



Новые возможности биомаркеров в стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний. Заключение Совета экспертов

Драпкина О. М., Концевая А. В. от имени рабочей группы[#]

Раннее выявление лиц с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний является ключевым компонентом стратегии профилактики. Существующие шкалы риска имеют ряд ограничений: недостаточную точность для отдельного индивидуума или появление "остаточного риска". Существующие подходы к повышению точности прогнозирования риска включают использование биомаркеров. Многообещающим является тропонин I, доказавший свою прогностическую ценность у здоровых и бессимптомных лиц на популяционном уровне. Например, в исследовании BiomarCARE с участием 74 тыс. человек из 5 стран показана ассоциация повышенной концентрации тропонина I с частотой сердечно-сосудистых событий и общей смертностью. Сходные результаты получены на других когортах. Результаты моделирования свидетельствуют о потенциальной экономической целесообразности применения тропонина I с целью стратификации риска. Проведено первое пилотное российское исследование, которое позволило описать популяционное распределение уровней тропонина. Оно подтвердило прогностическую значимость биомаркера в отношении развития сердечно-сосудистых исходов у мужчин в российской популяции. Необходимы дальнейшие исследования на крупных когортах для уточнения результатов пилотного проекта.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, биомаркеры, тропонин I, сердечно-сосудистый риск, стратификация риска.

Отношения и деятельность. Резолюция подготовлена при поддержке компании Abbott.

#Рабочая группа: Арутюнов Г.П., Вавилова Т.В., Езов М.В., Конради А.О., Арутюнов А.Г., Балас А.Н., Бекбосынова М.С., Беркинбаев С.Ф., Давлетов К.К., Джунусбекова Г.А., Касим Л.

Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Концевая А.В.* — д.м.н., зам. директора по научной и аналитической работе, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0003-2062-1536.

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

ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, РФ — Российская Федерация, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — фактор риска, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации, сТп — сердечный тропонин, hs-Тп — высокочувствительный тропонин, Тп — тропонин.

Рукопись получена 16.09.2021

Принята к публикации 22.09.2021



Для цитирования: Драпкина О.М., Концевая А.В. от имени рабочей группы. Новые возможности биомаркеров в стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний. Заключение Совета экспертов. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4700. doi:10.15829/1560-4071-2021-4700

New opportunities for biomarkers in cardiovascular risk stratification. Resolution of Advisory board

Drapkina O. M., Kontsevaya A. V. on behalf of the working group[#]

Early detection of people with a high-risk of developing cardiovascular diseases is a key point of the prevention strategy. The existing risk scales have a number of limitations: insufficient accuracy for an individual or the appearance of a "residual risk". Existing approaches to improving the accuracy of risk prediction include the use of biomarkers. Troponin I is promising, which has proven its prognostic value in healthy and asymptomatic individuals at the population level. For example, the BiomarCARE study with the participation of 74 thousand people from 5 countries showed an association of increased troponin I concentration and the frequency of cardiovascular events and overall mortality. Similar results were obtained in other cohorts. The simulation results indicate the potential economic feasibility of using troponin I for the purpose of risk stratification.

The first pilot Russian study was conducted, which made it possible to describe the population distribution of troponin levels. It confirmed the prognostic significance of the biomarker in relation to the development of cardiovascular outcomes in men in the Russian population. Further studies on large cohorts are needed to clarify the results of the pilot project.

Keywords: cardiovascular diseases, biomarkers, troponin I, cardiovascular risk, risk stratification.

Relationships and Activities. Resolution have prepared with the support of Abbott.

#Working group: Arutyunov G. P., Vavilova T. V., Yezhov M. V., Konradi A. O., Arutyunov A. G., Balas A. N., Bekbosynova M. S., Berkinbayev S. F., Davletov K. K., Dzhunusbekova G. A., Kasim L.

