

# Пилотный проект по изучению ассоциации тропонина I с сердечно-сосудистыми осложнениями в популяции российского региона

Шальнова С. А.<sup>1</sup>, Драпкина О. М.<sup>1</sup>, Концевая А. В.<sup>1</sup>, Яровая Е. Б.<sup>1,2</sup>, Куценко В. А.<sup>1,2</sup>, Метельская В. А.<sup>1</sup>, Капустина А. В.<sup>1</sup>, Баланова Ю. А.<sup>1</sup>, Литинская О. А.<sup>1</sup>, Покровская М. С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины. Москва;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО “Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова”. Москва, Россия

**Цель.** В рамках пилотного исследования изучить потенциальную значимость сердечного тропонина I (сТnI) в оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в общей популяции 35-64 лет одного из регионов-участников исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации).

**Материал и методы.** Исследование базируется на данных наблюдательного проспективного исследования ЭССЕ-РФ, полученного на выборке из населения одного из регионов. В анализ включались социально-демографические переменные, факторы риска, ССЗ в анамнезе. Уровень сТnI измеряли с ноября по декабрь 2021 г в образцах сыворотки крови, хранимых при -70° С, с помощью высокочувствительного иммунохемилюминисцентного анализа с микрочастицами, используя реактивы Architect Stat High Sensitive Troponin I (Abbott) на автоматизированном анализаторе Architect i2000SR (Abbott, Abbot Park IL, США). В качестве конечных точек анализировалась жесткая конечная точка (КТ) — смерть от ССЗ и перенесенный инфаркт миокарда и комбинированная сердечно-сосудистая КТ, включавшая смерть от ССЗ, новые случаи инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, ишемической болезни сердца и реваскуляризации. Медиана наблюдения за смертностью составила 5,5 лет. Всего в анализ включено 1120 человек в возрасте 35-64 лет.

**Результаты.** Анализ ассоциаций SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) и сТnI показал существенную разницу в стратификации риска по этим двум показателям. У женщин в категории высокого риска развития комбинированных сердечно-сосудистых событий (ССС) по уровню сТnI КТ не наблюдалось совсем. У мужчин умеренного и высокого риска доля КТ увеличивается с увеличением риска по сТnI. Кривые выживаемости, соответствующие первым 3-м квинтилям распределения по сТnI, не расходились, и, следовательно, количество ССС в этих группах не различалось. В то же время кривые, соответствующие 4-му и 5-му квинтилям, значимо отличались от первых 3-х, что свидетельствует о более высоком риске ССС у обследуемых из этих групп ( $p < 0,001$ ). Учитывая, что в группе высокого риска по уровню сТnI было всего 3 КТ, был проведен анализ выживаемости для низкого риска vs умеренного и высокого. Полученные кривые достоверно расходятся ( $p = 0,006$ ). Для оцен-

ки связи между уровнем сТnI и КТ анализировали модели пропорциональных рисков Кокса. Показано, что сам по себе сТnI или его логарифм значимо ассоциирован с жесткими и комбинированными КТ. Отрезная точка уровня сТnI, равная 12/10 пг/мл (мужчины/женщины), была связана с жесткой КТ, а точка 6/4 пг/мл — с комбинированной КТ. Следует отметить, что рекомендованная отрезная точка 6/4 пг/мл близка к верхнему квартилю распределения сТnI в европейской популяции. Для населения РФ верхний квартиль соответствует уровню сТnI 3,5/2,1 пг/мл, что свидетельствует о необходимости снижения критических значений сТnI в российской популяции. Для оценки реклассификации риска были проанализированы модели Кокса с использованием индекса реклассификации NRI (Net Reclassification Index),  $NRI_{survival}$  для анализа выживаемости. Для категориальных переменных использовали категориальный индекс реклассификации  $NRI_{categorical}$ . Оба метода включения сТnI в модель значимо улучшают классификацию риска жестких КТ у мужчин.

**Заключение.** Полученные результаты подтверждают необходимость снижения пороговых значений для прогнозирования комбинированной КТ, в частности, у российских мужчин. сТnI обладает самостоятельным влиянием на возникновение любых ССС и добавление его к SCORE улучшает прогнозирование рисков этих событий среди мужчин. Однако полученные данные являются предварительными и требуют уточнения на большем объеме обследованных. Вместе с тем, очевидно, что определение уровня сТnI может играть значительную роль в оценке сердечно-сосудистого риска и быть маркером неблагоприятного прогноза в российской популяции.

**Ключевые слова:** ЭССЕ-РФ, сердечно-сосудистый риск, смертность, тропонин, сердечный тропонин.

**Отношения и деятельность.** Исследование было выполнено при поддержке компании ЭББОТ (Abbot Diagnostics), США.

**Благодарности.** Авторы благодарят сотрудников отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, сотрудников лаборатории “Банк биологического материала” и Клинико-диагностической лаборатории ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: svetlanashalnova@yandex.ru

Тел.: +7 (903) 238-87-83

[Шальнова С. А.\* — д.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. — 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].

