

Ассоциированный с беременностью протеин плазмы — новый биохимический маркер острого коронарного синдрома и предиктор неблагоприятного прогноза у больных ишемической болезнью сердца

О.П. Шевченко^{1,2}, А.О. Шевченко^{1,2}, Е.В. Кочетова^{1,2}, О.В. Орлова³

¹Российский государственный медицинский университет; ¹Клиническая больница Управления делами Президента Российской Федерации; ³НИИ трансплантологии и искусственных органов. Москва, Россия

Pregnancy-associated plasma protein — a new biochemical marker of acute coronary syndrome and poor prognosis predictor in coronary heart disease patients

O.P. Shevchenko^{1,2}, A.O. Shevchenko^{1,2}, E.V. Kochetova^{1,2}, O.V. Orlova³

¹Russian State Medical University; ²Clinical Hospital, Russian Federation President Affairs Administration; ³Research Institute of Transplantology and Artificial Organs. Moscow, Russia

Введение. Ассоциированный с беременностью протеин плазмы (РАРР-А) является цинксодержащей металлопротеиназой, активирующей инсулиноподобный фактор роста. Повышение уровней РАРР-А отмечается при остром коронарном синдроме (ОКС) и при различных патологических состояниях, сопровождающихся воспалительно-деструктивными изменениями.

Цель. Изучить содержание РАРР-А в крови больных с разными формами ишемической болезни сердца (ИБС) и его связь с двухлетним прогнозом.

Материал и методы. В исследование включены 75 лиц в возрасте $62,3 \pm 10,1$ лет: 17 больных инфарктом миокарда (ИМ), 23 больных нестабильной стенокардией (НС), 24 пациента со стенокардией напряжения, 11 здоровых лиц. Период наблюдения составил 2 года; оценивались конечные точки (КТ): смерть, ИМ, НС и прогрессирование сердечной недостаточности (СН). Помимо рутинных клинических исследований, у всех определялись уровни РАРР-А, интерлейкина-6 (ИЛ-6) и С-реактивного белка (СРБ) при помощи высокочувствительных иммуноферментных методов.

Результаты. Уровни РАРР-А достоверно коррелировали с концентрацией СРБ ($r=0,361$; $p=0,043$) и ИЛ-6 ($r=0,387$; $p=0,035$). Содержание РАРР-А, ИЛ-6 и СРБ в крови здоровых лиц и у больных стенокардией напряжения достоверно не отличалось. По сравнению с больными стенокардией напряжения, у больных НС повышены уровни РАРР-А — $8,6 \pm 6,7$ vs $14,4 \pm 9,5$ мМЕ/л ($p < 0,05$) и СРБ — $4,5 \pm 4,0$ vs $7,3 \pm 5,5$ мг/л ($p < 0,05$). У больных ИБС с РАРР-А < 10 мМЕ/л ($n=32$) КТ отмечены у 4, в то время как у больных с РАРР-А > 10 мМЕ/л ($n=32$) КТ имели место у 11 больных; средняя продолжительность периода до наступления КТ составила 1030 ± 52 и 656 ± 51 дней, соответственно ($p < 0,05$). Сравнение выживаемости без КТ при помощи логрангового метода показало, что прогноз у больных с РАРР-А < 10 мМЕ/л достоверно лучше, чем у больных с РАРР-А > 10 мМЕ/л ($p=0,047$).

Заключение. РАРР-А является маркером, участвующим в патогенезе ИБС; уровни его в крови коррелируют с выраженностью системного воспаления, повышены у больных с ОКС; у больных с более высокими уровнями РАРР-А отмечается менее благоприятный прогноз.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, биохимический маркер, протеин плазмы.

Background. Pregnancy-associated plasma protein (PAPP-A) is Zn-containing proteinase, activating insulin-like growth factor. PAPP-A level increase is observed in acute coronary syndrome (ACS) and other inflammatory and destructive pathology.

Aim. To investigate PAPP-A blood levels in patients with various forms of coronary heart disease (CHD), and their link to two-year prognosis.

