



Возможности применения тропонина I для оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе

Иванова А.А.¹, Иевлев Р.В.^{1,2}, Куценко В.А.¹, Капустина А.В.¹, Имаева А.Э.¹, Баланова Ю.А.¹, Метельская В.А.^{1,3}, Шальнова С.А.¹, Драпкина О.М.¹

Цель. Провести анализ ассоциаций уровня сердечного тропонина I, измеренного высокочувствительным методом (hs-cTnI), с исходами у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе и оценить прогностическую способность данного маркера в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Материал и методы. В исследование были включены 10688 человек в возрасте 35–64 лет (59,3% женщин), являющихся участниками многоцентровых наблюдательных исследований ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2, у которых имелись данные об уровне hs-cTnI. Уровень hs-cTnI в биообразцах определяли с помощью иммунохемилюминесцентного анализа с микрочастицами. Из общей выборки были выделены группы лиц с ишемической болезнью сердца или инфарктом миокарда в анамнезе (группа ИБС+ИМ) и острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе (группа ОНМК). Была выбрана комбинированная конечная точка (ККТ): смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ или нефатальное ОНМК. Медиана периода наблюдения составила 7,5 лет.

Результаты. Было показано, что более высокий уровень hs-cTnI ассоциирован с увеличением вероятности наступления ККТ как в популяционной выборке в целом (отношение рисков (ОР) 1,51; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,29–1,79, $p < 0,001$), так и в группах ИБС+ИМ (ОР 1,54; 95% ДИ: 1,23–1,92, $p < 0,001$) и ОНМК (ОР 3,52; 95% ДИ: 1,97–6,29, $p < 0,001$). Пороговые значения 4 пг/мл для женщин и 6 пг/мл для мужчин позволяют прогнозировать неблагоприятные исходы в группах ИБС+ИМ и ОНМК (Area Under the Curve (AUC) 0,8 и 0,89, соответственно). При построении кривых выживаемости Каплана-Мейера вероятность отсутствия ККТ у лиц с уровнем hs-cTnI $\geq 4/6$ пг/мл значимо ниже в обеих исследуемых группах.

Заключение. Данные настоящего исследования позволяют считать hs-cTnI перспективным прогностическим биомаркером в группах пациентов с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом. Выбранные пороговые значения дают возможность с высокой чувствительностью и специфичностью оценить вероятность наступления неблагоприятного исхода у пациентов с ИБС, ИМ и ОНМК в анамнезе.

Ключевые слова: сердечный тропонин I, прогностический биомаркер, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, исследование ЭССЕ-РФ.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва; ³ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия.

Иванова А.А.* — м.н.с., отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-2812-959X, Иевлев Р.В. — лаборант, отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, лаборатория биостатистики

отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний; студент 5-го курса механико-математического факультета, ORCID: 0000-0003-1163-911X, Куценко В.А. — к.м.н., с.н.с., лаборатория биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Капустина А.В. — с.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Имаева А.Э. — д.м.н., в.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Баланова Ю.А. — д.м.н., в.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Метельская В.А. — д.б.н., г.н.с., лаборатория изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н.В. Перовой отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, профессор кафедры медицинской биохимии и иммунопатологии, ORCID: 0000-0001-8665-9129, Шальнова С.А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Драпкина О.М. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
annaivanova12121@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ККТ — комбинированная конечная точка, КТ — конечная точка, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — отношение рисков, РФ — Российская Федерация, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, сТнТ — сердечный тропонин Т, hs-cTnI — сердечный тропонин I, определенный высокочувствительным методом.

Рукопись получена 29.07.2024

Рецензия получена 12.08.2024

Принята к публикации 26.08.2024



Для цитирования: Иванова А.А., Иевлев Р.В., Куценко В.А., Капустина А.В., Имаева А.Э., Баланова Ю.А., Метельская В.А., Шальнова С.А., Драпкина О.М. Возможности применения тропонина I для оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6070. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6070. EDN AXGUF8

Troponin I potential in assessing the unfavorable outcome risk in patients with cardiovascular diseases

Ivanova A.A.¹, Ievlev R.V.^{1,2}, Kutsenko V.A.¹, Kapustina A.V.¹, Imaeva A.E.¹, Balanova Yu.A.¹, Metelskaya V.A.^{1,3}, Shalnova S.A.¹, Drapkina O.M.¹

Aim. To analyze the associations of high-sensitivity cardiac troponin I (hs-cTnI) levels with outcomes in patients with cardiovascular diseases and to evaluate its prognostic capability for adverse cardiovascular events.

