

Биомаркеры в прогнозировании сердечно-сосудистого риска: новые возможности тропонина I

Концевая А. В., Мырзаматова А. О., Драпкина О. М.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Стратификация риска является важным аспектом эффективного контроля сердечно-сосудистых заболеваний. Шкалы риска, основанные на традиционных факторах риска, не позволяют считать вопрос стратификации окончательно решенным, что обусловлено рядом факторов. Одним из способов повышения точности прогнозирования сердечно-сосудистого риска может стать дополнение традиционных шкал сердечно-сосудистыми биомаркерами, которые обладают определенными свойствами. Сердечные тропонины являются самыми надежными кардиоваскулярными биомаркерами в области диагностики острого инфаркта миокарда. Однако, как показали исследования последних лет, у них есть потенциал использования в качестве дополнения к шкалам стратификации сердечно-сосудистого риска. Они соответствуют требованиям, предъявляемым к новым биомаркерам: кардиоспецифичность, прогностическая ценность, изменение уровней при определенных воздействиях, направленных на снижение риска, доказательная ценность, экономическая эффективность. Большое количество крупных международных исследований, проведенных на популяционном уровне, демонстрируют ассоциацию повышенного уровня сердечного тропонина I с развитием неблагоприятных сердеч-

но-сосудистых событий. Для оценки целесообразности дополнения традиционных шкал риска новыми биомаркерами, включая тропонин I, в Российской Федерации стартует исследование по оценке значимости ряда биомаркеров в прогнозировании риска сердечно-сосудистых исходов у мужчин и женщин трудоспособного возраста.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, биомаркеры, тропонины, тропонин I.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена при поддержке Abbott Diagnostics.

Поступила 15/05-2020

Рецензия получена 22/05-2020

Принята к публикации 25/05-2020



Для цитирования: Концевая А. В., Мырзаматова А. О., Драпкина О. М. Биомаркеры в прогнозировании сердечно-сосудистого риска: новые возможности тропонина I. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2584. doi:10.15829/1728-8800-2020-2584

Biomarkers in predicting cardiovascular risk: new prospects of troponin I

Kontsevaya A. V., Myrzamatova A. O., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Risk stratification is an important aspect of effective control of cardiovascular diseases. Risk scores based on conventional risk factors did not solve the stratification problem completely due to a number of factors. One way to increase the accuracy of predicting cardiovascular risk may be to supplement conventional scores with cardiovascular biomarkers. Cardiac troponins are the most reliable cardiovascular biomarkers in the diagnosis of acute myocardial infarction. However, recent studies have shown that they have the potential to use as an addition to cardiovascular risk stratification scores. Cardiac troponins meet the requirements for new biomarkers: cardiospecificity, prognostic value, change in levels in response to risk reduction actions, evidence value, economic efficiency. A large number of population studies demonstrate the association of elevated levels of cardiac troponin I with adverse cardiovascular events. To assess the prospects of supplementing conventional risk scores with new biomarkers, including troponin I, the study of the role of biomarkers in cardiovascular risk prediction in men and women of working age is started in Russia.

Key words: cardiovascular risk, biomarkers, troponins, troponin I.

Relationships and Activities. This paper was supported by Abbott Diagnostics.

Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Myrzamatova A. O.* ORCID: 0000-0001-8064-7215, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: azaliya89@list.ru

Received: 15/05-2020

Revision Received: 22/05-2020

Accepted: 25/05-2020

For citation: Kontsevaya A. V., Myrzamatova A. O., Drapkina O. M. Biomarkers in predicting cardiovascular risk: new prospects of troponin I. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2584. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2584

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МВ-КФК — МВ фракция креатинфосфокиназы, ОКС — острый коронарный синдром, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОР — отношение рисков, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СРБ — С реактивный белок, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС — холестерин, ФР — факторы риска, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации, ВПР — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида, TnI и TnT — тропонины I и T.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: azaliya89@list.ru

