

Клиническое и прогностическое значение биологических маркеров в стратификации пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями (обзор литературы)

А.Е. Березин

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме. В обзоре рассматривается современное состояние вопроса относительно концепции биологических маркеров кардиоваскулярных заболеваний. Обсуждаются перспективы широкого внедрения новых систем стратификации пациентов в группы риска на основе биологических критериев.

Ключевые слова: биологические маркеры, кардиоваскулярные заболевания, клинические исходы, прогноз, диагностическое значение.

Термин «биомаркер», появившийся впервые в 1989 г., первоначально рассматривался как потенциальный количественно детектируемый биологический параметр, являющийся индикатором напряженности физиологических и патологических процессов, в свою очередь характеризующих риск возникновения соматических и психических заболеваний, интенсивность влияния факторов внешней среды, уровень энергетического метаболизма организма человека/животного, состояние синдрома отмены/абстиненции, беременности, а также используемый как диагностический инструмент для верификации диагноза заболевания. В качестве биомаркеров могут служить концентрации специфических энзимов, гормонов, пептидов, специфические распределения фенотипа в популяции, различные биологические интермедиаты, молекулы и т.п.

В 2001 г. эксперты рабочей группы NIH (National Institute of Health) предложили унифицированное определение биомаркера как показателя, который, будучи непосредственно точно измерен, может служить в качестве индикатора физиологических и патологических биологических процессов, а также использоваться как критерий «ответа» на фармакологическое или терапевтическое вмешательство (Biomarkers Definitions Working Group, 2001). В настоящее время под биологическим маркером понимают потенциально детектируемый параметр, измерение которого отличается высокой точностью, надежностью и воспроизводимостью, что позволяет отражать состояние здоровья, напряженность физиологических процессов, величину риска или факт развития заболевания, стадию последнего (клиническая/доклиническая) и его прогрессирование/реверсию (Colburn W.A., 2000; DeGruttola V.G. et al., 2001; Manolio T., 2003; Dowd J.B., Zajacova A., 2010).

Понятие о биологических маркерах кардиоваскулярных заболеваний

В соответствии с рекомендациями и номенклатурой Biomarkers Definitions Working Group (2001) биомаркеры классифицируются на antecedentes (идентифицирующие риск возникновения заболевания), скрининговые (использующиеся для верификации субклинических стадий заболеваний на скрининге), диагностические (позволяющие установить наличие определенного заболевания), так называемые биомаркеры состояния (standing biomarkers), характеризующие тяжесть заболевания, и прогностические биомаркеры (отражающие эволюцию развития заболевания, в том числе позволяющие прогнозировать ожидаемый ответ на лечение, терапевтическое вмешательство и проводить мониторинг эффективности лечения) (табл. 1). Необходимо отметить, что многие из биологических маркеров, используемых в рутинной клинической/лабораторной

практике в настоящее время, лишены исключительной принадлежности к каждой из указанных категорий, в связи с чем описанный классификационный подход носит несколько упрощенный характер (Colburn W.A., 2000).

Кроме того, биологические маркеры обычно разделяют на три основные категории/типа в зависимости от их ассоциации с клиническими исходами заболеваний (табл. 2).

Биологические маркеры часто используются в качестве суррогатных точек оценки риска, тяжести и прогноза заболевания (Prentice R.L., 1989; Vasap R.S., 2006). При этом не все из них формально являются потенциально мониторируемыми (Vasap R.S., 2006). Так, микроальбуминурия рассматривается как маркер дисфункции эндотелия артерий, но мониторинг суточной величины потери альбумина с мочой не приводит к повышению чувствительности этого теста. С другой стороны, хорошо известный суррогатный маркер наличия и тяжести сахарного диабета — гликемия натощак, а также гликозилиро-

Таблица 1 Классификация биомаркеров в соответствии с рекомендациями и номенклатурой Biomarkers Definitions Working Group (2001)

Название	Цель применения	Пример биомаркера
Антецедентные	Идентификация риска возникновения заболевания	Плазменная концентрация липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) или глюкозы натощак у лиц в общей популяции
Скрининговые	Верификация субклинических стадий заболеваний	Микроальбуминурия у лиц в общей популяции, а также у больных с артериальной гипертензией
Диагностические	Идентификация наличия определенного заболевания	Плазменная концентрация тропонина Т при инфаркте миокарда или HbA _{1c} при сахарном диабете
Биомаркеры состояния	Характеристика тяжести заболевания	Плазменная концентрация N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-MHNP) при сердечной недостаточности
Прогностические	Оценка прогноза развития заболевания, ответа на лечение/терапевтическое вмешательство или мониторинг его эффективности	Плазменная концентрация тропонина Т при остром коронарном синдроме/инфаркте миокарда

Таблица 2

Основные типы биологических маркеров в соответствии с номенклатурой Biomarkers Definitions Working Group (2001)

Тип биомаркера	Характеристика	Пример биомаркера
Тип 0	Маркер естественной эволюции заболевания, проявляющий прямую устойчивую взаимосвязь с установленными клиническими характеристиками	Микроальбуминурия, уровень глюкозы натощак, HbA _{1c} , маркеры дисфункции эндотелия, С-реактивный протеин (СРП)
Тип I	Маркер, отражающий эффект терапевтической интервенции в соответствии с механизмом действия лекарственных средств	Активность металлопротеиназ, маркеры оксидантного стресса и провоспалительной активации
Тип II	Биомаркер суррогатных конечных точек (surrogate endpoint biomarker) обычно характеризует ожидаемый клинический успех/вред стратегии лечения или отражает позитивный/негативный предсказующий потенциал диагностических процедур на основе экстраполяции доказательств, полученных в ходе эпидемиологических, популяционных, клинических исследований, на ограниченную популяцию пациентов	Тропонины T и I, D-димер, NT-pro-BNP