Materials and methods. The study included 10688 people aged 35–64 years (59,3% women) who were participants in the ESSE-RF and ESSE-RF2 multi-

center observational studies, who had data on the hs-cTnI level. The hs-cTnI level in the specimens was determined with chemiluminescence microparticle immunoassay. From the total sample, groups of people with a coronary artery disease or myocardial infarction (CAD+MI group) and a cerebrovascular accident (CVA group) were identified. The following composite endpoint was chosen:

cardiovascular death, non-fatal MI, or non-fatal stroke. The median follow-up period was 7,5 years.

Results. A higher hs-cTnI level was associated with an increased likelihood of composite endpoint both in the population sample as a whole (odds ratio (OR)=1,51; 95% CI 1,29-1,79, $p<0,001$) and in the groups of CAD+MI (OR=1,54; 95% CI 1,23-1,92, $p<0,001$) and stroke (OR=3,52; 95% CI 1,97-6,29, $p<0,001$). The threshold values of 4 pg/ml for women and 6 pg/ml for men make it possible to predict adverse outcomes in the groups of CAD+MI and stroke (Area Under the Curve (AUC)=0,8 and 0,89, respectively). Kaplan-Meier survival curves showed significantly lower probability of composite endpoint absence in individuals with hs-cTnI levels $\geq 4/6$ pg/ml in both study groups.

Conclusion. The study data suggest that hs-cTnI is a promising prognostic biomarker in groups of patients with cardiovascular disease. The selected threshold values make it possible to estimate the probability of an unfavorable outcome in patients CAD, MI, and stroke with high sensitivity and specificity.

Keywords: cardiac troponin I, prognostic biomarker, cardiovascular diseases, coronary artery disease, ESSE-RF study.

Relationships and Activities: none.

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ²Lomonosov Moscow State University, Moscow; ³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.

Ivanova A. A. * ORCID: 0000-0002-2812-959X, Ievlev R. V. ORCID: 0000-0003-1163-911X, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Kapustina A. V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Imaeva A. E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Metelskaya V. A. ORCID: 0000-0001-8665-9129, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: annaivanova12121@yandex.ru

Received: 29.07.2024 **Revision Received:** 12.08.2024 **Accepted:** 26.08.2024

For citation: Ivanova A. A., Ievlev R. V., Kutsenko V. A., Kapustina A. V., Imaeva A. E., Balanova Yu. A., Metelskaya V. A., Shalnova S. A., Drapkina O. M. Troponin I potential in assessing the unfavorable outcome risk in patients with cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6070. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6070. EDN AXGUF5

Ключевые моменты

- Уровень hs-cTnI ассоциирован с риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесенным инфарктом миокарда или острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе.
- Пороговые значения >4 пг/мл для женщин и >6 пг/мл для мужчин позволяют эффективно прогнозировать развитие неблагоприятных исходов в указанных группах.

Уровень сердечного тропонина I, определенно-го высокочувствительным методом (high-sensitivity cardiac Troponin I, hs-cTnI), превышающий 99-й перцентиль распределения, отражает значимое повреждение миокарда на фоне различных коронарогенных и некоронарогенных заболеваний [1]. Данный маркер во всем мире является золотым стандартом лабораторной диагностики острого инфаркта миокарда (ИМ) [2]. При этом субклиническое повышение hs-cTnI в диапазоне от нижнего предела обнаружения до 99-го перцентиля обладает прогностической ценностью в отношении исходов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что неоднократно демонстрировалось в крупных популяционных исследованиях [3, 4]. Наличие некоторых хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска ассоциировано с повышением медианы уровня hs-cTnI. Так, по данным российского популяционного исследования, в котором анализировались данные пациентов, ранее включенных в ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) и ЭССЕ-РФ2, у лиц с ИМ и острым на-

Key messages

- The level of hs-cTnI is associated with the risk of adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease, myocardial infarction or acute cerebrovascular accident in history.
- Threshold values >4 pg/ml for women and >6 pg/ml for men allow to effectively predict adverse outcomes in these groups.

рушением мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе медиана hs-cTnI увеличивается, соответственно, на 0,38 пг/мл (95% доверительный интервал (ДИ): 0,30-0,46; $p<0,001$) и 1,29 пг/мл (95% ДИ: 1,05-1,54; $p<0,001$) по сравнению с лицами без этих патологий [4].

