the ESSE-RF study is sharply shifted to the left (median, 1,5 pg/ml). Higher cTnI levels were revealed in young men compared to their female peers. Significant associations of cTnI with obesity (body mass index, hypertension, elevated low-density lipoprotein cholesterol, and brain natriuretic peptide concentration) were found. It was demonstrated that SCORE does not accurately classify individuals with high and moderate cTnI levels.

Keywords: ESSE-RF, troponin I, population, SCORE, cardiovascular risk factors.

Relationships and Activities. The study was supported by Abbott Diagnostics, USA.

Acknowledgments. The authors are grateful to the staff of the NCD Epidemiology Department, the laboratory “Bank of biological material” and the clinical diagnostic laboratory of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine for preparing and organizing the ESSE-RF study, performing biochemical analyzes and storing the material. Special thanks to the Vologda specialists who managed the data collection.

Shalnova S. A.* ORCID: 0000-0003-2087-6483, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Metelskaya V. A. ORCID: 0000-0001-8665-9129, Kapustina A. V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Litinskaya O. A. ORCID: 0000-0002-0003-2681, Pokrovskaya M. S. ORCID: 0000-0001-6985-7131.

*Corresponding author: svetlanashalnova@yandex.ru

Received: 10/03-2021

Revision Received: 23/03-2021

Accepted: 15/06-2021

For citation: Shalnova S. A., Drapkina O. M., Kontsevaya A. V., Yarovaya E. B., Kutsenko V. A., Metelskaya V. A., Kapustina A. V., Balanova Yu. A., Litinskaya O. A., Pokrovskaya M. S. A pilot project to study troponin I in a representative sample of the region from the ESSE-RF study: distribution among population and associations with risk factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2940. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2940

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивный препарат, АД — артериальное давление, вСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КТ — конечная точка, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛП(а) — липопротеин(а), ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение, МК — мочевая кислота, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации, BNP — Brain Natriuretic peptide (мозговой натрийуретический пептид), сТп — сердечный тропонин, cTnI — сердечный тропонин I, hsTnI — высокочувствительный тропонин I, log — логарифм, HUNT — The Nord-Trøndelag Health Study, SCORE — Systematic COronary Risk Evaluation.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) до настоящего времени остаются главной причиной высокой смертности во всем мире [1, 2], хотя смертность от этих заболеваний в развитых странах и в России за последние десятилетия заметно снизилась [2]. Известно, что в основе большинства ССЗ лежит атеросклероз. В настоящее время считается установленным, что так называемые факторы риска (ФР) способствуют возникновению и прогрессированию ССЗ, являясь неотъемлемой частью патогенеза атеросклероза [3].

Основным достижением клинической эпидемиологии является предложение многофакторной теории развития ССЗ и применение многофакторных моделей оценки риска. Первая многофакторная прогностическая модель была разработана на основе результатов Фремингемского исследования (Framingham Heart Study), которое не просто стало основой, но явилось колыбелью множества современных концепций прогноза ССЗ [4]. В настоящее время известно достаточно много таких прогностических моделей, которые, однако, не лишены некоторых недостатков. Во-первых, оказалось, что

традиционные ФР ССЗ (например, артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия или курение) не полностью объясняют вариации сердечно-сосудистого риска (ССР). Значительная часть людей, у которых возникают ССЗ, имеют мало ФР или вообще не имеют их [5].

Во-вторых, классические ФР не предсказывают так называемый остаточный риск, который не устраняется при эффективном снижении уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП), например, при терапии статинами [6], что побуждает исследователей искать новые факторы, которые позволили бы прогнозировать остаточный риск [7].

Следует также иметь в виду, что прогностические модели не универсальны, поскольку большинство из них основаны на данных, полученных на населении одной этнической группы или страны и, следовательно, не могут дать точного прогноза для других этнических групп и других стран. Сами авторы шкалы риска, разработанной на основе Фремингемской когорты, предупреждали, что экстраполировать эти результаты на другие популяции следует с осторожностью [4]. В 2003г группой экспертов Европейского и других научных обществ кардиологов была представлена шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), разработанная на основе данных европейских исследований [8]. В настоящее время эта модель риска является основной для стран европейского региона, включая Россию. Однако и эта модель не свободна от недостатков, поэтому ее авторы рекомендуют разработку собственных, более точных, моделей оценки ССР.

Последнее десятилетие характеризуется определенными достижениями в области генетических и молекулярных исследований, которые показали новые возможности для выявления новых биомаркеров.

Сердечные тропонины (сТn) являются наиболее успешными кардиоспецифическими биомаркерами в кардиологии. Их внедрение в клиническую практику значительно улучшило дифференциальную диагностику острой боли в груди, и привело к включению сТn в обязательный перечень показателей для “Универсального определения инфаркта миокарда (ИМ)” [9].

Сегодня новые технологии позволяют получить точное измерение низких концентраций циркулирующих тропонинов, которые могут напрямую отражать различные патофизиологические процессы, включая некроз кардиомиоцитов и их апоптоз [10].

Возможность применения высокочувствительных методов определения низких концентраций сТn в популяции и у бессимптомных лиц позволила высказать гипотезу о том, что сТn T и I (сТnT и сТnI)

можно включить в алгоритм для стратификации ССР в общей популяции с использованием значений в пределах нормального диапазона, т.е. между нижним пределом обнаружения и 99-м процентилем [11].

Высокочувствительный сТnI (hsTnI), в частности, продемонстрировал не только свои диагностические и прогностические способности при острых поражениях миокарда, но и связь с сердечно-сосудистыми событиями в ряде проспективных исследований. По мнению большинства исследователей, этот биомаркер может рассматриваться в качестве компонента оценки ССР, способного уточнить его уровень и стать одним из элементов персонализированной медицины [12].

