

Ассоциированный с беременностью протеин плазмы PAPP-A и уровни маркеров воспаления у больных с ишемической болезнью сердца

О.П.Шевченко¹, А.О.Шевченко¹, Н.В.Кунцевич³, Л.М.Гинзбург⁴, Ю.С.Слесарева¹, О.В.Орлова²

¹Российский государственный медицинский университет, кафедра кардиологии ФУВ, Москва (зав. кафедрой – проф. О.П.Шевченко);

²Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И.Шумакова, лаборатория клинической и экспериментальной биохимии, Москва (зав. лабораторией – проф. О.П.Шевченко);

³Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И.Шумакова, отделение планирования научных исследований, Москва (зав. отделением – Н.В.Кунцевич);

⁴Люберецкая районная больница №1, Московская область (главный врач – О.Н.Исайкина)

PAPP-A – цинксодержащая металлопротеиназа, активирующая инсулиноподобный фактор роста ИФР-1 и, возможно, участвующая в патогенезе дестабилизации атеросклеротической бляшки. Целью исследования явилось изучение уровней PAPP-A и других маркеров воспаления в крови у больных разными формами ИБС и оценка диагностической значимости определения уровней этого маркера для диагностики острого коронарного синдрома и отдаленного прогноза. Исследование показало, что острый коронарный синдром сопровождается повышением уровней PAPP-A, С-реактивного белка, интерлейкина-6, sVCAM-1, неоптерина и снижением уровней церулоплазмينا, но PAPP-A обладает наибольшей чувствительностью и специфичностью для диагностики острого коронарного синдрома. Повышенные уровни PAPP-A (более 10 мМЕ/л) свидетельствуют о менее благоприятном прогнозе у больных с ИБС.

Ключевые слова: PAPP-A, металлопротеиназа, острый коронарный синдром

Pregnancy associated plasma protein (PAPP-A) and inflammatory markers in patients with ischemic heart disease

O.P.Shevchenko¹, A.O.Shevchenko¹, N.V.Kuntsevich³, L.M.Ginzburg⁴, Yu.S.Slesareva¹, O.V.Orlova²

¹Russian State Medical University, Department of Cardiology of FDI, Moscow (Head of the Department – Prof. O.P.Shevchenko);

²Federal Scientific Center of Transplantology and Artificial Organs named after Acad. V.N.Shumakov, Laboratory of Clinical and Experimental Biochemistry, Moscow (Head of the Laboratory – Prof. O.P.Shevchenko);

³Federal Scientific Center of Transplantology and Artificial Organs named after Acad. V.N.Shumakov, Department of Planning of Scientific Researches, Moscow (Head of the Department – N.V.Kuntsevich);

⁴Lyubertsy Regional Hospital No1, Moscow Region (Chief Doctor – O.N.Isaykina)

Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) is a zinc-binding matrix metalloproteinase, a specific activator of insulin-like growth factor, probably participating in atherosclerotic plaque destabilization. The research was aimed to study PAPP-A as a marker of acute coronary syndromes and to evaluate its prognostic significance in coronary artery disease (CAD) patients and distant prognosis. The results showed a significant increase in PAPP-A, C-reactive protein (CRP), sVCAM-1, IL-6, neopterin and decrease in ceruloplasmin blood levels in UA and AMI patients. Receiver operating curves analysis revealed PAPP-A as the best marker for the acute coronary syndromes among the others. Increased PAPP-A levels (>10 mU/l) give less favorable prognosis.

Key words: PAPP-A, metalloproteinase, acute coronary syndrome

Характерной чертой ишемической болезни сердца является непредсказуемость развития острых коронарных событий. Появление клинических признаков острого коронарного синдрома (нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда) свидетельствует об уже наступившем повреждении атеросклеротической бляшки и образовании тромба в просвете коронарной артерии [1]. Поэтому очень важной, но в настоящее время нерешенной проблемой является выявление признаков, предвещающих катастрофу. В последние годы большой интерес вызывает выявление у больных с ИБС в крови биохимических маркеров, отражающих высокую протеолитическую активность макрофагов в атеросклеротических бляшках коронарных артерий [2–4]. Выделяемые макрофагами металлопротеиназы расщепляют коллаген, составляющий основу фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки, в результате чего покрышка истончается и теряет прочность. Повреждение истонченной фиброзной покрышки является наиболее частой причиной быстрого формирования тромба в коронарных артериях, наблюдающегося у больных инфарктом миокарда [5, 6].

Острый коронарный синдром объединяет нестабильную стенокардию и инфаркт миокарда и связан с высоким риском развития осложнений и смерти. Прогноз у больных, госпитализированных с острым коронарным синдромом, в немалой степени определяется тем, насколько своевременно поставлен диагноз и начато адекватное лечение. Для диагностики острого коронарного синдрома широко применяются методы, позволяющие выявить изменения, соответствующие тем или иным звеньям патогенеза острого коронарного синдрома. Большинство из них основано на выявлении очагов некроза или преходящих нарушений функции миокарда. Одной из важных задач является выявление таких показателей, которые позволили бы предсказывать развитие острого коронарного синдрома или диагностировать его у больных до того, как разовьются необратимые изменения в миокарде.

