

Приложение А

Трансформация относительного риска в абсолютный

Ключевой проблемой при преобразовании относительных рисков в абсолютные представляется неполнота регистрации конечных точек. Можно предположить, что часть реально произошедших событий (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)/инфаркта миокарда (ИМ)/ острого нарушения мозгового кровообращения ОНМК) не была зафиксирована в данных, например, если участники были отнесены к категориям «выбывших из наблюдения» или «утративших связь с исследователями». В этом разделе мы привели краткое описание трансформации рисков.

В качестве решения предлагается предположить, что вероятность потери информации о конечной точке подчиняется модели о пропорциональном риске. Необходима оценка величины этого риска и его учет в итоговых прогнозах модели.

Сравнить данные по смертности в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) напрямую с данными смертности Росстата нельзя, так как в указанном исследовании имеется ряд ограничений — в выборку ЭССЕ-РФ не включались тяжёлые (лежачие) больные и маргинальные группы населения, отсутствие которых резко уменьшает смертность в выборке. Поэтому к риску, связанному с недорегистрацией (β_{loss}) примешивается риск, связанный с фактом включения в эпидемиологическое исследование (β_{epid}). Мы считаем оба этих риска пропорциональными.

Поэтому вначале мы оценили β_{epid} , т.е., насколько в «эталонном» эпидемиологическом исследовании смертность будет ниже, чем в общероссийской популяции того же времени. Для количественной оценки β_{epid} использовались данные московского эпидемиологического исследования с эталонным сбором данных MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Diseases) 1988-1991 (N = 2420 чел.) и данные Росстата по Москве соответствующего года из Российской базы данных по рождаемости и смертности (РосБРС) [1]. Для анализа выбрана группа участников в возрасте 50-65 лет.

Предполагается, функции выживания в MONICA и в Москве связаны пропорциональным риском с соответствующим отношением рисков β_{epid} . То есть:

$$S_m(t) = (S_{\text{MSK}}(t))^{\beta_{\text{epid}}} \text{ или } \beta_{\text{epid}} = \frac{\log S_m(t)}{\log S_{\text{MSK}}(t)},$$

где $S_m(t)$ — функция выживания в MONICA, $S_{\text{MSK}}(t)$ — функция выживания в Москве, $0 < \beta_{\text{epid}} \leq 1$ — про-

порциональный риск, связанный с участием в эпидемиологическом исследовании.

Коэффициент β_{epid} оценивался по приведенной формуле. Однако, использовалось не значение, вычисленное по всей выборке, а геометрическое среднее значений риска, вычисленных отдельно для подгрупп, разбитых по полу и возрасту с шагом в один год. В результате получилось, что $\beta_{\text{epid}} = 0,653$. Таким образом, участие в эпидемиологическом исследовании ассоциировано со снижением риска общей смертности в 0,65 раз.

Сравнение данных исследования ЭССЕ-РФ с данными Росстата проводилось аналогичным методом на десятилетнем периоде наблюдения. Оцениваемый риск по предположению равен произведению рисков $\beta_{\text{epid}} \times \beta_{\text{loss}}$ и отражает совокупный эффект отбора в исследование и недорегистрации событий. Его значение составило $\beta_{\text{epid}} \times \beta_{\text{loss}} = 0,464$.

Таким образом, отношение рисков β_{loss} характеризующее непосредственно недорегистрацию, рассчитывается как $0,464/0,653$ и, соответственно, равно 0,711. Предполагается, что данное снижение риска является артефактом, связанным с недостаточной полнотой сбора данных о конечных точках, в частности, с отсутствием доступа к информации из системы обязательного медицинского страхования.

Отдельно следует описать соотношение частот комбинированных конечных точек (ККТ) нефатальных коронарных событий и смертей от ССЗ в исследовании ЭССЕ-РФ. У мужчин частота ККТ в 2,9 раза превышает частоту ССЗ-смерти, у женщин — в 4,1 раза. Эти значения согласуются с данными, опубликованными в Рекомендациях «2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias» [2], где указаны соотношения 3:1 и 4:1 соответственно. Указанное соотношение позволяет экстраполировать вывод о пропорциональной недорегистрации, сделанный для общей смертности, на частоту событий в рамках исследования ЭССЕ-РФ.

