



Связь высокочувствительного С-реактивного белка с фатальными и нефатальными сердечно-сосудистыми событиями у лиц трудоспособного возраста (данные проспективного исследования ЭССЕ-РФ)

Евстифеева С. Е.¹, Шальнова С. А.¹, Куценко В. А.^{1,2}, Яровая Е. Б.^{1,2}, Баланова Ю. А.¹, Имаева А. Э.¹, Капустина А. В.¹, Муромцева Г. А.¹, Максимов С. А.¹, Карамнова Н. С.¹, Самохина Ю. Ю.¹, Драпкина О. М.¹, Кулакова Н. В.³, Трубачева И. А.⁴, Ефанов А. Ю.⁵, Шабунова А. А.⁶, Белова О. А.⁷, Ротарь О. П.⁸ от имени исследователей ЭССЕ-РФ

Цель. Изучить связь различных уровней высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) с сердечно-сосудистыми событиями (ССС) и оценить его вклад в развитие исходов в регионах Российской Федерации.

Материал и методы. В работе использованы данные многоцентрового исследования (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации; ЭССЕ-РФ) — представительной выборки из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте 25-64 лет. Все участники подписали добровольное согласие на исследование. В исследование включено 10421 человек (6399 (61,4%) женщин). Проспективное наблюдение за когортой проводилось с 2012 по 2019гг (медиана наблюдения 5,5 лет). “Жесткая” конечная точка (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и нефатальный инфаркт миокарда (ИМ)) была определена у 187 человек; “мягкая” конечная точка (нефатальный ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения, реваскуляризация, прогрессирование сердечной недостаточности и смертность от ССЗ) — у 319 человек.

Результаты. Полученные результаты показали, что вЧСРБ статистически значимо ассоциируется с основными факторами риска (за исключением липопротеидов низкой плотности). Вместе с тем, установлено, что оптимальный для прогнозирования риска ССС уровень вЧСРБ в нашей популяции существенно ниже 3 мг/л, но выше, чем 1 мг/л (1,54/1,89 мг/дл, соответственно, у мужчин и женщин). Добавление вЧСРБ к полу и возрасту значимо улучшает предсказание риска (AUC — 79,7; 95% доверительный интервал 77,8-81,7). В то же время добавление широкого списка конфаундеров к вЧСРБ, полу и возрасту не улучшает предсказательную способность модели (AUC — 79,7; 78,2-82,1).

Заключение. Проведенное исследование впервые показало статистически значимый независимый вклад вЧСРБ в развитие ССС в российской популяции, причем добавление к полу и возрасту вЧСРБ достоверно значимо увеличивало предсказательную способность модели.

Ключевые слова: высокочувствительный С-реактивный белок, сердечно-сосудистые события, факторы риска.

Отношения и деятельность. Исследование ЭССЕ-РФ-проспективное выполнено в рамках государственного задания (№ госрегистрации АААА-А17-117070760036-6).

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ФГБОУВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва; ³ФГБОУВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, Владивосток; ⁴ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск; ⁵ГАУЗТО Научно-практический медицинский центр, Тюмень; ⁶ФГБУН Вологодский научный центр РАН, Вологда; ⁷ОБУЗ Кардиологический диспансер, Иваново; ⁸ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Евстифеева С. Е.* — к.м.н., с.н.с. эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-7486-4667, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Куценко В. А. — н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний; аспирант кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Яровая Е. Б. — д.мат.н., профес-

сор, руководитель лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний; профессор кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Баланова Ю. А. — к.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Имаева А. Э. — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Капустина А. В. — с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Муромцева Г. А. — к.б.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Максимов С. А. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0545-2586, Карамнова Н. С. — к.м.н., руководитель лаборатории эпидемиологии питания отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-8604-712X, Самохина Ю. Ю. — аспирант отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9726-7689, Драпкина О. М. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Кулакова Н. В. — к.м.н., доцент кафедры терапии и инструментальной диагностики, ORCID: 0000-0001-6473-5653, Трубачева И. А. — д.м.н., руководитель отделения популяционной кардиологии, ORCID: 0000-0003-1063-7382, Ефанов А. Ю. — к.м.н., и.о. директора, ORCID: 0000-0002-7011-4316, Шабунова А. А. — д.э.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-3467-0921, Белова О. А. — зам. главного врача по организационно-методической работе, ORCID: 0000-0002-7164-0086, Ротарь О. П. — к.м.н., зав. лабораторией эпидемиологии артериальной гипертензии, ORCID: 0000-0002-5530-9772.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): SEvstifeeva@gnicpm.ru

АО — абдоминальное ожирение, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ИМ — инфаркт миокарда, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — конечная точка, М — модель, мСРБ — мономерный С-реактивный белок, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОХС — общий холестерин, РА — ревматоидный артрит, РФ — Российская Федерация, СН — сердечная недостаточность, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистые события, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации, Q — квинтили, RR — относительный риск.