России за подготовку и организацию исследования ЭССЕ-РФ, выполнение биохимических анализов и хранение материала. Большое спасибо Вологодским специалистам, организовавшим сбор данных.

Поступила 02/07-2021

Рецензия получена 06/07-2021

Принята к публикации 07/07-2021



**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 ассоциации тропонина I с сердечно-сосудистыми осложнениями в популяции российского региона. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2980. doi:10.15829/1728-8800-2021-2980

## Pilot project to study the association of troponin I with cardiovascular events in the population of Russian region

Shalnova S. A.<sup>1</sup>, Drapkina O. M.<sup>1</sup>, Kontsevaya A. V.<sup>1</sup>, Yarovaya E. B.<sup>1,2</sup>, Kutsenko V. A.<sup>1,2</sup>, Metelskaya V. A.<sup>1</sup>, Kapustina A. V.<sup>1</sup>, Balanova Yu. A.<sup>1</sup>, Litinskaya O. A.<sup>1</sup>, Pokrovskaya M. S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; <sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

**Aim.** As part of a pilot study, to investigate the potential significance of cardiac troponin I (cTnI) in assessing the risk of cardiovascular diseases (CVD) in general population aged 35-64 years of one of the regions from the ESSE-RF study.

**Material and methods.** The study is based on the ESSE-RF observational prospective study using a sample from one Russian region. The analysis included socio-demographic variables, risk factors, history of CVD. The cTnI level was measured from November to December 2021 in serum samples stored at -70° C using high sensitivity chemiluminescent microparticle immunoassay using Architect Stat High Sensitivity Troponin I (Abbott) reagents on an Architect i2000SR immunoassay analyzer (Abbott, Abbot Park IL USA). The endpoints were hard (cardiovascular death and myocardial infarction) and composite endpoints (cardiovascular death, new cases of myocardial infarction, stroke, coronary artery disease and revascularization). The median follow-up was 5,5 years. In total, the analysis included 1120 people aged 35-64 years.

**Results.** Analysis of the associations between Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) and cTnI showed a significant difference in risk stratification for these two parameters. In women from cTnI-related high-risk category for cardiovascular events (CVE), there were no endpoints at all. In men of moderate and high risk, the proportion of endpoints increases with increasing cTnI-related risk. The survival curves corresponding to first 3 quintiles of cTnI risk distribution did not diverge, and, therefore, the number of CVEs in these groups did not differ. At the same time, the curves corresponding to 4<sup>th</sup> and 5<sup>th</sup> quintiles significantly differed from the first 3 quintiles, which indicates a higher CVE risk in subjects from these groups ( $p < 0,001$ ). Considering that there were only 3 endpoints in cTnI-related high-risk group, a survival analysis was performed for low-risk versus moderate-high risk. The curves obtained diverge significantly ( $p = 0,006$ ). Cox proportional hazards models were analyzed to assess the relationship between the cTnI level and endpoints. It was shown that cTnI itself or its logarithm is significantly associated with hard and composite endpoints. The cTnI cut-off point of 12/10 pg/ml (males/females) was associated with hard endpoint, and 6/4 pg/ml — with composite one. It should be noted that the recommended cut-off point of 6/4 pg/ml is close to the upper quartile of cTnI distribution in the European population. For the Russian population, the upper quartile corresponds to cTnI level of 3,5/2,1 pg/ml, which indicates the need to reduce the critical cTnI values in Russia. To assess risk reclassification, Cox models were analyzed using the Net Reclassification Index (NRI), as well as  $NRI_{survival}$  for survival analysis. For categorical variables, the  $NRI_{categorical}$  was used. Both methods of including cTnI in the model significantly improve the risk classification of severe endpoints in men.

**Conclusion.** The results obtained confirm the need to lower the threshold values for predicting combined endpoints, in particular, in Russian men. cTnI has an independent effect on CVE risk and its addition to SCORE improves the prediction of CVEs among men. However, the data obtained are preliminary and require clarification using larger sample. At the same time, it is obvious that the determination of cTnI level can play a significant role in cardiovascular risk assessment and be an unfavorable prognosis marker among Russian population.

**Keywords:** ESSE-RF, cardiovascular risk, mortality, troponin, cardiac troponin.

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

**Acknowledgments.** The authors are grateful to the staff of the Department of Epidemiology of Noncommunicable Diseases, the staff of the “Biological Material Bank” laboratory and the Clinical and Diagnostic Laboratory of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine for preparing and managing the ESSE-RF study, performing biochemical analyzes and storing the material. Many thanks to the Vologda specialists who organized 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:** 02/07-2021

**Revision Received:** 06/07-2021

**Accepted:** 07/07-2021

**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. Pilot project to study the association of troponin I with cardiovascular events in the population of Russian region. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2980. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2980

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КТ — конечная точка, ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — отношение рисков, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистые события, ФР — факторы риска, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации, сТnI — сердечный тропонин I, ESC — European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов), log — логарифм, NRI — Net Reclassification Index (индекс реклассификации), SCORE — Systematic COronary Risk Evaluation.

