

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПЛАЦЕНТАРНОГО ФАКТОРА РОСТА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

М.В. Туликов¹, О.П. Шевченко², А.О. Шевченко², Е.В. Шин¹, А.В. Гагаев¹, В.В. Павлов¹

¹ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва;

²Кафедра кардиологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Контакты: Михаил Викторович Туликов tulikov-mikhail@yandex.ru

Цель исследования — изучение диагностического значения плацентарного фактора роста (PIGF) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы. Под наблюдением находился 151 человек (75 мужчин и 76 женщин, средний возраст $58,9 \pm 12,3$ года), у 66 больных была стабильная стенокардия напряжения, у 32 — нестабильная стенокардия, у 32 — острый инфаркт миокарда и у 21 не было клинических признаков ИБС. У всех обследованных определяли уровни PIGF в плазме крови, у больных ИБС также определяли концентрации С-реактивного белка (СРБ) высокочувствительным методом.

Результаты. Уровни PIGF при остром коронарном синдроме (ОКС) были значимо выше, чем при стабильной стенокардии напряжения и у здоровых лиц ($17,3 \pm 11,4$ против $11,2 \pm 7,3$ и $8,8 \pm 6,7$ пг/мл, $p < 0,001$). При оценке диагностической ценности определения уровней PIGF в диагностике ОКС у тропонин-негативных обследованных (ROC-анализ) площадь под кривой (ППК) составила 0,76. Качество диагностической модели с использованием СРБ уступало качеству модели с использованием PIGF ($n = 45$, ППК PIGF = 0,79, ППК СРБ = 0,65).

Заключение. Повышенный уровень PIGF может рассматриваться в качестве диагностического маркера ОКС, в том числе при отсутствии повышения уровней сердечных тропонинов.

Ключевые слова: плацентарный фактор роста, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, неоангиогенез

DIAGNOSTIC VALUE OF PLACENTAL GROWTH FACTOR IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

M.V. Tulikov¹, O.P. Shevchenko², A.O. Shevchenko², Ye.V. Shin¹, A.V. Gagayev¹, V.V. Pavlov¹

¹Clinical Hospital, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow;

²Department of Cardiology, Faculty for Postgraduate Training of Physicians,

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

Objective: to study the diagnostic value of placental growth factor (PIGF) in patients with coronary heart disease (CHD).

Subjects and methods. 151 patients (75 men and 76 women; mean age 58.9 ± 12.3 years), including 66 patients with exercise-induced stable angina, 32 with unstable angina, 32 with myocardial infarction, and 21 with no clinical signs of CHD, were followed up. Blood PIGF levels were measured in all the examinees; C-reactive protein (CRP) concentrations were also determined using a high-sensitivity method in the patients with CHD.

Results. In the patients with acute coronary syndrome (ACS), the levels of PIGF were significantly higher than in those with exercise-induced stable angina and in healthy individuals (17.3 ± 11.4 versus 11.2 ± 7.3 and 8.8 ± 6.7 pg/ml; $p < 0.001$). Estimation of the diagnostic value of the determination of PIGF levels in the diagnosis of ACS in troponin-negative examinees revealed that the area under the ROC curve (AUC) was 0.76. The quality of a diagnostic model using CRP was inferior to that with PIGF ($n = 45$; AUC for PIGF = 0.79; that for CRP = 0.65).

Conclusion. The elevated level of PIGF may be considered as a diagnostic marker for ACS, including in the absence of the higher levels of cardiac troponins.

Key words: placental growth factor, coronary heart disease, acute coronary syndrome, neoangiogenesis

Введение

Важной задачей современной кардиологии является поиск чувствительных и специфичных биологических маркеров атеросклероза и острого коронарного синдрома (ОКС), использование которых позволило бы с помощью несложного анализа крови своевременно выявлять пациентов, нуждающихся в интенсивном

обследовании и лечении. Одним из биомаркеров, рассматриваемых в последние годы в качестве показателей активности атеросклероза и предикторов неблагоприятного прогноза у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), является плацентарный фактор роста (PIGF — placenta growth factor). Этот гликопротеин с молекулярной массой 46–50 кДа вырабатывается

эндотелиоцитами сосудов и участвует в регуляции процессов неоангиогенеза [1].