Тел.: +7 (966) 377-39-93

[Концевая А. В. — д. м. н., заместитель директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Мырзаматова А. О.* — к. м. н., н. с. отдела укрепления общественного здоровья, ORCID: 0000-0001-8064-7215, Драпкина О. М. — директор, профессор, д. м. н., член-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), являющиеся основной причиной смертности и инвалидности во всем мире [1], в значительной степени предотвратимы. В основе современной системы профилактики ССЗ лежит прогнозирование риска развития этих заболеваний, которое основано на результатах крупных эпидемиологических исследований. Инструментами прогнозирования являются шкалы риска и таблицы стратификации риска, в которые, как правило, включены традиционные факторы риска (ФР) ССЗ, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение и гиперхолестеринемия. Многие системы оценки риска ССЗ доступны для использования у условно здоровых людей, включая Фремингемскую шкалу [2], SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) [3], Q2-Risk (Cardiovascular disease risk algorithm) [4], PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study), Globorisk [5] и др.

В то же время, несмотря на наличие большого числа шкал прогнозирования сердечно-сосудистого риска (ССР), признать вопрос стратификации ССР окончательно решенным, нельзя. Так, в исследовании ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities Study) (n=14162, США) до 20% пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) не имели в анамнезе традиционных ФР, а у 40% пациентов зафиксирован только один ФР [6]. По данным исследования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), проведенного в США (1988-1994гг и 1999-2002гг) в 74,9% острые формы ИБС развиваются у лиц, формально имеющих низкий риск (<10% по Фремингемской шкале оценки риска) и в 12,7% у лиц с промежуточным риском (10-20% по этой шкале) [7].

Отражением вышеописанного является феномен так называемого “остаточного риска”, наблюдаемого в рандомизированных клинических исследованиях, который нельзя объяснить традиционными ФР, в частности, такими как повышенный уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП). В исследованиях по применению статинов показано, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений сохраняется и после достижения целевых значений по этому показателю. Остаточный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у лиц, достигших целевого уровня ХС ЛНП, варьировал от 5,5% (смерть или инфаркт миокарда (ИМ)) в течение 5 лет в исследовании WOSCOPS (The West of Scotland Coronary Prevention Study) [8] до 19% (коронарная смерть, ИМ и остановка сердца) в течение 6 лет в исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) [9]. В исследовании по изучению интенсивной терапии статинами также был зафиксирован остаточный риск, в т.ч. 8,7%-ый риск коронарной

смерти, ИМ, инсульта или внезапной остановки сердца в течение 5 лет у пациентов с ИБС и уровнем ХС ЛНП <130 мг/дл, получавших аторвастатин в дозе 80 мг/сут. [10].

Стратификация риска важна, т.к. уровень ССР, согласно современным рекомендациям, является основным фактором, определяющим целесообразность назначения и/или интенсификации терапии пациентов, в т.ч. медикаментозной. При этом важным является не только недооценка риска, но и его переоценка, что может привести к излишним действиям врача и назначению необоснованного лечения.

Биомаркеры в стратификации ССР

Одним из направлений повышения точности стратификации ССР является поиск дополнительных биохимических маркеров для включения их в существующие системы стратификации, что позволило бы существенно повысить способность систем стратификации оценивать ССР.

В кардиологической практике биомаркеры определяют с целью уточнения диагноза или патологического состояния, но часть этих маркеров в последующем анализируется с целью оценки потенциала в уточнении риска сердечно-сосудистых осложнений. Так, в клинической практике чаще всего определяют биомаркеры ишемии и некроза миокарда, сердечной недостаточности, тромбоза, атерогенеза и воспаления [11-12].

За последние годы было выполнено большое количество клинических исследований, посвященных маркерам некроза миокарда, среди которых высокочувствительные тропонины I и T (TnI, TnT), копейтин, натрийуретические пептиды, высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ), аденозин, карбоангидраза III типа, фактор хемотаксиса моноцитов и др. [13-14].

Одним из кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда является МВ фракция креатинфосфокиназы (МВ-КФК). Повышение МВ-КФК в сыворотке крови у пациентов с ИМ происходит через 3-4 ч после начала симптомов и достигает диагностически значимого уровня к 4-6 ч [15], но, к сожалению, чувствительность МВ-КФК низка [16].

Следующая группа биомаркеров ССЗ — это маркеры дисфункции миокарда. Представителями этой группы являются мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP).