© Коллектив авторов, 2006
Тел.: (495) 773-19-95
e-mail: Elena@kochetoff.com

Material and methods. The study included 75 patients aged 62.3 ± 10.1 years: 17 individuals with myocardial infarction (MI), 23 participants with unstable angina (UA), 24 patients with effort angina, and 11 healthy volunteers. The follow-up lasted for two years. End-points (EP) included death, MI, UA, and heart failure (HF) progression. Besides routine clinical tests, the levels of PAPP-A, interleukin-6 (IL-6), and C-reactive protein (CRP) were measured by highly sensitive immuno-enzyme methods.

Results. PAPP-A levels significantly correlated with CRP ($r=0.361$; $p=0.043$) and IL-6 concentration ($r=0.387$; $p=0.035$). PAPP-A, IL-6, and CRP blood levels were similar in healthy volunteers and SA patients. Comparing to SA patients, UA participants had increased levels of PAPP-A (8.6 ± 6.7 vs 14.4 ± 9.5 mIU/l; $p<0.05$) and CRP (4.5 ± 4.0 vs 7.3 ± 5.5 mg/l; $p<0.05$). In CHD patients with PAPP-A level <10 mIU/l ($n=32$), EP were registered in 4 cases. Among patients with PAPP-A levels >10 mIU/l ($n=32$), EP were registered in 11 participants. Mean time till EP registration was 1030 ± 52 and 656 ± 51 days, respectively ($p<0.05$). Comparing EP-free survival (log-range method), it was demonstrated that prognosis was better in subjects with PAPP-A levels <10 mIU/l, than in participants with PAPP-A levels >10 mIU/l ($p=0.047$).

Conclusion. PAPP-A is a marker participating in CHD pathogenesis. Its blood levels correlated with systemic inflammation severity, being elevated in ACS patients. Patients with higher PAPP-A levels had poorer prognosis.

Key words: Acute coronary syndrome, biochemical marker, plasma protein.

Неотъемлемой чертой ишемической болезни сердца (ИБС) является непредсказуемость развития острых коронарных событий. Клинические признаки острого коронарного синдрома (ОКС) – нестабильная стенокардия (НС) или инфаркт миокарда (ИМ), как правило, развиваются при уже возникшем повреждении атеросклеротической бляшки и образовавшемся в результате этого тромба в просвете коронарной артерии (КА) [11]. Поэтому очень важной, но в настоящее время нерешенной, проблемой служит выявление признаков – предвестников возможного повреждения атеросклеротической бляшки. В последние годы большой интерес вызывает обнаружение у больных ИБС в крови биохимических маркеров, отражающих высокую протеолитическую активность макрофагов в атеросклеротических бляшках КА [8,15]. Выделяемые макрофагами металлопротеиназы расщепляют коллаген, составляющий основу фиброзного покрытия бляшки, в результате чего покрытие истончается и теряет прочность. Повреждение истонченного фиброзного покрытия является наиболее частой причиной быстрого формирования тромба в КА, наблюдающегося у больных ИМ [3].

Ассоциированный с беременностью протеин плазмы-А (РАРР-А) представляет собой циркулирующий в крови белок с молекулярной массой 200 кДа, относящийся к группе цинксодержащих металлопротеиназ. Впервые увеличение уровня РАРР-А в крови отмечено у беременных женщин, и определение содержания этого белка в крови было предложено для диагностики синдрома Дауна у плода в первый триместр беременности [10,12]. Впоследствии было обнаружено, что повышение его уровней

в крови наблюдается также при различных патологических процессах, сопровождающихся воспалительно-деструктивными изменениями в тканях, в т.ч. и при усилении воспаления в атеросклеротических бляшках [1]. Было установлено, что содержание РАРР-А в поврежденных атеросклеротических бляшках в несколько раз выше, чем в стабильных. У больных с ОКС уровень РАРР-А выше, чем у пациентов со стабильной стенокардией напряжения (ССН), и его определение в крови можно использовать в качестве предиктора неблагоприятного прогноза у больных ИБС.

Целью настоящего исследования было изучение связи увеличения уровня РАРР-А в крови больных с изменениями уровня других маркеров сосудистого воспаления и определение возможности его использования для оценки прогноза больных ИБС.