Было показано, что неоангиогенез при ИБС является своеобразной защитной реакцией, направленной на улучшение перфузии ишемизированного миокарда за счет увеличения количества и размера артериальных коллатералей [2]. Биологические стимулы неоангиогенеза — гипоксия, воздействие гемодинамического напряжения на сосудистую стенку и локальный воспалительный процесс, играющий важную роль в формировании атеросклеротических бляшек [3, 4]. С другой стороны, существуют данные, что отдельные ангиогенные факторы, такие как PlGF и сосудистый эндотелиальный фактор роста 1 (VEGF-1), могут вносить существенный вклад в прогрессирование атеросклероза [5]. Так, в исследовании CAPTURE было показано независимое предикторное значение PlGF в развитии острых сердечно-сосудистых событий [6]. Возможно, что PlGF может провоцировать развитие атеросклероза за счет привлечения в атеросклеротическую бляшку моноцитов [7].

Цель настоящего исследования — изучение диагностического значения PlGF у больных ИБС.

Материалы и методы

Работа основана на анализе данных, полученных при обследовании больных ИБС и практически здоровых лиц. В проведенное нами обсервационное диагностическое проспективное исследование был включен 151 человек (75 мужчин и 76 женщин) в возрасте от 24 до 78 лет ($58,9 \pm 12,3$ года). Включались больные стабильной стенокардией напряжения (ССН) и пациенты с ОКС как с подъемом, так и без подъема сегмента ST; группу контроля составили практически здоровые добровольцы без клинических признаков ИБС. Исключались лица моложе 20 лет, беременные, а также лица с признаками острых инфекционных, воспалительных или аутоиммунных заболеваний в течение < 4 нед после наступления полной клинической и лабораторной ремиссии, больные с декомпенсированным сахарным диабетом, выраженной сердечной (фракция выброса левого желудочка < 30 %), почечной и печеночной недостаточностью. Набор пациентов проходил с 2005 по 2008 г.; важная часть исследования была посвящена изучению прогностической роли PlGF у больных ИБС, результаты которого будут опубликованы позже.

Исследование одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Общая характеристика больных с различными формами ИБС и группы контроля представлена в табл. 1. Лица без ИБС были моложе, у них зафиксированы в среднем более низкие показатели индекса массы тела и уровни общего холестерина в крови ($p < 0,05$).

Диагноз ССН основывался на выявлении типичных приступов стенокардии, купируемых приемом ко-

Таблица 1. Общая характеристика больных ИБС и группы контроля

Показатель	Нет признаков ИБС	ССН	Нестабильная стенокардия	Инфаркт миокарда
Число обследованных, <i>n</i>	21	66	32	32
Мужчины/женщины, <i>n</i>	9/12	28/38	18/14	20/12
Возраст, годы	$38,3 \pm 11,2$ (24–58)*	$60,0 \pm 7,6$ (43–71)	$62,7 \pm 10,2$ (41–78)	$63,5 \pm 9,2$ (42–75)
Инфаркт миокарда/ОНМК в анамнезе, <i>n</i>	0/0**	14/4	11/3	7/4
Артериальная гипертензия, <i>n</i>	0**	61	31	30
Сахарный диабет 2-го типа, <i>n</i>	0**	12	5	5
Индекс массы тела, кг/м ²	$24,3 \pm 3,6^*$	$28,0 \pm 4,8$	$29,8 \pm 2,8$	$28,2 \pm 5,3$
Общий холестерин крови, моль/л	$4,5 \pm 2,8^*$	$7,3 \pm 1,5$	$6,8 \pm 1,7$	$6,7 \pm 1,6$

Примечание. ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения;

* — различия статистически значимы, критерий Краскела–Уоллиса;

** — критерий χ^2 .

роткодействующих нитропрепаратов, и регистрации преходящих ишемических изменений сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) во время нагрузочных тестов и холтеровского ЭКГ-мониторирования. Функциональный класс ССН определяли по классификации Канадского общества кардиологов.