По данным литературы, добавление hs-cTnI к алгоритму оценки предтестовой вероятности ишемической болезни сердца (ИБС) повышает точность теста, а у пациентов с диагностированной ИБС уровень hs-cTnI коррелирует с тяжестью поражения коронарных артерий [5]. Более того, повышенный уровень hs-cTnI позволяет более точно оценить прогноз пациентов с ИБС и перенесенным ИМ, однако число исследований, в которых исследовалась прогностическая ценность hs-cTnI у пациентов с ССЗ, невелико. В работе Wereski R, et al. было показано, что уровень hs-cTnI >10 пг/мл у больных ИБС двукратно увеличивает риск развития ИМ или смерти от ССЗ [6]. Прогнозировать наступление неблагоприятного исхода в отдаленном периоде у пациентов после планового или экстренного чрескожного коронарного вмешательства или аортокоронарного шунтирования позволяет также уровень сердечного тропонина Т (сTnT), превышающий 14 пг/мл [7].

У пациентов с ОНМК повышение уровня hs-cTnI в остром периоде заболевания обусловлено, вероятно, повреждением миокарда на фоне экстремально высоких уровней катехоламинов в крови [8]. По данным крупного метаанализа, повышение уровня cTnI и cTnT у пациентов с остро возникшей ишемией головного мозга (ОНМК или транзиторная ишемическая атака) ассоциировано с более высоким риском смерти в стационаре и вероятностью развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в будущем [9]. При этом причины стойкого субклинического повышения hs-cTnI у пациентов в отдаленном периоде после перенесенного ОНМК и прогностическое значение hs-cTnI в данной когорте остаются неясными.

Цель настоящей работы — проанализировать ассоциации hs-cTnI с исходами и оценить прогностическую ценность данного маркера у пациентов с ССЗ (ИБС, ИМ, ОНМК) в анамнезе.

Материал и методы

В настоящее исследование вошли данные пациентов, ранее включенных в наблюдательные популяционные исследования ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2 из 9 регионов Российской Федерации (РФ) [10]. Принцип формирования представительной систематической стратифицированной многоступенчатой случайной выборки в рамках данных исследований был представлен ранее [10]. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации и было одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины ("НМИЦ ТПМ") Минздрава России. Все участники подписали информированное согласие, включающее разрешение на использование биобразцов в научных целях.

Все участники исследования заполняли стандартный опросник, состоящий из 12 модулей [10]. В рамках настоящего исследования в анализ вошли данные о социально-демографическом статусе, анамнезе курения и коморбидных патологий. Диагнозы ИБС, перенесенного ИМ и ОНМК устанавливались при наличии анамнестических указаний на данные заболевания. Артериальная гипертензия (АГ) диагностировалась при уровне систолического артериального давления (АД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт.ст., или при приеме антигипертензивной терапии. Ожирение определялось как индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² и/или окружность талии ≥ 102 см для мужчин и ≥ 88 см для женщин.

В анализ вошли следующие биохимические показатели: холестерин (ХС) липопротеинов низкой плотности, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), триглицериды (ТГ), глюкоза, С-реактивный белок, определенный высокочувствительным мето-

дом, креатинин с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney disease — Epidemiology Collaboration).

Пробоподготовка образцов сыворотки и плазмы крови проводилась сразу после взятия крови по стандартной методике. Полученные аликвоты замораживали при температуре -25°C в пробирках типа Эппендорф по 500-1000 мкл. Не более чем через 2 нед. образцы доставлялись из регионов РФ в биобанк ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России на сухом льду при температуре -50°C и далее хранились в биобанке при температуре -70°C .

В конце 2020г в биобразцах были дополнительно определены концентрации hs-cTnI при помощи иммунохемилюминесцентного анализа с микрочастицами с использованием реактивов Architect Stat High Sensitive Troponin I (Abbott) на анализаторе Architect i2000sr (Abbott, Abbot Park IL, США). Нижний предел определения hs-cTnI составил 1,1 пг/мл, диапазон измерений: 0-50000 пг/мл.

Сбор данных о конечных точках (КТ) проводился 1 раз в 2 года путем прямого или непрямого контакта. Устанавливался жизненный статус пациента, причины смерти и новые случаи нефатального ИМ или ОНМК.