Лабораторные маркеры играют важную роль в диагностике и выборе тактики лечения больных с разными формами ИБС. Несмотря на успешное внедрение в клиническую практику тестов для определения уровня тропонинов, сохраняется необходимость в новых маркерах, которые позволили бы провести раннюю диагностику острого коронарного синдрома (ОКС) или выявить признаки ишемии миокарда при отсутствии очагов некроза кардиомиоцитов.

PAPP-A представляет собой циркулирующий в крови белок с молекулярной массой 200 кДа, относящийся к группе цинксодержащих металлопротеиназ. Впервые увеличение уровня PAPP-A в плазме крови выявлено у беременных женщин, и определение концентрации этого белка в крови было предложено для диагностики в первом триместре беременности синдрома Дауна у плода [7, 8]. Впоследствии было обнаружено, что повышение содержания PAPP-A в

крови наблюдается также при различных патологических процессах, сопровождающихся воспалительно-деструктивными изменениями в тканях, в том числе и при усилении активности воспаления в атеросклеротических бляшках [9, 10]. Более того, было установлено, что содержание PAPP-A в поврежденных атеросклеротических бляшках выше, чем в стабильных. У больных с острым коронарным синдромом уровень PAPP-A выше, чем у больных стабильной стенокардией, и его определение в крови предполагается использовать в качестве предиктора неблагоприятного прогноза больных с ИБС [11].

Целью настоящего исследования было изучение связи увеличения уровня PAPP-A в крови больных с изменениями в уровнях других маркеров сосудистого воспаления и определение возможности использования этого белка для оценки прогноза у больных с ИБС.

Пациенты и методы

Под наблюдением находились 75 лиц в возрасте от 24 до 78 лет (в среднем $62,3 \pm 10,1$ года). У 17 больных был инфаркт миокарда, у 23 – нестабильная стенокардия, у 24 – стенокардия напряжения, и у 11 пациентов не было клинических признаков ИБС.

Диагноз инфаркта миокарда основывался на выявлении характерных клинических признаков (ангинозные боли в грудной клетке продолжительностью более 30 мин), повышении уровней кардиоспецифических ферментов (КФК) в крови, а также характерных для инфаркта миокарда изменений ЭКГ. У всех больных нестабильной стенокардией наблюдались снижение толерантности к нагрузке и появление приступов стенокардии в покое, но отсутствовали стойкие изменения сегмента ST или зубца T, повышение уровней КФК и тропонина T. Диагноз стабильной стенокардии напряжения основывался на выявлении типичных приступов стенокардии, возникающих при физической нагрузке и купирующихся приемом нитроглицерина, и появлении диагностически значимых преходящих ишемических изменений сегмента ST на ЭКГ во время пробы с физической нагрузкой. В исследование не включались пациенты, перенесшие острые, инфекционные или аллергические заболевания менее чем за 4 нед до настоящей госпитализации, а также больные с печеночной и почечной недостаточностью, лица моложе 20 лет и беременные.

Все больные находились под наблюдением на протяжении по крайней мере двух лет. При оценке выживаемости оценивались конечные точки: смерть, развитие инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и реваскуляризация миокарда (нежелательные сердечно-сосудистые события).

Уровни маркеров в крови определялись у всех обследуемых лиц в течение первых суток после госпитализации. Для определения лабораторных показателей образцы венозной крови забирались утром между 8 и 10 часами натощак. Полученные образцы центрифугировали при 1500 об/мин в течение 15 мин при температуре 20°C; плазму отбирали и хранили при температуре –20°C. Концентрацию PAPP-A определяли методом иммуноферментного анализа с использованием специфического набора реагентов («Diagnostic Systems Laboratories», США). Определение уровней интер-

Для корреспонденции:

Шевченко Олег Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии ФУВ Российского государственного медицинского университета

Адрес: 107143, Москва, Открытое ш., квартал 40

Телефон: (499) 167-2591

E-mail: kaphedrakard@mail.ru

Статья поступила 12.10.2009 г., принята к печати 09.12.2009 г.

лейкина-6 (ИЛ-6) проводили иммуноферментным методом с применением наборов реагентов производства «Bender Medsystems» (Австрия), концентрацию неоптерина – набором «IBL» (Германия), растворимой формы сосудистых молекул клеточной адгезии sVCAM-1 – набором «R&D diagnostics» (США). Уровни церулоплазмينا определяли методом иммунотурбидиметрии в микропланшетном формате с использованием наборов реагентов «Aptec Diagnostics nv» (Бельгия). Высокочувствительное определение С-реактивного белка (СРБ) осуществляли методом иммунотурбидиметрии с усилением латексом в микропланшетном формате («Orion Diagnostics», Финляндия и «Aptec Diagnostics nv», Бельгия). Оптическую плотность измеряли при температуре 37°C с помощью фотометра для микропланшетов FL 600. Определение всех лабораторных показателей выполнялось слепым методом (сотрудники лаборатории не имели информации о диагнозе и клиническом статусе больных).