В России до настоящего времени популяционный анализ сТnI и его ассоциаций с ФР и ССЗ не проводился, что и определило цель исследования — оценить распределение сТnI в выборке населения Вологодского региона, изучить его ассоциации с ФР и сравнить с европейской шкалой риска SCORE.

Материал и методы

Исследование базируется на данных наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации) [13]. В рамках данного проекта были получены биообразцы для определения показателей, включенных в анализ. Исследование было одобрено Независимым этическим комитетом Государственного Научно-Исследовательского Центра профилактической медицины (в настоящее время Национальный Медицинский Исследовательский Центр терапии и профилактической медицины, НМИЦ ТПМ) Минздрава России. Каждый участник исследования подписал информированное согласие, включая разрешение на использование биообразцов для целей научных исследований.

В исследовании ЭССЕ-РФ использовалась систематическая стратифицированная многоступенчатая случайная выборка, сформированная по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ). Более подробно протокол представлен ранее [13]. Краткое описание: 1 шаг. Случайный отбор ЛПУ — поликлиники; 2 шаг. В каждом ЛПУ случайно отбирались врачебные участки; 3 шаг. На каждом участке случайно отбирали домохозяйство, из которого приглашали подходящего по возрасту и полу потенциального участника обследования.

Всего обследовано 1627 человек обоего пола. В анализ включен 1591 человек в возрасте 25-64 лет, 35 человек оказались за пределами возрастной группы, у одного не был измерен уровень сТnI.

Обследование включало:

I. Опрос по стандартной анкете, содержащей информацию о социально-демографических данных (пол, возраст, образование), статусе курения (курит, не курит, бросил курить) и анамнезе заболеваний.

II. Физикальные исследования. Антропометрические измерения: рост, вес, окружность талии (ОТ), рас-

Таблица 1

Лабораторные показатели, включенные в анализ, и критерии их оценки

Показатель	Критерий оценки
Гиперхолестеринемия	ОХС $\geq 5,0$ ммоль/л
Гипер ХС ЛНП	ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л
Гипертриглицеридемия	ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л
Гипоальфахолестеринемия	ХС ЛВП $< 1,0$ (мужчины) и $< 1,2$ (женщины) ммоль/л
Гиперурикемия	МК в сыворотке крови > 400 мкмоль/л для мужчин и > 360 мкмоль/л для женщин
Высокий вчСРБ	вчСРБ ≥ 3 мг/л
Гипергликемия	глюкоза $\geq 5,6$ ммоль/л
Лп(а)	> 9 мг/дл
BNP	$\geq 23,7$ пг/мл (пятый квинтиль)
СКФ	по формуле СКД-ЕРІ, < 90 мл/мин/1,73 м ²
hsTnI, пг/мл	$< 6, 6-12, > 12$ пг/мл — мужчины; $< 4, 4-10, > 10$ пг/мл — женщины

Примечание: вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОХС — общий холестерин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, BNP — Brain Natriuretic peptide (мозговой натрийуретический пептид), hsTnI — высокочувствительный тропонин I.

чет индекса массы тела (ИМТ). Артериальное давление (АД) и частоту пульса измеряли дважды на правой руке в положении сидя автоматическим тонометром OMRON. В анализ включали среднее из двух измерений.

III. Биохимические показатели. Пробоподготовку, т.е. получение сыворотки и плазмы крови проводили в ЛПУ региона сразу после забора крови по стандартной методике. Образцы сыворотки и плазмы крови (далее биообразцы) замораживали после аликвотирования при температуре -25°C в пробирках типа эппендорф по 500-1000 мкл. Из региона, не более чем через 2 нед., образцы доставляли в Биобанк НМИЦ ТПМ на сухом льду при температуре -50°C . Хранились образцы при температуре -70°C [14]. В сыворотке крови определяли уровни общего ХС (ОХС), ХС ЛНП, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов (ТГ), С-реактивного белка высокочувствительным методом (вчСРБ) мозгового натрийуретического пептида (Brain natriuretic peptide, BNP), мочевой кислоты (МК), креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определенной по формуле СКД-ЕРІ (Chronic Kidney disease — Epidemiology Collaboratin). СКФ определялся по формуле [15]:

$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2) = a \cdot (\text{креатинин/б})^c \times 0,993^{\text{Возраст}}$, где значение константы a для мужчин равно 141, для женщин — 144; значение константы b для мужчин равно 0,9, для женщин — 0,7; константы c для мужчин с уровнем креатинина $\leq 0,7$ мг/дл равно -0,411, с уровнем креатинина $> 0,7$ мг/дл равно -1,209, для женщин, имеющих уровень креатинина $\leq 0,7$ мг/дл, равно -0,329, с уровнем креатинина $> 0,7$ мг/дл равно -1,209.

IV. Дополнительно из биообразцов, хранящихся в биобанке НМИЦ ТПМ с 2013-2014гг, в конце 2020г были определены концентрации сTnI и липопротеина(а) (Лп(а)). Уровень сTnI измеряли с ноября по декабрь 2020г в образцах сыворотки крови, хранимых при -70°C , с помощью иммунохемилюминисцентного анализа с микрочастицами, используя реактивы Architect Stat High Sensitive Troponin I (Abbott) на автоматизированном анализаторе Architect i2000SR (Abbott, США). Нижний предел детекции (LoD) составил 1,1 пг/мл; диапазон концентраций 0-50000 пг/мл).

Все обследованные анализировались в зависимости от уровня образования: ниже среднего, среднее, выше среднего; определялось влияние места жительства: город, село; определялся статус курения: никогда не курил, бросил, курит сейчас. Ожирение определялось как ИМТ ≥ 30 кг/м², и абдоминальное ожирение: ОТ ≥ 102 см для мужчин и ≥ 88 см женщин. АГ диагностировалась при уровне систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст. или если больной получает антигипертензивные препараты (АГП). Наличие заболевания регистрировалось при положительном ответе на вопрос “Говорил ли Вам врач, что у Вас имеются следующие заболевания?”.