В рамках настоящего исследования в анализ включено 10688 человек в возрасте 35-64 лет (59,3% женщин), у которых имелись данные об уровне hs-cTnI. Медиана периода наблюдения в выборке составила 7,5 лет: 8,5 лет для ЭССЕ-1 и 3,8 лет для ЭССЕ-2. Была рассмотрена комбинированная КТ (ККТ) — смерть от ССЗ или нефатальный ИМ, или нефатальное ОНМК.

Статистический анализ. Статистический анализ проведен в среде R 4.1. Непрерывные параметры представлены медианой и интерквартильным размахом (Me (Q25; Q75)) или средним и стандартным отклонением ($M \pm SD$). Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах. Оценка различий между двумя независимыми выборками для непрерывных параметров проведена с использованием критерия Манна-Уитни, для дискретных — точного двустороннего критерия Фишера. Ассоциация логарифма уровня hs-cTnI и наступления КТ оценивалась при помощи модели пропорциональных рисков Кокса с поправками на регион, пол, возраст, ИМТ, статус курения, наличие АГ, уровни глюкозы, ХС ЛВП, ТГ, общего ХС, СКФ. Для оценки вероятности наступления КТ к определенному моменту времени использованы кривые Каплана-Мейера. Сравнение двух кривых проводилось при помощи лог-рангового критерия. Для оценки прогностической значимости hs-cTnI использовался ROC-анализ с построением кривых и расчетом площади под кривой (Area Under the Curve — AUC). Уровень значимости принят равным 0,05.

Таблица 1

Основные характеристики исследуемых групп

Показатель, Me [Q25;Q75] или (M±SD)	Без ССЗ		ИБС-ИМ		ОНМК	
	М (3730)	Ж (5589)	М (504)	Ж (607)	М (114)	Ж (144)
Возраст, лет	48 [41;55]	51 [43;57]	58 [52;62]***	58 [54;62]***	56 [51;62]***	57 [52;61]***
hs-cTnI, нг/л	2,50 [1,60;3,90]	2,00 [1,20;3,10]	3,90 [2,50;6,50]**	2,90 [1,80;4,30]**	3,15 [2,32;6,07]	2,80 [1,70;4,20]
Глюкоза, ммоль/л	5,30 [4,91;5,74]	5,10 [4,80;5,54]	5,49 [5,10;6,10]***	5,35 [5,00;6,00]***	5,40 [5,00;5,90]	5,40 [4,99;5,97]***
ТГ, ммоль/л	1,29 [0,91;1,90]	1,16 [0,83;1,66]	1,45 [0,97;1,96]	1,47 [1,02;1,99]***	1,52 [1,00;1,94]	1,29 [1,02;2,04]**
вЧСРБ, мг/л	1,31 [0,64;2,82]	1,59 [0,71;3,47]	1,74 [0,77;3,72]	2,46 [1,13;4,72]***	1,52 [0,83;3,69]	2,41 [1,16;5,00]
Вес, кг	95,4±13,0	87,3±14,6	100,0±12,7***	95,8±15,3***	99,9±11,4***	94,8±13,0***
ИМТ, кг/м ²	28,40±4,87	28,90±6,06	29,60±4,89***	31,70±6,18***	29,70±5,91*	32,00±7,37***
САД, мм рт.ст.	137,0±18,2	133,0±19,5	141,0±20,7***	142,0±22,3***	144,0±22,3**	142,0±23,7***
ДАД, мм рт.ст.	86,9±11,6	82,8±10,8	88,0±11,8*	86,1±11,6***	91,1±13,9**	86,0±12**
Общий ХС, ммоль/л	5,46±1,13	5,61±1,13	5,19±1,34***	5,77±1,23**	5,24±1,18	5,84±1,22*
ХС ЛВП, ммоль/л	1,32±0,32	1,55±0,35	1,27±0,35**	1,47±0,34***	1,28±0,35	1,47±0,31**
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	96,2±12,7	91,9±12,5	90,2±15,8***	86,2±12,5***	91,2±14,2***	84,3±15,4***
Курение (да/нет)	1239/3730 (33,2%)	665/5589 (11,9%)	145/504 (28,8%)*	58/607 (9,56%)	41/114 (36%)	12/144 (8,33%)

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ в сравнении с лицами без ССЗ.

Сокращения: вЧСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, hs-cTnI — сердечный тропонин I, определенный высокочувствительным методом, M±SD — среднее, стандартное отклонение, Me [Q25;Q75] — медиана, интерквартильный размах.