Результаты исследований обрабатывались с использованием пакета прикладных программ для научно-технических расчетов PASW Statistics 17.0 (SPSS Inc.).

Для анализа чувствительности и специфичности диагностических тестов использовался метод построения кривых ROC (receiver operating curves). Кривые ROC строились на основании определения чувствительности и специфичности тестов при разных отрезных значениях концентрации маркера в крови. При сравнении нескольких маркеров наиболее информативным считается тот, у которого площадь под кривой ROC больше. Для расчета показателей чувствительности, специфичности, предсказательной значимости (положительной и отрицательной) использовались следующие формулы [12]: 1) чувствительность = $a/(a + c)$; специфичность = $d/(b + d)$; положительная предсказательная значимость = $a/(a + b)$; отрицательная предсказательная значимость = $d/(c + d)$. В приведенных формулах значениям a , b , c и d соответствует число больных с истинно положительными, ложноположительными, ложноотрицательными и истинно отрицательными результатами теста.

Для оценки межгрупповых различий по уровням маркеров в крови использовался непараметрический U-критерий Манна–Уитни; оценка корреляционной связи количественных признаков производилась с использованием метода ранговой корреляции Кендалла. Анализ выживаемости без нежелательных сердечно-сосудистых событий выполнялся по методу Каплана–Мейера, для сравнительной оценки выживаемости использовался логранговый метод.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди включенных в исследование 75 пациентов (39 мужчин, 36 женщин в возрасте от 24 до 78 лет, в среднем $62,3 \pm 10,1$ года) у 17 больных был диагностирован инфаркт миокарда, у 23 – нестабильная стенокардия и у 24 – стабильная стенокардия напряжения II–III функциональных классов, у 11 пациентов клинических признаков ИБС выявлено не было. В группе больных инфарктом миокарда у 13 больных был стойкий подъем сегмента ST более чем на 2 мм в двух и более отведениях (у 8 больных был инфаркт миокарда передней стенки и у 5 – нижней стенки). У 4 больных был инфаркт миокарда без подъема сегмента ST. Ни у кого из

этих больных экстренная реваскуляризация не проводилась. У всех больных нестабильной стенокардией отмечались приступы стенокардии в покое, отсутствовали изменения конечной части желудочковых комплексов на ЭКГ, в крови не было повышения уровней КФК и тропонина Т. Во всех случаях проба с физической нагрузкой была положительной. Среди больных стабильной стенокардией у 16 был II функциональный класс, у 8 – III функциональный класс стенокардии напряжения.

Пациенты, у которых не было выявлено признаков ИБС, по сравнению с остальными были достоверно моложе, имели меньший индекс массы тела, более низкие уровни липидов в крови, среди них не было больных сахарным диабетом.

Значения концентраций изучаемых маркеров в крови обследуемых лиц представлены в табл. 1. Анализ результатов показал отсутствие достоверной связи уровней изучаемых маркеров – PAPP-A, ИЛ-6, СРБ, церулоплазмينا, sVCAM-1 и неоптерина с возрастом, полом, индексом массы тела, наличием сахарного диабета или артериальной гипертензии, а также уровнями липидов в крови. Выявлена слабая негативная корреляция уровней PAPP-A и уровней церулоплазмينا (коэффициент Кендалла $\tau_b = -0,3$, $p = 0,001$) и слабая положительная корреляция между уровнями PAPP-A и уровнями СРБ (коэффициент Кендалла $\tau_b = 0,25$, $p = 0,007$).

У лиц без признаков ИБС по сравнению с больными стабильной стенокардией напряжения отмечались достоверно более высокие уровни церулоплазмينا. У больных нестабильной стенокардией, по сравнению с больными стабильной стенокардией напряжения, были достоверно повышены уровни PAPP-A и СРБ, а также снижены уровни церулоплазмينا. У больных инфарктом миокарда, по сравнению с больными нестабильной стенокардией, отмечались более высокие уровни PAPP-A и низкие уровни церулоплазмينا. Уровни ИЛ-6 и неоптерина у больных с острым коронарным синдромом (нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда) были достоверно выше, чем у больных стабильной стенокардией напряжения и у лиц без признаков ИБС. Уровни sVCAM-1 у больных инфарктом миокарда были достоверно выше, чем у больных нестабильной стенокардией, стабильной стенокардией напряжения и у лиц без ИБС (рис. 1).