Одной из важнейших практических задач, стоящих перед современной кардиологией, является проблема точности стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР). Благодаря Фремингемскому исследованию (Framingham Heart Study) имеется множество современных концепций оценки суммарного риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и, соответственно, множество прогностических моделей [1-4]. Однако основанные на данных, полученных на разных популяциях и этнических группах, они часто не позволяют адекватно оценить реальную картину риска в других популяциях. Если исследователи из Новой Зеландии подтвердили возможность использования Фремингемской шкалы риска на популяции своего региона [5], то Brindle P, et al. [6], которые наблюдали за когортой мужчин, принимавших участие в British Regional Heart Study в течение 10 лет, сообщили, что использование Фремингемской шкалы в Британской когорте привело к завышению абсолютного риска коронарной смерти на 47% и суммарного показателя фатальных и нефатальных коронарных событий на 57%.

В то же время, у многих пациентов, которые не имеют факторов риска (ФР), дебютом ССЗ является инфаркт миокарда (ИМ). Так, по данным Sachdeva A, et al. (2009) до 75% больных ишемической болезнью сердца (ИБС) находились вне группы высокого риска по Фремингемской шкале [7].

Понимание того, что традиционные ФР ССЗ (например, артериальная гипертония, гиперлипидемия, курение, сахарный диабет) не полностью объясняют вариации ССР, стало еще одним основанием для поиска новых факторов или маркеров, позволяющих улучшить точность прогноза, т.е. выявить лиц со “скрытым” высоким ССР, изначально отнесенных к группам умеренного и низкого риска [8].

Среди таких потенциальных предикторов — маркеры системного воспаления: С-реактивный белок (СРБ), определенный высокочувствительным методом, мочевая кислота. Они были добавлены в список биомаркеров скрининга сравнительно недавно и позволяют учитывать важную патогенетическую роль воспаления в атерогенезе [2]. Однако следует отметить, что биомаркеры, подобные СРБ или мочевой кислоте, являются индикаторами общего воспаления, не специфичного для сердечно-сосудистой системы; это часто приводит к переоценке ССР. Кроме того, повышенные уровни СРБ, определенного высокочувствительным методом, чаще всего определяются при наличии других ФР ССЗ, что ограничивает его аддитивную прогностическую ценность [9].

Сердечные тропонины, в т.ч. сердечный тропонин I (сTnI), являются чувствительными и специфическими биомаркерами острого повреждения миокарда, которые используются при диагностике острых коронарных синдромов [10] и в настоя-

щее время стали инструментом для выявления лиц с высоким риском для первичного профилактического вмешательства [11, 12]. Согласно ряду работ, анализ уровня сTnI высокочувствительным методом позволяет надежно обнаруживать его очень низкие концентрации, которые, в свою очередь, могут отражать субклиническое повреждение миокарда как у бессимптомных пациентов, так и в общей популяции [13, 14]. Важную роль в понимании значения сTnI в стратификации риска сыграли результаты крупнейшего европейского исследования BiomarCaRE, в котором получены данные о влиянии сTnI на заболеваемость и смертность населения 10 европейских когорт [11]. Учитывая ограничения точности стратификации риска, о которых уже упоминали, такие биомаркеры как сTnI, могут улучшить стратификацию риска, в т.ч. при помощи реклассификации.

В России изучение вклада сTnI в уровень ССР в популяционных исследованиях не проводилось, что определило цель исследования: в рамках пилотного исследования изучить потенциальную значимость сTnI в оценке риска ССЗ в общей популяции 35-64 лет одного из регионов-участников исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации).

## Материал и методы

Исследование базируется на данных наблюдательно-исследования ЭССЕ-РФ [15]. Биообразцы для определения показателей, включенных в анализ, были получены в рамках данного проекта. Исследование одобрено Независимым этическим комитетом 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, включающее 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 [15]. 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 в анализ включено 1120 человек в возрасте 35-64 лет, без ИМ и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе.