Рукопись получена 07.03.2021

Рецензия получена 16.03.2021

Принята к публикации 03.05.2021



Для цитирования: Евстифеева С. Е., Шальнова С. А., Куценко В. А., Яровая Е. Б., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Максимов С. А., Карамнова Н. С., Самохина Ю. Ю., Драпкина О. М., Кулакова Н. В., Трубачева И. А., Ефанов А. Ю., Шабунова А. А., Белова О. А., Ротарь О. П. Связь высокочувствительного С-реактивного белка с фатальными и нефатальными сердечно-сосудистыми событиями у лиц трудоспособного возраста (данные проспективного исследования ЭССЕ-РФ). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4399. doi:10.15829/1560-4071-2021-4399

Association of high-sensitivity C-reactive protein with fatal and non-fatal cardiovascular events in working-age people: data from the ESSE-RF study

Evstifeeva S. E.¹, Shalnova S. A.¹, Kutsenko V. A.^{1,2}, Yarovaya E. B.^{1,2}, Balanova Yu. A.¹, Imaeva A. E.¹, Kapustina A. V.¹, Muromtseva G. A.¹, Maksimov S. A.¹, Karamnova N. S.¹, Samokhina Yu. Yu.¹, Drapkina O. M.¹, Kulakova N. V.³, Trubacheva I. A.⁴, Efanov A. Yu.⁵, Shabunova A. A.⁶, Belova O. A.⁷, Rotar O. P.⁸ on behalf of the ESSE-RF researchers

Aim. To study the relationship of different levels of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) with cardiovascular events and assess its contribution to the development of outcomes in Russian regions.

Material and methods. The work used the data from the multicenter study ESSE-RF — a representative sample of male and female population aged 25-64 years. All participants signed informed consent. The study included 10421 people (women, 6399 (61,4%)). The cohort was followed up from 2012 to 2019 (median follow-up period, 5,5 years). A hard endpoint (cardiovascular mortality and nonfatal myocardial infarction (MI)) was determined in 187 people, while a soft endpoint (nonfatal MI, stroke, revascularization, heart failure progression and cardiovascular mortality) — in 319 people.

Results. The results showed that hs-CRP is significantly associated with the main risk factors (with the exception of low-density lipoproteins). At the same time, it was found that optimal hs-CRP level for predicting the risk of cardiovascular events (CVE) in Russian population is significantly lower than 3 mg/L, but higher than 1 mg/L (1,54/1,89 mg/dL for men and women, respectively). Adding hs-CRP to sex and age significantly improved risk prediction (AUC, 79,7; 95% CI, 77,8-81,7). At the same time, adding a wide list of confounders to hs-CRP, sex and age does not improve the model's predictive value (AUC, 79,7; 78,2-82,1).

Conclusion. This study for the first time showed a significant independent contribution of hs-CRP to CVEs development in the Russian population, and the addition of hs-CRP to sex and age significantly increased the predictive value of model.

Keywords: high-sensitivity C-reactive protein, cardiovascular events, risk factors.

Relationships and Activities. The ESSE-RF prospective study was carried out within the state assignment № AAAA-A17-117070760036-6.

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ²Lomonosov Moscow State University, Moscow; ³Pacific State Medical University,

Vladivostok; ⁴Tomsk National Research Medical Center, Cardiology Research Institute, Tomsk; ⁵Research and Practical Medical Center, Tyumen; ⁶Vologda Research Center, Vologda; ⁷Cardiology dispensary, Ivanovo; ⁸Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Evstifeeva S. E.* ORCID: 0000-0002-7486-4667, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Imaeva A. E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Kapustina A. V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Muromtseva G. A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Maksimov S. A. ORCID: 0000-0003-0545-2586, Karamnova N. S. ORCID: 0000-0002-8604-712X, Samokhina Yu. Yu. ORCID: 0000-0002-9726-7689, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Kulakova N. V. ORCID: 0000-0001-6473-5653, Trubacheva I. A. ORCID: 0000-0003-1063-7382, Efanov A. Yu. ORCID: 0000-0002-7011-4316, Shabunova A. A. ORCID: 0000-0002-3467-0921, Belova O. A. ORCID: 0000-0002-7164-0086, Rotar O. P. ORCID: 0000-0002-5530-9772.

*Corresponding author:
SEvstifeeva@gnicpm.ru

Received: 07.03.2021 **Revision Received:** 16.03.2021 **Accepted:** 03.05.2021

For citation: Evstifeeva S. E., Shalnova S. A., Kutsenko V. A., Yarovaya E. B., Balanova Yu. A., Imaeva A. E., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Maksimov S. A., Karamnova N. S., Samokhina Yu. Yu., Drapkina O. M., Kulakova N. V., Trubacheva I. A., Efanov A. Yu., Shabunova A. A., Belova O. A., Rotar O. P. on behalf of the ESSE-RF researchers. Association of high-sensitivity C-reactive protein with fatal and non-fatal cardiovascular events in working-age people: data from the ESSE-RF study. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4399. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4399

Основываясь на многочисленных исследованиях, в настоящее время появилось представление о “дополнительных” или “новых” факторах риска (ФР), которые вместе с “классическими” факторами увеличивают предсказательную способность в прогнозе различных исходов. В последние годы идет активный поиск новых биомаркеров.