Таблица 2

Ассоциации уровня hs-cTnI с вероятностью наступления КТ

	Модель 1, ОР (95% ДИ)	Модель 2, ОР (95% ДИ)	Модель 3, ОР (95% ДИ)
Лица без ССЗ	1,88 (1,64-2,14)*	1,60 (1,37-1,86)*	1,51 (1,29-1,79)*
ИБС-ИМ	1,72 (1,44-2,04)*	1,54 (1,27-1,87)*	1,54 (1,23-1,92)*
ОНМК	2,40 (1,62-3,53)*	2,75 (1,76-4,31)*	3,52 (1,97-6,29)*

Примечание: * — $p < 0,001$. Модель 1 — с поправкой на регион; Модель 2 — с поправкой на регион, пол и возраст; Модель 3 — с поправкой на регион, пол, возраст, индекс массы тела, статус курения, наличие артериальной гипертензии, уровень глюкозы, холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, общего холестерина, скорости клубочковой фильтрации.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — отношение рисков, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Результаты

Участники исследования были разделены на 3 группы: в первую группу вошли лица без ИБС, ИМ и ОНМК в анамнезе ($n=9319$), во вторую — лица с ИБС и/или перенесенным ИМ ($n=1111$, далее — "группа ИБС+ИМ"), в третью — лица с ОНМК в анамнезе ($n=258$, далее — "группа ОНМК"). Таким образом, распространенность ИБС в представительной выборке регионов РФ среди лиц 35-64 лет составила 10,6%, распространенность ОНМК — 2,5%. Участники групп с анамнезом, отягощенным по ССЗ, были старше лиц без ССЗ, имели более высокую медиану ИМТ и показатели АД. У лиц с ИБС, ИМ и ОНМК также были более выражены метаболические нарушения: медианы уровня ТГ, общего ХС, ХС липопротеинов низкой плотности, глюкозы были статистически значимо выше, медиана ХС ЛВП — ниже, что было ожидаемо, поскольку данные показате-

ли входят в число ключевых факторов риска развития ССЗ. Подробная характеристика групп с разделением по полу представлена в таблице 1. Медиана уровня hs-cTnI в группе ИБС+ИМ была статистически значимо выше, чем в группе пациентов без ССЗ. Между группой лиц без ССЗ и группой ОНМК не было статистически значимых различий по медиане уровня hs-cTnI, что может быть обусловлено небольшой численностью группы по сравнению с остальными.

За весь период наблюдения было зарегистрировано 447 ККТ: 283 (3%) в группе лиц без ССЗ, 123 (11,1%) в группе ИБС+ИМ, 41 (15,9%) в группе ОНМК. Число КТ в группах с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом было выше ($p < 0,001$). С целью оценить ассоциации между субклиническим повышением уровня hs-cTnI и неблагоприятными исходами в каждой группе был проведен расчет отношения рисков (ОР) для логарифма от уровня hs-cTnI. Анализ вы-

полнялся при помощи трех моделей: 1) с поправкой на регион; 2) с поправками на регион, пол и возраст; 3) с поправками на регион, пол, возраст, ИМТ, статус курения, наличие АГ, уровень глюкозы, ХС ЛВП, ТГ, общего ХС, СКФ. Данные переменные вошли в многофакторную модель, поскольку данные факторы значимо изменяют медиану уровня hs-cTnI в соответствии с данными более ранней работы [4]. Результаты анализа представлены в таблице 2.

По результатам ROC-анализа было установлено, что у пациентов в группах ИБС+ИМ и ОНМК hs-cTnI позволяет с высокой вероятностью прогнозировать развитие неблагоприятных исходов (рис. 1). В качестве отрезных уровней для анализа были также выбраны значения 4 пг/мл для женщин и 6 пг/мл для мужчин. Чувствительность и специфичность данного показателя составили 0,77 и 0,72 в группе ИБС+ИМ (AUC 0,8; 95% ДИ: 0,76-0,85; $p=0,008$), 0,7 и 0,93 в группе ОНМК (AUC 0,89; 95% ДИ: 0,83-0,94; $p=0,002$).

