

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

РОЛЬ РАРР-А В РАЗВИТИИ ПОВРЕЖДЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Шевченко О.П., Слесарева Ю.С.* , Шевченко А.О.

Российский государственный медицинский университет, кафедра кардиологии факультета усовершенствования врачей, Москва

Острый коронарный синдром (ОКС), основным патогенетическим фактором которого является атеросклероз, включает острый инфаркт миокарда (ОИМ) без подъема сегмента ST, острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, нестабильную стенокардию (НС), внезапную сердечную смерть. ОКС продолжает оставаться самым тяжелым проявлением и главной причиной смертности при ишемической болезни сердца (ИБС). У большинства больных развитие острого коронарного синдрома обусловлено нарушением целостности фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки и образованием тромба в просвете коронарной артерии. Коронарный атеросклероз несет в себе потенциальный риск развития жизнеугрожающих состояний, которые наблюдаются без каких-либо предвестников надвигающейся катастрофы, непредсказуемо и неожиданно [1,2]. Сосудистое воспаление является основным патогенетическим фактором, способствующим прогрессированию атеросклеротического процесса, от стадии формирования атеросклеротической бляшки до развития деструктивных изменений и образования тромба в просвете коронарной артерии [3]. При активации воспаления усиливается протеолитическая активность макрофагов с участием металлопротеиназ, что приводит к уменьшению толщины и прочности фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки, отделяющей кровь от высокотромбогенных субстанций липидного ядра. [1,2] Степень активности воспаления при атеросклерозе рассматривается как наиболее важная характеристика процессов, способствующих развитию деструктивных изменений в атеросклеротической бляшке [3]. В связи с этим выявление факторов, отражающих степень активности воспаления, непосредственно связано с поиском предикторов острого коронарного синдрома. В арсенале у клиницистов нет объективных диагностических методов, указывающих на вероятность развития серьезных изменений в коронарных артериях, поэтому изучение лабораторных маркеров может иметь важное практическое значение.

В последние годы большой интерес вызывает выявление в крови биохимических веществ, концентрация которых отражает активность различных процессов, происходящих в атеросклеротических бляшках. Среди них изучаются маркеры, характеризующие

активность сосудистого воспаления (С-реактивный белок, СРБ; молекулы сосудистой и внутриклеточной адгезии, sVCAM-1, sICAM-1; интерлейкин-6, ИЛ-6; фибриноген), маркеры неангиогенеза (плацентарный фактор роста, PLGF) и эндогенной деструкции (ассоциированный с беременностью протеин плазмы А, pregnancy-associated plasma protein А, РАРР-А). Наиболее изученным маркером воспаления является С-реактивный белок, определение которого рекомендовано в клинической практике. Другие маркеры воспаления, такие как ИЛ-6, sVCAM-1, фибриноген находятся на стадии клинических исследований. На сегодняшний день наиболее перспективным маркером повреждения атеросклеротической бляшки является РАРР-А.

История открытия РАРР-А у больных ИБС

Первоначально РАРР-А был обнаружен в плазме крови беременных женщин [28], у которых он продуцируется синцитиотрофобластом плаценты. РАРР-А является основным биомаркером при скрининговом выявлении синдрома Дауна у плода в первом триместре беременности [36].

В последующем было показано, что РАРР-А циркулирует в крови небеременных женщин и мужчин в меньшей концентрации и продуцируется различными клетками: фибробластами, эндотелиоцитами и гладкомышечными клетками [10,23,34].

В 2001 году Bayes-Genis et al. выявили РАРР-А в крови у больных ИБС, а также при патоморфологических исследованиях лиц, умерших внезапно, обнаружили повышенную экспрессию РАРР-А в поврежденных, эрозированных атеросклеротических бляшках в коронарных артериях [5]. В нестабильной атеросклеротической бляшке РАРР-А продуцируется активированными клетками и обнаруживается во внеклеточном матриксе [2,7,10]. Была обнаружена корреляция между уровнем экспрессии РАРР-А в атеросклеротической бляшке и уровнем его в крови.