Одним из таких биомаркеров является С-реактивный белок (СРБ), относящийся к маркерам воспаления. Этот необычный, “двуликий” биомаркер, преподносит нам все новые и новые сюрпризы. Прошли десятки лет со дня открытия Tilet W и Francis T (1930) СРБ [1], однако новая роль СРБ определилась после открытия высокочувствительного метода измерения СРБ (1994-1997гг), которое позволило исследователям посмотреть под другим углом на проблемы неспецифического воспаления.

Впоследствии стало известно, что уровень высокочувствительного СРБ (вчСРБ) резко возрастает при воспалительном ответе, вызывая поражение коронарных артерий за счет прямой активации эндоте-

лиальных клеток. Факторы, спазмирующие артерии, способствуют образованию микротромбов и нарушению микроциркуляции, что оказывает сильное влияние на образование атеросклеротических бляшек. В экспериментальном исследовании было показано, что для этого процесса необходим переход от пентамерного СРБ в его мономерные формы (мСРБ) [2].

Благодаря открытию системы везикулярного транспорта, мы теперь знаем, что экзосомы могут нести в себе разные составляющие клетки, в т.ч. белки и липиды [3]. Проведенное исследование Мельниковым И. С. и др. (2019) дало основание предположить, что повышение в крови пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) уровня циркулирующих экзосом, несущих на своей поверхности мСРБ и маркеры лейкоцитов, а также появление мСРБ в зонах атеросклеротического поражения стенок артерий, может указывать на участие мСРБ в патогенезе коронарного атеросклероза [4].

В 2001г Американская кардиологическая ассоциация опубликовала рекомендации определения

вчСРБ для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности ИБС, в группе промежуточного риска [5].

И, наконец, в исследовании JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) было показано, что статины независимо от уровня общего холестерина (ОХС) снижали уровень вчСРБ, что привело к снижению риска развития сердечно-сосудистых событий (ССС) [6].

Однако, несмотря на доказательства, полученные в многочисленных исследованиях, данные во многом противоречивы, особенно, если речь идет о связи между вчСРБ и риском смерти в популяции.

Цель исследования — изучить связь различных уровней вчСРБ с фатальными и нефатальными СССР и оценить его вклад в развитие исходов в регионах Российской Федерации (РФ).

Материал и методы

Объектом многоцентрового исследования (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации — ЭССЕ-РФ) были представительные выборки из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте от 25-64 лет из 6 регионов РФ (Владивосток, Вологда, Иваново, Санкт-Петербург, Томск, Тюмень). Многоступенчатая стратифицированная выборка была сформирована по методу Киша [7]. Исследование было одобрено этическим комитетом нашего центра. Все обследуемые подписали информированное согласие на обследование и обработку своих персональных данных. В целом отклик приглашенных респондентов на исследование составил 80,0%. Подробный протокол исследования ЭССЕ-РФ был опубликован ранее [8].

Всего в анализ включено 10421 человек, в т.ч. $n=4022$ (38,6%) мужчин и $n=6399$ (61,4%) женщин. Социально-демографические показатели включали пол, возраст, регион, доход.

Наличие заболевания в анамнезе оценивалась при положительном ответе на вопрос: “Говорил ли Вам когда-нибудь врач, что у Вас имеются/имелись следующие болезни?: артериальная гипертензия (АГ), ИБС (стенокардия), инфаркт миокарда (ИМ), инсульт (тромбоз сосудов головного мозга или кровоизлияние, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)), ревматоидный артрит (РА), онкологическое заболевание, хронический бронхит, болезнь Паркинсона”. Измеряли статус курения: никогда не курил, бросил, курит сейчас.

Инструментальные методы исследования. Артериальное давление (АД) измеряли дважды на правой руке сидя с помощью автоматического тонометра OMRON M3 Expert (Япония) с интервалом не менее 2 мин.

Все антропометрические измерения проводились в соответствии со стандартной процедурой, исполь-

зуемой в большинстве исследований. В работе рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле ($\text{ИМТ} = \text{Рост (м)} / \text{Вес (кг}^2\text{)}$). За абдоминальное ожирение (АО) принимали окружность талии $\geq 102/88$ см для мужчин и женщин.

Лабораторные методы исследования. Во всех центрах осуществляли взятие крови из локтевой вены натощак, после 12 ч голодания. Сыворотку крови получали путем низкоскоростного центрифугирования при 900g в течение 20 мин при температуре $+4^\circ \text{C}$. Образцы биологического материала замораживались и хранились при температуре не выше -20°C до момента отправки в федеральный центр. Транспортировку биоматериалов осуществляли специализированные службы. Показатели липидного спектра, включая уровни триглицеридов (ТГ), глюкозы и вчСРБ, определяли на автоанализаторе Abbott Architect c8000 с использованием диагностических наборов фирмы “Abbott Diagnostic” (США). Стандартизацию и контроль качества анализа проводили в соответствии с требованиями Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований.

