

А.А. Кремзер¹, М.С. Потапенко²

Содержание плазменного протеина А ассоциированного с беременностью (РАРР-А) у больных стабильной стенокардией напряжения и острыми коронарными синдромами

¹Запорожский государственный медицинский университет,²Запорожская медицинская академия последипломного образования

Ключевые слова: протеин А ассоциированный с беременностью (РАРР-А), стабильная стенокардия, острый коронарный синдром.

В работе приведены данные об изменении содержания протеина А ассоциированного с беременностью (РАРР-А) у больных с острыми коронарными синдромами. Показано, что у больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST (Q-инфарктом миокарда) наблюдается достоверное повышение содержания РАРР-А на 36,7 % ($p=0,04$) по сравнению с его уровнем у больных стабильной стенокардией напряжения. Между содержанием липидов крови (общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов) и РАРР-А обнаружены корреляционные связи, как у стабильных ишемических больных со стенокардией напряжения, так и у больных с Q-инфарктом миокарда.

Вміст плазменного протеїна А асоційованого з вагітністю (РАРР-А) у хворих на стабільну стенокардію напруження та гострими коронарними синдромами

О.О. Кремзер, М.С. Потапенко

У роботі наведено дані щодо змін вмісту протеїну А асоційованого з вагітністю (РАРР-А) у хворих на гострі коронарні синдроми. Доведено підвищення рівня протеїну А асоційованого з вагітністю (РАРР-А) у хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST (Q-ІМ) на 36,7 % ($p=0,04$) по відношенню до вмісту РАРР-А у хворих на стабільну стенокардію напруження. Доведено існування позитивної залежності між вмістом РАРР-А та ліпідами крові як у хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST, так і у хворих на стабільну стенокардію напруження.

Ключові слова: протеїн А асоційований з вагітністю (РАРР-А), стабільна стенокардія, гострий коронарний синдром.

Патологія. – 2009. – Т.6, №3. – С. 69-72

Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) in patients with chronic stable effort-induced angina and acute coronary syndrome

A.A. Kremzer, M.S. Potapenko

In the article significant increase of the level of pregnancy-associated plasma protein A in the patients with acute coronary syndrome (Q-MI) was shown. Authors revealed positive correlation between concentration of the PAPP-A and level of the cholesterol, cholesterol-LDL, TG both, in patients with chronic stable effort-induced angina and acute coronary syndrome.

Key words: pregnancy-associated plasma protein A, chronic stable effort-induced angina, acute coronary syndrome

Pathologia. 2009; 6(3): 69-72

Острый коронарный синдром выделяется серьезными осложнениями и высоким риском летального исхода. Улучшение ближайшего и отдаленного прогноза возможно при условии ранней диагностики этого жизнеугрожающего состояния. Современные общепринятые диагностические подходы включают: сцинтиграфию миокарда с Th-99m, определение плазменного миоглобина, тропонина I, тропонина T, MB-фракции КФК, эхокардиографическую идентификацию аномальной сегментарной сократимости левого желудочка [11]. Каждый из тестов отражает различные этапы патогенеза острого коронарного синдрома: от тромбоза коронарной артерии и ишемического повреждения миокарда с миокардиальной дисфункцией до некроза сердечной мышцы [10]. Представляет научный интерес уточнение диагностических возможностей новых биомаркеров «донекротической» стадии острого коронарного синдрома, характеризующих активность различных процессов, происходящих в атеросклеро-

тических бляшках. Среди них маркеры выраженности сосудистого воспаления (СРБ, sVCAM-1, ИЛ-6), неоангиогенеза (PLGF) и эндогенной деструкции (РАРР-А). Предполагается, что уровень протеина РАРР-А в крови отражает активность процессов эндогенной деструкции бляшки и может служить предиктором неблагоприятного прогноза больных ИБС [4, 7]. В небольшой популяции уровень РАРР-А > 10 мкЕД/л обнаружен у больных острым коронарным синдромом с чувствительностью 89 % и специфичностью 81 % [1]. Lund J. и соавт. [9] отметили прямую взаимосвязь между уровнем РАРР-А и такими событиями, как смерть, инфаркт миокарда и процедуры реваскуляризации, в течение 6 месяцев у 200 пациентов с острым коронарным синдромом.

