

НОВЫЕ МАРКЕРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА: ОТ ИССЛЕДОВАНИЙ К КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ

Д.А. Аничков, Н.А. Шостак

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Контакты: Дмитрий Александрович Аничков d.anichkov@gmail.com

Новые маркеры риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – предмет интенсивного обсуждения в научной литературе. Биомаркеры (новые липидные параметры, маркеры воспаления) и признаки субклинического атеросклероза – кандидаты на включение в модели оценки суммарного риска ССЗ. В статье рассматриваются основные исследования, посвященные новым маркерам риска ССЗ, а также их место в современных клинических рекомендациях.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, профилактика, шкалы оценки риска, биомаркеры, клинические рекомендации

NEW MARKERS FOR CARDIOVASCULAR RISK: FROM STUDIES TO CLINICAL GUIDELINES

D.A. Anichkov, N.A. Shostak

Acad. A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

New markers for cardiovascular disease (CVD) risk are the subject of an intensive discussion in the scientific literature. The biomarkers (new lipid parameters, inflammatory markers) and signs of subclinical atherosclerosis are candidates to be included in models to assess the cumulative risk of CVD. The paper considers the basic studies dealing with new markers of CVD risk and their place in current clinical recommendations.

Key words: cardiovascular diseases, prevention, risk rating scales, biomarkers, clinical guidelines

Введение

Оценка сердечно-сосудистого риска в различных категориях пациентов – предмет нескольких статей, представленных вниманию читателя в данном номере журнала «Клиницист». Так, А.Р. Киселев и соавт. рассматривают факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин в постменопаузе [1]. Помимо так называемых традиционных, внимание уделено новым факторам риска – гипергомоцистемии, маркерам воспаления, повышению активности симпатической нервной системы. В обзоре А.В. Маркина и соавт. обсуждается взаимосвязь факторов риска ССЗ (включая маркеры воспаления, дисфункцию эндотелия и симпатическую активацию) с синдромом обструктивного апноэ сна [2]. Роль традиционных факторов риска – курения и артериальной гипертензии, а также семейного анамнеза ранних ССЗ в развитии каротидного атеросклероза у лиц молодого возраста продемонстрирована в исследовании Н.В. Пизовой и Д.С. Дружинина [3].

На примере представленных статей можно видеть, что оценка только традиционных факторов не всегда отражает риск ССЗ. Новые факторы риска (биомарке-

ры) и методы визуализации, позволяющие выявить субклиническое поражение органов-мишеней, – предмет активного обсуждения в научной литературе последних лет [4–6].

Новые маркеры риска ССЗ: данные исследований

Эффективность фармакотерапии и немедикаментозных мероприятий по снижению риска возникновения и прогрессирования ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом, оценивается в клинической практике с помощью целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и общего холестерина. Однако у многих пациентов риск остается повышенным даже при достижении целевого уровня холестерина ЛПНП. В связи с этим изучаются новые липидные маркеры, позволяющие точнее оценить риск ССЗ. Одним из таких параметров является аполипопротеид В (АpoВ). В нескольких исследованиях продемонстрировано большее предсказательное значение АpoВ в отношении коронарного риска, чем холестерина ЛПНП [7, 8]. Однако есть и противоречащие результаты [9]. Еще один липидный параметр, ассоциированный с высоким риском ССЗ независимо

от уровня холестерина ЛПНП, — липопротеид (а) (Lp(a)) [10]. Однако проспективные исследования с «твердыми» конечными точками в отношении ApoB и Lp(a) в настоящее время отсутствуют.

Роль воспаления в патогенезе атеросклероза доказана [11], и значение маркеров воспаления в оценке риска ССЗ интенсивно изучается в течение последних 10–15 лет. Наибольшее количество исследований посвящено высокочувствительному С-реактивному белку (вЧСРБ); среди всех новых маркеров ССЗ именно вЧСРБ соответствует почти всем требованиям, предъявляемым Американской кардиологической ассоциацией к новым биомаркерам ССЗ [12]. Определение вЧСРБ наряду с семейным анамнезом ранних ССЗ внедрено в недавно разработанную шкалу Рейнольдса — модель оценки суммарного сердечно-сосудистого риска [13]. Шкала Рейнольдса позволяет изменить степень риска у 40–50 % женщин с умеренным риском по Фремингемской шкале на низкую или высокую [13]. В то же время вЧСРБ — неспецифический маркер воспаления; его уровень зависит от традиционных факторов риска; отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования, в которых бы изучалось влияние противовоспалительной терапии на риск ССЗ [14]. Проводимые в настоящее время исследования с метотрексатом (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) и канакинумабом (моноклональными антителами к интерлейкину-1 β , Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study) направлены на предотвращение первичных сердечно-сосудистых событий у больных постинфарктным кардиосклерозом и диабетом или метаболическим синдромом и повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) соответственно [15, 16]. По мнению экспертов, определение вЧСРБ рекомендовано мужчинам 50 лет и старше и женщинам 60 лет и старше, имеющим уровень холестерина ЛПНП < 130 мг/дл (< 3,36 ммоль/л), для решения вопроса о назначении статинов [14].