ВчСРБ изучался в градациях низкого, среднего и высокого сердечно-сосудистого риска. За повышенный уровень принимали значения вчСРБ >3 , но <10 мг/л [9].

В результате проспективного наблюдения за когортой с 2012 по 2019гг (медиана наблюдения составила 5,5 лет): “жесткая” конечная точка (КТ) (смертность от СССР и нефатальный ИМ) была определена у 187 (1,79%) человек; “мягкая” конечная точка (нефатальные ИМ и ОНМК, реваскуляризация, прогрессирование сердечной недостаточности (СН) и смертность от СССР) — у 319 (3,06%) человек. Прогрессирование СН оценивалось при наличии госпитализации в связи с тяжестью заболевания (увеличение стадии и/или снижение функционального класса).

Проводился анализ следующих моделей (М): М1 — вчСРБ; М2 — М1+пол, возраст; М3 — М2+ОХС, АГ, болезнь Паркинсона, РА, бронхит; М4 — М3+ТГ, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), глюкоза, АО.

Основные результаты дескриптивного анализа представлены ранее [10].

Статистический анализ данных. Статистический анализ проведен с помощью среды — R 3.6.1. Для оценки ассоциаций вчСРБ и ФР использована модель линейной регрессии, где в качестве зависимой переменной выступал логарифм вчСРБ. Для оценки вероятности выживаемости к определенному моменту времени использованы кривые дожития Каплана-Мейера. Сравнение двух кривых дожития проводилось с помощью лог-рангового критерия. При сравнении трёх

Таблица 1

Многофакторный регрессионный анализ связи вчСРБ с факторами риска с поправкой на регионы

| Показатели | Уровень повышения вчСРБ в зависимости от повышения показателя* | ДИ | p |
|-------------------------------|--|-------------|--------|
| +10 лет | 1,06 | (1,04-1,09) | 0,0001 |
| Мужчина | 0,81 | (0,77-0,85) | 0,0001 |
| Курит сейчас | 1,12 | (1,06-1,17) | 0,0001 |
| +10 мм рт.ст. САД | 1,02 | (1,01-1,03) | 0,001 |
| АГП | 1,08 | (1,02-1,14) | 0,006 |
| +1 logТГ | 1,32 | (1,26-1,39) | 0,0001 |
| +1 ммоль/л ХС ЛВП | 0,81 | (0,75-0,87) | 0,0001 |
| +1 ммоль/л ХС ЛНП | 1,02 | (1,00-1,04) | 0,124 |
| +1 logГлюкозы | 1,40 | (1,24-1,58) | 0,0001 |
| +1 ИМТ кг/м ² | 1,07 | (1,06-1,07) | 0,0001 |
| +1 logЛП(а) | 1,02 | (1,00-1,04) | 0,046 |
| Заболевания в анамнезе | | | |
| Болезнь Паркинсона | 1,11 | (0,60-2,04) | 0,740 |
| Ревматоидный артрит | 1,11 | (1,02-1,21) | 0,017 |
| Хронический бронхит | 1,07 | (1,00-1,14) | 0,055 |
| ИМ | 1,05 | (0,89-1,24) | 0,577 |
| ОНМК | 1,01 | (0,87-1,19) | 0,872 |
| ИБС | 0,96 | (0,88-1,04) | 0,330 |
| Аритмии | 1,03 | (0,97-1,09) | 0,389 |
| Онкология | 1,06 | (0,93-1,20) | 0,383 |

Примечание: * — во сколько раз выше уровень вчСРБ в группе риска или при увеличении непрерывного параметра на указанное значение.

Сокращения: АГП — антигипертензивные препараты, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ИМ — инфаркт миокарда, ЛП(а) — липопротеид (а), ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, log — логарифм.

и более кривых дожития применялась поправка Холма на множественные сравнения. Модель пропорциональных рисков Кокса (регрессия Кокса) использовалась для прогнозирования риска наступления смерти от ССЗ или риска наступления неблагоприятного события (ИБС, включая ИМ, ОНМК, реваскуляризация, СН) и оценки влияния заранее определенных независимых переменных на этот риск. Дополнительно в каждую из представленных в докладе регрессий Кокса включался в качестве независимой переменной возраст. Если результаты представлялись для всей когорты без разделения по полу, то в независимые переменные добавлялась также переменная “пол”. Рассчитывался относительный риск (RR) и 95% доверительный интервал [95% ДИ]. Проводился ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic). При всех описанных типах анализа различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По данным многофакторного регрессионного анализа с поправкой на регионы, у мужчин уровень вчСРБ ниже на 20% по сравнению с женщинами, у лиц, курящих в настоящее время, независимо от пола — выше на 10%. Уровень вчСРБ значимо по-