Диагноз «инфаркт миокарда» основывался на выявлении характерных клинических признаков (ангинозные боли в грудной клетке продолжительностью ≥ 30 мин или эквивалентные проявления), повышение в крови уровней тропонинов I и T, кардиоспецифических ферментов (МВ-фракции креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы I) и других маркеров миолиза (аспарагиновой аминотрансферазы, миоглобина), а также характерных для инфаркта миокарда изменений на ЭКГ, зон гипокинеза миокарда левого желудочка при эхокардиографии и зон гипоперфузии миокарда при скинтиграфии с Технетрилом (^{99m}Tc). У всех больных с нестабильной стенокардией наблюдались снижение толерантности к нагрузке, учащение или появление приступов стенокардии в покое, при этом отсутствовали стойкие изменения сегмента ST или зубца T и лабораторные маркеры острого повреждения миокарда.

Определение концентрации PlGF проводили иммуноферментным методом (ELISA) с помощью ре-

агентов фирмы R&M Systems (Англия), чувствительность метода 7 пг/мл. Уровни С-реактивного белка (СРБ) измеряли высокочувствительным методом — иммунотурбидиметрией с латексным усилением (Sclavo Diagnostics, Италия), чувствительность метода 0,6 мг/л. Уровни PIGF были определены у всех обследованных, уровни СРБ — у выбранных случайным образом 49 больных ИБС. По возрасту, половому составу и наличию изучаемых факторов риска эта выборка была сопоставима с группой больных ИБС, включенных в исследование.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ SPSS 18.0 (SPSS Inc., США) и BioStat 2009 (AnalystSoft). Значимость различий количественных показателей в 2 группах определяли с помощью Z-критерия Манна–Уитни; для 3 и более групп использовали критерий Краскела–Уоллиса. Значимость различий качественных показателей определяли с помощью критерия χ^2 . Для оценки диагностической ценности определения уровней PIGF рассчитывали площадь под кривой (ППК) с помощью ROC-анализа (receiver operating characteristics). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Уровни PIGF у обследованных лиц находились в пределах от 7,0 до 56,6 пг/мл ($13,7 \pm 9,7$ пг/мл). У 34 человек уровень PIGF был ниже порога чувствительности используемого метода (меньше 7 пг/мл).

Уровни PIGF в плазме крови не были связаны с возрастом ($R = 0,17$, $p = 0,08$), полом, индексом массы тела, наличием сахарного диабета, концентрациями липидов крови, степенью артериальной гипертензии, функциональным классом стенокардии и острыми атеротромботическими событиями в анамнезе (табл. 2, 3).

Средние уровни PIGF в плазме крови больных ССН и здоровых лиц не различались ($11,2 \pm 7,3$ про-

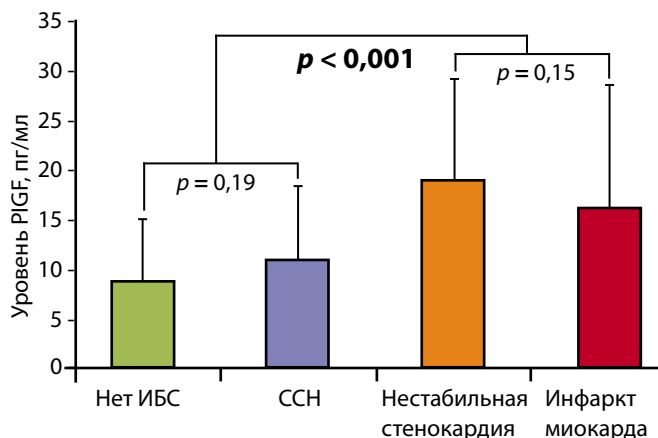


Рис. 1. Средние уровни PIGF у больных ИБС и здоровых лиц

Таблица 2. Взаимосвязь уровней PIGF у больных ИБС с факторами риска и проявлениями атеросклероза