На рисунке 2 показаны кривые Каплана-Мейера для оценки выживаемости в группе ИБС+ИМ. Для проведения анализа выживаемости участники данной группы были разделены на две подгруппы по отрезным уровням hs-cTnI, составляющим ≥ 4 пг/мл для женщин и > 6 пг/мл для мужчин. Данные уровни были ранее определены в исследовании BiomarCaRE (The Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment across Europe), одной из ключевых зарубежных работ, посвященных изучению прогностической ценности hs-cTnI в масштабах популяции [3]. Значения $\geq 4/6$ пг/мл соответствуют умеренному и высокому риску развития неблагоприятного исхода, $< 4/6$ пг/мл — низкому. Кривые в группе ИБС+ИМ значительно различаются, и различия сохраняются на протяжении всего периода наблюдения. В группе ОНМК анализ выживаемости не проводился в связи с ее небольшой численностью.

Обсуждение

Во многих популяционных исследованиях, посвященных прогностической ценности hs-cTnI в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, случаи ИБС, ИМ и ОНМК являются КТ, в связи с чем пациенты с данными диагнозами не включаются изначально или выбывают из анализа после наступления неблагоприятного исхода [4, 11]. В рамках настоящей работы впервые в РФ был проведен анализ ассоциаций уровня hs-cTnI с неблагоприятными исходами у пациентов с ИБС, перенесенным ИМ или ОНМК.

По результатам анализа, медиана уровня hs-cTnI у пациентов с ИБС и перенесенным ИМ статистически значимо выше, чем в общей популяции. Полученные данные сопоставимы с результатами нескольких исследований, в которых более высокий уровень hs-cTnI был ассоциирован с наличием ИБС и позволял пред-

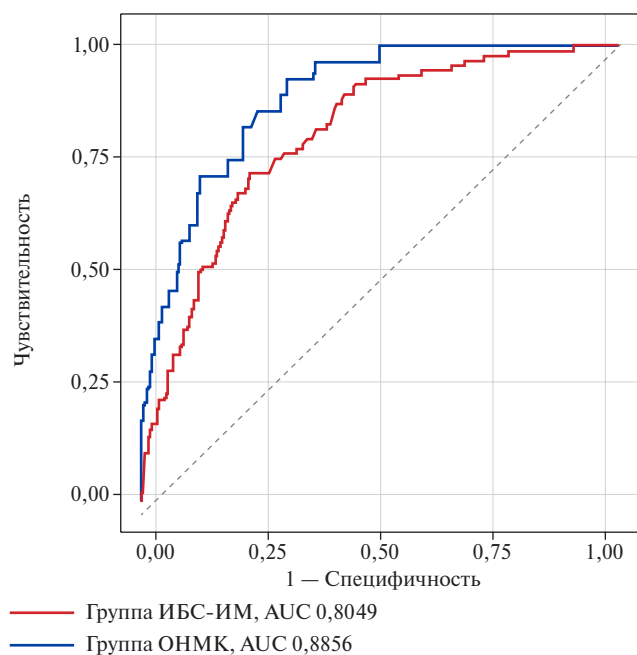


Рис. 1. Результаты ROC-анализа уровней hs-cTnI.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, AUC — the Area Under the Curve, hs-cTnI — сердечный тропонин I, определенный высокочувствительным методом.

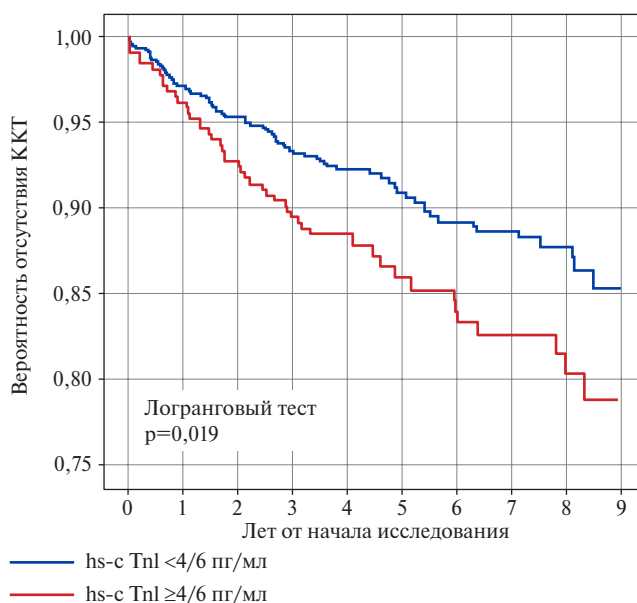


Рис. 2. Вероятность наступления ККТ в зависимости от уровня hs-cTnI в группе ИБС+ИМ.