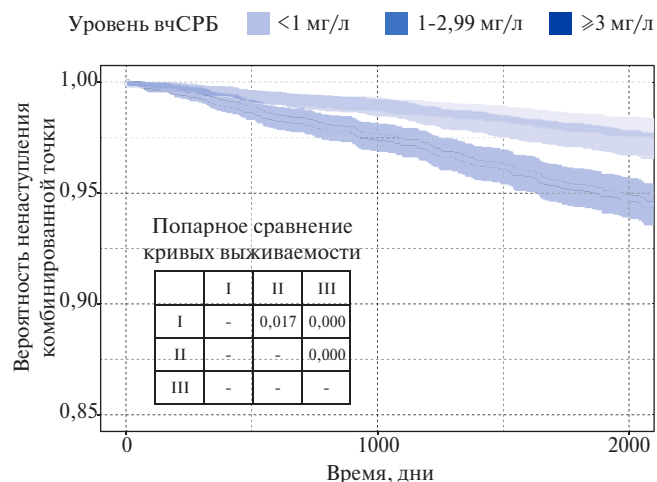


Рис. 1. Кривые Каплана-Мейера участников исследования в зависимости от уровня вчСРБ для “мягкой” конечной точки.

Сокращение: вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок.

ложительно ассоциирован с увеличением возраста, систолического АД, ИМТ, ТГ, глюкозы ($p < 0,0001$), приемом антигипертензивных препаратов ($p < 0,006$) и обратно ассоциирован с уровнем ХС ЛВП ($p < 0,0001$). Ассоциация с уровнем ХС ЛНП не выявлена. В мно-

Таблица 2

Ассоциации “жесткой” конечной точки с вчСРБ в моделях

| Переменные в модели | Q4 полоспецифический вчСРБ (1,54/1,89) | Q5 полоспецифический вчСРБ (3,16/3,88) | вчСРБ >1 мг/л | вчСРБ >3 мг/л |
|---------------------|--|--|-------------------|-------------------|
| | RR [95% ДИ] | | | |
| M1 | 2,59 [1,93-3,48]* | 2,4 [1,79-3,22]* | 2,01 [1,45-2,77]* | 2,32 [1,74-3,11]* |
| M2 | 2,00 [1,48-2,02]* | 1,77 [1,31-2,38]* | 1,52 [1,09-2,11]* | 2,76 [1,39-2,5]* |
| M3 | 1,91 [1,42-2,59]* | 1,67 [1,24-2,26]* | 1,4 [1,01-1,95]* | 1,8 [1,34-2,42]* |
| M4 | 1,78 [1,31-2,43]* | 1,55 [1,13-2,12]* | 1,28 [0,91-1,8] | 1,67 [1,22-2,27]* |

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — модели (M) с поправкой на регионы. M1 — вчСРБ; M2 — M1+пол, возраст; M3 — M2+ОХС, АГ, болезнь Паркинсона, РА, бронхит; M4 — M3+ТГ, ХС ЛВП, ХС ЛНП, глюкоза, АО; Q — квинтили полоспецифичные, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности ≥ 3 ммоль/л, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности $\leq 1,0/1,2$ ммоль/л для мужчин и женщин, соответственно, ТГ — триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л, АО — абдоминальное ожирение (окружность талии — ОТ $\geq 102/88$ см для мужчин и женщин, соответственно), глюкоза $\geq 5,6$ ммоль/л.

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, АО — абдоминальное ожирение, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, М — модель, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, РА — ревматоидный артрит, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеиды высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеиды низкой плотности, Q — квинтили, RR — относительный риск.

Таблица 3

Ассоциации “мягкой” конечной точки с вчСРБ в моделях

| Переменные в модели | Q4 полоспецифический вчСРБ (1,54/1,89) | Q5 полоспецифический вчСРБ (3,16/3,88) | вчСРБ >1 мг/л | вчСРБ >3 мг/л |
|---------------------|--|--|-------------------|-------------------|
| | RR [95% ДИ] | | | |
| M1 | 2,4 [1,91-3,01]* | 2,29 [1,83-2,86]* | 1,92 [1,51-2,46]* | 2,23 [1,79-2,79]* |
| M2 | 1,9 [1,51-2,39]* | 1,73 [1,38-2,17]* | 1,45 [1,13-1,86]* | 1,23 [1,46-2,3]* |
| M3 | 1,8 [1,43-2,27]* | 1,62 [1,29-2,04]* | 1,36 [1,06-1,75]* | 1,75 [1,39-2,2]* |
| M4 | 1,72 [1,35-2,19]* | 1,57 [1,24-2]* | 1,3 [1-1,68]* | 1,67 [1,32-2,12]* |

Примечание: Q — квинтили полоспецифичные; ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности ≥ 3 ммоль/л; ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности $\leq 1,0/1,2$ ммоль/л для мужчин и женщин, соответственно; ТГ — триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л; АО — абдоминальное ожирение (окружность талии — ОТ $\geq 102/88$ см для мужчин и женщин, соответственно); глюкоза $\geq 5,6$ ммоль/л; * — $p < 0,05$; ** — модели (M) с поправкой на регионы. M1 — вчСРБ; M2 — M1+пол, возраст; M3 — M2+ОХС, АГ, болезнь Паркинсона, РА, бронхит; M4 — M3+ТГ, ХС ЛВП, ХС ЛНП, глюкоза, АО.