Материал и методы

Под наблюдением находились 75 пациентов, 39 мужчин и 36 женщин, в возрасте 24–78 лет (средний возраст $62,3 \pm 10,1$), которые были госпитализированы в кардиологическое отделение Клинической больницы УД Президента РФ. У 17 больных был ИМ, у 23 – НС, у 24 – ССН II–III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, и у 11 пациентов отсутствовали клинические признаки ИБС.

Диагноз ИМ основывался на характерных клинических признаках – ангинозные боли в грудной клетке продолжительностью > 30 мин, повышение в крови уровней креатинфосфокиназы МВ (КФК МВ) и тропонина Т, а также характерные для ИМ изменения электрокардиограммы (ЭКГ). У всех больных НС наблюдалось снижение толерантности к физической нагрузке (ТФН) и появление приступов стенокардии в покое, но отсутствовали стойкие изменения сегмента ST или зубца Т, повышения содержания КФК и тропонина Т. Диагноз ССН основывался на выявлении типичных приступов стенокардии, возникающих при ФН, купирующихся приемом нитроглицерина.

В исследование не были включены пациенты, перенесшие острые, инфекционные или аллергические заболевания менее чем за 4 недели до госпитализации, а также больные с печеночной и почечной недостаточностью, лица < 20 лет и беременные.

Все больные оставались под наблюдением на протяжении, по крайней мере, двух лет. Оценивались конечные точки (КТ): смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ); развитие ИМ, НС, прогрессирование стенокардии и реваскуляризация миокарда.

Уровни ассоциированного с беременностью протеина плазмы RAPP-A, С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 (ИЛ-6) определялись у обследуемых лиц в течение первых суток после госпитализации.

Для определения лабораторных показателей заборы образцов венозной крови у больных осуществлялись утром между 8 и 10 часами натощак. Исследуемые образцы центрифугировали при 1500 об/мин в течение 15 мин при температуре 20°C; плазму отбирали и хранили при температуре -20°C.

Концентрацию RAPP-A определяли методом иммунофлуоресценции с использованием поли- и моноклональных антител RAPP-A (ИФА, «Diagnostic Systems Laboratories», США) с нижней границей концентрации 0,03 мМЕ/л при стандартной, теоретической, функциональной чувствительности до 0,0143 мМЕ/л. Калибровку полученных результатов проводили в соответствии с международным стандартом ВОЗ 78/610.

Количественное определение ИЛ-6 проводили иммуноферментным методом с применением набора реагентов производства «Bender Medsystems» (Австрия). Чувствительность определения с использованием этого набора реагентов составила 0,9 нг/мл.

Для измерения концентрации СРБ использовали метод иммунотурбидиметрии с латексным усилением в микропланшетном формате («Orion Diagnostics», Финляндия). Оптическую плотность оценивали 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 обрабатывали с использованием пакета прикладных программ для научно-технических расчетов SPSS 11.5 (LEAD Technologies Inc., США). Достоверность различий параметров количественных переменных определяли по t-критерию Стьюдента. Для оценки корреляционной связи количественных признаков использовали методы линейной регрессии и

корреляции (коэффициент корреляции Пирсона). Неосложненную выживаемость анализировали по методу Каплана-Мейера; расчет выживаемости произведен с момента госпитализации до наступления событий, принятых в качестве КТ, для сравнительного анализа выживаемости использовался логранговый метод.

Результаты

Среди включенных в исследование 75 пациентов в группе больных ИМ у 13 отмечен стойкий подъем сегмента ST > 2 мм в двух и более отведениях. У 8 пациентов ИМ был передний и у 5 – нижний. У 4 больных ИМ отсутствовал подъем сегмента ST. Ни у кого из этих больных экстренная реваскуляризация не проводилась. У всех больных НС отмечались приступы стенокардии в покое, отсутствовали изменения конечной части желудочковых комплексов на ЭКГ, в крови не зафиксированы повышения уровней КФК и тропонина Т. Среди больных ССН у 16 был II ФК, у 8 – III ФК.

Пациенты, у которых отсутствовали признаки ИБС, по сравнению с остальными, были достоверно моложе, имели меньший индекс массы тела (ИМТ), более низкие уровни липидов в крови, среди них не было больных сахарным диабетом (СД) (таблица 1).