Ассоциированный с беременностью плазменный протеин А (pregnancy-associated plasma protein-A, РАРР-А) впервые был описан в 1974 г. в виде высокомолекулярной белковой фракции в сыворотке крови женщин на поздних сроках беременности [8]. Это большой

цинксодержащий металлогликопротеин с молекулярной массой около 800 кДа. Во время беременности PAPP-A вырабатывается синцитиотрофобластом (тканью, являющейся наружным слоем плаценты) и экстраворсинным цитотрофобластом (островками клеток плода в толще слизистой оболочки матки) и поступает в кровоток матери. Биологическое значение этого белка до конца не изучено. Показано, что PAPP-A связывает гепарин и ингибирует эластазу гранулоцитов. Полагают, что PAPP-A модулирует иммунный ответ материнского организма и является одним из факторов, который обеспечивает развитие и выживание плаценты. PAPP-A является протеазой, расщепляющей протеин 4, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGF)[2].

Синтез PAPP-A повышается в тканях в ответ на повреждение, и его биологическое действие опосредовано через IGF-1 (insulin-like growth factor), который способствует восстановлению поврежденных тканей благодаря повышению чувствительности клеток к инсулину, стимуляции неоангиогенеза, вазодилатации и цитопротективному действию [12]. PAPP-A также представляет собой местный регулятор активности IGF-1 и может играть роль в местной пролиферативной реакции [12, 14]. Преходящая ишемия может приводить к активации этого механизма защиты, благодаря чему у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями PAPP-A может выступать в роли высокочувствительного биохимического маркера воспаления и повреждения.

Существуют серьезные основания полагать, что PAPP-A является одним из факторов паракриной регуляции не только в плаценте, но и в некоторых других тканях, в частности в атеросклеротических бляшках. В работе Bayes-Genis A. et al., 2001 показано наличие PAPP-A в нестабильных, разорвавшихся бляшках, и резкое увеличение его плазменного содержания при острых коронарных синдромах. При этом уровень PAPP-A не зависел от возраста, пола, факторов риска и вида проводимой терапии [1].

Целью нашего исследования явилось изучение плазменного содержания PAPP-A, в качестве маркера дестабилизации/разрыва атеросклеротической бляшки, у пациентов с нестабильной стенокардией и Q-инфарктом миокарда.

Пациенты и методы. После подписания участниками исследования информированного согласия, нами включено 30 пациентов (19 мужчин, 11 женщин) в возрасте от 31 до 56 лет, в среднем – $(42,64 \pm 1,21)$ лет. Из них 10 пациентов с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST (нестабильной стенокардией), 10 больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST (Q-инфарктом миокарда). Контрольная группа представлена 10 пациентами со стабильной стенокардией напряжения II функционального класса. Группы больных сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела.

Стабильная стенокардия напряжения диагностирована у 10 пациентов (8 мужчин и 2 женщины) на основании

типичных стенокардитических загрудинных болей, и подтверждена данными положительного ВЭМ-теста и отрицательным результатом тропонинового теста.

Диагноз инфаркта миокарда основывался [13] на клинических признаках (интенсивные боли в грудной клетке продолжительностью более 30 мин), положительном результате теста на определение тропонина I в крови. У всех 10 больных (6 - мужчин, 4 - женщины) был стойкий подъем сегмента ST более чем на 2 мм в двух и более отведениях (у 7 больных был инфаркт миокарда передней стенки и у 3 – нижней). Для данного исследования отобраны больные Q-инфарктом миокарда, которым тромболитическая терапия или первичное ЧКВ не проводились.