В диагностике дисфункции левого желудочка BNP является более информативным маркером, чем NT-proBNP. Выявлена высокая корреляция между повышенным уровнем BNP и риском внезапной смерти у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка [17]. Также имеются данные, что стойкое повышение уровня NT-proBNP

Таблица 1

Клинические и аналитические причины повышения уровня сердечных тропонинов [20]

Сердечно-сосудистые причины	Острый коронарный синдром
	Миокардит
	Сердечная недостаточность
	Кардиогенный шок
	Тромбоз легочной артерии
	Желудочковые тахикардии
	Инfiltrативные заболевания
	Стресс кардиомиопатия
	Злокачественные новообразования
	Чрескожные коронарные вмешательства
Хирургическая катетерная абляция	
Повреждение кардиомиоцитов, связанное с тяжелыми системными заболеваниями	Гипоксемия
	Анемия
	Заболевания почек
	Шок
	Сепсис
	Инсульт, субарахноидальное кровоизлияние
Аналитические причины	Гетерофильные антитела
	Ревматоидные факторы
	Гемолиз
	Интерферирующие вещества (например, биотин)
	Низкая точность анализа в референтных пределах

у больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) без подъема сегмента ST и имеющих сохранную фракцию выброса, связано с наличием диастолической дисфункции [18].

Еще одной группой биологических маркеров являются маркеры воспалительных процессов. При воспалительных реакциях в крови наблюдается профицит так называемых острофазных белков, выполняющих функцию медиаторов воспаления [16]. К ним относятся: СРБ, белки транспорта (ферритин, трансферрин, гаптоглобин и др.), белки коагуляции (протромбин и фибриноген) [16]. Прежде всего, следует упомянуть о СРБ, как одном из главных участников острой фазы воспаления. При воспалении концентрация СРБ в плазме крови увеличивается в 10-100 раз, и описана прямая корреляционная связь между повышением уровня СРБ и тяжестью и динамикой клинических проявлений воспаления [19].

Существует потребность в специфических биомаркерах, которые оценивали бы ССР.

К новым биомаркерам, применяемым для стратификации риска существуют определенные требования. Они должны [20]:

- легко поддаваться точному и воспроизводимому измерению;
- предоставлять дополнительную информацию по клиническим показателям, помимо установленных маркеров;
- оказывать помощь в принятии клинических решений.

TnI и TnT

TnI и TnT являются примером успешного применения биомаркеров в сердечно-сосудистой медицине [20], т.к. их внедрение в клиническую практику качественно улучшило дифференциальную диагностику боли в груди, став способом точной постановки диагноза ОКС [21].

Появление тестов нового поколения (высокочувствительных) позволило ускорить раннюю диагностику острого инфаркта миокарда (ОИМ), благодаря своевременному определению тропонинов в сыворотке крови, в 1-3 ч от момента возникновения ишемии. В исследовании ADAPT (2-Hour Accelerated Diagnostic Protocol to Assess Patients With Chest Pain Symptoms Using Contemporary Troponins as the Only Biomarker), проведенном в США, у пациентов с подозрением на ОКС (n=1975) проводилось серийное определение (при поступлении и через 2 ч) концентрации hs-TnI. Так, значения hs-TnI <30 нг/л обеспечивали высокую прогностическую ценность отрицательного результата теста (99,7%) для основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий — смерть, кардиогенный шок, ОИМ, желудочковая аритмия, требующая медицинского вмешательства, высокая степень атриовентрикулярной блокады, операция ревазуляризации [22].

Показано, что повышение уровня высокочувствительных тропонинов является независимым прогностическим маркером ряда сердечно-сосудистых состояний и состояний, не связанных с сердечно-сосудистыми событиями, такими как ОКС,

Требования к биомаркеру, который может использоваться для стратификации ССР в общей популяции [20]