Для сравнения диагностической значимости изучаемых маркеров при выявлении острого коронарного синдрома были рассчитаны значения площадей под кривыми ROC

Таблица 1. Уровни маркеров воспаления и PAPP-A у исследуемых лиц, $M \pm m$ ($M_{\min}$ – $M_{\max}$)

Показатель	Нет признаков ИБС	Стенокардия напряжения	Нестабильная стенокардия	Инфаркт миокарда
PAPP-A, мМЕ/л	$6,1 \pm 1,4$ (0,1–17)	$8,3 \pm 1,4$ (0,1–20)	$13,1 \pm 1,7$ (1–33)	$21,3 \pm 2,1$ (1–38)
ИЛ-6, пг/мл	$11,5 \pm 1,9$ (6–18)	$12,8 \pm 4,6$ (2–30)	$18,0 \pm 8,1$ (2–44)	$21,1 \pm 6,1$ (6–82)
СРБ, мг/л	$2,8 \pm 0,4$ (1,6–4,8)	$5,2 \pm 1,1$ (1,1–20,0)	$8,6 \pm 2,6$ (1,6–58,8)	$15,1 \pm 8,5$ (3,4–108)
Церулоплазмин, г/л	$0,35 \pm 0,04$ (0,10–0,78)	$0,27 \pm 0,4$ (0,02–0,68)	$0,19 \pm 0,08$ (0,01–0,35)	$0,08 \pm 0,01$ (0,01–0,2)
Неоптерин, нмоль/л	$8,8 \pm 1,3$ (5–11)	$9,6 \pm 2,1$ (5–26)	$13,4 \pm 4,7$ (9–37)	$14,2 \pm 1,31$ (4–120)
sVCAM-1, нг/мл	430 ± 107 (200–600)	560 ± 81 (200–950)	$641 \pm 99,7$ (225–1450)	1083 ± 186 (250–2000)

Маркер	Площадь под кривой ROC, ед ²	Стандартная ошибка
PAPP-A	0,883	0,095
С-реактивный белок	0,758	0,124
Церулоплазмин	0,677	0,044
sVCAM-1	0,523	0,162
Интерлейкин-6	0,461	0,158
Неоптерин	0,419	0,127

(табл. 2). Наибольшие значения площадей под кривыми ROC выявлены для PAPP-A и СРБ. Значения чувствительности и специфичности PAPP-A и СРБ при разных значениях концентрации в крови и кривые ROC при использовании этих маркеров для диагностики острого коронарного синдрома представлены в табл. 3. Наибольшей диагностической ценностью для выявления острого коронарного синдрома обла-

дает PAPP-A (площадь под кривой ROC = $0,88 \pm 0,09$ ед²): при использовании в качестве отрезной точки значения концентрации 10 мМЕ/л чувствительность метода составляет 80%, а специфичность – 68%. С-реактивный белок в качестве маркера острого коронарного синдрома уступает PAPP-A: при использовании в качестве отрезной точки значения концентрации 3 мг/л чувствительность метода составляет 75%, а специфичность – 52%.

Для изучения прогностической значимости PAPP-A больные стабильной стенокардией напряжения, нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда были разделены на подгруппы с высоким (более 10 мМЕ/л) и низким (менее 10 мМЕ/л) содержанием этого маркера в крови. В группе лиц без ИБС нежелательных событий за время наблюдения не отмечалось. Среди больных стенокардией напряжения нежелательные сердечно-сосудистые события развились