У 10 больных (5 – мужчин, 5 – женщин) диагностирован острый коронарный синдром без элевации сегмента ST (нестабильная стенокардия). У этих пациентов имело место снижение толерантности к нагрузке, а также увеличение числа, продолжительности и интенсивности приступов стенокардии. На ЭКГ отсутствовали стойкие изменения сегмента ST или зубца T. Тест на определение тропонина T в крови был в пределах референтных значений.

Содержание PAPP-A и тропонина I определяли хемилюминисцентным методом на аппарате («IMMULITE 1000», Siemens). Аналитическая чувствительность для PAPP-A составляла 0,025 мМЕ/л, для тропонина I – 0,1 нг/мл. При анализе использовались моноклональные антитела к PAPP-A и тропонину I. Содержание общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов определяли при помощи автоматического биохимического анализатора закрытого типа «Olympus AU-640», с использованием оригинальных наборов реактивов «Olympus». Все исследования выполнены в независимой лаборатории «Диасервис».

Статистическая обработка выполнена методами вариационной статистики при помощи пакета программ Statistica 6.0.

Обсуждение результатов исследования

Результаты исследования представлены в *табл. 1*. Имело место достоверное увеличение содержания PAPP-A в крови больных острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST (Q-инфарктом миокарда) на 36,7% ($p=0,04$) по сравнению с плазменной концентрацией PAPP-A в крови больных стабильной стенокардией. Достоверных различий содержания PAPP-A в крови больных стабильной стенокардией и острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST (нестабильной стенокардией) нами не обнаружено, хотя и имела место тенденция к увеличению плазменной концентрации PAPP-A у больных нестабильной стенокардией ($p=0,056$). Так же, не выявлено статистически достоверных различий ($p=0,17$) содержания PAPP-A в крови больных острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST (нестабильной стенокардией) и острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST (Q-инфарктом миокарда).

Содержание тропонина I, протеина А ассоциированного с беременностью (РАРР-А) и липидов крови у больных стабильной, нестабильной стенокардией и Q-инфарктом миокарда

Показатель	ХИБС, n=10	НС, n=10	ИМ, n=10	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	1	2	3			
Общий холестерин, ммоль/л	5,15±0,47	5,28±0,26	5,76±0,49	0,401	0,81	0,38
ЛПВП, ммоль/л	1,15±0,14	1,55±0,68	0,90±0,06	0,35	0,57	0,12
ЛПНП, ммоль/л	2,86±0,43	3,65±0,27	3,69±0,33	0,91	0,14	0,14
ТГ, ммоль/л	2,44±0,64	1,68±0,24	2,78±0,76	0,18	0,28	0,73
РАРР-А, мМЕ/мл	0,025±0,002	0,040±0,015	0,109±0,046	0,056	0,04	0,17
Тропонин I, нг/мл	0,16±0,01	1,17±0,07	88,78±21,22	0,0006	0,0001	0,0005

P- достоверность различий показателей между группами.

Группы больных достоверно различались по содержанию тропонина I (табл.1.). Так, у больных острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST (нестабильной стенокардией) концентрация тропонина I была в 7,3 раза выше ($p=0,0006$), чем у больных стабильной стенокардией напряжения. Однако повышение содержания тропонина I у больных нестабильной стенокардией не выходило за пределы референтных значений изучаемого маркера миокардиального некроза. У больных острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST (Q-инфарктом миокарда) содержание тропонина I превышало в 75,9 раза ($p=0,0005$) концентрацию тропонина I в крови больных острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST (нестабильной стенокардией), и в 553 раза ($p=0,0001$) концентрацию тропонина I у больных стабильной стенокардией напряжения.

Группы больных не имели достоверных различий по содержанию общего холестерина, холестерина липидов низкой плотности, холестерина липидов высокой плотности, триглицеридов. В тоже время, между содержанием липидов крови и РАРР-А выявлены корреляционные связи как у больных стабильной стенокардией напряжения, так и у больных с Q-инфарктом миокарда.