Сокращения: ККТ — комбинированная конечная точка, hs-cTnI — сердечный тропонин I, определенный высокочувствительным методом.

сказывать наличие поражения коронарных артерий и степень его выраженности [5, 12].

Кроме того, в рамках настоящего исследования было показано, что субклиническое повышение hs-cTnI в пределах 99-го перцентиля ассоциирова-

но с риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС и перенесенным ИМ с учетом поправок на другие факторы (ОР 1,54; 95% ДИ: 1,23-1,92, $p < 0,001$), что согласуется с данными зарубежных исследований. В работе Wereski R, et al., где ККТ включала ИМ или смерть от сердечно-сосудистой патологии у пациентов с диагностированной ИБС, ОР для логарифма от уровня hs-cTnI составило 2,3 (95% ДИ: 1,7-3,0, $p < 0,001$), при этом концентрация hs-cTnI > 10 пг/мл была ассоциирована с увеличением вероятности наступления КТ на 50% [6]. В нашей работе в качестве отрезных уровней были выбраны значения 4 пг/мл для женщин и 6 пг/мл для мужчин, соответствующие умеренному риску для европейской популяции, тогда как высокому риску соответствуют значения $> 10/12$ пг/мл. Такой выбор обусловлен тем, что в пилотном исследовании в российской популяции верхний квартиль распределения hs-cTnI и критический уровень, при котором обнаруживалась связь с КТ, был ниже, чем в европейской [13]. При выполнении ROC-анализа было показано, что выбранные нами отрезные уровни позволяют с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозировать развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Определение уровня hs-cTnI так же, как и уровня hs-cTnI, используется для оценки прогноза пациентов с ИБС, хотя данный маркер считается менее специфичным для стратификации риска сердечно-сосудистых событий [5, 14]. По данным Kaldal A, et al., уровень hs-cTnI < 14 пг/мл ассоциирован с лучшей выживаемостью (ОР 0,37, 95% ДИ: 0,19-0,72; $p = 0,003$) и более низкой вероятностью наступления ККТ, включавшей смерть от всех причин, нефатальный ИМ или ОНМК, повторное аортокоронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство (ОР 0,73, 95% ДИ: 0,55-0,98; $p = 0,04$) [7]. Полученные нами результаты согласуются с данными зарубежных исследователей и демонстрируют более низкую вероятность наступления неблагоприятного исхода в подгруппе с более низким уровнем hs-cTnI при построении кривых дожития для ККТ.

Схожие результаты были получены для пациентов с перенесенным ОНМК в анамнезе: более высокий уровень hs-cTnI был ассоциирован с повышением вероятности наступления КТ. По сравнению с группой ИБС+ИМ, в группе ОНМК увеличение риска неблагоприятного исхода было кратно более выраженным (ОР 3,52; 95% ДИ: 1,97-6,29, $p < 0,001$). В метаанализе с участием > 10 тыс. пациентов и большинстве других работ высокая прогностическая ценность hs-cTnI в отношении риска смерти в стационаре и долгосрочных исходов была выявлена у пациентов в раннем периоде после перенесенного ОНМК, при этом прогностическим маркером выступали значения hs-cTnI выше 99-го перцентиля [8, 9, 15]. Ассоциация

ОНМК в анамнезе со стойким повышением hs-cTnI ранее была отмечена в российской популяции [4]. Результаты настоящей работы добавляют информацию о том, что повышение hs-cTnI в пределах 99-го перцентиля у пациентов, когда-либо перенесших ОНМК, также имеет прогностическую ценность в отношении неблагоприятных исходов (смерть от ССЗ, ИМ, повторное ОНМК), что подтверждается результатами ROC-анализа.

Внедрение в клиническую практику рутинного применения hs-cTnI для оценки прогноза пациентов с диагностированными ССЗ требует дальнейших клинических исследований. Полученные в настоящей работе результаты говорят о том, что разработка моделей оценки риска сердечно-сосудистых осложнений, включающих hs-cTnI, может быть перспективной у пациентов с ИБС, перенесенным ИМ и ОНМК. Такие модели могли бы способствовать выявлению пациентов, нуждающихся в более интенсивной гиполипидемической терапии. В литературе имеются данные о том, что уровень hs-cTnI снижается на фоне терапии статинами, что позволяет оценить эффективность терапии [16]. Данное свойство hs-cTnI не оценивалось у пациентов с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом, что также может стать направлением дальнейших исследований, поскольку контроль эффективности гиполипидемической терапии крайне важен в данной группе пациентов.