Перечень биомаркеров и критерии их оценки представлены в таблице 1.

Статистический анализ данных. При обработке результатов использовали пакет статистических программ SPSS v. 20, и среду статистического анализа R 3.6.1 с открытым исходным кодом. Для непрерывных показателей вычисляли коэффициент непараметрической асимметрии Пирсона, т.е. разность между выборочным средним и медианой, нормированная на стандартное отклонение [16]. Если значение коэффициента непараметрической асимметрии для унимодального непрерывного параметра было $< 0,2$, то распределение считали незначительно отклоняющимся от нормального, и параметр описывали средним (M) и стандартным отклонением (SD). Если эти условия нарушались, то распределение параметра считали отклоняющимся от нормального, и для параметра приводились медиана (Me) и интерквартильный размах (Q25; Q75). Качественные показатели описаны относительными частотами (%). Оценка различий между двумя независимыми выборками для непрерывных параметров проводилась с использованием критерия Манна-Уитни, для дискретных — с помощью точного двустороннего критерия Фишера.

Для оценки ассоциации уровня сTnI с ФР использовали линейную регрессию вида $\log \text{сTnI} = b \cdot \text{Фактор} + b_0$. В такой модели $\exp(b)$ отражает, во сколько раз изменяется уровень сTnI при увеличении фактора на единицу. Поправку на пол и возраст осуществляли добавлением

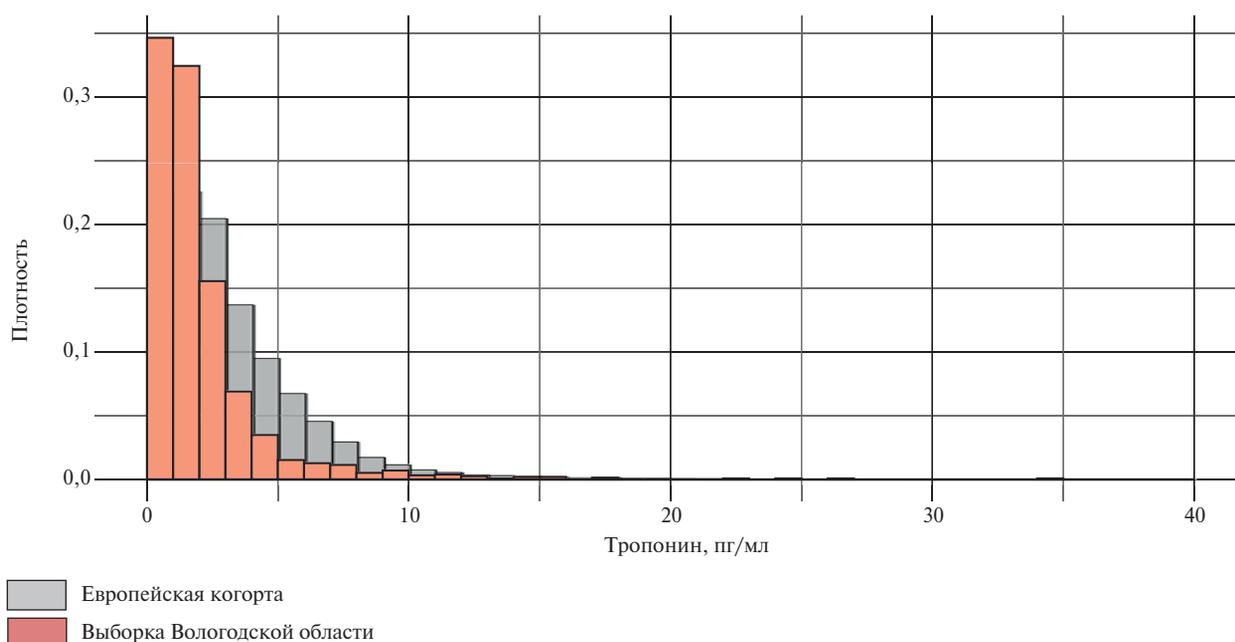


Рис. 1 Сопоставление распределений уровня сТnI в европейской когорте (серый) и в выборке населения Вологодской области (красный). Адаптировано из [12].

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 2

Характеристика распределения сердечного тропонина I по полу и возрастным группам

Возраст, годы	N	Оба пола			N	Мужчины			N	Женщины		
		Me (Q50) [Q25; Q75]	Q95	Q99		Me (Q50) [Q25; Q75]	Q95	Q99		Me (Q50) [Q25; Q75]	Q95	Q99
25-34	421	1,00 [0,40; 1,60]	3,2	8	210	1,50 [1,00; 1,98]	4,655	12,14	211	0,50 [0,10; 0,95]	1,9	3,18
35-44	351	1,20 [0,60; 2,00]	5,4	15,3	166	1,70 [1,20; 2,60]	9,525	25,25	185	0,80 [0,40; 1,20]	2,28	4,95
45-54	437	1,70 [1,00; 2,70]	6,1	20,85	201	2,10 [1,30; 3,20]	7,4	55,3	236	1,40 [0,88; 2,12]	4,42	14,31
55-64	382	2,50 [1,50; 4,00]	9,96	47,18	170	3,15 [2,10; 4,70]	9,64	49,61	212	1,90 [1,40; 3,10]	9,83	32,84
25-64	1951	1,50 [0,80; 2,50]	6,7	17,26	747	1,90 [1,20; 3,20]	8,17	47,7	844	1,10 [0,50; 1,90]	4,6	13,23

Примечание: Q — квантиль, Me — медиана.