ванный гемоглобин (HbA_{1c}) являются широко распространенными мониторируемыми тестами (WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus, 1980). Кроме того, оценка биологического маркера не должна существенно влиять на стоимость обследования пациента, при этом не требуя двусмысленности в интерпретации результатов. Так, выявленная взаимосвязь между степенью утолщения интимо-медиадного сегмента общей сонной артерии и содержанием фосфора в плазме крови у курящих лиц в принципе интересна и, возможно, окажет влияние на усилия, направленные на модификацию образа жизни этих пациентов (Ruan L. et al., 2010). Но, вместе с тем, как маркер атеросклеротического поражения артерий, несмотря на доказанную корреляционную взаимосвязь с толщиной интимо-медиадного сегмента общей сонной артерии (ТИМС), вряд ли может быть рекомендован как с точки зрения экономической, так и с клинической, поскольку при достаточно высоких затратах не повышает предсказующую ценность уже рекомендованного для этих целей теста (Manolio T., 2003).

Поскольку в настоящее время сердечно-сосудистые события оказывают серьезное влияние на клинические исходы и прогноз в различных популяциях пациентов, идентификация индивидуального риска рассматривается как один из основных компонентов в проведении стратегии профилактики и лечения возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Биологические маркеры позволяют экономизировать расходы системы здравоохранения, затрачиваемые на оптимизацию процессов скринирования больных, выбора оптимальной стратегии лечения и оценки ее адекватности (De Gruttola V.G. et al., 2003).

С другой стороны, для того чтобы удовлетворять эти ожидания, биологические маркеры в идеале должны отличаться не только точностью, надежностью и воспроизводимостью при последовательных количественных измерениях, демонстрировать высокую чувствительность и специфичность, но и, желательнее, не зависеть от возрастных, расовых и гендерных различий, а также способствовать возникновению однозначности мнений при интер-

претации полученных данных (Wang J. et al., 2010). Далеко не все рекомендуемые к применению в рутинной клинической практике биологические маркеры сердечно-сосудистых заболеваний удовлетворяют эти характеристики. Все это создает необходимость в поиске новых перспективных суррогатных маркеров. Количество последних к настоящему времени уже перевалило за несколько сотен, а интерпретация их клинического значения зачастую далека от идеальной (Manolio T., 2003; LaBaer J., 2005).

В табл. 3 представлены основные требования, предъявляемые к потенциальным биологическим маркерам сердечно-сосудистых заболеваний. Поскольку последние наиболее широко используются в диагностических и прогностических моделях, то многие эксперты склонны обсуждать прежде всего такие характеристики биомаркеров, как специфичность, чувствительность, прогностическая ценность, отношение правдоподобия позитивного/негативного результата исследования и т.п. (Freedman L.S. et al., 1992; Manolio T., 2003). При этом необходимо помнить о том, что высокие показатели чувствительности, специфичности и прогностической ценности не являются заведомо и однозначно облигатными требованиями к любому биологическому маркеру (Freed-

man L.S. et al., 1992). Так, чувствительный тест часто дает положительный результат при наличии заболевания, однако информативность его наиболее высока тогда, когда он дает отрицательный результат. Специфичный тест редко бывает позитивным при отсутствии заболевания, тогда как его информативность при положительном результате измерений наиболее высока. В то же время прогностическая ценность диагностического теста, указывающая на вероятность наличия/отсутствия заболевания при известном результате исследования, тесно зависит не только от распространенности заболевания, но и от чувствительности и специфичности метода исследования (Sackett D.L. et al., 2000). Таким образом, чем чувствительнее тест, тем выше прогностическая ценность его отрицательного результата. И наоборот, чем специфичнее тест, тем выше прогностическая ценность его положительного результата. При аппроксимации этого утверждения на систему градации тестов окажется, что проведение скрининговых мероприятий в большей мере требует высокочувствительных тестов, тогда как прогностические и диагностические модели нуждаются в высокоспецифичных методах (Sackett D.L. et al., 2000).

Кроме того, оказалось, что интерпретация прогностической ценности положительного или отрицательного результата теста меняется в зависимости от распространенности заболевания. Так, если положительные результаты даже высокоспецифичного теста получены в популяции с низкой вероятностью заболевания, то они окажутся преимущественно ложноположительными, тогда как в популяции, в которой нет изучаемого заболевания, все положительные результаты будут ложноположительными. В целом при условии, когда распространенность заболевания стремится к нулю, прогностическая ценность положительного результата тоже стремится к нулю (Rembold S.M., 1998). Напротив, в популяции с высокой вероятностью наличия заболевания отрицательные результаты высокочувствительного теста вероятнее всего будут ложноотрицательными. В популяции, где заболевание

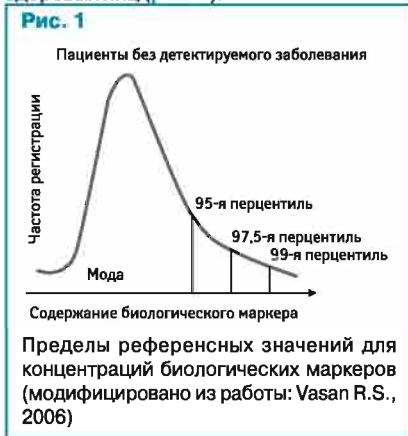
Таблица 3

Основные требования, предъявляемые к потенциально «идеальным» биологическим маркерам сердечно-сосудистых заболеваний

Название типа биомаркера	Ожидаемые характеристики
Антецедентные	Низкая биологическая вариабельность, хорошая воспроизводимость, доступность, возможность использования автоматических аналитических систем, низкая стоимость, высокие показатели прогнозирующей ценности и отношения правдоподобия положительного результата теста. Высокие значения чувствительности и специфичности менее важны
Скрининговые	Высокие чувствительность, специфичность и прогнозирующая ценность, низкая стоимость, возможность использования автоматических аналитических систем, простота выполнения, однозначность интерпретации. Желательны отсутствие гендерных и возрастных различий, а также влияние на динамику со стороны других биологических параметров
Диагностические	Высокая тканевая специфичность, быстрая эволюция в биологических жидкостях, ассоциация с тяжестью заболевания, доступность, однозначность интерпретации
Биомаркеры состояния	Чувствительность и специфичность менее важны, чем низкая индивидуальная вариабельность. Потенциальная «мониторируемость» теста является критической характеристикой
Прогностические	Высокие чувствительность, специфичность и прогнозирующая ценность. Стоимость теста не является критической для внедрения в рутинную клиническую практику

есть у каждого, все отрицательные результаты даже высокочувствительного теста окажутся ложноотрицательными. В этой связи более важно, чтобы используемые методы оценки отличались высоким отношением правдоподобия положительного результата теста (Sackett D.L. et al., 2000).