Всем обследуемым были проведены:

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

Таблица 1

## Распределение “жестких” КТ в категориях риска, определенного по уровню сTnI и SCORE

Уровень сTnI, пг/мл	ESC SCORE			
	<1%, низкий	1-4,99%, умеренный	5-9,99%, высокий	>10%, очень высокий
Мужчины				
<6	1/116 (1%)	2/198 (1%)	3/82 (4%)	3/49 (6%)
6-12	0/4 (0%)	1/11 (8%)	0/12 (0%)	1/9 (10%)
>12	0/4 (0%)	1/4 (20%)	1/1 (50%)	0/2 (0%)
Женщины				
<4	1/360 (0%)	2/182 (1%)	2/16 (11%)	0/0
4-10	0/10 (0%)	0/23 (0%)	0/5 (0%)	0/1 (0%)
>10	0/1 (0%)	0/8 (0%)	0/2 (0%)	0/2 (0%)

Примечание: В процентах — количество участников с жесткой КТ в текущей ячейке. В ячейках цифры “есть КТ/нет КТ” и процент тех, у кого КТ есть.

II. Физикальные исследования: артериальное давление измеряли дважды, на правой руке, в положении сидя автоматическим тонометром OMRON. В анализ включали среднее из двух измерений. Из биохимических показателей определяли уровень общего холестерина.

III. Дополнительно из биообразцов, хранящихся в биобанке НМИЦ ТПМ с 2013 по 2014гг, в ноябре-декабре 2020г были определены концентрации сTnI.

Пробоподготовку, т.е. получение сыворотки и плазмы крови проводили в ЛПУ региона сразу после взятия крови по стандартной методике. Образцы сыворотки и плазмы крови (далее биообразцы) замораживали после аликвотирования при температуре  $-25^{\circ}\text{C}$  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  $-50^{\circ}\text{C}$ . Хранились образцы при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$  [16].

Уровень сTnI в этих образцах измеряли с помощью высокочувствительного иммунохемилюминисцентного анализа с микрочастицами, используя реактивы Architect Stat High Sensitive Troponin I (Abbott) на автоматизированном анализаторе Architect i2000SR (Abbott, США).

Статус курения определялся следующим образом: “не курит в настоящее время” или “курит в настоящее время”. Наличие заболевания регистрировалось при положительном ответе на вопрос “Говорил ли Вам врач, что у Вас имеются следующие заболевания?”

С помощью шкалы SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) определяли индивидуальные уровни ССР; значения SCORE <1% считали низким риском; 1-4% — умеренным, 5-9% — высоким и  $\geq 10\%$  — очень высоким [2].

В проспективное когортное наблюдение, в котором собирались конечные точки (КТ), включена выборка из населения Вологодской области. Сбор КТ осуществлялся один раз в два года с помощью прямого и непрямого контакта. В первую очередь устанавливали жизненный статус участника, затем причины смерти и новые случаи ССЗ. Данные по смертности получены из регионального регистра с закодированными причинами смерти по МКБ-10. Заболеваемость проверялась и уточнялась по историям болезни и в Фонде обязательного медицинского страхования.

В анализ включали данные по смертности от ССЗ. Кроме того, регистрировали первое нефатальное заболевание, включавшее ИМ, ОНМК, коронарную реваскуляризацию.

Выделяли жесткую КТ: смерть от ССЗ и несмертельный ИМ (всего 18 случаев, в т.ч. 5 женщин и 13 мужчин) и комбинированную сердечно-сосудистую КТ, включавшую смерть от ССЗ и все несмертельные сердечно-сосудистые события (ССС) — всего 55 случаев, 30 мужчин и 25 женщин. Медиана периода наблюдения для выборки составила 5,5 лет.

**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. Качественные показатели описаны относительными частотами (%). Оценку различий между двумя независимыми выборками для непрерывных параметров проводили с использованием критерия Манна-Уитни, для дискретных — точного двустороннего критерия Фишера. Сравнение кривых выживаемости Каплана-Мейера для квантилей сTnI проводили с помощью лог-рангового теста с учетом поправки Холма на множественные сравнения. Ассоциации между уровнем сTnI и выживаемостью определяли с помощью моделей пропорциональных рисков Кокса. Прогностическую способность факторов оценивали при помощи С-индекса для моделей Кокса [17]. Кроме того, использовали индекс реклассификации для анализа выживаемости ( $\text{NRI}_{\text{survival}}$ ) и индекс реклассификации для дискретных категорий ( $\text{NRI}_{\text{categorical}}$ ) [18]. Значимость различий для всех проверяемых гипотез устанавливали на уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты

Анализ ассоциаций проводили с обеими КТ на выборке 35-64 лет без ИМ и ОНМК в анамнезе на момент включения в исследование ( $n=1120$ ) в категориях риска, определенных по уровню риска SCORE, и в группах риска, определенных по уровню сTnI, полученных в европейской когорте [11].