Показатель	Характеристика
Кардиоспецифичность	Анализ высокочувствительного тропонина является специфическим среди сердечных TnI и TnI
Прогностическая ценность	Определение высокочувствительного тропонина позволяет прогнозировать возникающие в будущем сердечно-сосудистые события и смерть в общей популяции
Зависимость от вмешательств	Высокочувствительный тропонин снижает количество вмешательств (как и статины)
Зависимость от изменения рисков	Снижение уровня высокочувствительного тропонина параллельно снижению сердечно-сосудистого риска
Доказательная ценность	Определение высокочувствительного тропонина сопряжено с улучшением прогнозирования рисков с помощью установленных инструментов прогнозирования, таких как ESC Score и Framingham Score
Экономическая эффективность	Показана экономическая целесообразность применения для стратификации риска с позиции затрат на год сохраненной качественной жизни

хроническая ИБС, острая и хроническая сердечная недостаточность (СН), связанная с кардиотоксичностью при лечении онкологических заболеваний, и хроническая болезнь почек [23-26] (таблица 1). Кроме того, тропонины соответствуют требованиям, предъявляемым к новым биомаркерам для стратификации ССР (таблица 2).

Уровни высокочувствительного тропонина характеризуются прогностическим значением в отношении повышения риска неблагоприятных событий в общей популяции [27]. В Далласском исследовании сердца, включавшем многоэтническую когорту из 3546 человек, наличие hs-Tn было связано с повышенным риском смерти от всех причин и от ССЗ [27]. Уровни тропонина >14 нг/л (99-й перцентиль нормы) характеризовались в 2,8 раза более высоким риском смерти [27]. Минимальное повышение концентрации hs-Tn в пределах нормы, т.е. <99-го перцентилля нормы, может прогнозировать риск сердечно-сосудистых исходов у бессимптомных лиц.

Важным требованием к биомаркеру, применяемому для оценки ССР, служит изменение его уровня на фоне вмешательств, которые эффективно модифицируют ССР. В соответствии с субанализом результатов исследования WOSCOPS, лечение пациентов с повышенным уровнем ХС ЛНП правастатином сопровождалось 13% снижением уровня hs-TnI в течение года, что сопровождалось снижением ХС ЛНП [28].

Еще одним требованием к биомаркеру является его доказательная ценность. По данным исследования HUNT (The Trøndelag Health Study) hs-TnI обеспечил повышение точности прогнозирования ССЗ на 35% при добавлении данного маркера к Фремингемской шкале [29]. Аналогичным образом, в исследовании BiomarCaRE (Based on the Biomarkers for Cardiovascular Risk Assessment in Europe), hs-TnI повысил точность прогнозирования риска ССЗ при добавлении маркера к шкале ESC-SCORE (The

European cardiovascular disease risk assessment model. Systematic COronary Risk Evaluation) [30].

С точки зрения экономики здравоохранения, вторичный анализ данных исследования BiomarCaRE (Based on the Biomarkers for Cardiovascular Risk Assessment in Europe) [31] показал, что добавление hs-TnI в ESC-SCORE позволяет точнее прогнозировать ССР, что нашло свое отражение в 107 сохраненных годах на 1000 обследованных [31].

Крупные исследования, проведенные в общей популяции, выявляют ассоциацию уровня сердечного TnI с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (таблица 3).

По данным крупного когортного исследования HUNT, проведенного в Норвегии (n=9005, медиана =13,9 лет), уровень hs-TnI ассоциировался с риском фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [29]. Так, повышение концентрации hs-TnI (>10 нг/л для женщин и >12 нг/л для мужчин) было связано с возникновением комбинированной конечной точки, включающей госпитализацию по поводу ОИМ или СН и/или сердечно-сосудистую смерть — отношение рисков (ОР) 3,61; 95% доверительный интервал (ДИ): 2,89-4,51 [29].

Согласно результатам исследования JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) [32], которое проводилось в 26 странах и включало 12956 участников, повышение уровня hsTnI ассоциировалось с неблагоприятными событиями. Так, ОР развития анализируемых ССЗ составил 2,19 (95% ДИ: 1,56-3,06), а ОР смерти от всех причин 2,61 (95% ДИ: 1,81-3,78), соответственно [31].