Cosin-Sales et al.[14] наблюдали значительно более высокие уровни РАРР-А у мужчин по сравнению с женщинами, у больных артериальной гипертензией, по сравнению с нормотониками, у больных ИБС пожилого возраста по сравнению с лицами молодого возраста. Khosravi et al.[23] также установили, что уровни РАРР-А у здоровых мужчин были

выше, чем у женщин, однако причины этой разницы остались неясными. Не было обнаружено корреляции между уровнями RAPP-A и факторами риска ИБС. Выявлена слабая корреляция между уровнем RAPP-A и гиперхолестеринемией [7]. Ceska et al. [9], проводя исследование на небольшой группе пациентов, обнаружили, что терапия аторвастатином снижает уровни RAPP-A в крови, однако эти изменения не достигли уровня статистической значимости.

В моноцитах периферической крови человека экспрессия м-РНК RAPP-A может быть стимулирована С-реактивным белком (СРБ), фактором некроза опухоли α (ФНО α) и провоспалительными цитокинами, что приводит к повышению уровня RAPP-A в плазме крови больных ОКС. Уровень экспрессии м-РНК RAPP-A повышался в моноцитах через 2 часа и достигал максимума через 24 часа после стимуляции СРБ. После стимуляции ФНО α уровень экспрессии м-РНК RAPP-A быстро повышался, достигал максимума в течение 2 часов и оставался высоким в течение 24 часов. Эффекты СРБ и ФНО α были дозо-зависимыми [27].

Химическая структура RAPP-A

RAPP-A — цинксодержащая матриксная металлопротеиназа, представляет собой гликопротеин Мм 500 кДа. RAPP-A циркулирует в крови в виде гетеро-тетрамерного комплекса, состоящего из двух субъединиц, ковалентно связанных с предшественником большого основного эозинофильного протеина (pro-MBP) [13,34].

Высказано предположение, что функция proMBP заключается в эндогенном блокировании протеолитической активности RAPP-A. Lund et al. [32] показали, что отношение RAPP-A/proMBP может быть индикатором протеолитической активности RAPP-A. Выявлена корреляционная связь между отношением RAPP-A/proMBP, тяжестью атеросклероза коронарных артерий и наличием нестабильной атеросклеротической бляшки в коронарной артерии у больных со стабильной стенокардией. При этом отношение RAPP-A/proMBP может рассматриваться как маркер легкоранимой и осложненной атеросклеротической бляшки [11,22].

Результаты исследования, проведенного Qin et al. показали, что между белками, обнаруживаемыми в крови у беременных и у больных ИБС, отсутствует полное сходство [34]. Wittfooth V. et al. показали, что при остром коронарном синдроме RAPP-A циркулирует в крови в виде гомодимера, не связанного с proMBP, и эта форма специфична для ОКС [40]. Qin et al. [34] также выявили повышенный уровень некомплексированного RAPP-A в нестабильной атеросклеротической бляшке и плазме крови больных ИБС.

Необходимо отметить, что антитела к комплексированной форме RAPP-A способны взаимодействовать

с некомплексированной формой RAPP-A. В настоящее время чувствительные лабораторные методы, основанные на применении специфических антител, позволяют измерить уровень RAPP-A, однако они калиброваны против вещества, в основе которого лежит комплексированная форма RAPP-A [40].

RAPP-A как представитель семейства металлопротеиназ. Биологические функции RAPP-A

Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой группу протеолитических ферментов, вырабатываемых клетками, участвующими в воспалительных процессах, прежде всего макрофагами, и в совокупности способных разрушать практически все белковые компоненты межклеточного матрикса. На основании структурной и субстратной специфичности и доменной структуры ММП объединяются в пять семейств: коллагеназы, стромелизины, желатиназы, мембранные металлопротеиназы и группу неклассифицированных ММП [28,38]. Повышенная экспрессия ММП на поверхности эндотелиальных клеток происходит в ответ на активацию воспалительного процесса в тканях и циркуляцию лейкоцитов, а также воздействие цитокинов и других стимулов. Экспрессия ММП на поверхности эндотелиальной клетки вызывает адгезию моноцитов, которая происходит на ранней стадии образования атеросклеротической бляшки [3,26,28]. ММП играют важную роль в разрушении атеросклеротической бляшки и развитии ОКС. ММП обнаружены в покрышке атеросклеротической бляшки, содержащей большое количество клеток воспаления, при этом максимальная активность ММП обнаруживается в наиболее уязвимой области атеросклеротической бляшки — плечевой области покрышки [37]. В отличие от известных 26 представителей семейства ММП, RAPP-A представляет собой особую форму металлопротеиназ, обладающую рядом уникальных свойств, которые не сводятся только к разрушению белков соединительной ткани [3]. Несмотря на то, что RAPP-A относят к семейству металлопротеиназ, не до конца ясно, каким образом она участвует в разрушении фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки, в отличие от матриксных металлопротеиназ макрофагов и фибробластов [10].