Факторы риска и проявления атеросклероза		Уровни PIGF, пг/мл	p
Пол	Мужчины, n = 66	14,9 ± 11,4	0,38
	Женщины, n = 64	12,6 ± 9,6	
Сахарный диабет 2-го типа	Наличие, n = 22	14,9 ± 13,1	0,23
	Отсутствие, n = 108	13,3 ± 10,0	
Степень артериальной гипертензии	Отсутствие, n = 9	11,4 ± 12,8	0,21
	I, n = 7	9,0 ± 7,6	
	II, n = 75	14,1 ± 10,2	
	III, n = 39	13,1 ± 9,2	
Функциональный класс ССН	I, n = 7	9,2 ± 7,3	0,58
	II, n = 29	13,1 ± 12,7	
	III, n = 21	17,6 ± 11,9	
	IV, n = 9	11,7 ± 9,8	
ИМТ	Нормальная масса тела (ИМТ < 25 кг/м²), n = 35	12,9 ± 9,6	0,8
	Избыточная масса тела (25 кг/м² ≤ ИМТ < 30 кг/м²), n = 53	15,0 ± 12,1	
	Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²), n = 42	13,1 ± 9,3	
Инфаркт миокарда/ОНМК в анамнезе	Наличие, n = 36	14,8 ± 7,7	0,23
	Отсутствие, n = 94	12,2 ± 9,1	

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 3. Взаимосвязь уровней PIGF и липидов в плазме крови

Фракции липидов	Коэффициент ранговой корреляции	p
Общий холестерин	$R = -0,07$	0,49
Холестерин липопротеидов низкой плотности	$R = 0,05$	0,65
Холестерин липопротеидов высокой плотности	$R = -0,20$	0,07
Триглицериды	$R = -0,06$	0,7

тив $8,8 \pm 6,7$ пг/мл, $p = 0,19$). У больных ОКС средние уровни PIGF были значимо выше, чем у больных ССН ($17,3 \pm 11,4$ против $11,2 \pm 7,3$ пг/мл, $p < 0,001$, рис. 1).

Выявленные значимые различия концентраций PIGF у больных ОКС по сравнению с больными ССН и здоровыми лицами позволили предположить возможность использования их определения в диагностике ОКС. Так, при оценке диагностической ценности определения уровней PIGF у больных ИБС с помощью ROC-анализа ППК составила 0,71. Оптимальное соотношение между чувствительностью и специфичностью отмечено для концентрации PIGF 12,0 пг/мл (чувствительность 65,6 %, специфичность 65,5 %).

Изучали диагностическую ценность повышенных концентраций PIGF у пациентов с нормальными уровнями тропонинов. Из анализа были исключены 28 больных острым инфарктом миокарда с повышенными уровнями тропонинов (у 16 из них использовался качественный тест на тропонин I и у 12 – количественное определение тропонинов I и T).

При оценке диагностической ценности определения уровней PIGF в диагностике ОКС у тропонин-негативных обследованных ППК составила 0,76. Оптимальным соотношением чувствительности и специфичности оказалось для концентрации PIGF 12,7 пг/мл (чувствительность 69,4 %, специфичность 69,0 %, рис. 2).

Среднее содержание СРБ в плазме крови больных ИБС ($n = 49$) составило $10,2 \pm 17,7$ мг/л (от 1,1 до 108, медиана распределения 5,6 мг/л). У пациентов с ОКС средние уровни СРБ были значимо выше, чем у больных ССН ($10,1 \pm 11,9$ против $5,5 \pm 5,1$ мг/л, $p = 0,038$), при этом достоверных различий средних уровней СРБ у больных нестабильной стенокардией и острым ин-

фарктом миокарда выявлено не было ($8,3 \pm 7,7$ против $12,2 \pm 15,8$ мг/л, $p = 0,23$).

При сравнении диагностической ценности определения уровней PIGF и СРБ у тропонин-негативных пациентов качество модели с использованием PIGF оказалось значимо выше ($n = 45$, ППК PIGF = 0,79, ППК СРБ = 0,65, рис. 3).