Больные находились в стационаре в течение 7-32 суток, получали адекватную медикаментозную терапию, и все они были выписаны. В дальнейшем пациенты находились под наблюдением в течение не менее 2 лет (730 дней). На протяжении периода наблюдения умерли 3 пациента – 2 от ИМ спустя 19 и 513 дней после начала наблюдения. У одного из больных развился нефатальный ИМ, четверо госпитализированы с НС, семеро были госпитализированы повторно в связи с учащением приступов стенокардии

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

| Показатель | Нет признаков ИБС | ССН | НС | ИМ |
|--------------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|
| Количество (n) | 11 | 24 | 23 | 19 |
| Пол (м/ж) | 4/7 | 9/13 | 12/11 | 11/8 |
| Возраст (годы) | 38,3±11,1 (24-58) | 60,1±7,6 (43-71) | 62,6±10,4 (41-78) | 63,7±9,3 (42-75) |
| ИМТ (кг/м ²) | 24,1±3,3 | 27,6±4,7 | 28,8±2,3 | 28,2±5,4 |
| ИМ в анамнезе | 0 | 8 | 6 | 4 |
| ФВ ЛЖ (%) | 67,1±18,2 | 64,4±18,5 | 66,5±10,2 | 52,8±16 |
| АГ | 3 | 7 | 6 | 8 |
| СД-2 | 0 | 6 | 3 | 3 |
| ОХС (ммоль/л) | 4,6±2,6 | 7,4±1,6 | 6,9±1,3 | 6,6±1,4 |

Примечание: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, АГ – артериальная гипертензия, СД-2 – сахарный диабет 2 типа, ОХС – общий холестерин.

Таблица 2

| Показатель | Уровни маркеров воспаления и RAPP-A у исследуемых лиц | | | | Достоверность различий p |
|---------------|---|--------------------|--------------------|---------------------|---|
| | Нет признаков ИБС _I | ССН _{II} | НС _{III} | ИМ _{IV} | |
| RAPP-A, мМЕ/л | 6,1±4,2 (0,5-17) | 8,3±5,7 (0,5-20) | 13,4±6,5 (1-33) | 21,3±7,7 (1-38) | p _{I-II} >0,05 p _{II-III} =0,006 p _{III-IV} =0,002 |
| ИЛ-6, пг/мл | 11,5±8,3 (6-18) | 12,8±5,2 (2-30) | 17,6±16,3 (8-62) | 21,1±26,3 (6-81) | p _{I-II} >0,05 p _{II-III} =0,05 p _{III-IV} >0,05 |
| СРБ, мг/л | 4,2±3,9 (1,6-4,8) | 4,5±4,0 (1,1-20,0) | 7,3±5,5 (1,6-58,8) | 17,4±34,1 (3,4-108) | p _{I-II} >0,05 p _{II-III} =0,047 p _{III-IV} >0,05 |

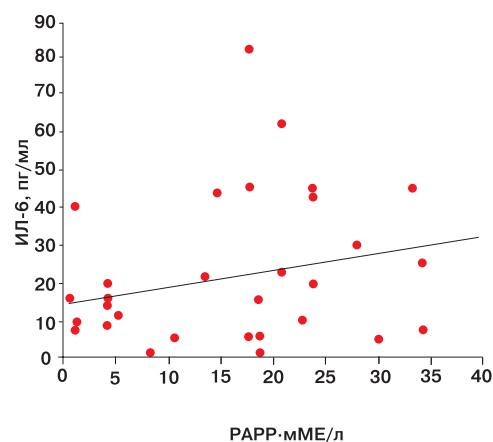
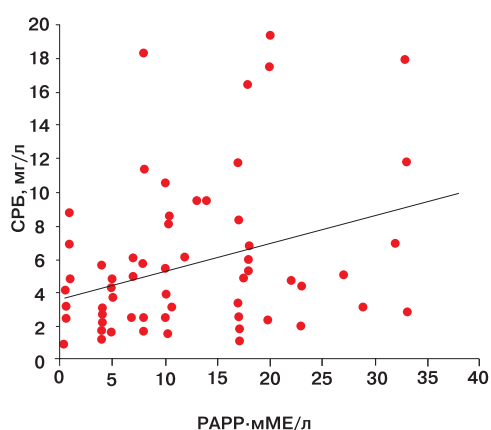
и снижением ТФН на фоне подобранной ранее эффективной медикаментозной терапии, у одного больного наблюдались клинические признаки прогрессирования стенокардии, но больной при этом не был госпитализирован; 6 больных были повторно госпитализированы в связи с причинами, не связанными с ССЗ.