Установлено, что RAPP-A разрывает связи между инсулиноподобным фактором роста (ИФР-1) и связывающим его белком, благодаря чему повышается биодоступность ИФР-1. Отщепившиеся в результате этой реакции белки IGFRBPs-4 и IGFRBPs-5 обладают высокой афинностью к ИФР-1, связываясь с последним и таким образом регулируя его биодоступность [8].

Синтез RAPP-A повышается в тканях в ответ на повреждение, и его биологическое действие опосредовано через ИФР-1, который способствует восста-

новлению поврежденных тканей благодаря повышению чувствительности клеток к инсулину, стимуляции неангиогенеза, вазодилатации и цитопротективному действию. По-видимому, RAPP-A играет роль местного регулятора активности ИФР-1 и может участвовать в местной пролиферативной реакции. Даже незначительные повреждения в тканях, такие как преходящая ишемия, приводят к активации этого механизма защиты, благодаря чему, по всей вероятности, у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями RAPP-A может выступать в роли высокочувствительного биохимического маркера изменений миокарда, возникающих при его ишемии и повреждении [3,6,8].

ИФР-1 обладает проатерогенным действием, стимулируя клеточную пролиферацию и дифференциацию, способствуя прогрессированию как коронарного атеросклероза, так и рестеноза коронарных артерий после ангиопластики со стентированием. Свободная фракция циркулирующего и местно синтезируемого ИФР-1 индуцирует миграцию гладкомышечных клеток сосуда и является важным фактором для хемотаксиса иммунокомпетентных клеток, активации макрофагов и освобождения провоспалительных цитокинов внутри атеросклеротической бляшки, а также повышения захвата макрофагами холестерина липопротеинов низкой плотности. [6] Известно, что провоспалительные цитокины играют роль в развитии повреждения атеросклеротической бляшки. RAPP-A секретируется активированными макрофагами, которые участвуют в местном воспалительном процессе в коронарной и сонной артериях, и таким образом способствуют развитию атеросклеротического поражения и повреждению атеросклеротической бляшки [7,37]. Указанные механизмы объясняют вклад ИФР-1 и RAPP-A в развитие повреждения атеросклеротической бляшки.

Удалось установить положительную корреляционную связь между уровнями RAPP-A и ИФР-1 в плазме крови [5,28,31,35]. Bayes-Genis et al.[5] обнаружили увеличение уровней RAPP-A и ИФР-1 у больных острым коронарным синдромом (ОКС). Остается неясным вопрос, является ли повышение уровней RAPP-A в крови у больных ИБС следствием или причиной развития острого коронарного синдрома.

Однако есть данные, согласно которым ИФР-1, напротив, обеспечивает защиту от развития атеросклеротического поражения коронарных и сонных артерий. Протективная функция ИФР-1 включает повышение чувствительности к инсулину, улучшение эндотелиальной функции и микроциркуляции. Повышение уровней RAPP-A может быть отражением реакции поврежденного сосуда и не является патогенетическим фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний [15]. Последнее предположение может объяснять причину возникающего парадокса,

согласно которому повышенная концентрация RAPP-A и сниженная концентрация ИФР-1 являются маркерами атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Клинические исследования RAPP-A при остром коронарном синдроме

Bayes-Genis et al. выявили более высокие уровни RAPP-A при остром инфаркте миокарда (ОИМ) и нестабильной стенокардии (НС), по сравнению с лицами без клинических признаков ИБС (20,6 мМЕ/л, 14,9 мМЕ/л и 7,4 мМЕ/л соответственно) [5]. Уровень RAPP-A в плазме крови у больных ОКС был значительно выше, чем у больных стабильной стенокардией [31]. Повышенный уровень RAPP-A определялся более чем у 90% пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, и был выше, чем у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или нестабильной стенокардией. При этом уровень данного маркера определялся в течение 6 часов после возникновения симптомов заболевания или в течение 2 часов после проведения чрескожной коронароангиопластики [20,21,39]. Представленные данные позволили рассматривать RAPP-A как потенциальный маркер ОКС. Cosin-Sales et al. показали, что повышенные уровни RAPP-A связаны с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек, а также продемонстрировали повышенные уровни RAPP-A и pro-MBP у пациентов со стабильной стенокардией при множественном поражении коронарных артерий [13,14].