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, АО — абдоминальное ожирение, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, М — модель, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, РА — ревматоидный артрит, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеиды высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеиды низкой плотности, Q — квинтили, RR — относительный риск.

гофакторной модели значимые ассоциации с ананестическими заболеваниями сохранились только для РА ($p=0,017$) (табл. 1).

Отдельно стоит заметить, что ассоциация уровня СРБ и возраста различна у мужчин и женщин. Зависимость среднего уровня логарифма СРБ от пола и возраста: $\log_{10} \text{вчСРБ} = -1,09 + 0,267$ (мужской пол) $+ 0,023$ (возраст в годах, если мужчина) $+ ($ возраст в годах, если женщина). То есть в 25 лет у мужчин вчСРБ выше на 10%, чем у женщин. Каждые десять лет уровень вчСРБ у мужчин повышается на 12%, а у женщин на 15%. В 39 лет уровни вчСРБ сравниваются, а к 65 годам уровень вчСРБ у женщин выше на 50% по сравнению с мужчинами.

Кривые выживаемости для “мягкой” КТ с поправкой Холма демонстрируют достоверную связь с уровнем вчСРБ. Анализ проводился в трех группах СРБ: низкий риск — до 1 мг/л, средний 1-2,99 мг/л и высокий ≥ 3 мг/л. Попарный анализ кривых показал, что все кривые попарно различны и чем выше уровень вчСРБ, тем ниже выживаемость (рис. 1).

С целью уточнения уровней риска вчСРБ в нашей популяции проведен ROC-анализ, с помощью которого было показано, что оптимальная отрезная точка для предсказания “мягкого” конечного исхода равна 1,49 мг/л для мужчин и 1,83 мг/л для женщин, которая близка к четвертому квинтилю (Q4 — мужчины — 1,54 мг/л и женщины — 1,89 мг/л). Поэтому в дальнейшем анализе мы использовали отрезную точку Q4.

Анализ пропорционального риска Кокса показал достоверные ассоциации вчСРБ с “жесткой” КТ независимо от модели (M), за исключением M4 с вчСРБ >1 мг/л, где достоверной связи выявлено не было (RR 1,28 [0,91-1,8], $p > 0,05$). Наиболее высокий риск отмечен уже в M1 при Q4, которой совсем немного уступает классическая граница повышенного уровня вчСРБ (>3 мг/л). При сравнении M1 и M2 уровень RR существенно не изменился, что говорит в пользу выраженной связи изолированного вчСРБ с “жесткой” КТ (табл. 2).

Похожий результат получен при анализе различных уровней вчСРБ с “мягкой” КТ, где досто-

верные ассоциации были выявлены во всех моделях (табл. 3).

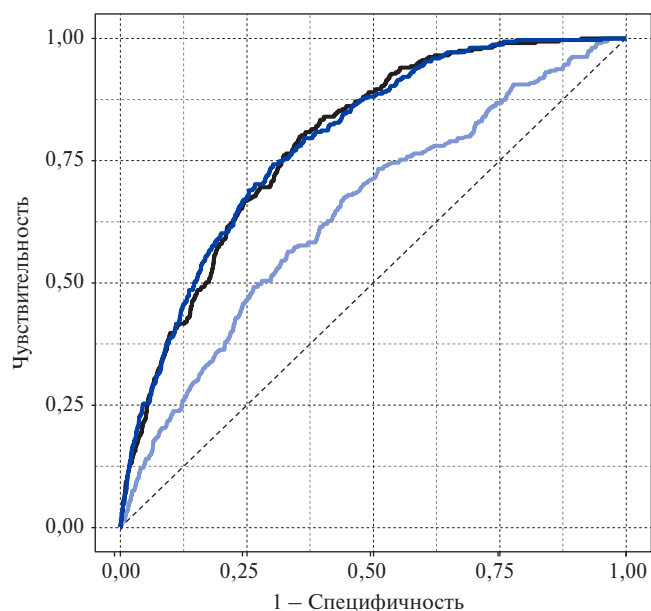
Анализ моделей пропорциональных рисков позволил продемонстрировать достаточно выраженную и независимую роль СРБ в развитии как “жесткого”, так и “мягкого” исхода.