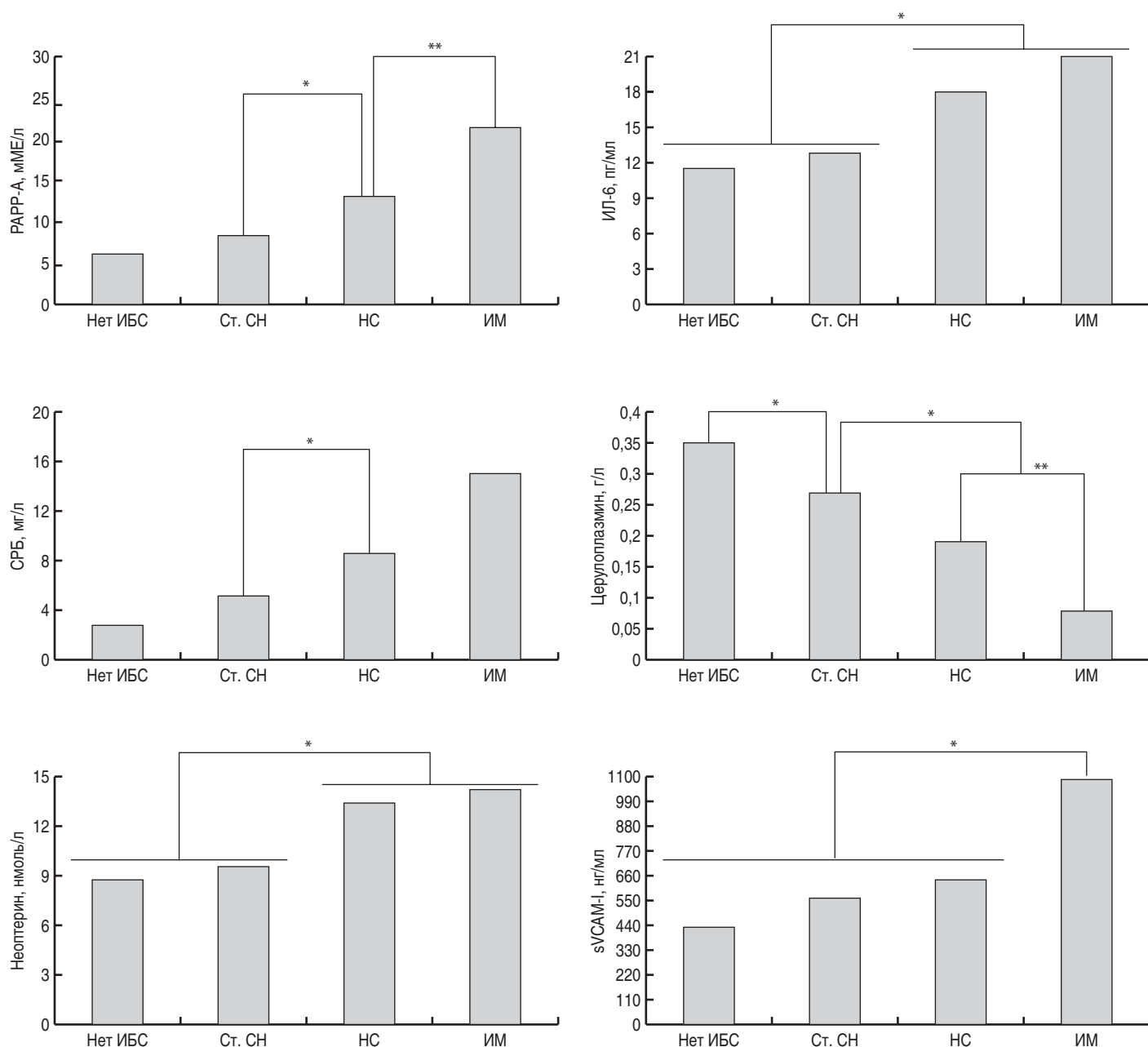


Рис. 1. Сравнение уровней маркеров воспаления и PAPP-A у больных с разными формами ИБС. Различия в подгруппах оценивались при помощи U-критерия Манна–Уитни: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Таблица 3. Показатели чувствительности и специфичности RAPP-A и СРБ для лабораторной диагностики острого коронарного синдрома при разных отрезных значениях концентрации в крови

Тест положительный, если значения концентрации RAPP-A равны или больше (мМЕ/л)	RAPP-A Чувствительность	Специфичность	Тест положительный, если значения концентрации СРБ равны или больше (мг/л)	СРБ Чувствительность	Специфичность
0	1	0	0,9	1	0,01
0,75	1,000	0,12	1,35	1	0,04
2,5	0,952	0,18	1,45	1,000	0,016
4,5	0,905	0,42	1,55	0,979	0,016
6,0	0,881	0,52	2,05	0,896	0,032
7,5	0,857	0,61	3,0	0,750	0,052
9,0	0,810	0,67	4,0	0,604	0,63
10,0	0,80	0,68	5,15	0,521	0,77
13,5	0,595	0,79	6,10	0,375	0,80
17,5	0,405	0,94	7,15	0,271	0,85
19,0	0,310	0,94	8,05	0,250	0,86
21,0	0,262	1	9,0	0,188	0,90
22,5	0,238	1	10,3	0,167	0,95
25,0	0,167	1	11,59	0,146	0,95
28,0	0,143	1	12,45	0,104	0,96
30,5	0,119	1	14,40	0,104	0,97
32,5	0,095	1	16,10	0,104	0,98
35,5	0,024	1	17,05	0,104	0,99

у 1 из 17 больных с низкими уровнями RAPP-A и у 3 из 7 больных с высокими уровнями; средняя продолжительность периода времени до наступления нежелательных событий составила 1027 ± 50 и 523 ± 83 дня среди больных с высокими и низкими уровнями RAPP-A соответственно. Среди больных нестабильной стенокардией нежелательные сердечно-сосудистые события отмечались у 3 из 11 больных с низкими уровнями RAPP-A и у 5 из 9 больных с высокими уровнями маркера; средняя продолжительность периода времени до наступления нежелательных событий составила 712 ± 73 и 554 ± 117 дней соответственно. У больных, госпитализированных с инфарктом миокарда, нежелательных событий в подгруппе с низкими уровнями RAPP-A не было, в то время как у больных с высокими уровнями этого маркера нежелательные события имели место у 3 из 12 пациентов; средняя продолжительность периода до наступления нежелательных событий у них составила 746 ± 59 дней.

Во всех группах больных у лиц с более высоким уровнем RAPP-A отмечалось большее число нежелательных сердечно-сосудистых событий, средний период благополучной выживаемости до наступления нежелательных событий был меньше. Сравнительный анализ выживаемости без нежелательных сердечно-сосудистых событий с использованием логрангового метода позволил выявить достоверные различия в выживаемости без нежелательных событий у больных стабильной стенокардией напряжения ($p = 0,028$; рис. 2).