В литературе представлены противоречивые данные о корреляционной связи между уровнями RAPP-A, КФК МВ и тропонинов. Iversen et al. показали, что у больных ОКС диагностическая чувствительность RAPP-A (93%), определяемого в течение двух часов после возникновения симптомов заболевания, выше, чем КФК МВ (60%) или тропонина Т (61%) [20]. Уровень RAPP-A повышен у больных ОКС даже при нормальных уровнях маркеров повреждения миокарда — тропонинов. Прогностическое значение RAPP-A не зависит от уровня тропонина I [22]. При этом RAPP-A выступает в качестве дополнительного маркера ишемии и воспаления [10].

В противоречие со сказанным выше вступает исследование, показавшее, что уровни RAPP-A коррелируют с уровнями тропонина Т и КФК МВ у больных с острым инфарктом миокарда, свидетельствуя о связи между выраженностью повреждения миокарда и уровнем RAPP-A [23]. В то же время ряд исследований выявили отсутствие корреляционной связи между уровнем RAPP-A и уровнями КФК МВ и тропонина I и значительно более частое повышение RAPP-A по сравнению с тропонином I в первые часы после развития острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST или приступа нестабильной стено-

кардии [20]. Однако, по данным других исследователей, у больных инфарктом миокарда заметное увеличение уровней RAPP-A может определяться только спустя 30 часов от начала болевого приступа [14]. Так, Domínguez-Rodríguez et al. не выявили достоверных различий в содержании RAPP-A у 80 больных в первые часы после развития острого инфаркта миокарда (6.3 ± 2.8 часов) и у 80 практически здоровых лиц (12.4 ± 0.7 vs. 12.9 ± 0.2 мМЕ/л; $p = 0.54$), на основании чего было сделано предположение, что RAPP-A не является ранним маркером острого инфаркта миокарда. Отсутствие повышения уровней RAPP-A в первые часы после развития острого инфаркта миокарда можно объяснить тем, что некроз кардиомиоцитов не является стимулом, запускающим синтез этого маркера, а также тем, что повышение уровня RAPP-A при остром инфаркте миокарда происходит медленнее, по всей видимости, за счет действия каких-то неизвестных вторичных механизмов [16].

Интерес к этому биохимическому маркеру существенно увеличился, когда обнаружили, что повышение уровня RAPP-A предшествует развитию у больного острого коронарного синдрома. Уровень RAPP-A может указывать на разрыв атеросклеротической бляшки раньше маркеров, которые используются для диагностики инфаркта миокарда. Определение уровня RAPP-A как маркера нестабильности бляшки предоставляет возможность выявить пациентов с высоким риском развития ОКС еще до развития клинических симптомов. Было продемонстрировано, что у пациентов с ОКС уровень RAPP-A в плазме крови позволял выявить пациентов с высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Повышенный уровень RAPP-A в плазме крови отражает нестабильность атеросклеротических бляшек: RAPP-A может быть предиктором повреждения, потенциальным биомаркером нестабильности атеросклеротической бляшки, а следовательно, специфическим маркером ОКС, в том числе после трансплантации сердца [4,12,28]. Более того, нестабильные атеросклеротические бляшки определяются не только у пациентов с острым коронарным синдромом, но и у пациентов со стабильной стенокардией [19]. Однако выявление нестабильных атеросклеротических бляшек связано со значительными трудностями. Поэтому обнаружение биохимического маркера нестабильности атеросклеротической бляшки для выявления пациентов со стабильной стенокардией и высоким риском развития ОКС или для выявления пациентов с ОКС и высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий имеет важное клиническое значение.