Кроме вышеуказанных составляющих интерпретации клинического значения биологических маркеров, необходимо отметить и важную роль динамики содержания последних в биологических жидкостях/тканях. В принципе понятие «нормальная концентрация» для большинства маркеров имеет первостепенное значение. Обычно при интерпретации значений изменения уровня последних используют сопоставление фактически идентифицированной концентрации с 95; 97,5 и 99-й перцентилями референсных значений содержания маркера в биологических жидкостях или распределения в тканях у заведомо здоровых лиц (рис. 1).

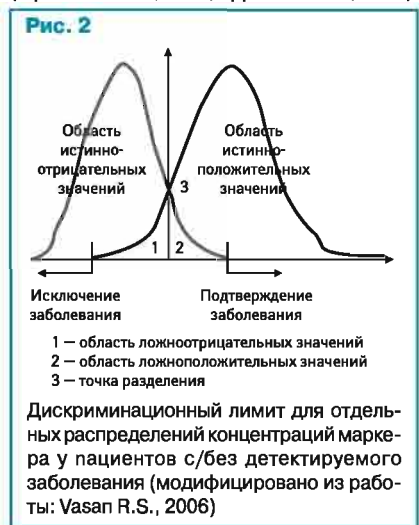


При этом необходимо помнить, что так называемая зона интереса, ограниченная точкой разделения на кривой вариальности концентрации биологического маркера выше и ниже уровня значений 95; 97,5 и 99-й перцентили и демонстрирующая сдвиг изучаемого показателя вне области нормальных значений с соответствующей точностью измерения, часто выбирается произвольно с учетом экономических, социальных, расовых, этнических и прочих особенностей. Кроме того, на величину пределов так называемых нормальных значений параметра может оказывать влияние размер выборки, особенности общей популяции, а также индивидуальные вариальности параметра (Solberg H.E., 1987; Rembold C.M., 1998; LaBaer J., 2005). Более того, от вышеуказанных факторов зависит дискриминационный лимит для отдельных распределений концентраций маркера у пациентов с/без детектируемого заболевания, что оказывает непосредственное влияние на ожидаемую частоту ложно- и истинноположительных и ложно- и истинноотрицательных результатов теста (рис. 2).

Например, игнорирование факта скачкообразного изменения величины биологического параметра у представителей селективной выборки, отражающей в целом генеральную совокупность, не даст возможности верифицировать наличие заболева-

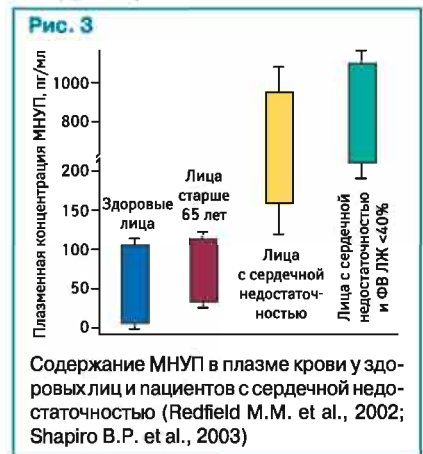
ния за счет необоснованного расширения лимита референсных значений (LaBaer J., 2005). С другой стороны, следует учитывать тот факт, что величина биологического параметра в общей популяции не всегда является ожидаемой. В этой связи лимит референсных значений в генеральной совокупности будет отражать среднее распределение изучаемой величины в популяции, а не ее нормальную величину (Solberg H.E., 1987). Иллюстрацией этого положения является содержание липидов, в частности ЛПНП, в общей популяции, которая достоверно отличается в сторону увеличения от таковой у детей и вегетарианцев. Однако именно последняя наиболее близка к референсным значениям «нормы» для лиц с высоким сердечно-сосудистым риском и/или документированным сердечно-сосудистым заболеванием (Lott J.A. et al., 1992; Chobanian A.V. et al., 2003).

В клиническом смысле это означает, что ожидаемая точность метода тесно связана со степенью отличия фактической концентрации от таковой, которая определяется соответствующей точкой разделения на кривой распределения концентраций. Так, чем меньше специфичность маркера, тем более высокие пределы отличий его фактической концентрации от 99-й перцентиля референсных значений должны быть приняты во внимание при диагностических исследованиях. Например, изолированное использование динамики мышечно-мозговой фракции креатинфосфокиназы (МВ-КФК) при детектировании инфаркта миокарда требует как минимум двукратного превышения 99-й перцентиля референсных значений, а в сочетании с клинически значимой элевацией тропонина Т — только достоверного отличия от указанной точки разделения (Alpert J.S. et al., 2000; Apple F.S. et al., 2005).