Таким образом, согласно результатам проведенного исследования, острый коронарный синдром сопровождается изменением уровней в крови всех изученных нами маркеров воспаления: повышением уровней RAPP-A, С-реактивного белка, интерлейкина-6, sVCAM-1, неоптерина и снижением

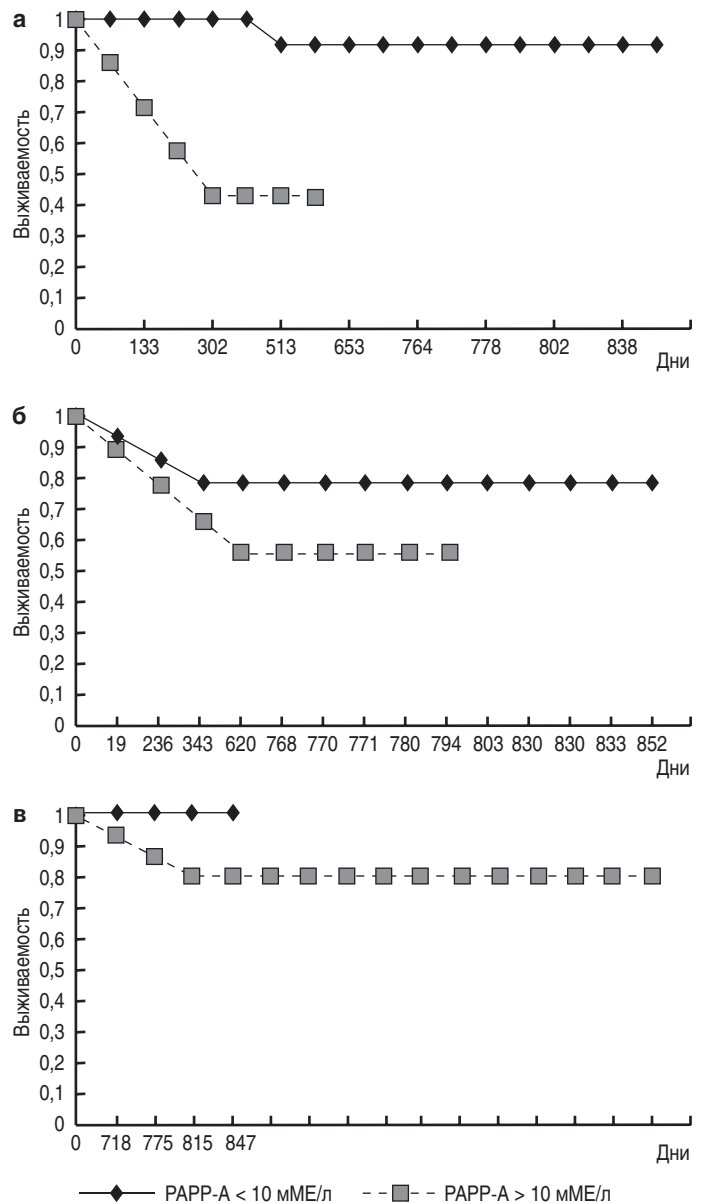


Рис. 2. Выживаемость среди больных стабильной стенокардией напряжения (а), нестабильной стенокардией (б) и инфарктом миокарда (в) в зависимости от уровней RAPP-A.

уровней церулоплазмينا. Для сравнения диагностической значимости маркеров был использован метод кривых ROC, позволивший выявить, что наибольшей чувствительностью и специфичностью для диагностики острого коронарного синдрома в отсутствие изменений уровней тропонина Т обладает RAPP-A. Также была выявлена слабая связь уровней RAPP-A с уровнями С-реактивного белка и церулоплазмينا. Повышенный уровень RAPP-A в крови оказался связанным с менее благоприятным прогнозом у больных с ИБС. В качестве конечных точек в исследовании были определены смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия – события, появление которых связано с разрывом, эрозией или увеличением размеров атеросклеротических бляшек [13].

Высокая чувствительность определения уровней RAPP-A в крови больных для выявления ОКС может объясняться тем, что RAPP-A функционально связан с инсулиноподобным фактором роста (ИФР-1) и его экспрессия

возрастает при повышении потребности в последнем. Основное биологическое действие ИФР-1 связано с восстановлением поврежденных тканей за счет повышения чувствительности клеток к инсулину, стимуляции неоангиогенеза, активации воспалительной реакции. Вероятно, преходящая ишемия миокарда и повреждение внутренней стенки артерий, которые имеют место при остром коронарном синдроме, активизируют этот механизм защиты. При этом повышается экспрессия RAPP-A, который, будучи металлопротеиназой, активизирует ИФР-1, отщепляя от него связывающий белок [14].

В последние годы был проведен ряд экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению роли RAPP-A и функционально связанного с ним инсулиноподобного фактора роста ИФР-1 при атеросклерозе. ИФР-1 играет важную роль в механизмах восстановления целостности (репарации) артериальной стенки после повреждения [5]. ИФР-1 является важным фактором, способствующим пролиферации, миграции и усилению функций многих клеток – эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток и клеток воспаления (нейтрофилов и макрофагов). Показано участие ИФР-1 в образовании межклеточного матрикса при повреждении кровеносных сосудов [15, 16]. Различные клетки сосудистой стенки способны выделять так называемые ИФР-связывающие белки, которые, соединяясь с активными центрами ИФР-1, обратимо снижают его биодоступность. Являясь высокоспецифичной протеазой, RAPP-A ингибирует действие ИФР-связывающего белка 4 типа, что приводит к повышению уровня и активности ИФР-1 в зонах сосудистого повреждения. Экспериментальные исследования показали, что следствием гиперпродукции ИФР-связывающего белка 4 типа (IGFBP-4), блокирующего ИФР-1, является гипоплазия гладкомышечных клеток в интима сосудов [17]. RAPP-A повышает уровни активного ИФР-1, способствуя активации пролиферативных процессов, в том числе и в атеросклеротической бляшке, стимулируя ее рост. С другой стороны, в ответ на повреждение сосудистой стенки или при разрушении покрышки атеросклеротической бляшки возникает активация компенсаторных репаративных механизмов, в том числе с участием системы RAPP-A/ИФР-1 [18].