Обнаруживается положительная связь между уровнем RAPP-A в плазме крови и степенью атеросклеротического поражения коронарных артерий

у больных ОКС. Показано, что высокий уровень RAPP-A после чрескожной коронарной ангиопластики, вероятно, связан с риском развития жизнеугрожающих состояний и смерти, а также развитием рестенозов коронарных артерий в течение последующих 6 месяцев [29]. В пользу этого положения свидетельствуют также данные, согласно которым у больных с рестенозами после чрескожной коронарной ангиопластики, обнаруживался значительно более высокий уровень RAPP-A, чем у пациентов без рестенозов [30,39]. Уровень RAPP-A коррелировал с уменьшением диаметра сосуда, подвергнувшегося рестенозу. Количество и степень рестенозирования, а также риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий были значительно ниже у пациентов с концентрацией в крови RAPP-A ниже 12,5 мМЕ/л [13,29,30].

Повышение уровня RAPP-A является предиктором неблагоприятного прогноза у больных ОКС, в том числе у пациентов, перенесших трансплантацию сердца [3,4,22], и предиктором развития жизнеугрожающих сердечно-сосудистых событий при пересадке почки, а также является независимым фактором риска нарушения функции почек, такого как острое ишемическое повреждение почек, в посттрансплантационном периоде [24,25]. Ряд авторов показали, что даже после развития ОКС, повышенный уровень RAPP-A является предиктором неблагоприятного прогноза заболевания [12,28].

В исследовании Terkelsen et al. на лабораторных животных (мышах) было выявлено, что введение гепарина при остром инфаркте миокарда (ОИМ) приводит к повышению концентрации RAPP-A в крови, вероятно, за счет экспрессии RAPP-A эндотелиоцитами, и снижению при этом клиренса RAPP-A из кровотока [39].

Клинические исследования RAPP-A при стабильной стенокардии

Коронароангиографическое исследование у больных стабильной стенокардией показало, что уровни RAPP-A выше в крови у больных с многососудистым поражением и с так называемыми осложненными стенозами в коронарных артериях, а также значительной депрессией сегмента ST по данным ЭКГ [13,14,19]. Cosin-Sales et al. обнаружили повышенные уровни RAPP-A в крови у пациентов со стабильной стенокардией при множественном поражении коронарных артерий. На основании полученных данных было сделано предположение, что RAPP-A может играть роль индикатора наличия гемодинамически значимых стенозов в коронарных артериях у больных стабильной стенокардией [13,14].

Уровни концентрации RAPP-A в крови у больных стабильной стенокардией положительно коррелировали с показателями общей смертности [11]. Elesber

et al.[17] установили, что прогностическое значение PAPP-A не зависело от наличия традиционных факторов риска коронарного атеросклероза, величины фракции изгнания, а также наличия верифицированной ИБС. Более того, прогностическая связь между уровнями PAPP-A, развитием смерти или повторным ОКС была значительна даже после коррекции существующих факторов риска атеросклероза у больных стабильной стенокардией. Данные этого исследования позволяют рассматривать PAPP-A как независимый и информативный маркер риска повреждения атеросклеротической бляшки [3,22]. Пациенты с повышенными уровнями PAPP-A были значительно старше и гораздо чаще имели повышенное артериальное давление, по сравнению с пациентами с более низкими уровнями PAPP-A. Однако после коррекции традиционных факторов риска ИБС, PAPP-A был признан как независимый фактор риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Выявление повышенного уровня PAPP-A у больных стабильной стенокардией позволяет выявить лиц со средним и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [17].

Клинические исследования PAPP-A при атеросклеротическом поражении сонных артерий

У лиц без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, с гиперхолестеринемией, повышенный уровень PAPP-A оказался предиктором выявления атеросклеротических бляшек в сонных артериях с помощью ультразвукового исследования. Beaudoux et al. продемонстрировали, что у пациентов с бессимптомной дислипидемией наличие повышенного уровня PAPP-A в плазме крови связано с большей частотой выявления гиперэхогенных и изоэхогенных поврежденных атеросклеротических бляшек в сонных артериях. Таким образом, PAPP-A можно рассматривать как маркер эхогенных атеросклеротических поражений сонных артерий [7].