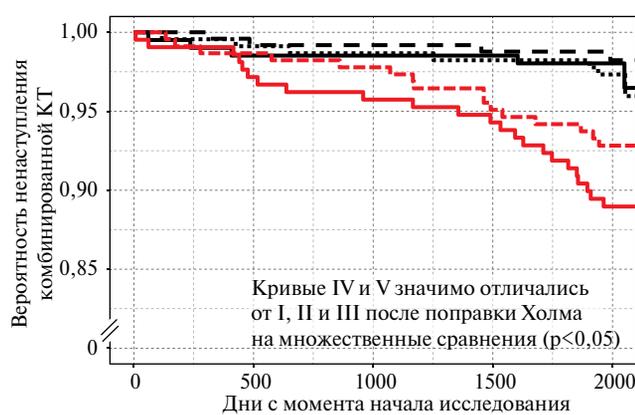
Распределение жестких КТ в зависимости от уровня сTnI и уровня риска по SCORE приведено в таблице 1. Показано, что все 5 жестких КТ, выявленных у женщин, расположены в категории низкого риска по сTnI.

В таблице 2 представлены результаты распределения комбинированной КТ в различных категориях согласно риску, определенному по уровню SCORE и значениям сTnI.

Распределение “комбинированных” КТ в категориях риска, определенного по уровню сTnI и SCORE

Уровень сTnI, пг/мл	ESC SCORE				Всего, n=1120
	<1%, низкий	1-4,99%, умеренный	5-9,99%, высокий	>10%, очень высокий	
Мужчины					
<6	1/116 (1%)	9/191 (4%)	5/80 (6%)	5/47 (10%)	454
6-12	0/4 (0%)	2/10 (17%)	3/9 (25%)	3/7 (30%)	38
>12	0/4 (0%)	1/4 (20%)	1/1 (50%)	0/2 (0%)	13
Женщины					
<4	7/354 (2%)	12/172 (7%)	3/15 (17%)	0/0	563
4-10	0/10 (0%)	2/21 (9%)	1/4 (20%)	0/1 (0%)	39
>10	0/1 (0%)	0/8 (0%)	0/2 (0%)	0/2 (0%)	13

Примечание: В ячейках косой чертой (/) разделено количество лиц: с ССЗ-событием/количество лиц без ССЗ-события за весь период наблюдения. В скобках указана доля участников с конечными точками (%).

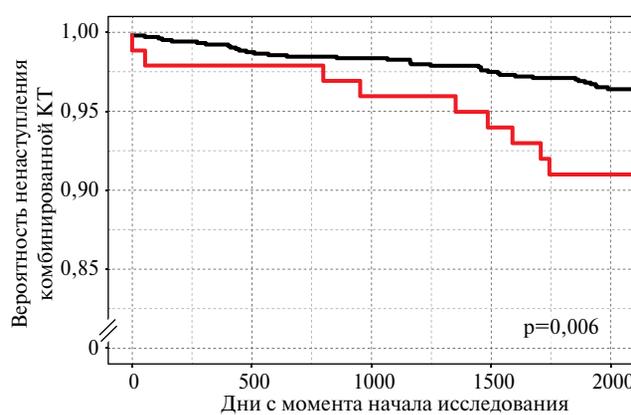


Полоспецифические квинтили

..... I    - - - II    — III    - - - IV    — V

Рис. 1 Вероятность ненаступления комбинированных КТ в зависимости от полоспецифических квинтилей распределения по уровню сTnI (слева) и отрезных точек сTnI для европейской популяции.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.



Отрезные точки у мужчин/женщин

..... <6/4    — ≥6/4

Очевидна существенная разница в стратификации риска по SCORE и сTnI. У женщин в категории высокого риска развития комбинированных ССС по уровню сTnI КТ не наблюдалось совсем. А в категорию низкого риска по SCORE попали 11 человек с комбинированной КТ умеренного и высокого риска по сTnI. Среди мужчин несколько иная картина. У лиц умеренного и высокого риска доля КТ выше при более высоком уровне риска, определенном по сTnI. Однако из 17 КТ в категориях SCORE высокого и очень высокого риска, 16 относятся к категориям умеренного и низкого риска по уровню сTnI. На рисунке 1 показаны кривые Каплана-Мейера для оценки выживаемости в квинтилях всей выборки с комбинированной КТ.

Кривые выживаемости, соответствующие первым 3-м квинтилям сTnI, не расходятся, и, следовательно, эти группы по количеству ССС не различаются. В то же время, кривые, соответствующие 4-му и 5-му квинтилям, значительно отличаются от первых 3-х, что свидетельствует о более высоком риске собы-

тий у обследуемых из этих групп ( $p < 0,0001$ ). Учитывая тот факт, что в группе высокого риска по сTnI всего 3 КТ, был проведен анализ выживаемости для низкого риска против умеренного и высокого. Полученные кривые достоверно расходятся ( $p = 0,006$ ), данные таблиц 1 и 2 отражают распределение КТ.