В различных экспериментальных исследованиях было показано, что стимулом, повышающим экспрессию RAPP-A, может являться повреждение стенки коронарных артерий. Предполагается, что система RAPP-A/ИФР-1 играет важную роль в процессе репарации стенки коронарных артерий. Ряд авторов придерживаются точки зрения, что ИФР-1 является фактором, участвующим в прогрессировании атеросклероза. Не исключено, что, будучи металлопротеиназой, RAPP-A может оказывать непосредственное воздействие на внеклеточный матрикс, способствуя снижению прочности покрышки атеросклеротической бляшки, следствием чего является ее эрозия, разрыв и тромбоз [19].

Показано, что в поврежденных атеросклеротических бляшках экспрессия RAPP-A, как и матриксных металлопротеиназ, существенно повышена, но практически не определяется в стабильных атеросклеротических бляшках. Так, A.Bayes-Genis et al. установили, что экспрессия RAPP-A повышена в легкоранимых и минимально выражена в стабиль-

ных атеросклеротических бляшках. Морфологические исследования позволили выявить повышенные уровни RAPP-A в поврежденных атеросклеротических бляшках у больных с ишемической болезнью сердца, умерших внезапно. Эти же авторы впервые выявили повышение уровней RAPP-A в плазме крови больных нестабильной стенокардией [9].

Результаты проведенных нами исследований показали, что имеются достоверные различия в уровнях RAPP-A в крови у больных стабильной стенокардией напряжения и нестабильной стенокардией.

Помимо того, что активация системы RAPP-A/ИФР-1 является маркером нестабильной атеросклеротической бляшки, повышение уровней RAPP-A может иметь место еще до развития острого коронарного синдрома [20, 21].

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что однократное измерение уровней RAPP-A позволяет выявить больных с повышенным риском развития нежелательных сердечно-сосудистых событий у больных с ИБС. Ангиографические исследования показали, что у больных стабильной стенокардией напряжения уровни RAPP-A выше у больных с протяженными, эксцентрическими, кальцинированными атеросклеротическими бляшками в коронарных артериях по сравнению с больными, имеющими концентрические стенозы небольшой протяженности [22]. У больных с ИБС разрывы атеросклеротических бляшек и увеличение степени сужения внутреннего просвета коронарных артерий чаще развиваются в местах «сложных» стенозов, что позволяет объяснить неблагоприятный отдаленный прогноз у больных со стабильной ИБС с повышенными уровнями RAPP-A.

J.Lund et al. опубликовали результаты исследования, в котором под наблюдением находились 136 больных нестабильной стенокардией без повышения уровней тропонина I. Было показано, что увеличение уровня RAPP-A более 29 мМЕ/л в течение первых 24 ч после госпитализации сопровождалось повышением риска смерти, острого инфаркта миокарда в течение ближайших 6 мес, независимо от других факторов риска. Уровень RAPP-A был более чувствительным предиктором ближайшего прогноза, чем уровни тропонина или С-реактивного белка [23].

Выявленная в нашем исследовании зависимость между уровнями RAPP-A и СРБ и церулоплазмينا свидетельствует о связи повышенной экспрессии RAPP-A, отражающей активность процессов повреждения и репарации сосудистой стенки, с воспалением. Это положение находится в соответствии с недавно опубликованными результатами C.Heeschen et al. [24] и подтверждает данные о связи активности воспаления и прогноза у больных с ИБС [25].

Заключение

Ассоциированный с беременностью протеин плазмы RAPP-A является одним из факторов, участвующих в патогенезе ишемической болезни сердца и, в частности, в процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки. Определение уровней этого маркера в крови может быть использовано для лабораторной диагностики острого коронарного синдрома, а также позволяет оценить прогноз у больных стабильной стенокардией напряжения.