Накопление в коронарном и цереброваскулярном русле Lp-ассоциированной фосфолипазы A2 (Lp-PLA2) соотносится с ускоренным атерогенезом [17]. Lp-PLA2 обсуждается как новый и перспективный воспалительный маркер ССЗ [18]. В исследовании Atherosclerosis Risk in Communities продемонстрирована независимая ассоциация Lp-PLA2 с частотой новых случаев ИБС [19] и ишемического инсульта [20]. Однако для того, чтобы рекомендовать определение Lp-PLA2 в клинической практике для дополнительной оценки риска ССЗ, необходимы дальнейшие исследования.

В качестве маркеров субклинического атеросклероза наибольшее внимание привлекают толщина комплекса интима—медиа (ТКИМ) каротидных артерий (по данным ультразвукового исследования высокого разрешения) и индекс коронарного кальция (по дан-

ном мультиспиральной компьютерной томографии) [5]. Увеличение ТКИМ — независимый предиктор инфаркта миокарда, инсульта и смерти от ССЗ [21, 22]. В то же время, по данным недавно проведенного исследования, прогностическое значение Фремингемской шкалы или шкалы SCORE существенно не отличается от комбинированной модели оценки риска (при добавлении к шкалам значения ТКИМ) [23]. Увеличение ТКИМ как раннего признака атеросклероза может помочь при назначении профилактической фармакотерапии, но четкая связь между регрессией или нарастанием ТКИМ и сердечно-сосудистыми событиями не показана [24].

Индекс коронарного кальция позволяет выявить пациентов с субклиническим коронарным атеросклерозом, которым показана профилактическая фармакотерапия [25]. С другой стороны, недостаточно данных о возможном замедлении прогрессирования коронарного кальциноза под влиянием терапии [25]. Тем не менее оценка индекса коронарного кальция приводит к более интенсивным мероприятиям по контролю факторов риска ССЗ [26].

Позволяют ли накопленные к настоящему времени данные о прогностическом значении новых факторов риска ССЗ рекомендовать их оценку в повседневной клинической практике? К сожалению, ответ на этот вопрос скорее отрицательный, несмотря на убедительные данные в отношении некоторых новых маркеров (например, вЧСРБ). Необходимы дальнейшие исследования. Текущая ситуация с новыми маркерами риска ССЗ отражена в клинических рекомендациях по профилактике ССЗ профессиональных медицинских сообществ.

Новые маркеры риска ССЗ в клинических рекомендациях

Основные компоненты широко применяющихся в клинической практике шкал оценки риска заболеваемости или смертности от ССЗ — традиционные факторы риска (мужской пол, возраст, курение, артериальная гипертензия, общий холестерин и холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)). В рекомендациях Европейского общества кардиологов по профилактике ССЗ в клинической практике (2012) предлагается использовать шкалу SCORE для оценки риска фатального ССЗ в течение 10 лет [27]. При наличии дополнительных факторов риска, таких как центральное ожирение, неблагоприятные социальные условия, принадлежность к определенным этническим группам, повышение триглицеридов, снижение холестерина ЛПВП, ApoB, Lp(a), вЧСРБ, наличие признаков субклинического атеросклероза (например, бляшки в сонной артерии и увеличение ТКИМ), уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м², указания на ранние ССЗ в семейном анамнезе, риск выше, чем рассчитанный [27]. К сожалению, насколько именно увеличива-

Пограничные значения скрининговых тестов, применяемых при неопределенном результате традиционной оценки риска ССЗ для решения вопроса о назначении фармакотерапии. Модифицировано из работы D.S. Jr. Goff et al. [31]

Параметр	Пересмотр результатов оценки риска в сторону увеличения	Нет оснований для пересмотра результатов оценки риска
Семейный анамнез ранних ССЗ	Мужчины < 55 лет, женщины < 65 лет (первая степень родства)	Появление только в пожилом возрасте
ВчСРБ	≥ 2 мг/л	< 2 мг/л
Индекс коронарного кальция	≥ 300 по Агатстону или ≥ 75-го перцентиля по возрасту, полу и этнической принадлежности	< 300 по Агатстону или < 75-го перцентиля по возрасту, полу и этнической принадлежности
Лодыжечно-плечевой индекс	< 0,9	≥ 0,9

ется риск, в рекомендациях не указано, окончательное решение об уровне риска и необходимости профилактических мероприятий принимает врач.