Уровни RAPP-A, ИЛ-6 и СРБ в крови пациентов без признаков ИБС и у больных ССН достоверно не отличались. Концентрации RAPP-A у больных ССН и пациентов без ИБС были достоверно ниже, чем у пациентов с НС, однако у больных НС — достоверно ниже, чем у больных ИМ. Уровни ИЛ-6 и СРБ у пациентов с НС и ИМ достоверно не различались, но были достоверно выше, чем у больных ССН и лиц без ИБС (таблица 2).

Анализ показал отсутствие связи содержания маркеров воспаления СРБ, ИЛ-6 и RAPP-A с возрастом, полом, ИМТ, наличием СД или АГ, а также уровнями липидов в крови. Концентрации RAPP-A достоверно коррелировали с уровнями СРБ ($r=0,361$; $p=0,043$) и ИЛ-6 ($r=0,387$; $p=0,035$) (рисунок 1).

Для оценки связи концентрации RAPP-A с прогнозом, пациенты были разделены на две подгруппы с уровнями этого маркера в крови > 10 мМЕ/л и < 10 мМЕ/л. Значение концентрации RAPP-A = 10 мМЕ/л соответствовало медиане распределения значений, определенных у исследуемых лиц.

В группе пациентов без ИБС нежелательных эпизодов в течение периода наблюдения не отмечалось. Среди больных ССН негативные события имели место у 1 из 17 больных с низким уровнем RAPP-A и у 3 из 7 больных с его высоким содержанием; средняя продолжительность периода до наступления нежелательных эпизодов составила 1027 ± 50 и 523 ± 83 дня, соответственно ($p < 0,05$). В группе больных НС нежелательные события наступили у 3 из 11 больных с низким уровнем RAPP-A и у 5 из 9 больных с высокой его концентрацией; средняя продолжительность периода до наступления таких событий составила 712 ± 73 и 554 ± 117 дней, соответственно ($p < 0,05$). У больных, госпитализированных с ИМ, негативные эпизоды в



Примечание: показатели со значениями, превышающими 95% перцентиль распределения уровней СРБ ($СРБ > 19,4$ мг/дл) из анализа исключены.

Рис. 1 Связь содержания RAPP-A с уровнями СРБ ($n=66$) и ИЛ-6 ($n=35$).

подгруппе с низкими уровнями PAPP-A ($n=4$) отсутствовали, в то время как у больных с высоким содержанием этого маркера они имели место у 3 из 12; средняя продолжительность периода до наступления нежелательных событий у последних составила 746 ± 59 дней.

Во всех группах больных у лиц с более высоким содержанием PAPP-A негативные эпизоды возникали чаще, чем у лиц с низкими концентрациями PAPP-A. Однако, в связи с небольшим количеством пациентов, различия не достигали статистической значимости. Сравнительный анализ с использованием логрангового метода позволил выявить достоверные различия в выживаемости без нежелательных событий в группе больных ССН ($p=0,028$) (рисунок 2).

Среди всех обследованных больных ИБС, у лиц с содержанием PAPP-A < 10 мМЕ/л нежелательные эпизоды наблюдались у 4 из 34 больных; у лиц с уровнями PAPP-A > 10 мМЕ/л — у 11 из 32 больных; средняя продолжительность периода до наступления нежелательных событий составила 1030 ± 52 и 656 ± 51 день, соответственно ($p < 0,05$). Прогноз, характеризующийся выживаемостью без развития негативных эпизодов у больных ИБС с низкими уровнями PAPP-A в крови, оказался достоверно лучше, чем у больных с высоким содержанием в крови этого маркера ($p=0,047$) (рисунок 3).