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

*Corresponding author:
koncanna@yandex.ru

Received: 16.09.2021 **Accepted:** 22.09.2021

For citation: Drapkina O. M., Kontsevaya A. V. on behalf of the working group. New opportunities for biomarkers in cardiovascular risk stratification. Resolution of Advisory board. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4700. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4700

Несмотря на значительные достижения современной медицины и увеличение продолжительности жизни, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смерти во всем мире. Большое количество исследований свидетельствует о роли первичной профилактики в сокращении бремени ССЗ и увеличении продолжительности “здоровой жизни”. Первичная профилактика включает популяционную, основной задачей которой является стимулирование здорового образа жизни на уровне населения страны, региона или муниципалитета за счет комплекса мер, основанных на межсекторальном взаимодействии, и индивидуальную профилактику на уровне системы здравоохранения. Индивидуальная профилактика базируется на двух основных фундаментальных действиях: точной стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР) и оптимальных вмешательствах с доказанным эффектом, которые включают немедикаментозную коррекцию факторов риска (ФР) и медикаментозную терапию [1, 2].

Одной из основных задач индивидуальной первичной профилактики является раннее выявление лиц с высоким ССР. Инструментами прогнозирования являются шкалы риска и таблицы стратификации риска, в которые, как правило, включены традиционные ФР ССЗ, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение и гиперхолестеринемия, и которые предназначены для применения у условно здоровых людей. Примерами таких шкал являются Фрамингемская шкала [3], SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) [4], Q2-Risk [5] и др. В 2021г опубликована новая шкала SCORE2, которая включает не только фатальные сердечно-сосудистые события, но и нефатальные осложнения [6]. Шкала SCORE2 включает те же ФР, что и базовая шкала SCORE, за исключением холестерина: общий холестерин заменен на холестерин не-липопротеидов высокой плотности. Шкала SCORE2 построена на новых данных и, безусловно, будет точнее стратифицировать риск по сравнению с предыдущей версией, но вряд ли решит все проблемы, связанные со стратификацией риска. Шкалы риска прогнозируют риск для популяции в целом, но не всегда достаточно точно для отдельного индивидуума. Так, в Американском исследовании показано, что острый коронарный синдром в 74,9% развивается у лиц, имеющих низкий ССР (<10% по Фрамингемской шкале оценки риска), и в 12,7% у имеющих промежуточный риск (10-20%) [7].

Существует понятие так называемого “остаточного риска”, обусловленного иными ФР и выражающегося в развитии сердечно-сосудистых событий у лиц, достигающих целевых параметров ФР, например, липидов, в рамках клинических исследований [8]. Предполагаемыми механизмами остаточного риска могут быть воспалительный, тромботический и ме-

таболический [9]. Для каждого механизма идет поиск биомаркеров, таких как С-реактивный белок для воспаления.

Ряд специфических сердечно-сосудистых маркеров, включая сердечно-сосудистые тропонины (Тn), ассоциированы с риском развития сердечно-сосудистых событий и могут способствовать более точной стратификации риска [10, 11]. Сердечно-сосудистые Тn являются структурными белками, которые обнаруживают в основном в миофибриллах и кардиомиоцитах. В миокарде обнаруживают три вида Тn: ТnI, ТnT и ТnC. Если последний обнаруживают и в скелетных мышцах, то первые два ТnI и ТnT специфичны для кардиомиоцитов. Сегодня новые технологии позволяют проводить точное измерение низких концентраций циркулирующих Тn, которые могут напрямую отражать различные патофизиологические процессы, включая апоптоз и некроз кардиомиоцитов [12].

Вопрос использования биомаркеров, таких как Тn, для стратификации ССР активно обсуждается в последнее время [13]. ТnI отвечает основным требованиям к биомаркерам и определяется у большей части асимптомных и здоровых лиц. Требования к биомаркеру, применимому как скрининговый инструмент, которым удовлетворяет ТnI, следующие: кардиоспецифичность, прогностическая ценность, изменение в зависимости от уровня ССР, динамика уровня на фоне вмешательств, доказательная ценность, экономическая эффективность [11].

Возможность применения высокочувствительных методов определения низких концентраций сердечного Тn (сТn) в популяции и у бессимптомных лиц позволила высказать гипотезу о том, что этот биомаркер может рассматриваться в качестве компонента оценки ССР, способного уточнить его уровень и стать одним из элементов персонализированной медицины.

ТnI: связь с сердечно-сосудистыми исходами

В крупных исследованиях, проведенных в общей популяции, продемонстрирована ассоциация уровня сТnI с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Так, в крупнейшем исследовании BiomarCaRE, в котором приняли участие >74 тыс. участников из 5 стран (период наблюдения 13,8 лет), показано, что у лиц из пятого квинтиля (наиболее высокие уровни) ТnI по сравнению с лицами с первого квинтиля риск смерти от сердечно-сосудистых событий был выше на 160%, риск первого сердечно-сосудистого события — выше на 92%, а риск общей смертности — выше на 63% [14].