ROC-анализ для “мягких” КТ продемонстрировал, что изолированный вЧСРБ имеет площадь под ROC-кривой равную 64,2%, которая значительно увеличивается до 79,7 при добавлении в модель пола и возраста. Дальнейшее добавление широкого списка конфаундеров значимо не увеличивало площадь под ROC-кривой, иными словами, статистически значимо не увеличивает предсказательную способность модели (рис. 2).

Обсуждение

Полученные в нашем исследовании результаты, основанные на анализе более чем 10 тыс. человек, показали, что повышенный уровень вЧСРБ является достоверным и независимым предиктором ССС в российской популяции, даже при наличии статистически значимых взаимосвязей с основными ФР и РА, который является одним из самых ярких представителей хронических воспалительных болезней, а его связь с вЧСРБ не вызывает сомнений у большинства исследователей [10]. Вместе с тем установлено, что уровень вЧСРБ, оптимальный для прогнозирования риска ССС, в нашей популяции существенно ниже 3 мг/л, но выше, чем 1 мг/л (Q4 — 1,54/1,89 мг/л у мужчин и женщин, соответственно). Это показывает, что выше этих уровней вЧСРБ имеет достоверно более высокий риск ССС, чем при более низких уровнях, и несколько выше, чем при уровне вЧСРБ ≥ 3 мг/л. Примечательно, что добавление вЧСРБ к полу и возрасту значимо улучшает предсказание риска. Иначе говоря, негативное влияние повышенного вЧСРБ начинается при более низких значениях показателя. Важно подчеркнуть, что добавление широкого списка конфаундеров к вЧСРБ, полу и возрасту не улучшает предсказательную способность модели. За последнее десятилетие >20 проспективных когортных исследований показали, что уровни вЧСРБ независимо связаны с будущим риском ИМ, инсульта, метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа. Большинство исследований с адекватным размером выборки продемонстрировали, что вЧСРБ добавляет прогностическую информацию к оценке глобального прогнозирования рисков.

В некоторых исследованиях отмечались противоречивые данные о связи между вЧСРБ и риском смерти в популяции. Так, проведенный метаанализ 14 исследований (до октября 2016г, n=83995 человек), изучающий влияние повышенных исходных уровней вЧСРБ на смертность от рака, ССЗ или смертность от всех причин в общей популяции, по-



| Параметры модели* | AUC (95% ДИ) |
|---|------------------|
| вЧСРБ | 64,3 (61,5-67,1) |
| вЧСРБ, пол, возраст | 79,7 (77,8-81,7) |
| вЧСРБ, пол, возраст, курение, АГ, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ, глюкоза | 80,2 (78,2-82,1) |

Рис. 2. ROC-анализ предсказательной способности непрерывных факторов риска.

Примечание: * — с поправкой на регионы исследования.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеиды высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеиды низкой плотности, AUC — площадь под ROC-кривой.

казал, что при сравнении наивысшего против самого низкого уровня вЧСРБ RR составил 1,25 [95% ДИ 1,13-1,38] для смертности от рака, 2,03 [95% ДИ 1,65-2,50] для смертности от ССЗ и 1,75 [1,55-1,98] для смертности от всех причин [11]. При анализе подгрупп было выявлено влияние повышенных уровней вЧСРБ на смертность от рака у мужчин, но не у женщин [RR 1,03; 0,83-1,27]. Авторы делают вывод, что повышенные уровни вЧСРБ могут независимо прогнозировать риск общей смертности от ССЗ в популяции [11]. В исследовании NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) также была выявлена связь высокого уровня вЧСРБ со смертностью от всех причин (RR 1,80 [1,32-2,46], p=0,001) и ССЗ (RR 1,54 [1,08-2,18]) у мужчин. Однако при моделировании ассоциация высокого уровня вЧСРБ со смертностью от ССЗ не подтвердилась [12].

В свою очередь, в недавно опубликованном метаанализе 22 исследований выявлено, что при сравнении группы умеренного уровня вЧСРБ с низким уровнем вЧСРБ RR составлял 1,30 [1,20-1,41] для смертности от всех причин и 1,43 [1,22-1,68] для смертности от ССЗ. В группе с высоким уровнем вЧСРБ RR составил 1,75 [1,59-1,92] для смертности от всех причин, 2,02

[1,70-2,41] для смертности от ССЗ и 1,32 [1,21-1,45] для смертности от рака. Этот метаанализ продемонстрировал, что взаимосвязь между вчСРБ и смертностью была нелинейной для смертности от всех причин и ССЗ и линейной для смертности от рака и несердечно-сосудистой смертности [13].

Недавно опубликованные результаты бразильского исследования выявили достоверную связь вчСРБ со смертностью от всех причин в многомерной модели [14].