Сходный подход используется в Национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике, разработанных экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (в настоящее время – Российское кардиологическое общество) в 2011 г. [28]. Но есть различия в перечне дополнительных факторов риска, которые повышают расчетный показатель: отсутствие биомаркеров (АpoB, Lp(a), вчСРБ) и снижение СКФ до менее 60 мл/мин/1,73 м². В настоящее время обсуждается создание национальной модели риска ССЗ с включением наиболее перспективных новых маркеров [29].

В рекомендациях Американской коллегии кардиологов/Американской кардиологической ассоциации (ACCF/АНА; 2010) по оценке сердечно-сосудистого риска у бессимптомных лиц [30] применение шкал оценки риска ССЗ и семейный анамнез ранних ССЗ относятся к классу I («следует выполнить»); определение вчСРБ, микроальбуминурии, ТКИМ, индекса коронарного кальция, лодыжечно-плечевого индекса – к классу IIa («целесообразно»). Наиболее простым и эффективным признано применение следующих шкал оценки риска: Фремингемской, Рейнольдса, SCORE, PROCAM. Новые факторы риска – биомаркеры и инструментальные показатели – требуют больше времени и расходов, поэтому применяются дополнительно [30].

Необходимость дополнительной оценки новых факторов риска ССЗ – один из ключевых вопросов рекомендаций ACC/АНА по оценке сердечно-сосудистого риска, опубликованных в 2014 г. [31]. В качестве кандидатов на добавление к традиционным моделям оценки риска рассмотрены вчСРБ, АpoB, СКФ, микроальбуминурия, семейный анамнез ранних ССЗ, кардиореспираторная выносливость (по результатам нагрузочных тестов), лодыжечно-плечевой индекс, ТКИМ сонных артерий и индекс коронарного кальция [31]. Эксперты оценивали роль новых факторов риска

с помощью систематизированных обзоров и метаанализов, так как ни один из факторов не изучался в длительных рандомизированных контролируемых исследованиях с «твердыми» конечными точками.

Результаты экспертной оценки представлены в таблице. Только 4 новых маркера риска могут помочь решить вопрос о необходимости назначения профилактической терапии после определения риска ССЗ с помощью традиционной модели. Необходимо отметить, что определение вышеуказанных маркеров риска относится к классу IIb («может обсуждаться»). Отдельная рекомендация посвящена оценке ТКИМ сонных артерий как наиболее широко применяемому методу оценки субклинического атеросклероза. Данный маркер не рекомендуется в рутинной клинической практике для оценки риска ССЗ (класс III – «эффективность отсутствует»). Все остальные новые маркеры риска также отнесены к классу III, так как их вклад в оценку риска ССЗ в настоящее время не определен [31].

Заключение

Таким образом, шкала оценки риска ССЗ (в России лучше использовать шкалу SCORE) остается основным инструментом практического врача, позволяющим при наличии высокого и очень высокого риска (SCORE > 5 % и 10 % соответственно) принять решение о необходимости назначения профилактической фармакотерапии. Трудности возникают при определении тактики ведения лиц с умеренным риском (SCORE между ≥ 1 % и < 5 %). Оценка новых маркеров риска ССЗ в соответствии с клиническими рекомендациями наиболее обоснована именно в этой категории пациентов.

Семейный анамнез ранних ССЗ – важное дополнение к оценке суммарного риска, не требующее затрат. Определение вчСРБ большинством лабораторий лечебно-профилактических учреждений позволяет рекомендовать его применение в качестве дополнительного маркера риска ССЗ. Лодыжечно-плечевой индекс используется преимущественно в хирургиче-

ской практике для диагностики атеросклероза артерий нижних конечностей, его определение не всегда возможно в условиях первичного звена. Индекс коронарного кальция определяется с помощью мультиспиральной компьютерной томографии с соответствующим