Обсуждение

Результаты исследования показали, что у больных с ОКС статистически достоверно увеличены концентрации PAPP-A и других маркеров воспаления в крови. Уровни PAPP-A в крови

достоверно коррелируют с содержанием СРБ и ИЛ-6; повышенный уровень PAPP-A в крови является предиктором неблагоприятного прогноза у больных ИБС. В качестве КТ в исследовании использованы смерть от ССЗ, ИМ, НС и снижение ТФН, — события, появление которых связано с разрывом, эрозией или увеличением размеров атеросклеротических бляшек [11]. Повреждение атеросклеротической бляшки, как правило, сопровождается образованием пристеночного тромба и, как следствие этого, развиваются НС или ИМ. Показано, что прогрессирование атеросклеротических бляшек может быть следствием как внутреннего кровоизлияния, так и пристеночного тромба, в обоих случаях происходит инкорпорация тромба в атеросклеротическую бляшку [17].

В последние годы проведен ряд экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению роли PAPP-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 [3,4]. Он служит важным фактором, способствующим пролиферации, миграции и усилению функций многих клеток — эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток (ГМК) и клеток воспаления (нейтрофилов и макрофагов). Показано участие ИФР-1 в образовании межклеточного матрикса при повреждении кровеносных сосудов [7,14]. Различные клетки сосудистой стенки способны выделять так называемые ИФР-связывающие белки, которые, соединяясь с активными

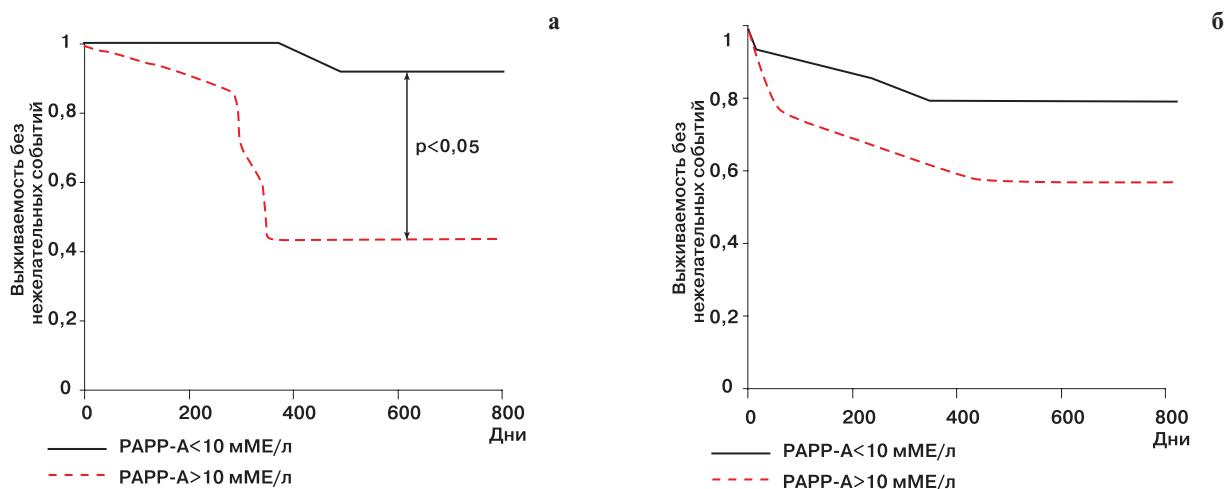


Рис. 2 Выживаемость без нежелательных событий в подгруппах ССН (а) и ИС (б) у больных с уровнями PAPP-A < 10 мМЕ/л и > 10 мМЕ/л.

центрами ИФР-1, обратимо снижают его биодоступность. Одновременно RAPP-A, являясь высокоспецифичной протеазой, ингибирует действие ИФР-связывающего белка 4-го типа (IGFBP-4), что повышает уровень и активность ИФР-1 в зонах сосудистого повреждения. Экспериментальные исследования показали, что в результате усиления продукции IGFBP-4, блокирующего ИФР-1, уменьшается пролиферации ГМК в интима сосудов [18]. RAPP-A повышает содержание активного ИФР-1, способствуя активации пролиферативных процессов, в т.ч. в атеросклеротической бляшке, стимулируя ее рост. С другой стороны, в ответ на повреждение сосудистой стенки или при разрушении покрытия атеросклеротической бляшки возникает активация компенсаторных репаративных механизмов, в т.ч. с участием системы RAPP-A/ИФР-1 [19].