Для моделей пропорциональных рисков Кокса коррекция функции выживаемости выполняется возведением в степень: если $S_{\text{esse}}(t)$ — оцененная выживаемость, то скорректированная выживаемость равна $S_{\text{real}}(t) = (S_{\text{esse}}(t))^{\beta_{\text{loss}}}$. Это следует из базового предположения о пропорциональности риска недорегистрации.

Предположения о пропорциональности для коррекции предсказаний модели Файна-Грея недостаточно. В целом, для модели конкурирующих рисков Файна-Грея строгое теоретическое обоснование подобной коррекции отсутствует. Ниже предлагается

рассуждение, которое оправдывает коррекцию выживаемости таким же, как и в модели Кокса.

Обозначим за $p_0(t)$, $p_1(t)$ и $p_2(t)$ вероятности нахождения участника в состоянии «жив», «испытал комбинированную точку» и «испытал конкурирующее событие». Обозначим через $\lambda_0(t)$, $\lambda_1(t)$ и $\lambda_2(t)$ соответствующие риски. Тогда из общей теории модели Файна-Грея верны следующие выражения:

$$\begin{aligned}\lambda_0(t) &= \lambda_1(t) + \lambda_2(t); \\ p_i(t) &= \int_0^t \lambda_i(t) p_0(t) dt, i = 1, 2; \\ p_0(t) &= 1 - p_1(t) - p_2(t).\end{aligned}$$

Мы полагаем, что в рамках выборки ЭССЕ-РФ наблюдаются иные, пропорционально уменьшенные риски $v_0(t)$, $v_1(t)$ и $v_2(t)$:

$$\lambda_i(t) = \beta_{\text{loss}} \lambda_i(t).$$

Соответствующие вероятности нахождения в состояниях обозначим через $\tilde{p}_0(t)$, $\tilde{p}_1(t)$ и $\tilde{p}_2(t)$.

Нас интересует $p_1(t)$ — настоящая ненаблюдаемая вероятность испытать комбинированную точку. Рассмотрим следующую аппроксимацию:

$$\begin{aligned}1 - p_1(t) &= 1 - \int_0^t \lambda_1(t) p_0(t) dt = \\ &= 1 - \frac{1}{\beta_3} \int_0^t v_1(t) p_0(t) dt \approx_1 1 - \frac{1}{\beta_{\text{loss}}} \int_0^t v_1(t) \tilde{p}_0(t) dt \approx_2 \\ &\approx_2 \left(1 - \int_0^t v_1(t) \tilde{p}_0(t) dt \right)^{1/\beta_{\text{loss}}} = (1 - \tilde{p}_1(t))^{1/\beta_{\text{loss}}}.\end{aligned}$$

Обоснование приближений:

- 1) Это и приближение, и оценка снизу. Разумно полагать, что приближение допустимо, так как обе вероятности $p_0(t)$ и $\tilde{p}_0(t)$ близки к единице на рассматриваемом интервале.
- 2) Использование аппроксимации, основанной на разложении в ряд Тейлора, учитывая близость к нулю значений $\tilde{p}_1(t)$ и соответствующего интеграла. Это приближение применимо при малой вероятности наступления ККТ. В данном случае за 10 лет наблюдения доля ККТ составила 3,2%, что удовлетворяет этому условию.

Итоговый алгоритм расчета скорректированного риска выглядит следующим образом:

- 1) Для каждого участника с профилем факторов риска X с помощью модели Файна-Грея вычисляется вероятность наступления ККТ за 10 лет:

$$\tilde{p}^1(10|X).$$

- 2) Вычисляется вероятность не наступления ККТ:

$$\tilde{s}^1(10|X) = 1 - \tilde{p}^1(10|X).$$

- 3) Скорректированная вероятность наступления ККТ с учетом недорегистрации рассчитывается по формуле:

$$p_1(10|X) = 1 - (\tilde{s}^1(10|X))^{1.41}.$$

Эта величина представляет собой десятилетнюю вероятность комбинированной конечной точки с поправкой на недорегистрацию событий.

Приложение Б

Оценка влияния COVID-19 на уровень смертности в рассматриваемой когорте

Цель этого раздела — изучить, насколько влияние COronaVirus Disease (COVID)-19 изменило частоту наступления ККТ.