По данным исследований, проведенных на популяциях Азии, было выяснено, что уровень вчСРБ у азиатов снижен по сравнению с белыми европейцами [15, 16]. Так, медиана уровня вчСРБ в корейской популяции у мужчин составляет 0,6 (95% ДИ 0,3-1,3) и у женщин 0,4 (0,1-1,1) ($p < 0,001$). Только 8,6% мужчин и 6,2% женщин достигли стандартной точки отсечения для вчСРБ > 3 мг/л, что представляет собой верхний терциль в популяции европеоидов. Модели с вчСРБ у лиц с промежуточным риском улучши-

ли реклассификацию риска смертности от ССЗ на 24,9% ($p = 0,04$). Стандартные точки отсечения СРБ в азиатской популяции могут привести к недооценке риска [17]. Кроме того, и в азиатских, и в европейских исследованиях отмечается необходимость дополнительного анализа в изучении вклада пола в разные возрастные периоды в неблагоприятный риск.

Заключение

Проведенное исследование впервые показало статистически значимый независимый вклад вчСРБ в развитие ССС в российской популяции, причем добавление к полу и возрасту вчСРБ достоверно значимо увеличивало предсказательную способность модели.

Отношения и деятельность. Исследование ЭССЕ-РФ-проспективное выполнено в рамках государственного задания (№ государственной регистрации АААА-А17-117070760036-6).

Литература/References

1. Tillett W, Francis T. Serological reaction in pneumonia with a non protein somatic fraction of Pneumococcus. *J Exp Med.* 1930;52(4):561-71. doi:10.1084/jem.52.4.561.
2. Khreiss T, József L, Potempa LA, Filep JG. Conformational Rearrangement in C-Reactive Protein Is Required for Proinflammatory Actions on Human Endothelial Cells. *Circulation.* 2004;109:2016-22. doi:10.1161/01.CIR.0000125527.41598.68.
3. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2013 [Электронный ресурс] URL: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2013/. (дата обращения 03 марта 2021).
4. Melnikov IS, Kozlov SG, Chumachenko PV, et al. Monomeric C-reactive protein and local inflammatory reaction in the wall of the coronary arteries in patients with stable coronary artery disease. *Russ J Cardiol.* 2019;24(5):56-61. (In Russ.) Мельников И. С. Козлов С. Г., Чумаченко П. В. и др. Мономерный С-реактивный белок и локальная воспалительная реакция в стенке коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(5):56-61. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-56-61.
5. Futterman LG, Lemberg L. High sensitivity C-reactive protein is the most effective prognostic measurement of acute coronary events. *J Critical Care.* 2002;11(5):482-6.
6. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195-207. doi:10.1056/NEJMoa0807646.
7. Kish L. Survey Sampling. New York: John Wiley and Sons, 1965. ISBN: 0-471-48900 X.
8. Boytsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Preventive medicine.* 2013;6:25-34. (In Russ.) Бойцов С. А., Чазов Е. И., Шлякhto Е. В. и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследований. *Журнал Профилактическая медицина.* 2013;6:25-34.
9. Pearson T, Mensah G, Alexander R, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107:499-511. doi:10.1161/01.cir.0000052939.59093.45.
10. Evstifeeva SE, Shalnova SA, Deev AD, et al., on behalf of the participants of the ESSE-RF study. The prevalence of elevated levels of C-reactive protein and its association with traditional risk factors and morbidity among residents of the Russian Federation (according to the ESSE-RF study). *Ration Pharmacother Cardiol.* 2014;10(6):597-605. (In Russ.) Евстифеева С. Е., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Распространенность повышенного уровня С-реактивного белка и его ассоциации с традиционными факторами риска и заболеваемостью у жителей Российской Федерации. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2014;10(6):597-605. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-6-19-23.
11. Li Y, Zhong X, Cheng G, et al. Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: A meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2017;259:75-82. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.02.003.
12. Stephen M, Amrock SM, Weitzman M. Effect of increased leptin and C-reactive protein levels on mortality: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis.* 2014;236(1):1-6. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.009.
13. Ni P, Yu M, Zhang R, et al. Dose-response association between C-reactive protein and risk of all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann Epidemiol.* 2020;51:20-7. doi:10.1016/j.annepidem.2020.07.005.
14. Maluf CB, Barreto SM, Giatti L, et al. Association between C reactive protein and all-cause mortality in the ELSA-Brasil cohort. *J Epidemiol Community Health.* 2020;74(5):421-27. doi:10.1136/jech-2019-213289.
15. Nisa H, Hirata A, Kohno M, et al. High-sensitivity C-reactive protein and Mortality risks of all-cause and cause-specific mortality in a Japanese population. doi:10.7314/APJCP.2016.17.5.2643.
16. Shena Y, Zhanga Y, Xiong S, et al. High-sensitivity C-reactive protein and cystatin C independently and jointly predict all-cause mortality among the middle-aged and elderly Chinese population. *Clinical Biochemistry.* 2019;65:7-14. doi:10.1016/j.clinbiochem.2018.12.012.
17. Sung Ki-C, Ryu S, Chang Y, et al. C-reactive protein and risk of cardiovascular and all-cause mortality in 268 803 East Asians. *Eur Heart J.* 2014;35(27):1809-16. doi:10.1093/eurheartj/ehu059.