Дискриминационный лимит, часто рассматривающийся в качестве инструмента для верификации заболевания, может создавать ряд проблем с интерпретацией полученных данных (Sunderman F.W. Jr., 1975). Это особенно важно для тех случаев, когда при принятии решения игнорируется степень превышения верхнего предела допустимых значений, наличие высокой вариальности биологического параметра

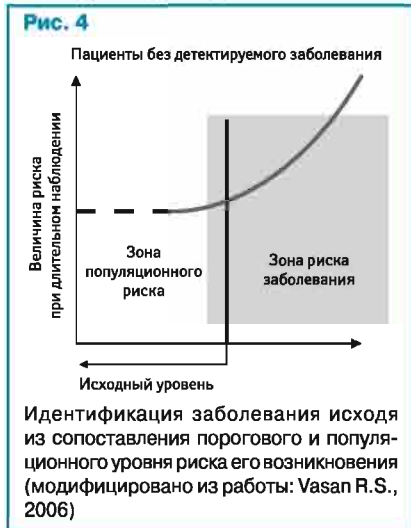
и особенности популяции. Например, повышение плазменной концентрации мозгового натрийуретического пептида (МНУП) более 100 пг/мл у пациентов с диспноэ рассматривается как высокочувствительный маркер сердечной недостаточности независимо от величины фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (Dao Q. et al., 2001). В то же время для лиц преимущественно женского пола в возрасте старше 65 лет 95-я перцентиль плазменной концентрации МНУП соответствует 120 пг/мл (Redfield M.M. et al., 2002). Это привело, с одной стороны, к сдержанному оптимизму в отношении использования вышеуказанного маркера с целью идентификации сердечной недостаточности в популяции лиц пожилого и старческого возраста, особенно у женщин, а с другой — к пересмотру порогового уровня концентрации МНУП в плазме крови в сторону повышения последнего, достаточного для принятия решения о наличии сердечной недостаточности с целью минимизации ложноположительного результата (Redfield M.M. et al., 2002; Shapiro B.P. et al., 2003) (рис. 3).



В настоящее время сердечная недостаточность диагностируется у пациентов при превышении уровня концентрации МНУП в плазме крови >200 пг/мл (Wang T.J. et al., 2002; Shapiro B.P. et al., 2003). Вместе с тем, необходимо отметить, что изменение дискриминационного лимита в отношении концентрации МНУП способствовало повышению чувствительности метода за счет сужения ожидаемой популяции до круга пациентов с ФВ ЛЖ <40% (Shapiro B.P. et al., 2003; Wang T.J. et al., 2004).

С другой стороны, формальное описание факта эксцесса значения биомаркера выше или ниже зоны референсных значений не всегда рассматривается как признак, однозначно отражающий наличие/отсутствие заболевания. Наиболее известным примером, иллюстрирующим этот факт, является современная трактовка плазменного содержания общего холестерина и его фракций у пациентов с документированным сердечно-сосудистым заболеванием, высоким риском его возникновения или у лиц с наследственными гипер- и дислипидемиями. Фактически современные клинические рекомендации увязывают те или иные диагностические/лечебные решения с величиной реального

риска пациента и его отличия от популяционного уровня (рис. 4).



Так, известно, что при одних и тех же значениях ЛПНП или липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) лица с сахарным диабетом 2-го типа и пациенты с изолированной гиперлипидемией при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний демонстрируют различную величину ожидаемого риска возникновения сердечно-сосудистых событий. В связи с чем такое понятие, как нормальное (референсное) значение ЛПНП и ЛПВП в этих популяциях применимо с известным допущением. Последнее еще более заметно в случае принятия решения о терапии статинами у больных с инфарктом миокарда и концентрацией ЛПНП в пределах референсных значений здоровых лиц. Все это свидетельствует об ограниченности систем биологической оценки риска/заболевания вне непосредственной связи с реальной клинической ситуацией.

Особенности интерпретации результатов измерений биологических маркеров

Необходимо помнить и о том, что большинство сведений, касающихся роли биомаркеров в описании характера тех или иных физиологических и патологических процессов, первоначально получены в эксперименте и только затем экстраполированы на ограниченную популяцию пациентов. Так, в экспериментальных условиях имеется больше возможностей для оценки кинетики биологических маркеров, а также сопоставления их концентрации с гистопатологической картиной заболевания. В то же время существенные трудности возникают при выборе вида конечной точки в случае оценки исходов при проведении экспериментальных исследований. Напротив, клинические исследования напрямую связаны с изучением «твердых» конечных точек (выживаемость, смертность, частота госпитализаций, сердечно-сосудистые события), тогда как прямое сопоставление объема и характера поражения миокарда с пулом биологического маркера не всегда выполнимо. Все это требовало дополнительных

усилий по подтверждению клинического значения идентифицированных биохимических изменений и условий аппроксимации результатов измерений, полученных в эксперименте, на клиническую практику.

Адаптация результатов экспериментальных исследований к потребностям клинической практики привела к формированию мнения о необходимости проведения мультимаркерной диагностики, основанной на интерпретации изменений биологических параметров с различной чувствительностью и специфичностью в отношении возникновения, распространения, тяжести и исхода инфаркта миокарда. Тем не менее, зачастую в клинической практике в отношении диагностического теста с использованием биологического маркера используется понятие золотого стандарта. Чаще всего под этим термином понимают высокочувствительный и специфичный маркер, связывающий в прогностической модели риск наступления различных клинических исходов, тяжесть поражения миокарда и факт его наличия. Причем указанные взаимоотношения обычно основываются на результатах клинических исследований, тогда как доказательства ассоциации между появлением маркера и гистопатологической картиной поражения миокарда чаще всего получены в ходе экспериментальных исследований, а затем экстраполированы на условия клинической практики.

Одной из серьезных проблем, затрудняющих интерпретацию полученных данных, является вариабельность результатов измерений (Sebastián-Gámbaro M.A. et al., 1997). Условно, все факторы, оказывающие влияние на последнюю, принято разделять на преаналитические, аналитические и постаналитические типы/виды (табл. 4). Общим требованием для всех биологических маркеров является низкая аналитическая вариабельность и длительная стабильность образца, поскольку именно от первой, в основном, и зависит точность измерения (Sebastián-Gámbaro M.A. et al., 1997; Fraser C.G., Petersen P.H., 1999; Guder W.G., 1999).