Рассмотрим 50-летнего мужчину, который обладает усредненными по выборке профилем факторов риска. Дополнительно потребуем, чтобы он не имел ИМ/ОНМК/сахарного диабета 2 типа (СД2)/ишемической болезни сердца (ИБС)/аритмий в анамнезе, и, тем самым, подходил под критерии включения в текущее исследование.

Оценим общую десятилетнюю выживаемость подобного усреднённого участника при помощи модели Кокса, получив оценку реальной выживаемости.

Дополнительно разобьём 10 лет наблюдений на семилетний участок «до COVID-19» и трёхлетний участок «после COVID-19». На первом участке обучим регрессию Вейбулла, которую затем используем для предсказания выживаемости на втором участке. Тем самым получится оценка выживаемости участника в гипотетической ситуации отсутствия пандемии.

Таким же образом мы поступили с выживаемостью относительно наступления ККТ (смерть от ССЗ/ИМ/ОНМК), игнорируя конкурирующие риски. Дополнительно мы построили модели для усреднённой 50-летней участницы исследования. Полученные результаты представлены на рис. Б1.

На рисунке ниже представлена выживаемость: настоящая и гипотетическая, в предположении, что COVID-19 не было.

Для мужчин абсолютный риск наступления смерти от всех причин увеличился значительно: примерно с 7,9% до 10,1%, в то время как абсолютный риск ККТ вырос в меньшей степени: с 9,0% до 9,7%. Также видно, что форма кривой выживаемости для общей

смертности поменялась в районе седьмого года наблюдения, соответствующего COVID-19, в то же время форма кривой для ККТ осталась неизменной. Для женщин получены аналогичные результаты.

На основе этих данных мы заключили, что влияние COVID-19 на ККТ было не настолько большим, чтобы исключать эти годы из данных для анализа выживаемости.