В исследованиях (HUNT, n=9005, наблюдение 13,9 лет) уровень ТnI ассоциировался с риском фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [15], включая сердечно-сосудистую смерть, ин-

фаркт миокарда (ИМ) и госпитализацию по поводу сердечной недостаточности.

В шотландском исследовании WOSCOP с 3 тыс. участников и применением статинов (правастатин) показано, что исходный уровень Tn был независимым предиктором развития ИМ или смерти от сердечно-сосудистых причин. Лечение пациентов с повышенным уровнем липопротеидов низкой плотности правастатином сопровождалось 13-процентным снижением уровня высокочувствительного TnI (hs-TnI) в течение года [16].

В исследовании PEGASUS-TIMI уровни TnI использовали для реклассификации риска и определения тактики лечения у пациентов очень высокого риска [17]. Среди 8635 пациентов в этом исследовании когорты, пациенты с атеросклеротическим поражением коронарных артерий низкого риска и уровнем hs-TnI, превышающим 6 нг/л, имели такую же частоту сердечно-сосудистых событий, как и пациенты, классифицированные как пациенты очень высокого риска с атеросклеротическим поражением коронарных артерий. Аналогично, у пациентов с атеросклеротическим поражением очень высокого риска и неопределяемым уровнем hs-TnI частота событий была сопоставима с таковой у пациентов, классифицированных как пациенты с атеросклеротическим поражением коронарных артерий более низкого риска. Tn позволил реклассифицировать 11,9% пациентов в более подходящую группу риска (1 из 11 пациентов с очень высоким риском и 1 из 4 с низким риском).

В метаанализе 28 когортных исследований подтверждена ассоциация между hs-TnI и риском развития сердечно-сосудистых осложнений. У лиц с наибольшим терцилем уровня TnI риск развития ССЗ составил 1,43 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,31-1,56), смерти от ССЗ 1,67 (95% ДИ 1,50-1,86), развития ишемической болезни сердца 1,59 (95% ДИ 1,38-1,83) и развития инсульта 1,35 (95% ДИ 1,23-1,48) по сравнению с наименьшей [18].

TnI. Экономические аргументы для стратификации риска

С точки зрения экономики здравоохранения, вторичный анализ BiomarCaRE [19] среди 47796 человек, проводившийся в течение 10 лет, показал, что добавление hs-TnI в ESC-Score привело бы к 48-процентному относительному снижению ССЗ, что выражалось в предупреждении 17 сердечно-сосудистых событий (ИМ/инсульт), 6 смертельных исходов и 107 сохраненных лет на 1 тыс. обследованных людей.

Проведено моделирование экономической эффективности применения TnI с целью оценки ССР в общей популяции в странах с низким ССР (Германия) и высоким ССР (Казахстан) [20]. Скрининг и эф-

фективная профилактика позволили бы снизить количество сердечно-сосудистых событий на 5,1 и 5,0 на 1 тыс. человек за 10 лет в Казахстане и Германии. В Казахстане эта стратегия приводила к экономии затрат, т.к. дополнительные затраты на проведение оценки риска с применением TnI были ниже, чем экономия затрат системы здравоохранения и экономический эффект за счет предотвращенной смертности. В Германии эта стратегия оказалась экономически целесообразной, т.к. затраты на год сохраненной качественной жизни составили \$6755, что существенно ниже порога «готовности платить» для этой страны (\$27 тыс.).