Уровень экспрессии PAPP-A значительно выше в поврежденных атеросклеротических бляшках сонных артерий, где определяется большое количество клеток воспаления. Было установлено, что основным источником PAPP-A в атеросклеротической бляшке являются моноциты/макрофаги, расположенные в ее покрывке и плечевой области. Выявлено, что в стабильных атеросклеротических бляшках сонных артерий определяется небольшое количество клеток воспаления, при этом только в небольшом количестве моноцитов/макрофагов обнаруживается экспрессия PAPP-A. В плазме крови пациентов, имеющих нестабильную атеросклеротическую бляшку в сонной артерии, уровень PAPP-A выше, по сравнению с пациентами со стабильными атеросклеротическими бляшками. Клиническая значимость определе-

ния повышенного уровня PAPP-A заключается в возможности немедленного выявления нестабильной атеросклеротической бляшки, а также группы пациентов с высоким риском развития острых цереброваскулярных событий [37]. Повышенный уровень PAPP-A в плазме крови у пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий является также предиктором высокого сердечно-сосудистого риска и возникновения атеротромботических событий в целом [7,18].

Были проведены ряд клинических исследований (NASCET, ECST, ACAS), в которых тяжесть стеноза сонной артерии рассматривали как основной фактор риска развития цереброваскулярных событий. Результаты исследований показали, что тяжелый стеноз сонной артерии не связан с высоким риском развития инсультов. Авторы пришли к выводу, что степень стеноза — не единственный фактор, на который следует ориентироваться при выявлении пациентов с высоким риском развития острых цереброваскулярных событий. Выявление других факторов риска развития острых цереброваскулярных событий при атеросклеротическом поражении сонных артерий, таких как маркеры воспаления и повреждения, имеют также большое значение [18,37].

Были проведены гистопатологические исследования атеросклеротических бляшек, полученных в результате оперативных вмешательств на сонных артериях у пациентов с клинической симптоматикой гипоперфузии головного мозга и без нее с целью выявления механизмов, лежащих в основе дестабилизации атеросклеротической бляшки. Было показано, что разрушение или изъязвление атеросклеротической бляшки в сонной артерии гораздо чаще наблюдается у пациентов с клиническими проявлениями гипоперфузии головного мозга, в отличие от пациентов, не имеющих таких симптомов. У пациентов с невыраженной клинической картиной гипоперфузии головного мозга обнаруживался гемодинамически незначимый тромбоз сонной артерии, а в атеросклеротических бляшках сонных артерий определялись кровоизлияния [37].

При обследовании пациентов с клинической симптоматикой гипоперфузии головного мозга были выявлены поврежденные атеросклеротические бляшки в просвете сонных артерий. При этом было выявлено высокое содержание PAPP-A в атеросклеротических бляшках и сниженный клиренс PAPP-A в крови, в сравнении с контрольной группой. Имела место вариабельность в уровнях экспрессии этого маркера в различных атеросклеротических бляшках. На основании этих данных было высказано предположение о различной инфильтрации атеросклеротической бляшки воспалительными клетками и разной биологической активности последних. Определение уровня PAPP-A в плазме крови как маркера повре-

ждения атеросклеротической бляшки в сонной артерии может выявить пациентов с высоким риском развития цереброваскулярных, а также сердечно-сосудистых событий среди всех пациентов со стенозом сонной артерии. Определение уровня PAPP-A имеет высокую практическую значимость, так как позволит выявлять атеросклеротические бляшки с высоким риском дестабилизации, что повысит качество ведения больных с ишемическим инсультом [7,18,37].

Уровень PAPP-A в плазме крови повышен при интракраниальных кровоизлияниях и при сочетании ИБС с ишемическим инсультом. Таким образом, повышение уровня PAPP-A может рассматриваться как маркер высокого риска развития осложнений атеросклеротического процесса различной локализации [18]. Уровень PAPP-A в крови выше у пациентов с атеросклерозом периферических артерий, который является показателем системного атеросклероза [33].