У больных со стабильной стенокардией выявлены положительные корреляционные связи между содержанием в крови РАРР-А и общего холестерина ($r=0,64$; $p=0,047$), РАРР-А и триглицеридов ($r=0,86$; $p=0,001$).

У больных с Q-инфарктом миокарда (рис. 1.) выявлены положительные корреляционные связи между содержанием в крови РАРР-А и общего холестерина ($r=0,76$; $p=0,006$), РАРР-А и холестерина липидов низкой плотности ($r=0,77$; $p=0,009$).

Достоверно более высокий уровень РАРР-А в крови больных острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента ST (Q-инфарктом миокарда), вероятно, связан с экспрессией инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), потребность в котором возрастает при данной патологии. Действие IGF-1 направлено на усиление репаративных процессов в поврежденных тканях за

счет повышения чувствительности клеток к инсулину, стимуляции неоангиогенеза, активации защитной воспалительной реакции [5]. В тоже время, IGF-1 обладает проатерогенным действием, активируя макрофаги, хемотаксис иммунокомпетентных клеток и стимулируя выброс маркеров воспаления, а также повышая захват макрофагами липопротеинов низкой плотности. Вероятно, при острым коронарным синдроме активизируется этот механизм - при этом повышается экспрессия РАРР-А, который, активирует IGF-1, отщепляя от него связанный с ним белок [14].

Морфологические исследования Bayes-Genis et al. показали повышение экспрессии РАРР-А в легкоранимых и разорвавшихся бляшках, и практически ее полное отсутствие в стабильных атеросклеротических бляшках. У больных ишемической болезнью сердца, умерших внезапно, были выявлены повышенные уровни РАРР-А в поврежденных атеросклеротических бляшках. У больных нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда так же обнаружено повышение уровней РАРР-А в плазме крови [1].

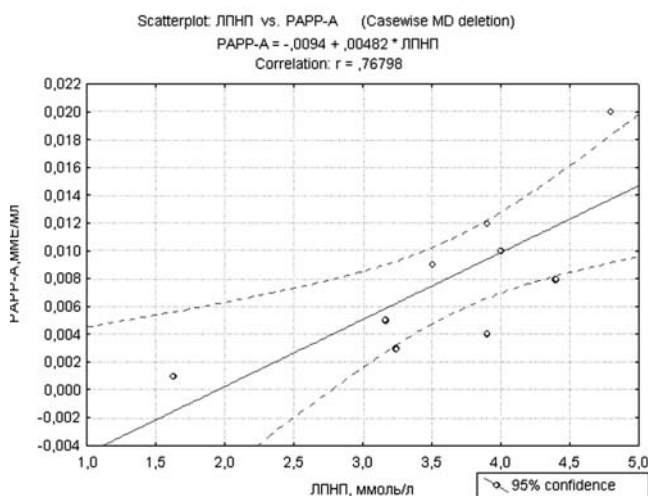


Рис. 1. Зависимость между содержанием в крови РАРР-А и холестерина липидов низкой плотности у больных с Q-инфарктом миокарда.

Вероятно, PAPP-A, выявляемый у больных ишемической болезнью сердца, не идентичен PAPP-A, выявляемому при беременности. Так, у беременных женщин PAPP-A циркулирует в крови в виде гетеротетрамера массой 500кДа как ковалентный комплекс с проформой основного протеина эозинофилов (proMBP) [3,5]. В тоже время, в крови мужчин и небеременных женщин PAPP-A циркулирует в меньшей концентрации в форме гомодимера, а в его продукции принимают участие фибробласты, эндотелиоциты и гладкомышечные клетки [6]. Функция pro-MBP, вероятно, заключается в блокаде протеолитической активности PAPP-A. Lund et al. показали, что отношение PAPP-A/proMBP может быть индикатором протеолитической активности PAPP-A и маркером легкоранимой атеросклеротической бляшки [9].