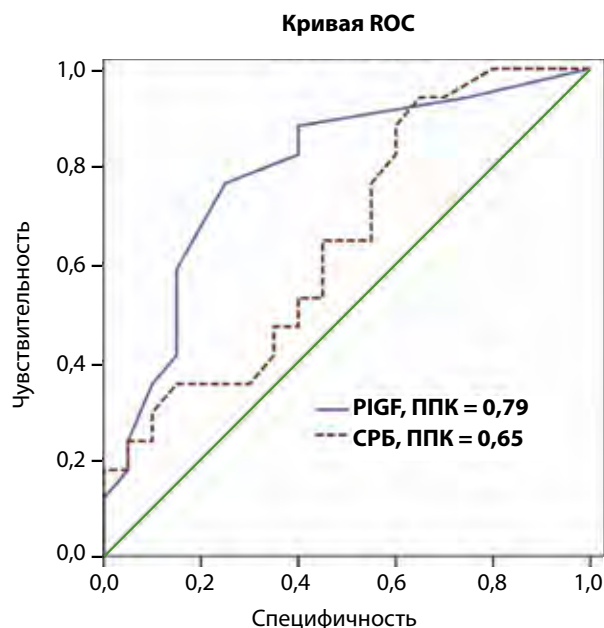


Рис. 3. Сравнение PIGF и СРБ в диагностике ОКС у тропонин-негативных пациентов с помощью ROC-анализа

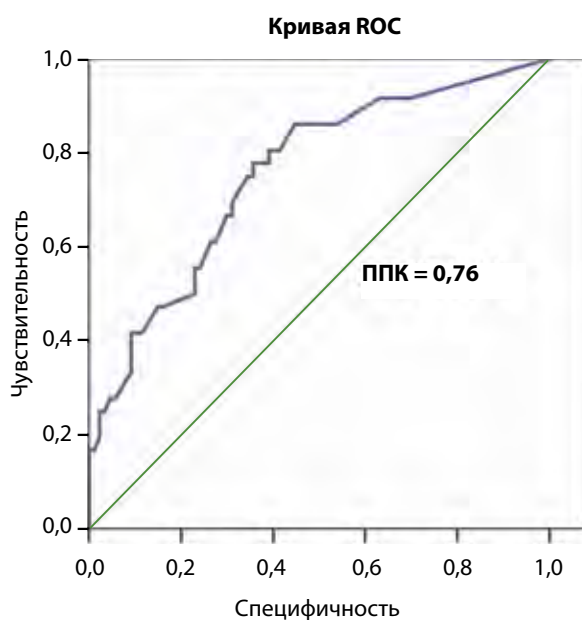


Рис. 2. Кривая ROC для PIGF в диагностике ОКС у тропонин-негативных обследованных

Обсуждение

Выявление более высоких уровней PIGF у больных ОКС может подтверждать его участие в патогенезе прогрессирования атеросклероза и возникновения острых атеротромботических событий. Такая взаимосвязь объясняется, вероятно, способностью PIGF к активации моноцитов и привлечению их в сосудистую стенку при атеросклерозе. S. Selvaraj et al. в 2003 г. доказали, что PIGF оказывает прямое действие на моноциты и макрофаги, связываясь с расположенными на их мембранах Flt-1 (VEGFR-1) рецепторами [8]. В результате происходит активация моноцитарной PI3-киназы, способствующая усилению продукции и выброса макрофагами провоспалительных цитокинов и хемокинов (фактора некроза опухоли α , интерлейкинов 1β и 8, моноцитарного хемотаксического протеина MCP-1 и макрофагального воспалительного протеина MIP-1 β). Все перечисленные биологически активные молекулы являются участниками воспалительного процесса при атеросклерозе, приводящего к переходу атеросклеротической бляшки в легкоранимую форму [9, 10]. В частности, MCP-1 и фактор некроза опухоли α активируют ядерный фактор NF κ B [11], что приводит к синтезу протеолитических ферментов каспаз, вызывающих деструкцию гладкомы-

шечных клеток и эндотелиоцитов [12]. Апоптоз эндотелиальных клеток и разрушение межклеточного матрикса в той или иной степени всегда сопровождают новообразование сосудов, но в условиях существования уязвимых атеросклеротических бляшек (с тонкой фиброзной покрывкой и рыхлым липидным ядром) эти процессы могут вызывать их повреждение, приводя к атеротромбозу. Ряд авторов рассматривают неоангиогенез как наиболее частый спутник прогрессирования атеросклероза, считая его маркером развития заболевания и показателем нестабильности атеросклеротических бляшек [13–15].