Литература

1. Панченко Е.П. Механизмы развития острого коронарного синдрома. Русск. мед. журн. 2000;8:359-360.
2. О.П. Шевченко, О.Д. Мишнев. Ишемическая болезнь сердца. Реафарм, Москва, 2005.
3. Шевченко А.О. Новые лабораторные маркеры ангиогенеза и повреждения атеросклеротической бляшки // Клиническая лабораторная диагностика-2006.-№6- С.23-50
4. Шевченко О.П., Орлова О.В., Казаков Э.Н. и др. Клиническое значение ассоциированного с беременностью протеина плазмы А (PAPP-A) при васкулопатии трансплантированного сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2008. — №5. — С. 23-28.
5. 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. — P.1022-1029
6. A. Bayes-Genis, C.A. Conover and R.S. Schwartz, The insulin-like growth factor axis. A review of atherosclerosis and restenosis // Circ Res; 2000, 86 — P. 125–130.
7. Beaudoux JL, Burc L, Imbert-Bismut F, Giral P, Bernard M, Bruckert E, Chapman MJ. 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.7–10.
8. Bunn R.C., Fowlkes J.L. Insulin-like growth factor binding protein proteolysis // Trends Endocrinol Metab;2003; 14. — P.176-181.
9. Ceska R, Stulc T, Zima T, et al. PAPP-A, a novel marker of unstable plaque, is not influenced by hypolipidemic treatment in contrast to // Atherosclerosis 2003;166. — P.195–196.
10. Cheryl A. Conover, Sean C. Harrington, and Laurie K. Bale Differential Regulation of Pregnancy Associated Plasma Protein-A in Human Coronary Artery Endothelial Cells and Smooth Muscle Cells Growth Horm // IGF Res.;2008; 18(3). — P.213–220.
11. Consuegra-Sanchez L, Petrovic I, Cosin-Sales J, et al. Prognostic value of circulating pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and proform of eosinophil major basic protein (pro-MBP) levels in patients with chronic stable angina pectoris // Clin Chim Acta. 2008; 391(1-2). — P.18-23.
12. Consuegra-Sanchez L, Fredericks S, Kaski JC. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and cardiovascular risk // Atherosclerosis; 2008, 12; P 123-126.
13. 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.
14. Cosin-Sales J, Kaski JC, Christiansen M et al. Relationship among pregnancy associated plasma protein-A levels, clinical characteristics, and coronary artery disease extent in patients with chronic stable angina pectoris // Eur Heart J. — 2005. — 26(20). — P.2093-2098.
15. Crea F, Andreotti F. Pregnancy associated plasma protein-A and coronary atherosclerosis: marker, friend or foe? // Eur Heart J, 2005;26. — P.2076-2076.
16. Dominguez-Rodriguez, P. Abreu-Gonzalez, M. Garcia-Gonzalez, et al. Circulating pregnancy-associated plasma protein A is not an early marker of acute myocardial infarction // Clin Biochem; 2004; 10; P102-106.
17. Elesber AA, Conover CA, Denktas AE, et al. Prognostic value of circulating pregnancy-associated plasma protein levels in patients with chronic stable angina // Eur Heart J. 2006;27(14). — P.1678-84.
18. Fialová L, Pilecková N, Bauer J, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A in patients with cerebrovascular diseases--a pilot study // Prague Med Rep. 2006;107(1). — P.37-45.
19. Hong MK, Mintz GS, Lee CW. Comparison of coronary plaque rupture between stable angina and acute myocardial infarction: a three-vessel intravascular ultrasound study in 235 patients // Circulation; 2004;110. — P.928-933.
20. Iversen KK, Teisner AS, Teisner B, et al. Pregnancy associated plasma protein A, a novel, quick, and sensitive marker in ST-elevation myocardial infarction // Am J Cardiol. 2008; 15;101(10). — P.1389-94.
21. Iversen KK, Teisner AS, Teisner B, et al. Pregnancy associated plasma protein A, a potential marker for vulnerable plaque in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome // Clin Biochem. 2009;42(9). — P.828-834.
22. Kavsak PA, Wang X, Henderson M, et al. PAPP-A as a marker of increased long-term risk in patients with chest pain // Clin Biochem. 2009;42(10-11). — P.1012-1018.
23. Khosravi J, Diamandi A, Krishna RG, et al. Pregnancy associated plasma protein-A: ultrasensitive immunoassay and determination in coronary heart disease // Clin Biochem 2002;35. — P. 531–538.
24. Lauzurica R, Pastor C, Bayés B, et al. Pretransplant inflammation: a risk factor for delayed graft function? // JNephrol; 2008; 21; P. 221-228.
25. Lauzurica R, Pastor C, Bayés B, et al. Pretransplant pregnancy-associated plasma protein-a as a predictor of chronic allograft nephropathy and posttransplant cardiovascular events // Transplantation. 2005; 27;80(10). — P.1441-1446.
26. Lee RT, Schoen FJ, Loree HM, et al. Circumferential stress and matrix metalloproteinase 1 in human coronary atherosclerosis: implications for plaque rupture // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1996.-16.- P.1070–1073.
27. Li WP, Gu FS, Jia SQ. Effects of C-reactive protein and tumor necrosis factor-alpha on mRNA expression of pregnancy-associated plasma protein-A in monocytes// Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2006.-34(12).- P.1117-21.