в модель возраста, как непрерывной переменной, а также переменной взаимодействия “пол • возраст”. Если гипотеза о равенстве нулю углового коэффициента b отвергалась, то регрессионная модель считалась статистически значимой. После установления статистической значимости регрессионных моделей $\log \text{сТnI} = b \cdot \text{Возраст} + b_0$ у мужчин и женщин стандартными методами на основе построения t-статистики проверяли гипотезу о равенстве угловых коэффициентов b , что позволило выявить различную скорость увеличения уровня сТnI у мужчин и женщин в зависимости от возраста. Значимость различий для всех проверяемых гипотез устанавливали на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Всего в анализ включили 1591 человека 25–64 лет, из которых 47% — мужчины. На старте исследования средний возраст участников составил 45 лет, в среднем мужчины были на год моложе женщин.

Курил каждый пятый из выборки, половина никогда не курили. Как и ожидалось, курящих мужчин было в два раза больше, чем курящих женщин (30 vs 15%, соответственно). У мужчин выше средние уровни ряда ФР по сравнению с женщинами, за исключением уровня СКФ. В частности, у них значимо больше ОТ, а также выше уровни САД, ХС ЛНП, ТГ, сТnI, МК и ниже уровни ХС ЛВП. У мужчин статистически значимо чаще имел место ИМ в анамнезе. ИМТ был одинаков у обоих полов, наличие сахарного диабета (СД), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), ишемической болезни сердца (ИБС) в анамнезе также не ассоциировано с полом, как и уровень ОХС, вчСРБ, Лп(а).

На рисунке 1 представлено распределение сТnI в изучаемой выборке в сравнении с распределением, полученным в крупнейшем европейском исследовании BiomarCaRE [12]. Распределение асимметрично,

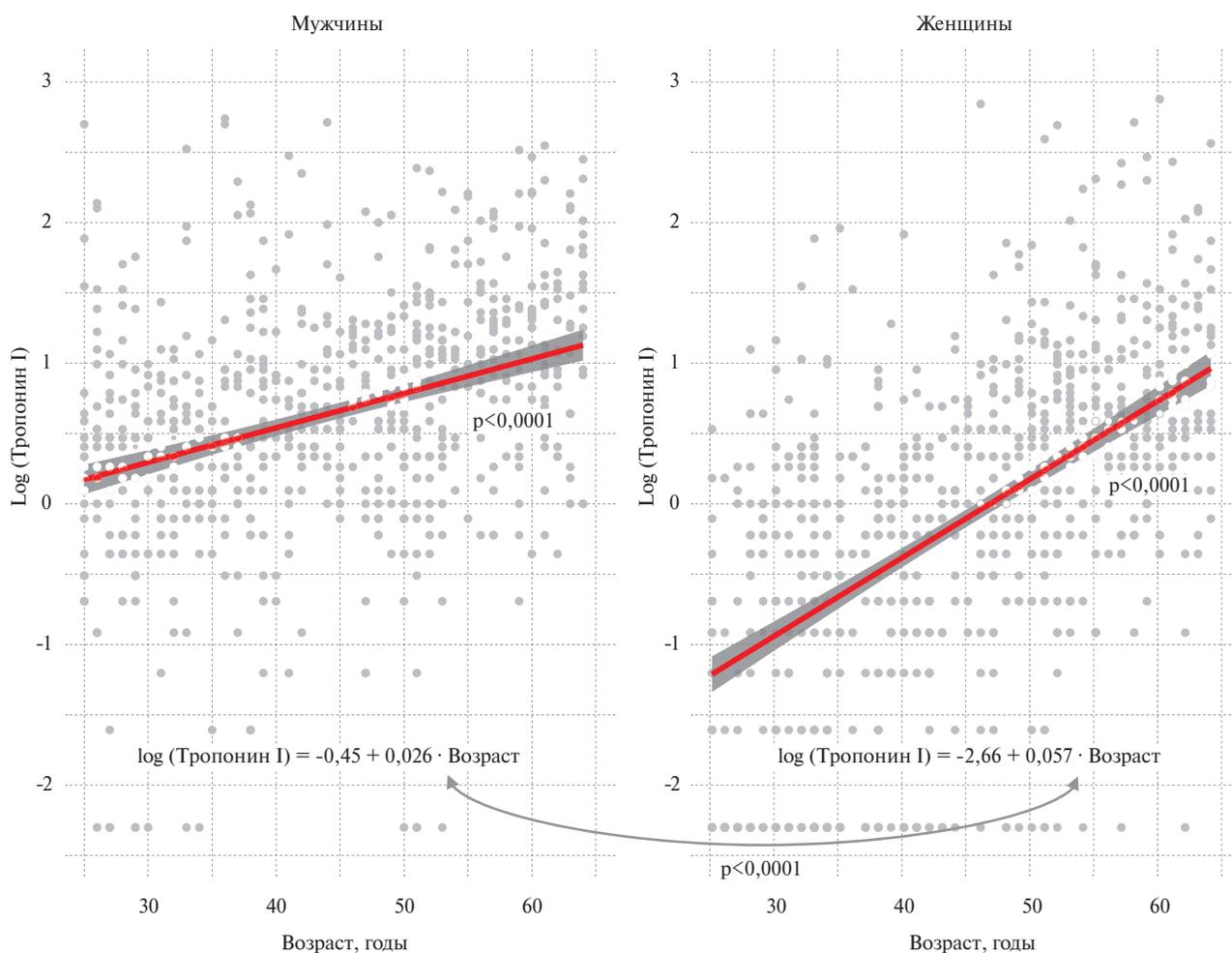


Рис. 2 Ассоциации уровня сТnI с возрастом для мужчин и женщин. Примечание: серым цветом показан 95% ДИ для линии регрессии.