Авторы современных руководств по лабораторной практике настаивают на использовании только стандартизированных методов анализа и референсных материалов, что способствует минимизации аналитической вариабельности (Büttner J., 1994; Clinical and Laboratory Stan-

dards Institute, <http://www.clsi.org>). Необходимо отметить, что для большинства биологических маркеров, рекомендуемых для рутинного применения с целью идентификации сердечно-сосудистых заболеваний, таких как липиды, высокочувствительный СРП, интерлейкин (ИЛ)-6 и ИЛ-8, сывороточный амилоид А и тропонины, разработаны аналитические стандарты качества.

Вместе с тем большинство экспертов полагают, что наибольшее влияние на возможную вариабельность результатов измерений оказывают такие факторы, как методы взятия образцов крови (травматические или атравматические), центрифугирования, дальнейшей обработки и хранения, в том числе скорость и глубина замораживания, процедура перемещения образцов для последующего анализа, особенности используемых тест-систем (преимущественно для иммуноферментного анализа), квалификация персонала, а также влажность и температура в соответствующем помещении лаборатории (Petersen P.H. et al., 1996; Aartsen W.M. et al., 2000). Кроме того, следует учесть, что многие сопутствующие коморбидные состояния, такие как гиперурикемия, гипербилирубинемия, гипертриглицеридемия, гиперкреатининемия, гипергликемия, азотемия, снижение или повышение гематокрита крови, изменения ее вязкости, электролитные нарушения, а также взятие крови не натощак могут оказывать непосредственное влияние на точность и воспроизводимость измерения различных биомаркеров (Fredericks S. et al., 2002; Wallace K.B. et al., 2004).

Иногда для некоторых биологических маркеров, например натрийуретических пептидов, имеются четко выраженные возрастные и гендерные особенности, которые могут иметь серьезное клиническое значение. Кроме того, необходимо помнить, что стабильность биологического маркера в образце оказывает непосредственное влияние на точность его определения. Так, для некоторых биологически активных веществ, таких как натрийуретические пептиды или аденомедуллин (АДМ), более предпочтительным является измерение содержания именно пропептида (MR-про-ПНУП — среднегипоталамический предсердного натрийуретического пептида/mid-regional pro-atrial natriuretic

Таблица 4 Основные виды и причины вариабельности биологического маркера

Основные виды вариабельности	Причины возникновения
Преаналитические	Нарушение отбора образца, в том числе взятие крови не натощак Неправильный выбор реагента/стабилизатора Нарушения режима температуры/влажности в лаборатории Отказ от использования охлаждающей центрифуги Нарушение хранения образца в морозильной камере Нарушение процедуры перемещения образцов для последующего анализа Индивидуальные причины (масса тела, возраст, пол, раса, беременность, менопауза, диетические ограничения, лекарственные средства)
Аналитические	Неадекватная калибровка аппаратуры Нарушения использования аналитических платформ Квалификация персонала Использование нестандартизированных методов анализа
Постаналитические	Нарушения логистики Нарушения контроля качества

peptide, MR-pro-ADM — среднерегіонарний предшественник адреномедуліна/mid-regional pro-adrenomedullin), а не біологічною активною молекулою. Поєднання не слід забувати про ці очікувані «фактори впливу» при інтерпретації результатів вимірювань вмісту різних біологічних маркерів ураження міокарда, отриманих в реальних клінічних умовах. Крім того, біологічні маркери повинні не тільки задовольняти вимоги GLP (Good Laboratory Practice — належна лабораторна практика) в відношенні методологічної складової, але і демонструвати можливість асоціативної зв'язки з іншими факторами ризику і клінічними наслідками кардіоваскулярних захворювань (табл. 5).

Общие принципы клинического использования биомаркеров с целью идентификации кардиоваскулярного заболевания

В настоящее время четко прослеживается тенденция к поиску новых биологических маркеров кардиоваскулярных заболеваний. При этом оценка возрастающего значения новых молекул должна демонстрировать более тесную ассоциацию с клиническими исходами, чем традиционные факторы риска. Обычно подобные сведения представляются в форме отношения шансов/рисков, полученных при проведении анализа Кокса (Cox model) и с последующей оценкой их значения в мультивариантной модели. Предполагается, что не во всех случаях доказательство существования тесной взаимосвязи между маркером и риском возникновения/эволюцией заболевания адекватно отражает прогностический потенциал первого, поскольку отношение шансов зависит от метода измерения маркера, выбранной точки разделения и прогностической модели (Kattan M.W., 2003). Более того, высокий показатель отношения шансов для клинических исходов не обязательно характеризует лучшую предсказывающую ценность метода даже при высоком дискриминационном потенциале (Pere M.S. et al., 2004). Не следует забывать о том, что даже в случае, когда биологический маркер достигает диагностически значимого порогового уровня, то чаще всего диагноз подтверждается только у небольшой части популяции, да и то только при условии, что частота ложноположительных результатов минимизирована. Например, относительный риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с содержанием холестерина ЛПНП в плазме крови, соответствующим верхнему и нижнему квинтилям, различается почти в 3 раза (Wald N.J. et al., 1994). Если предположить, что частота ложноположительных выводов о высоком риске развития ИБС, основанных на измерении ЛПНП, составляет около 5%, то только у 12% лиц, погибших от кардиоваскулярных событий, вообще было бы воз-

можно идентифицировать высокий риск наступления смертельного исхода, основываясь на этом липидном критерии (Wald N.J. et al., 1994). Кроме того, изолированное применение биомаркеров часто приводит к высокой скрининговой ошибке именно за счет того, что последние могут коррелировать с рядом других факторов риска, а не с клиническими точками (Wald N.J. et al., 1999). В этом случае прогностическое значение суррогатного маркера устанавливается на основании его ассоциации с уже документированными шкалами риска, например Framingham Risk Score или SCORE, и часто не повышает их предсказывающую ценность (Kattan M.W., 2004; Greenland P., O'Malley P.G., 2005). Иллюстрацией вышеизложенного является ситуация вокруг СРП, продемонстрировавшего тесную ассоциацию с риском возникновения кардиоваскулярных событий в общей популяции, но при этом не способствовавшего модификации уже сложившихся прогностических шкал (Greenland P. et al., 2001; Smith S.C. Jr. et al., 2004).