Ограничения исследования. Ограничением настоящей работы является то, что основанием для включения пациентов в группы ИБС+ИМ и ОНМК служили анамнестические указания на наличие данных заболеваний, в частности, положительный ответ на вопрос анкеты "Говорил ли вам врач о наличии следующих заболеваний?". Тем не менее полученные нами результаты согласуются с данными работ, в которых проводилась верификация диагнозов, что дает основание оценить потенциальную погрешность как незначительную.

Заключение

Полученные данные позволяют считать hs-cTnI перспективным маркером для определения прогноза пациентов с ИБС, перенесенным ИМ и ОНМК. Более высокий уровень hs-cTnI ассоциирован с увеличением вероятности наступления неблагоприятного исхода независимо от других факторов риска как у пациентов с ИБС или перенесенным ИМ, так и у пациентов с ОНМК в анамнезе. Отрезные уровни hs-cTnI $\geq 4/6$ пг/мл позволяют с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозировать вероятность наступления КТ в данных группах.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
2. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023;44(38):3720-826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191.
3. 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.
4. Drapkina OM, Shalnova SA, Kontsevaya AV, et al. Prognostic significance of troponin I in assessing cardiovascular risk in the Russian population. Data from ESSE-RF1 and ESSE-RF2 multicenter studies. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(5):3548. (In Russ.) Драпкина О.М., Шальнова С.А., Концевая А.В. и др. Прогностическая значимость тропонина I в оценке сердечно-сосудистого риска в российской популяции. По результатам многоцентровых исследований ЭССЕ-РФ1 и ЭССЕ-РФ2. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(5):3548. doi:10.15829/1728-8800-2023-3548.
5. Bay B, Göbbling A, Blaum CM, et al. Association of High-Sensitivity Troponin T and I Blood Concentrations with All-Cause Mortality and Cardiovascular Outcome in Stable Patients-Results from the INTERCATH Cohort. J Am Heart Assoc. 2022;11(17):e024516. doi:10.1161/JAHA.121.024516.
6. Wereski R, Adamson P, Shek Daud NS, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin for Risk Assessment in Patients with Chronic Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol. 2023;82(6):473-85. doi:10.1016/j.jacc.2023.05.046.
7. Kaldal A, Tonstad S, Jortveit J. Association of Troponin T measurements with long-term outcomes in patients with coronary artery disease participating in a secondary prevention trial. BMC Cardiovasc Disord. 2023;23(1):210. doi:10.1186/s12872-023-03249-0.
8. Chen Z, Venkat P, Seyfried D, et al. Brain-Heart Interaction: Cardiac Complications After Stroke. Circ Res. 2017;121(4):451-68. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311170.
9. Alhazzani A, Kumar A, Algahtany M, Rawat D. Role of troponin as a biomarker for predicting outcome after ischemic stroke. Brain Circ. 2021;7(2):77-84. doi:10.4103/bc.bc_51_20.
10. Nauchno-organizatsionnyi komitet proekta ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. Russian Journal of 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.
11. Kimenai DM, Anand A, de Bakker M, et al. Trajectories of cardiac troponin in the decades before cardiovascular death: a longitudinal cohort study. BMC Med. 2023;21(1):216. doi:10.1186/s12916-023-02921-8.
12. Tveit SH, Myhre PL, Hanssen TA, et al. Cardiac troponin I and T for ruling out coronary artery disease in suspected chronic coronary syndrome. Sci Rep. 2022;12(1):945. doi:10.1038/s41598-022-04850-7.
13. Shalnova SA, Drapkina OM, Kontsevaya AV, et al. 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.) Шальнова С.А., Драпкина О.М., Концевая А.В. и др. 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.
14. Welsh P, Preiss D, Hayward C, et al. Cardiac Troponin T and Troponin I in the General Population. Circulation. 2019;139(24):2754-64. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038529.
15. Zhang Y, Ouyang M, Qiu J, et al. Prognostic Value of Serum Cardiac Troponin in Acute Ischemic Stroke: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2022;31(6):106444. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106444.
16. Ford I, Shah AS, Zhang R, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin, Statin Therapy, and Risk of Coronary Heart Disease. J Am Coll Cardiol. 2016;68(25):2719-28. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.020.