резко сдвинуто вправо: преобладают низкие уровни сТnI, но также встречаются экстремально высокие значения. В связи с асимметричностью в анализ включался логарифм (log) сТnI.

Рисунок 2 демонстрирует положительные ассоциации log сТnI с возрастом как у мужчин ($p < 0,0001$), так и у женщин ($p < 0,0001$). При этом регрессионные модели зависимости уровня сТnI от возраста у мужчин и женщин статистически значимо различаются ($p < 0,0001$). В возрасте 25 лет уровень сТnI у мужчин выше, чем у женщин. Однако с возрастом сТnI у женщин растет быстрее — на 5,9% в год, тогда так у мужчин — только на 2,6%. Полученные модели демонстрируют, что различие в уровне сТnI у мужчин и женщин исчезает лишь к 72 годам.

Медиана сТnI в выборке составила 1,5 пг/мл с интерквартильным размахом [0,80-2,50] (таблица 2). Обращает на себя внимание высокий уровень 99-го перцентиля сТnI у мужчин, в возрасте 45-54 лет (55,3 пг/мл); при этом 99-й перцентиль по всей выборке у мужчин составил 47,7 пг/мл, у женщин — 13,3 пг/мл.

В таблице 3 представлен анализ связи сТnI с ФР и наличием хронических заболеваний. Выявлен повышенный уровень сТnI у лиц, проживающих в сельской местности и имеющих низкий образовательный уровень. Отмечены значимые положительные ассоциации с ожирением, а также повышенными значениями ОХС, ТГ и SCORE. Между тем, связи сТnI с уровнем ХС ЛВП и наличием СД были характерны только для женщин, а с ИМ — только для мужчин.

В то же время нельзя исключить влияние других факторов на полученные связи. Для оценки ассоциации уровня сТnI с ФР и биомаркерами с поправкой на другие показатели проведена линейная регрессия на log сТnI. Значения в столбце $\exp(\beta)$ таблицы 4 показывают, во сколько раз увеличивается сТnI при наличии ФР. Согласно данным однофакторного анализа, значимыми оказались 17 ассоциаций, 11 осталось после поправки на пол и возраст, и только 5 — в многофакторной модели: возраст, ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$), АГ, повышенные уровни ХС ЛНП, и BNP (таблица 4).

Таблица 3
Уровень сTnI у мужчин и женщин
в различных категориях ФР, Me [Q25; Q75]

	Мужчины	Женщины	p-значение
Все пациенты	1,90 [1,20; 3,20]	1,10 [0,50; 1,90]	0,000
Возраст (годы)	**	**	
25-34	1,50 [1,00; 1,98]	0,50 [0,10; 0,95]	0,000
35-44	1,70 [1,20; 2,60]	0,80 [0,40; 1,20]	0,000
45-54	2,10 [1,30; 3,20]	1,40 [0,88; 2,12]	0,000
55-64	3,15 [2,10; 4,70]	1,90 [1,40; 3,10]	0,000
Образование	*	**	
Высшее	1,80 [1,20; 3,00]	0,80 [0,30; 1,50]	0,000
Среднее и ниже	1,90 [1,20; 3,20]	1,10 [0,50; 1,90]	0,000
Место жительства	**	**	
Город	1,80 [1,10; 3,00]	1,00 [0,40; 1,70]	0,000
Село	2,30 [1,50; 3,50]	1,40 [0,90; 2,30]	0,000
Курение	*	*	
Не курит	1,70 [1,10; 3,00]	1,20 [0,60; 2,00]	0,000
Бросил	2,00 [1,30; 3,50]	0,90 [0,35; 1,60]	0,000
Курит	1,95 [1,30; 3,00]	0,90 [0,40; 1,70]	0,000
АГ	**	**	
Нет	1,60 [1,10; 2,40]	0,80 [0,30; 1,40]	0,000
Есть	2,50 [1,50; 3,90]	1,70 [1,00; 2,73]	0,000
Ожирение	**	**	
ИМТ <30 кг/м ²	1,70 [1,10; 3,00]	0,90 [0,40; 1,50]	0,000
ИМТ ≥30 кг/м ²	2,60 [1,60; 3,90]	1,70 [1,00; 2,80]	0,000
СД	*	**	
Нет	1,90 [1,20; 3,10]	1,00 [0,50; 1,80]	0,000
Есть	2,30 [1,48; 3,65]	1,95 [1,08; 3,52]	0,579
ОХС (ммоль/л)	**	**	
<5	1,60 [1,10; 2,80]	0,70 [0,30; 1,40]	0,000
≥5	2,10 [1,40; 3,40]	1,40 [0,80; 2,15]	0,000
ХС ЛНП (ммоль/л)	*	**	
<3	1,60 [1,05; 3,00]	0,60 [0,20; 1,20]	0,000
≥3	2,00 [1,40; 3,20]	1,40 [0,80; 2,20]	0,000
ХС ЛВП (ммоль/л)	*	**	
≥1/1,2 (М/Ж)	1,90 [1,30; 3,20]	1,00 [0,40; 1,70]	0,000
<1/1,2 (М/Ж)	1,70 [1,12; 3,38]	1,40 [0,70; 2,40]	0,000
ТГ (ммоль/л)	*	**	
≤1,7	1,80 [1,20; 3,10]	1,00 [0,40; 1,80]	0,000
>1,7	2,10 [1,40; 3,45]	1,60 [0,90; 2,60]	0,000
ИМ в анамнезе	*	*	
Нет	1,90 [1,20; 3,10]	1,10 [0,50; 1,90]	0,000
Есть	3,45 [1,65; 7,28]	4,60 [4,60; 4,60]	0,781
ОНМК в анамнезе	*	*	
Нет	1,90 [1,20; 3,20]	1,10 [0,50; 1,90]	0,000
Есть	3,05 [2,45; 3,45]	1,75 [1,45; 2,62]	0,065
Шкала SCORE	**	**	
<5%	1,90 [1,20; 2,90]	1,30 [0,70; 2,10]	0,000
≥5%	3,00 [2,00; 4,60]	2,85 [1,78; 5,90]	0,984

Примечание: * — различие между группами внутри пола на уровне 0,05; ** — различие между группами внутри пола на уровне 0,001, p-значения приведены для критериев Манна-Уитни при сравнении двух групп и Крускала-Уоллиса при сравнении трех и более групп. Me — медиана распределения, Q25; Q75 — интерквартильный размах, М/Ж — мужчины/женщины. АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОХС — общий холестерин, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, SCORE — Systematic COronary Risk Evaluation.