И все же, по-прежнему, остается неясным вопрос, является ли повышение уровней PAPP-A в крови у больных нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда причиной, следствием или свидетелем развития острого коронарного синдрома. Морфологические исследования убедительно показали, что PAPP-A может продуцироваться клетками в нестабильной атеросклеротической бляшке, и выявляется во внеклеточном матриксе в этих бляшках. Однако неизвестно, участвует ли PAPP-A, являясь металлопротеиназой, в разрушении фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки, подобно матриксным металлопротеиназам макрофагов и фибробластов, что и приводит к развитию острого коронарного синдрома [9].

Выводы

1. У больных острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента ST (Q-инфарктом миокарда) достоверно более высокое содержание плазменного протеина А (PAPP-A) ассоциированного с беременностью (на 36,7 % ($p=0,04$)) по сравнению с его уровнем в крови больных стабильной стенокардией.

2. Цинксодержащий металлогликопротеин PAPP-A может рассматриваться в качестве маркера легкоранимой атеросклеротической бляшки.

3. Между содержанием липидов крови (общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов) и PAPP-A обнаружены положительные

корреляционные связи, как у стабильных ишемических больных со стенокардией напряжения, так и у больных с Q-инфарктом миокарда.

Литература

1. 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.-Vol.345.-P.1022-1029.
2. Bayes-Genis A., Conover C.A., Schwartz R.S. Insulin-like growth factor axis: a review of atherosclerosis and restenosis.// Circ. Res.-2000.- Vol.86.- P. 125-130.
3. Christiansen M., Jaliashvili I., Overgaard M.T., et al. Quantification and characterization of pregnancy-associated complexes angiostatinogen and the proform of eosinophil major basic protein in serum and amniotic fluid.// Clin. Chem.-2000.-Vol.46.-P.1099-1105.
4. Consuegra-Sanchez L., Fredericks S., Kaski J.C. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and cardiovascular risk.// Atherosclerosis.- 2008.
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.-Vol.109.-1724-1728.
6. Khosravi J., Diamandi A., Krishna R.G. et al. Pregnancy-associated plasma protein-A: ultrasensitive immunoassay and determination in coronary heart disease.// Clin. Biochem.-2002.-Vol.35.-P.531-538.
7. Li X., Liu Q., Zhou T. et al. PAPP-A: a possible pathogenic link to the instability of atherosclerotic plaque.// Med. Hypotheses.-2008.-Vol.70(3).-P.597-599.
8. Lin T.N., Galbert S.P., Kiefer D.J., Spellacy W.N., Gall S. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins.// Am. J. Obstet.Gynecol.-1974.-Vol.118.-P.223-236.
9. 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.-Vol.108.-P.1924-1926.
10. Lusis A.J. Atherosclerosis.// Nature.-2000.-Vol.407.-P.233-241.
11. Newby L.K. Cardiac marked testing: where should we focus?// Am. Heart J.-2000.-Vol.140.-P.351-353.
12. Shah P.K., Galis Z.S. Matrix metalloproteinase hypothesis of plaque rupture: players keep piling up but questions remain.// Circulation.-2001.-Vol.104.-P.1878-1880.
13. Thygesen K., Alpert J. S., Harvey D. White on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction.// Europ. Heart J.-2007.-Vol.28.-P.2525-2538.
14. Uzui H., Harpf A., Liu M. et al. Increased expression of membrane type 3-matrix metalloproteinase in human atherosclerotic plaque: role of activated macrophages and inflammatory cytokines.//Circulation.-2002.-Vol.106.-P.3024-3030.

Сведения об авторах:

Кремзер А.А., канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии, фармации и фармакотерапии ЗГМУ.

Потапенко М.С., аспирант кафедры анестезиологии и интенсивной терапии ЗМАПО.

Адрес для переписки: Маяковского, 26,ЗГМУ, кафедра клинической фармакологии, фармации и фармакотерапии, тел.: 34-27-41