программным обеспечением, возможность его применения зависит от доступности таких аппаратов. Клиническое значение остальных новых маркеров риска ССЗ — биохимических и инструментальных — требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киселев А.Р., Нейфельд И.В., Балашов С.В. Факторы сердечно-сосудистого риска у женщин в постменопаузе. *Клиницист* 2014;(1):9–14.
2. Маркин А.В., Мартыненко Т.И., Костюченко Г.И. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с синдромом обструктивного апноэ сна. *Клиницист* 2014;(1):15–21.
3. Пизова Н.В., Дружинин Д.С. Атеросклеротическое поражение сонных артерий у пациентов молодого возраста. *Клиницист* 2014;(1):28–33.
4. Ge Y., Wang T.J. Identifying novel biomarkers for cardiovascular disease risk prediction. *J Intern Med* 2012;272(5):430–9.
5. Zannad F., De Backer G., Graham I. et al.; ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy. Risk stratification in cardiovascular disease primary prevention — scoring systems, novel markers, and imaging techniques. *Fundam Clin Pharmacol* 2012;26(2):163–74.
6. Mureddu G.F., Brandimarte F., Faggiano P. et al. Between risk charts and imaging: how should we stratify cardiovascular risk in clinical practice? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14(5):401–16.
7. McQueen M.J., Hawken S., Wang X. et al. INTERHEART study investigators. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet* 2008;372(9634):224–33.
8. Wälldius G., Jungner I., Holme I. et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001;358(9298):2026–33.
9. van der Steeg W.A., Boekholdt S.M., Stein E.A. et al. Role of the apolipoprotein B-apolipoprotein A-I ratio in cardiovascular risk assessment: a case-control analysis in EPIC-Norfolk. *Ann Intern Med* 2007;146(9):640–8.
10. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Ray K. et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31(23):2844–53.
11. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115–26.
12. Hlatky M.A., Greenland P., Arnett D.K. et al.; American Heart Association Expert Panel on Subclinical Atherosclerotic Diseases and Emerging Risk Factors and the Stroke Council. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009;119(17):2408–16.
13. Ridker P.M., Buring J.E., Rifai N., Cook N.R. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;297(6):611–9.
14. Krintus M., Kozinski M., Kubica J., Sypniewska G. Critical appraisal of inflammatory markers in cardiovascular risk stratification. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2014: 1–17. [Epub ahead of print].
15. Everett B.M., Pradhan A.D., Solomon D.H. et al. Rationale and design of the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial: a test of the inflammatory hypothesis of atherothrombosis. *Am Heart J* 2013;166(2):199–207. e15.
16. Ridker P.M., Thuren T., Zalewski A., Libby P. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS) *Am Heart J* 2011;162(4):597–605.
17. Toth P.P., McCullough P.A., Wegner M.S., Colley K.J. Lipoprotein-associated phospholipase A2: role in atherosclerosis and utility as a cardiovascular biomarker. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8(3):425–38.
18. Cai A., Zheng D., Qiu R. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA(2)): a novel and promising biomarker for cardiovascular risks assessment. *Dis Markers* 2013;34(5):323–31.
19. Ballantyne C.M., Hoogeveen R.C., Bang H. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2004;109(7):837–42.
20. Nambi V., Hoogeveen R.C., Chambless L. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and high-sensitivity C-reactive protein improve the stratification of ischemic stroke risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 2009;40(2):376–81.
21. Lorenz M.W., Markus H.S., Bots M.L. et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115(4):459–67.
22. Гайсенко О.В., Марцевич С.Ю. Толщина интима-медиа — предиктор выявления ишемической болезни сердца и независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых событий. *Клиницист* 2011;(4):5–9.
23. Lorenz M.W., Schaefer C., Steinmetz H., Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS) *Eur Heart J* 2010;31(16):2041–8.
24. Costanzo P., Perrone-Filardi P., Vassallo E. et al. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(24):2006–20.
25. McEvoy J.W., Blaha M.J., Defilippis A.P. et al. Coronary artery calcium progression: an important clinical measurement? A review of published reports. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(20):1613–22.
26. Rozanski A., Gransar H., Shaw L.J. et al. Impact of coronary artery calcium scanning on coronary risk factors and downstream testing The EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(15):1622–32.
27. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33(13):1635–701.
28. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. *Кардиоваскулартер и профил* 2011;10(6 Прил 2):3–64.
29. Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Калинина А.М. Моделирование риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

и их осложнений на индивидуальном и групповом уровнях. Тер архив 2013;85(9):4–10.

30. Greenland P., Alpert J.S., Beller G.A. et al.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association.

2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2010;56(25):e50–103.

31. Goff D.C. Jr., Lloyd-Jones D.M., Bennett G. et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63(25 Pt B):2935–59.