Анализ ассоциаций со шкалой SCORE проводили в категориях риска SCORE и группах риска по уровню сTnI, полученных в европейской когорте [12] на выборке 35-64 лет без ИМ и ОНМК анамнезе на момент включения в исследование (n=1120).

Из 125 мужчин, отнесенных к категории низкого риска по шкале SCORE, выявлено 8 человек с умеренным и высоким риском по уровню сTnI (таблица 5). Из 217 мужчин с умеренным риском по SCORE пятеро были отнесены к категории высокого риска по уровню сTnI. В целом, из 50 мужчин, отнесенных к категории среднего или высокого риска по уровню сTnI, 13 человек не попали в соответствующую группу по шкале SCORE.

Из 372 женщин, отнесенных по шкале SCORE к категории низкого риска, выявили 11 человек, имеющих умеренный и высокий риск по уровню сTnI. Среди 240 женщин из категории умеренного риска по шкале SCORE наблюдали 8 человек, имеющих высокий риск по уровню сTnI. В целом, из 52 женщин, отнесенных к категории среднего или высокого риска по уровню сTnI, 19 не попали в соответствующую группу по уровню SCORE. В итоге, 25% мужчин и 37% женщин с повышенным уровнем сTnI имели недостаточно высокий риск по шкале SCORE. Таким образом, очевидно, что SCORE недостаточно точно классифицирует лиц с высоким и умеренным уровнем сTnI.

Обсуждение

Настоящее исследование является первым в РФ анализом уровня TnI, осуществленным на выборке населения одного из регионов РФ, участников исследования ЭССЕ-РФ, поэтому, прежде всего, интересны популяционные характеристики TnI.

Распределение сTnI в популяции выборки населения Вологодской области сдвинуто в сторону низких значений, что характерно для этого показателя в большинстве Европейских исследований сTnI [12].

В целом медиана уровня сTnI в российской выборке оказалась ниже, чем в европейской когорте. В то же время, диагностический порог, представляющий 99-й процентиль распределения сTnI, представленный в нашей выборке, составил у мужчин 47,7 пг/мл и женщин 13,23 пг/мл, за счет высоких значений (>99 процентиля) сTnI у мужчин, каждый из которых, как было установлено, имел в анамнезе хотя бы одно из заболеваний (ИМ, ИБС или АГ). Это и обусловило столь существенные различия в уровнях 99-го процентиля сTnI по сравнению с данными других исследований. Действительно, в исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) 99-й процентиль у мужчин составил 34,2 пг/мл, у женщин — 15,6 пг/мл [17]. Аналогично диагностическая граница 99-го процентиля в исследовании HUNT (The Nord-Trøndelag Health

Таблица 4

Ассоциация уровня сТnI с ФР

	Однофакторный анализ		Анализ с поправкой на пол и возраст [#]		Многофакторный анализ	
	exp(β) ^{##}	ДИ	exp(β) ^{##}	ДИ	exp(β) ^{##}	ДИ
Возраст 25-34 (лет)	референс	-	референс	-	референс	-
Возраст 35-44 (лет)	1,40	(1,21-1,61)*	-	-	1,23	(1,08-1,40)
Возраст 45-54 (лет)	2,13	(1,86-2,44)*	-	-	1,57	(1,37-1,80)
Возраст 55-64 (лет)	3,41	(2,97-3,93)*	-	-	2,21	(1,90-2,58)
Мужской пол	2,15	(1,94-2,38)*	-	-	2,23	(2,02-2,46)
Глюкоза >5,6 ммоль/л	1,68	(1,49-1,91)*	1,13	(1,02-1,26)*	0,99	(0,88-1,11)
Курит сейчас	1,15	(1,01-1,31)*	0,97	(0,87-1,08)	0,97	(0,87-1,08)
Ожирение (ИМТ повышен ≥30 кг/м ²)	1,78	(1,58-2,00)*	1,43	(1,29-1,58)*	1,27	(1,08-1,48)
Абдоминальное ожирение (ОТ 102/88 см, М/Ж)	1,72	(1,52-1,93)*	1,35	(1,21-1,50)*	1,07	(0,91-1,26)
АГ	2,24	(2,02-2,48)	1,40	(1,27-1,55)	1,33	(1,20-1,48)
Повышенный уровень ХС ЛНП ≥3 ммоль/л	1,88	(1,68-2,11)*	1,30	(1,17-1,43)*	1,32	(1,19-1,46)
Сниженный уровень ХС ЛВП ≤1,1/1,2 ммоль/л	1,18	(1,04-1,33)*	1,09	(0,99-1,21)	1,04	(0,93-1,15)
Повышенный уровень ТГ ≥1,7 ммоль/л	1,60	(1,41-1,81)*	1,17	(1,05-1,31)*	1,02	(0,91-1,15)
Прием статинов	1,66	(1,13-2,45)*	1,17	(0,85-1,60)	1,00	(0,72-1,39)
вчСРБ ≥3 мг/л	1,44	(1,26-1,64)*	1,21	(1,08-1,35)*	1,05	(0,93-1,18)
СКФ <90 мл/мин/1,73 м ²	1,69	(1,46-1,95)*	1,15	(1,01-1,31)*	1,13	(0,99-1,29)
ИМ в анамнезе	2,93	(1,90-4,53)*	1,45	(1,01-2,09)*	1,29	(0,88-1,87)
ОНМК в анамнезе	1,55	(0,99-2,42)	0,97	(0,68-1,41)	0,87	(0,60-1,26)
МК, >400/360 мкмоль/л (М/Ж)	1,63	(1,43-1,87)*	1,22	(1,09-1,37)*	1,04	(0,92-1,17)
BNP >24 пг/мл [§]	1,57	(1,37-1,80)*	1,16	(1,03-1,30)*	1,14	(1,01-1,28)
ЛП(а) >9 мг/дл [§]	1,15	(1,03-1,28)*	1,05	(0,96-1,14)	1,04	(0,95-1,14)