Результаты одного из крупных когортных наблюдательных исследований (Generation Scotland Scottish Family Health Study), проведенного в Шотландии (n=19501, медиана =7,8 лет) показали, что уровень hs-TnI имел прямую связь с развитием анализируемых сердечно-сосудистых событий [33]. Так, hs-TnI достоверно ассоцииро-

**Основные исследования применения TnI
для прогнозирования сердечно-сосудистых событий и стратификации риска**

Исследование	Страна, год	Исследуемая популяция, число участников (n), период наблюдения	Основные результаты (ассоциация hs-TnI и анализируемых событий)	Ссылка
Бессимптомная популяция, прогнозирование и/или стратификация риска				
BiomarCaRE study	5 Европейских стран (Италия, Швейцария, Великобритания, Финляндия, Германия), 2016	10 когорт из 5 Европейских стран (n=74738), средний период наблюдения 13,8 лет	ССЗ: ОР 1,93 Смерть от всех причин: ОР 2,25	[30]
HUNT	Норвегия, 2018	Когортное исследование (n=9005), средний период наблюдения 13,9 лет	Комбинированная конечная точка: ОР 3,61 ССЗ: ОР 2,19 Смерть от всех причин: ОР 2,61	[29]
JUPITER	26 стран, 2015	Когортное исследование (n=12956), средний период наблюдения 2 года	ССЗ: ОР 2,19 Смерть от всех причин: ОР 2,61	[32]
Generation Scotland Scottish Family Health Study	Шотландия, 2019	Когортное исследование (n=19501), средний период наблюдения 7,8 лет	ИБС: ОР 1,12 ИМ: ОР 1,24	[33]
MORGAM	Шотландия, 2014	Когортное исследование (n=15340), средний период наблюдения 20 лет	ССЗ: ОР 2,5	[34]
AGES	Исландия, 2016	Когортное исследование среди людей старшего возраста (n=5691), средний период наблюдения 10 лет	Смерть от всех причин: ОР 2,27 ССЗ: ОР 2,53 ИБС: ОР 2,88	[35]
Minnesota Heart Survey	США, 2012	Когортное исследование (n=464), период наблюдения 8-15 лет	Смерть от ССЗ: ОР 8,53	[36]
WOSCOPS	Шотландия, 2016	Когортное исследование (n=3318), средний период наблюдения 5 лет	Комбинированная конечная точка: ОР 2,3	[28]
ARIC	США, 2019	Когортное исследование (n=8121), средний период наблюдения 15 лет	ССЗ: ОР 3,01 ИБС: ОР 2,20 Смерть от всех причин: ОР 1,83 Госпитализация по поводу СН: ОР 4,20	[37]
Метаанализ 28 когортных исследований	Базы данных: PubMed, Web of Science, EMBASE, 2017	28 когортных исследований (n=154052)	ССЗ: ОР 1,31 Смерть от ССЗ: ОР 1,67 ИБС: ОР 1,59 Инсульт: ОР 1,31	[38]

Примечание: BiomarCaRE — Based on the Biomarkers for Cardiovascular Risk Assessment in Europe, HUNT — The Trøndelag Health Study, JUPITER — Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin, MORGAM — MONICA Risk Genetics Archiving and Monograph, AGES — Reykjavik Community-Based Cohort of Older Individuals, WOSCOPS — The West of Scotland Coronary Prevention Study, ARIC — Atherosclerosis Risk in Communities.

вался с развитием ИМ, ОР 1,24 (95% ДИ: 1,17-1,32), с сердечно-сосудистой смертью и развитием СН достоверно ассоциировались оба биомаркера (hs-TnI и hs-TnT), а с возникновением ИБС достоверно ассоциировался только hs-TnI ОР 1,12 (95% ДИ: 1,04-1,21) [33].

Согласно данным крупного когортного исследования the MORGAM (MONICA Risk Genetics Archiving and Monograph) Biomarker Project Scottish Cohort, Шотландия [34] с количеством участников 15340, риск развития ССЗ у лиц с повышенным уровнем hs-TnI был в 2,5 раз выше, чем у участников с уровнем этого биомаркера ниже пороговых значений.

Результаты уже упоминавшегося когортного шотландского исследования WOSCOPS продемонстрировали ассоциацию hs-TnI с развитием комбинированной конечной точки (ИМ/смерть от ИБС), ОР 2,3 (95% ДИ: 1,4-3,7) [28].