Пилотное российское исследование прогностической роли TnI

В Российской Федерации (РФ) совместно с Abbott Diagnostics проведено исследование по оценке значимости ряда биомаркеров в прогнозировании риска сердечно-сосудистых исходов у мужчин и женщин трудоспособного возраста. Исследование включало два этапа:

- оценку уровня TnI в популяционной выборке одного из регионов РФ, сформированной и обследованной в рамках исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), и анализ ассоциации уровней Tn с вероятностью развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 6 лет проспективного наблюдения в этом регионе;

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

Результаты первого этапа исследования частично опубликованы [21]. Показана асимметричность распределения сTnI на выборке населения вологодского региона. Медиана уровня сTnI в выборке составила 1,5 пг/мл (95% ДИ 0,80-2,50), высокий уровень Tn выявлен у мужчин в возрасте 45-54 лет. У мужчин молодого возраста уровни Tn выше, чем у женщин этой же возрастной группы. Однако с возрастом сTnI у женщин растет быстрее — на 5,9% в год, тогда как у мужчин — только на 2,6%. Различия в уровне сTnI у мужчин и женщин нивелируются к 72 годам. По данным многофакторной модели с уровнем Tn достоверно ассоциированы возраст, ожирение, артериальная гипертензия, повышенные уровни холестерина липопротеидов низкой плотности и мозгового натрийуретического пептида. При сопоставлении уровней TnI, рекомендованных для стратификации риска, с уровнями риска по шкале SCORE выявлено следующее. У 25% мужчин и 37% женщин с повышенным уровнем сTnI риск по шкале SCORE оказался низким или умеренным, что позволило сделать вывод о недостаточной точности шкалы SCORE в от-

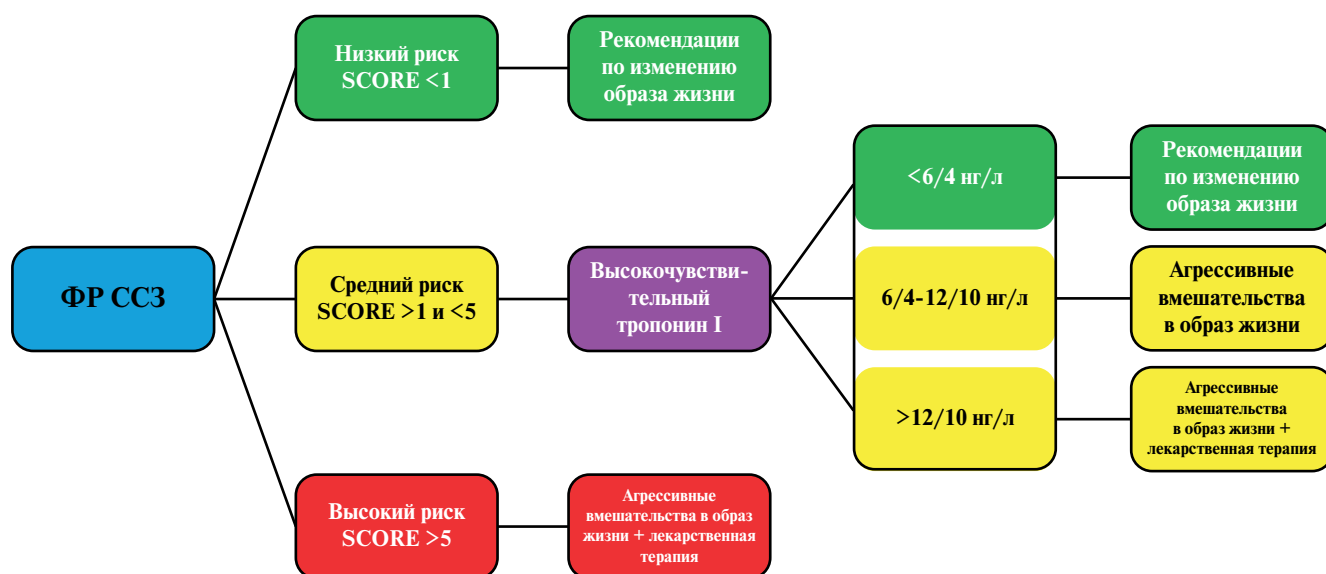


Рис. 1. Предполагаемая стратегия стратификации ССР для населения в целом, основанная на установленных ФР и инструментах с добавлением hs-TnI (адаптировано из [11]).

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска.

ношении этой категории лиц и возможности реклассификации риска на основании уровней Tn.