Поскольку кривые Каплана-Мейера не учитывают влияние вмешивающихся факторов, для оценки связи между сTnI и КТ был проведен анализ моделей пропорциональных рисков Кокса (таблица 3). Использовали три модели: однофакторный анализ, модель с поправкой и пол, и возраст, и модель с поправкой на SCORE. Показано, что сам по себе уровень сTnI или логарифм (log) сTnI значимо ассоциирован как с жесткими, так и с комбинированными КТ. Уровень сTnI, разделенный по полоспецифическому 75-му перцентилю, также значимо связан с жесткой и комбинированной КТ. Точка 12/10 пг/мл (мужчины/женщины) была связана с жесткой КТ, а точка 6/4 пг/мл была связана с комбинированной КТ. Не выявлено изменения

Таблица 3

Ассоциации уровня сТnI и КТ. Модели пропорциональных рисков Кокса

	log сТnI	Жесткая КТ		
		сТnI >75 процентиля >3,5 пг/мл у мужчин >2,5 пг/мл у женщин	сТnI > европейской точки среднего риска >6 пг/мл у мужчин >4 пг/мл у женщин	сТnI > европейской точки высокого риска >12 пг/мл у мужчин >10 пг/мл у женщин
ОР для сТnI	2,15 (1,48-3,12)*	4,13 (1,47-11,6)*	2,96 (0,98-9)	5,45 (1,25-23,7)*
ОР для сТnI после поправки на пол и возраст	1,91 (1,21-3)*	2,79 (0,95-8,18)	2 (0,64-6,22)	5,28 (1,2-23,25)*
ОР для сТnI после поправки на SCORE	2 (1,3-3,07)*	3,06 (1,15-8,09)*	2,08 (0,67-6,52)	4,5 (1,03-19,62)*
Комбинированная КТ				
ОР для сТnI	1,75 (1,38-2,21)*	3,94 (2,2-7,05)*	3,28 (1,76-6,11)*	1,6 (0,39-6,56)
ОР для сТnI после поправки на пол и возраст	1,47 (1,1-1,96)*	2,55 (1,39-4,69)*	2,21 (1,17-4,17)*	1,3 (0,32-5,37)
ОР для сТnI после поправки на SCORE	1,6 (1,22-2,09)*	2,67 (1,53-4,68)*	2,57 (1,36-4,87)*	1,16 (0,28-4,82)

Примечание: \* —  $p < 0,05$ .

Таблица 4

Анализ реклассификации пациентов в зависимости от уровня риска, определенного по SCORE

	Увеличение С-индекса после добавления в модель log сТnI	NRI <sub>survival</sub> для log сТnI	NRI <sub>categorical</sub> для реклассификации по отрезным точкам 6/4 пг/мл и 12/10 пг/мл
Все обследуемые	-0,015 p=0,368	0,355 p=0,120	0,166 p=0,164
Мужчины	0,057 p=0,832	0,461 p=0,027*	0,318 p=0,017*
Комбинированная КТ			
Все обследованные	-0,008 p=0,365	0,198 p=0,432	-0,036 p=0,615
Мужчины	0,035 p=0,833	0,602 p=0,000*	0,127 p=0,186

Примечание: \* —  $p < 0,05$ .

отношения рисков (ОР) с ростом отрезной точки по уровню сТnI. Возможно, такие результаты получены из-за недостаточного количества случаев, что объясняет широкие доверительные интервалы.

Следует отметить, что отрезная точка 6/4 пг/мл близка к верхнему квартилю распределения сТnI в европейской популяции. В обследованной когорте верхний квартиль соответствует уровню сТnI 3,5/2,1 пг/мл. Как уже было упомянуто, при уровне сТnI выше этого значения выявлена связь как с жесткой, так и с комбинированной КТ. Это может указывать на то, что критические значения сТnI для населения России следует понизить.

Для оценки правильности реклассификации риска были проанализированы модели Кокса с использованием NRI<sub>survival</sub> для анализа выживаемости. Сравнивались две модели: однофакторная модель с использованием SCORE и двухфакторная модель, включающая SCORE и log сТnI. Результаты анализа представлены в таблице 4. Подгруппу женщин не анализировали из-за недостаточного количества накопленных КТ. Кроме того, был использован метод реклассификации, пред-

ложенный в [12], с использованием NRI<sub>categorical</sub> для категориальных переменных. Результаты этого анализа представлены в крайнем правом столбце таблицы 4.

Оба варианта включения сТnI в модель значительно улучшают классификацию риска жестких КТ у мужчин. В то же время включение сТnI позволяет значительно реклассифицировать риск комбинированных КТ только при добавлении в модель в качестве непрерывной переменной. Эти результаты подтверждают необходимость снижения пороговых значений для прогнозирования комбинированной КТ, в частности, у мужчин.

## Обсуждение

Настоящее исследование является первым в РФ анализом способности сТnI прогнозировать ССР на популяционном уровне.