Примечание: [#] — поправка на пол, возраст и произведение пола и возраста; * — p<0,05 или выделено жирным; [§] — DNP >24 пг/мл — 80% перцентиль в исследуемой выборке; Лп(а) 9 мг/л — медиана распределения в исследуемой выборке; М/Ж — мужчины/женщины. ^{##} — это значение показывает, во сколько раз увеличивается уровень сТnI при наличии ФР. АГ — артериальная гипертония, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛП(а) — липопротеин(а), МК — мочевая кислота, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОТ — окружность талии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, BNP — Brain Natriuretic peptide (мозговой натрийуретический пептид).

Таблица 5

Распределение пациентов согласно уровню риска, определенному по сТnI и по SCORE

Уровень сТnI	ESC SCORE				Всего, n=1120
	<1%, низкий	1-4,99%, умеренный	5-9,99%, высокий	>10%, очень высокий	
Мужчины					
<6 пг/мл	117 (23,1)	200 (39,6)	85 (16,8)	52 (10,3)	454 (89,9)
6-12 пг/мл	4 (0,8)	12 (2,4)	12 (2,4)	10 (2,0)	38 (7,5)
>12 пг/мл	4 (0,8)	5 (1,0)	2 (0,4)	2 (0,4)	13 (2,6)
Женщины					
<4 пг/мл	361 (58,7)	184 (29,9)	18 (2,9)	0 (0,0)	563 (91,6)
4-10 пг/мл	10 (1,6)	23 (3,7)	5 (0,8)	1 (0,2)	39 (6,3)
>10 пг/мл	1 (0,2)	8 (1,3)	2 (0,3)	2 (0,3)	13 (2,1)

Примечание: сТnI — сердечный тропонин I, ESC — European Society of Cardiology, SCORE — Systematic COronary Risk Evaluation.

Study) составила 36 пг/мл у мужчин и 15,0 пг/мл у женщин [18]. Глубокий аналитический обзор, посвященный влиянию пола на референсные значения сТnI, подтвердил существенно более низкие уровни этого показателя у женщин. Авторы обсудили некоторые известные механизмы, лежащие

в основе этих различий, в частности, защитную роль эстрогенов. Их способность нейтрализовать активные формы кислорода может препятствовать повреждению кардиомиоцитов [19]. Вместе с тем, данных для подтверждения этого тезиса, пока недостаточно, поскольку в исследованиях, изучавших

ИМ или острый коронарный синдром, женщины, как правило, представлены меньше (30-40%). В то же время, более высокий уровень сTn у мужчин может объясняться тем, что масса миокарда левого желудочка у них больше, чем у женщин [20, 21].

Важно отметить увеличение концентраций сTnI у лиц обоего пола с возрастом, что также характерно для всех исследований. Так, Welsh P, et al. (2019) сравнивая сTnI и сTnT, выявили увеличение с возрастом обеих форм сTn [22]. На наш взгляд, наиболее важными являются особенности возраст-половой диссоциации, полученные в настоящем исследовании. В молодом возрасте концентрация сTnI у женщин значительно ниже, чем у мужчин и только к 72 годам уровни показателя начинают выравниваться. Возможно, что женщины в фертильном возрасте защищены эстрогенами, препятствующими повышению концентрации как сTnI, так и других факторов. Можно предположить, что это свидетельство начальных субклинических изменений в миокарде мужчин или наличие других факторов. Вероятно, можно рассматривать высокий уровень сTnI у наших мужчин как особенность, которую следует учитывать при диспансеризации и профилактических осмотрах; в этом случае лица с повышенным уровнем сTnI должны будут направляться на более углубленное исследование. Нельзя забывать и о том, что уровень сTnI повышается с возрастом, и его увеличение в старших возрастных группах вполне может быть следствием недиагностированной ИБС [21].

сTnI ассоциируется практически со всеми традиционными ФР [22], что было отмечено и в представленных результатах. Однако в многофакторном анализе положительная связь сTnI сохранилась только с пятью факторами, включая возраст и пол. Кроме четкой ассоциации с уровнем ХС ЛНП были обнаружены связи между уровнем сTnI и ожирением, повышенным АГ и повышенной концентрацией BNP. Аналогичные закономерности выявлены и в исследовании HUNT [18].

Выраженных ассоциаций сTnI с курением в настоящем исследовании выявить не удалось. По этому вопросу среди исследователей нет единого мнения. Данные о наличии обратной связи между сTnI и курением, о которой сообщают Welsh P, et al, согласуются с результатами исследования HUNT. В то же время в исследовании ARIC продемонстрировано отсутствие значимых ассоциаций между сTnI и статусом курения [18].

К принципиально важным результатам следует отнести выявленный в исследовании факт, что, согласно полученной классификации сTnI по европейским критериям в зависимости от стандартных

критериев риска по SCORE, точность определения риска по SCORE была недостаточна и часть выборки должна быть реклассифицирована.