Часть результатов первого этапа будет опубликована в статье, которая в настоящее время находится в печати [22]. У мужчин выявлена тенденция к реклассификации промежуточного риска, когда количество жестких сердечно-сосудистых конечных точек (смерть от ССЗ и нефатальный ИМ) было выше у лиц с повышенным уровнем TnI. При оценке реклассификации риска с использованием модели Кокса с NRI_{survival} для анализа выживаемости показано, что cTnI в модели значимо улучшает классификацию риска жестких конечных точек у мужчин. При сравнении вероятности наступления комбинированной конечной точки (смерть от ССЗ, ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения, коронарная реваскуляризация) получено достоверное различие между тремя квинтилями с низкими значениями и двумя квинтилями с высокими уровнями TnI.

Таким образом, результаты первого пилотного исследования свидетельствуют о том, что точность определения риска по SCORE в российской популяции была недостаточна, и часть выборки должна быть реклассифицирована. Это относится к мужчинам, у которых показан достоверный рост вероятности развития как жесткой, так и комбинированной конечной точки в группах умеренного, высокого и очень высокого риска по шкале SCORE по мере роста уровня cTnI. Кроме того, вероятность развития сердечно-сосудистого события наступала при более низких уровнях Tn по сравнению с отрезными точками европейских исследований. Для нашего населения верхний квинтиль соответствует уровню cTnI

3,5/2,1 пг/мл, при котором выявлена связь с сердечно-сосудистыми конечными точками. У женщин такой ассоциации выявлено не было, что могло быть обусловлено относительно малым сроком наблюдения и, соответственно, малой частотой развития конечных точек у женщин трудоспособного возраста. Ограничения исследования (малый срок наблюдения и малое количество конечных точек среди лиц трудоспособного возраста) все же позволили получить достоверные результаты об ассоциации уровня Tn с вероятностью развития сердечно-сосудистых осложнений, которые, тем не менее, являются предварительными и требуют уточнения на большем объеме участников популяционных исследований.

Второй этап исследования “случай-контроль” включает оценку прогностической значимости 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. Статья с результатами этого этапа подана в международный журнал и находится на этапе рецензирования. В исследование включено 111 случаев (48 сердечно-сосудистых смертей и 63 ИМ, которые зафиксированы в течение 6,5 лет наблюдения в 8 регионах исследования ЭССЭ-РФ1) и 111 контролей (лиц, сопоставимых по полу, возрасту, региону проживания и ряду ФР, у которых не было сердечно-сосудистого события). В анализ включили TnI, кортизол, липопротеид а, адипонектин, лептин, эндотелин-1, интерлейкин-6, галектин, PCSK9, Ang ptl3, суммарные метаболиты оксида азота (NOx).

Повышенные уровни TnI, С-реактивного белка и метаболитов оксида азота были достоверно

($P < 0,001$) и независимо ассоциированы с высоким риском смерти от сердечно-сосудистых причин.

Перспективы стратификации риска

На основании крупнейшего исследования BiomarCaRE была разработана стратегия стратификации риска с применением TnI (рис. 1). TnI важен для реклассификации среднего уровня риска по шкале SCORE (1-4%). При определении уровня Tn выделяют 3 категории с гендерными особенностями: при уровнях Tn < 6 (у мужчин) и 4 (у женщин) нг/л риск реклассифицируется как низкий и этим лицам рекомендовано изменение образа жизни; средние уровни тропонина 6/4-12/10 нг/л требуют агрессивного подхода к изменению образа жизни; высокие уровни ($> 12/10$ нг/л) позволяют реклассифицировать риск как высокий и являются основанием для назначения медикаментозной терапии.

Результаты первого отечественного пилотного исследования TnI на популяционном уровне свидетельствуют о том, что пороговые уровни риска для Tn в российской популяции могут быть ниже, чем в европейской популяции. Кроме того, в отношении мужчин получены значимые ассоциации, тогда как для женщин в связи с малым количеством сердечно-сосудистых исходов ассоциация не продемонстрирована.

В Республике Казахстан планируется создание сердечно-сосудистого регистра с 10-летним наблюдением людей среднего возраста, без известных ранее сердечно-сосудистых болезней. Основными задачами данного регистра являются: оценка модели стратификации риска с применением hs-TnI и внедрение hs-TnI во все проверки здоровья (скрининг) в республике. В регистре планируется использование следу-

ющей модели стратификации риска с применением hs-TnI:

Низкий риск — женщины < 4 пг/мл, мужчины < 6 пг/мл;

Средний риск — женщины 4-10 пг/мл, мужчины 6-12 пг/мл;

Высокий риск — женщины > 10 пг/мл, мужчины > 12 пг/мл.