Тем не менее, использование биологических маркеров многими экспертами видится в области, прежде всего, дополнительного скрининга риска и осуществления более корректной идентификации кардиоваскулярных заболеваний. С этой целью предлагаются так называемые системы мультимаркерной диагностики (Bodi V. et al., 2005). При этом речь идет не столько об увеличении количества выполняемых тестов, сколько о параллельной, так называемой каскадной, мультимаркерной диагностике, начиная с наиболее чувствительных и заканчивая наиболее специфичными маркерами, что позволяет повысить диагностическую и предсказывающую ценность подхода без снижения ее точности и необоснованного повышения стоимости (рис. 5). Можно надеяться, что подобный подход сможет минимизировать скрининговую ошибку при идентификации пациентов высокого риска или при верификации различных

стадий кардиоваскулярных заболеваний. Тем не менее, перед принятием решения об использовании биологического маркера в рутинной клинической практике следует получить ответы на ряд ключевых вопросов, а именно:

- Является ли метод измерения содержания/наличия биологического маркера стандартизированным?
- Используются ли при аналитических исследованиях стандартизированные референсные материалы?
- Обладает ли метод анализа достаточной точностью и воспроизводимостью?
- Распространяется ли результат измерения на общую или ограниченную популяцию?
- Коррелирует ли уровень биологического маркера с другими уже установленными факторами риска кардиоваскулярных заболеваний?
- Отражает ли новый биологический маркер напряженность механизмов возникновения и/или прогрессирования кардиоваскулярных заболеваний?
- Обладает ли биомаркер прогностической ценностью в отношении клинических исходов ИБС и/или других кардиоваскулярных заболеваний?
- Возможно ли применение мультимаркерных стратегий диагностики с включением нового биологического маркера или нет?
- Действительно ли новый биомаркер лучше, чем «старые» в отношении детекции кардиоваскулярного заболевания?
- Возможно ли использовать новый биомаркер в алгоритмах оценки риска?
- Может ли новый биомаркер использоваться для мониторинга эффективности лечебных стратегий?
- Изменится ли рутинная клиническая практика после внедрения новых диагностических/прогностических маркерных систем анализа?
- Насколько высоко отношение ценности/стоимости в отношении нового биологического маркера?

Рис. 5

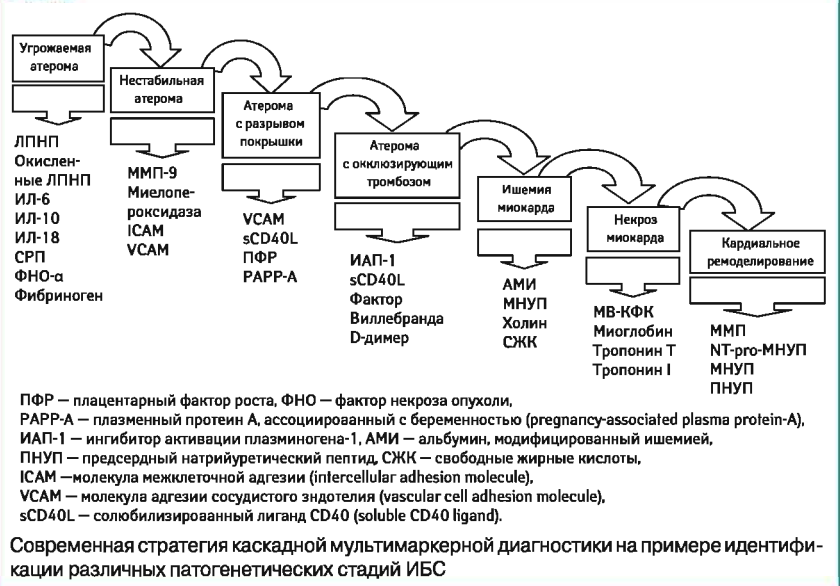


Таблица 5

Сопоставление возможностей биологических, структурных и функциональных маркеров в идентификации кардиоваскулярных заболеваний (адаптировано из: Pearson T.A. et al., 2003; Biasucci L.M., 2004; Cohn J.N. et al., 2004; Mancini G.B. et al., 2004; Myers G.L. et al., 2004; Ridker P.M. et al., 2004; Wilson P.W., 2004)

Маркеры кардиоваскулярных заболеваний	Методологическая стандартизация	Методологические преимущества/удобство для аналитической процедуры	Наличие непосредственной связи с эволюцией заболевания	Возможность дополнительной коррекции величины суммарного кардиоваскулярного риска	Возможность использования с целью мониторинга эффективности лечения
Липопротеиды	+++	+++	+++	+/-	+++
Апо-В-липопротеины	+	+	+++	+/-	+
Липопротеид (а)	+/-	+	+++	-	?
Окисленные ЛПНП	-	+	+	?	?
Частицы ЛПНП	+/-	-	+	-	?
СЕТР	+/-	+/-	+	?	?
Липопротеинассоциированная фосфолипаза А2	-	-	+	?	?
СРП (высокочувствительный)	+++	+++	+++	+	+/-
siCAM	+/-	+/-	++	?	?
ИЛ-6	-	-	++	?	?
ИЛ-18	-	-	++	?	?
SAA	-	-	+/-	?	?
sCD40L	?	-	+	?	?
Миелопероксидаза	+	-	+	?	-
Глутатионпероксидаза	-	-	+	?	?
Нитротирозин	-	-	+	?	+
Гомоцистеин	+++	+++	+++	?	?
Цистатин С	+	-	+	?	?
Натрийуретические пептиды	+	++	+++	?	+
Асимметричный диметиларгинин	+	-	++	?	?
ММП-9	-	-	+	?	?
ТИММП	+	-	+	?	?
ТИМС	++	+/-	++	+/-	+
Кристаллы кальция в стенке коронарных артерий	+++	+	+	+/-	?
Артериальное давление	+++	++	+++	+/-	+++
Дисфункция эндотелия	+	+	+	?	+
«Жесткость» сосудистой стенки	++	++	+	?	+
Плече-лодыжечный индекс	+++	+++	++	+/-	?
Экскреция альбумина с мочой	++	++	++	+/-	++
Фибриноген	++	++	+++	?	?
D-димер	+	+	++	?	?
ТРА	+/-	+	++	?	?
FvW	++	++	+	?	?
ГЛЖ	++	++	++	?	++
Дисфункция левого желудочка	++	++	++	?	++
Положительный тест с физической нагрузкой	++	++	++	++	++
Доказательства нарушения перфузии при проведении позитронной эмиссионной томографии	++	-	-	?	?
Тропонины	++	++	++	?	?