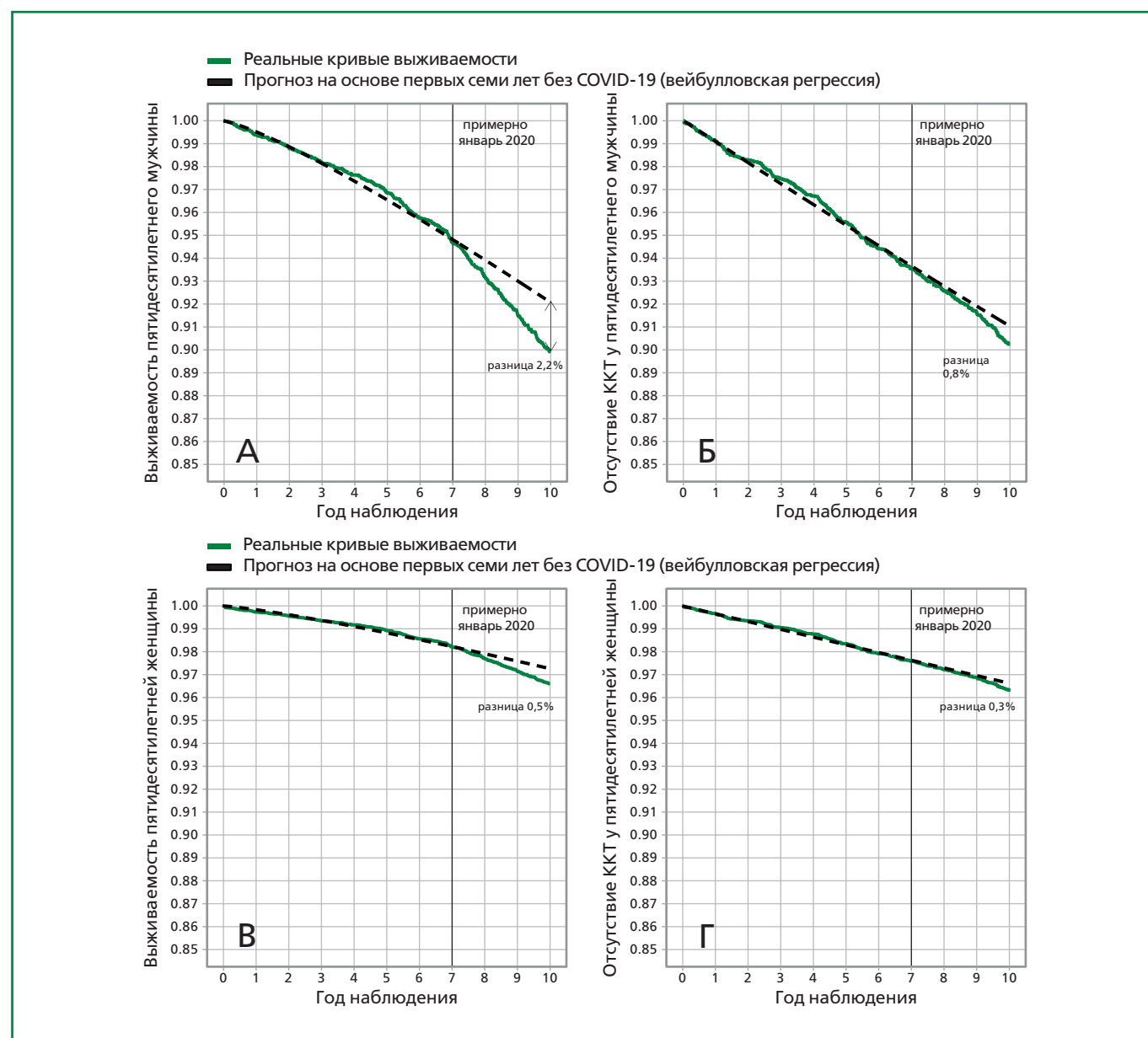


Рисунок Б1. Влияние COVID-19 на общую смертность и ККТ для среднего мужчины (А и Б) и для средней женщины (В и Г).

Приложение В

Дополнительное сравнение SCORE2 и SCORE2-РФ

Заметим, что и в оригинальной шкале COronary Risk Evaluation2 (SCORE2), и в адаптированной шкале Systematic SCORE2-РФ используются уровень общего холестерина (ОХС) и уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП). Однако их сложно было бы вместе вместить в таблице, поэтому, для упрощения, в таблицах SCORE2 и SCORE2-РФ используется не-ХС ЛВП, равный разности уровней ОХС и ХС ЛВП. Для этого участники когорты были разбиты

на группы, соответствующие уровню не-ХС-ЛВП, затем в этих группах вычислены средний уровень ОХС и средний уровень ХС ЛВП, и уже эти уровни подставлены в формулу вычисления риска.

В табл. В1 представлены результаты сравнения баллов абсолютного риска SCORE2 и SCORE2-РФ. Отрицательные числа демонстрируют, на сколько процентных пунктов балл по SCORE2-РФ ниже, чем балл по SCORE2 в рассматриваемой группе.

Таблица В1. Изменение риска (в процентных пунктах) в SCORE2-РФ в сравнении с оригинальной шкалой SCORE2