Заключение

Дестабилизация атеросклеротической бляшки зависит от баланса между факторами, усиливающими прочность бляшки, и факторами, способствующими ее повреждению. Результаты проведенных клинических исследований свидетельствуют, что содержание PAPP-A в поврежденных атеросклеротических бляшках в несколько раз выше, чем в стабильных. Предполагается, что PAPP-A может быть использован в качестве чувствительного маркера повреждения атеросклеротической бляшки, еще до развития клинических симптомов. Определение уровня PAPP-A может использоваться также для стратификации риска и оценки прогноза развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС. Вопрос о возможности и целесообразности внедрения его в клиническую практику может быть решен после проведения дальнейших проспективных исследований и получении данных о непосредственном участии PAPP-A в патогенезе атеросклероза.

28. Li X, Liu Q, Zhou T, et al. PAPP-A: a possible pathogenic link to the instability of atherosclerotic plaque // *Med Hypotheses*. 2008;70(3). — P.597-599.
29. Li XP, Zhou SH, Tang JJ, et al. Changes of plasma CD40L and PAPP-A in patients with acute coronary syndrome after the PCI operation // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2007;32(6). — P.1098-1101.
30. Li XP, Zhou SH, Tang JJ, et al. Association between plasma pregnancy-associated plasma protein a and restenosis after percutaneous coronary angioplasty // *Circ J*. 2008;72(5). — P.729-733.
31. Liu ZY, Zhang JY, Sun TW, et al. Levels of pregnancy-associated plasma protein A in patients with coronary artery disease // *Clin Invest Med*. 2008;31(2). — P.85-89.
32. 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. — P.1924-1926.
33. Mueller T, Dieplinger B, Poelz W, et al. Increased pregnancy-associated plasma protein-A as a marker for peripheral atherosclerosis: results from the Linz Peripheral Arterial Disease Study // *Clin Chem*. 2006 Jun;52(6):1096-103. Epub 2006 Apr 13. Links Comment in: *Clin Chem*. 2006;52(6). — P. 913-4.
34. Qin QP, Kokkala S, Lund J, et al. Molecular distinction of circulating pregnancy-associated plasma protein A in myocardial infarction and pregnancy // *Clin Chem* 2005;51. — P.75-83.
35. Qin QP, Wittfooth S, Pettersson K. Measurement and clinical significance of circulating PAPP-A in ACS patients // *Clin Chim Acta*. 2007; 1; 380(1-2). — P.59-67.
36. Rossen M, Iversen K, Teisner A, et al. Optimisation of sandwich ELISA based on monoclonal antibodies for the specific measurement of pregnancy-associated plasma protein (PAPP-A) in acute coronary syndrome // *Clin Biochem*. -2007.-40(7).-P.478-484.
37. Sangiorgi G, Mauriello A, Bonanno E et al. Pregnancy-associated plasma protein-a is markedly expressed by monocyte-macrophage cells in vulnerable and ruptured carotid atherosclerotic plaques: a link between inflammation and cerebrovascular events // *J Am Coll Cardiol*. — 2006. — 6;47(11). — P.2201-2211.
38. Shah PK, Galis ZS. Matrix metalloproteinase hypothesis of plaque rupture: players keep piling up but questions remain // *Circulation*. 2001;104. — P.1878-1880.
39. Terkelsen CJ, Oxvig C, Norgaard BL, et al. Temporal course of pregnancy-associated plasma protein-A in angioplasty-treated ST-elevation myocardial infarction patients and potential significance of concomitant heparin administration // *Am J Cardiol*. 2009; 1;103(1). — P. 29-35.
40. Wittfooth S, Qin QP, Lund J, et al. Immunofluorometric point-of-care assays for the detection of acute coronary syndrome-related noncomplexed pregnancy-associated plasma protein A // *Clin Chem*. 2006;52(9). —P. 1794-801.

Поступила 08/12 — 2010

© Коллектив авторов, 2011
Тел: (495) 452-33-06
E-mail: cardiolog82@list.ru

[Шевченко О.П. — д.м.н., профессор, Слесарева Ю.С. (*контактное лицо) — аспирант кафедры кардиологии, Шевченко А.О. — д.м.н., профессор].