В различных экспериментальных работах показано, что стимулом, повышающим экспрессию RAPP-A, может служить повреждение стенки КА. Предполагают, что система RAPP-A/ИФР-1 играет важную роль в процессе репарации стенки КА и периферических артерий. Ряд авторов придерживается точки зрения, что ИФР-1 является сильным фактором, способствующим атерогенезу. Не исключено, что, будучи металлопротеиназой, RAPP-A может оказывать непосредственное воздействие на внеклеточный матрикс, способствуя снижению прочности покрытия атеросклеротической бляшки, следствием чего являются ее эрозия, разрыв и тромбоз, однако ряд авторов не разделяет этой точки зрения [6].

Известно, что подобно матриксным металлопротеиназам в поврежденных атеросклеротических бляшках экспрессия RAPP-A существенно повышена и практически не определяется в стабильных атеросклеротических бляшках. Установлено [1], что экспрессия RAPP-A повышена в легкоранимых и минимально выражена в стабильных атеросклеротических бляшках. Морфологические исследования позволили обнаружить повышенные уровни RAPP-A в поврежденных атеросклеротических бляшках у больных ИБС, умерших внезапно. Впервые обнаружено повышение уровней RAPP-A в плазме крови у больных ИС.

Результаты проведенных исследований показали, что имеются достоверные различия в содержании RAPP-A в крови у больных ССН и ИС. Уровни CRP у больных ИС были достоверно выше, чем у больных ССН.

Помимо того, что активация системы RAPP-A/ИФР-1 является маркером нестабильной атеросклеротической бляшки, повышение уровней RAPP-A может иметь место еще до развития ОКС, т.е. у больных с так называемыми легкоранимыми атеросклеротическими бляшками. В других исследованиях было показано, что у больных с гиперэхогенными атеросклеротическими бляшками в сонных артериях концентрации RAPP-A в крови увеличены по сравнению с теми, у кого имеют место только начальные признаки атеросклероза сонных артерий [2].

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что однократное измерение уровней RAPP-A позволяет выявить больных с повышенным риском развития нежелательных

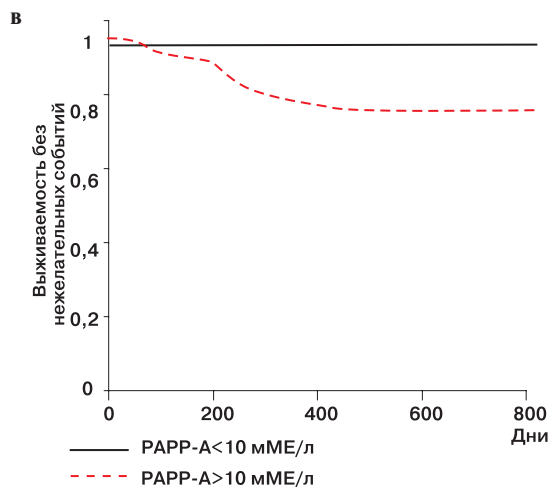


Рис. 2 (продолжение) Выживаемость без нежелательных событий в подгруппе ИМ (в) у больных с уровнями RAPP-A <10 мМЕ/л и >10 мМЕ/л.

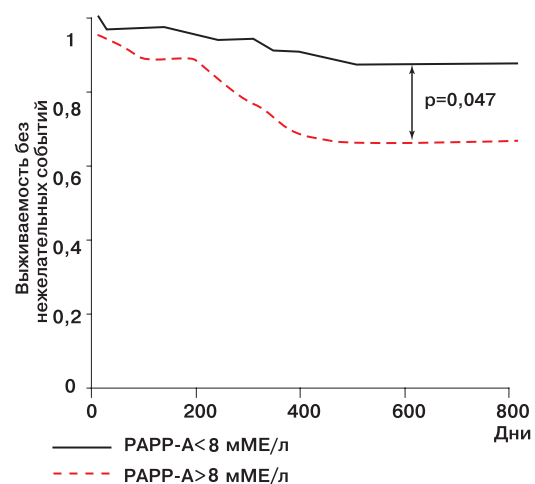


Рис. 3 Связь содержания RAPP-A и выживаемости без нежелательных событий (p=0,047).