+ Наличие слабых доказательств, ++ наличие умеренных доказательств, +++ наличие сильных доказательств, - нет доказательств, ? - дискуссионные сведения, СЕТР - протеин, транспортирующий эстерифицированный холестерин (cholesterol ester transfer protein), siCAM - солубилизованная молекула межклеточной адгезии (soluble intercellular adhesion molecule), SAA - сывороточный амилоид А (serum amyloid A), sCD40L - солубилизованный лиганд CD40 (soluble CD40 ligand), ММП - матриксная металлопротеиназа, ТИММП - тканевый ингибитор ММП, ТРА - тканевый активатор плазминогена (tissue plasminogen activator), FvW - фактор Виллебранда, ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка.

В заключение необходимо отметить, что внедрение «планшетных» мультимаркерных диагностических систем идентификации кардиоваскулярных заболеваний рассматривается как чрезвычайно перспективное. Вместе с тем, для большинства маркеров серьезной проблемой становятся трудности интерпретации полученных данных, иногда связанных с неоднозначностью самой клинической ситуации. До тех пор, пока не созданы автоматизированные системы, использующие гено- и энзимобиометрические данные, позволяющие более или менее однозначно трактовать полученный результат, основным атрибутом эффективности использования маркерной диагностики остается клинический исход, зарегистрированный врачом. В этой связи роль последнего

трудно переоценить, особенно его вклад в интерпретацию динамики маркеров, даже соответствующих всем требованиям современной теории тестов.

Литература

Aartsen W.M., Pelsers M.M., Hermens W.T. et al. (2000) Heart fatty acid binding protein and cardiac troponin T plasma concentrations as markers for myocardial infarction after coronary artery ligation in mice. *Pflugers Arch.*, 439(4): 416-422.

Alpert J.S., Thygesen K., Antman E., Bassand J.P. (2000) Myocardial infarction redefined: a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 36(3): 959-969.

Apple F.S., Parvin C.A., Buechler K.F. et al. (2005) Validation of the 99th percentile cutoff independent of assay imprecision (CV) for cardiac troponin monitoring for ruling out myocardial infarction. *Clin. Chem.*, 51(11): 2198-2200.

nin monitoring for ruling out myocardial infarction. *Clin. Chem.*, 51(11): 2198-2200.

Biasucci L.M. (2004) CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases: a background paper. *Circulation*, 110(25): e560-e567.

Biomarkers Definitions Working Group (2001) Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 69(3): 89-95.

Bodi V., Sanchis J., Llàcer A. et al. (2005) Multimarker risk strategy for predicting 1-month and 1-year major events in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am. Heart J.*; 149(2): 268-274.

Büttner J. (1994) Reference materials and reference methods in laboratory medicine: a challenge to international cooperation. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 32(8): 571-577.

Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. (2003) The seventh report of the Joint National

Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, 289(19): 2560–2572.

Cohn J.N., Quyyumi A.A., Hollenberg N.K., Jamerson K.A. (2004) Surrogate markers for cardiovascular disease: functional markers. *Circulation*, 109(25 Suppl. 1): IV31–46.

Colburn W.A. (2000) Optimizing the use of biomarkers, surrogate endpoints, and clinical endpoints for more efficient drug development. *J. Clin. Pharmacol.*, 40(12 Pt 2): 1419–1427.

Dao Q., Krishnaswamy P., Kazanegra R. et al. (2001) Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 37(2): 379–385.

De Gruttola V.G., Clax P., DeMets D.L. et al. (2001) Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials: summary of a National Institutes of Health workshop. *Control. Clin. Trials.*, 22(5): 485–502.

Dowd J.B., Zajacova A. (2010) Does self-rated health mean the same thing across socioeconomic groups? Evidence from biomarker data. *Ann. Epidemiol.*, 20(10): 743–749.

Fraser C.G., Petersen P.H. (1999) Analytical performance characteristics should be judged against objective quality specifications. *Clin. Chem.*, 45(3): 321–323.

Fredericks S., Murray J.F., Carter N.D. et al. (2002) Cardiac troponin T and creatine kinase MB content in skeletal muscle of the uremic rat. *Clin. Chem.*, 48(6 Pt 1): 859–868.

Freedman L.S., Graubard B.I., Schatzkin A. (1992) Statistical validation of intermediate endpoints for chronic diseases. *Stat. Med.*, 11(2): 167–178.

Greenland P., O'Malley P.G. (2005) When is a new prediction marker useful? A consideration of lipoprotein-associated phospholipase A2 and C-reactive protein for stroke risk. *Arch. Intern. Med.*, 165(21): 2454–2456.

Greenland P., Smith S.C. Jr., Grundy S.M. (2001) Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. *Circulation*, 104(15): 1863–1867.