В чем сила и новизна исследования? Во-первых, впервые получены характеристики сTnI в выборке трудоспособного населения российского региона, которые выявили выраженные возраст-половые особенности распределения этого биомаркера, позволяющие предполагать, что более высокие уровни сTnI в мужской когорте в молодом возрасте могут быть следствием начальных поражений миокарда, что, в свою очередь, может быть одной из причинной высокой смертности среди этой группы российского населения. Во-вторых, показаны независимые ассоциации между сTnI изучаемыми ФР и также сердечно-сосудистыми событиями.

В чем слабые стороны и ограничения? Основное ограничение — недостаточный объем выборки, однако, несмотря на это, удалось получить значимые ассоциации между сTnI, полом и возрастом, которые позволяют предположить наличие раннего доклинического поражения миокарда у мужчин уже в молодом возрасте; именно это может служить доказательством полезности этого биомаркера в оценке ССР для российского населения. На наш взгляд, ограничения все же позволяют считать результаты достоверными и востребованными, в т.ч. для целей обоснования проведения полномасштабного исследования по изучению роли сTnI в стратификации риска в российской популяции.

Заключение

Распределение сTnI в выборке российского региона из исследования ЭССЕ-РФ резко сдвинуто влево, медиана составила 1,5 пг/мл. Выявлены более высокие уровни сTnI у молодых мужчин по сравнению со сверстниками. Найдены значимые связи сTnI с ожирением (ИМТ), АГ, повышенными уровнями ХС ЛНП и BNP. В то же время SCORE недостаточно точно классифицирует лиц с высоким и умеренным уровнем сTnI, что требует их реклассификации.

Благодарности. Авторы благодарят сотрудников отдела эпидемиологии ХНИЗ, лаборатории “Банк биологического материала” и клинко-диагностической лаборатории НМИЦ ГПМ Минздрава России за подготовку и организацию исследования ЭССЕ-РФ, выполнение биохимических анализов и хранение материала. Особая благодарность Вологодским специалистам, организовавшим сбор данных.

Отношения и деятельность. Исследование было выполнено при поддержке компании Эбботт (Abbott Diagnostics), США.

Литература/References

- World Heart Organization fact sheets: Cardiovascular disease. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (1 October 2019).
- Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254-743. doi:10.1161/CIR.0000000000000950.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37:2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- Wilson P, D'Agostino R, Levy D. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47. doi:10.1161/01.cir.97.18.1837.
- Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003;290:898-904. doi:10.1001/jama.290.7.898.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:383-9.
- Gerszten RE, Wang TJ. The search for new cardiovascular biomarkers. *Nature*. 2008;451:949-52. doi:10.1038/nature06802.
- Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of 10-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003. doi:10.1016/s0195-668x(03)00114-3.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40:237-69. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.
- Collinson PO, Saenger AK, Apple FS; on behalf of the IFCC C-CB. High sensitivity, contemporary, and point-of-care cardiac troponin assays: educational aids from the IFCC Committee in Cardiac Biomarkers (IFCC C-CB). *Clin Chem Lab Med*. 2019;57:623-32. doi:10.1515/cclm-2018-1211.
- Apple FS, Ler R, Murakami MM. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clin Chem*. 2012;58:1574-81. doi:10.1373/clinchem.2012.192716.
- Blankenberg S, Salomaa V, Makarova N, et al. Troponin I and cardiovascular risk prediction in the general population: The BiomarCaRE consortium. *Eur Heart J*. 2016;37:2428-37. doi:10.1093/eurheartj/ehw172.
- Scientific Organizing Committee of the ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Preventive Medicine*. 2013;16(6):25-34. (In Russ.) Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;16(6):25-34.
- Pokrovskaya MS, Sivakova OV, Efimova IA, et al. Biobanking as a necessary tool for research in the field of personalized medicine in the scientific medical center. *Pers Med*. 2019;16(6):501-9. doi:10.2217/pme-2019-0049.
- Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, et al. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(6):1003-9. doi:10.2215/CJN.06870909.
- Arnold BC, Groeneveld RA. Measuring skewness with respect to the mode. *Am Stat*. 1995;49(1):34-8. doi:10.1080/00031305.1995.10476109.
- Jia X, Sun W, Hoogeveen RC, et al. High-Sensitivity Troponin I and Incident Coronary Events, Stroke, Heart Failure Hospitalization, and Mortality in the ARIC Study. *Circulation*. 2019;139(23):2642-53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038772.
- Sigurdardottir FD, Lyngbakken MN, Holmen OL, et al. Relative prognostic value of cardiac troponin I and C-reactive protein in the general population (from the Nord-Trøndelag Health [HUNT] Study). *Am J Cardiol*. 2018;121:949-55. doi:10.1016/j.amjcard.2018.01.004.
- Romiti GF, Cangemi R, Toriello F, et al. Sex-Specific Cut-Offs for High-Sensitivity Cardiac Troponin: Is Less More? *Cardiovasc Ther*. 2019;9546931. doi:10.1155/2019/9546931.
- Chaulin AM, Abashina OE, Duplyakov DV. High-sensitivity cardiac troponins: detection and central analytical characteristics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2590. (In Russ.) Чаулин А. М., Абашина О. Е., Дупляков Д. В. Высококчувствительные сердечные тропонины (hs-Tn): методы определения и основные аналитические характеристики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(2):2590. doi:10.15829/1728-8800-2021-2590.
- Shah ASV, Sandoval Y, Noaman A, et al. Patient selection 460 for high sensitivity cardiac troponin testing and diagnosis of myocardial infarction: 461 prospective cohort study. *BMJ*. 2017;359:j4788. doi:10.1136/bmj.g7873.
- Welsh P, Preiss D, Hayward C, et al. Cardiac troponin T and troponin I in the general population. *Circulation*. 2019;139:2754-64. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038529.