Некоторые исследователи склоняются к мнению, что PlGF может стать более специфичным биомаркером нестабильности атеросклеротических бляшек и предиктором неблагоприятного прогноза у больных ИБС, чем многие воспалительные маркеры, выдвигаемые в последние годы на эту роль [16]. Это объясняется его стабильностью в циркулирующей крови, в то время как большинство воспалительных маркеров являются короткоживущими молекулами. При этом достаточно долго сохраняющийся в циркуляции CRP представляется менее специфичным, поскольку продуцируется в ответ на воспаление в любой ткани организма, тогда как PlGF вырабатывается преимущественно клетками сосудистого эндотелия.

К ограничениям проведенного нами исследования можно отнести сравнительно небольшое число наблюдений, взятие крови для анализа в разные сроки от развития ангинозного приступа и отсутствие технических возможностей проведения селективной коронарографии в период набора пациентов. В дальнейших исследованиях было бы целесообразно оценить уровни PlGF у больных ИБС в динамике (в том числе на фоне лечения адекватными дозами статинов и других антиатеросклеротических препаратов), а также сопоставить их с данными исследований, позволяющих визуализировать коронарное русло (селективной коронарографии, мультиспиральной компьютерной томографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования коронарных артерий).

Заключение

Таким образом, определение концентрации PlGF в крови больных ИБС имеет большое диагностическое значение. Участие PlGF в патогенезе процессов, приводящих к дестабилизации атеросклеротических бляшек, подтверждается выявлением более высоких его уровней у больных ОКС. Повышенные уровни PlGF ($\geq 12,7$ пг/мл) в плазме крови могут использоваться для диагностики ОКС, в том числе при отсутствии повышения уровней сердечных тропонинов.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Ribatti D. The discovery of the placental growth factor and its role in angiogenesis: a historical review. *Angiogenesis* 2008;11(3):215–21.
- Fam N.P., Verma S., Kutryk M., Stewart D.J. Clinician guide to angiogenesis. *Circulation* 2003;108(21):2613–8.
- Henry T.D., Annex B.H., Azrin M.A. et al. Final results of the VIVA trial of rhVEGF for human therapeutic angiogenesis. *Circulation* 1999;100(suppl1):1–476.
- Luttun A., Tjwa M., Moons L. et al. Revascularization of ischemic tissues by PlGF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti-Flt1. *Nat Med* 2002;8(8):831–40.
- Tjwa M., Luttun A., Autiero M., Carmeliet P. VEGF and PlGF: two pleiotropic growth factors with distinct roles in development and homeostasis. *Cell Tissue Res* 2003;314(1):5–14.
- Heeschen C., Dimmeler S., Fichtlscherer S. et al. Prognostic value of placental growth factor in patients with acute chest pain. *JAMA* 2004;291(4):435–41.
- Pipp F., Heil M., Issbrücker K. et al. VEGFR-1-selective VEGF homologue PlGF is arteriogenic: evidence for a monocyte-mediated mechanism. *Circ Res* 2003;92(4):378–85.
- Selvaraj S.K., Giri R.K., Perelman N. et al. Mechanism of monocyte activation and expression of proinflammatory cytochemokines by placenta growth factor. *Blood* 2003;102(4):1515–24.
- Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115–26.
- Оганов Р.Г., Закирова Н.Э., Закирова А.Н. и др. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме. *Рационал фармакотер кардиол* 2007;3(5):15–9.
- Felmeden D.C., Blann A.D., Lip G.Y. Angiogenesis: basic pathophysiology and implications for disease. *Eur Heart J* 2003;24(7):586–603.
- Geng Y.J., Libby P. Progression of Atheroma: A Struggle between Death and Procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(9):1370–80.
- Kolodgie F.D., Gold H.K., Burke A.P. et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med* 2003;349(24):2316–25.
- Barger A.C., Beeuwkes R. 3rd, Lainey L.L., Silverman K.J. Hypothesis: vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries. A possible role in the pathophysiology of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1984;310(3):175–7.
- 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(10):2054–61.
- Apple F.S., Wu A.H., Mair J. et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2005;51(5):810–24.