Результаты классификации пациентов с различным уровнем риска по сТnI с учетом европейских критериев сравнивали со стандартными критериями риска по SCORE; было показано, что точность определения риска по SCORE в рассматриваемой попу-

ляции недостаточна и часть выборки должна быть реклассифицирована (таблицы 1 и 2). Особенно это важно для мужчин, у которых по мере роста уровня сTnI обнаружена достоверно более высокая вероятность развития как жесткой, так и комбинированной КТ в группах умеренного, высокого и очень высокого риска, формируемых на основании шкалы SCORE. У женщин такой ассоциации выявлено не было, что, в частности, могло быть обусловлено относительно малым сроком наблюдения и, соответственно, недостаточным количеством КТ. Это послужило основанием включить в анализ ассоциаций с КТ всю выборку без учета пола и рассмотреть отдельно только мужскую часть когорты.

Удалось показать, что выживаемость существенно и статистически значимо выше в категориях низкого риска по сравнению с лицами, находящимися в категориях умеренного и высокого риска, определенных по уровню сTnI и ниже 75-го перцентиля распределения сTnI в настоящей популяции. Связь между уровнем сTnI и КТ остается значимой и при поправке на SCORE.

Обращает на себя внимание достаточно низкий предел возникновения нежелательных событий (КТ), возникающий за счет смещения распределения сTnI в сторону низких значений. Действительно, 75-й перцентиль в российской популяции составляет 3/2 пг/мл, а в популяции Европейского исследования BiomarCaRE — 6/4 пг/мл. Иными словами, нежелательные ССС (КТ) в обследованной популяционной выборке возникают при более низких уровнях сTnI [11]. Следует, однако, заметить, что нельзя быть полностью уверенным в том, что внедрение в клиническую практику порогового значения сTnI, равного 3 пг/мл, улучшит диагностику клинических симптомов, поскольку время наблюдения недостаточно для такого вывода и выборка может быть подвержена смещениям. В то же время, низкий порог риска, определяемый по уровню сTnI, может быть, одним из объяснений высокой смертности у мужчин молодого возраста в настоящей популяции. Одними из наиболее значимых, на наш взгляд, исследований по изучению ассоциаций сTnI с ССС являются работы американских авторов, выполненная на базе исследования ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) [19] и Европейское исследование BiomarCaRE [11]. Полученные результаты, конечно, более скромные (таблица 3), они согласуются с основными результатами исследования ARIC, в котором >8 тыс. пациентов в возрасте 54–74 лет без клинических признаков ССЗ наблюдались в течение 15 лет. Повышенный уровень сTnI ( $\geq 3,8$  пг/мл — 5-й квинтиль) ассоциировался с более высокой частотой развития ИБС, ишемического инсульта, ССЗ, связанных с атеросклерозом, по сравнению с низким уровнем сTnI ( $\leq 1,3$  пг/мл — 1-й квинтиль). Примечательно,

что уровень 5-го квинтиля в исследовании ARIC (3,7 пг/мл) существенно ниже европейского (5,9 пг/мл) и ближе к российским критериям.

В настоящем исследовании не удалось сравнить прогностическое значение сTnI между мужчинами и женщинами, поскольку число КТ в женской когорте было невелико. Вместе с тем в исследовании ARIC для случаев ИБС повышенные показатели сTnI ассоциировались с несколько большим риском нежелательных явлений у женщин, чем у мужчин. Популяционное исследование здоровья HUNT (The Nord-Trøndelag Health Study) также показало, что повышенный уровень сTnI более тесно связан с возникновением ИМ и смертностью от ССЗ у женщин, чем у мужчин [20, 21]. В то же время, в исследовании, проведенном в Рейкьявике [22], и проспективном исследовании пожилых жителей Упсалы (PIVUS) [23] не было выявлено различий в ассоциациях между полами. По мнению Omland T, et al. [20], несмотря на то, что масса левого желудочка обычно ниже у женщин, структурная патология миокарда у них может быть более значительной, чем у мужчин с аналогичным уровнем сTnI. В то же время, в настоящем исследовании средний возраст составил 45 лет, тогда как средний возраст в исследовании HUNT — 50 лет, в исследовании ARIC — 63 года, в то время как возраст когорт AGES-Reykjavik и PIVUS составлял 77 и 70 лет, соответственно.

Таким образом, в настоящей работе показано, что повышенная концентрация сTnI статистически значимо ассоциируется с более высокой частотой любых ССС в выборке населения 35–64 лет без ИМ и ОНМК в анамнезе, а добавление сTnI в модель риска SCORE может повысить точность определения ССР. Однако полученные данные являются предварительными и требуют уточнения на большем клиническом и популяционном материале, с тем чтобы разделить высказывание Ballantyne C, главного исследователя исследования ARIC “Это исследование, в дополнение к другим, обеспечивает прочную научную основу для использования сTnI для лиц, подверженных высокому риску ИМ, инсульта и сердечной недостаточности, с целью более интенсивного изменения образа жизни и контроля ФР” [24].