По результатам когортного исследования AGES (Reykjavik Community-Based Cohort of Older Individuals) [35], проведенного в Исландии среди людей старшего возраста (66-98 лет), hs-TnI достоверно ассоциировался с исследуемыми конечными точками. Так, риск развития смерти от всех причин составил 2,27 (1,78-2,40), риск развития ССЗ — 2,53 (2,04-3,11), а риск развития ИБС — 2,88 (2,20-3,60).

Согласно данным когортного исследования ARIC, проведенного в США среди 8121 участника в возрасте 54–74 лет, уровень hs-TnI ($>3,8$ нг/л) ассоциировался со смертью от всех причин — 1,83 (95% ДИ: 1,56–2,14), с развитием ССЗ — 3,01 (95% ДИ: 2,50–3,63), с развитием ИБС — 2,20 (95% ДИ: 1,64–2,95), госпитализацией по поводу ССЗ — 4,20 (95% ДИ: 3,28–5,37) [37].

Авторы одного из крупных метаанализов 28 когортных исследований также продемонстрировали зависимость между hs-TnI и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Так, риск развития ССЗ составил 1,43 (95% ДИ: 1,31–1,56), смерти от ССЗ — 1,67 (95% ДИ: 1,50–1,86), развития ИБС — 1,59 (95% ДИ: 1,38–1,83) и развития инсульта — 1,35 (95% ДИ: 1,23–1,48) [38].

Стратификация ССР и направления исследований в Российской Федерации (РФ)

В настоящее время в РФ также стоит проблема повышения точности стратификации риска, поскольку традиционные шкалы риска могут недооценивать риск развития ССЗ. Так, по данным исследования АТЕРОГЕН-Иваново (субисследование эпидемиологического исследования ЭССЕ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний)-Иваново) [39], в котором обследовали 1100 участников в возрасте 40–67 лет, было показано, что если хотя бы один из ультразвуковых маркеров ССР достиг квинтиля ≥ 3 , то риск развития событий, вошедших в комбинированную конечную точку, увеличивается в 8,5 раз — 95% ДИ: 1,12–64,76 ($p=0,039$). В этом исследовании впервые в России было показано, что обнаружение в сонных артериях атеросклеротической бляшки позволяет предсказывать повышенный риск развития сердечно-сосудистых событий. Использование ультразвуковых маркеров — это один из подходов, который требует дополнительных инструментальных методов, и позволяет выявить атеросклеротические бляшки только определенных локализаций, поэтому оценка биомаркеров, обладающих прогностической ценностью, представляется более универсальным подходом.

В связи с вышесказанным, в РФ совместно с Abbott Diagnostics стартует исследование по оценке значимости ряда биомаркеров в прогнозировании риска сердечно-сосудистых исходов у мужчин

и женщин трудоспособного возраста. Исследование будет включать два этапа:

— оценку уровней ряда определяемых в крови биомаркеров, включая TnI, в популяционной выборке одного из регионов РФ, сформированной и обследованной в рамках исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации);

— исследование случай-контроль с сердечно-сосудистыми конечными точками по данным проспективной части исследования ЭССЕ-РФ.

Результаты исследования позволят оценить популяционные уровни hs-TnI в целом и в отдельных подгруппах участников исследования (мужчины и женщины, различные возрастные группы и др.), а также ассоциации с другими биомаркерами, сердечно-сосудистыми ФР и заболеваниями (артериальной гипертонией, ожирением, курением, ИБС и др.). Второй этап исследования “случай-контроль” позволит оценить прогностическую значимость уровней hs-TnI у лиц с сердечно-сосудистыми исходами по сравнению с сопоставимой контрольной группой, в т.ч. в сравнении с другими сердечно-сосудистыми биомаркерами.

Заключение

В настоящее время общепринятым подходом к оценке уровня ССР являются шкалы, основанные на традиционных ФР, однако продолжают поиски способов уточнения риска для совершенствования подходов к его коррекции. Одним из таких подходов может быть дополнение шкал риска данными по биомаркерам, обладающим прогностической значимостью в отношении сердечно-сосудистых исходов. Одним из таких биомаркеров является hs-TnI, который не только является одним из самых эффективных сердечно-сосудистых биомаркеров, применяемых с целью верификации острых сердечно-сосудистых состояний, но и демонстрирует значимость в отношении прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых событий на различных когортах в проспективных исследованиях. Задачей планируемого исследования станет изучение возможности применения этого маркера с целью стратификации риска в российской популяции.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена при поддержке Abbott Diagnostics.