Женщины										Мужчины										
	Не курит					Курит					Не курит					Курит				
160-179	-15	-15	-15	-14	65-69	-25	-24	-24	-24		160-179	-4	-5	-6	-6	65-69	-9	-11	-12	-12
140-159	-12	-11	-11	-11		-20	-21	-20	-20		140-159	-5	-6	-6	-6		-9	-10	-12	-12
120-139	-9	-9	-9	-8		-16	-17	-16	-16		120-139	-4	-5	-5	-6		-9	-10	-10	-12
100-119	-7	-7	-6	-6		-12	-12	-13	-12		100-119	-4	-5	-6	-6		-8	-9	-10	-11
160-179	-11	-11	-11	-11	60-64	-22	-23	-23	-23		160-179	-2	-3	-4	-4	60-64	-6	-6	-7	-9
140-159	-9	-8	-8	-8		-18	-18	-18	-18		140-159	-3	-4	-4	-4		-6	-7	-8	-8
120-139	-6	-6	-6	-5		-14	-14	-15	-14		120-139	-4	-4	-5	-4		-6	-7	-8	-9
100-119	-5	-5	-4	-4		-10	-10	-11	-11		100-119	-3	-3	-5	-5		-6	-7	-8	-8
160-179	-8	-7	-8	-8	55-59	-18	-19	-21	-21		160-179	-1	-1	-1	-2	55-59	-2	-3	-4	-4
140-159	-6	-6	-6	-6		-15	-16	-16	-16		140-159	-2	-2	-2	-3		-4	-4	-5	-6
120-139	-4	-4	-4	-4		-11	-12	-12	-13		120-139	-2	-2	-3	-4		-5	-5	-6	-7
100-119	-3	-3	-3	-3		-9	-9	-9	-9		100-119	-2	-3	-3	-4		-4	-5	-6	-6
160-179	-5	-5	-5	-6	50-54	-16	-17	-18	-19		160-179	+0	+0	+0	+0	50-54	+0	+0	-1	+0
140-159	-4	-4	-4	-5		-12	-13	-13	-15		140-159	-1	-1	-2	-2		-2	-2	-2	-3
120-139	-3	-2	-3	-3		-9	-9	-10	-11		120-139	-1	-2	-2	-3		-3	-3	-3	-4
100-119	-2	-2	-2	-2		-6	-7	-7	-8		100-119	-2	-2	-3	-3		-3	-4	-5	-5
160-179	-4	-4	-4	-4	45-49	-12	-14	-16	-17		160-179	+1	+1	+1	+1	45-49	+3	+3	+3	+3
140-159	-2	-3	-3	-3		-9	-11	-11	-12		140-159	+0	+0	-1	-1		+0	-1	+0	-1
120-139	-2	-1	-2	-2		-7	-7	-9	-9		120-139	-1	-1	-2	-2		-1	-2	-2	-3
100-119	-1	-1	-2	-1		-5	-6	-7	-7		100-119	-1	-2	-2	-2		-2	-2	-3	-4
160-179	-2	-3	-3	-3	40-44	-11	-12	-13	-15		160-179	+1	+1	+1	+2	40-44	+4	+5	+6	+7
140-159	-2	-2	-2	-2		-7	-9	-9	-11		140-159	+0	+0	+0	-1		+1	+1	+1	+1
120-139	-1	-1	-1	-1		-6	-6	-7	-7		120-139	-1	-1	-1	-1		-1	-1	-1	-1
100-119	-1	-1	+0	-1		-4	-5	-4	-5		100-119	-1	-2	-1	-1		-1	-1	-2	-3
	3,0-3,9	4,0-4,9	5,0-5,9	6,0-6,9		3,0-3,9	4,0-4,9	5,0-5,9	6,0-6,9			3,0-3,9	4,0-4,9	5,0-5,9	6,0-6,9		3,0-3,9	4,0-4,9	5,0-5,9	6,0-6,9
	не-ХС-ЛВП, ммоль/л										не-ХС-ЛВП, ммоль/л									

Приложение Г

Формула для расчета SCORE2-РФ

Для расчета риска по шкале SCORE2-РФ для каждого участника сформированы следующие переменные (табл. Г1).

Таблица Г 1. Переменные для риска по шкале SCORE2-РФ

Название	Описание	Коэффициент, мужчины	Коэффициент, женщины
age	(Возраст в годах — 60)/5	0,276	0,321
sbp	(САД, мм рт.ст. — 120)/20	0,321	0,203
hdl	(ХС ЛВП, ммоль/л — 1,3)/0,5	-0,077	-0,221
ch	(ОХС, ммоль/л — 6)/1	0,087	0,196
smoke	1, если курит сейчас; 0, если не курит сейчас	0,414	0,258
sbp_age	sbp · age	-0,04	-0,022
hdl_age	hdl · age	-0,002	0,028
ch_age	ch · age	-0,042	-0,003
smoke_age	smoke · age	-0,106	0,08
baseline	—	-2,349	-2,806
ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности			

1. Вычислите величину *L* для мужчин, воспользовавшись коэффициентами из третьего столбца таблицы:

$$L = \text{age} \cdot 0,276 + \text{sbp} \cdot 0,321 + \text{hdl} \cdot (-0,077) + \text{ch} \cdot 0,087 + \text{smoke} \cdot 0,414 + \text{sbp_age} \cdot (-0,040) + \text{hdl_age} \cdot (-0,002) + \text{ch_age} \cdot (-0,042) + \text{smoke_age} \cdot (-0,106) + \text{baseline}.$$

Для женщин вычислите ту же величину, воспользовавшись коэффициентами из четвертого столбца таблицы.

2. Вычислите итоговый SCORE2-РФ следующим образом:

$$\text{SCORE2-RF} = (1 - \exp(-\exp(L))) \cdot 100.$$

1. РосБРИС. Российская база данных по рождаемости и смертности (РосБРИС) [Электронный ресурс]. http://demogr.nes.ru/ru/demogr_indicat/data_description.

2. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. Elsevier, 2024;4(4):140-205. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.