**Ограничения исследования.** Основное ограничение — недостаточное время наблюдения и соответственно, недостаточное число КТ. Тем не менее, удалось получить значимые ассоциации между уровнем сTnI и КТ, что, в свою очередь, может служить доказательством целесообразности определения уровня этого биомаркера в сыворотке крови для оценки ССР среди российского населения. На взгляд авторов, несмотря на ограничения, все же можно считать результаты достоверными и полезными, в т.ч. для обоснования проведения полномасштабного исследования по изучению роли сTnI в российской популяции.

## Заключение

Анализ результатов индивидуальных данных выборки 35–64 лет (n=1120, без ИМ и ОНМК в анамнезе) одного из российских регионов, показал, что повышенный уровень сТnI обладает самостоятельным влиянием на возникновение любых ССС, и добавление его к SCORE улучшает прогнозирование рисков этих событий среди мужчин. Полученные в настоящем исследовании результаты позволяют надеяться, что определение уровня сТnI будет играть значительную роль в оценке ССР и станет маркером неблагоприятного прогноза развития ССЗ в российской популяции.

## Литература/References

- Wilson PW, 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.
- Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-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.
- Hippisley-Cox C, Coupland Y, Vinogradova Y. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008;336:1475-82. doi:10.1136/bmj.39609.449676.25.
- Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(5):339-55. doi:10.1016/S2213-8587(15)00081-9.
- Jackson PR. Updated New Zealand cardiovascular disease risk-benefit prediction guide. *BMJ*. 2000;320:709-10. doi:10.1136/bmj.320.7236.709.
- Brindle P, Emberson J, Lampe F, et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *BMJ*. 2003;327:1267-70. doi:10.1136/bmj.327.7426.1267.
- Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am Heart J*. 2009;157(1):111-7.e2. doi:10.1016/j.ahj.2008.08.010.
- Gerszten RE, Wang TJ. The search for new cardiovascular biomarkers. *Nature*. 2008;451:949-52. doi:10.1038/nature06802.
- Miller M, Zhan M, Havas S. High attributable risk of elevated C-reactive protein level to conventional coronary heart disease risk factors: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2005;165:2063-8. doi:10.1001/archinte.165.18.2063.
- 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.
- 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.
- Farmakis D, Mueller C, Apple FS, et al. High-sensitivity cardiac troponin assays for cardiovascular risk stratification in the general population. *Eur Heart J*. 2020;41(41):4050-6. doi:10.1093/eurheartj/ehaa083.
- Farmakis D, Andreadou I, Aessopos A. High-sensitivity troponin assays: ready for prime-time use as surrogates of subclinical myocardial injury? *JACC*. 2012;60:166; author reply 168. doi:10.1016/j.jacc.2012.02.058.
- Hughes MF, Ojeda F, Saarela O, et al. Association of Repeatedly Measured High-Sensitivity-Assayed Troponin I with Cardiovascular Disease Events in a General Population from the MORGAM/BiomarCaRE Study. *Clin Chem*. 2017;63(1):334-42. doi:10.1373/clinchem.2016.261172.
- 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.
- Uno H, Cai T, Pencina MJ, et al. On the C-statistics for evaluating overall adequacy of risk prediction procedures with censored survival data. *Stat Med*. 2011;30(10):1105-17. doi:10.1002/sim.4154.
- Pencina MJ, D'Agostino Sr RB, Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med*. 2011;30(1):11-21. doi:10.1002/sim.4085.
- 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.
- Omland T, de Lemos JA, Holmen OL, et al. Impact of sex on the prognostic value of high-sensitivity cardiac troponin I in the general population: the HUNT study. *Clin Chem*. 2015;61:646-56. doi:10.1373/clinchem.2014.234369.
- Lyngbakken MN, Rosjo H, Holmen OL, et al. Gender, high-sensitivity troponin I, and the risk of cardiovascular events (from the Nord-Trøndelag Health Study). *Am J Cardiol*. 2016;118:816-21. doi:10.1016/j.amjcard.2016.06.043.
- Thorsteinsdottir I, Aspelund T, Gudmundsson E, et al. High-sensitivity cardiac troponin I is a strong predictor of cardiovascular events and mortality in the AGES-Reykjavik community-based cohort of older individuals. *Clin Chem*. 2016;62:623-30. doi:10.1373/clinchem.2015.250811.
- Eggers KM, Johnston N, Lind L, et al. Cardiac troponin I levels in an elderly population from the community — the implications of sex. *Clin Biochem*. 2015;48:751-6. doi:10.1016/j.clinbiochem.2015.04.013.
- Huynh K. Troponin I in CVD risk prediction. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16:386. doi:10.1038/s41569-019-0212-3.