Литература/References

1. Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(10010):2287–323. doi:10.1016/S0140-6736(15)00128-2.
2. Wilson P, D'Agostino R, Levy D. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837–47.
3. 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.

4. Hippisley-Cox C, Coupland Y, Vinogradova. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008;336(7659):1475-82. doi:10.1136/bmj.39609.449676.25.
5. 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.
6. Hozawa A, Folsom AR, Sharrett AR, et al. Absolute and attributable risks of cardiovascular disease incidence in relation to optimal and borderline risk factors: comparison of African American with white subjects—atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med*. 2007;167(6):573-9.
7. Ajani UA, Ford ES. Has the risk for coronary heart disease changed among US adults. *JACC*. 2006;48:1177-82. doi:10.1016/j.jacc.2006.05.055.
8. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:130. doi:10.1056/NEJM199511163332001.
9. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344;8934:1383-9. doi:10.1016/S0140-6736(94)90566-5.
10. LaRosa JC, Grundy SM. Treating to New Targets (TNT) Investigators, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35. doi:10.1056/NEJMoa050461.
11. Ahmad T, Fiazat M, Felker GM, O'Connor C. Novel biomarkers in chronic heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9:347-59. doi:10.1038/nrcardio.2012.37.
12. Qu W, Si S, Sun L, et al. Construction of a microRNA associated feed forward loop network that identifies regulators of cardiac hypertrophy and acute myocardial infarction. *Int J Mol Med*. 2018;42(4):2062-70. doi:10.3892/ijmm.2018.3790.
13. Kremneva LV. The value of copeptin for the diagnosis of myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(11):93-7. (In Russ.) Кремнева Л. В. Значение копептина для диагностики инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(11):93-7. doi:10.15829/1560-4071-2017-11-93-97.
14. Krikunova OV, Viskov RV. Cardiac troponins in the practice of a physician. *M. MEDpress-inform*, 2016. 240 p. (In Russ.) Крикунова О. В., Висков Р. В. Сердечные тропонины в практике врача. *М. МЕДпресс-информ*, 2016. 240 с. ISBN 978-5-00030-0.
15. Saprygin DB. Biomarkers: new clinical opportunities and a role in understanding the mechanisms of development of cardiac pathology. *IFCC Word Lab and Euro Med. Lab*. 2011;5(15-19):69-70. (In Russ.) Сапрыгин Д. Б. Биомаркеры: новые клинические возможности и роль в понимании механизмов развития сердечной патологии. *IFCC Word Lab and Euro Med Lab*. 2011;5(15-19):69-70.
16. Parkhomenko AN, Irkin OI, Lutay YaM. The role of biological markers in emergency cardiology. *Emergency medicine*. 2011;7-8(38-39):46-54. (In Russ.) Пархоменко А. Н., Иркин О. И., Лутай Я. М. Роль биологических маркеров в неотложной кардиологии. *Медицина неотложных состояний*. 2011;7-8(38-39):46-54. doi:10.20538/1682-0363-2018-4-264-280.
17. Vazques V, Varon J. From molecular cardiology to emergency medical practice: the role of inflammatory markers. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2012;30(7):1210-11. doi:10.1016/j.ajem.2011.07.020.
18. Lee HS, Cross SJ. Patients with suspected myocardial infarction who present with ST depression. *Lancet*. 1993;342:1204-7. doi:10.1016/0140-6736(93)92186-W.
19. Velkov VV. C-reactive protein — in the laboratory diagnosis of acute inflammation and in assessing the risks of vascular pathologies. *Clinical and laboratory concilium. Scientific and practical Journal*. 2008;2(21):37-48. (In Russ.) Вельков В. В. С-реактивный белок — в лабораторной диагностике острых воспалений и в оценке рисков сосудистых патологий. *Клинико-лабораторный консилиум. Научно-практический журнал*. 2008;2(21):37-48.
20. Farmakis D, Mueller C, Apple FS. High-sensitivity cardiac troponin assays for cardiovascular risk stratification in the general population. *European Heart J*. 2020; ehaa083. doi:10.1093/eurheartj/ehaa083.
21. Anderson JL, Adams CD, Antman EM. Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51;9:974. doi:10.1016/j.jacc.2007.02.013.
22. Than M, Cullen L, Aldous S, et al. 2-Hour Accelerated Diagnostic Protocol to Assess Patients with Chest Pain Symptoms Using Contemporary Troponins as the Only Biomarker. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59;23:2091-8. doi:10.1016/j.jacc.2012.02.035.
23. Kvisvik B, Mørkrid L, Røsjø H, et al. Prognosis in ACS high-sensitivity troponin T vs I in acute coronary syndrome: prediction of significant coronary lesions and longterm prognosis. *Clin Chem*. 2017;63;2:552-62. doi:10.1373/clinchem.2016.261107.
24. McCarthy CP, McEvoy JW, Januzzi JL Jr. Biomarkers in stable coronary artery disease. *Am Heart J*. 2018;196:82-96. doi:10.1016/j.ahj.2017.10.016.
25. Farmakis D, Mantzourani M, Filippatos G. Anthracycline-induced cardiomyopathy: secrets and lies. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:907-9. doi:10.1002/ehfj.1172.
26. Michos ED, Wilson LM, Yeh HC, et al. Prognostic value of cardiac troponin in patients with chronic kidney disease without suspected acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161;7:491-501. doi:10.7326/M14-0743.
27. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA*. 2010;304:2503-12. doi:10.1001/jama.2010.1768.
28. 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;68:2719-28. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.020.
29. Sigurdardottir F, Lyngbakken M, Holmen O, et al. Relative Prognostic Value of Cardiac Troponin I and C-Reactive Protein in the General Population (from the Nord-Trøndelag Health [HUNT] Study). *Am J Cardiol*. 2018;121;8:949-55. doi:10.1016/j.amjcard.2018.01.004.
30. Blankenberg S, Salomaa V, Makarova N. BiomarCaRE Investigators. 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.
31. Makarova N. Health economic evaluation of using high sensitivity troponin I for cardiovascular risk prediction in the BiomarCaRE cohort. *Clin Chim Acta*. 2019;493:S768-9. doi:10.1016/j.cca.2019.03.672.