сердечно-сосудистых событий. Ангиографические работы показывают, что среди больных ССН уровни PAPP-A выше у пациентов с протяженными, эксцентрическими, кальцинированными, т.е. так называемыми «сложными» атеросклеротическими бляшками в КА по сравнению с больными, имеющими «простые» концентрические стенозы небольшой протяженности [5]. В связи с тем, что у больных ИБС разрывы атеросклеротических бляшек и увеличение степени сужения внутреннего просвета КА чаще развиваются в местах «сложных» стенозов, это позволяет объяснить более неблагоприятный отдаленный прогноз у больных стабильной ИБС с повышенными уровнями PAPP-A.

Были опубликованы результаты исследования [13], в котором под наблюдением находились 136 больных ИБС без повышения содержания тропонина Т. Отмечено, что увеличение концентрации PAPP-A > 29 мМЕ/л в течение первых 24 часов после госпитализации сопровождалось повышением риска смерти, острого ИМ в течение ближайших 6 месяцев, незави-

симо от других ФР. Уровень PAPP-A был более чувствительным предиктором ближайшего прогноза, чем содержание тропонина или СРБ.

Обнаруженная в этом исследовании статистически достоверная положительная корреляционная зависимость между уровнями PAPP-A, СРБ и ИЛ-6 свидетельствует о связи повышенной экспрессии PAPP-A, отражающей активность процессов повреждения и репарации сосудистой стенки, с воспалением. Эти данные находятся в соответствии с недавно опубликованными результатами [9] и подтверждают информацию о связи повышенной активности системного хронического воспаления и прогноза у больных ИБС [16].

Таким образом, PAPP-A является биохимическим маркером, участвующим в патогенезе ИБС, уровни его в крови коррелируют с выраженностью системного воспаления, повышены у больных с ОКС; у пациентов с более высоким содержанием PAPP-A отмечается менее благоприятный прогноз в течение 2 лет наблюдения.

Литература

1. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, et al. Pregnancy associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1022-9.
2. Beaudeau JL, 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: 7-10.
3. Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management. *Circulation* 1998; 98: 2219-22.
4. Conti E, Carrozza C, Capoluongo E, et al. Insulin-like growth factor-1 as a vascular protective factor. *Circulation* 2004; 110: 2260-5.
5. 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: 1724-8.
6. Crea F, Andreotti F, Conti E, et al. Pregnancy-Associated Plasma Protein-A and Acute Coronary Syndromes: Cause or Consequence? *JACC* 2005; 46: 1583-4.
7. Du J, Delafontaine P. Inhibition of vascular smooth muscle cell growth through antisense transcription of a rat insulin-like growth factor I receptor cDNA. *Circ Res* 1995; 76: 963-72.
8. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, et al. Atherothrombosis and High-Risk Plaque: Part I: Evolving Concepts. *JACC* 2005; 46: 937-54.
9. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, 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. *JACC* 2005; 45: 229-37.
10. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, 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: 1452-8.
11. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-50.
12. Lin TM, Galbert SP, Kiefer D, et al. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118: 223-36.
13. Lund J, Qin QP, 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: 1924-6.
14. Nichols TC, 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: 1040-5.
15. Panteghini M. Role and importance of biochemical markers in clinical cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 1187-96.
16. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
17. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Atherosclerotic Plaque Progression and Vulnerability to Rupture: Angiogenesis as a Source of Intraplaque Hemorrhage. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2054-61.
18. Wang J, Niu W, Witte DP, 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: 2605-14.
19. Zhabin SG, Gorin VS, Judin NS. Review: immunomodulatory activity of pregnancy-associated plasma protein-A. *J Clin Lab Immunol* 2003; 52: 41-50.

Поступила 27/12-2005