Литература

- Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes // *Circulation*. – 1995. – № 91. – P.2844 – 2850.
- Fuster V., Moreno P.R., Fayad Z.A. et al. Atherothrombosis and high-risk plaque: Part I: Evolving Concepts // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – № 46. – P.937–954.
- Panteghini M. Role and importance of biochemical markers in clinical cardiology // *Eur. Heart J.* – 2004. – № 25. – P.1187–1196.
- Королева О.С., Затеищikov Д.А. Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления // *Кардиология и общая тер.* – 2007. – № 8/9 (143). – С.19–26.
- Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management // *Circulation*. – 1998. – № 98. – P.2219–2222.
- Панченко Е.П. Механизмы развития острого коронарного синдрома // *РМЖ*. – 2000. – № 8. – С.34–45.
- Krantz D., Goetzl L., Simpson J.L. et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein-A, and nuchal translucency with intrauterine growth retardation and other adverse pregnancy outcomes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2004. – № 191. – P.1452–1458.
- Антонова А.В., Шевченко А.О., Кочетова Е.В. и соавт. Диагностическое значение PAPP-A и маркеров воспаления при остром коронарном синдроме // *Вестн. РГМУ*. – 2005. – №3 (42). – С.5.
- Bayes-Genis A., Conover C.A., Overgaard M.T. et al. Pregnancy associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – № 345. – P.1022–1029.
- Шевченко А.О., Шумаков Д.В., Честухин В.В. и соавт. Выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий и уровни маркеров воспаления у больных ИБС // *Вестн. трансплант. и искусственных органов*. – 2006. – № 2. – С.52–55.
- Шевченко А.О. Клиническое значение PAPP-A у больных ИБС // *Лаборатория*. – 2005. – № 4. – С.3–5.
- Manolio T. Novel risk markers and clinical practice // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – V. 349 (17). – P.1587–1589.
- Virmani R., Kolodgie F.D., Burke A.P. et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – № 25. – P.2054–2061.
- Conti E., Carrozza C., Capoluongo E. Insulin-like growth factor-1 as a vascular protective factor // *Circulation*. – 2004. – № 110. – P.2260–2265.
- Nichols T.C., du Laney T., Zheng B. et al. Reduction in atherosclerotic lesion size in pigs by alphaVbeta3 inhibitors is associated with inhibition of insulin-like growth factor-I-mediated signaling // *Circ. Res.* – 1999. – № 85. – P.1040–1045.
- Шевченко А.О., Кочетова Е.В., Природова О.Ф. и соавт. Уровни ассоциированного с беременностью плазменного протеина (PAPP-A) и маркеров воспаления при остром коронарном синдроме // *XII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»*. – 2005. – С.288–289.
- Wang J., Niu W., Witte D.P. et al. Overexpression of insulin-like growth factor binding protein-4 (IGFBP-4) in smooth muscle cells of transgenic mice through a smooth muscle -actin-IGFBP-4 fusion genes induces smooth muscle hypoplasia // *Endocrinology*. – 1998. – № 139. – P.2605–2614.
- Zhabin S.G., Gorin V.S., Judin N.S. Review: immunomodulatory activity of pregnancy-associated plasma protein-A // *J. Clin. Lab. Immunol.* – 2003. – №52. – P.41–50.
- Crea F., Andreotti F., Conti E. et al. Pregnancy-associated plasma protein-A and acute coronary syndromes: cause or consequence? // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – № 46. – P.1583–1584.
- Beaudeau J.L., Burc L., Imbert-Bismut F. et al. Serum plasma pregnancy-associated protein A: a potential marker of echogenic carotid atherosclerotic plaques in asymptomatic hyperlipidemic subjects at high cardiovascular risk // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – №23. – P.e7–e10.
- Кочетова Е.В., Шевченко А.О., Природова О.Ф. и соавт. Ассоциированный с беременностью плазменный протеин (PAPP-A) – маркер «легкоранимой» атеросклеротической бляшки. – В сб.: Материалы науч. конф. «Новые методы диагностики и лечения». – М., 2004. – С.144–145.
- Cosin-Sales J., Christiansen M., Kaminski P. et al. Pregnancy associated plasma protein A and its endogenous inhibitor, the proform of eosinophil major basic protein (proMBP), are related to complex stenosis morphology in patients with stable angina pectoris // *Circulation*. – 2004. – № 109. – P.1724–1728.
- Lund J., Qin Q.P., Ilva T. et al. Circulating pregnancy-associated plasma protein A predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation // *Circulation*. – 2003. – №108. – P.1924–1926.
- Heeschen C., Dimmeler S., Hamm C.W. et al. Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes: comparison with markers of systemic inflammation, platelet activation, and myocardial necrosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – №45. – P.229–237.
- Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – V. 340. – P.115–126.

Информация об авторах:

Шевченко Алексей Олегович, доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии ФУВ Российского государственного медицинского университета
Адрес: 107143, Москва, Открытое ш., квартал 40
Телефон: (499) 167-2591

Кунцевич Надежда Викторовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И.Шумакова
Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, 1
Телефон: (499) 190-2971, (499) 193-8762

Гинзбург Леонид Моисеевич, врач-кардиолог Люберецкой районной больницы №1
Адрес: 140050, Московская область, Люберецкий р-н, пос. Красково, ул. К.Маркса, 90
Телефон: (495) 557-2118

Слесарева Юлия Сергеевна, аспирант кафедры кардиологии ФУВ Российского государственного медицинского университета
Адрес: 107143, Москва, Открытое ш., квартал 40
Телефон: (499) 167-2591

Орлова Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биохимии ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И.Шумакова
Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, 1
Телефон: (499) 190-2971