Заключение

Одной из основ первичной профилактики ССЗ является точная стратификация риска. Шкалы риска постоянно совершенствуются, но тем не менее возможности точной стратификации риска на индивидуальном уровне у всех существующих шкал ограничены. Одним из способов повышения точности стратификации риска является дополнение шкал биомаркерами, обладающими способностью прогнозировать ССР. Одним из таких биомаркеров является TnI. Накоплен значительный массив данных о том, что этот биомаркер ассоциирован с риском развития сердечно-сосудистых событий и отвечает другим требованиям к прогностическим биомаркерам. Проведено первое пилотное российское исследование, которое позволило описать популяционное распределение уровней Tn и подтвердить прогностическую значимость этого биомаркера в отношении развития сердечно-сосудистых исходов у мужчин. Необходимы дальнейшие исследования на крупных когортах, направленные на уточнение полученных результатов пилотного проекта.

Отношения и деятельность. Резолюция подготовлена при поддержке компании Abbott.

Литература/References

- Piepoli MF, Abreu A, Albus C, et al. Update on cardiovascular prevention in clinical practice: a position paper of the Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27:181-205. doi:10.1177/2047487319893035.
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;140:e596-646. doi:10.1161/CIR.0000000000000678.
- Wilson P, D'Agostino R, Levy D. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97(18):1837-47. doi:10.1161/01.cir.97.18.1837.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J.* 2003;24:987-1003. doi:10.1016/s0195-668x(03)00114-3.
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y et al. 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.
- SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2439-54. doi:10.1093/eurheartj/ehab309.
- 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.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350:1495-504. doi:10.1056/NEJMoa040583.
- Dhindsa DS, Sandesara PB, Shapiro MD, et al. The Evolving Understanding and Approach to Residual Cardiovascular Risk Management. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:88. doi:10.3389/fcvm.2020.00088.
- Passino C, Aimo A, Masotti S, et al. Cardiac troponins as biomarkers for cardiac disease. *Biomark Med.* 2019;13(5):325-30. doi:10.2217/bmm-2019-0039.
- Farmakis D, Mueller C, Apple FS. High-sensitivity cardiac troponin assays for cardiovascular risk stratification in the general population. *European Heart Journal.* 2020;1;41(41):4050-6. doi:10.1093/eurheartj/ehaa083.
- Collinson PO, Saenger AK, Apple FS; on behalf of the IFCC-CB. High sensitivity, contemporary, and point-of-care cardiac troponin assays: educational aids from the IFCC Committee in Cardiac Biomarkers (IFCC C-CB). *Clin Chem Lab Med.* 2019;57:623-32. doi:10.1515/ccbm-2018-1211.
- Kontsevaya AV, Myrzamatzova AO, Drapkina OM. Biomarkers in predicting cardiovascular risk: new prospects of troponin I. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(3):2584. (In Russ.) 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.
- 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.
- 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). *American Journal of Cardiology*, 2018;121:8:949-55. doi:10.1016/j.amjcard.2018.01.004.

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;68:2719-28. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.020.
17. Marston NA, Bonaca MP, Jarolim P, et al. Clinical Application of High-Sensitivity Troponin Testing in the Atherosclerotic Cardiovascular Disease Framework of the Current Cholesterol Guidelines. *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1255-62. doi:10.1001/jamacardio.2020.2981.
18. 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.
19. 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-S769. doi:10.1016/j.cca.2019.03.672.
20. Julicher P, Varounis C. Estimating the cost-effectiveness of screening a general population for cardiovascular risk with high-sensitivity troponin-I. *European Heart Journal — Quality of Care and Clinical Outcomes.* 2021;qcab005. doi:10.1093/ehjqcco/qcab005.
21. Shalnova SA, Drapkina OM, Kontsevaya AV, et al. A pilot project to study troponin I in a representative sample of the region from the ESSE-RF study: distribution among population and associations with risk factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(4):2940. (In Russ.) Шальнова С.А., Драпкина О.М., Концевая А.В. и др. Пилотный проект по изучению тропонина I в представительной выборке одного из регионов-участников исследования ЭССЕ-РФ: распределение в популяции и ассоциации с факторами риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(4):2940. doi:10.15829/1728-8800-2021-2940.
22. 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.