Guder W.G. (1999) Preanalytical factors and their influence on analytical duality specifications. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 59(7): 545–549.

Kattan M.W. (2004) Evaluating a new marker's predictive contribution. *Clin. Cancer Res.*, 10(3): 822–824.

Kattan M.W. (2003) Judging new markers by their ability to improve predictive accuracy. *J. Natl. Cancer Inst.*, 95(9): 634–635.

LaBaer J. (2005) So, you want to look for biomarkers. *J. Proteome Res.*, 4(4): 1053–1059.

Lott J.A., Mitchell L.C., Moeschberger M.L., Sutherland D.E. (1992) Estimation of reference ranges: how many subjects are needed? *Clin. Chem.*, 38(5): 648–650.

Mancini G.B., Dahlöf B., Diez J. (2004) Surrogate markers for cardiovascular disease: structural markers. *Circulation*, 109(25 Suppl. 1): IV22–30.

Manolio T. (2003) Novel risk markers and clinical practice. *N. Engl. J. Med.*; 349(17): 1587–1589.

Myers G.L., Rifai N., Tracy R.P. et al. (2004) CDC/AHA workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: report from the Laboratory Science Discussion Group. *Circulation*, 110(25): e545–e549.

Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. et al. (2003) Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health

practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*, 107(3): 499–511.

Pepe M.S., Janes H., Longton G. et al. (2004) Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. *Am. J. Epidemiol.*, 159(9): 882–890.

Petersen P.H., Ricós C., Stöckl D. et al. (1996) Proposed guidelines for the internal quality control of analytical results in the medical laboratory. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 34(12): 983–999.

Prentice R.L. (1989) Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat. Med.*, 8(4): 431–440.

Redfield M.M., Rodeheffer R.J., Jacobsen S.J. et al. (2002) Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 40(5): 976–982.

Rembold C.M. (1998) Number needed to screen: development of a statistic for disease screening. *BMJ*, 317(7154): 307–312.

Ridker P.M., Brown N.J., Vaughan D.E. et al. (2004) Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation*, 109(25 Suppl. 1): IV6–19.

Ruan L., Chen W., Srinivasan S.R. et al. (2010) Relation of serum phosphorus levels to carotid intima-media thickness in asymptomatic young adults (from the Bogalusa Heart Study). *Am. J. Cardiol.*, 106(6): 793–797.

Sackett D.L., Straus S.E., Richardson W.S. et al. (2000) Evidence-based Medicine: How to Practice and Teach. EBM. Second Edition. Churchill Livingstone: Edinburgh, 261 p.

Sebastián-Gámbaro M.A., Lirón-Hernández F.J., Fuentes-Arderiu X. (1997) Intra- and inter-individual biological variability data bank. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 35(11): 845–852.

Shapiro B.P., Chen H.H., Burnett J.C. Jr., Redfield M.M. (2003) Use of plasma brain natriuretic peptide concentration to aid in the diagnosis of heart failure. *Mayo Clin. Proc.*, 78: 481–486.

Smith S.C. Jr., Anderson J.L., Cannon R.O. 3rd et al. (2004) CDC/AHA workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: report from the clinical practice discussion group. *Circulation*, 110(25): e550–e553.

Solberg H.E.; IFCC (1987) Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. 5. Statistical treatment of collected reference values: determination of reference limits. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 25(9): 645–656.

Sunderman F.W. Jr. (1975) Current concepts of «normal values», «reference values», and «discrimination values» in clinical chemistry. *Clin. Chem.*, 21(13): 1873–1877.

Vasan R.S. (2006) Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation*, 113(19): 2335–2362.

Wald N.J., Hackshaw A.K., Frost C.D. (1999) When can a risk factor be used as a worthwhile screening test? *BMJ*, 319(7224): 1562–1565.

Wald N.J., Law M., Watt H.C. et al. (1994) Apolipoproteins and ischaemic heart disease: implications for screening. *Lancet*, 343(8889): 75–79.

Wallace K.B., Hausner E., Herman E. et al. (2004) Serum troponins as biomarkers of drug-induced cardiac toxicity. *Toxicol. Pathol.*, 32(1): 106–121.

Wang J., Balu N., Canton G., Yuan C. (2010) Imaging biomarkers of cardiovascular disease. *J. Magn. Reson. Imaging*, 32(3): 502–515.

Wang T.J., Larson M.G., Levy D. et al. (2004) Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N. Engl. J. Med.*, 350(7): 655–663.

Wang T.J., Larson M.G., Levy D. et al. (2002) Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am. J. Cardiol.*, 90(3): 254–258.

WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus (1980) WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: second report. *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.*, 646: 1–80.

Wilson P.W.; CDC; AHA (2004) CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: ability of inflammatory markers to predict disease in asymptomatic patients: a background paper. *Circulation*, 110(25): e568–e571.

Клінічне та прогностичне значення біологічних маркерів у стратифікації пацієнтів із кардіоваскулярними захворюваннями (огляд літератури)

О.Є. Березін

Резюме. В огляді розглядається сучасний стан питання щодо концепції біологічних маркерів кардіоваскулярних захворювань. Обговорюються перспективи широкого впровадження нових систем стратифікації пацієнтів у групи ризику на основі біологічних критеріїв.

Ключові слова: біологічні маркери, кардіоваскулярні захворювання, клінічні результати, прогноз, діагностичне значення.

Clinical and prognostic value of biological markers across stratification of patients with cardiovascular diseases (review)

A.E. Berezin

Summary. Contemporary state of the cardiovascular biological markers conception is considered in the review. The approaches of implementation of novel risk-stratification systems for patients based on biological criteria are discussed.

Key words: biological markers, cardiovascular diseases, clinical outcomes, prognosis, diagnostic value.

Адрес для переписки:

Березин Александр Евгеньевич
69121, Запорожье, а/я 6323
Запорожский государственный
медицинский университет,
кафедра внутренних болезней № 2