32. Everett BM, Zeller T, Glynn RJ, et al. High-sensitivity cardiac troponin I and B-type natriuretic peptide as predictors of vascular events in primary prevention impact of statin therapy. *Circulation*. 2015;131:1851-60. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014522.
33. Welsh P, Preiss D, Hayward C, et al. Cardiac Troponin T and Troponin I in the General Population: Comparing and Contrasting their Genetic Determinants and Associations with Outcomes. *Circulation*. 2019;139:24:2754-64. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038529.
34. Zeller T, Tunstall-Pedoe H, Saarela O, the MORGAM Investigators. High population prevalence of cardiac troponin I measured by a high-sensitivity assay and cardiovascular risk estimation: the MORGAM Biomarker Project Scottish Cohort. *Eur Heart J*. 2014;35;5:271-81. doi:10.1093/eurheartj/eh406.
35. Thorsteinsdottir I, Aspelund T, Gudmundsson E. 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.
36. Apple FS, Steffen LM, Pearce LA. Increased cardiac troponin I as measured by a high-sensitivity assay is associated with high odds of cardiovascular death: the Minnesota heart survey. *Clin Chem*. 2012;58:930-5. doi:10.1373/clinchem.2011.179176.
37. 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;139:2642-53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038772.
38. Willeit P, Welsh P, Evans JDW, et al. High-sensitivity cardiac troponin concentration and risk of first-ever cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70;5:558-68. doi:10.1016/j.jacc.2017.05.062.
39. Ershova AI, Meshkov AN, Deev AD, et al. Atherosclerotic plaque in the carotid arteries as a marker of the risk of cardiovascular events in the middle-aged population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(4):34-9. (In Russ.) Ершова А.И., Мешков А.Н., Деев А.Д. и др. Атеросклеротическая бляшка в сонных артериях как маркер риска развития сердечно-сосудистых событий в популяции среднего возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(4):34-9. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-34-39.